



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

# haematologica

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

**LIX Congreso Nacional de la Sociedad Española  
de Hematología y Hemoterapia  
Málaga, 26-28 octubre 2017**

**ABSTRACT BOOK**

ISSN 0390-6071

Volume 102  
OCTOBER  
2017 | **s4**



***Editor-in-Chief***

Jan Cools (Leuven)

***Deputy Editor***

Luca Malcovati (Pavia)

***Managing Director***

Antonio Majocchi (Pavia)

***Associate Editors***

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

***Assistant Editors***

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

***Editorial Board***

Omar I. Abdel-Wahab (New York); Jeremy Abramson (Boston); Paolo Arosio (Brescia); Raphael Bejar (San Diego); Erik Berntorp (Malmö); Dominique Bonnet (London); Jean-Pierre Bourquin (Zurich); Suzanne Cannegieter (Leiden); Francisco Cervantes (Barcelona); Nicholas Chiorazzi (Manhasset); Oliver Cornely (Köln); Michel Delforge (Leuven); Ruud Delwel (Rotterdam); Meletios A. Dimopoulos (Athens); Inderjeet Dokal (London); Hervé Dombret (Paris); Peter Dreger (Hamburg); Martin Dreyling (München); Kieron Dunleavy (Bethesda); Dimitar Efremov (Rome); Sabine Eichinger (Vienna); Jean Feuillard (Limoges); Carlo Gambacorti-Passerini (Monza); Guillermo Garcia Manero (Houston); Christian Geisler (Copenhagen); Piero Giordano (Leiden); Christian Gisselbrecht (Paris); Andreas Greinacher (Greifswald); Hildegard Greinix (Vienna); Paolo Gresele (Perugia); Thomas M. Habermann (Rochester); Claudia Haferlach (München); Oliver Hantschel (Lausanne); Christine Harrison (Southampton); Brian Huntly (Cambridge); Ulrich Jaeger (Vienna); Elaine Jaffe (Bethesda); Arnon Kater (Amsterdam); Gregory Kato (Pittsburg); Christoph Klein (Munich); Steven Knapper (Cardiff); Seiji Kojima (Nagoya); John Koreth (Boston); Robert Kralovics (Vienna); Ralf Küppers (Essen); Ola Landgren (New York); Peter Lenting (Le Kremlin-Bicêtre); Per Ljungman (Stockholm); Francesco Lo Coco (Rome); Henk M. Lokhorst (Utrecht); John Mascarenhas (New York); Maria-Victoria Mateos (Salamanca); Simon Mendez-Ferrer (Madrid); Giampaolo Merlini (Pavia); Anna Rita Migliaccio (New York); Mohamad Mohty (Nantes); Martina Muckenthaler (Heidelberg); Ann Mullally (Boston); Stephen Mulligan (Sydney); German Ott (Stuttgart); Jakob Passweg (Basel); Melanie Percy (Ireland); Rob Pieters (Utrecht); Stefano Pileri (Milan); Miguel Piris (Madrid); Andreas Reiter (Mannheim); Jose-Maria Ribera (Barcelona); Stefano Rivella (New York); Francesco Rodeghiero (Vicenza); Richard Rosenquist (Uppsala); Simon Rule (Plymouth); Claudia Scholl (Heidelberg); Martin Schrappe (Kiel); Radek C. Skoda (Basel); Gérard Socié (Paris); Kostas Stamatopoulos (Thessaloniki); David P. Steensma (Rochester); Martin H. Steinberg (Boston); Ali Taher (Beirut); Evangelos Terpos (Athens); Takanori Teshima (Sapporo); Pieter Van Vlierberghe (Gent); Alessandro M. Vannucchi (Firenze); George Vassiliou (Cambridge); Edo Vellenga (Groningen); Umberto Vitolo (Torino); Guenter Weiss (Innsbruck).

***Editorial Office***

Simona Giri (Production & Marketing Manager), Lorella Ripari (Peer Review Manager), Paola Cariatì (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



**Are you ready to  
change lives worldwide  
by investing in the future  
of hematology?**

**BECOME AN EHA FRIEND**

## About EHA

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

We work towards a world without blood disorders by:

### **Connecting hematologists worldwide**

EHA is the largest Europe-based organization that brings together all medical professionals, researchers and scientists with an active interest in hematology. We have more than 4,000 members from 100 countries and work with a vast network of national societies. Our annual congress is attended by more than 10,000 individuals with an interest in hematology who meet and learn together.

### **Harmonizing hematology education**

EHA is one of the largest international, independent providers of hematology education. A comprehensive and integral curriculum forms the basis of our Medical Education Program. Through this program, professionals acquire state-of-the-art knowledge by various means, such as an online learning platform, educational meetings and a European Hematology Exam.

### **Supporting career development**

To accelerate the careers of junior scientists, EHA provides research grants and training programs for basic, translational, and clinical researchers in the field of malignant and non-malignant hematology. EHA also honors the contribution of outstanding physicians and scientists for the advancement of hematology through awards.

### **Advocating the interests of hematologists and hematology**

EHA represents hematology and hematologists in the European political and policy arena to achieve more and better research funding opportunities, improve regulation, increase the availability and affordability of medicines, and harmonize education and training of hematologists.

**Are you looking for unique collaborations, mentorship, and excellent education? Is raising a voice for hematology in Europe important to you? Be part of the EHA community!**

For more information, please visit [ehaweb.org](http://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 2017 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.

# From EHA-CME to EBAH

Fueled by the rapid progress in medical science and spectacular advances in technology and bioengineering made over the last decades, the specialization of hematology is a strong and rapidly evolving scientific and medical discipline.

Hence it is essential to ensure that hematologists attend high-quality educational programs. In response to this need, the European Council for Accreditation in Hematology (ECAH) was established in 2003, funded by the European Commission. Following the completion of the ECAH project, the EHA-CME Unit was then established in 2005 and has been accrediting high quality educational events ever since.

In over 10 years of continuous efforts to promote high standards and high quality in CME practices in hematology, we have constantly worked on further developing ourselves. And now the time has come to update our name so that it reflects more clearly the accreditation role we take on in the hematological community.

We are proud to announce the change from EHA-CME Unit to the **European Board for Accreditation in Hematology (EBAH)**. We believe this name reflects our activities better and it is also in line with other specialty accreditation boards in Europe.

With strict guidelines and thorough review that considers the specificities in the hematology field, we have gained high level expertise and efficient procedures. EBAH supports hematologists in making the choice of which educational activities to participate in.

Hematology is a lively and fast-growing medical specialty which we are proud to continue to support.

*EBAH - Stay on course with your professional development!*

*Note: system log-in remains the same*

**EBAH**

Koninginnegracht 12b  
2514 AA The Hague  
The Netherlands

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

TELEPHONE

+31(0)70 30 20 099

EMAIL

[info@ebah.org](mailto:info@ebah.org)



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

**CONNECTING**  
hematologists  
worldwide

**ADVOCATING**  
the interests  
of hematologists  
and hematology

**Towards a  
world without  
blood disorders**

**SUPPORTING**  
career  
development

**HARMONIZING**  
hematology  
knowledge

EHA, powered by you!



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

EHASWG  
SCIENTIFIC WORKING GROUPS

## EHA-SWG SCIENTIFIC MEETING

SAVE THE  
DATE!

# Shaping the future of mesenchymal stromal cells therapy

**Dates:** November 23-25, 2017

**Location:** TBC

**Organized by:**

EHA Scientific Working Group on  
Mesenchymal stromal cells

**Chair:**

WE Fibbe

**Co-chairs:**

F Dazzi, K Le Blanc

**Topics:**

- Basic developmental biology of MSC and their role in immune regulation
- Mechanisms of MSC immune regulation
- Potency assay design
- Technological development
- Clinical trial results with MSC
- Clinical issues
- Regulatory and ethical aspects of clinical trials using MSC

[ehaweb.org](http://ehaweb.org)



# Are you ready to change lives worldwide by investing in the future of hematology?

**BECOME AN EHA FRIEND BY DONATING TO THE EHA FRIENDS' FUND!**

**EHA Friends' Fund is established to support the EHA's Career Development and research programs.**

The funds raised will be dedicated to EHA's continuing educational and research programs in order to support young researchers in pursuing their career goals.

The research grants will be given annually to support starting investigators (post-doctorate) expand their knowledge and expertise in hematology and stem cell research by traveling to other labs and participating in current studies or learning specific techniques.

We need your support today to make a change!

Your donation can be vital to the expansion of EHA's Career Development and Research Programs, as well as improve the condition of many patients with blood disorders.

**Together, we can change the lives of many and make greater strides in treatment and prevention. Visit [ehaweb.org](http://ehaweb.org) and donate today!**



To donate, please visit [ehaweb.org](http://ehaweb.org)



**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.  
2016 JCR impact factor = 7.702

**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.**

**LIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia  
Málaga, España, 26-28 de octubre, 2017**

**COMITÉ ORGANIZADOR**

**PRESIDENTA**

*Ana Isabel Heiniger Mazo*

**VICEPRESIDENTA**

*M.<sup>a</sup> Eva Mingot Castellano*

**VOCALES**

*Alicia Bailén García*

*Manuel Barrios García*

*Concepción Bethancourt Mateos*

*Rosario Butrón Vila*

*M.<sup>a</sup> Ángeles Cuesta Casas*

*Antonio Jiménez Velasco*

*M.<sup>a</sup> José Moreno Rico*

*Manuel Isidro Muñoz Pérez*

*Silvia Negri Arjona*

*Macarena Ortiz Pareja*

*M.<sup>a</sup> Ángeles Palomo Bravo*

*M.<sup>a</sup> Jesús Pascual Cascón*

*Inmaculada Pérez Fernández*

*M.<sup>a</sup> Paz Queipo de Llano Temboury*

*José Joaquín Ruiz Arredondo*

*Pedro Luis Ruiz Sánchez*

*Isabel Vidales Mancha*

**ABSTRACT BOOK**

**LIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia**  
Málaga, España, 26-28 de octubre, 2017

**COMITÉ CIENTÍFICO**

**PRESIDENTA**

*M.ª Victoria Mateos Manteca*

**VICEPRESIDENTE**

*Ramón Lecumberri Villamediana*

**PRESIDENTA DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SEHH**

*M.ª Victoria Mateos Manteca*

**VOCALES**

*Pere Barba Suñol*

*Teresa Bernal del Castillo*

*Francesc Bosch Albareda (coordinador del programa educacional)*

*Jorge Gayoso Cruz*

*M.ª Teresa Gómez Casares*

*Antonio Jiménez Velasco*

*Alejandro Martín García-Sancho*

*Guillermo Martín Núñez*

*Carolina Moreno Atanasio*

*Enrique Ocio San Miguel*

*José M.ª Raya Sánchez*

*Joaquín Sánchez García*

*Fermín Sánchez Guijo*

*Marta Torrabadella de Reynoso*

**PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SETH**

*Ramón Lecumberri Villamediana*

**VOCALES**

*Pere Domènech Santasusana*

*José Ramón González Porras*

*José Hermida Santos*

*José Mateo Arranz (coordinador del programa educacional)*

*M.ª Eva Mingot Castellano*

*José Rivera Pozo*

**ABSTRACT BOOK**

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

Málaga, España, 26-28 de octubre, 2017

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEHH

### *PRESIDENTE*

*Jorge Sierra Gil*

### *VICEPRESIDENTE 1.º*

*Pascual Marco Vera*

### *VICEPRESIDENTE 2.º*

*Ramón García Sanz*

### *SECRETARIA GENERAL*

*Carmen García Insausti*

### *SECRETARIO ADJUNTO*

*Domingo Borrego García*

### *TESORERO*

*Rafael Martínez Martínez*

### *CONTADOR*

*Cristina Pascual Izquierdo*

### *VOCALES*

*Carlos Solano Vercet*

*Joaquín Sánchez García*

*José Ángel Hernández Rivas*

*Valentín Cabañas Perianes*

*José Tomás Navarro*

*Ana Batlle López*

*Ángela Figuera Álvarez*

*M.ª Teresa Molero Labarta*

## *EXPRESIDENTES DE LA SEHH*

*José M.ª Moraleda Jiménez*  
*Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla*  
*Evarist Feliu Frasnado*  
*Luis Hernández Nieto*  
*Vicente Vicente García*  
*Eduardo Rocha Hernando*  
*Juan M. Rodríguez Fernández*  
*José M.ª Fernández Rañada*  
*Manuel Giralt Raichs*  
*Miquel Rutllant Banyeres*  
*Antonio López Borrasca*

*Agustín Ríos González*  
*Ricardo Castillo Cofiño*  
*Julio Outeriño Hernanz*  
*Juan Maldonado Eloy-García*  
*Ciril Rozman Borstnar*  
*Antonio Raichs Solé*  
*José Sánchez Fayos*  
*Gonzalo Díaz de Iraola*  
*Jerónimo Fovrteza Bover*  
*Pedro Farreras Valentí*  
*Agustín Aznar Gerner*

**LIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia  
Málaga, España, 26-28 de octubre, 2017**

**JUNTA DIRECTIVA DE LA SETH**

**PRESIDENTE**

*José A. Páramo Fernández*

**VICEPRESIDENTE**

*Javier Corral de la Calle*

**VICEPRESIDENTE**

*Víctor Jiménez Yuste*

**SECRETARIO**

*José Mateo Arranz*

**TESORERA**

*Pere Domènech Santasusana*

**VOCALES**

*Pilar Medina Badenes*

*Dolors Tàssies Penella*

*Silvia Navarro Rosales*

*Antonio Moscardó Martínez*

*Josune Orbe Lopategui*

*M.<sup>a</sup> Eva Mingot Castellano*

*José Ramón González Porras*

**EXPRESIDENTES DE LA SETH**

*Vicente Vicente García*

*Pascual Marco Vera*

*Justo Aznar Lucea*

*Franciso Javier Batlle Fonrodona*

*Antonio López Borrasca*

*Fernando Martínez Brotons*

*Carlos Villaverde Grote*

*Miquel Rutllant Bañeres*

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

## Málaga, España, 26-28 de octubre, 2017

### SESIÓN PLENARIA

session 1.	SP-001.	Linfomas . . . . .	1
session 2.	SP-002.	Tratamientos Antitrombóticos . . . . .	2
session 3.	SP-003.	Gammapatías Monoclonales . . . . .	3
session 4.	SP-004.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos . . . . .	4
session 5.	SP-005.	Tratamientos Antitrombóticos . . . . .	5
session 7.	SP-006.	Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular . . . . .	7

### ORAL PRESENTATION

session 1.	CO-001-CO-024.	Gammapatías Monoclonales . . . . .	9
session 2.	CO-025-CO-033.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos . . . . .	21
session 3.	CO-034-CO-042.	Eritropatología . . . . .	27
session 4.	CO-043-CO-051.	Síndromes Mielodisplásicos . . . . .	32
session 5.	CO-052-CO-066.	Linfomas . . . . .	38
session 6.	CO-067-CO-070.	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune . . . . .	49
session 7.	CO-071-CO-075.	Terapia Celular . . . . .	51
session 8.	CO-076-CO-101.	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos . . . . .	54
session 9.	CO-102-CO-115.	Leucemias Agudas . . . . .	72
session 10.	CO-116-CO-118.	Laboratorio Básico y Automatización en Hematología . . . . .	82
session 11.	CO-119-CO-121.	Banco de Sangre y Práctica Transfusional . . . . .	84
session 12.	CO-122-CO-125.	Miscelánea . . . . .	85
session 13.	CO-126-CO-130.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos . . . . .	88

### PÓSTER

session 1.	PC-001-PC-039.	Gammapatías Monoclonales . . . . .	92
session 2.	PC-040-PC-066.	Banco de Sangre y Práctica Transfusional . . . . .	111
session 3.	PC-067-PC-089.	Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular . . . . .	126
session 4.	PC-090-PC-119.	Eritropatología . . . . .	140
session 5.	PC-120-PC-139.	Laboratorio Básico y Automatización en Hematología . . . . .	154
session 6.	PC-140-PC-143.	Leucemias . . . . .	164
session 7.	PC-144-PC-168.	Leucemias Agudas . . . . .	166
session 8.	PC-169-PC-219.	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos . . . . .	180
session 9.	PC-220-PC-252.	Linfomas . . . . .	213
session 10.	PC-253-PC-280.	Miscelánea . . . . .	234
session 11.	PC-281-PC-290.	Gestión y Organización . . . . .	249
session 12.	PC-291-PC-297.	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune . . . . .	254
session 13.	PC-298-PC-299.	Insuficiencia Medular . . . . .	258
session 14.	PC-300-PC-319.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos . . . . .	259
session 15.	PC-320-PC-329.	Síndromes Mielodisplásicos . . . . .	271
session 16.	PC-330-PC-354.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos . . . . .	276

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

## Málaga, España, 26-28 de octubre, 2017

### **PUBLICACIÓN**

session 1.	PB-001-PB-010.	Gammapatías Monoclonales . . . . .	290
session 2.	PB-011-PB-018.	Banco de Sangre y Práctica Transfusional . . . . .	295
session 3.	PB-019-PB-034.	Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular . . . . .	299
session 4.	PB-035.	Eritropatología . . . . .	308
session 5.	PB-036-PB-038.	Insuficiencia Medular . . . . .	308
session 6.	PB-039-PB-040.	Laboratorio Básico y Automatización en Hematología . . . . .	310
session 7.	PB-041-PB-043.	Leucemias . . . . .	311
session 8.	PB-044-PB-056.	Leucemias Agudas . . . . .	314
session 9.	PB-057-PB-065.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos . . . . .	322
session 10.	PB-066-PB-067.	Síndromes Mielodisplásicos . . . . .	327
session 11.	PB-068-PB-079.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos . . . . .	329
session 12.	PB-080-PB-081.	Terapia Celular . . . . .	335
session 13.	PB-082-PB-087.	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos . . . . .	337
session 14.	PB-088-PB-090.	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune . . . . .	340
session 15.	PB-091-PB-110.	Linfomas . . . . .	342
session 16.	PB-111-PB-134.	Miscelánea . . . . .	354

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

## Málaga, España, 26-28 de octubre, 2017

### SESIÓN PLENARIA

#### Linfomas

##### SP-001

#### DETECCIÓN DE INSERCIONES CRÍPTICAS DE ENHANCERS DE INMUNOGLOBULINAS EN LOS GENES CCND2 Y CCND3 EN LINFOMAS DE CÉLULAS DEL MANTO CICLINA D1-NEGATIVOS

Bea S.<sup>1</sup>, Martín García D.<sup>1</sup>, Navarro A.<sup>1</sup>, Clot G.<sup>1</sup>, Ribera Cortada I.<sup>2</sup>, Rymkiewicz G.<sup>3</sup>, De Leval L.<sup>4</sup>, Rosenwald A.<sup>5</sup>, Ferry J.<sup>6</sup>, Fu K.<sup>7</sup>, Delabie J.<sup>8</sup>, Weisenburger D.<sup>9</sup>, O'Connor S.J.<sup>10</sup>, Swerdlow S.H.<sup>11</sup>, Espinet B.<sup>12</sup>, Matutes E.<sup>13</sup>, Siebert R.<sup>2</sup>, Ott G.<sup>14</sup>, Quintanilla Martínez L.<sup>15</sup>, Jaffe E.S.<sup>16</sup>, López Otín C.<sup>17</sup>, Puente X.S.<sup>18</sup>, Campo E.<sup>18</sup>, Salaverria I.<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, CIBERONC, Spain, <sup>2</sup>Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>The Maria Skłodowska-Curie Institute - Oncology Center, Warsaw, Poland, <sup>4</sup>Institut de Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland, <sup>5</sup>University of Würzburg, and Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Würzburg, Germany, <sup>6</sup>Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA, <sup>7</sup>University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA, <sup>8</sup>University of Toronto and Oslo University Hospital, Oslo, Norway, <sup>9</sup>VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, <sup>10</sup>HMDS Laboratory, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, St James's Institute of Oncology, Leeds, UK, <sup>11</sup>University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA, <sup>12</sup>IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain, <sup>13</sup>Institute of Human Genetics, University of Ulm, Ulm, Germany, <sup>14</sup>Robert-Bosch-Krankenhaus, and Dr. Margarete Fischer-Bosch Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart, Germany, <sup>15</sup>Institute of Pathology, Eberhard-Karls-University of Tübingen, Tübingen, Germany, <sup>16</sup>Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA, <sup>17</sup>Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain, <sup>18</sup>Hospital Clinic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, CIBERONC, Spain

**Introducción:** Recientemente se ha identificado un subgrupo de pacientes de linfoma de células del manto ciclina D1-negativo (LCM ciclina D1<sup>-</sup>), y en aproximadamente la mitad de estos casos se han detectado reordenamientos y sobreexpresión del gen CCND2 como mecanismo alternativo a la translocación de ciclina D1. Sin embargo, las alteraciones genéticas primarias en estos linfomas son aún poco conocidas.

**Objetivos:** Nos planteamos identificar los posibles mecanismos potenciales que conllevan a la patogénesis de los LCM ciclina D1<sup>-</sup>.

**Métodos:** Investigamos una serie de 66 pacientes de LCM ciclina D1<sup>-</sup>/SOX11<sup>+</sup> mediante una combinación de técnicas, incluyendo hibridación *in situ* fluorescente (FISH), microarrays de expresión y de copia génica, y tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS), estudiando 4 genomas enteros con librerías mate-pair, un genoma entero con librerías paired-end y tres exomas.

**Resultados:** Prácticamente todos los casos de LCM ciclina D1<sup>-</sup> (57/58, 98%) mostraron sobreexpresión de otras ciclinas de la fase G1/S: CCND2 en 62%, CCND3 en 21%, y una sobreexpresión moderada de CCNE1 y CCNE2 en 11% de los casos. Los reordenamientos de CCND2 se detectaron mediante FISH en 25/36 casos (69%) con sobreexpresión de CCND2, mientras que en el resto de los casos, así como en los casos con sobreexpresión de CCND3 no se identificaron reordenamientos de CCND2, CCND3 o inmunoglobulinas (IG) mediante sondas break-apart.

Con la combinación de técnicas de NGS detectamos inserciones crípticas del enhancer de las cadenas ligeras de las IG (2 IGK y 1 IGL) cerca de CCND3 en 3 de casos con sobreexpresión de CCND3, que fueron validados mediante secuenciación Sanger y FISH con sondas diseñadas específicamente. Además, usando estas sondas, detectamos yuxtaposiciones crípticas de IGK en los genes CCND3 y CCND2 en otros 6 y 3 casos, respectivamente. El análisis del genoma completo de uno de los casos sin sobreexpresión de CCND2 ni CCND3 mostró 42 alteraciones estructurales, 24 alteraciones de copia génica, y 30 mutaciones. Sin embargo, no pudimos detectar ningún evento primario implicando ninguna de las ciclinas G1/S o los genes IG. Analizamos los perfiles de alteraciones genómicas de 47 LCM ciclina D1<sup>-</sup> y observamos que son altamente complejos y muy similares a los LCM convencionales D1<sup>+</sup>/SOX11<sup>+</sup>.

**Conclusiones:** En, hemos identificado nuevas inserciones crípticas de las regiones del enhancer de las cadenas ligeras de las IG en los genes CCND2 y CCND3, no detectables mediante citogenética o sondas break-apart. En total, 70% y 18% presentan reordenamiento y/o sobreexpresión de CCND2 y CCND3, respectivamente, mientras que el 6% muestra sobreexpresión de CCNE1 y CCNE2 sin reordenamiento genético identificado. La detección de los reordenamientos de CCND2/D3 con sondas adecuadas o la detección de niveles elevados de mRNA de expresión de estos genes, junto con la expresión de SOX11, representan una herramienta diagnóstica útil para la detección de los LCM ciclina D1<sup>-</sup> y además nos proporcionan nuevas perspectivas de la patogénesis de este subgrupo raro de linfomas.

**Financiamiento:** FIS-ISCIPII PI14/00571, La Marató TV3-Cancer/2013410, SAF2015-64885-R, Generalitat de Catalunya 2013-SGR-378, 2013-SGR-0795, Fondos FEDER y CERCA program.

## Tratamientos Antitrombóticos

### SP-002

#### PREDICCIÓN A LARGO PLAZO DEL RIESGO DE ICTUS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR: COMPARACIÓN DE LAS ESCALAS ABC-STROKE Y CHA2DS2-VASc

Rivera Caravaca J.M.<sup>1</sup>, Esteve Pastor M.A.<sup>2</sup>, Valdés M.<sup>2</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Lip G.Y.H.<sup>3</sup>, Marín F.<sup>4</sup>, Roldán V.<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España., <sup>2</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBER-CV, Murcia, España., <sup>3</sup>Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, United Kingdom, <sup>4</sup>y Aalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark

**Introducción:** Los pacientes con fibrilación auricular (FA) tienen un riesgo incrementado de ictus, pero este riesgo no es homogéneo y depende a su vez de la presencia de otros factores de riesgo. Los más comunes están incluidos en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, que ayuda a seleccionar los pacientes que necesitan terapia con anticoagulantes orales. Desde hace años, se viene estudiando el papel de los biomarcadores en el riesgo de ictus en la FA. Recientemente, la escala ABC-stroke (edad, biomarcadores [NT-proBNP y troponina T de alta sensibilidad] e historia clínica [ictus previo]) ha sido propuesta para predecir el ictus en la FA. Sin embargo esta escala deriva del ensayo clínico ARISTOTLE, con un seguimiento clínico corto, y no ha sido validada en pacientes del “mundo real”. En el presente estudio hemos comparado por primera vez la capacidad predictiva a largo plazo de la escala ABC-stroke con la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, en una cohorte de pacientes con FA del mundo real.

**Tabla 1.** Distribución de los ictus isquémicos según categorías de riesgo de ictus.

Categoría de riesgo	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc		ABC-stroke	
	N (%)	tasa anual (%/año)	N (%)	tasa anual (%/año)
<b>A los 3.5 años</b>				
<b>Ictus isquémicos (N = 58)</b>				
Riesgo bajo	0 (0,0)	0	1 (1,7)	0,54
Riesgo moderado	1 (1,7)	0,58	16 (27,6)	0,96
Riesgo elevado	57 (98,3)	1,55	41 (70,7)	2,03
<b>A los 6.5 años</b>				
<b>Ictus isquémicos (N = 114)</b>				
Riesgo bajo	0 (0,0)	0	1 (0,9)	0,30
Riesgo moderado	1 (0,9)	0,31	35 (30,7)	1,10
Riesgo elevado	113 (99,1)	1,64	78 (68,4)	2,06

**Métodos:** Se incluyeron de manera consecutiva 1125 pacientes con FA, estables en terapia con AVK (INR 2,0-3,0) durante al menos 6 meses previos. En la inclusión se evaluaron los niveles de troponina T de alta sensibilidad y de NT-proBNP. Se calculó la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y mediante el diseño de una calculadora informática se calculó la puntuación de la escala ABC-stroke. Se registraron los ictus isquémicos durante un periodo de 6,5 años (RIQ 4,3-7,9).

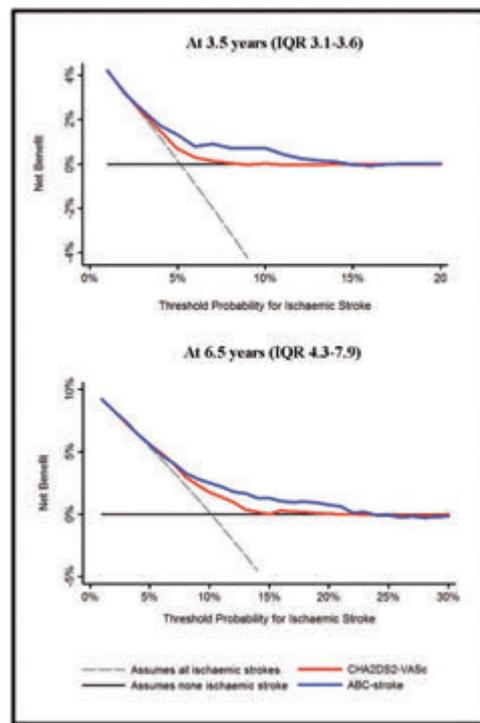
**Resultados:** Las puntuaciones medianas de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y ABC-stroke fueron 4 (IQR 3-5) y 9,1 (IQR 7,3-11,3), respectivamente. A los 6,5 años, 114 pacientes sufrieron un ictus isquémico (1,55%/año). De éstos, el 99,1% eran pacientes de “alto riesgo” según CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, mientras que según ABC-stroke el 68,4% eran de alto riesgo (Tabla 1). Solo 1 paciente categorizado como riesgo “bajo-moderado” según CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sufrió un ictus isquémico a los 6,5 años (0,31%/año). Sin embargo, con la escala ABC-stroke, 36 pacientes con riesgo “bajo-

moderado” sufrieron un ictus (1,1%/año). Así, a los 6,5 años, el 6,64% de los pacientes categorizados con riesgo “bajo-moderado” con ABC-stroke sufrieron ictus isquémicos, mientras que solo el 1,59% de los pacientes con riesgo “bajo-moderado” CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc lo sufrieron. El estadístico-c de la escala ABC-stroke a los 3,5 años de seguimiento fue significativamente superior al de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (0,663 vs. 0,600; p=0,046), pero a los 6,5 años ambos fueron no estadísticamente diferentes. El índice integrado de la discriminación (IDI) mostró una leve mejoría (<2%) en la sensibilidad con la escala ABC-stroke. La mejoría neta de la reclasificación (NRI) de la escala ABC-stroke respecto a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc no fue significativamente diferente a los 3,5 años, e incluso mostró una significativa reclasificación negativa a los 6,5 años (-5,3%; p<0,001) (Tabla 2). Las curvas de decisión no mostraron una marcada mejoría en la utilidad clínica de la ABC-stroke sobre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Figura 1).

**Tabla 2.** Estadístico-c de las curvas ROC, comparación de curvas ROC, IDI y NRI de ABC-stroke en comparación con CHA2DS2-VASc a los 3.5 y 6.5 años.

	Estadístico-c	IC 95%	p	Estadístico Z*	p*	IDI	p	NRI	p
<b>A los 3.5 años</b>									
ABC-stroke	0,663	0,634-0,690	<0,001	1,998	0,046	0,019	0,002	0,002	0,903
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,600	0,567-0,625	<0,001						
<b>A los 6.5 años</b>									
ABC-stroke	0,662	0,633-0,690	<0,001	1,574	0,116	0,019	0,002	-0,053	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,620	0,590-0,648	<0,001						

IC = intervalo de confianza; IDI = mejoría integrada de la discriminación (integrated discriminatory improvement); NRI = mejoría de la reclasificación neta (net reclassification improvement). \*Ve la comparación del estadístico-c.



**Figura 1.** Curvas de decisión de las escalas ABC-stroke y CHA2DS2-VASc. Este análisis muestra la utilidad clínica de cada escala basándose en un continuo de potenciales umbrales de probabilidad para el ictus isquémico (eje x) y el beneficio neto de utilizar cada modelo para estratificar a los pacientes en riesgo (eje y) en relación con asumir que ningún paciente tendrá un ictus isquémico.

**Conclusiones:** En pacientes con FA anticoagulados, la nueva escala ABC-stroke no ofrece una significativa mejoría predictiva en comparación con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en un periodo largo de seguimiento. La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc identifica de manera más correcta a los pacientes de ‘bajo riesgo’ que la escala ABC-stroke.

*Financiamento: Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI13/00543 and P14/00253), Fundación Séneca (19245/PI/14) y el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB16/AP/01/06). José Miguel Rivera Caravaca ha recibido una beca de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia para la realización de breves estancias formativas internacionales, donde ha desarrollado parte del análisis del presente trabajo.*

## Gammopatías Monoclonales

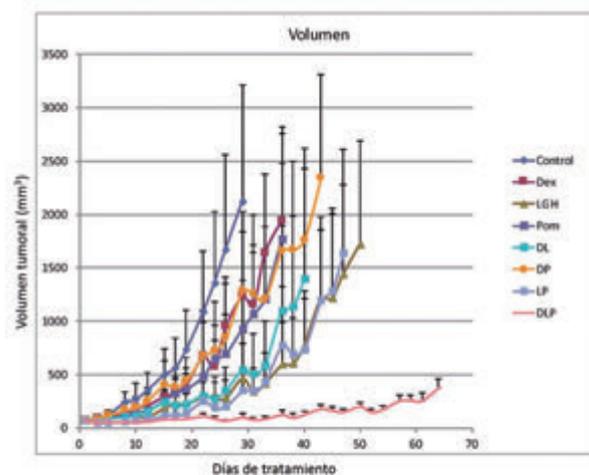
### SP-003

#### EL PAN-INHIBIDOR DE PIM KINASAS, PIM447, POTENCIA EL EFECTO DE POMALIDOMIDA Y DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE

Paño T.<sup>1</sup>, San Segundo L.<sup>2</sup>, Hernández García S.<sup>1</sup>, González Méndez L.<sup>2</sup>, Algarín E.M.<sup>1</sup>, López Iglesias A.A.<sup>2</sup>, Mogollón P.<sup>1</sup>, Martín Sánchez M.<sup>2</sup>, Díaz Tejedor A.<sup>1</sup>, Gutiérrez N.<sup>2</sup>, Mateos M.V.<sup>1</sup>, Garayoa M.<sup>2</sup>, Ocio Enrique M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC), Salamanca, <sup>2</sup>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca

**Introducción:** Las PIM kinasas, una familia de serina/treonina kinasas, han sido propuestas como nuevas dianas terapéuticas en el mieloma múltiple (MM). Nuestro grupo ha demostrado recientemente que el pan-inhibidor de PIM kinasas, PIM447, presenta un efecto dual en MM, al reducir tanto la proliferación de la célula tumoral como la lesión ósea, y que este fármaco es muy sinérgico con distintos fármacos antimieloma. Puesto que las combinaciones de fármacos orales resultan particularmente atractivas en la clínica, y dado que la combinación de pomalidomida y dexametasona se ha convertido en la piedra angular de combinaciones con nuevos fármacos, en este trabajo se ha profundizado en la eficacia y el mecanismo de la asociación de PIM447 con dicho estándar de tratamiento.



**Figura 1.** Efecto in vivo de la triple combinación PIM447 + pomalidomida + dexametasona en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID. LGH=PIM447; Dex=dexametasona; Pom=pomalidomida.

### Figura 1.

**Métodos:** El efecto de la combinación triple sobre la viabilidad y el ciclo celular de líneas celulares de MM se evaluó mediante ensayo de MTT y estudios de citometría. Los índices de combinación (CI) se calcularon con el software Calcsyn. La captación celular de glucosa se analizó con el análogo fluorescente 2-NBDG. El mecanismo de acción se exploró mediante western blot y qPCR. Finalmente, la eficacia de la combinación se evaluó in vivo en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID.

**Resultados:** La combinación triple PIM447 + pomalidomida + dexametasona mostró un potente sinergismo (CI <0,3) en las líneas MM1S y RPMI-8226. La reducción de la viabilidad celular promovida por esta combinación se acompañó de la parada del ciclo celular en fase G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>, y de un aumento de la apoptosis observada por citometría y confirmada mediante western blot por el procesamiento de caspasa 3 y PARP. La triple combinación redujo los niveles de p-S6RP y p-4EBP1 de forma más marcada que las combinaciones dobles, sugiriendo que la inhibición de mTORC1 es uno de los efectos responsables de la sinergia. Además, los niveles de hexokinasa II, la enzima que cataliza el primer paso de la glicólisis y una de las dianas descritas de mTORC1, disminuyeron tanto a nivel transcriptómico como proteico. Asimismo, la triple combinación promovió una disminución en la captación del análogo fluorescente de

la glucosa 2-NBDG. Estos cambios sugieren un efecto sobre el metabolismo glucídico de la célula de mieloma, afectando al efecto *Warburg*. Finalmente, los experimentos in vitro fueron confirmados en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID donde se observó que la triple combinación controló de forma más clara el crecimiento tumoral que los tratamientos individuales y las combinaciones dobles (Figura 1). Esto se tradujo en una mayor mediana de supervivencia con la triple combinación (113 días) respecto a las combinaciones dobles PIM447 + pomalidomida (64 días), PIM447 + dexametasona (64 días) y pomalidomida + dexametasona (52 días) (Log Rank, p<0.004) (Figura 2).

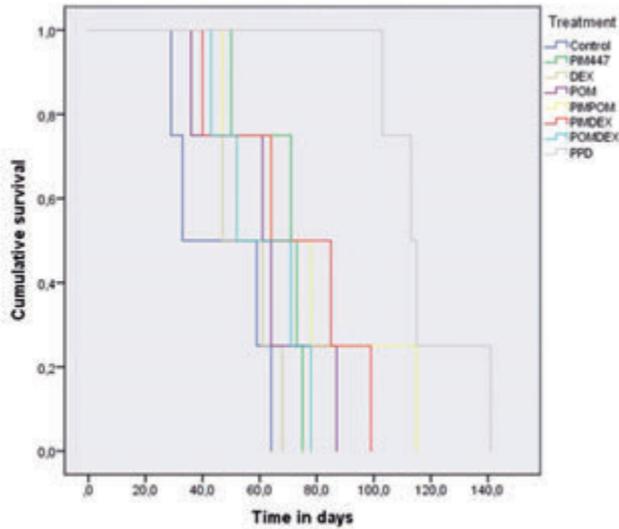


Figura 2. Curva Kaplan-Meier de supervivencia en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID.

Figura 2.

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que PIM447 potencia de forma importante a pomalidomida y dexametasona en diferentes modelos pre-clínicos de MM. Estos estudios representan la base para un potencial ensayo clínico con esta potente combinación oral para pacientes con mieloma.

## Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

### SP-004

#### EL POLIMORFISMO RS2431697 DE MIR-146A ES UN MARCADOR PRECOZ DE PROGRESIÓN A MIELOFIBROSIS SECUNDARIA: NUEVA REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA SEÑALIZACIÓN JAK2/STAT3

Ferrer Marín F.<sup>1</sup>, Arroyo A.B.<sup>1</sup>, Bellosillo B.<sup>2</sup>, Zamora L.<sup>3</sup>, Ibarra N.<sup>1</sup>, De los Reyes García M.A.<sup>1</sup>, Luengo Gil G.<sup>1</sup>, Kerguelen A.<sup>4</sup>, Vélez P.<sup>5</sup>, Luño E.<sup>6</sup>, Hernández Boluda J.C.<sup>7</sup>, Ayala R.<sup>8</sup>, Fiallo D.V.<sup>9</sup>, García Gutierrez V.<sup>10</sup>, Arrizabalaga B.<sup>11</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>9</sup>, Boqué C.<sup>12</sup>, Teruel Montoya R.<sup>1</sup>, García Hernandez C.<sup>13</sup>, Hernandez Rivas J.M.<sup>14</sup>, Besses C.<sup>2</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Alvarez Larrán A.<sup>2</sup>, González Conejero R.<sup>1</sup>, Martínez C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación, <sup>2</sup>Hospital del Mar, <sup>3</sup>ICO-H. Germans Trias i Pujol., <sup>4</sup>Hospital La Paz, <sup>5</sup>H Duran y Reynals ICO, <sup>6</sup>H Central de Asturias, <sup>7</sup>Hospital Clínico de Valencia, <sup>8</sup>Hospital Doce de Octubre, <sup>9</sup>Hospital Dr Negrín (Las Palmas de Gran Canaria), <sup>10</sup>Hospital Ramon y Cajal, <sup>11</sup>H de Cruces (Bilbao), <sup>12</sup>Hospital Duran y Reynals ICO, <sup>13</sup>Hospital General de Alixante, <sup>14</sup>Hospital de Salamanca

**Introducción:** Una característica de las neoplasias mieloproliferativas crónicas [filadelfia (-) (NMPc), [policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis (MF)] es la producción, por el clon maligno y no maligno, de una gran variedad de citocinas inflamatorias. Inflamación crónica y cáncer comparten una vía común: NF-κβ. Interesantemente, el miR-146a regula la ruta TLR/NF-κβ, a través de la inhibición de sus dianas, *IRAK1* y *TRAF6*, disminuyendo la producción de citocinas. Ratones miR-146a<sup>-/-</sup> desarrollan, con el envejecimiento, un fenotipo de MF. Además, datos preliminares de nuestro laboratorio sugieren que el polimorfismo (SNP) rs2431697 del miR-146a, aumenta el riesgo de desarrollar MF.

Tabla 1.

Tabla 1. Análisis de asociación del genotipo rs2431697 en pacientes con NMPcPh-neg.

	Control		PV		TE		MF		MF Proliferativa		MF Secundaria	
	n (%)	OR (IC95%)	n (%)	OR (IC95%)	n (%)	OR (IC95%)	n (%)	OR (IC95%)	n (%)	OR (IC95%)	n (%)	OR (IC95%)
CC=CC	440 (75.5)		223		229		209		123		54	
TT	140	1.86 (1.26-2.76)	76	2.04 (1.44-2.90)	88	2.39 (1.71-3.36)	102	2.80 (1.99-3.99)	27	0.75 (0.44-1.30)	41	1.14 (0.64-2.06)
		OR 1.86		OR 2.04		OR 2.39		OR 2.80		OR 0.75		OR 1.14

OR IC 95% en respecto al grupo control

**Objetivos:** Validar en una larga cohorte de pacientes con NMPc la asociación de rs2431697 con la transformación a MF y profundizar en los mecanismos moleculares de dicha asociación.

**Métodos:** Genotipamos rs2431697 en 938 pacientes (312 MF, 299 PV y 327 TE) y 600 controles. Los niveles de miR-146a e IRAK1 fueron evaluados mediante qRT-PCR en RNA de sangre total de pacientes (TT=30, CC=25) con PV o TE y en sujetos sanos (TT=7, CC=7). En ratones miR-146a<sup>-/-</sup>, de 2 y 9 meses de edad, evaluamos tamaño de bazo; grado de fibrosis medular (tinción de plata); y STAT3 y pSTAT3 en lisados granulocíticos mediante western-blot.

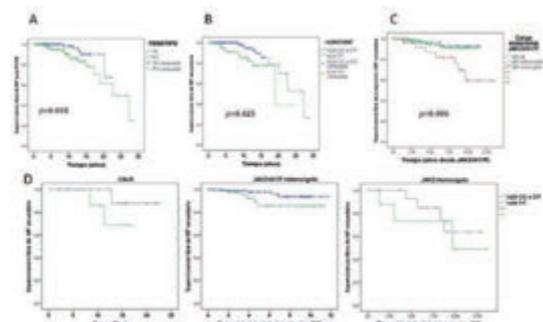


Fig 3. Supervivencia libre de progresión a MF secundaria, estratificada en diagnóstico inicial (PV vs TE) (A) y rs2431697 (TT vs CC) (B) y evolución secundaria a CC vs TT (C) y rs2431697 (TT vs CC) (D) (p=0.004).

Figura 1.

**Resultados:** El análisis de asociación mostró que, respecto a controles, el genotipo TT (asociado a niveles bajos de miR-146a) es un factor de riesgo de MF (Tabla-1). El genotipo TT (*vs* TC+CC) fue también más frecuente en MF secundarias (n=132) que en PV/TE (n=626) (OR 1,51; IC: 1,01-2,25; p=0,04). En los enfermos con PV/TE- criterios OMS y seguimiento clínico conocido (N=244), excluidas las MF prefibróticas, el 8,6% se transformaron. La mediana de tiempo a la transformación fue de 27 años, siendo significativamente más corta en pacientes con PV (*vs* TE); homocigotos para *JAK2V617F*; y en portadores del genotipo TT (*vs* resto) (Fig1A-C). Ambos grupos (TT *vs* TC+CC) fueron similares en edad/sexo, contajes celulares, diagnóstico inicial (PV/TE), mutaciones iniciadoras y fibrosis grado 1. En el análisis multivariante, rs2431697 mantuvo la significación estadística [OR 3.1; IC: 1,13-8,58; p=0,027]. Así, el tiempo a la progresión a MF secundaria fue más corto en los TT independientemente del tipo de mutación iniciadora (Fig 1D). En consonancia, los pacientes TT mostraron menor expresión de miR-146a ( $p=0,08$ ) y mayor de IRAK1 ( $p=0,07$ ) con una correlación entre ambos significativa ( $p<0,01$ ). Finalmente, evaluamos la asociación entre las rutas *JAK2/STAT3* y TLR/NF- $\kappa$ B en ratones deficientes en miR-146a. Observamos un incremento de los niveles de expresión de STAT3 total y pSTAT3, los cuales aumentan con el envejecimiento (Fig 2), y se asocian con la aparición de fibrosis medular y esplenomegalia a los 9 meses de edad.

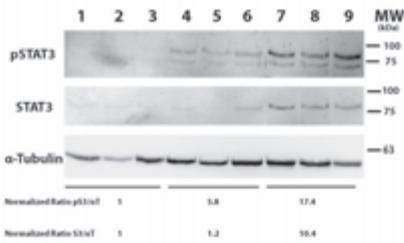


Fig 2. La deficiencia de miR-146a aumenta STAT3 total y fosforilada y es dependiente de la edad. Expresión proteica de p-STAT 3 (Tyr 705), STAT3 y  $\alpha$ -tubulina en lisados granulocitarios de ratones wild-type de 9 meses (líneas 1-3), deficientes en miR146a de 2 meses (líneas 4-6) y 9 meses (líneas 7-9), determinada por western blot con Ac. específicos (Cell Signaling).

Figura 2.

**Conclusiones:** El SNP rs2431697-TT es un marcador independiente de progresión precoz a MF secundaria. La menor expresión del miR-146a que confiere este SNP se asocia a un aumento de la señalización *JAK2-STAT3*. Nuestros hallazgos incluyen, por vez primera, a miR-146a en las vías de señalización de las NMPc. Así, miR-146a modulando la activación de NF- $\kappa$ B vía IRAK1, podría regular indirectamente *JAK2/STAT*.

**Agradecimientos:** PI14-00253, 19873/GERM/15, Novartis:CINC424AES05T.

## Tratamientos Antitrombóticos

### SP-005

#### LA INDUCCIÓN DE HSP70 MEDIANTE UNA NUEVA MOLÉCULA PEQUEÑA (CM-695) TIENE UN EFECTO ANTITROMBÓTICO TAN EFICAZ COMO EL RIVAROXABÁN PERO SIN EFECTO HEMORRÁGICO

Allende M.<sup>1</sup>, Molina E.<sup>1</sup>, Lecumberri R.<sup>2</sup>, Sánchez Arias J.<sup>1</sup>, Ugarte A.<sup>1</sup>, Guruceaga E.<sup>1</sup>, Oyarzabal J.<sup>1</sup>, Hermida J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra, <sup>2</sup>Clínica Universidad de Navarra

**Introducción:** Los tratamientos antitrombóticos actuales se basan en la inhibición de los factores de la coagulación y su uso se asocia con un aumento en el riesgo de hemorragias graves. Recientemente hemos demostrado que la *heat shock protein 70* (Hsp70) expresada en las células endoteliales y leucocitos ejerce un efecto antitrombótico sin modificar la coagulación ni aumentar las hemorragias. Utilizando modelos murinos proponemos demostrar que el tratamiento con CM-695, una molécula pequeña diseñada en nuestro laboratorio que induce la expresión de Hsp70, protege de la trombosis sin producir hemorragias.

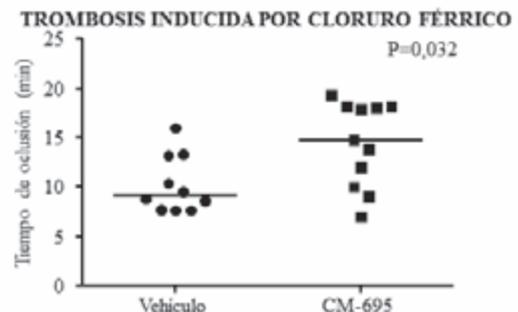
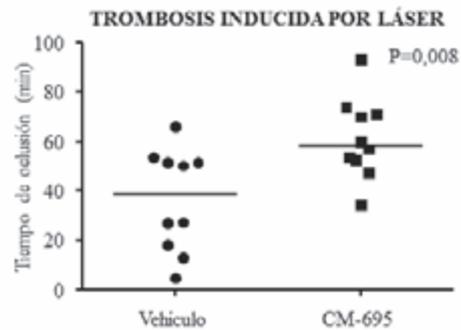
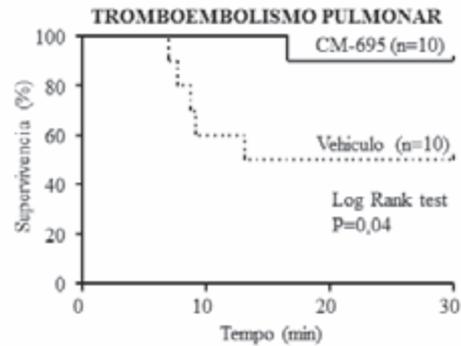
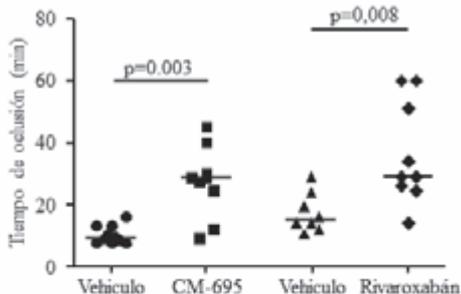


Figura 1.

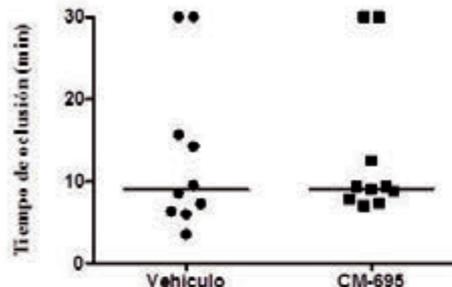
**Métodos:** Se emplearon ratones CD-1 y se indujo tromboembolismo pulmonar mediante la inyección de epinefrina y colégeno. La trombosis carotídea se indujo mediante 1) inyección de rosa de Bengala seguido de láser y 2) aplicación de cloruro férrico local. Se utilizaron también ratones *knock-out* de Hsp70 en los que se realizó el modelo de trombosis inducida por cloruro férrico. El modelo de corte de cola del ratón fue utilizado para evaluar la tendencia hemorrágica. La determinación de la expresión de Hsp70 en tejido aórtico mediante PCR en tiempo real y la expresión global de genes se realizó mediante *Mouse Gene 2.0 ST array* (Affymetrix).

PI15/01707, RD12/0042/0009, (CIBER-CV CB16/11/00371)], por una ayuda para la Promoción de la Investigación y el Desarrollo Fundación Caja Navarra (2015) y por Patrimonio Praga.

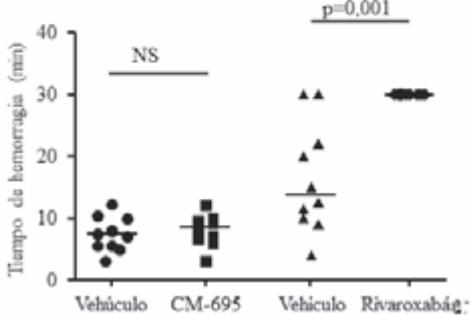
**TROMBOSIS INDUCIDA POR CLORURO FÉRRICO**



**TROMBOSIS INDUCIDA POR CLORURO FÉRRICO**



**TIEMPO DE HEMORRAGIA POR CORTE DE COLA**



**HEATMAP DE LAS SONDAS GÉNICAS DIFERENCIALMENTE EXPRESADAS EN AORTA DE RATONES TRATADOS Y NO TRATADOS CON CM-695**

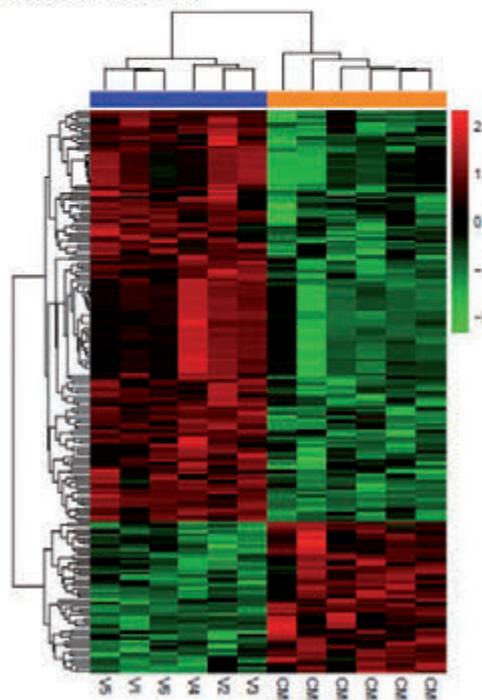


Figura 2.

**Resultados:** La administración de CM-695 aumentó cinco veces la expresión de Hsp70 en el tejido aórtico. Como se muestra en la Figura 1, el tratamiento con CM-695 redujo la mortalidad en el modelo de embolismo pulmonar [p=0,04 (Log-Rank test)], y retrasó la trombosis en el modelo de trombosis carotídea inducida por rosa de Bengala/láser [tiempo medio de oclusión (TO): 58,6 vs 39,0 minutos (min), p=0,008] y por cloruro férrico (TO: 14,7 vs 9,2 min, p=0,032). En un experimento independiente (figura 2), tanto el tratamiento con CM-695 como con rivaroxabán presentaron un efecto antitrombótico idéntico. Mientras que los animales tratados con CM-695 no presentaron hemorragias [tiempo de hemorragia medio (TH): 8,5 vs 7,5 min], los tratados con rivaroxabán sí (TH: 30.0 vs 13.7 min in grupo control, P=0.001). Los ratones *knock-out* para el gen de la Hsp70 fueron resistentes a la acción de CM-695 confirmando que su efecto antitrombótico está mediado por el aumento de expresión de Hsp70 (figura 3). Los ratones tratados con CM-695 presentaron alteración de la expresión de 191 sondas génicas (B≥0), incluidas las de los genes de Hsp70. La categoría de *gene ontology* "Circadian rhythm" estaba enriquecida (p<0,0001) lo que merece un estudio más profundo pues esta función ha sido relacionada con la trombosis. Ningún gen significativamente alterado estaba relacionado con la coagulación o la fibrinólisis, lo que es coherente con la ausencia de tendencia hemorrágica en estos ratones.

**Conclusiones:** El CM-695 es una molécula pequeña con un efecto antitrombótico equivalente al del rivaroxabán pero sin efecto prohemorrágico. El efecto antitrombótico está mediado por la sobreexpresión de Hsp70. CM-695 es un buen candidato para ser ensayada en pacientes.

**Financiamento:** Financiado por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (2016), Instituto de Salud Carlos III/FEDER [PI11/01458,

Figura 1.

## Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

SP-006

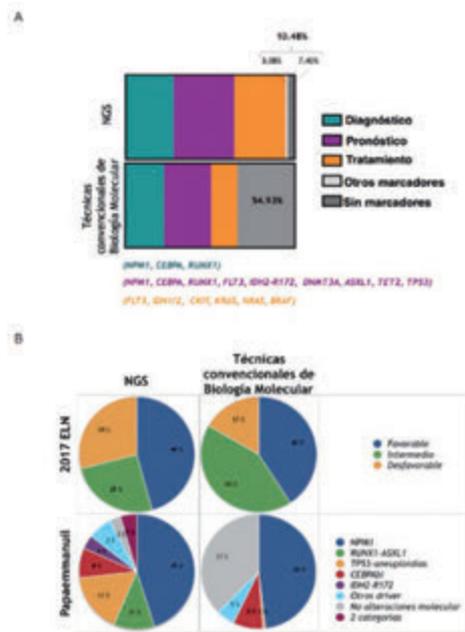
### APLICACIÓN CLÍNICA DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

Llop García M.<sup>\*,1</sup>, Alonso Prieto C.<sup>\*2</sup>, Sargas Simarro C.<sup>3</sup>, Pedrola Vidal L.<sup>4</sup>, Ayala Díaz R.<sup>5</sup>, Martínez López J.<sup>6</sup>, Onecha de la Fuente M.E.<sup>6</sup>, Cervera Zamora J.V.<sup>7</sup>, Such Taboada E.<sup>7</sup>, Ibañez Company M.<sup>8</sup>, Alessandro L.<sup>9</sup>, Montesinos Fernández P.<sup>7</sup>, Martínez Cuadrón D.<sup>3</sup>, Rodríguez Veiga R.<sup>3</sup>, Boluda Pascual B.<sup>7</sup>, Sanz Santillana G.<sup>7</sup>, Sanz Alonso M.A.<sup>7</sup>, Barragán González E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Biología Molecular. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova, <sup>3</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia., <sup>4</sup>Unidad de Genética. IIS La Fe, Valencia., <sup>5</sup>Instituto Investigación Hospital 12 Octubre (imas 12), Hematología Traslacional, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid, <sup>6</sup>Instituto Investigación Hospital 12 Octubre (imas 12), Hematología Traslacional, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid, <sup>7</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia., <sup>8</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>9</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

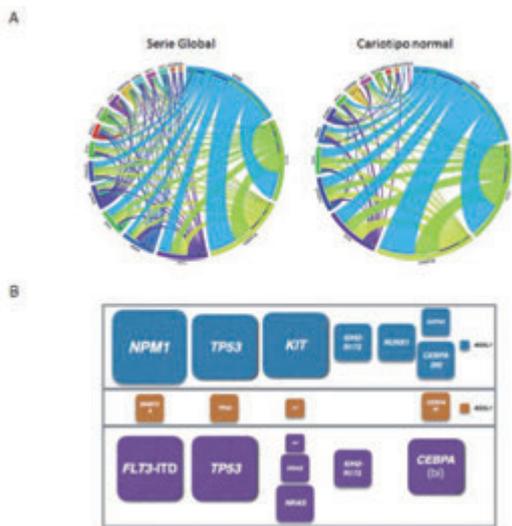
**Introducción:** La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia compleja y dinámica caracterizada por la adquisición de mutaciones somáticas *driver* y clones acompañantes que evolucionan durante la enfermedad. Las técnicas de secuenciación masiva (NGS) han permitido identificar nuevas alteraciones moleculares que constituyen la base de nuevas clasificaciones pronósticas (ELN 2017; Papaemmanuil, 2016). Nuestro objetivo es aplicar la NGS para analizar el espectro mutacional de la LMA, determinar el riesgo pretratamiento en el diagnóstico de rutina y evaluar la capacidad predictiva de las nuevas clasificaciones pronósticas.

el sistema Ion Torrent. Las mutaciones *FLT3-ITD* se estudiaron mediante análisis de fragmentos. Para el análisis de datos se emplearon nuevos algoritmos estadísticos: *MEGS Analysis* y *Elastic Net*.



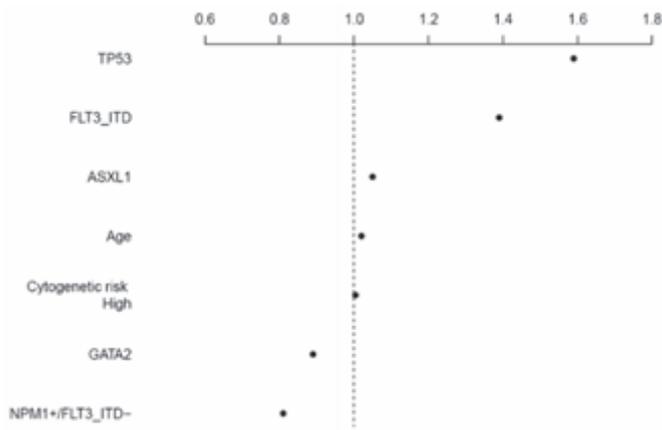
**Figura 2. A)** Porcentaje de pacientes con alteraciones moleculares útiles para diagnóstico, pronóstico o tratamiento mediante NGS y técnicas de biología molecular convencionales; **B)** porcentaje de pacientes asignados a las diferentes categorías de las clasificaciones pronósticas de la ELN 2017 y Papaemmanuil (2016) utilizando NGS o métodos convencionales de biología molecular.

**Resultados:** Se encontraron 502 variantes (34% indels y 66% SNV) en 18 genes, siendo *NPM1* (34%), *DNMT3A* (27%), *FLT3* (27%) y *TET2* (22%) los más recurrentes. *CEBPA*, *NRAS*, *RUNX1*, *IDH2* y *TP53* presentaron una frecuencia mutacional mayor al 10%. La mediana de mutaciones por paciente fue 2,28 (rango 0-8). La frecuencia alélica de las variantes (VAF) fue superior en los genes asociados a hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (*TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*) e inferior en los implicados en vías de señalización (*FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *BRAF*) ( $p < 0.001$ ). Se encontraron asociaciones entre genes y grupos de riesgo citogenético: *TP53*-desfavorable; *KIT/NRAS*-favorable; *NPM1/FLT3/DNMT3A/PTPN11/CEBPA* bialélico-cariotipo normal; e *IDH2-R172*-riesgo intermedio. Además, se observaron concurrencias significativas entre genes, destacando las combinaciones de *NPM1-FLT3-DNMT3A* y *CEBPA-GATA2*. El análisis MEGS seleccionó *NPM1-TP53-CEBPA-IDH2-R172-KIT-RUNX1* como el set de genes más significativamente excluyentes entre sí (Figura 1).



**Figura 1. A)** Diagrama de circos en el que se muestran las concurrencias mutacionales entre genes. El panel de la izquierda representa las co-ocurrencias en la serie global y el panel de la derecha en el subgrupo de cariotipo normal; **B)** El análisis de exclusividades se llevó a cabo con un algoritmo basado en un proceso de selección de modelos. Este test proporciona listas de genes mutuamente excluyentes entre sí. Se obtuvieron un total de 18 sets distintos pero solapantes de genes. Estas 18 listas incluyeron un total de 12 genes diferentes; *TP53* se incluyó en 16 de las 18 listas. Los 18 MEGS se pueden resumir en los tres conjuntos de la figura, representados por 3 colores diferentes. El tamaño de los cuadrados es proporcional al número MEGS en el que el gen aparece listado. Los genes no excluyentes dentro de una categoría están posicionados verticalmente.

**Métodos:** Se analizaron 220 LMAs *de novo* mediante NGS con *Ampliseq AML panel*, que incluye 19 genes recurrentemente mutados en LMA, en



**Figura 3. Selección mediante Elastic Net de variables con valor pronóstico independiente para la supervivencia global.**

La NGS mostró una mayor sensibilidad que las técnicas convencionales empleadas en la rutina diagnóstica actual y reveló alteraciones moleculares útiles para el diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento de la LMA en el 89,2% frente al 45,7% por técnicas convencionales. Además, el 97,5% de los pacientes pudo ser clasificado de acuerdo a la reciente clasificación genómica (Papaemmanuil, 2016) (Figura 2). La inclusión de nuevos marcadores moleculares permitió reducir el grupo de riesgo intermedio de la ELN de un 29% a un 17%. Ambas clasificaciones mostraron un valor pronóstico independiente en nuestra serie de pacientes. Además, se evaluaron marcadores predictivos de respuesta y de supervivencia. Las mutaciones en *NPM1<sup>mut</sup>/FLT3-ITD<sup>wt</sup>* y *CEBPA* se asociaron a una mejor

respuesta a la inducción. *TP53* se asoció a resistencia y *FLT3-ITD* a muerte en inducción. El test Elastic Net seleccionó como predictores independientes de supervivencia global (SG) las mutaciones en *TP53* y *ASXL1*, *FLT3-ITD*, la edad y el riesgo citogenético (SG inferior), así como *NPM1<sup>mut</sup>/FLT3-ITD<sup>wt</sup>* y mutaciones en *GATA2* (mejor SG) (Figura 3).

*Conclusiones:* La caracterización molecular de la LMA mediante NGS con paneles dirigidos que incluyen genes clave aporta información fundamental para la estratificación pronóstica de los pacientes con LMA, permite detectar mutaciones con baja VAF y/o seleccionar pacientes susceptibles de recibir tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares.

*Agradecimientos:* PI13/1640, PIE13/00046, PI16/00665.

## ORAL PRESENTATION

### Gammopatías Monoclonales

#### CO-001

#### DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN MYD88 L265P MEDIANTE PCR DIGITAL EN GAMMAPATÍA MONOCLONAL IGM

García Gisbert N.<sup>1</sup>, Abella E.<sup>2</sup>, Fernández Rodríguez C.<sup>3</sup>, Ferrer A.<sup>2</sup>, Vela M.C.<sup>2</sup>, Camacho L.<sup>3</sup>, Calvo X.<sup>2</sup>, Montesdeoca S.<sup>2</sup>, Arenillas L.<sup>2</sup>, Gimeno E.<sup>2</sup>, Salar A.<sup>3</sup>, Besses C.<sup>3</sup>, Bellosillo B.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IMIM, <sup>2</sup>Hospital del Mar, <sup>3</sup>Hospital del Mar-IMIM

**Introducción:** El estudio de la mutación MYD88 L265P se ha implementado en la rutina clínica como herramienta diagnóstica en las gammopatías monoclonales IgM. Aunque generalmente se dispone de muestra medular al diagnóstico, el estudio en sangre periférica resulta de utilidad en ausencia de muestra medular o para el seguimiento del paciente. Sin embargo, la presencia de células con la mutación en sangre periférica puede ser muy reducida, lo que dificulta su detección y puede dar lugar a falsos negativos, por lo que sería útil enriquecer la población de estudio y utilizar técnicas de alta sensibilidad. La expresión de CD19 es variable en estas células, por lo que una estrategia para realizar el enriquecimiento es la depleción de linfocitos T CD3 positivos. La PCR digital es una tecnología que permite la detección de ADN mutado cuando éste está presente en una baja proporción del ADN total.

**Objetivos:** Analizar el estado mutacional de MYD88 L265P en sangre periférica mediante PCR alelo-específica en tiempo real (AS-qPCR) y PCR digital en una serie de pacientes con gammapatía monoclonal IgM, así como determinar la utilidad de la separación de la población CD3- para la detección de esta mutación.

**Pacientes y Métodos:** Se recogieron muestras de sangre periférica de 16 pacientes con gammapatía monoclonal IgM en los que previamente se había detectado la mutación MYD88 L265P (6 con macroglobulinemia de Waldenström (MW) y 10 con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)). Se realizó depleción de linfocitos CD3+ y se obtuvo ADN de la fracción de células mononucleadas totales y de la subfracción CD3-. La mutación MYD88 L265P se analizó mediante AS-qPCR y PCR digital (QuantStudio 3D, Applied Biosystems).

**Resultados:** De los 16 casos estudiados, se detectó la mutación en 8 casos cuando se analizaron las células mononucleadas totales mediante AS-qPCR (2 MW y 6 GMSI). El análisis de la fracción CD3- fue positivo en 10/16 casos (3 MW y 7 GMSI). La aplicación de PCR digital permitió detectar la presencia de la mutación MYD88 L265P en todos los casos analizados y en ambas fracciones (mononucleadas totales y CD3-). En la fracción CD3- se detectó una carga mutacional media de 0,58% (rango: 0,02%-3,65%) que fue significativamente superior a la observada en la población de células mononucleadas totales: media 0,37% (rango: 0,02%-2,61%), p=0,007. Los casos negativos mediante AS-qPCR correspondían a casos con poca carga mutacional (inferior al 0,45%). No se observaron diferencias significativas en la carga alélica entre MW y GMSI.

**Conclusiones:** La depleción de linfocitos T en la fracción mononucleada mejora la detección de MYD88 L265P en sangre periférica. La aplicación de técnicas de alta sensibilidad como la PCR digital permite detectar la presencia de la mutación MYD88 L265P en todas las muestras de sangre periférica de pacientes con gammapatía monoclonal IgM que presentan mutación en MYD88.

#### CO-002

#### APLICACIÓN DEL KIT DE SECUENCIACIÓN MASIVA LYMPHOTRACK® EN EL ESTUDIO DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN MIELOMA MÚLTIPLE. COMPARACIÓN CON CMF Y ASO-PCR

Medina A.<sup>1</sup>, Jiménez C.<sup>1</sup>, Sarasquete M.E.<sup>1</sup>, Alcoceba M.<sup>1</sup>, Chillón M.C.<sup>1</sup>, Balanzategui A.<sup>1</sup>, Corral R.<sup>1</sup>, Prieto I.<sup>1</sup>, García Álvarez M.<sup>1</sup>, Marín L.<sup>1</sup>, Gutiérrez N.<sup>1</sup>, Mateos M.V.<sup>1</sup>, Puig N.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>2</sup>, Lahuerta J.J.<sup>2</sup>, Ruiz Heredia Y.<sup>2</sup>, Ayala R.<sup>2</sup>, Escalante F.<sup>3</sup>, Bladé J.<sup>4</sup>, Oriol A.<sup>5</sup>, Flores Montero J.<sup>6</sup>, Orfao A.<sup>6</sup>, San Miguel J.<sup>7</sup>, González M.<sup>1</sup>, García Sanz R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario, Salamanca, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, <sup>3</sup>Com-

plejo Asistencial de León, <sup>4</sup>Hospital Clinic, Barcelona, <sup>5</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>6</sup>Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, <sup>7</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

**Introducción:** La detección y cuantificación de la enfermedad mínima residual (EMR) constituye una herramienta específica y sensible para determinar el grado de respuesta al tratamiento de los pacientes. Las técnicas que actualmente se utilizan para estudiar la EMR son la citometría de flujo (CMF) y la ASO-PCR, aunque las técnicas de secuenciación masiva (NGS) se erigen como una potente alternativa. Por ello, decidimos explorar la utilidad de un kit comercial (Lymphotrack®, Invivoscribe) que destaca por su sencillez a la hora de preparar las librerías para su secuenciación, así como en la interpretación de los resultados.

**Métodos:** Se incluyeron muestras de médula ósea de 53 pacientes con MM. Se obtuvieron los reordenamientos monoclonales VDJH en las muestras de diagnóstico (n=53) por amplificación de la región FR1 y posterior secuenciación Sanger. Seguidamente, se procedió al análisis por NGS de las muestras de seguimiento (n=53), empleando el set comercial de primers IGH FR1 de LymphoTrack. Los resultados fueron analizados con el software propio de LymphoTrack y la plataforma Vidjil (Universidad de Lille), y posteriormente comparados con los obtenidos por CMF y ASO-PCR.

**Resultados:** Los niveles de EMR permitieron clasificar a los pacientes en 3 grupos: (EMR-negativa <10<sup>-5</sup>, n=20; EMR-positiva entre <10<sup>-4</sup> y ≥10<sup>-5</sup>, n=7; y EMR positiva ≥10<sup>-4</sup>, n=26), con total concordancia entre los dos métodos informáticos empleados para el análisis. Además, la aplicabilidad en esta serie fue mayor que la obtenida mediante ASO-PCR (36/53 casos perdidos, aplicabilidad del 32%): 5 EMR-negativas, <10<sup>-5</sup>; 8 EMR-positivas no cuantificables, entre <10<sup>-4</sup> y ≥10<sup>-5</sup>; y 4 EMR-positivas cuantificables, ≥10<sup>-4</sup>. Los resultados fueron comparables a la CMF, (r=0,912; R<sup>2</sup>=0,832), aunque se observaron discordancias en 7 casos (4 NGS EMR-positivos/CMF-negativos y 3 NGS EMR-negativos/CMF-positivos). Se comprobó que el estado de EMR constituye un factor pronóstico independiente para la SLP (media para EMR-positivos: 22,53 meses; media para EMR-negativos: no alcanzada, p=0,008, HR=1,82). Además, de un total de 5 pacientes que recayeron en la enfermedad, 3 se encontraban en RC al finalizar el tratamiento, pero mantenían células tumorales residuales (resultaron EMR-positivos por NGS y CMF).

**Conclusiones:** Mediante el presente estudio se confirma la utilidad de la estrategia de Lymphotrack para la secuenciación masiva de reordenamientos B monoclonales, y en especial su potencial empleo para determinar el grado de EMR y aplicarlo en el seguimiento y pronóstico de los pacientes con MM.

#### CO-003

#### LAS MICROVESÍCULAS CIRCULANTES DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE INHIBEN LA FUNCIÓN CITOTÓXICA DE LAS CÉLULAS NATURAL KILLER

Algarín E.M., Paíno T., Antón P., Díaz Tejedor A., Corchete L., Martín Sánchez M., San Segundo L., González Méndez L., Hernández García S., López Iglesias A.A., Mogollón P., Muntión S., Sánchez Guijo F., Mateos M.V., Gutierrez N.C., Ocio E., Garayoa M.

Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL/CSIC) y Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL

**Introducción:** En el mieloma múltiple (MM) la progresión de la enfermedad está determinada en gran medida por las interacciones entre las células de mieloma y el microambiente de la médula ósea (MO). Estas interacciones favorecen la progresión tumoral y la evasión inmune, con disfunción de células T y Natural Killer (NK), y aumento de células T reguladoras y células supresoras de origen mielóide (MDSC). Las microvesículas (50-2000 nm) presentes en casi todos los fluidos corporales ejercen importantes funciones de comunicación intercelular por su contenido de microRNA y proteínas. En el MM están implicadas principalmente en el crecimiento y progresión tumoral, angiogénesis, resistencia a bortezomib, activación de osteoclastos y de las MDSC. En este trabajo quisimos determinar si las microvesículas de plasma de MO de pacientes con mieloma podrían tener un papel en la inhibición de la actividad de las células NK.

**Material y Métodos:** Se aislaron microvesículas del plasma de MO de pacientes con mieloma (MV-plasmaMM) y de donantes sanos (MV-plasmaD) por ultracentrifugación y/o utilizando agentes precipitadores. También aislamos microvesículas de sobrenadante de cultivo de líneas celulares de mieloma. Estas microvesículas se caracterizaron por su ta-

maño (Nanosight) y por expresión de CD63 y CD81 por Western blot. Las células NK primarias se aislaron a partir de concentrados leucoplaquetarios de donantes sanos; estas células se activaron con IL-2 durante tres días y después se mantuvieron 48 horas en presencia de microvesículas. Posteriormente se evaluó su actividad citotóxica sobre la línea celular RPMI8226-luc en co-cultivos de 4 horas mediante bioluminiscencia. El perfil de microRNAs de las microvesículas se analizó mediante tarjetas TaqMan Array human microRNA.

**Resultados:** Se confirmó la presencia de microvesículas en plasma de MO y su expresión de CD63 y CD81. Observamos que cuando las células NK se pre-trataban con las MVplasma-MM, su capacidad citotóxica quedaba inhibida de forma dosis-dependiente (inhibición máxima de 47.8% respecto de la citotoxicidad control -células NK:RPMI8226-luc a ratio 20:1;  $P=0.043$ ). Por el contrario, las MVplasma-D no redujeron la citotoxicidad de las células NK. Las microvesículas de plasma de ambos orígenes no indujeron un efecto directo sobre la viabilidad de las células RPMI8226-luc. Como primera aproximación para dilucidar el origen celular de las MVplasma-MM, obtuvimos microvesículas de líneas celulares de mieloma (MM1S, JN3, RPMI8226); sin embargo, no observamos un efecto inhibitorio sobre las células NK. Tras la incorporación de las MVplasma-MM en las células NK no hemos visto cambios significativos en la expresión de los receptores activadores (NKG2D, NKp30) ni en el receptor co-estimulador DNAM-1. Estamos analizando el perfil de expresión génica de las MVplasma-MM vs MVplasma-D para intentar determinar qué microRNA podrían mediar el efecto de las microvesículas.

**Conclusiones:** Los microvesículas de plasma de pacientes con mieloma son capaces de inhibir la función citotóxica de las células NK sobre las células de mieloma, y por tanto contribuyen a la inmunosupresión de los pacientes con esta enfermedad.

*Este trabajo ha sido financiado por ISCIII-FIS (PI15/02156 y PI15/00067); Consejería de Educación, Junta de Castilla y León (FIC335U14); Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León e IBSAL (IBY15/00004).*

## CO-004

### HETEROGENEIDAD DE LA EXPRESIÓN DE LOS RNAs LARGOS NO CODIFICANTES Y SU IMPLICACIÓN FUNCIONAL EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Carrasco A.<sup>1</sup>, Ezponda T.<sup>1</sup>, Meydan C.<sup>2</sup>, Kulis M.<sup>3</sup>, Ordóñez R.<sup>1</sup>, Segura V.<sup>4</sup>, Garate L.<sup>1</sup>, Alignani D.<sup>5</sup>, Paiva B.<sup>5</sup>, San Miguel J.<sup>6</sup>, Martin Subero J.I.<sup>3</sup>, Melnick A.<sup>7</sup>, Agirre X.<sup>1</sup>, Prósper F.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Área de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, España, <sup>2</sup>Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York, <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España, <sup>4</sup>Departamento de Bioinformática, CIMA/UNAV/IDISNA, Pamplona, España, <sup>5</sup>Flow Cytometry Core, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España, <sup>7</sup>Division of Hem./Onc., Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY

**Introducción:** En los últimos años han emergido nuevos estudios demostrando la implicación de la alteración de los RNAs largos no codificantes (lncRNAs) en el desarrollo de distintas neoplasias. En este trabajo, nos proponemos realizar un análisis completo del transcriptoma del mieloma múltiple (MM) con el fin de determinar si la alteración de los lncRNAs participa en el desarrollo de esta enfermedad.

**Métodos:** Mediante RNA-seq direccional hemos analizado el transcriptoma de células plasmáticas (CPs) de 38 pacientes con MM, de 5 amígdalas y 3 médulas óseas de donantes sanos; así como de células de las distintas poblaciones de la diferenciación de células B (Naïve, centro germinal y memoria). A partir de esos resultados, hemos estudiado la heterogeneidad de los lncRNAs mediante un análisis de enriquecimiento a nivel de muestra (SLEA) y hemos caracterizado sus dinámismos transcripcionales a lo largo de la diferenciación B. Por otro lado, hemos estudiado la regulación epigenética de los lncRNAs mediante secuenciación tras tratamiento con bisulfito sódico (para analizar la metilación del DNA) y ChIP-seq de las marcas de histonas H3K4me1, H3K4me3, H3K9me3, H3K36me3, H3K27me3 y H3K27Ac. Finalmente, hemos estudiado la funcionalidad de los lncRNAs centrándonos en *LINC-SMILO* y analizando el efecto de su inhibición a nivel de proliferación celular y apoptosis.

**Resultados:** Hemos definido por primera vez el transcriptoma del MM, identificado 40.552 nuevos lncRNAs específicos de MM de los cuales,

11.067 aparecen sobreexpresados y 5.601 inhibidos en al menos el 40% de los pacientes con MM. Hemos estudiado sus dinámismos transcripcionales, llegando a identificar 4 patrones de expresión diferentes; de entre los cuales hemos seleccionado el que engloba lncRNAs con expresión exclusiva en las CPs de MM. Para determinar el papel funcional de los lncRNAs pertenecientes a dicho grupo nos hemos centrado en el estudio de *LINC-SMILO* (*Specific Myeloma Intergenic LOng non-coding RNA*), un lncRNA sobreexpresado en el 45% de los pacientes con MM, con expresión ausente durante la respuesta inmune humoral. Hemos estudiado los mecanismos epigenéticos que podrían estar asociados al aumento de la expresión de *LINC-SMILO*, y hemos detectado una hipometilación y una ganancia *de novo* de marcas activadoras de cromatina en su zona promotora. Por último, hemos llevado a cabo su silenciamiento mediante 2 shRNAs en 3 líneas celulares de MM, obteniendo un descenso significativo de la proliferación celular y un aumento de la apoptosis. Estos resultados indican que *LINC-SMILO* es esencial para la supervivencia de las células de MM.

**Conclusiones:** Hemos identificado la existencia de un gran número de nuevos lncRNAs específicos de MM, los cuales muestran una gran heterogeneidad, dinámismos transcripcionales específicos y una regulación epigenética que les conduce a su desregulación en esta enfermedad. Entre estos, *LINC-SMILO* es un gen que juega un papel importante en la supervivencia de las células de MM, pudiendo ser una diana terapéutica potencial para el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad.

## CO-005

### IMPACTO PRONÓSTICO DEL NÚMERO DE COPIAS DE ADN MITOCONDRIAL EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Ruiz Heredia Y.<sup>1</sup>, Ortiz Ruiz A.<sup>1</sup>, Alonso R.<sup>1</sup>, Samur M.<sup>2</sup>, Blázquez A.<sup>3</sup>, Delmiro A.<sup>3</sup>, Martínez Avila J.C.<sup>4</sup>, Sánchez Vega B.<sup>1</sup>, Onecha E.<sup>1</sup>, Gallardo M.<sup>5</sup>, Linares M.<sup>1</sup>, Valeri A.<sup>1</sup>, Martín M.Á.<sup>3</sup>, Lahuerta J.J.<sup>1</sup>, Munshi N.<sup>2</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

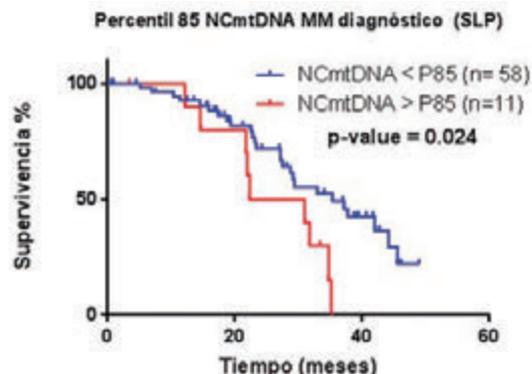
<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre- Unidad de Tumores Hematológicos CNIO, Madrid, España, <sup>2</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA USA, <sup>3</sup>Laboratorio de enfermedades mitocondriales y neuromusculares. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12). Madrid, España, <sup>4</sup>Hospital Universitario La Paz-IdiPaz, Madrid, España, <sup>5</sup>Hospital Hospital Universitario 12 de Octubre- Unidad de Tumores Hematológicos CNIO, Madrid, España <sup>12 de Octubre- Unidad de Tumores Hematológicos CNIO, Madrid, España</sup>

**Introducción:** Cada vez existen más evidencias que señalan que la mitocondria juega un papel fundamental en la aparición y desarrollo del cáncer. Estudios previos en líneas celulares y ratones han asociado una mayor capacidad invasiva y de resistencia a fármacos con la presencia de un mayor Número de Copias de DNA mitocondrial (NCDNAmt). Por el contrario, en algunos tumores sólidos se han detectado niveles de contenido mitocondrial inferiores que en el tejido adyacente sano, por lo que el papel de este orgánulo continúa siendo incierto. En este trabajo se ha analizado el NCDNAmt en 146 muestras de pacientes de mieloma múltiple (MM) en distintos estadios de la enfermedad y se ha evaluado su impacto en la supervivencia tras el tratamiento. Además se han estudiado los genes implicados en la replicación mitocondrial por NGS dirigida en 12 casos.

**Métodos:** Se analizaron células plasmáticas purificadas CD138+ de 19 pacientes con GMSI, 14 con MM quiescente, 78 con MM al diagnóstico y 24 en MM en recaída, además de 4 muestras de donantes sanos CD138- y CD 138+. La cuantificación del NCDNAmt se realizó por RTPCR usando dos sondas TaqMan (ARNr12S mitocondrial y RNAsP nuclear), y se calculó la cantidad relativa de mtDNA con respecto a las 2 copias de nuDNA. Para evaluar las diferencias entre grupos se utilizó el test ANOVA. Para el análisis de supervivencia se aplicó el método Kaplan-Meier y el test log-rank. En el análisis mutacional se empleó un panel dirigido que contenía 13 genes nucleares implicados en la replicación mitocondrial aplicando una cobertura media de 2000X.

**Resultados:** Se observaron diferencias significativas en el NCDNAmt con la progresión de la enfermedad, siendo mayor en pacientes en estadios más avanzados como el MM quiescente, al diagnóstico y en recaída que en donantes sanos o con GMSI (p-valor=0.0007). El estudio de supervivencia de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico (n=69) mostró que los que presentaban un mayor NCDNAmt tenían SLP más cortas (p-valor=0.024) (Figura 1). Además, se detectaron 2 mutaciones missense

en el gen POLG en un paciente MM quiescente y en otro en recaída (Ser933Gly y Glu538\* respectivamente) y una tercera mutación en el gen POLG2 en un paciente en recaída (Glu67Gln).



**Figura 1.** Impacto del número de copias de DNA mitocondrial sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes de MM al diagnóstico. Pacientes con un mayor número de copias presentan SLP significativamente más cortas.

**Conclusiones:** En este trabajo se confirma por primera vez que el NCDNAmt de las células plasmáticas tumorales de los pacientes con MM aumenta con el avance de la enfermedad, lo que indica que la mitocondria podría jugar un papel crucial en la patogénesis del MM y emplearse como biomarcador de evolución a estadios sintomáticos. Además, los pacientes con un mayor NCDNAmt presentan SLP significativamente más cortas que el resto, apuntando a que el aumento del número de mitocondrias proporciona a la célula tumoral cierta ventaja para sobrevivir a la acción farmacológica anti-mieloma. Además la detección de mutaciones en los genes encargados de la replicación mitocondrial abre la posibilidad para que esta anomalía metabólica pueda ser utilizada como una nueva estrategia terapéutica en el futuro, siendo pacientes con un mayor NCDNAmt potenciales candidatos.

#### CO-006

##### EL ANÁLISIS DEL REPERTORIO DE INMUNOGLOBULINAS MEDIANTE NGS EN SANGRE PERIFÉRICA AUMENTA EL RANGO DE DETECCIÓN CLONAL EN EL ESTUDIO DEL MM

Mateos R.<sup>1</sup>, Sanchez Vega B.<sup>1</sup>, Cuanca I.<sup>1</sup>, Gallardo M.<sup>1</sup>, Valeri A.<sup>1</sup>, Barrio S.<sup>1</sup>, Ruiz Heredia Y.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>2</sup>, Cedena T.<sup>2</sup>, Lahuerta J.J.<sup>2</sup>, Martínez Lopez J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hematología Traslacional, Fundación para la investigación biomédica del Hospital 12 de Octubre, Madrid, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas que se asientan en médula ósea, produciendo una inmunoglobulina monoclonal. A pesar de que estos clones tienen su origen en médula, existen células clonales en la sangre periférica que pueden ser detectadas y cuantificadas. El análisis mediante secuenciación masiva (NGS) de los reordenamientos clonales de los genes de las inmunoglobulinas permite detectar clonalidad con una sensibilidad de al menos una célula tumoral en 100.000 células no tumorales.

**Objetivos:** Determinar el repertorio de inmunoglobulinas presente en médula ósea y sangre periférica, con el fin de identificar posibles diferencias entre ambos compartimentos. Análisis de la clonalidad y su frecuencia relativa en cada uno de los pacientes a estudiar.

**Métodos:** El estudio se llevó a cabo en una cohorte de 10 pacientes de MM. Se analizaron 20 muestras al diagnóstico; 10 aspirados de médula ósea (MO) y 10 sangres periféricas (SP) mediante un método de NGS local validado recientemente (Martínez-López et al., *Laukemia* 2017). Solo se validaron aquellos reordenamientos cuya frecuencia fue superior al 1% y/o presentaban al menos 400 lecturas por secuencia.

**Resultados:** Mediante el análisis de MO en 5 de los 10 pacientes se detectó un único clon al momento del diagnóstico y más de uno en los 5 restantes. Al añadir el análisis de SP todos los pacientes presentaron más de un clon. En total se detectaron 25 clones, de los cuales 17 se identificaron en MO y 8 en SP. La mayoría de los clones de MO fueron también

detectados en SP, 5 de ellos a una frecuencia superior al 1% y 11 a frecuencias inferiores al 1%. Por otro lado todos los clones identificados en SP (8/25) fueron también detectados en MO pero a frecuencias menores del 1%. En cuanto a la frecuencia relativa de los clones presentes en cada compartimento, existen diferencias entre las medias de los clones mayoritarios, siendo superior la correspondiente a MO (31%) con respecto a SP (2,5%).

**Conclusiones:** El análisis de los reordenamientos de las inmunoglobulinas mediante NGS en SP de pacientes con MM permite identificar nuevos clonotipos que pasarían desapercibidos en MO debido a su baja frecuencia. Por tanto, la aplicación de la NGS en el análisis de SP podría ser de gran utilidad para aumentar el rango de detección clonal en el estudio del MM.

#### CO-007

##### DEFINICIÓN DEL EPIGENOMA DE REFERENCIA E IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS EPI-ONCOGENES EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Ordoñez R.<sup>1</sup>, Kulis M.<sup>2</sup>, Russiñol N.<sup>2</sup>, Beekman R.<sup>3</sup>, Meydan C.<sup>4</sup>, Verdaguer Dot N.<sup>2</sup>, Carrasco A.<sup>1</sup>, Ezponda T.<sup>1</sup>, Martens J.H.A.<sup>5</sup>, Stunnenberg H.G.<sup>5</sup>, Paiva B.<sup>1</sup>, San Miguel J.<sup>6</sup>, Melnick A.<sup>4</sup>, Campo E.<sup>7</sup>, Agirre X.<sup>1</sup>, Martín Subero J.I.<sup>2</sup>, Prósper F.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada, Pamplona, España, <sup>2</sup>Departamento de Fundamentos Clínicos, Universitat de Barcelona, Barcelona, España, <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España, <sup>4</sup>Division of Hem./Onc., Dept. of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, <sup>5</sup>Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Nijmegen, Netherlands, <sup>6</sup>Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España, <sup>7</sup>Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

**Introducción:** Los estudios genéticos convencionales en cáncer, y en concreto en el mieloma múltiple (MM), se centran en el análisis de las alteraciones en el genoma, transcriptoma y metiloma de las células tumorales. Sin embargo, desconocemos las modificaciones epigenómicas que podrían estar dirigiendo el proceso de tumorigénesis. Por ello, en este proyecto hemos llevado a cabo un estudio para definir por primera vez el epigenoma de referencia del MM, analizando los cambios en la estructura de la cromatina y las marcas de histonas que juegan un papel clave para entender la desregulación génica que ocurre en esta enfermedad.

**Métodos:** Hemos definido los epigenomas de referencia completos de 4 muestras de células plasmáticas de médula ósea de pacientes con MM, validando los resultados en epigenomas parciales de una serie adicional de 10 pacientes con MM. Además, como controles sanos, hemos definido los epigenomas de referencia de células B naïve, centro germinal, memoria y plasmáticas. Para ello hemos analizado en cada muestra 6 marcas de histonas mediante ChIP-Seq (H3K4me3, H3K4me1, H3K9me3, H3K36me3, H3K27me3 y H3K27Ac), accesibilidad de la cromatina con ATAC-Seq, metilación de DNA por WGBS y el transcriptoma por RNA-Seq direccional. La implicación de los nuevos epi-oncogenes se ha estudiado mediante un sistema de shRNAs-inducibles, analizando su efecto en proliferación y apoptosis en líneas celulares de MM.

**Resultados:** Todas las modificaciones epigenéticas mostraron una desregulación en los pacientes con MM, agrupando por separado las muestras de MM del resto de poblaciones B normales. Mediante la integración de las distintas marcas de histonas, segmentamos el genoma de cada MM y control en diferentes estados funcionales de la cromatina (promotores, enhancers, transcripción activa y heterocromatina), definiendo de esta manera por primera vez el epigenoma de referencia del MM. Mediante la elaboración de un nuevo algoritmo propio que nos permite analizar las alteraciones del epigenoma de forma cuantitativa (ChromAS), detectamos más de 13.000 regiones con una activación diferencial en el MM. Sorprendentemente, el 90% de estas regiones presentaron una sobreactivación en el MM, con una activación epigenética *de novo* en más de 2000 genes en estos pacientes. Entre ellos podemos destacar los genes *PRDM5* y *NDNF*. Ambos se encuentran sobreexpresados de forma consistente en el MM, mostrando nuevas interacciones entre *los loci* de ambos genes en un análisis por 4C-Seq, y siendo su expresión indetectable en poblaciones B normales. Finalmente, el silenciamiento de cada uno de estos genes mostró a una disminución significativa de la proliferación y aumento en la apoptosis, sugiriendo su papel como nuevos oncogenes en esta neoplasia.

**Conclusiones:** En este estudio hemos definido por primera vez el epigenoma del MM, revelando una activación global de la cromatina en pacientes con MM, que provoca la sobreexpresión de posibles nuevos epi-oncogenes (*PRDM5* y *NDNF*). Una estrategia de tratamiento con fármacos epigenéticos enfocada a revertir esta activación podría presentar una novedosa opción terapéutica para los pacientes con MM.

**CO-008**

**EVALUACIÓN DE LA VÍA DE MAPK COMO UN POTENCIAL MECANISMO DE RESISTENCIA A FÁRMACOS INMUNOMODULADORES (IMiDs) + DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE (MM)**

Mogollón P., González Méndez L., San Segundo L., Algarín E.M., Hernández García S., Paño T., López Iglesias A.A., Martín Sánchez M., Díaz Tejedor A., Antón García P.A., Corchete L., Gutiérrez N., Mateos M.V., Garayoa M., Ocio E.

Centro de Investigación del Cáncer

**Introducción:** Los fármacos inmunomoduladores o IMiDs, actúan a través de *CRBN* (componente de una E3 ubiquitín ligasa), modificando su afinidad por determinados sustratos, entre los que destacan Ikaros y Aiolos, que son así marcados para su degradación por el proteasoma. Sin embargo, se desconocen los mecanismos que regulan los niveles de expresión de *CRBN* y los posibles mecanismos de resistencia asociados. En investigaciones anteriores nuestro grupo describió una sobreactivación de los elementos centrales de la vía *MAPK* en tumores *in vivo* resistentes a IMiDs (Ocio EM., *et al.* Leukemia, 2014). En base a ello, se hipotetizó que esta vía podría desempeñar un papel esencial en la resistencia a estos fármacos. En el presente trabajo, se utilizan células que han desarrollado resistencia *in vitro* para profundizar en este mecanismo y buscar estrategias destinadas a vencerlo.

**Métodos:** Se generaron modelos de resistencia *in vitro* mediante la exposición prolongada de la línea sensible MM1S a Lenalidomida o Pomalidomida en combinación con Dexametasona (LD y PD, respectivamente). Las técnicas experimentales empleadas fueron MTT, Western Blot y MicroArrays (Affimetrix, Human Gene 2.0). Asimismo, se están realizando estudios de secuenciación y transfección para profundizar en los mecanismos.

**Resultados:** Inicialmente, se confirmaron los resultados *in vivo*, dado que las células resistentes *in vitro*, presentaban niveles bajos de *CRBN* y altos de Ikaros y Aiolos. Además, en ambas líneas resistentes se encontraron niveles basales muy elevados de p-ERK, la forma activa de esta proteína, aunque, no hubo diferencias en la fosforilación basal de otras proteínas de esta vía, como son p-MEK, o p-C-RAF. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la línea sensible, en las líneas resistentes a los tratamientos de LD y especialmente en el caso de PD, el tratamiento no fue capaz de reducir los altos niveles basales de fosforilación de C-Raf, MEK y ERK. En base a estos resultados, se evaluó el efecto del inhibidor pan-MAP2K *Trametinib* en las líneas resistentes, observando una reducción de la supervivencia, especialmente en la línea resistente a PD, apoyando la implicación de esta vía en la resistencia. Por último, el análisis de expresión transcripcional reveló una sobreexpresión de receptores acoplados a proteínas G (*GRP155*, *GRPC5B*, *PTGER4*, etc), conocidos activadores de la vía de las *MAPK*, en las líneas resistentes. En la actualidad se están realizando estudios de secuenciación de las diferentes proteínas implicadas para tratar de identificar alguna potencial mutación activadora de la vía *MAPK*, así como estudios funcionales para determinar si la activación constitutiva de alguna de las moléculas de la vía mediante técnicas de transfección genera resistencia a los IMiDs en líneas sensibles.

**Conclusiones:** Estos resultados ponen de manifiesto el papel de la vía *MAPK* en la resistencia del MM a los IMiDs, fundamentalmente a PD y sientan las bases para la evaluación clínica de esta estrategia con el objetivo de evitar la resistencia a estos fármacos.

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI15/00067) y la Junta de Castilla y León (GRS 1175/A/15).

**CO-009**

**LA DETECCIÓN MEDIANTE NGS DE NUEVOS CLONES EMERGENTES DURANTE EL TRATAMIENTO PERMITE UNA MEJOR PREDICCIÓN DE RIESGO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

Sánchez Vega B.<sup>1</sup>, Mateos R.<sup>1</sup>, Cuenca I.<sup>1</sup>, Puig N.<sup>2</sup>, Barrio S.<sup>1</sup>, Ruiz Heredia Y.<sup>1</sup>, Aguirre X.<sup>3</sup>, Ayala R.<sup>1</sup>, Rosiñol L.<sup>4</sup>, Blade J.<sup>4</sup>, Paiva B.<sup>3</sup>,

Mateos M.V.<sup>2</sup>, García Sanz R.<sup>2</sup>, San Miguel J.<sup>3</sup>, Lahuerta J.J.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología Traslacional, Hospital 12 de Octubre, Madrid, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC CSIC-USAL), Salamanca, <sup>3</sup>Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, <sup>4</sup>Hospital Clinic, Barcelona

**Introducción:** El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad compleja compuesta de varios clones con diferente sensibilidad al tratamiento. La secuenciación masiva (NGS) ha contribuido a aumentar el conocimiento sobre la heterogeneidad clonal de esta enfermedad, ayudando a establecer tres patrones de evolución clonal: lineal, ramificado y no evolución clonal.

**Objetivos:** Analizar la diversidad y frecuencia relativa de los diferentes clones presentes en pacientes con MM al diagnóstico, y su evolución durante el curso de la enfermedad. Evaluar si la presencia de diferentes clones al diagnóstico se asocia con un riesgo mayor de progresión.

**Métodos:** Mediante NGS se analizaron muestras de médula ósea correspondientes a 180 pacientes de MM incluidos en tres ensayos clínicos (NCT00461747, NCT00443235 y NCT01237249) del Grupo Español de Mieloma (GEM). Los dos primeros ensayos fueron analizados con el método ClonoSEQ, y el último con un método de NGS local (Martínez-López et al, Leukemia 2017). Se analizaron muestras al diagnóstico y durante el seguimiento. Un clonotipo se identifica cuando una secuencia alcanza una frecuencia >1%.

**Resultados:** De los 180 pacientes de MM estudiados, 57 (32%) mostraron más de un clon al diagnóstico. En este caso, la frecuencia relativa de los clones variaba de forma independiente durante el curso de la enfermedad. No observamos diferencias significativas de los valores de enfermedad residual (EMR) entre los pacientes con un clon o más de uno (0.0082% y 0.0055% respectivamente). La presencia de varios clones al diagnóstico carece de valor pronóstico en todos los subgrupos de pacientes y tratamientos analizados. La mediana de SLP a los 5 años alcanzaba el 42% y el 43%, respectivamente en los pacientes con un solo clon respecto a los casos en los que se detectó más de una línea clonal (HR= 1.136, p= 0.563). Tampoco se observaron diferencia en los valores respectivos de SG a 5 años: 72% y 74% (HR= 1.43, p= 0.28) (Figura). El estudio de la emergencia de nuevos clones durante la evolución fue estudiada con nuestro método local exclusivamente en los pacientes del ensayo GEM10. En este ensayo clínico, a lo largo de los 19 ciclos de tratamiento el 6% (4/71) de los pacientes desarrollaron nuevas líneas clonales. Aunque durante el tratamiento se redujo la frecuencia del clon predominante al diagnóstico, la emergencia de nuevos clones incrementó su frecuencia relativa. Dos de los pacientes recayeron a los 5 y 20 meses posteriores a la fecha de estudio de la EMR, mientras que los otros dos pacientes respondieron al tratamiento y no progresaron.

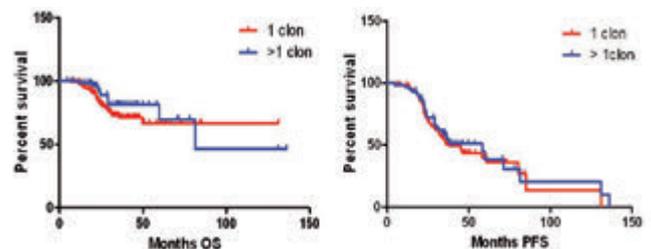


Figura 1.

**Conclusiones:** El análisis del repertorio de inmunoglobulinas al diagnóstico y durante el tratamiento con nuestro método local de NGS permite identificar y cuantificar nuevos clones emergentes. Los clones nuevos pueden contribuir a aumentar los niveles de EMR en las muestras de seguimiento. La presencia de diferentes clones al diagnóstico no se asocia ni con mayor riesgo de progresión ni con incremento en los valores de EMR.

**CO-010**

**DETECCIÓN DE CÉLULAS PLASMÁTICAS CLONALES CIRCULANTES EN SANGRE PERIFÉRICA POR "NEXT GENERATION FLOW" EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE POST-TRATAMIENTO. RELACIÓN CON MÉDULA ÓSEA E INMUNOFIJACIÓN**

Sanoja Flores L.<sup>1</sup>, Flores Montero J.<sup>1</sup>, Corral Mateos A.<sup>1</sup>, Puig N.<sup>2</sup>,

García Sánchez O.<sup>3</sup>, Díez Campelo M.<sup>2</sup>, Pontes R.<sup>3</sup>, Vidriales M.B.<sup>2</sup>, García Sanz R.<sup>3</sup>, Del Cañizo M.C.<sup>4</sup>, Paiva B.<sup>2</sup>, Mateos M.V.<sup>3</sup>, San Miguel J.<sup>2</sup>, Durie B.<sup>3</sup>, Van Dongen J.<sup>2</sup>, Orfao A.<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer. Servicio de Citometría (NUCLEOUS), Universidad de Salamanca, Salamanca, España, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, <sup>3</sup>CSIC-USAL, Salamanca, España, <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad Federal de Río de Janeiro e Instituto de Cuidados Infanciales y Pediátricos, Río de Janeiro, Brasil, <sup>5</sup>Clínica Universidad Navarra

**Introducción:** El empleo de nuevos esquemas terapéuticos cada vez más efectivos en mieloma múltiple (MM) ha condicionado la implementación de técnicas de alta sensibilidad para evaluar la profundidad de la respuesta al tratamiento. Alcanzar una respuesta completa (RC) con enfermedad mínima residual (EMR)-negativa en médula ósea (MO) se ha convertido en un objetivo a alcanzar en la mayoría de pacientes con MM. Recientemente, el grupo EuroFlow ha desarrollado un método altamente sensible y estandarizado para detectar EMR en MO de pacientes con MM -"Next Generation Flow" (NGF)-, que se ha convertido en el método de referencia del "International Myeloma Working Group" (IMWG) para definir RC inmunofenotípica. Tras tratamiento, la presencia de células plasmáticas clonales (CPC) en sangre periférica (SP) de pacientes con MM constituye un factor de pronóstico adverso. En este trabajo nos planteamos evaluar la utilidad de NGF aplicado a la detección de CPC en SP de pacientes con MM post-tratamiento y su relación con los hallazgos de EMR en suero y en MO por técnicas de inmunofijación (IF) y NGF, respectivamente.

**Material y Métodos:** Se estudiaron un total de 192 muestras pareadas de SP (n=96) y MO (n=96) de 96 pacientes con MM sometidos a distintos protocolos de tratamiento. Las muestras recolectadas se lisaron mediante Bulk-lisis y se marcaron según el panel de NGF EMR-MM: Tubo 1, CD138BV421 CD27BV510 CD38FITC CD56PE CD45PerCPCy5.5 CD19PECy7 CD117APC CD81APCC750, y; Tubo 2, idéntico al tubo 1 excepto para cyKappaAPC cyLambdaAPCC750. En paralelo, se recogieron los resultados de IF en suero. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la calidad de la respuesta según los criterios IMWG: MM en progresión: 23 casos; respuesta parcial (RP): 2 casos; Muy buena RP (VGRP): 26 casos; RC: 29 casos; RC estricta (sRC): 16 casos.

**Resultados:** En conjunto, mediante NGF se detectaron CPC en 26/96 (27%) MM post-tratamiento, tanto en SP como en MO. Todos los pacientes (100%) en los que se detectan CPC en SP, mostraban EMR-positiva también en MO. De los restantes pacientes 32/96 (33%) mostraron EMR-positiva en MO con EMR-negativa en SP por NGF. A su vez, 6 de 45 (13%) MM tratados en RC o sRC (IF-negativa), presentaron CPC en SP con una mediana de 0.022 CPC/ $\mu$ L (rango: 0.005 CPC/ $\mu$ L-1.94CPC/ $\mu$ L). De ellos, 3 (50%) progresaron a MM activo (2/3) o murieron (1/3). A su vez, 28/96 (29.2%) MM estudiados post-tratamiento, presentaron IF-positiva con EMR en SP por NGF-negativa.

**Conclusiones:** La detección de CPC circulantes en SP de pacientes con MM, tras el tratamiento, empleando técnica NGF, permite detectar CPC en SP en >10% de los casos que se encuentran en RC o sRC, según criterios IMWG. La NGF-SP podría aportar un valor añadido a la monitorización post-terapéutica no invasiva en pacientes con MM, especialmente ante la sospecha de progresión con IF-negativa.

## CO-011

### INCIDENCIA E HISTORIA NATURAL DE LAS BANDAS OLIGOCLONALES EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE TRATADOS CON NUEVOS AGENTES

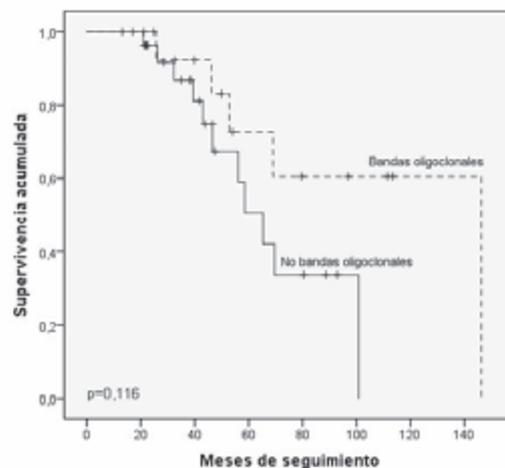
Guijarro F.<sup>1</sup>, Fernández de Larrea C.<sup>1</sup>, Rodríguez Lobato L.G.<sup>1</sup>, Tovar N.<sup>1</sup>, Rosiñol L.<sup>1</sup>, Cibeira M.<sup>1</sup>, Aróstegui J.I.<sup>2</sup>, Yagüe J.<sup>2</sup>, Bladé J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona., <sup>2</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

**Introducción:** La aparición de bandas oligoclonales (BOC) es un fenómeno bien conocido tras el tratamiento del mieloma múltiple (MM) y la amiloidosis AL. El presente estudio analiza las características de las BOC en pacientes mayores no candidatos a trasplante autólogo que recibieron como tratamiento esquemas basados en bortezomib o lenalidomida.

**Métodos:** De un total de 310 pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo tratados desde el año 2004 hasta mayo de

2016, se seleccionaron aquellos que habían recibido la combinación de melfalán, prednisona y bortezomib (MPV) en primera línea o lenalidomida-dexametasona (Rd) como primera o segunda línea y tenían como mínimo un año de seguimiento. De los 47 pacientes que recibieron MPV se excluyeron 21 pacientes (11 por respuesta mínima o inferior, 3 por toxicidad precoz, 1 por muerte precoz y 6 por pérdida de seguimiento) y 17 de los 35 que recibieron Rd (9 respuesta mínima o inferior, 1 muerte precoz y 7 pérdida de seguimiento). Se revisaron las inmunofijaciones séricas y urinarias de los 26 pacientes tras MPV y los 18 pacientes que habían recibido Rd y se analizaron sus características (Tabla 1), además de valorar el impacto en la supervivencia de las bandas oligoclonales. Los datos fueron analizados con el programa SPSS (versión 22.0).



**Figura 1.** Supervivencia global en meses según la incidencia de BOC ( $p = 0,116$ ).

**Resultados:** La incidencia de BOC tras el tratamiento con MPV y Rd fue del 35% y del 33% respectivamente. De los 15 casos que desarrollaron BOC, 5 presentaron un único isotipo, 5 dos y el resto un número variable de isotipos entre 3 y 5. El isotipo de BOC que apareció con mayor frecuencia fue IgG-kappa (9 casos; 60%). La duración mediana del fenómeno fue muy similar en los dos grupos (14 y 15 meses para MPV y Rd, respectivamente). En dos casos de MM IgA se observó la aparición de bandas de diferente isotipo concomitantes a la reaparición de la banda IgA en la recaída, siendo un fenómeno transitorio y sin impacto pronóstico, como se ha descrito previamente. La aparición de BOC fue más frecuente en los pacientes que alcanzaron una respuesta más profunda (Tabla 2), a destacar que la incidencia de BOC fue mayor en pacientes en remisión completa (RC) con enfermedad mínima residual (EMR) negativa (71%) frente aquellos con EMR positiva (50%) ( $p < 0.01$ ). Los pacientes con BOC mostraron una supervivencia libre de progresión (SLP) y una supervivencia global (SG) superiores, en particular si el fenómeno duraba más de un año, pero sin alcanzar la significancia estadística.

**Tabla 1.** Características de los pacientes e incidencia y duración de BOC según el tratamiento recibido.

	MPV (n=26)	Rd (n=18)	p
Mediana de edad, años (rango)	74 (63-87)	71 (65-77)	0,110
Género (H/M)	13/13	11/7	0,547
Isotipo de cadena pesada (%)			0,149
IgG	15 (58)	11 (62)	
IgA	7 (27)	6 (33)	
Bence Jones	4 (15)	1 (5)	
Isotipo de cadena ligera (%)			0,585
Kappa	16 (62)	7 (39)	
Lambda	10 (38)	11 (61)	
ISS (%)			0,149
I	12 (46)	6 (33)	
II	9 (35)	3 (17)	
III	5 (19)	9 (50)	
Duración mediana del tratamiento, meses (rango)	12 (6-15)	34 (13-73)	0,002
Aparición de BOC (%)	9 (35)	6 (33)	0,754
Duración mediana de BOC, meses (rango)	14 (8-42)	15 (6-70)	0,482

H: hombre; M: mujer; BOC: bandas oligoclonales; ISS: *International Staging System*

**Tabla 2. Presencia de bandas oligoclonales según la respuesta alcanzada e impacto en la supervivencia.**

	BOC (n = 15)	No BOC (n = 29)	p
Respuesta parcial	0	15	<0,01
Muy buena respuesta parcial	5	11	
Remisión completa	10	3	
EMR negativa	5	2	<0,01
EMR positiva	1	1	
	BOC > 1 año (n = 10)	BOC < 1 año (n = 5)	p
Mediana de supervivencia libre de progresión, meses	22	72	0,046
Mediana de supervivencia global, meses	55	122	0,095

**Conclusiones:** No se han encontrado diferencias en cuanto a la incidencia de bandas oligoclonales en los pacientes tratados con esquemas basados en inhibidores del proteasoma o en inmunomoduladores. La aparición de BOC se asocia a una mayor profundidad en la respuesta, siendo máxima en los pacientes en RC con EMR negativa. Se observa una tendencia a una mayor SLP y una mayor SG en los pacientes que desarrollaron BOC.

**CO-012**

**NUEVOS BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN MIELOMA MÚLTIPLE**

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Rios Tamayo R.<sup>1</sup>, Blázquez Ortiz A.<sup>1</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) es muy variable. Comprender el pronóstico del paciente puede ayudar cuando seleccionamos la intensidad del tratamiento y frecuencia de revisiones clínicas. La cuantificación de pares específicos de inmunoglobulinas por el ensayo Hevylite (HLC) proporciona una medida precisa de la concentración de inmunoglobulina monoclonal y no-monoclonal del mismo isotipo (IgG-K/IgG-L, IgA-K/IgA-L). Los objetivos del estudio son evaluar: i)El impacto del ratio HLC definido como el cociente entre la inmunoglobulina monoclonal y su par no-monoclonal, ii)La supresión del par no-monoclonal y iii)El efecto de la inmunoparesis sistémica al diagnóstico y a los +100 días tras el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE).

**Material y Métodos:** Estudio realizado en 85 pacientes con MM recién diagnosticado (50 hombres:35 mujeres) con una edad de 70 años (56-78) y seguimiento de 19 meses (5-30). El diagnóstico de los pacientes fue: 35 IgG-K, 18 IgG-L, 17 IgA-K y 15 IgA-L. El estadio fue: 16 pacientes ISS-1 (18%), 15 pacientes ISS-2 (28%) y 54 pacientes ISS-3 (64%). Treinta pacientes sometidos a TASPE fueron evaluados a +100 días tras el TASPE. La supervivencia global (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) fueron evaluadas por el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** La OS de todos los pacientes fue 54% y durante el estudio fallecieron 26 pacientes por MM. La mediana del ratio HLC fue 80 (31,5-319,7). Al diagnóstico, un ratio HLC>80 estuvo asociado con peor OS (48% vs 61%, p=0,005) y menor PFS (23% vs 42%, p=0,006). La supresión severa del par no-monoclonal (>50% por debajo del limite inferior) se identificó en el 68% de los pacientes y se asoció a menor OS (35% vs 81%, p=0,004) y PFS (21% vs 50%, p=0,013). La inmunoparesis sistémica severa (>50%) de las inmunoglobulinas no monoclonales se identificó en el 64% de los pacientes y estuvo asociada a menor OS (32% vs 81%, p=0,030) pero no con menor PFS (26% vs 44%, p=0,3). En la evaluación post-TASPE de los pacientes (n=30) se observó la normalización del ratio HLC en 8 pacientes (27%). Un ratio HLC alterado estuvo asociado con una menor PFS (25% vs 70%, HR=3,42; IC 95%: 1,12-11,97; p=0,039) y con una tendencia hacia una peor OS (p=0,072). La supresión severa del par no-monoclonal se observó en 12 pacientes (40%) y fue predictiva de una peor OS (0% vs 70%, HR=10,63; IC 95%: 1,11-114,11; p=0,023) y una menor PFS (35% vs 71%, HR=8,87; IC 95%: 1,72-45,92; p=0,002). La inmunoparesis sistémica severa se observó en 17 pacientes (57%) y no estuvo asociada con la OS (p=0,644) y la PFS (p=0,750) tras el TASPE.

**Conclusiones:** La supresión severa del par no monoclonal y un ratio HLC>80 están asociados con una peor OS y PFS en pacientes con MM lo que sugiere el potencial uso de estos parámetros como biomarcadores pronósticos en pacientes de nuevo diagnóstico. En los pacientes tras el TASPE, la supresión severa del par no-monoclonal refleja la persistencia

de células clonales malignas la cual no está asociada a una inmunoparesis sistémica severa.

**CO-013**

**IDENTIFICACIÓN POR CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA DE SUBPOBLACIONES DE CÉLULAS PLASMÁTICAS NEOPLÁSICAS EN GMSI Y MIELOMA MÚLTIPLE**

López Castaño F.<sup>1</sup>, Sarmiento H.<sup>1</sup>, Manresa P.<sup>1</sup>, Beneit P.<sup>2</sup>, Bernabéu J.<sup>3</sup>, Castaño V.<sup>3</sup>, Blanes M.<sup>3</sup>, Villarubia B.<sup>1</sup>, López Cedeño T.<sup>3</sup>, Moragues C.<sup>4</sup>, Amorós C.<sup>4</sup>, Mora C.<sup>4</sup>, Mauricio A.<sup>4</sup>, Sánchez Sánchez S.<sup>5</sup>, Verdú J.<sup>1</sup>, De Paz F.<sup>1</sup>, Marco P.<sup>1</sup>, Fernández Miñano C.<sup>6</sup>, Jiménez Esteso M.<sup>6</sup>, Sánchez Sempere M.J.<sup>7</sup>, Martirena F.<sup>3</sup>, Tarín F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante, <sup>2</sup>Hospital Universitario San Juan de Alicante, <sup>3</sup>Hospital Virgen de la Salud de Elda, <sup>4</sup>Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, <sup>5</sup>Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, <sup>6</sup>Hospital Vega Baja de Orihuela, <sup>7</sup>Hospital Marina Salud de Denia

**Introducción:** La citometría de flujo multiparamétrica (CMF) permite analizar el compartimento de células plasmáticas clonales, siendo una importante herramienta de estudio para GMSI y mieloma múltiple (MM). Los recientes avances técnicos en CMF de última generación han permitido mejorar la caracterización del compartimento neoplásico, evidenciar su gran heterogeneidad e identificar la coexistencia de diferentes subclonas en cada paciente.

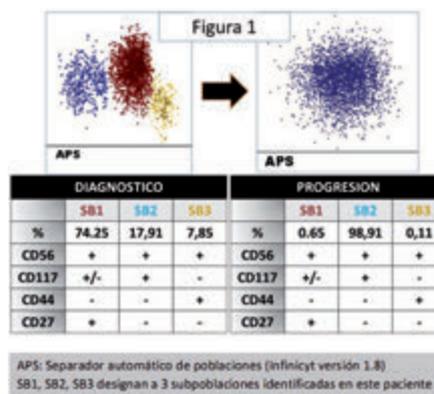


Figura 1.

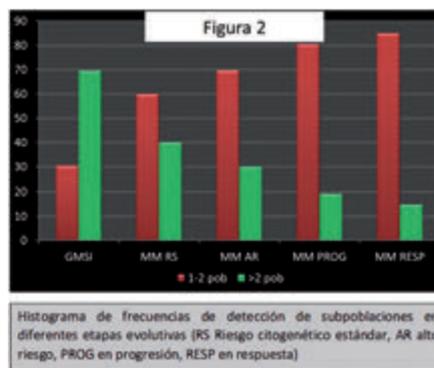


Figura 2.

**Métodos:** Estudio de 56 pacientes afectos de GMSI, 151 de MM al diagnóstico, 36 de MM en progresión y 19 de MM en respuesta mediante CMF de 8 colores (citómetro BD FACSCanto™ II). Se analizan 4 combinaciones de anticuerpos que incluyen CD38, CD138, CD19, CD45 y CD81 como parámetros comunes de selección, junto con CD56, CD117, CD200, Beta-2 Mg, CD44, CD27, CD28, CD86, CD150, CD33, CD272 y CD52. Los resultados son analizados mediante la discriminación de clústeres con el separador automático de poblaciones (APS) del programa Infinicyt™ 1.8. Se consideran subpoblaciones valorables aquellos clústeres que incluyen al menos un 5% de las células plasmáticas patológicas y en los que se observan diferencias de expresión en al menos 2 marca-

dores de los utilizados (Figura 1). En todos los casos se dispone de resultados de estudio de contenido de DNA para estimación de ploidía, así como de estudio citogenético por la técnica FISH.

**Resultados:** Los marcadores que resultan más discriminantes para identificar subpoblaciones son CD81, CD56, CD44, CD27, CD19 y CD117, por este orden y en diferentes combinaciones. La frecuencia de detección de subpoblaciones difiere según los grupos estudiados (Figura 2). Más del 70% de las GMSI presentan al menos 2 subpoblaciones detectables, lo que contrasta con un 35% en MM al diagnóstico y un 16% en pacientes post-tratamiento. El MM con presencia de alteraciones secundarias de alto riesgo (amp 1q21, del p53, del 8p) parece presentar menor número de subpoblaciones detectables que los casos con citogenética estándar.

**Conclusiones:** La heterogeneidad clonal es un fenómeno habitual en GMSI y MM que tiende a perderse a lo largo de la evolución de la enfermedad, seleccionándose progresivamente una clona dominante (Figura 1). La determinación de subpoblaciones puede ser de utilidad en la monitorización de las diferentes etapas evolutivas en MM. La selección y caracterización molecular de las diferentes poblaciones es clave en futuros proyectos de estudio de los fenómenos de selección clonal y resistencia terapéutica.

#### CO-014

##### PAPEL DEL PET-TAC COMO FACTOR PREDICTIVO DE PROGRESIÓN EN MIELOMA QUIESCENTE

Solano Ramos F.<sup>1</sup>, Martínez Moya M.D.<sup>1</sup>, Jimenez Ubieto A.<sup>2</sup>, García Vicente A.<sup>3</sup>, Hernández Ruiz M.B.<sup>3</sup>, Bravo Barahona P.<sup>4</sup>, Ríos Tamayo R.<sup>5</sup>, Perona Blázquez Á.<sup>6</sup>, Gómez Roncero M.<sup>7</sup>, Santos Montero A.B.<sup>8</sup>, Ústariz Moneo M.I.<sup>1</sup>, Gómez García L.<sup>1</sup>, García Vela M.J.<sup>1</sup>, Touchard Vicente A.<sup>9</sup>, Lahuerta Palacios J.J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Nuestra Señora Del Prado, <sup>2</sup>Hospital Universitario 12 De Octubre, <sup>3</sup>Hospital General Universitario De Ciudad Real, <sup>4</sup>Hospital Universitario De Fuenlabrada, <sup>5</sup>Hospital Virgen De Las Nieves, <sup>6</sup>Hospital Universitario De Donostia, <sup>7</sup>Hospital Virgen De La Salud, <sup>8</sup>Hospital Virgen De La Luz, <sup>9</sup>Grupo Phetema

**Introducción:** El mieloma quiescente (MMQ) se define por: una paraproteinemia IgG o IgA  $\geq$  3gr/dl (o una proteinuria de Bence-Jones  $\geq$ 500mg/24h), y/o, células plasmáticas clonales en MO entre 10 y 60%, y ausencia de cualquier evento relacionado con progresión a mieloma activo (MA)/amiloidosis. En los últimos años se han valorado varios parámetros para definir qué pacientes con MMQ tienen mayor riesgo de progresión a MA. Algunos de ellos son analíticos, como el ratio de cadenas ligeras libres, la proporción de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes en MO o lesiones focales en resonancia magnética. La positividad del PET-TAC en pacientes con MA, antes y después de trasplante, tiene un valor predictivo para progresión. Más recientemente, también en pacientes con MMQ con lesiones focales no osteolíticas se ha descrito un aumento del riesgo de progresión a MA (Zamagni E, et al. *Leukemia* 2016). En este contexto planteamos un estudio dirigido a conocer la proporción de pacientes con MMQ con lesiones patológicas definidas en el PET-TAC, la relación de estas lesiones con otros factores de riesgo y el valor predictivo para progresión del tipo y número de las lesiones detectadas.

**Métodos:** En septiembre de 2014 iniciamos un estudio de cohortes prospectivo dentro del Grupo Español de Mieloma, en el que los pacientes con MMQ incluidos, tras un primer PET/TC de referencia, son valorados semestralmente por la misma técnica y con estudios analíticos y valoración clínica cada tres meses durante tres años. El impacto de estas lesiones óseas en PET-TAC como factor de riesgo para progresión a MMA se realiza mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales y un estudio de supervivencia Kaplan Meyer.

**Resultados:** A lo largo de tres años se ha recogido información de 42 pacientes (11 hombres y 31 mujeres). Las medianas de visitas y número de PET/TAC por paciente han sido de 4 visitas y 2 PET-TAC. En 7 informes de PET-TAC se describieron lesiones óseas potencialmente asociadas a MM (16% del total de PET-TAC realizados): 2 casos con lesiones focales en más de una localización esquelética y sospecha de lisis, 2 con lesiones focales sin lisis y 3 con alteraciones óseas de patrón difuso. Se han observado 19 casos de progresión a MA: 7 por anemia, 2 por fracaso renal, 1 por aumento del rFLC  $>$ 100 y 8 por evento óseo. La mediana de tiempo hasta la progresión desde el diagnóstico es de 36 meses, mientras que desde que se informa el PET TAC como patológico es de 13 meses.

Hemos observado, que los pacientes que tienen lesiones patológicas definidas por PET tienen una mayor tendencia a la progresión a mieloma activo que aquellos con un PET-TAC normal. Aunque hasta el momento esta asociación todavía no es significativa (HR 2.48,  $p < 0.056$ ) (figura 1).

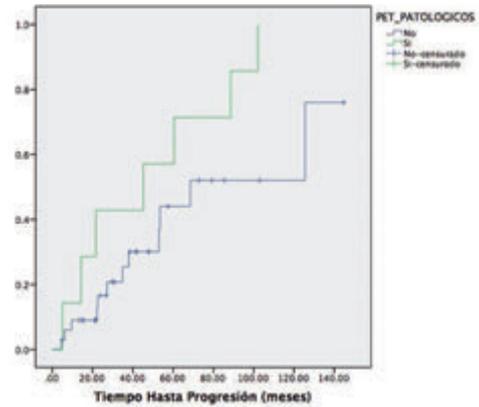


Figura 1.

**Conclusiones:** Al igual que los resultados publicados en el estudio de Zamagni E et al, nuestro trabajo muestra de forma preliminar, en espera de incorporación de más pacientes y más tiempo de seguimiento, que el PET TAC puede ser un factor predictivo de progresión a MA en pacientes con MMQ.

#### CO-015

##### ANÁLISIS FINAL DE SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL ENSAYO FIRST EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNOSTICO

Oriol A.<sup>1</sup>, Facon T.<sup>2</sup>, Dimopoulos M.<sup>3</sup>, Dispenzieri A.<sup>4</sup>, Cavo M.<sup>5</sup>, Weisel K.<sup>6</sup>, Ludwig H.<sup>7</sup>, Delforge M.<sup>8</sup>, Geraldès C.<sup>9</sup>, Lee J.J.<sup>10</sup>, Chen C.<sup>11</sup>, De La Rubia J.<sup>12</sup>, White D.<sup>13</sup>, Binder D.<sup>14</sup>, Lu J.<sup>15</sup>, Anderson Kenneth C.<sup>16</sup>, Moreau P.<sup>17</sup>, Attal M.<sup>18</sup>, Fermand J.P.<sup>19</sup>, Avet Loiseau H.<sup>20</sup>, Ervin Haynes A.<sup>21</sup>, Chen G.<sup>21</sup>, Houck V.<sup>21</sup>, Hulin C.<sup>22</sup>, Benboubker L.<sup>23</sup>

<sup>1</sup>ICO - Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Josep Carreras, <sup>2</sup>Service des Maladies du Sang, Hopital Claude Huriez, Lille, Francia, <sup>3</sup>National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Atenas, Grecia, <sup>4</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN, <sup>5</sup>Seragnoli Institute of Hematology, Bologna University School of Medicine, Bologna, Italia, <sup>6</sup>University of Tuebingen, Tuebingen, Alemania, <sup>7</sup>Wilhelminen Cancer Research Institute, Department of Medicine, Center of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Viena, Austria, <sup>8</sup>Department of Hematology, UZ Leuven, Leuven, Bélgica, <sup>9</sup>Hospitals da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, <sup>10</sup>Department of Hematology-Oncology, Chonnam National University Hwasun Hospital, Jeollanamdo, República de Corea, <sup>11</sup>Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canadá, <sup>12</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España, <sup>13</sup>QEII Health Sciences Center, Dalhousie University, Halifax, NS, Canadá, <sup>14</sup>Kantonsspital Winterthur, Winterthur, CHE, <sup>15</sup>Peking University Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing, China, <sup>16</sup>Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, <sup>17</sup>University of Nantes, Nantes, Francia, <sup>18</sup>Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, Toulouse, Francia, <sup>19</sup>Hopital Saint-Louis, Paris, Francia, <sup>20</sup>Unite de Genomique du Myelome, CHU Rangueil, Toulouse, Francia, <sup>21</sup>Celgene Corporation, Summit, NJ, <sup>22</sup>Bordeaux Hospital Center (CHU), Bordeaux, Francia, <sup>23</sup>CHU Tours Hospital Bretonneau, Tours, Francia

**Introducción:** En el ensayo FIRST en pacientes (pts) con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND) no elegibles para trasplante, el análisis planificado final de supervivencia libre de progresión (SLP), mostró mejoría de los resultados hasta progresión de la enfermedad (PE) con lenalidomida más dosis bajas de dexametasona (Rd-continuo) frente a melfalan, prednisona y talidomida (MPT) (Benboubker, NEJM2014). Presentamos el análisis final de los datos de supervivencia global (SG) del estudio pivotal.

**Métodos:** se randomizaron 1623 pacientes (pts) 1:1:1 a Rd-continuo (Rd) (lenalidomida días 1-21, ciclos 28 días hasta PE), Rd18 (lenalidomida días 1-21, 18 ciclos de 28 días) o MPT (12 ciclos de 42 días). El objetivo

principal fue SLP y el secundario fue SG. La comparación principal fue Rd vs MPT.

**Resultados:** al cierre de la base de datos para el análisis final de SG (21/01/2016), 52 pts con Rd-continuo (n=535), 0 con Rd18 (n=541) o MPT (n=547) continuaban en Tx. Mediana de seguimiento para los pts vivos 67 meses (rango, 0-86,8). El análisis final pre-especificado de SG (comparación principal), detectó una ventaja significativa con Rd-continuo vs MPT (hazard ratio [HR], 0,78; Intervalo de confianza [IC] 95%, 0,67-0,92;  $P=0,00234$ ). Se evaluó SG con Rd-continuo vs Rd18 (HR, 1,02; IC 95%, 0,86-1,20). Se mantuvo la ventaja en SLP con Rd-continuo (26m) vs MPT (21,9) (HR, 0,69; IC 95%, 0,59-0,79;  $P<0,00001$ ) y frente a Rd18 (21m) (HR, 0,70; IC 95%, 0,60-0,81). En pts con RC/MBRP, la mediana de tiempo hasta el siguiente Tx (TTST) con Rd-continuo y MPT fue 69,5 vs 37,7 m, respectivamente (HR, 0,42; 95% CI, 0,32-0,54); y para Rd18 fue 39,9 m, Rd-continuo vs MPT (HR, 0,63; IC 95%, 0,54-0,73). Más pts con Rd18 y MPT iniciaron Tx de segunda línea (n=377 y 381) frente a Rd-continuo (n=299). En el momento de la progresión, los pts recibieron diferentes Tx, los más frecuentes basados en bortezomib en los brazos Rd-continuo (n=179; 59,9%), Rd18 (n=208; 55,2%) y MPT (n=170; 44,6%). Los pts que recibieron bortezomib tras Rd-continuo o Rd18 tuvieron mejor resultado vs MPT. La SLP2 mejoró con Rd-continuo vs MPT (HR, 0,74; IC 95%, 0,64-0,85). Se produjeron acontecimientos adversos (AA) grado 3/4 en el 86,3%, 80,2% y 88,7% de 532, 540 y 541 pts con Rd-continuo, Rd18 y MPT. En los brazos Rd-continuo, Rd18 y MPT, respectivamente, los AA grado 3/4 más frecuentes fueron neutropenia (29,5%, 26,5% y 44,9%) e infecciones (31,6%, 21,9% y 17,2%), siendo los abandonos por AA similares (12,0%, 13,1% y 13,9%). Se describieron segundas neoplasias sólidas primarias en 6,0%, 6,9% y 5,9% de los pts, y hematológicas en 0,8%, 0,4% y 2,6% de los pts con Rd-continuo, Rd18 y MPT, respectivamente.

**Conclusiones:** Rd-continuo prolongó significativamente la SLP y SG y también mostró beneficio en SLP frente a Rd18, retrasando el TTST. Los resultados de SLP2 sugieren que Rd no induce recaídas resistentes. Ocurrieron pocas neoplasias hematológicas en el brazo de RD, y la incidencia de SPMs fue similar entre Rd-continuo y Rd18. Rd-continuo sigue siendo el Tx estándar para pacientes con MMND no elegibles para trasplante.

**CO-016**

**LA DOSIS DE TALIDOMIDA RECIBIDA DENTRO DEL ESQUEMA DE INDUCCION CON VTD NO INFLUYE EN LA EFICACIA PRETRASPLANTE EN PACIENTES CON MM DE NUEVO DIAGNOSTICO**

Cabrera Ruiz FJ.<sup>1</sup>, González Fernández A.<sup>1</sup>, García Fortes M.<sup>1</sup>, Revelles Peñas M.<sup>1</sup>, Moreno Carrasco G.<sup>1</sup>, Ruiz Arredondo J.J.<sup>1</sup>, Heiniger Mazo A.I.<sup>2</sup>, García Sánchez R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, <sup>2</sup>Hospital Regional Universitario, Málaga

**Introducción:** El tratamiento de inducción con el esquema VTD (bortezomib, talidomida y dexametasona) supone el estándar de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE). La neuropatía periférica es un efecto adverso secundario tanto a bortezomib como a talidomida, siendo ésta a veces, limitante a la hora de poder alcanzar dosis plenas de uno u otro fármaco o ambos.

**Objetivos:** Analizar si la dosis administrada de talidomida dentro del esquema de inducción con VTD influye en la eficacia del tratamiento previo al TASPE.

**Material y Métodos:** Se incluyeron un total de 35 pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TASPE que recibieron como esquema de inducción VTD desde julio de 2011 a febrero de 2017. El esquema de tratamiento de inducción consistió en la administración de 6 ciclos de VTD (bortezomib SC, 1.3mg/m<sup>2</sup> días 1, 4, 8, 11, talidomida VO, 50 mg/día durante los primeros 15 días con escalada de dosis hasta 200mg/día si el paciente la toleraba, asociado a dexametasona 40mg/día días 1-4 y 9-12) cada 28 días. 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:** De los 35 pacientes incluidos un 77% de ellos llegó a completar al menos los 6 ciclos previstos con una mediana de ciclos recibidos de 6 (1-7). La mediana de dosis acumulada de bortezomib fue de 50.4mg y la mediana de dosis administrada de talidomida de 100mg/día. En cuanto a talidomida, la dosis máxima tolerada fue de 50mg/día en 9 pa-

cientes (26%), 100mg/día en 16 pacientes (46%), 150mg/día en 5 pacientes y 200mg/día en otros cinco. En 31% de los casos se redujo la dosis de dexametasona a 20 mg/día. Tras el tratamiento de inducción un 89% obtuvo una respuesta igual o superior a RP. De los 22 pacientes que han consolidado con TAPH, el 86% alcanzó una respuesta igual o superior a VGPR. En cuanto a los efectos adversos, 24 pacientes (69%) presentaron toxicidad no hematológica, siendo la neuropatía periférica la causa más frecuente, que fue observada en 18 pacientes (51%), con un 9% de grado 3-4. Analizamos la tasa de respuestas en función de la dosis de talidomida recibida sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, al igual que con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global que tampoco se encontraron diferencias. La tasa de respuestas en función de la dosis de talidomida se refleja en la tabla 1.

**Tabla 1.**

RESPUESTA	DOSIS DE TALIDOMIDA			
	50 mg/día	100 mg/día	150 mg/día	200 mg/día
RCE	0	6 (60%)	3 (30%)	1 (10%)
RC	2 (33%)	2 (33%)	1 (17%)	1 (17%)
VGPR	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)
RP	2 (20%)	6 (60%)	1 (10%)	1 (10%)
PROGRESION	2 (50%)	0	1 (25%)	1 (25%)

**Conclusiones:** El nivel de dosis de talidomida recibida no parece influir en la eficacia del tratamiento de inducción con el esquema VTD. Se debe de administrar la dosis máxima tolerada de talidomida con el fin de minimizar la toxicidad neurológica que conlleva a veces importantes secuelas para el paciente.

**CO-017**

**VALIDEZ EXTERNA DE LOS ENSAYOS DE MIELOMA MÚLTIPLE. EXTRAPOLACION DE RESULTADOS A POBLACION REAL**

Pérez Persona E.<sup>1</sup>, Vega González de Viñaspre A.<sup>2</sup>, Oizatzabal Ormategui I.<sup>1</sup>, Sainz García A.<sup>1</sup>, Gabilondo Jalon M.<sup>1</sup>, Robles de Castro D.<sup>1</sup>, De Miguel C.<sup>1</sup>, Menchaca Echevarría C.<sup>1</sup>, Perede Vicandi A.<sup>1</sup>, Loza Aguirre J.A.<sup>1</sup>, Guinea de Castro J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Araba, <sup>2</sup>Estudiante de Medicina

**Introducción:** La aprobación de nuevos fármacos para el uso en práctica clínica habitual se basa en la realización de ensayos clínicos, asumiendo que los resultados obtenidos se pueden trasladar a la realidad, basándonos, en dos premisas: los resultados son fiables (validez interna) y que son extrapolables a la población real (validez externa). Sin embargo, la población de los ensayos clínicos es fuertemente seleccionada, pudiendo comprometer la extrapolación de los resultados. En el mieloma múltiple (MM) las características generales de los pacientes de los ensayos clínicos tienen un perfil más favorable que los de la población real. Nuestro objetivo es comprobar los criterios de elegibilidad en población real y analizar cómo afecta a la extrapolación de los resultados.

**Material:** Estudio observacional, retrospectivo, de los pacientes diagnosticados de MM desde enero del 2011 a diciembre 2016 en el hospital universitario de Araba, para comprobar si hubieran podido participar en los siguientes ensayos clínicos: pacientes candidatos a trasplante; GEM05MENOS65 Y GEM12MENOS65; pacientes no candidatos a trasplante: GEM10MAS65, GEM05MAS65, FIRST y VISTA.

**Resultados:** Se han diagnosticado 126 pacientes en el Hospital Universitario de Álava, de los que se han incluido 94 pacientes (75%) de los que 39 han fallecido. La mediana de edad fue de 73 años (intervalo 36-88) y el 49% eran mujeres. 33 pacientes (35%) eran candidatos a TASPE. Un 6% de los pacientes debutaron con diálisis. Se desglosan los resultados en función del TASPE. Pacientes candidatos: La mediana de edad fue de 61 años, frente a 56 años en el GEM05MENOS65. De ellos, un 55% de los pacientes hubieran quedado excluidos en el GEM05MENOS65 y un 48% en el GEM12MENOS65. La causa más frecuente de exclusión fue la insuficiencia renal (20% de exclusiones). Los pacientes elegibles a participar en los ensayos presentan una la evolución más favorable tanto en SLP: 30 vs 46 (p: ns), como en SG (38 vs NA). En la tabla 1 se expone la evolución de los pacientes. Pacientes no candidatos: La mediana de edad fue de 77 años, entre 2 y 6 años mayores que los estudios incluidos. La proporción de pacientes que hubieran quedado excluidos fue de un 59% y 61% en los estudios de GEM05MAS65 y

GEM10MAS65, mientras que en los estudios FIRST y VISTA fue de 52% y 54% respectivamente. En este grupo, no se aprecian diferencias en cuanto a la evolución entre los elegibles y los no elegibles en cuanto a SLP y SG. En la tabla 2 se expone la evolución de los pacientes.

**Tabla 1. Respuestas y supervivencia de los paciente candidatos a trasplante.**

		MUESTRA HJA	GEM10MAS65
TOTAL		33	386
Respuesta al tratamiento recibido	Progresión	0 (0%)	42 (11%)
	EE	6 (18%)	30 (7%)
	RP	5 (15%)	97 (25%)
	MBRP	5 (15%)	55 (14%)
	RC	10 (30%)	70 (18%)
	No valorable	7 (21%)*	4 (1%)*
SLP	45 meses	33,1 meses	
SG	60% a los 4 años	74% a los 4 años	

**Tabla 2. Respuestas y supervivencia de los pacientes no candidatos a trasplante.**

		MUESTRA HJA	FIRST	GEM10MAS65	GEM10MAS65	VISTA
TOTAL PACIENTES		61	163	260	233	662
Respuesta al tratamiento recibido	Progresión	1 (2%)	36 (22%)	4 (2%)	32 (13%)	1%
	EE	4 (7%)	357 (21%)	25 (10%)	7 (3%)	23%
	RP	20 (33%)	522 (32%)	121 (47%)	36 (14%)	33%
	MBRP	5 (8%)	411 (25%)	26 (10%)	51 (20%)	8%
	RC	16 (26%)	199 (12%)	42 (16%)	96 (41%)	33%
	No valorable	15 (25%)	88 (5%)	No se recoge	12	14 (2%)
SLP	31,8 meses	22,5 meses	31 meses	33 meses	24 meses	
SG	80% a los 3 años	70% a los 3 años	70% a los 3 años	72% a los 3 años	87% a los 10,5 meses	

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes diagnosticados en nuestro entorno van a quedar excluidos de los ensayos clínicos. La causa más frecuente de exclusión es la insuficiencia renal, que se uno de los datos clínicos de la enfermedad mielomatososa. Los criterios para participar en los ensayos clínicos son restrictivos, particularmente en los estudios del GEM. Estos criterios puede comprometer la valide externa de los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple.

**CO-018**

**INMUNOSUPRESIÓN ESPECÍFICA DE LA INMUNOGLOBULINA NO CLONAL: FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIONES Y MUERTE PRECOZ EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECIÉN DIAGNOSTICADO**

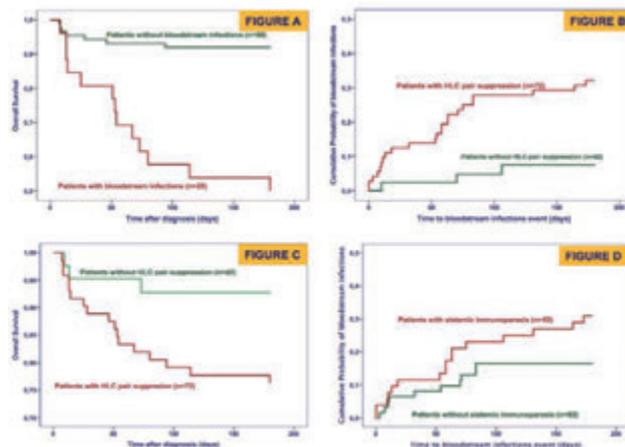
García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Rios Tamayo R.<sup>1</sup>, Blázquez Ortiz A.<sup>1</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** Las infecciones son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el Mieloma Múltiple (MM); 10-25% de muertes durante los 6 primeros meses tras el diagnóstico. Recientemente, la supresión de la inmunoglobulina policlonal del Isotipo tumoral (uHLC) (por ejemplo, supresión de IgG-Lambda en un MM IgG-Kappa) se ha asociado a un peor pronóstico en el MM, pero su valor como factor de riesgo para infecciones no se ha estudiado. El objetivo del estudio es evaluar la supresión del par uHLC como factor de riesgo de infecciones y muerte precoz en pacientes con MM.

**Material y Métodos:** 114 pacientes consecutivos diagnosticados de MM (66 hombres:48 mujeres) con mediana de 68 (56-77) años: 49 IgG-Kappa,

26 IgG-Lambda, 21 IgA-Kappa y 18 IgA-Lambda. Las infecciones del torrente sanguíneo se definieron como un cultivo positivo relacionado a un síndrome febril. Se consideraron los eventos ocurridos en los 180 días tras el diagnóstico. La presencia de inmunosupresión se definió como una supresión superior al 50% por debajo del límite inferior de referencia de la respectiva inmunoglobulina. Las medidas de los pares uHLC se realizaron con Hevlyte® en un analizador SPAPLus. La inmunoparesis sistémica (IS) se definió como la supresión de las inmunoglobulinas no-monoclonales (p.e., IgA y/o IgM en un MM IgG) superior al 50% por debajo del límite inferior de referencia. La asociación entre variables se realizó por el test de Chi-cuadrado, y los análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y regresión de Cox.



**Figura 1.**

**Tabla 1.**

	HR	IC 95%	Valor p
<b>ANÁLISIS UNIVARIANTE</b>			
Sexo	1.20	0.53-2.67	0.6 NS
Edad >65 años	2.50	1.04-6.03	0.036
HLC ratio <0.022 o >45	3.35	1.25-8.98	0.011
FLC ratio <0.03 o >32	0.94	0.40-2.20	0.8 NS
B2M >5.5 mg/L	2.82	1.12-7.11	0.021
Albumina <3.5 g/dL	3.42	1.35-8.63	0.006
Hemoglobina <10 g/dL	1.85	0.82-4.14	0.1 NS
Calcio >10.5 mg/dL	1.07	0.37-3.14	0.8 NS
Creatinina >2mg/dL	2.68	1.20-5.99	0.012
LDH >250 UI/L	3.41	1.53-7.63	0.003
ISS II vs. I	1.07	0.22-5.33	0.9 NS
ISS III vs. I	2.69	0.79-9.14	0.1 NS
Citogenética por FISH positiva	5.56	1.24-24.91	0.012
Supresión severa del par uHLC (>50%)	7.19	1.69-30.57	0.003
IS severa (>50%)	1.71	0.76-3.85	0.08 NS
Células plasmáticas en MO >19%	0.74	0.31-1.76	0.5 NS
<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</b>			
Supresión severa del par uHLC (>50%)	7.64	1.79-32.54	0.006
LDH >250 UI/L	3.09	1.37-6.99	0.007
Albumina <3.5 g/dL	2.95	1.16-7.53	0.02

Tabla: Análisis univariado (Kaplan-Meier, test de Log-Rank) y multivariado (Regresión de Cox) de variables relacionadas con el riesgo de infecciones en pacientes con MM.

**Resultados:** Al diagnóstico, la supresión del par uHLC se observó en 72 (63%) pacientes y la IS en 52 (45%) pacientes. En los seis meses tras el diagnóstico, el 23% de los pacientes presentó infecciones y el 18% (20) murió. Se observó una asociación significativa entre la supresión del par uHLC y la ocurrencia de infecciones (OR=6.10, IC95%=1.71-21.83; p=0.002) y las muertes precoces (OR=4.02, IC95%=1.10-14.66; p=0.03). Mediante análisis de supervivencia se observó una asociación entre las

infecciones con una menor OS (50% vs 92%, HR=7.43, IC95%=2.96-18.61,  $p<0.0001$ , Figura A). El riesgo de infecciones fue significativamente mayor en los pacientes con supresión del par uHLC vs aquellos sin supresión del par uHLC (34% vs 7%, respectivamente; HR=5.12, IC95%=1.54-17.07,  $p=0.003$ , Figura B). En línea con esto, los pacientes con supresión del par uHLC tuvieron una menor OS comparados con aquellos sin supresión del par uHLC (76% vs 93%, HR=3.47, IC 95=1.02-11.83,  $p=0.03$ , Figura C). Por el contrario, no se encontró asociación entre IS con el riesgo de infecciones ( $p=0.08$ , Figura D) y con la supervivencia ( $p=0.4$ ). Ver tabla para otros factores asociados con riesgo de infecciones.

**Conclusiones:** la supresión del par uHLC proporciona información acerca del estado inmune del paciente y está asociado con un riesgo incrementado de infecciones y muerte precoz en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico. Nuestros hallazgos destacan la importancia de la identificación de este estatus al momento del diagnóstico y sugiere que la supresión del par uHLC ayudaría en las decisiones clínicas sobre la necesidad de una terapia antimicrobiana adecuada durante el tratamiento del paciente.

**CO-019**

**CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) QUE INICIAN TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS UNA RECAÍDA CLÍNICA O BIOLÓGICA (EPA-MMBR)**

Gironella M.<sup>1</sup>, Alegre A.<sup>2</sup>, Escalante F.<sup>3</sup>, Bergua J.M.<sup>4</sup>, Martínez Chamorro C.<sup>5</sup>, López A.<sup>6</sup>, González E.<sup>7</sup>, Báez A.<sup>8</sup>, Pérez Persona E.<sup>9</sup>, Suárez A.<sup>10</sup>, Somolinos N.<sup>11</sup>, Sampol A.<sup>12</sup>, Soler A.<sup>13</sup>, Íñigo B.<sup>14</sup>, Lahuerta J.<sup>15</sup>, Cabañas V.<sup>16</sup>, Abella E.<sup>17</sup>, Lostaunau G.<sup>18</sup>, Soriano J.<sup>19</sup>, Fernández de Larrea C.<sup>20</sup>, Estudio EPA MMBR Grupo Español de Mieloma

<sup>1</sup>Hospital Vall d Hebrón-Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Universitario de la Princesa-Madrid, <sup>3</sup>Hospital de León-León, <sup>4</sup>Complejo Hospitalario de Cáceres-Cáceres, <sup>5</sup>Hospital Quirón- Madrid, <sup>6</sup>Hospital Arnau de Vilanova-Valencia, <sup>7</sup>Hospital de Cabueñes- Gijón, <sup>8</sup>Hospital Nuestra Sra de Sonsoles-Ávila, <sup>9</sup>Hospital de Txagorritxu-Álava, <sup>10</sup>Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín- Las Palmas de Gran Canaria, <sup>11</sup>Hospital Universitario de Getafe-Madrid, <sup>12</sup>Hospital Son Espases- Palma de Mallorca, <sup>13</sup>Hospital de Sabadell-Barcelona, <sup>14</sup>Hospital Clínico San Carlos-Madrid, <sup>15</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre-Madrid, <sup>16</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca-Murcia, <sup>17</sup>Hospital del Mar-Barcelona, <sup>18</sup>Celgene SLU-Madrid, <sup>19</sup>Valesta Consulting-Madrid, <sup>20</sup>Hospital Clínic-Barcelona

**Introducción:** Existe un amplio consenso sobre la necesidad de iniciar rápidamente un tratamiento en pacientes con MM tras una recaída clínica. Sin embargo, en la práctica clínica habitual la decisión de iniciar el tratamiento tras una recaída biológica (Rb) no sintomática está sujeta en gran medida al criterio médico, y puede depender de las características clínicas del paciente, incluyendo la rapidez con la que se alteran los parámetros bioquímicos. El estudio MMRB tiene como objetivo evaluar los resultados en salud de esta decisión.

**Métodos:** Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en pacientes con MM que recibieron  $\leq 2$  líneas de tratamiento anti-MM y que experimentaron una recaída biológica tras una respuesta parcial o completa en el último ciclo de tratamiento (EPA-MMBR). Los pacientes fueron asignados a uno de los siguientes grupos de acuerdo con la decisión del investigador sobre el inicio del tratamiento: inicio del tratamiento tras la recaída biológica o incremento significativo de la paraproteína (grupo TrB) o inicio del tratamiento tras la recaída clínica (grupo TrC). Finalizado el periodo de inclusión, se analizan las características basales de 199 pacientes de 417 incluidos en el estudio en 41 centros participantes.

**Resultados:** A criterio del investigador, 96 pacientes (48%) fueron asignados al grupo TrC y 103 (52%) al grupo TrB, de los cuales 64 (62%) se trataron en recaída significativa de la paraproteína. No se hallaron diferencias entre grupos en cuanto al género, edad (media 69 años; rango 30-98), grados de ECOG (64%, 30% y 5% con ECOG 0, 1 y 2, respectivamente) y estadio de enfermedad (ISS), que fue mayoritariamente II (38%). El grupo TrB tenía una proporción mayor de pacientes en segunda recaída (26% vs 13%;  $p=0.027$ ). Durante la última línea de tratamiento previa a la inclusión en el estudio MMBR, el porcentaje de pacientes con respuesta completa al tratamiento fue inferior en el grupo TrB (50% vs 32%;  $p=0.013$ ). Sin embargo, en relación a la última línea de tratamiento previo, no se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a los pacientes sometidos a trasplante (52% y 43% para TrC y TrB;  $p=0.203$ ), ni en cuanto a la instauración de un tratamiento de consolida-

ción (7% vs 15% para TrC y TrB;  $p=0.060$ ) o de mantenimiento (19% vs 13% para TrC y TrB;  $p=0.296$ ).

**Tabla 1.**

Tabla 1. Características de los pacientes analizados (% sobre datos disponibles)				
	Total (n=199)	TrC (n=96)	TrB (n=103)	P*
Recaída				
Primera	157 (81%)	81 (87%)	76 (79%)	0,027
Segunda	38 (19%)	12 (13%)	26 (29%)	
International Staging System <sup>1</sup>				
I	58 (36%)	31 (40%)	27 (29%)	0,069
II	61 (38%)	24 (31%)	37 (41%)	
III	43 (28%)	22 (29%)	23 (25%)	
Riesgo citogenético <sup>1</sup>				
Alto	16 (34%)	6 (30%)	10 (27%)	0,618
Estándar	31 (66%)	14 (70%)	17 (50%)	
Trasplante <sup>2</sup>				
Sí	91 (47%)	48 (52%)	43 (43%)	0,203
No	101 (53%)	44 (48%)	57 (57%)	
Tratamiento de consolidación <sup>2</sup>				
Sí	21 (11%)	6 (7%)	15 (16%)	0,760
No	171 (89%)	86 (93%)	86 (83%)	
Tratamiento de mantenimiento <sup>2</sup>				
Sí	30 (16%)	17 (18%)	13 (13%)	0,338
No	162 (84%)	75 (82%)	87 (85%)	
Mejor respuesta <sup>2</sup>				
Completa	76 (40%)	45 (49%)	31 (32%)	0,213
Parcial	113 (60%)	46 (51%)	67 (68%)	

<sup>1</sup>AI diagnóstico  
<sup>2</sup>SI = Última línea de tratamiento  
 \*Comparación entre grupos (significativo:  $p<0,05$ )

**Conclusiones:** En condiciones de práctica clínica habitual, un mayor porcentaje de investigadores deciden tratar en recaída biológica, en particular si los pacientes se encontraban en segunda recaída y una menor respuesta tras la última línea de tratamiento previa a la inclusión. Es necesario un periodo más prolongado de seguimiento para evaluar y un análisis más completo para evaluar el impacto en salud respecto al TTP y tiempo hasta recidiva clínica.

**CO-020**

**RESULTADOS ACTUALIZADOS DE LOS ESTUDIOS DE CARFILZOMIB ASPIRE Y ENDEAVOR, ALEATORIZADOS, ABIERTOS, MULTICÉNTRICOS, FASE 3 EN PACIENTES (PTS) CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO (MMRR)**

Oriol A.<sup>1</sup>, Siegel D.S.<sup>2</sup>, Rajnics P.<sup>3</sup>, Minarik J.<sup>4</sup>, Hungria V.<sup>5</sup>, Lee J.H.<sup>6</sup>, Song K.W.<sup>7</sup>, Obreja M.<sup>8</sup>, Aggarwal S.K.<sup>8</sup>, Hajek R.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España, <sup>2</sup>John Theurer Cancer Center at Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, <sup>3</sup>Department of Hematology, Mor Kaposi Teaching Hospital, Kaposvar, Hungría, <sup>4</sup>Department of Hemato-Oncology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Olomouc, República Checa, <sup>5</sup>Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil, <sup>6</sup>Gachon University Gil Medical Center, Corea, <sup>7</sup>Leukemia/Bone Marrow Transplant Program, Division of Hematology, University of British Columbia, Vancouver, BC, <sup>8</sup>Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, <sup>9</sup>University Hospital Ostrava, Ostrava, República Checa

**Introducción:** En MMRR, carfilzomib(K), lenalidomida(R) y dexametasona(d) (KRd) fue superior a Rd en el ensayo ASPIRE (Stewart, N Engl J Med 2015), y Kd fue superior a bortezomib(V) y d (Vd) en el ensayo ENDEAVOR (Dimopoulos, Lancet Oncol 2016) para la variable principal de supervivencia libre de progresión (SLP). Comunicamos datos de seguridad y eficacia tras 6-7 meses (m) de seguimiento adicional.

**Métodos:** Adultos con MMRR que recibieron 1-3 regímenes previos se aleatorizaron 1:1. ASPIRE: R (25mg) días 1-21 y d (40mg) días 1,8,15 y 22 (ciclos 28 días). Pts KRd: K días 1,2,8,9,15 y 16 ciclos 1-12 (20mg/m<sup>2</sup> [días 1-2; ciclo 1]; 27mg/m<sup>2</sup> posteriormente); K se omitió días 8-9 en ciclos 13-18. ENDEAVOR: pts Kd: K (20mg/m<sup>2</sup> días 1-2 ciclo 1; 56mg/m<sup>2</sup> posteriormente) días 1,2,8,9,15 y 16 y d (20mg) los días 1,2,8,9,15,16,22 y 23 (ciclos 28 días); pts Vd: V (1,3mg/m<sup>2</sup>; IV o SC) días 1,4,8,11 y d (20 mg) días 1,2,4,5,8,9,11 y 12 (ciclos 21 días). Comparaciones por prueba log-rank estratificada; los datos presentados son por evaluación del investigador.

**Resultados:** Las características basales estaban equilibradas entre los grupos en ambos estudios. Se aleatorizaron 792 pts en ASPIRE. Tras una

mediana de seguimiento de 37,8m(KRd) y 37,0m(Rd), la mediana de SLP fue 26,1m(KRd) y 16,6m(Rd) (HR=0,67; IC95%: 0,56-0,80; P<0,0001); las tasas de SLP-18m fueron 64,5% (KRd) y 46,6% (Rd). La mediana de tiempo hasta progresión (TTP) fue 30,5m (KRd) y 18,9m(Rd) (HR=0,62; IC95%: 0,51-0,76; P<0,0001). La mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento (THST) fue no estimable(KRd) y 24,3m(Rd) (HR=0,62; IC95%: 0,50-0,77; P<0,0001). Un 16,8%(KRd) y 19,0%(Rd) de pts discontinuaron debido a acontecimientos adversos (AAs). Las tasas de AA grado≥3 fueron 5,9%/2,2% (hipertensión [HT]), 3,9%/1,8% (insuficiencia cardíaca [IC]) y 4,6%/5,4% (neuropatía periférica [NP]) para KRd/Rd, respectivamente. Se aleatorizaron 929 pts en ENDEAVOR. Tras una mediana de seguimiento de 19,4m(Kd) y 17,7m(Vd), la mediana de SLP fue 17,6m(Kd) y 9,4m(Vd)(HR=0,53;IC95%:0,44-0,63;P<0,0001); las tasas de SLP-18m fueron 48,7%(Kd) y 23,9%(Vd). La mediana de TTP fue 19,4m(Kd) y 10,2m(Vd)(HR=0,50;IC95%:0,42-0,60;P<0,0001). La mediana de THST fue 26,1m(Kd) y 14,5m(Vd)(HR=0,49;IC95%:0,40-0,60;P<0,0001). Un 15,8%(Kd) y 14,9%(Vd) de pts discontinuaron debido a AAs. Las tasas de AA grado≥3 fueron 13,8%/3,3% (HT), 5,2%/2,0% (IC), y 2,4%/8,6% (NP) para Kd/Vd, respectivamente.

**Conclusiones:** En línea con los análisis principales, estos resultados muestran que añadir carfilzomib a regímenes de tratamiento en pts con MMRR produce mejorías clínicamente relevantes en SLP y un perfil beneficio-riesgo favorable.

## CO-021

### SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO (MMRR) CON CARFILZOMIB+DEXAMETASONA(KD) VS BORTEZOMIB+DEXAMETASONA(VD) EN EL ESTUDIO ALEATORIZADO FASE 3 ENDEAVOR

Oriol A.<sup>1</sup>, Dimopoulos M.<sup>2</sup>, Goldschmidt H.<sup>3</sup>, Niesvizky R.<sup>4</sup>, Joshua D.<sup>5</sup>, Chng W.J.<sup>6</sup>, Orlowski R.Z.<sup>7</sup>, Feng S.<sup>8</sup>, Kimball A.S.<sup>9</sup>, Moreau P.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España, <sup>2</sup>School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Grecia, <sup>3</sup>Heidelberg Medical University, Heidelberg, Alemania, <sup>4</sup>Weill Cornell Medical College/New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA, <sup>5</sup>Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, New South Wales, Australia, <sup>6</sup>National University Cancer Institute, Singapore, National University Health System, Singapur, Cancer Science Institute, Singapur, and National University of Singapore, Singapur, <sup>7</sup>The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, <sup>8</sup>Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA, <sup>9</sup>University of Nantes, Nantes, Francia

**Introducción:** En una comparación directa fase 3 de dos inhibidores del proteosoma (IPs) en pacientes (Pts) con MMRR, ENDEAVOR, se demostró que la supervivencia libre de progresión (SLP) era significativamente más prolongada con Kd que con Vd (mediana 18,7 meses [m] vs 9,4m, HR 0,53; IC95% 0,44-0,65; P<0,0001); Dimopoulos, Lancet Oncol 2016). A continuación se presentan los resultados de un análisis planificado de la SG del ENDEAVOR.

**Métodos:** Pts con MMRR y 1-3 líneas previas de tratamiento fueron aleatorizados 1:1 para recibir Kd o Vd. Grupo Kd: carfilzomib días 1,2,8,9,15 y 16 (20mg/m<sup>2</sup> días 1,2 ciclo 1; 56mg/m<sup>2</sup> posteriormente) y dexametasona 20mg días 1,2,8,9,15,16,22 y 23 (ciclos 28 días). Grupo Vd: bortezomib (1,3mg/m<sup>2</sup>, IV o SC) días 1,4,8 y 11; dexametasona 20 mg días 1,2,4,5,8,9,11 y 12 (ciclos 21 días). Los pts fueron tratados hasta progresión o retirada del consentimiento. Se comparó la SG entre los grupos de tratamiento usando una prueba log-rank estratificada.

**Resultados:** La mediana de duración del tratamiento fue 48 semanas para carfilzomib (N=464) y 27 semanas para bortezomib (N=465), con una mediana de seguimiento de 38m para Kd y 37m para Vd. La mediana de SG (IC95%) fue 47,6m (42,5-NE) en el grupo Kd y 40,0m (32,6-42,3) en el grupo Vd, y la mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente con Kd vs Vd (HR 0,791; IC95% 0,648-0,964; P-unilateral=0,0100). El beneficio en la SG fue consistente independientemente del tratamiento previo con bortezomib (HR 0,75, Kd vs Vd, sin bortezomib previo; HR 0,84, Kd vs Vd, bortezomib previo) y en todos los grupos de edad (HR 0,85, <65 años; 0,71, 65-74 años; 0,84, >75 años), grupos de estado funcional ECOG basal (HR 0,81, ECOG 0; 0,80, ECOG 1; 0,50, ECOG 2), grupos de riesgo citogenético (HR 0,83, alto riesgo; 0,85, riesgo estándar), y número de líneas previas de tratamiento (HR 0,83, 1 línea previa; 0,76, 2-3 líneas previas). Los acontecimientos adversos (AA) de cualquier grado más frecuentes en el grupo Kd fueron (Kd vs Vd) anemia (42,5% vs 28,3%), diarrea (36,3% vs 40,6%), pirexia

(32,4% vs 15,4%), disnea (32,2% vs 13,6%), fatiga (32,2% vs 30,7%), e hipertensión (32,2% vs 9,9%). Un 81,4% de pts del grupo Kd y un 71,1% del grupo Vd experimentaron AA de grado 3 o superior.

**Conclusiones:** El ENDEAVOR es el primer ensayo aleatorizado fase 3 que comparó directamente dos IPs en MMRR. Los pts que recibieron Kd tuvieron una SG significativamente más prolongada que los pts que recibieron Vd. Los resultados de seguridad fueron comparables a los previamente comunicados en el análisis intermedio de SLP.

## CO-022

### ENSAYO MM-013 - SEGURIDAD DE POMALIDOMIDA (POM)+DEXAMETASONA A BAJAS DOSIS (DEX) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO (MMRR) CON INSUFICIENCIA RENAL

De la Rubia J.<sup>1</sup>, Weisel Katja C.<sup>2</sup>, Dimopoulos Meletios A.<sup>3</sup>, Van de Donk Niels W.C.J.<sup>4</sup>, Ramasamy K.<sup>5</sup>, Gamberi B.<sup>6</sup>, Streatly M.<sup>7</sup>, Offidani M.<sup>8</sup>, Bridoux F.<sup>9</sup>, Kuenburg E.<sup>10</sup>, Lersch F.<sup>10</sup>, Rosettani B.<sup>10</sup>, Bacon P.<sup>10</sup>, Sonneveld P.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Hospital Dr. Peset, Valencia, España, <sup>2</sup>University Hospital of Tuebingen, Tuebingen, Alemania, <sup>3</sup>National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Therapeutics, Atenas, Grecia, <sup>4</sup>Department of Hematology, VU University Medical Center, Amsterdam, Holanda, <sup>5</sup>Oxford University Hospital, Oxford, Reino Unido, <sup>6</sup>Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia, <sup>7</sup>Guy's Hospital, Guy's & St. Thomas' NHS Trust, Londres, Reino Unido, <sup>8</sup>Clinica di Ematologia, AOU Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona, Italia, <sup>9</sup>University Hospital and University of Poitiers, Poitiers, Francia, <sup>10</sup>Celgene International, Boudry, Suiza, <sup>11</sup>Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, Holanda

**Introducción:** La insuficiencia renal (IR) es una complicación frecuente en pacientes (pts) con mieloma múltiple (MM). Este ensayo evalúa la seguridad, eficacia y farmacocinética de pomalidomida (POM)+ dexametasona (DEX) en pts con IR relacionada con mieloma y una tasa estimada de filtración glomerular (TFGe)<45mL/min/1,73m<sup>2</sup> así como en pts con hemodiálisis (Hd).

**Objetivos:** El objetivo de este análisis es resumir el perfil de seguridad de POM+DEX en pts con MM en recaída y/o refractario (MMRR) e IR, incluyendo pacientes con Hd.

**Métodos:** Estudio intervencional fase 2, abierto y multicéntrico con 3 cohortes de pacientes con MMRR y diferentes grados de IR. Cohorte A incluye pts con IR moderada (TFGe=30-45mL/min/1.73m<sup>2</sup>), Cohorte B incluye pts con IR severa (TFGe≤30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) sin Hd y Cohorte C incluye pts con IR grave con necesidad de Hd. El reclutamiento fue en paralelo y los pts recibieron dosis iniciales de 4mg POM+40mg DEX (20mg en pts >75años). Todos los pts mantuvieron el tratamiento (tto) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Resultados:** A fecha 15 de noviembre 2015 se reclutaron 81 pts (33 en cohorte A, 34 en cohorte B y 14 en cohorte C). En el momento de comunicar estos resultados, 16 pts continuaban en tto (9, 6, y 1 pts en cohortes A, B y C, respectivamente). La población de seguridad consistía en 81 pts (33, 34 y 14 pts de las cohortes A, B y C). La mediana de duración del tto fue de 4,8 meses (m) (rango, 0,48-20 m) en general; 6,4 m (rango, 0,85-20 m), 4,8 m (rango, 0,5-14,7m) y 2,4m (rango, 0,5-9,2m), en las cohortes A, B y C, respectivamente y la mediana de dosis diaria de POM fue 4 mg/día en todas las cohortes. Se efectuaron reducciones de dosis en 15 pts (18.5%) en general (21,2% [n = 7/33], 17,6% [n = 6/34] y 14,3% [n = 2/14] en cohortes A, B y C respectivamente). La aparición de ≥1 acontecimientos adversos (AA) grado 3/4 fue similar entre cohortes (87,9%, 88,2%, y 92,9%, cohortes A, B y C, respectivamente). Los AA grado 3/4 más frecuentes fueron neutropenia 43 pts [53,1%] (60,6%, 44,1%, y 57,1% en cohortes A, B y C), anemia 26 pts (32.1%), (21.2%, 32.4%, y 57.1% en cohortes A, B, y C) y trombocitopenia 21 pts (25.9%), (27.3%, 17.6%, y 42.9% en cohortes A, B y C). La neutropenia no se tradujo en neutropenia febril y se describió en solo 1 pt en cohorte A y 1 pt cohorte B. Se notificaron infecciones en 25 pts (30.9%), (36.4%, 26.5% y 28.6% en cohortes A, B y C), incluyendo 7 pts (8.6%) con neumonía (12.1%, 5.9%, y 7.1%). Las tasas de astenia (6.1%, 8.8%, y 7.1%) fueron similares en pacientes con Hd o sin Hd.

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio de POM en combinación con DEX en pts con MMRR e IR muestran un perfil similar de AA al notificado previamente en pts sin IR. POM+DEX se puede administrar con seguridad en pts con IR moderada o severa, incluyendo aquellos en Hd. J.dI.R. reports consultancy and speakers bureau for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene Corporation, Janssen.

CO-023

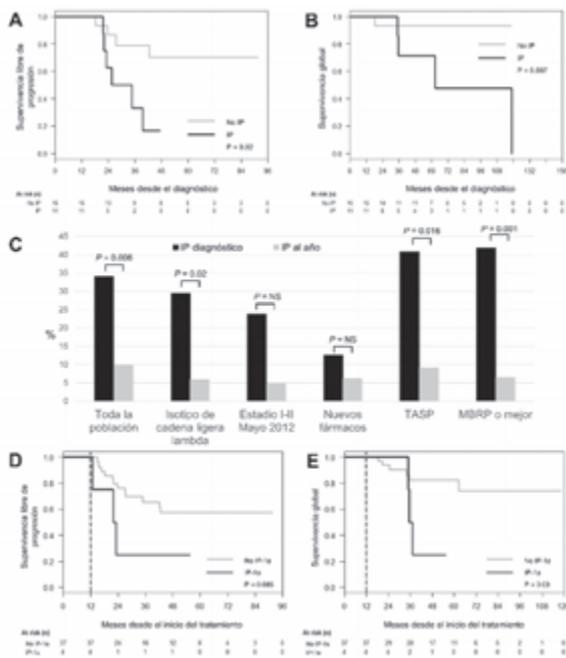
**IMPACTO PRONÓSTICO DE LA INMUNOPARESIA AL DIAGNÓSTICO Y TRAS EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS**

Rodríguez Lobato L.G.<sup>1</sup>, Fernández de Larrea C.<sup>1</sup>, Cibeira M.<sup>1</sup>, Tovar N.<sup>1</sup>, Aróstegui J.I.<sup>2</sup>, Rosiñol L.<sup>1</sup>, Yagüe J.<sup>2</sup>, Bladé J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Hospital Clínic, Barcelona, España., <sup>2</sup>Servicio de Inmunología, Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Hospital Clínic, Barcelona, España

**Introducción:** La presencia de inmunoparesia (IP) al diagnóstico en diferentes gammopatías monoclonales es un factor de riesgo de progresión y asociado con un pronóstico desfavorable. Sin embargo, su impacto pronóstico en amiloidosis sistémica de cadenas ligeras (AL) solo ha sido evaluado en algunas series, y se asocia con peor respuesta y supervivencia. Recientemente, se ha demostrado que la recuperación de la IP posterior al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASP) en pacientes con mieloma múltiple (MM) es un factor de buen pronóstico. El objetivo del estudio fue determinar el impacto pronóstico de la IP al diagnóstico, así como el efecto pronóstico de su persistencia un año tras el inicio del tratamiento en pacientes con amiloidosis AL.

**Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con amiloidosis AL desde enero de 1996 hasta junio de 2016. Sesenta y nueve pacientes (32M/37H, mediana de edad al diagnóstico 62 años, rango intercuartil 55-70) con determinación de inmunoglobulinas (Igs) fueron incluidos en el estudio. Se recogieron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio, así como el tratamiento de los pacientes. La mediana de seguimiento fue de 30,2 meses. Se definió IP como la supresión de todas las Igs no involucradas por debajo del límite inferior de referencia.



**Figura 1. (A) Supervivencia libre de progresión (SLP) y (B) supervivencia global (SG) de acuerdo a la presencia de inmunoparesia (IP) al diagnóstico comparada con aquellos sin IP en el grupo de pacientes que recibieron un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASP). (C) Análisis pareado sobre el cambio de IP al diagnóstico comparado con IP al año tras el inicio del tratamiento. (D) SLP y (E) SG de acuerdo a la presencia de IP comparada con su ausencia al año de iniciado el tratamiento.**

**Resultados:** Las características iniciales de los pacientes se en la Tabla 1. Cuarenta y tres pacientes (62,3%) no fueron candidatas a TASP, mientras que sólo 26 (37.7%) recibieron un TASP en primera línea. El 53,6% alcanzó una muy buena respuesta parcial (MBRP) o mejor. La supervivencia global a los 3 años fue de 64.3%. Al análisis de IP al diagnóstico. La incidencia de IP fue de 27,5%. Los pacientes con IP tenían un mayor porcentaje de células plasmáticas en médula ósea (29 vs 9; P<0.001). La ausencia de IP se asoció a mejores tasas de respuestas  $\geq$ MBRP (62,2% vs

37,8%; P=0,04). En cuanto al pronóstico, en el grupo que recibió un TASP, la presencia de IP se asoció a una supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) más reducidas (no alcanzada [NA] vs 30,2 meses; P=0,02 y NA vs 62,5 meses; P=0,097, respectivamente) (Figura 1A y 1B). Con respecto al análisis de IP tras el tratamiento, 41 pacientes fueron analizados. La incidencia de IP fue de 9,8%. El realizar un TASP redujo significativamente la presencia de IP un año después del tratamiento (9,1% vs 40,9%; P=0,016) (Figura 1C). En cuanto al pronóstico, la ausencia de IP resultó en una mediana de SLP y SG más prolongada (NA vs 22,6 meses; P=0,085 y NA vs 33,3 meses; P=0.03, respectivamente) (Figura 1D y 1E). En el análisis multivariado, la ausencia de IP mantuvo su independencia pronóstica (HR=0,057; IC 95%, 0,005-0,679; P=0,024).

**Tabla 1. Características de los pacientes de acuerdo con la presencia o ausencia de inmunoparesia al diagnóstico.**

Variable	Basal (n=69)	No IP (n=50)	IP (n=19)	P
Mediana de edad, años (RIC)	62 (55-69,5)	64,5 (56-70,25)	56 (52-67)	0,09
Cáncer (M3)	32 (46,4)	24 (48)	8 (42,1)	0,24
Tipos de cadena pesada (%)				0,79
IgG	27 (39,1)	19 (38)	9 (47,4)	
IgA	7 (10,2)	6 (12)	1 (5,3)	
IgM	3 (4,3)	2 (4)	1 (5,3)	
Tipos de cadena ligera (%)				0,44
Kappa	14 (20,3)	9 (18)	5 (26,3)	
Lambda	15 (21,7)	11 (22)	14 (73,7)	
Células plasmáticas (RIC)	11 (7-16)	9 (6-13,5)	29 (13-46)	<0,001
Células plasmáticas en médula ósea (%)	278,9 (94,5-546)	221,7 (75-512)	360,2 (229,8-1137)	0,08
Afectión orgánica (%)				
Corazón	51 (73,9)	37 (74)	14 (73,7)	0,98
Riñón	48 (69,6)	36 (72)	12 (63,2)	0,48
Hígado	14 (20,3)	11 (22)	3 (15,8)	0,68
Gastrointestinal	15 (21,8)	12 (24)	3 (15,8)	0,61
Sistema nervioso autónomo	12 (17,4)	10 (20)	2 (10,5)	0,92
Tijidos blandos	21 (30,5)	13 (26)	8 (42,1)	0,38
Número de órganos afectos (%)				0,17
1-2	38 (55,1)	25 (50)	13 (68,4)	
3 o más	31 (44,9)	25 (50)	6 (31,6)	
Sistema de estratificación Mayo 2012*				0,90
1-2	34 (56,4)	26 (52)	8 (42,1)	
3-4	24 (41,4)	18 (36)	6 (31,6)	
Tipo de tratamiento (%)				0,83
TASP	26 (37,7)	15 (30)	11 (57,9)	
Nuevos fármacos	28 (40,6)	24 (48)	4 (21,1)	0,04
Respuesta hematológica (%)				0,84
RC y MBRP	27 (53,6)	23 (46)	14 (73,7)	
Otras respuestas	22 (32,4)	27 (54)	5 (26,3)	

\* El número total de pacientes en este apartado es de 49.  
dFLC: diferencia entre cadena ligera libre involucrada y no involucrada; IP: inmunoparesia; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: remisión completa; RIC: rango intercuartil; TASP: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

**Conclusiones:** La presencia de IP al diagnóstico tiene un impacto negativo sobre la supervivencia. El TASP es la mejor opción terapéutica para reducir la presencia de IP un año después del tratamiento. La ausencia de IP un año tras el inicio del tratamiento es un factor independiente para la supervivencia en pacientes con amiloidosis AL.

CO-024

**NEOD001 DEMUESTRA RESPUESTA ORGÁNICA EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS DE CADENA LIGERA Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA PERSISTENTE, INDEPENDIENTEMENTE DE LA RESPUESTA HEMATOLÓGICA PREVIA**

Gertz M.A.<sup>1</sup>, Comenzo R.L.<sup>2</sup>, Landau H.<sup>3</sup>, Sanchorawala V.<sup>4</sup>, Weiss B.M.<sup>5</sup>, Zonder J.A.<sup>6</sup>, Walling J.<sup>7</sup>, Kinney G.G.<sup>8</sup>, Koller M.<sup>9</sup>, Schenk D.B.<sup>9</sup>, Guthrie S.D.<sup>9</sup>, Liu E.<sup>9</sup>, Liedtke M.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Mayo Clinic, Rochester, <sup>2</sup>Tufts Medical Center, Boston, <sup>3</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, <sup>4</sup>Boston University School of Medicine and Boston Medical Center, Boston, <sup>5</sup>University of Pennsylvania, Philadelphia, <sup>6</sup>Karmanos Cancer Institute, Detroit, <sup>7</sup>JW Consulting, Hillsborough, <sup>8</sup>Prothena Biosciences Inc, South San Francisco, <sup>9</sup>Stanford University School of Medicine, Stanford

**Introducción:** La amiloidosis de cadena ligera (AL) es una enfermedad rara y a menudo mortal, causada por la acumulación de cadenas ligeras mal conformadas (LCs). Los depósitos de amiloide pueden provocar fallo progresivo en los órganos, dando lugar a una morbilidad y mortalidad significativas. Las terapias utilizadas hoy en día, frenan la producción de LC, sin embargo, aproximadamente el 75% de los pacientes tienen disfunción orgánica persistente. NEOD001 es un innovador anticuerpo monoclonal en fase de investigación, desarrollado para neutralizar los

agregados solubles de LCs y eliminar los depósitos insolubles de amiloide. En este estudio, evaluamos la seguridad y tolerabilidad, analizamos la respuesta orgánica siguiendo criterios consenso y estudiamos la posible asociación entre las repuestas orgánicas y los tratamientos dirigidos a células plasmáticas (PCD) recibidos previamente.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron pacientes que completasen  $\geq 1$  tratamientos PCD antes de ser reclutados, alcanzasen una respuesta hematológica parcial o mejor con cualquier tratamiento previo, y que tuviesen una disfunción orgánica persistente. NEOD001 se administró por vía intravenosa cada 28 días. Durante la fase de escalado de dosis, 27 pacientes recibieron NEOD001 a 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, o 24 mg/kg en un estudio de diseño 3+3. 42 pacientes adicionales, con afectación renal, cardíaca o con neuropatía periférica fueron incluidos y tratados (24mg/kg) en la fase de extensión.

**Resultados:** En el total de la población (N=69), la mediana de edad fue 61 años (61% varones). Mediana (rango) de tiempo desde el diagnóstico fue de 2.9 (0.4-16.0) años. Mediana de tiempo desde el último tratamiento PCD hasta comenzar con NEDO001 fue de 5.8 (rango, 0.6-85.5) meses. Durante el tratamiento con NEOD001 no hubo límite de dosis por toxicidad, discontinuaciones, inmunogenicidad o efectos adversos serios relacionados con el tratamiento. El estudio incluyó 36 pacientes con afectación cardíaca, 36 pacientes con afectación renal y 11 pacientes con neuropatía periférica. El 53% (n=19/36) de los pacientes obtuvieron respuesta cardíaca, medida como mejor respuesta y el 64% de los pacientes respuesta renal. 82% de los pacientes valorados con neuropatía periférica (n=9/11) mostraron respuesta al mes 10. La respuesta orgánica observada en estos pacientes no se relacionó ni con el tiempo transcurrido ni con el grado de respuesta hematológica tras tratamiento previo con PCD. De forma similar, el tipo y tiempo desde la última respuesta hematológica en estos pacientes no impactó sobre el grado de respuesta orgánica con NEOD001.

**Conclusiones:** NEOD001 es un anticuerpo *first in-class*, dirigido específicamente contra los agregados de cadenas ligeras mal conformadas, en la amiloidosis AL. Estos resultados demuestran que NEOD001 fue seguro, bien tolerado y asociado con la respuesta orgánica, independientemente del tiempo transcurrido desde la terapia PCD previa, el tipo de terapia o el grado de respuesta hematológica.

## Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

CO-025

### CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA POLICITEMIA VERA JAK2 NEGATIVA

Besses C., Fernández Rodríguez C., Camacho L., Angona A., Longaron R., Fernandez L., Senin A., Alvarez Larran A., Bellosillo B.

Hospital del Mar-IMIM

**Introducción:** El 95% de los pacientes con Policitemia Vera (PV) presentan la mutación *JAK2V617F* en el exón 14 del gen *JAK2* y un 1-3% mutaciones en el exón 12. De acuerdo con las series publicadas, un 1-2% de pacientes no presentan aparentemente mutaciones en *JAK2* a pesar de mostrar un fenotipo clínico y biológico característico de la enfermedad. El objetivo del estudio fue caracterizar una serie de pacientes diagnosticados de PV sin mutaciones en *JAK2*.

**Métodos:** El diagnóstico de PV se efectuó de acuerdo con los criterios vigentes durante el periodo de estudio. Se realizó estudio de la masa eritrocitaria en todos los pacientes *JAK2* negativos con hematocrito al diagnóstico  $<56\%$  y  $<60\%$  en mujeres y hombres, respectivamente. La mutación *JAK2V617F* se determinó por PCR alelo-específica cuantitativa (qPCR) y las mutaciones en el exón 12 mediante secuenciación Sanger. Los pacientes *JAK2* negativos fueron analizados con un panel mioelido de 51 genes mediante secuenciación masiva (NGS) (MiSeq/NextSeq-Illumina).

**Resultados:** De un total de 200 pacientes con PV, se disponía de ADN en 191 casos. 176/191 (92,1%) presentaban la mutación *JAK2V617F*, 7/191 (3,7%) mutaciones en exón 12, y 8/191 (4,2%) eran *JAK2* negativos. Las características clinicobiológicas de los 8 pacientes se muestran en la Tabla. Todos los pacientes fueron tratados con flebotomías, 5 con AAS y 4 recibieron citoreducción. Durante el seguimiento, 1 paciente presentó 2 episodios de trombosis venosa y 1 paciente evolucionó a una leucemia neutrofílica crónica. No se observó evolución a mielofibrosis o a leucemia aguda/SMD. Los resultados de la reevaluación molecular se agruparon en 3 grupos: A) falsos negativos, B) clona *JAK2V617F* muy pequeña, y C) presencia de mutaciones patogénicas en genes *non-driver*. En el grupo A, 1 paciente presentaba una mutación compuesta en exón 14 (p.V617F C618R) no detectable por qPCR pero si por secuenciación Sanger (Paciente 6) y 1 paciente mutación en exón 12 (p.H538 K539delinsL) con una frecuencia alélica del 10% no evidenciable por Sanger pero si detectable por NGS (Paciente 8). En el grupo 2, la aplicación de técnicas de qPCR de alta sensibilidad evidenció en 3 pacientes clonas *V617F*  $<1\%$  (Pacientes 2,5 y 7). El grupo 3 presentaba las siguientes mutaciones: *TET2* H1380Y (Paciente 1), *SETBP1* S869G y *ASXL1* Q588X (Paciente 3) y *TET2* C1378Y (Paciente 4).

Tabla 1. Características clínicas de 8 pacientes con PV *JAK2* negativos.

Paciente	Edad/Sexo	Esplenomegalia	Manifestaciones clínicas	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )	Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	Eritropoyetina
1	32/M	si	no	19,3	63,0	6,0	290	—
2	62/H	no	cefalea	17,2	53,5	9,4	325	N
3	74/M	no	no	17,5	54,0	8,8	675	↓
4	46/H	no	prurito/cefalea	19,4	60,1	9,1	200	N
5	54/M	no	no	16,8	52,1	8,8	226	N
6	34/H	no	AVC	21,3	63,9	10,5	215	N
7	70/H	no	prurito	20,2	61,0	7,6	145	N
8	69/H	no	no	22,8	70,4	5,5	132	↓

**Conclusiones:** En los pacientes con PV *JAK2* negativos es importante descartar falsos negativos y clonas *V617F* muy pequeñas. Una minoría de pacientes (3/191; 1,6%) son auténticamente *JAK2* negativos, pero muestran mutaciones patogénicas en genes *non-driver*.

**Agradecimientos:** PI16/00153, PI13/00393, PI13/00557, GLD16/00064, PT13/0010/0005, 2014SGR567 y Xarxa de Banc de Tumors de Catalunya.

**CO-026**

**ZFP36L1, POTENCIAL GEN SUPRESOR TUMORAL EN MIELOFIBROSIS, REGULADO EPIGENÉTICAMENTE POR LA METILACIÓN DE SU ENHANCER**

Martinez Calle N.<sup>1</sup>, Pascual M.<sup>2</sup>, Ordoñez R.<sup>2</sup>, San Jose E.E.<sup>2</sup>, Segura V.<sup>2</sup>, Castellano G.<sup>3</sup>, Rifon J.<sup>1</sup>, Calasanz M.J.<sup>4</sup>, Martin Subero J.I.<sup>3</sup>, Agirre X.<sup>2</sup>, Prósper F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, <sup>2</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada, Pamplona, <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, <sup>4</sup>CIMA Lab Diagnostics. Universidad de Navarra, Pamplona

**Introducción:** La mielofibrosis (MF) a pesar de su carga epigenética muestra escasos cambios de metilación del DNA en regiones promotoras(1). El estudio del metiloma enfocado a otras regiones potencialmente regulatorias, podría identificar alteraciones relevantes para la patogenia de la MF. Entre ellas, las regiones enhancer, dada su importancia en el control de la diferenciación hematopoyética, podrían ser susceptibles de regulación por metilación del DNA y estar implicadas en la patogenia de la MF.

**Métodos:** Se ha estudiado el metiloma de la MF mediante la plataforma Infinum Human-methylation 450K, analizando 39 muestras MF (22 primarias y 17 secundarias; 70% JAK2V617F) y 8 donantes sanos. Se identificaron CpG localizados en regiones enhancer mediante el algoritmo ChromHMM(2), de ellos, se seleccionaron los genes con ganancia de metilación del enhancer y una correlación negativa entre la metilación y la expresión, usando datos públicos de expresión en MF (GSE26049). Entre éstos genes con potencial regulación epigenética, se ha centrado el estudio en ZFP36L1 debido a su implicación en la vía JAK2/STAT. La validación de la regulación epigenética del gen ZFP36L1 se realizó mediante el vector reportero pCpGL, libre de CpG, en el que clonó la región enhancer en estado nativo y metilado. La relevancia del gen ZFP36L1 se estudió tras su expresión mediante vectores lentivirales en la línea SET2 (JAK2V617F) y mediante tratamiento con 5-azacitidina y PMA. Finalmente se estudió la sinergia de PMA con ruxolitinib en la línea celular SET2.

**Resultados:** El análisis del metiloma mostró un enriquecimiento significativo de la metilación en regiones enhancer (p<0.01). De los 35216 CpG diferencialmente metilados (CDM) entre MF y controles (FDR <0.05), 15188 (43.1%) se localizaron en regiones enhancer. El 27.5% de los enhancers resultaron hipermetilados (2131 genes), entre éste grupo se seleccionó el gen ZFP36L1, que mostró correlación negativa entre metilación y expresión tanto en pacientes con MF como en la línea SET2. La metilación del enhancer tiene un rol funcional regulando la expresión de ZFP36L1 en MF. La metilación *in vitro* del enhancer del gen ZFP36L1 mostró una reducción significativa de la actividad luciferasa en los ensayos con el vector reportero, así mismo, el tratamiento hipometilante con 5-azacitidina resultó en reducción de la metilación y recuperación de la expresión del gen ZFP36L1. El gen ZFP36L1 podría ser una diana terapéutica en MF. Su re-expresión en la línea SET2 mediante vectores lentivirales o el tratamiento con PMA, produjo una reducción de la expresión de STAT5B resultando en caída de la proliferación celular e inducción de apoptosis. Complementariamente, se ha observado sinergia en el tratamiento *in vitro* de la línea SET2 con ruxolitinib y PMA a dosis bajas.

**Conclusiones:** Los pacientes con MF tienen un perfil de metilación aberrante, que afecta predominantemente a regiones enhancer. El gen ZFP36L1 constituye un ejemplo de un gen desregulado por la metilación de su enhancer, que constituye un potencial gen supresor tumoral en el contexto de la MF JAK2 mutada. La manipulación farmacológica del ZFP36L1 podría contribuir a mejorar la actividad de los inhibidores JAK2 frente a las células neoplásicas de la MF.

**Referencias**

1. Pérez C, Pascual M, Martín-Subero JI, Bellosillo B, Segura V, Delabesse E, et al. Aberrant DNA methylation profile of chronic and transformed classic Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2013;98(9):1414-20.
2. Wijetunga NA, Delahaye F, Zhao YM, Golden A, Mar JC, Einstein FH, et al. The meta-epigenomic structure of purified human stem cell populations is defined at cis-regulatory sequences. *Nat Commun*. 2014 Oct 20;5:5195.

**CO-027**

**ESTUDIO DE MUTACIONES NO CANÓNICAS DE JAK2 Y MPL EN TROMBOCITEMIA ESENCIAL TRIPLE NEGATIVA MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING**

Fernández Rodríguez C.<sup>1</sup>, Carreño G.<sup>2</sup>, Angona A.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>2</sup>, Camacho L.<sup>1</sup>, Navarro B.<sup>3</sup>, Álvarez Larrán A.<sup>1</sup>, Hernández Boluda J.C.<sup>3</sup>, Besses C.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>2</sup>, Bellosillo B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar-IMIM, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Introducción:** Los pacientes con trombocitemia esencial presentan mutaciones canónicas en los genes *driver* JAK2 (50-60%), CALR (15-30%) o MPL (1-5%). Se denominan triple negativos (TE TN) al resto de pacientes (10-30%) que no presentan dichas mutaciones. Recientemente se han descrito en este grupo de pacientes mutaciones somáticas alternativas en JAK2 y MPL, así como variantes en línea germinal que podrían jugar un papel en la predisposición o el desarrollo de las neoplasias mieloproliferativas (NMPs). El objetivo de este estudio fue analizar la presencia de mutaciones no canónicas en los genes JAK2 y MPL en un grupo de pacientes con TE TN mediante secuenciación masiva (NGS).

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 84 casos con TE TN. El análisis mutacional de JAK2 y MPL se realizó mediante NGS, usando paneles de genes que cubren la región codificante completa de ambos genes.

**Tabla 1.**

ID	GEN	GEN	PROT	EXÓN	IN SÍNT	REFERENCIA DE LA MUTACIÓN
12	MPL	S204P	p.S204P	4	43/52	No describe
18	JAK2	E846D	p.E846D	5	30/34	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
19	MPL	S204F	p.S204F	4	47/25	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
19	MPL	R592Q	p.R592Q	12	36/38	No describe
19	JAK2	P222S	p.P222S	4	46/50	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
20	JAK2	L393V	p.L393V	5	49/38	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
23	MPL	P106L	p.P106L	2	49/7	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
24	MPL	L393V	p.L393V	5	48/4	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
24	MPL	R592Q	p.R592Q	12	4	CG049492
24	JAK2	P222S	p.P222S	4	46/2	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
27	MPL	R592Q	p.R592Q	12	23/83	CG049492
28	MPL	L393V	p.L393V	5	47/23	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
28	MPL	R592Q	p.R592Q	12	22/40	CG049492
28	MPL	L393V	p.L393V	5	30/38	CG049492
28	JAK2	P222S	p.P222S	4	41	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
28	JAK2	E846D	p.E846D	5	39/8	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
28	JAK2	R592Q	p.R592Q	12	53/2	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
28	JAK2	P222S	p.P222S	4	28/3	No describe
28	JAK2	E846D	p.E846D	5	46/43	H1273023, Landreth et al. Blood 2016
28	JAK2	L393V	p.L393V	5	30/38	No describe, H1273023, Landreth et al. Cell Mol Med 2016
28	JAK2	R592Q	p.R592Q	12	49/49	H1273023, Landreth et al. Blood 2016

**Resultados:** Se observaron mutaciones no-canónicas en JAK2 y/o MPL en 15/84 casos (17,9%), 5 de ellos mostrando 2 o más variantes. Las variantes halladas se describen en la Tabla 1. Tres pacientes (3,6%) presentaron mutaciones somáticas de MPL en el exón 4 (S204P, n=2; S204F, n=1) y el exón 12 (R592Q, n=1), descritas como causantes de TE. Tres pacientes (3,6%) eran portadores de la variante en línea germinal MPLK39N, causante de trombocitosis hereditaria, encontrándose además en uno de ellos la coexistencia con la variante P106L, del mismo efecto. Se hallaron también otras 2 variantes de significado incierto (no reportadas previamente) en los exones 4 (P222S) y 5 (D261N) del gen MPL. Respecto al gen JAK2, se observaron 7 casos con las variantes en línea germinal: L393V (n=4, 4,8%), E846D (n=2, 3%) y R1063H (n=1, 1,5%). Estas tres variantes se encuentran en población europea con frecuencias inferiores (0,6-1%, <0,1%, y <0,6% respectivamente). Estudios funcionales recientes muestran que estas tres alteraciones podrían participar en el desarrollo de las NMPs potenciando la señalización JAK/STAT. Dos casos portaban variantes en el dominio cinasa de JAK2: N1108S, descrita en varias NMPs con significado incierto y D873A, no descrita previamente pero que afecta un residuo relevante en la estructura funcional de JAK2, cuya disfunción se ha asociado a otras neoplasias hematológicas. Finalmente, se detectaron otras 2 variantes en JAK2 no descritas previamente, de significado desconocido: R234L y C480F.

**Conclusiones:** Se observaron mutaciones no canónicas de los genes JAK2 y MPL en 15 de los 84 casos con TE TN estudiados (17,9%). Seis de ellos eran portadores de mutaciones en MPL con un efecto causante conocido sobre el fenotipo de estos pacientes. El resto de variantes deben estudiarse en mayor profundidad para conocer mejor su papel en la patogénesis de la trombocitemia.

**Agradecimientos:** Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad: PI13/00557, PI13/00393, RD12/0036/0010, PT13/0010/0005, 2014SGR567. Xarxa de Banc de Tumors de Catalunya.

**CO-028**

**TROMBOCITEMIA ESENCIAL CON MUTACIÓN EN MPL: CORRELACIÓN CLÍNICO HISTOLÓGICA Y COMPARACIÓN CON OTROS GENOTIPOS**

Alvarez Larrán A.<sup>1</sup>, Arenillas L.<sup>1</sup>, Martínez D.<sup>2</sup>, Rubio A.<sup>1</sup>, Arellano E.<sup>2</sup>, Papaleo N.<sup>1</sup>, Colomo L.<sup>1</sup>, Alonso J.M.<sup>3</sup>, Noya S.<sup>4</sup>, Carreño G.<sup>5</sup>, Ferrer Marín F.<sup>6</sup>, Durán A.<sup>7</sup>, Pérez Encinas M.<sup>8</sup>, Caballero G.<sup>9</sup>, Alonso J.M.<sup>10</sup>, Mata M.<sup>11</sup>, Magro E.<sup>12</sup>, Martínez C.<sup>13</sup>, Pérez R.<sup>14</sup>, Hernández Boluda J.C.<sup>15</sup>, Besses C.<sup>1</sup>, Rozman M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, UAB, <sup>2</sup>Hospital Clínic, Barcelona, <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Palencia, <sup>4</sup>CHU A Coruña, <sup>5</sup>Hospital 12 de octubre, <sup>6</sup>Hospital Morales Meseguer, <sup>7</sup>Hospital Son Espases, <sup>8</sup>Hospital Clínic Santiago, <sup>9</sup>Hospital Miguel Servet, <sup>10</sup>Fundación Jiménez Díaz, <sup>11</sup>Hospital Costa del Sol, <sup>12</sup>Hospital Príncipe de Asturias, <sup>13</sup>Hospital Sant Pau, <sup>14</sup>Hospital Virgen Arrixaca, <sup>15</sup>Hospital Clínic Valencia

**Introducción:** Existe escasa información acerca las características clínicas e histológicas de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y mutación en MPL.

**Métodos:** Se recogieron los datos clínicos y se revisaron las biopsias de médula ósea de 39 pacientes con TE y mutación en MPL procedentes del Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas y se compararon con 160 pacientes diagnosticados de TE con otros genotipos (JAK2 n=98, CALR n=34, TN n=28). Se estudiaron las características histopatológicas según los criterios OMS 2016 y se correlacionaron con el genotipo. Para el estudio histológico se estimó el porcentaje de celularidad global, se hizo un recuento de los megacariocitos calculando la media de elementos por 5 campos de gran aumento y se anotaron las principales características morfológicas de estas células, así como la presencia de grupos laxos y/o densos. También se estimaron la relación mielo-eritroide, la presencia de agregados linfoides, la hiperplasia o dilatación sinusoidal, la fibrosis reticulínica y se estableció el diagnóstico histológico de cada caso. Las características clínicas en el momento del diagnóstico así como las complicaciones durante la evolución de la enfermedad se compararon de acuerdo a los diferentes genotipos.

**Resultados:** La mediana de edad al diagnóstico fue de 71 años en los pacientes con mutación en MPL frente a 69, 63 y 60 años en los pacientes TN, JAK2 y CALR, respectivamente ( $p < 0.005$  para la comparación entre MPL y CALR). Los pacientes con mutación de MPL presentaron una mediana de Hb de 130g/L en comparación con 134g/L, 137g/L y 145g/L en la TE con mutación en CALR, TN o JAK2, respectivamente ( $p < 0.05$  para la comparación de JAK2V617F con los otros genotipos). La cifra de plaquetas al diagnóstico fue de  $751 \times 10^9/L$  en la TE MPL-mutada frente a  $776 \times 10^9$ ,  $667 \times 10^9$  y  $664 \times 10^9$  en los pacientes con CALR TN y JAK2, respectivamente ( $p < 0.05$  para la comparación entre CALR y los otros genotipos). No hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos de pacientes en cuanto a la cifra de leucocitos. Los pacientes con mutación en MPL y CALR presentaron 18 y 16 megacariocitos por campo respectivamente en comparación con 14 megacariocitos en los pacientes con mutación JAK2V617F y TN ( $p = 0.004$ ). Un 55% de los pacientes con CALR y un 40% de los MPL mostraron agregados densos de megacariocitos frente al 24% y 29% de los pacientes JAK2V617F-mutados y TN, respectivamente ( $p = 0.008$ ). La hiperplasia sinusoidal y la fibrosis reticulínica fue más frecuente en la TE con mutación en CALR que en los otros genotipos. No hubo diferencias significativas en el resto de parámetros histológicos analizados. Ocho pacientes (4%) cumplieron los criterios histológicos de mielofibrosis prefibrótica, ninguno de ellos con mutación en MPL (JAK2V617F n=2, CALR n=3, TN n= 3). Con una mediana de seguimiento de 4 años se registraron 16 complicaciones trombóticas y 5 hemorragias graves siendo la probabilidad de trombosis y hemorragia a 10 años 14% y 4.3%, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de trombosis o hemorragia según el genotipo. Ocho pacientes se transformaron a mielofibrosis y 4 progresaron a leucemia aguda. Trece pacientes fallecieron. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de transformación ni en la supervivencia entre los diferentes genotipos.

**Conclusiones:** La TE con mutación en MPL afecta a personas de edad avanzada y se caracteriza por una alteración prominente de la línea megacariocítica. Su curso clínico es similar al de otros genotipos.

## CO-029

### CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS CLÍNICO-MOLECULARES Y LA PRESENCIA DE LOS TRÁNSCRITOS E14A2 O E13A2 DE P210 EN RESPUESTA A IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Marcé S.<sup>1</sup>, Cabezón M.<sup>1</sup>, Xicoy B.<sup>1</sup>, Velez P.<sup>2</sup>, Boqué C.<sup>2</sup>, Sagües M.<sup>3</sup>, Teruel R.<sup>4</sup>, Ferrer Marín F.<sup>4</sup>, Amat P.<sup>5</sup>, Hernández Boluda J.C.<sup>5</sup>, Ibarra M.<sup>6</sup>, Anguita E.<sup>6</sup>, Cortes M.<sup>7</sup>, Domínguez D.<sup>1</sup>, Grau J.<sup>1</sup>, Navarro J.T.<sup>1</sup>, Feliu E.<sup>1</sup>, Zamora L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO Badalona-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras, Badalona, <sup>2</sup>ICO Hospitalet-Hospital Duran y Reynals, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, <sup>3</sup>ICO Girona-Hospital Josep Trueta,

Girona, <sup>4</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, <sup>5</sup>Hospital Clínic de Valencia, Valencia, <sup>6</sup>Hospital Clínic San Carlos de Madrid, Madrid, <sup>7</sup>Hospital de Granollers

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) se origina a partir de la translocación entre el exón 2 del gen *ABL1* (cromosoma 9) y diferentes exones del gen *BCR* (cromosoma 22), generando el cromosoma Philadelphia (Ph). Las regiones más frecuentemente implicadas son e14a2 y e13a2 (90%) dando lugar a la isoforma p210 del gen *BCR-ABL1*. Algunos artículos postulan que la variabilidad en la respuesta a inhibidores tirosinasa (ITC) observada entre pacientes, puede deberse a la expresión de e14a2 o e13a2. El objetivo de este estudio fue determinar la correlación de los transcritos e14a2 o e13a2 con la respuesta citogenética y molecular a imatinib a 3, 6, 12 y 18 meses de tratamiento y con características clínicas, citogenéticas y biológicas.

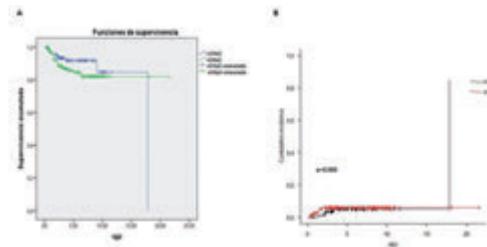
**Tabla 1. Respuesta citogenética a 3,6 y 12 meses de tratamiento.**

	e13a2 (n=94)	e14a2 (n=153)	Total (n=247)	P
Respuesta 3m, n(%)	37/57 (65)	46/68 (68)	83/125 (66)	0,747
Respuesta 6m, n(%)	53/68 (78)	75/101 (74)	128/169 (76)	0,584
Respuesta 12m, n(%)	51/55 (93)	58/71 (82)	109/126 (87)	0,072

**Tabla 2. Respuesta molecular inferior a 0,1 a 3 y 6 meses.**

	e13a2 (n=94)	e14a2 (n=153)	Total (n=247)	p
Ratio < 0,1 a 3m, n(%)	0	5/97 (5)	5/164 (3)	0,08
Ratio < 0,1 a 6m, n(%)	10/72 (14)	29/112 (26)	39/184 (21)	0,052

**Métodos:** Se analizó la presencia e isoforma del gen *BCR-ABL1* al diagnóstico de 247 pacientes de LMC. Se recogieron las variantes clínicas (sexo, edad, fase de la enfermedad, esplenomegalia, número de plaquetas y blastos, EUTOS y Sokal), así como la respuesta citogenética y molecular (escala internacional) a imatinib a los 3, 6, 12 y 18 meses, según criterios de la ELN, y las causas de progresión, recaída y/o muerte. Se correlacionaron todos estos parámetros con la presencia de los transcritos e14a2 o e13a2.



**Figura 1. Supervivencia (A) e incidencia de progresión (B) acumuladas según los transcritos e13a2 y e14a2.**

**Resultados:** De los 247 pacientes analizados, 94 (38%) presentaban el transcrito e13a2 y 153 (62%) presentaban e14a2. La tabla 1 muestra el porcentaje (%) de pacientes con respuesta citogenética, observando una tendencia a mayor% de respuesta citogenética a 12 meses con el transcrito e13a2. No se observó ninguna correlación significativa entre los transcritos de p210 y las variables clínicas de los pacientes, ni con las respuestas moleculares a 3, 6, 12 y 18 meses según la ELN. Sin embargo, sí se observó una tendencia a alcanzar ratios inferiores a 0,1 a los 3 y 6 meses en aquellos casos con e14a2 (Tabla 2). Ni la supervivencia ni la incidencia de progresión acumuladas se vieron afectadas por la presencia de los transcritos e13a2 o e14a2 (Figura 1A y B) en nuestra serie.

**Conclusiones:** Observamos una tendencia a que los pacientes con e13a2 obtuvieran mejores respuestas citogenéticas a 12 meses, mientras que los e14a2 alcanzaban ratios <0,1 a 3 y 6 meses.

**CO-030**

**EFICACIA DEL CAMBIO A DASATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y ALARMA TARDÍA TRAS IMATINIB. RELACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EL ESTADO INMUNOLÓGICO**

Steggmann J.L.<sup>1</sup>, García Gutiérrez V.<sup>2</sup>, Colom B.<sup>3</sup>, Sánchez Guijo F.<sup>4</sup>, Ayala R.<sup>5</sup>, Boqué C.<sup>6</sup>, Felipe C.<sup>7</sup>, Xicoy B.<sup>8</sup>, Montero I.<sup>9</sup>, Soto C.<sup>10</sup>, De Paz R.<sup>11</sup>, Kreutzman A.<sup>3</sup>, Martínez López J.<sup>5</sup>, Muñoz C.<sup>3</sup>

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

**Introducción:** Nuestro estudio, DASAPOST, ha sido el primero en evaluar la eficacia y seguridad de dasatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) con criterios de alarma tardía (pacientes con respuesta citogenética completa (RCC) sin respuesta molecular mayor (RMM)), con resultados preliminares de eficacia ya comunicados (García-Gutiérrez et al, ASH 2016; P5450). Distintos estudios han mostrado como el aumento de respuesta al tratamiento en pacientes con dasatinib pudiera estar justificado por un efecto inmunomodulador. Sin embargo, aunque las células NK y CD8 parecen jugar un importante papel, los mecanismos específicos son aún desconocidos.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad del cambio de tratamiento a dasatinib en pacientes con criterios de alarma tardía tras imatinib. Establecer la asociación entre la respuesta a dasatinib y la respuesta inmune.

**Tabla 1.**

	Linfocitos basales	CD8 Basales	CD4 Basales	NK Basales
N (x 10 <sup>9</sup> /L)	1.78(0.83-3.24)	0.4(0.15-1.43)	0.68(0.43-1.59)	0.20(0.05-0.77)
Porcentaje	27.4(14.5-39.2)	32.2(15.4-64.8)	65.4(30.4-82.8)	14.1(2.9-40.3)

**Métodos:** DASAPOST (NCT01802450) es un ensayo clínico fase II nacional, multicéntrico, no aleatorizado y abierto. La población incluyó pacientes con LMC con criterios de alarma tardía tras imatinib en primera línea. El objetivo principal fue la tasa de RMM tras 6 meses de cambio a dasatinib. La monitorización molecular se realizó en laboratorio EUTOS. Los estudios de subpoblaciones linfocitarias y de migración se realizaron antes y tras la toma de dasatinib de forma basal y cada 3 meses.

**Tabla 2.**

	RMM 3m	No RMM 3m	p
Linfocitos basales (x 10 <sup>9</sup> /L)	2.23	1.63	0.051
Linfocitos basales (%)	30.4	23.3	0.053
CD8 basales (x 10 <sup>9</sup> /L)	0.62	0.29	0.037
CD8 3 meses (x 10 <sup>9</sup> /L)	0.72	0.49	0.088

**Resultados:** Se trataron un total de 18 pacientes. La edad media fue de 59 años (39-77) con clasificación pronóstica de Sokal de 48%, 30% y 22% para bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente. El tiempo medio desde el inicio de imatinib hasta el cambio a dasatinib fue de 2.6 años (1.6-23) y la mediana hasta alcanzar RCC 1.4 años. Ocho pacientes (44%) alcanzaron RMM tras 3 meses de tratamiento, incrementándose a 12 (66.7%) a los 6 (objetivo principal del estudio) y 12 meses de tratamiento. 9/18 pacientes (50%) alcanzaron RM4 tras 12 meses de tratamiento. Tres pacientes abandonaron el estudio por toxicidad (16%). La tabla 1 muestra la mediana de población linfocitaria total en las muestras pre-dosis basales. La tabla 2 muestra como el número absoluto de células CD8 fue superior en muestras basales en aquellos pacientes que alcanzaron una RMM tras 3 meses de tratamiento, con una tendencia en la

misma dirección con respecto al número total de linfocitos y porcentajes. No encontramos diferencias significativas al estudiar las células CD4, NK o la movilización tras la toma de dasatinib del número total de linfocitos ni de subpoblaciones. De igual forma, el número de linfocitos o subpoblaciones no se relacionaron con la RMM a los 6 o 12 meses.

**Conclusiones:** Nuestro estudio muestra a dasatinib como una opción terapéutica adecuada en pacientes con criterios de alarma tardía. En contra a lo observado por otros grupos, no hemos hallado relación entre la movilización linfocitaria y la respuesta. Sin embargo, el número total de CD8 basal se correlacionó con el alcanzar una RMM precoz, lo que subraya la importancia pronóstica del estado inmunitario basal y la importancia de las células CD8 en el efecto antileucémico. Nuestros datos sugieren que esta simple determinación debería ser incluida en estudios futuros con dasatinib.

**CO-031**

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES TRATADOS CON INHIBIDORES DE TIROSINASA (ITC). ¿UN PROBLEMA REAL?**

Gómez Centurión I.<sup>1</sup>, Escudero Vilaplana V.<sup>2</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>3</sup>, Sáez Perdomo M.N.<sup>3</sup>, González San Miguel J.<sup>4</sup>, Steggmann J.L.<sup>5</sup>, Mba C.<sup>5</sup>, García Gutiérrez V.<sup>6</sup>, Velázquez Kennedy K.<sup>6</sup>, Vall Llovera Calmet F.<sup>7</sup>, Canet Maldonado M.<sup>7</sup>, Perez Lopez R.<sup>8</sup>, Cabañas Perianes V.<sup>8</sup>, Romera Martínez M.<sup>9</sup>, Martínez García A.B.<sup>9</sup>, Ayala R.<sup>10</sup>, Martínez J.<sup>10</sup>, Rivera D.<sup>11</sup>, Sánchez Guijo F.<sup>11</sup>, Conesa García V.<sup>12</sup>, Molina Guillamon J.<sup>12</sup>, Casado F.<sup>13</sup>, García N.<sup>13</sup>, Díez Martín J.L.<sup>14</sup>, Osorio Prendes S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de la Princesa, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari Mútua Terrassa, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Clínico Virgen de la Arrixaca, <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital Santa Lucía de Cartagena, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario XII de Octubre, <sup>11</sup>Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, <sup>12</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Elche, <sup>13</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Salud, <sup>14</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

**Introducción:** Los resultados terapéuticos en Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con los inhibidores de tirosinasa (ITC) son excelentes, con supervivencias próximas a la población general, por lo que han ganado interés problemas propios de enfermedades crónicas como la adherencia al tratamiento o las interacciones medicamentosas. Éstas últimas son mencionadas en las guías como factores a vigilar en cuanto a toxicidad o respuesta inadecuada. Sin embargo la información sobre su frecuencia e impacto clínico es muy limitada.

**Materiales y Métodos:** Realizamos un estudio multicéntrico retrospectivo, analizando la presencia de Interacciones medicamentosas Potenciales (IP), los Eventos Adversos (EA) durante el primer año de tratamiento y los posibles Eventos Adversos asociados a Interacción (EAI) en 72 pacientes con LMC en fase crónica o acelerada, diagnosticados entre 2014 y 2015 en 12 hospitales adscritos al grupo español de LMC (GELMC).

**Resultados:** De los 72 pacientes, 42 eran varones (58%) y la mediana de edad fue de 53 años. El tratamiento inicial fue Imatinib en 33 (46%), Nilotinib en 14 (19.5%), Dasatinib en 19 (26.5%) y Bosutinib en 6 (8%). La media de fármacos concomitantes fue 5,9. Un 76% de los pacientes presentaron algún EA (n=55), con una media de 2,2 por paciente. Se detectaron 103 IP en 45 de los pacientes (62.5%); media de 1,43 por paciente. Además, el 38.8% de las 103 IP fueron de clase D ó X (que son las de mayor riesgo), el 78% se relacionaban con posible toxicidad, y el 22% con potencial disminución de la efectividad del ITC. En cuanto a los posibles efectos clínicos de las interacciones, se sometieron los EA a la escala DIPS (Drug Interaction Probability Scale) y se detectaron 17 EAI en un total de 15 pacientes, 7 de ellos Posibles y 10 Probables según DIPS, siendo la mayoría de baja relevancia clínica (Tabla 3). Hubo 3 casos de mala respuesta terapéutica en pacientes tratados con fármacos que reducen la eficacia del ITC, incluyendo 2 pacientes tratados con ITC y Omeprazol, aunque no podemos establecer en que medida esta IP pudo contribuir al fallo. Comparando aquellos pacientes con EAI y aquellos

sin EAI, los primeros utilizaron casi el doble de fármacos concomitantes, con una media de 8.9 fármacos *versus* 4.6 (p<0.01). Además la media de IP por paciente fue más del doble en los pacientes con posterior EAI (2.8 vs 1.07; p<0.01). Los fármacos involucrados en las IP y la clasificación de éstas, se reflejan en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Grupos farmacológicos implicados.

Clase farmacológica	Nº de interacciones (total 103)
Inhibidores de bomba de protones	18 (17.5%)
Estatinas	13 (12.5%)
AINES y analgésicos	12 (11.5%)
Antidepresivos	11 (10.5%)
Antihistamínicos	7 (7%)
Benzodiazepinas	6 (6%)
Otros	35 (35%)

Tabla 2. Clasificación de las interacciones.

Clasificación de tipos de interacciones por grupo (total 103)		
Tipo C <sup>1</sup> : 63 (61.2%)	Tipo D <sup>2</sup> : 20 (19.4%)	Tipo X <sup>3</sup> : 20 (19.4%)
Clasificación según efecto debido a la interacción (total 103)		
Aumento de toxicidad de ITC: 0 (0%)		
Disminución de efectividad de ITC: 23 (22%)		
Aumento de toxicidad del fármaco no ITC: 51 (49.5%)		
Disminución de efectividad del fármaco no ITC: 0 (0%)		
Potenciación de toxicidades de ambos fármacos: 29 (28.5%)		

<sup>1</sup> Interacciones clase C: interacciones con significación clínica, aunque los beneficios suelen superar los riesgos. Requiere monitorización y/o ajustes posológicos en una minoría de pacientes.

<sup>2</sup> Interacciones clase D: interacciones de importancia clínica. Valorar beneficio/riesgo. Requieren monitorización estrecha y valorar cambios posológicos y/o fármacos alternativos.

<sup>3</sup> Interacciones clase X: los riesgos superan los beneficios. Estas asociaciones generalmente están contraindicadas.

Tabla 3. Eventos Adversos asociados a interacción (EAI) (n=17).

Evento adverso	Fármacos involucrados	DIPS
Respuesta inadecuada (n=3)	ibuprofeno + Imatinib	Posible
	Omeprazol + Dasatinib	Posible
	Omeprazol + Nilotinib	Posible
Diarrea (n=3)	Atorvastatina + Imatinib	Probable
	Colchicina + Imatinib	Probable
	Atorvastatina + Imatinib	Probable
Náuseas (n=3)	Escitalopram + Imatinib	Probable
	Atorvastatina + Imatinib	Probable
	Simvastatina + Nilotinib	Probable
	Atorvastatina + Imatinib	Probable
Edemas (n=2)	Amlodipino + Imatinib	Posible
	Manidipino + Imatinib	Probable
Vómitos (n=2)	Mirtazapina + Imatinib	Probable
	Trazodona + Imatinib	Probable
Calambres (n=1)	Vardenafilo + Imatinib	Posible
Hipertransaminasemia (n=1)	Atorvastatina + Dasatinib	Probable
Cefalea (n=1)	Amtriptilina + Imatinib	Posible
Dispepsia (n=1)	Solifenacina + Imatinib	Posible

DIPS: Drug Interaction Probability Scale.

**Conclusiones:** la mayoría de los pacientes presentaron alguna Interacción Potencial del ITC con otro fármaco, y aunque no parecieron traducirse en consecuencias clínicas graves, hemos detectado 17 Eventos Adversos posiblemente favorecidos por dichas Interacciones, algunos potencialmente evitables. Merece la pena destacar casos de mala respuesta, donde una IP pudo haber contribuido. Nuestras conclusiones se ven limitadas por la naturaleza retrospectiva del estudio, pero creemos que indican que éste es un aspecto a considerar en el manejo de estos

enfermos, y promueven la realización de un análisis prospectivo para determinar más fiablemente la importancia de este problema.

**CO-032**

**RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO ENEST1ST: BCR-ABL <1.5% A LOS 2 MESES Y TIEMPO DE PARTICIÓN> <11 DÍAS, VARIABLES PREDICTIVAS DE RM4 A LOS 18 MESES>**

Stegmann J.L.<sup>1</sup>, Ortí G.<sup>2</sup>, Colomer D.<sup>3</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>4</sup>, García Gutiérrez V.<sup>5</sup>, Ramírez Payer Á.<sup>6</sup>, Olavarria E.<sup>7</sup>, Vall Ilovera F.<sup>8</sup>, Giraldo P.<sup>9</sup>, Conde E.<sup>10</sup>, Vallansot R.<sup>11</sup>, López Lorenzo J.L.<sup>12</sup>, Palomera L.<sup>13</sup>, Álvarez Larrán A.<sup>14</sup>, Conesa V.<sup>15</sup>, Bautista G.<sup>16</sup>, Sánchez Guijo E.<sup>17</sup>, Peña A.<sup>18</sup>, Rozman M.<sup>3</sup>, Calzada R.<sup>19</sup>, Casado Montero L.F.<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Princesa, Madrid, <sup>2</sup>Hospital Universitario Vall d Hebron, Barcelona, <sup>3</sup>Hospital Clínic, Barcelona, <sup>4</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, <sup>5</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, <sup>6</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, <sup>7</sup>Imperial College Healthcare NHS Trust, London, <sup>8</sup>Hospital Universitario Mútua Terrassa, Terrassa, <sup>9</sup>Instituto Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, <sup>10</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>11</sup>Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, <sup>12</sup>Clínica de la Concepción, Madrid, <sup>13</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, <sup>14</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>15</sup>Hospital General Universitario, Elche, <sup>16</sup>Hospital Puerta de Hierro, Madrid, <sup>17</sup>Hospital Universitario, Salamanca, <sup>18</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, <sup>19</sup>Novartis, <sup>20</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo

**Introducción:** El subestudio del ensayo clínico ENEST1st tenía como objetivo primario analizar la cinética de descenso de los valores de BCR-ABL (IS) y estudiar su valor predictivo en relación con una respuesta posterior. Nuestra hipótesis era que los niveles de BCR-ABL1 (IS) durante los primeros tres meses de tratamiento y la cinética de descenso en este período serían predictivos de respuesta molecular profunda, en concreto de la RM<sup>4</sup> a los 18 meses.

Tabla 1. Características de la cohorte.

Al diagnóstico			
• Sexo (V/M)	40/20	66.7% / 33.3%	
• Edad (años)	51.8	19.4-80.6	
• Bazo (cm)	0	0-22	
• Sokal	36 / 17 / 7	60% / 28.3% / 11.7%	
• Hasford	31 / 25 / 3	52.5% / 42.4% / 5.1%	
• Eutos	58 / 2	96.7% / 3.3%	
Al inicio	Mediana	Rango	Media±DE
• Tiempo de diagnóstico a nilotinib (meses)	0.84	0.03-4.4	0.93±0.91
• Leucocitos	29.1	3.2-245.1	52.8±52.5
• Granulocitos inmaduros	2.7	0-92	10.1±17.7
• Basófilos	4	0-21.5	4.8±4.1

Tabla 2. Respuesta molecular con ABL (porcentaje sobre el total de pacientes, n=60).

	Ratio ≤ 10%	Ratio ≤ 1%	MMR ≤ 0.1%	MR4 ≤ 0.01%	MR4.5 ≤ 0.0032%	
BCR-ABL/ABL	1M	28.3%	0%	0%	0%	
	1.5M	63.3%	6.7%	0%	0%	
	2M	78.3%	23.3%	1.7%	0%	0%
	3M	96.7%	75%	35%	8.3%	5%
	6M	93.3%	86.7%	63.3%	28.3%	13.3%
	12M	86.7%	83.3%	66.7%	46.7%	35%
18M	80%	78.3%	70%	41.7%	30%	

**Métodos:** Se incluyeron 60 pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC) tratados con nilotinib en primera línea. La mediana de edad era de 51.8 (19.4-80.6) años, 66.7% de los pacientes eran varones y el 60% tenían Sokal bajo (ver Tabla 1). Los valores de BCR-ABL (IS) se midieron usando como gen control ABL y GUS, por duplicado. El análisis incluyó siete puntos de corte durante el primer trimestre de tratamiento y se realizó por intención de tratamiento. Los pacientes no evaluados en un determinado momento fueron considerados como no respondedores.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante y curvas ROC para la predicción de las variables dependientes principales (RM<sup>4</sup> y RMM a 18 y 12 meses, respectivamente). El tiempo de partición (TP) (*halving time*) fue analizado por el método de transformación logarítmica.

**Resultados:** Diez pacientes discontinuaron el tratamiento, un paciente lo hizo antes de los 3 meses (15 días, por elevación de la lipasa sérica). No hubo muertes ni progresiones. Se han alcanzado respuestas de manera rápida (BCR-ABL1 ≤ 10%) a los 1, 1.5, 2 y 3 meses en el 28%, 63%, 78% and 96.7% de los pacientes, respectivamente (Tabla 2). La RM<sup>4</sup> a los 18 meses fue de 41%. El valor de BCR-ABL1 IS ≤ 1,5% a los 2 meses fue predictivo de MR4 a los 18 meses. Por otro lado, nuestros resultados muestran que la forma del descenso de BCR-ABL1 es bifásica, con una mediana de TP del BCR-ABL1 de 11 días. Un TP más corto fue predictor de RM<sup>4</sup> a los 18 meses y se asoció de manera independiente con alcanzar RMM a los 12 meses.

**Conclusiones:** La asociación de un TP corto con la tasa de respuestas óptimas y profundas<sup>1</sup> y el valor predictivo del ratio a los dos meses sobre éstas, proveen de base racional el estudio de la cinética de respuesta muy temprana en pacientes tratados con ITC potentes como nilotinib.

**Referencias**

1. Steegmann, JL *et al.* JCRCO 2017, en prensa.

**CO-033**

**SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE BCR-ABL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA**

Pastor Galán I.<sup>1</sup>, Correa J.G.<sup>2</sup>, Senín A.<sup>3</sup>, Díaz González A.<sup>4</sup>, Javier K.<sup>5</sup>, Navarro B.<sup>1</sup>, Bellosillo B.<sup>3</sup>, Mora E.<sup>4</sup>, Collado R.<sup>5</sup>, Regadera A.<sup>4</sup>, Carbonell F.<sup>5</sup>, Cervantes F.<sup>2</sup>, Alvarez Larrán A.<sup>3</sup>, Hernández Boluda J.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Valencia, <sup>2</sup>Hospital Clínic Barcelona, <sup>3</sup>Hospital del Mar Barcelona, <sup>4</sup>Hospital La Fe Valencia, <sup>5</sup>Hospital General Valencia

**Introducción:** Alrededor de la mitad de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en respuesta molecular profunda no pierde la respuesta molecular mayor (RMM) tras la suspensión del tratamiento con inhibidores de BCR-ABL (ITC). Esta estrategia ha demostrado ser segura dentro de ensayos clínicos controlados pero se dispone de poca información acerca de su aplicabilidad en la práctica clínica asistencial. El objetivo del presente estudio fue analizar la experiencia con la suspensión electiva del tratamiento con ITC fuera de ensayo clínico en cinco hospitales.

**Métodos:** Entre diciembre-2011 y abril-2017, 61 pacientes con LMC en respuesta molecular profunda (RM4.5: ratio BCR-ABL/gen control <0.0032% IS) suspendieron de forma electiva el tratamiento con ITC. Se presentan los resultados de los 56 pacientes con un seguimiento mínimo de 3 meses tras la suspensión. Las características clínicas de la serie se muestran en la tabla 1.

**Resultados:** la mediana de seguimiento tras suspensión del tratamiento fue de 23.5 meses (extremos: 4-66). Durante este período, 19 pacientes (34%) reiniciaron el tratamiento debido al desarrollo de dolor osteoarticular intenso (n=1), pérdida de la RMM (n=14) o aumento de transcritos superior a un logaritmo en dos controles sucesivos sin pérdida de la RMM (n=4). Trece de las recaídas (72%) ocurrieron en los primeros 6 meses, 15 (83%) durante el primer año, registrándose 3 recaídas tardías a los 23, 28 y 30 meses tras la interrupción del tratamiento, respectivamente. La supervivencia libre de fallo (reinicio del tratamiento por cualquier causa) a los 2 años fue del 67% (IC95%: 54-80). La supervivencia libre de recaída a los 2 años fue del 68% (IC95%: 55-81)(Figura 1). La carga mediana de BCR-ABL en el momento de reinstaurar el tratamiento fue del 0.23% (extremos: 0-5.5). En 16 casos se seleccionó el mismo ITC que llevaba el paciente previamente. En el análisis estadístico, no se encontró ninguna variable clínica que se asociara con la probabilidad de mantener la respuesta molecular sin tratamiento. La mediana de seguimiento tras reinicio del tratamiento fue de 18 meses (extremos: 0-40). Todos los pacientes con pérdida de la RMM la recuperaron tras una mediana de tiempo de 3 meses (extremos: 1-6). Once pacientes con pérdida de la RM4.5 recuperaron esta tras un intervalo de 6 meses (extremos: 1-19). No se observó ningún caso de progresión de enfermedad, siendo la distribución de los pacientes en función del grado de respuesta en la última visita: RM4.5 (n=44), RM4 (n=5), RMM (n=6), no RMM (n=1). Cinco pacientes (9%) presentaron el síndrome de discontinuación. Se observó un aumento progresivo del nivel de Hb a los 3, 6 y 12 meses tras la suspensión del ITC en comparación con los valores basales

(p<0.001, prueba de Wilcoxon). Por último, el ahorro directo en gastos de farmacia computando una suma global de 1008 meses sin tratamiento ha sido de alrededor de 2.5 millones de Euros.

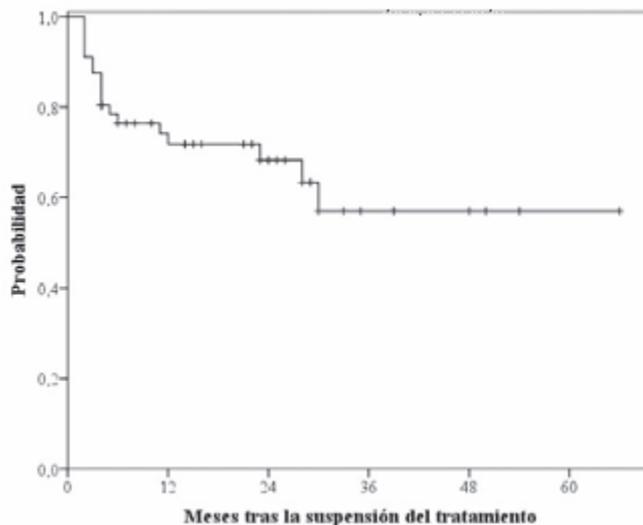
**Conclusiones:** los resultados de nuestra serie son comparables a los referidos en ensayos clínicos y apoyan que la discontinuación del tratamiento con ITC es factible en la práctica clínica asistencial.

**Tabla 1. Características clínicas de la serie de 56 pacientes**

Edad al diagnóstico, años*	50.5 (39-60.5)
Sexo femenino, n (%)	37 (73)
Índice de riesgo de Sokal, n (%)	
Bajo	32 (58)
Intermedio	16 (29)
Alto	7 (13)
Desconocido	1
Intervalo diagnóstico-suspensión ITC, meses*	147.5 (103.5-193.75)
Tratamiento previo a la suspensión ITC, n (%)	
Interferón	25 (45)
Trasplante alogénico	3 (5)
ITC, 1 línea	42 (75)
ITC, 2 líneas	9 (16)
ITC, 3 líneas	5 (9)
ITC de primera línea, n (%)	
Imatinib	54 (96)
Nilotinib	2 (4)
Historia de resistencia a ITC, n (%)	7 (12.5)
Duración del tratamiento con ITC, meses*	133 (91.5-157.5)
Tiempo en RM4.5 pre-suspensión del ITC, meses*	54 (26-90)

ITC: inhibidor de la tirosinacinas BCR-ABL

\*Mediana (rango intercuartil).



**Figura 1. Supervivencia libre de recaída.**

## Eritropatología

### CO-034

#### VITAMINA B12, FOLATO, HOMOCISTEÍNA Y SU RELACIÓN GENÉTICA Y AMBIENTAL CON LA TROMBOFILIA. RESULTADOS DE UN ANÁLISIS GWAS

Remacha Angel F.<sup>1</sup>, Martínez Pérez A.<sup>2</sup>, Vilalta N.<sup>1</sup>, López S.<sup>2</sup>, Sabater Lleal M.<sup>3</sup>, Sardà M.P.<sup>1</sup>, Pujol Moix N.<sup>4</sup>, Ziyatdinov A.<sup>2</sup>, Remacha J.<sup>1</sup>, Pagán S.<sup>1</sup>, Fontcuberta J.<sup>1</sup>, Nomdedéu J.<sup>1</sup>, Hamsten A.<sup>3</sup>, Blanco Vaca F.<sup>1</sup>, Souto J.C.<sup>1</sup>, Soria J.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Sant Pau, <sup>2</sup>Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau), <sup>3</sup>Karolinska Institutet, <sup>4</sup>Universitat Autònoma de Barcelona

**Introducción:** La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una enfermedad compleja con factores de riesgo genéticos y ambientales. Estudios previos han estimado el riesgo explicado por factores genéticos (heredabilidad) de ETV en un 60% y su relación con algunos fenotipos eritrocitarios (Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia 2, GAIT 2, Project).

**Objetivo:** Es doble: replicar los valores de heredabilidad y evaluar el papel de los fenotipos intermediarios como factores de riesgo de ETV.

**Tabla 1. Valores, heredabilidades, efecto domicilio y efectos de varias covariables.**

	Valores	h <sup>2</sup>	p (h <sup>2</sup> )	c <sup>2</sup>	Covariables
B12 (pmol/l)	441±240 (74-4558)	0.47	2.95 x 10 <sup>-17</sup>	0.11	Edad, contracepción, fumar
FS (nmol/l)	21±7.6 (6.2-45.4)	0.27	2.3 x 10 <sup>-6</sup>	0.07	Sexo, contracepción, fumar
FOE (nmol/l)	1241±481 (435-3554)	0.42	1.85 x 10 <sup>-11</sup>	0.06	Edad, sexo, fumar
Hcy (µmol/l)	10.4±5.5 (2.7-97.7)	0.26	3.61 x 10 <sup>-5</sup>	0.41	Edad, sexo, fumar

Valores expresados como media±desviación estándar (máximo y mínimo). c<sup>2</sup> Efecto domiciliario (Household effect).

**Métodos:** Se usaron los datos obtenidos de 35 familias del Proyecto GAIT 2, que incluían 935 personas. Los criterios de inclusión fueron los mismos que en el GAIT 1. Los niveles de vitamina B12 sérica (B12), folato sérico (FS), folato eritrocitario (FOE) y homocisteína (Hcy) se determinaron usando métodos automáticos comerciales. Se calculó la heredabilidad (h<sup>2</sup>) usando un método de componentes de la varianza. La correlación entre pares de variables se efectuó por un modelo multivariante de componentes de la varianza. Su estudio en grandes familias permite estimar las correlaciones genéticas (ρ<sub>g</sub>) y ambientales (ρ<sub>e</sub>) entre las variables. Los cálculos se efectuaron usando el programa Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines (SOLAR, version 6.6.2, oficial). A continuación, se efectuó un análisis GWAS de las variables.

**Tabla 2. Señales obtenidas en el análisis GWAS relacionadas con las variables.**

Variable	Cromosoma	Gen y rs	P
B12	19	FUT 2 rs516246	1.7x10 <sup>-7</sup>
	6	GLYATL3 rs3957334	1.4x10 <sup>-7</sup>
FS	1	MTHFR rs1801133	1.3x10 <sup>-6</sup>
	12	TMEM132C rs1683701	1.4x10 <sup>-6</sup>
FOE	9	Intergénico rs 73651941	1.13x10 <sup>-6</sup>
Hcy	1	MTHFR rs1801133	2.5x10 <sup>-10</sup>
	9	Intergénico rs77630217	1.2x10 <sup>-6</sup>
	11	ELF5 rs3824896	2.7x10 <sup>-7</sup>

**Resultados:** La h<sup>2</sup> de la ETV fue del 0,67. Todas las variables demostraron alta h<sup>2</sup> y su relación con factores ambientales (sobre todo la Hcy) (tabla 1). Además, la B12 se relacionó con la ETV (pg=0,34, p=0,027) y con la autoinmunidad (pg=0,5, p=0,03) y el RCF con la malignidad (pg=-0,58, p=0,05). El análisis GWAS detectó varias señales (table 2), algunas ya reportadas (B12 con FUT2, SF y Hcy con MTHFR).

**Conclusiones:** Se han estudiado los factores genéticos y ambientales relacionados con B12, SF, RCF y Hcy. Además, se demostró una relación entre B12 y ETV. En el GWAS se observaron varias señales relacionadas con las variables, algunas reportadas previamente. Las nuevas señales han de ser estudiadas, valorando su posible relación con la susceptibilidad a la trombosis.

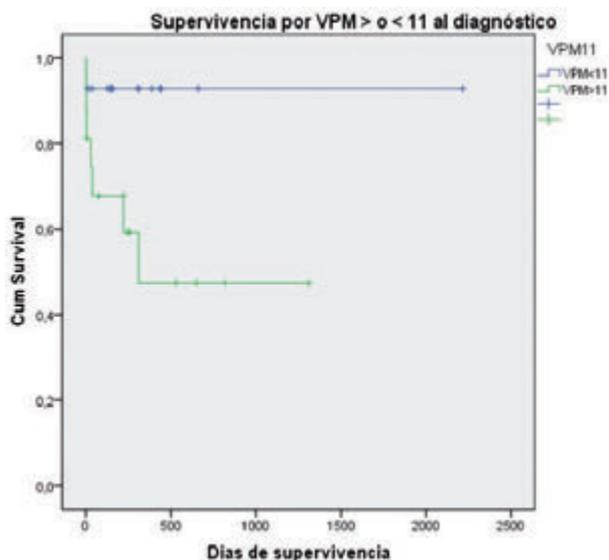
### CO-035

#### MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES ESTUDIO DESCRIPTIVO Y ANÁLISIS DE FACTORES ACTIVACIÓN PLAQUETAR (PDW, VPM)

García Recio M., Robredo B., Ortuño A., Ballester C., Durán M.A., Uriol M., Lo Riso L., Ruiz de Gracia S., Cabello S., Sanchez Raga J.M., Sampol A., López B.

Hospital Universitario Son Espases

**Introducción:** Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de trastornos caracterizados por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y microtrombos que conducen a un daño isquémico tisular. Pese a su baja incidencia, 3/1.000.000 habitantes en el caso de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y 3/100.000 habitantes en el caso de síndrome hemolítico urémico (SHU), son patologías amenazantes para la vida y que requieren un manejo urgente (Arnold *et al.* 2016). Presentamos la experiencia de nuestro centro y un subanálisis de posibles factores predictivos de MAT en el Hemograma. En nuestro centro existe un equipo multidisciplinar (Hematología, Nefrología, UCI, etc) para el diagnóstico precoz y tratamiento de MAT que incluye un Hematólogo a cargo de la dirección del laboratorio de Hematología.



**Figura 1. VPM como factor pronóstico. VPM>11fl p=0,042 (16 pacientes con VPM elevado, 14 pacientes con VPM no elevado).**

**Métodos:** De forma retrospectiva se han recogido datos de la historia clínica de pacientes con diagnóstico de microangiopatía trombótica durante un período de 7 años (2010-2017). En el estudio se han considerado variables de laboratorio, morfológicas, radiológicas y clínicas tanto al diagnóstico como tras la resolución del cuadro. Se realizó análisis estadístico con el programa IBM IPSS Statistcs, realizando un análisis descriptivo de la población y un análisis de supervivencia según Kaplan-Meier.

**Resultados:** En el estudio se analizaron un total de 30 pacientes (18 mujeres y 12 varones) con una mediana de edad de 38 años (1-69). Únicamente un 40% (12) de los pacientes ingresaron como sospecha de MAT, el 60% ingreso con otra orientación diagnóstica. Las MAT se clasificaron como SHU típico 7 (23.3%), SHU atípico (SHUa) 17 (56.7%) y PTT 6 (20%). Describimos nuestra población en tabla 1. El Volumen plaquetar medio (VPM) superior a 11 fl (P=0,042) al diagnóstico se presenta como factor asociado a mal pronóstico al ser indicador de activación plaquetar, gráfico 1. El VPM ya ha sido estudiado como factor predictivo de eventos trombóticos intestinales, cerebrales o cardíacos (Du *et al.* 2016; Türko lu *et al.* 2015; Wasilewski *et al.* 2016). En pacientes con insuficiencia renal aguda, el VPM al inicio del tratamiento renal sustitutivo ha demostrado ser un valor predictor independiente de mortalidad a los 28 días (Han *et al.* 2014). Tras el análisis estadístico, el rango de distribución eritrocitaria y plaquetar (RDW p=0,28 y PDW p=0,98) no resultaron estadísticamente significativos como marcadores pronósticos.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la presencia de un VPM >11 fl (P=0,042) al diagnóstico es un factor predictivo de mal pronóstico; posiblemente

en relación a mayor actividad plaquetar o tiempo de evolución al Diagnóstico. Podría ser un marcador económico y accesible para estudiar en una población mayor, pero más estudios son recomendables. Parte de nuestra incidencia se debe a la dirección de hematología en el laboratorio aumentando la sensibilidad diagnóstica.

**Tabla1. Análisis demográfico.**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	N = 30
Sexo	
- Hombres	12
- Mujeres	18
Mediana edad (rango)	38 (1-60)
Diagnóstico al Ingreso:	
- Infección	4 (13.3%)
- TCPH	4 (13.3%)
- Enfermedad autoinmune	1 (3.3%)
- Preeclampsia	2 (6.7%)
- Neoplasia	2 (6.7%)
- Complicación trasplante renal	2 (6.7%)
- Hepatopatía	1 (3.3%)
- Diálisis/trombocitopenia a estudio	2 (6.7%)
- Sospecha de MAT	12 (40%)
Tipos de MAT	
- SHU	7 (23.3%)
- SHUa	17 (56.7%)
- PTT	6 (20%)
Mediana de esquistocitos por campo (rango)	3.8 (1-15)
Tratamiento	
- 1er línea Corticoides + recambios plasmáticos	18 (60%)
- 2da línea (Rituximab, Eculizumab, etc)	12 (40%)
- Media recambios plasmáticos	4.41 media
Estudio vía clásica del complemento	
- Normal	7 (23.3%)
- Consumido	19 (63.3%)
- No realizado	4 (13.3%)
Actividad ADMATS13	
- Normal	17 (56.7%)
- Disminuida	6 (20%)
- No realizado	7 (23.3%)
Ac Anti-ADAMTS13	
- Negativo	20 (66.7%)
- Positivo	2 (6.7%)
- No realizado	7 (23.3%)
Afectación renal	
- Sí	23 (76.7%)
- No	7 (23.3%)
- Diálisis durante ingreso	14 (46.7%)
Afectación neurológica	
- Sí	15 (50%)
- No	15 (50%)
Status	
- Vivo	22 (73.3%)
- Muerto	8 (26.7%)

**CO-036**

**MUTACIONES PIEZO1: CUANDO EL FENOTIPO ES MÁS ALLÁ DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA**

Mota D., Marini S., Nascimento T., Bernardo P., Relvas L., Oliveira A., Cunha E., Ribeiro J., Bento C., Maia T., Ribeiro L.

Serviço Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Introducción:** Las proteínas PIEZO juegan un papel importante en la mantención de la homeostasia de los iones en los hematíes. Las mutaciones en el PIEZO1 se han relacionado con xerocitosis hereditaria (XH), que es una anemia hemolítica que se caracteriza por deshidratación de los hematíes con distintos grados de anemia: desde hemólisis compensada a anemia hemolítica moderada y sobrecarga de hierro. Como estas características clínicas están presentes en muchas otras enfermedades, el diagnóstico requiere un elevado nivel de sospecha. Actualmente, además de la observación del frotis (primer paso para el diagnóstico), el análisis molecular, buscando mutaciones en el gen PIEZO1, se convirtió en una herramienta importante en el diagnóstico de XH.

**Métodos:** Se describen 26 pacientes con mutaciones en el Gen PIEZO1 con XH e hiperferritinemia (13 familias no relacionadas), en los que hemos identificado 10 mutaciones distintas en el gen PIEZO1. Se pretende dar a conocer la gran variabilidad fenotípica de estos pacientes y la necesidad de un gran grado de sospecha junto con la evaluación del frotis. Para identificar las mutaciones PIEZO1 se utilizó la técnica de Secuenciación por Sanger. Se han excluido otras causas conocidas de hiperferritinemia y anemia hemolítica.

**Resultados:** De los 26 pacientes con mutaciones PIEZO1, 13 eran casos índices y 13 fueron estudios familiares. La edad mediana al diagnóstico fue de 43 años (1-80), con predominio femenino (n=14; 53,9%). 4/13 casos índices tenían antecedentes familiares de XH (n=1) o de Hiperfe-

rritinemia (n=3). La característica común de toda nuestra cohorte de pacientes fue la presencia de xerocitos en el frotis. 13/26 pacientes tenían reticulocitosis con un conteo de reticulocitos mediano de 101x10<sup>9</sup>/L (28.1-557.3), 18/26 pacientes con HF presentaban un valor mediano de ferritina de 556 ng/mL (161-6617) y 9/26 tenían ambos. De los 26 pacientes, cuatro tenían esplenomegalia y seis litiasis de vesícula biliar (5/6 colecistectomizados), dos de ellos tenían ambos. Sólo 5 pacientes han presentado anemia (Hb<12g/dL), 2 macrocítica y 3 normocítica. Un paciente presentaba anemia microcítica siendo este portador de β-talasemia además de la xerocitosis. Se detectaron mutaciones *missense* heterocigóticas en todos los 26 pacientes.

**Conclusiones:** La XH es un desorden de herencia dominante que presenta una gran variabilidad fenotípica. Como se muestra en nuestra cohorte de pacientes, la anemia puede no ser la característica principal, de hecho, la presencia de xerocitos en el frotis y la HF fueron las características más frecuentes. Es importante recordar que en la era de la genómica la identificación de xerocitos en el frotis mantiene un papel importante para el diagnóstico de XH. Estos enfermos presentan una sobrecarga de hierro que no es proporcional al grado de hemólisis, incluso se pueden presentar sin anemia (como demostrado por nuestros resultados), y, a la diferencia de otras anemias hemolíticas, en la XH hay una contraindicación a la esplenectomía debido al riesgo aumentado de eventos trombóticos.

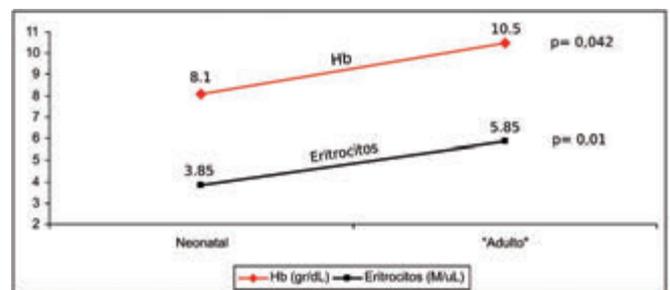
**CO-037**

**EVOLUCIÓN CLÍNICA Y ANÁLISIS GENÉTICO EN PACIENTES CON UNA FORMA ULTRA-RARA DE TALASEMIA (εγδβ TALASEMIA)**

Martínez Nieto J.<sup>1</sup>, González Fernández F.A.<sup>1</sup>, Villegas A.<sup>1</sup>, Pérez G.<sup>2</sup>, Abio M.<sup>3</sup>, López García A.<sup>1</sup>, Trelles Martínez R.O.<sup>1</sup>, Moreno N.<sup>1</sup>, Daorta M.<sup>1</sup>, González A.<sup>1</sup>, Ibarra M.<sup>1</sup>, Bobes A.<sup>1</sup>, Vicente C.<sup>1</sup>, Velasco P.A.<sup>1</sup>, García Roa M.<sup>1</sup>, Sánchez L.<sup>1</sup>, Pedraza A.<sup>1</sup>, Prieto B.<sup>1</sup>, Martínez Martínez R.B.<sup>1</sup>, Ropero P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, <sup>3</sup>Complejo asistencial de Toledo

**Introducción:** En el cromosoma 11 están agrupados el gen de globina adulta β y otros genes de globina similares (el gen embrionario ε, 2 genes γ con expresión fetal y el gen δ adulto). El cambio en la expresión de estas globinas a lo largo del desarrollo se denomina switching y está controlado por una región reguladora llamada LCR. Las deleciones del LCR o de todo el cluster β producen una condición llamada εγδβ talasemia, que en heterocigosis se asocia con una anemia neonatal moderada-severa y que por mecanismos desconocidos se torna en un rasgo talasémico tras el switching (6 meses de edad). Presentamos el análisis genético de 15 pacientes con εγδβ talasemia y la evolución clínica desde el periodo neonatal de 7 de estos pacientes.



**Figura 1. Evolución de los niveles de Hb y del número de eritrocitos desde el periodo neonatal hasta completarse el switching de globinas. Los datos en cada punto recogen las medias de Hb o eritrocitos. Las diferencias entre la etapa neonatal y "adulto" son estadísticamente significativas en ambos casos (prueba t de student).**

**Métodos:** Las muestras se analizaron por presentar microcítosis con HbA2 y HbF normales o por presentar anemia microcítica severa al nacimiento sin causa aparente. En 7 pacientes hay datos completos al nacimiento (<1 mes) y tras el switching. El análisis genético de deleciones en el cluster β se ha realizado por MLPA, habiéndose descartado alteraciones causantes de α talasemia por distintos métodos (secuenciación, α globin stripassay y MLPA del cluster α).

**Resultados:** Los 15 pacientes son portadores de deleciones en el cluster β (5 distintas). Los datos clínicos de los 7 pacientes con seguimiento se

desglosan en las tablas 1 y 2, cuatro requirieron varias transfusiones tras el switching. En todo caso hubo una mejora sustancial del fenotipo tras el switching. La evolución clínica de los 7 pacientes se muestra en la figura 1. Con los datos generados por Biaoou y colaboradores del análisis del transcriptoma de progenitores hematopoyéticos durante el switching, hemos identificado que la chaperona AHSP incrementa su transcripción más de 2 veces en esta etapa, lo que podría estar relacionado con la evolución clínica de estos pacientes.

**Tabla 1. Características neonatales de los 7 pacientes con seguimiento.**

Caso	Herencia	Tipo de detección	Transfusiones	Edad (días)	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	Eritrocitos (M/uL)
1	Familiar	LCR y gen epsilon	SI	9	7,3	65,9	22,9	nd
2	De novo	Cluster completo	No	15	7,3	65,7	21,4	3,41
3	De novo	Cluster completo	No	45	5,7	63,5	20,1	nd
4	De novo	Cluster completo	No	1	10,1	80,1	25	4,05
5	Familiar	LCR parcial	No	10	13,2	65,1	21	6,29
6	Familiar	Cluster completo	SI	1	6,4	87,1	34,7	2,58
7	Familiar	LCR genes epsilon y gamma	SI	30	6,9	71,6	23,5	2,94
Media					8,1	71,3	22,7	3,85

**Tabla 2. Características en etapa adulta de los 7 pacientes con seguimiento.**

Caso	Herencia	Tipo de detección	Edad (años)	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	Eritrocitos (M/uL)
1	Familiar	LCR y gen epsilon	2	10,6	99,1	17,5	nd
2	De novo	Cluster completo	4	10,7	99,3	18,9	5,7
3	De novo	Cluster completo	3	10,6	98,4	18,6	6
4	De novo	Cluster completo	7	11,8	90,4	20,3	5,8
5	Familiar	LCR parcial	1,25	10,4	91,4	16,4	6,37
6	Familiar	Cluster completo	1,3	10,1	95,2	16,9	5,98
7	Familiar	LCR genes epsilon y gamma	0,7	9,2	95,8	17,4	5,3
Media				10,5	97,1	18	5,85

**Conclusiones:** Solo hay 16 deleciones descritas que producen  $\epsilon\gamma\delta\beta$  talasemia (aquí describimos 5 más). Se trata de una condición ultrarara y por ello difícil de identificar como posible causa de anemia severa neonatal. Idealmente convendría tener a los portadores en edad reproductiva identificados para reconocer rápidamente la causa de la posible anemia en su descendencia. Esto es complicado porque los portadores adultos de estas deleciones muestran una hematimetría muy similar a la  $\alpha$  talasemia (ligera anemia microcítica con HbA2 normal). No obstante, VCMs cercanos a 60fL en el adulto o una historia clínica de anemia severa neonatal que se resuelve a los meses del nacimiento son indicios de  $\epsilon\gamma\delta\beta$  talasemia en lugar de  $\alpha$  talasemia. Las causas de la mejora clínica durante el switching son desconocidas. Se piensa que de alguna forma el precursor del eritrocito neonatal es más susceptible que el adulto al exceso de globina  $\alpha$ . Aquí mostramos que hay una expresión creciente de AHSP a lo largo del switching. Se ha descrito que AHSP interacciona con la globina  $\alpha$  libre impidiendo que se formen especies reactivas de oxígeno, lo que podría ser un factor que influye en que el exceso de  $\alpha$  sea menos dañino tras el switching en estos pacientes.

## CO-038

### DIAGNÓSTICOS EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS HEREDITARIAS MEDIANTE PANEALES DE GENES DE NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

Sanchez Fernandez M.<sup>1</sup>, Fita Torró J.<sup>2</sup>, Cadenas Sevilla B.<sup>2</sup>, Esteban Jurado C.<sup>3</sup>, Beneitez Pastor D.<sup>3</sup>, Dapena J.L.<sup>4</sup>, Blanco Alvarez A.<sup>3</sup>, Marco Betes V.<sup>5</sup>, Fuster J.L.<sup>6</sup>, Bermúdez Cortés M.<sup>6</sup>, Arenillas L.<sup>7</sup>, Montesdeoca S.<sup>8</sup>, Martínez L.<sup>8</sup>, Pedro C.<sup>8</sup>, Pérez Montero S.<sup>9</sup>, Hernandez Rodriguez I.<sup>10</sup>, Tornador Antolín C.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Josep Carreras contra la leucemia (IJC), Campus ICO-GTiP, grupo: Iron Metabolism: Regulation and Diseases. Badalona, Barcelona. BloodGenetics SL, Esplugues de Llobregat, Barcelona., <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Josep Carreras contra la leucemia (IJC), Campus ICO-GTiP, grupo: Iron Metabolism: Regulation and Diseases. Badalona, Barcelona. Whole Genix SL., Barcelona, Spain., <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall de Hebrón, Barcelona, <sup>4</sup>Servicio de OncoHematología Pediátrica, Hospital Universitari Vall de Hebron, Barcelona., <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Arnau de Vilanova de Lleida., <sup>6</sup>Sección de Oncohematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación

Biosanitaria (IMIB), Murcia, <sup>7</sup>Laboratorio de Citología Hematológica. Servicio de Patología, GRETNHE, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona., <sup>9</sup>BloodGenetics SL, Esplugues de Llobregat, Barcelona., <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català d'Oncologia, Badalona, Barcelona. BloodGenetics SL, Esplugues de Llobregat, Barcelona., <sup>11</sup>BloodGenetics SL, Esplugues de Llobregat, Barcelona. 3Whole Genix SL., Barcelona, Spain.

**Introducción:** El objetivo de este trabajo es el desarrollo y comercialización de paneles de genes para el diagnóstico de enfermedades hematológicas hereditarias

**Métodos:** Todos los pacientes estudiados han firmado consentimiento informado de estudios genéticos y consentimiento informado de investigación. Extracción de DNA mediante kit FlexiGene DNA (Quiagen). Preparación de librería mediante Custom HaloPlex™ Target Enrichment System (Agilent) versión 13 o 14, secuenciación en plataforma de Illumina. Análisis de datos mediante software SureCall software (Agilent) y procesamiento posterior con algoritmos de desarrollo propio. Las variantes encontradas como patogénicas o probablemente patogénicas son confirmadas mediante secuenciación Sanger.

**Resultados:** Se ha desarrollado paneles de genes de NGS para el diagnóstico de las siguientes enfermedades hereditarias hematológicas : 1) Hemocromatosis Hereditaria y hiper/hipoferritinemia, 2) Anemia sideroblástica congénita y adquirida, 3) Anemia por defectos en genes del metabolismo del hierro; 4) Anemia diseritropoyética congénita, 5) Policitemia Familiar, 6) Anemias hemolíticas hereditarias incluyendo membranopatías y enzimopatías, 7) Protoporfiria Eritropoyética y Porfiriaeritropoyética congénita. Los paneles fueron validados mediante la inclusión de 27 casos con mutaciones conocidas por metodología Sanger. En 26 de los 27 casos analizados (96,3%) se detectaron la/s mutación/es anteriormente descritas, en un caso no fue posible debido a que el panel no cubría la región donde se halla dicha mutación, en nuevas versiones se ha optimizado la cobertura de dicha región. A modo de ejemplo se expondrán diversos casos donde se ha llegado a un diagnóstico satisfactorio para diferentes enfermedades. En especial un caso pediátrico de hipoferritinemia, un caso de hemocromatosis en un paciente joven (20 años) y un caso de anemia sideroblástica congénita con mutaciones en el gen YARS2 que ha permitido la re-evaluar de la clínica de estos pacientes.

**Conclusiones:** La implantación de la metodología de nueva secuenciación en la práctica clínica para el diagnóstico de enfermedades hematológicas hereditarias posibilita la inclusión del estudio de múltiples genes y un diagnóstico rápido y eficaz de estos casos. Además el análisis de varios casos ha permitido extender el diagnóstico genético y completarlo con estudios de investigación (casos donde la clínica no correspondía con el genotipo encontrado, o casos negativos donde se han realizado una ampliación de estudios descubriéndose nuevos genes).

**Financiación:** Trabajo subvencionado parcialmente por proyectos SAF2015-70412-R de MINECO, CODYSAN de Fundación Ramón Areces, DJCLS R 14/04-Deutsche Josep Carreras Leukämie-Stiftung y con apoyo económico de Fundación Internacional Josep Carreras y de Obra Social "la Caixa" otorgados a MS.

## CO-039

### VALOR DE LA INTENSIDAD DE EXPRESIÓN DEL RECEPTOR TIPO I DE LA TRANSFERRINA EN ERITROBLASTOS EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA A AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Casado A.<sup>1</sup>, Campos Rodríguez V.<sup>2</sup>, Chen Liang T.H.<sup>2</sup>, Hurtado A.M.<sup>2</sup>, Beltrán V.<sup>3</sup>, Muiña B.<sup>4</sup>, González Serna A.D.<sup>5</sup>, Amigo M.L.<sup>2</sup>, Sánchez Blanco J.J.<sup>2</sup>, García Malo M.D.<sup>2</sup>, Lozano M.L.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>2</sup>, Ortuño F.<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, <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia., <sup>3</sup>Unidad Hematología. Hospital de Yecla., <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Rafael Méndez. Lorca, <sup>5</sup>Unidad de Hematología. Hospital Los Arcos. San Javier

**Introducción:** Además de su papel en la captación de hierro, el receptor tipo I de la transferrina (TFR1 o CD71) ha demostrado modular la sensibilidad a eritropoyetina (EPO) en las células eritroides, potenciando los efectos de EPO en la supervivencia y proliferación de los eritroblastos.

(Coulon, *et al.* Nature Med. 2011). Diversos factores han sido asociados con una mejor respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD), destacando los niveles séricos de EPO (EPOs), un bajo requerimiento transfusional previo o un bajo porcentaje de blastos. El objetivo de este estudio es determinar el valor predictivo de repuesta y tiempo de respuesta a AEE de la expresión de CD71 en eritroblastos en médula ósea de una serie de pacientes con SMD.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron pacientes con SMD que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: I) disponer de estudio mediante citometría de flujo de la intensidad expresión de CD71 (IFM) en eritroblastos en médula ósea en los tres meses previos a iniciar AEE (combinación fija de anticuerpos en los pacientes incluidos: CD71/CD34/CD45). II) sólo se incluyeron pacientes que recibieron darbepoetina, con o sin G-CSF, a dosis inicial de 150 o 300 por semana. Definimos la respuesta eritroide según los criterios del IWG 2006. Realizamos regresión logística uni- y multivariante para determinar factores potencialmente relacionados con la consecución de respuesta eritroide. Para el análisis de los factores potencialmente relacionados con la duración de la respuesta, empleamos la regresión de Cox uni- y multivariante.

**Resultados:** En los 80 pacientes incluidos, la edad mediana era de 75 años, con un ligero predominio del género masculino (53%). La cohorte incluía pacientes de riesgo bajo mayoritariamente: 80% de riesgo bajo o Intermedio-1 según IPSS, 67% de riesgo muy bajo y bajo del IPSS-R. El 35% de los pacientes eran dependientes de transfusión al inicio de AEE. **Factores predictores de respuesta:** Cuarenta y ocho pacientes (60%) respondieron a AEE. En el análisis univariante, EPOs  $\leq 105$  UI/L (mejor punto de corte en nuestra serie), la independencia transfusional, los niveles de ferritina sérica  $\leq 500$  ng/mL y una expresión de CD71 en eritroblastos  $> 2000$  unidades IFM, mostraron significación estadística. La combinación inicial con G-CSF, una creatinina elevada, la edad, el género, la dosis de inicio, no se asociaron de manera significativa. En el análisis multivariante, tan solo EPOs  $\leq 105$  UI/L ( $p=0.03$ ) mantuvo la independencia predictiva, mientras que la independencia transfusional y CD71 en eritroblastos  $> 2000$  uIFM, mostraron tendencia a la significación estadística ( $p=0.1$  en ambos casos). **Factores predictores de tiempo respondiendo:** La mediana de tiempo de respuesta era de 14 meses (RIC 4-37). En la regresión de Cox univariante, ningún factor mostró significación estadística en cuanto a predicción de una respuesta más prolongada, aunque CD71 en eritroblastos  $> 2000$  uIFM mostró una tendencia estadística ( $p=0.1$ ) (RR 2.2, IC 95% 0.87-5.93).

**Conclusiones:** Una mayor expresión de CD71 (Receptor tipo 1 de la transferrina) en eritroblastos emerge como candidato a predictor no sólo de respuesta a AEE, sino de duración de respuesta. Proponemos un estudio prospectivo que amplíe la potencia estadística.

**CO-040**

**APLICACIONES INFORMÁTICAS EN EL SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE ÁVILA**

Dávila Valls J., Cabezedo Moreno M., González Mena B., Martínez Badás M.P., Recio Rueda I., Rodríguez Domínguez M.J., Báez García A.

Complejo Asistencial de Ávila

**Introducción:** Las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas son enfermedades hematológicas que requieren un seguimiento estrecho y global para evitar la progresión de la enfermedad (por ejemplo, la progresión de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) desde una fase crónica a una fase acelerada o a crisis blástica) o la aparición de complicaciones que puedan incrementar la morbimortalidad de los pacientes, incluso aunque la enfermedad hematológica esté bien controlada, como es el caso de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en la Policitemia Vera (PV) y en la Trombocitemia Esencial (TE). El control de todos los parámetros analíticos necesarios es complejo y el tiempo disponible es escaso por la presión asistencial, siendo necesario emplear herramientas que faciliten una visión global del enfermo para disponer de un seguimiento completo de su enfermedad y para prevenir o detectar las complicaciones derivadas de la enfermedad y/o su tratamiento. En el sistema informático del Complejo Asistencial de Ávila se han desarrollado varias herramientas informáticas que permiten un mejor seguimiento de los pacientes con LMC, PV y TE.

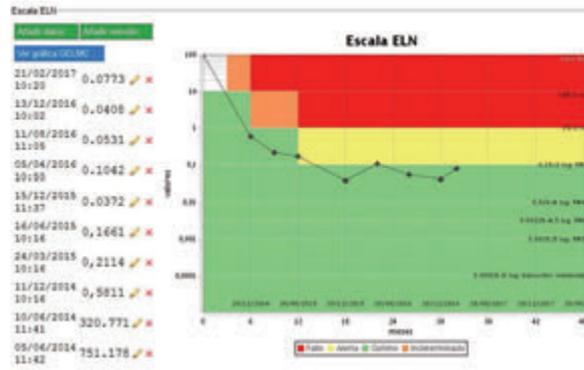


Figura 1. Figura ELN.



Figura 2. Score de Framingham ajustado a TE y PV.

**Resultados:** Leucemia Mieloide Crónica: Disponemos de una herramienta que permite calcular de forma sencilla y automática los índices pronósticos (Sokal, Hasford y Eutos), simplemente introduciendo las variables requeridas, se obtiene el resultado y el riesgo con cada uno de los índices. También se dispone de una Figura que permite ver el evolutivo de las copias de BCR-ABL por PCR, sobre un fondo de color verde, naranja o rojo según el paciente se encuentre en respuesta óptima, alarma o fallo, según las recomendaciones de la ELN o del GELMC (fig.1). Finalmente, hay un cuadro de control con múltiples variables analíticas (hemoglobina, leucocitos, creatinina, glucosa...) que se cargan automáticamente desde el programa de laboratorio, sin ser necesario introducir los datos de forma manual. En caso de estar los valores fuera del rango de la normalidad, aparecen en color como aviso y llevan a una serie de recomendaciones predeterminadas por el programa. Policitemia Vera y Trombocitemia Esencial: Es muy importante tener un control estricto de los factores de riesgo trombótico, dado que el pronóstico viene condicionado por la aparición de complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Disponemos de una calculadora del riesgo cardiovascular a 10 años (escala de Framingham) con la peculiaridad de que ha sido ajustada a los pacientes diagnosticados de PV y TE, dicho score está siendo validado en el momento actual (estudio RESCATEN) (fig.2). Del mismo modo, otra aplicación permite calcular el score IPSET-trombosis, un índice que indica el riesgo de trombosis en los pacientes con TE (fig.3).

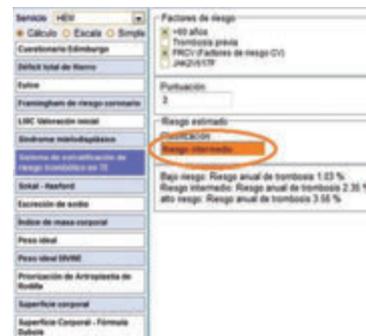


Figura 3. IPSET-trombosis.

**Conclusiones:** La adaptación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica a unas aplicaciones informáticas facilita la valoración glo-

bal de los pacientes con respecto a su evolución y a las complicaciones que puedan aparecer, de forma sencilla y visual. Permite disminuir errores y consumo de tiempo en Consulta para calcular scores o ver la evolución de la enfermedad. Estas herramientas informáticas pueden indicar si nuestra actitud con el paciente se ajusta a las guías de práctica clínica y si deberíamos continuar igual, o cambiar a otro tipo de tratamiento, así como proporcionar datos adicionales para tomar decisiones

#### CO-041

### TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS (NETS) Y BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN NIÑOS CON ESFEROCITOSIS HEREDITARIA. INFLUENCIA DE LA ESPLENECTOMÍA

García Blanes C.<sup>1</sup>, Moscardó Martínez A.<sup>2</sup>, Izquierdo Sebastián S.<sup>1</sup>, Latorre Campos A.M.<sup>2</sup>, Argiles Aparicio B.<sup>1</sup>, Santos Díaz M.T.<sup>2</sup>, Vallés Giner J.<sup>2</sup>, Dasí Carpio M.Á.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias La Fe. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** La esplenectomía es el tratamiento utilizado en las formas graves o complicadas de la Esferocitosis Hereditaria (EH). Es conocido que condiciona riesgo de sepsis por bacterias encapsuladas y recientemente se ha sugerido un incremento a largo plazo del riesgo trombotico. Tanto las plaquetas como los leucocitos son cruciales para la iniciación/progresión del trombo. Los NETs (trampas extracelulares de neutrófilos) se componen de fibras de cromatina y enzimas proteolíticos que se liberan de neutrófilos activados (respuesta inmune) y pueden capturar plaquetas, aumentar la deposición de fibrina y originar trombos.

**Objetivos:** Analizar la presencia de NETs (DNA y H3CYT) y marcadores inflamatorios (RANTES, CXCL5 y HMGB1) relacionados con su formación en los niños con EH con y sin esplenectomía, como posibles factores implicados en un posible aumento del riesgo trombotico.

**Material y Métodos:** Estudio transversal descriptivo y analítico realizado en un hospital pediátrico, desde septiembre 2015 a mayo 2016. Se seleccionan niños diagnosticados de EH con y sin esplenectomía y niños sanos control, con similar sexo y edad. Se analizan la presencia de NETS y marcadores inflamatorios mediante ELISA. El análisis estadístico se realiza con STATA 12. Se utiliza test paramétrico (ANOVA), no paramétrico (Kruskal Wallis), se ajusta correlación de Pearson, con límite de significación del 95%.

**Resultados:** Se reclutan 48 niños, con predominio del sexo masculino (60,5%) y edad media 11.1 años (SD 3.9). Se clasifican en 3 grupos: niños sanos o control (n=16), niños con EH no esplenectomizados (n=16) y niños con EH y esplenectomía (n=16). Los marcadores de NETs y marcadores inflamatorios varían en los grupos, con diferencias estadísticamente significativas en RANTES, HMGB1 y DNA (Tabla 1). En todos los parámetros excepto en DNA, se observa un incremento importante tras la esplenectomía en comparación con los niños con EH sin esplenectomía. El incremento de los NETs se correlaciona significativamente con el incremento de los marcadores inflamatorios.

Tabla 1.

		Control	EH	EH+Splenect	E.S.
NETs	DNA	424,5	798,1	645,8	P=0.0001
	H3CYT	0,168	0,157	0,207	P=0.057
Marcadores Inflamatorios	CXCL5	89,4	82,5	304,5	P=0.082
	HMGB1	1,43	1,7	2,38	P=0.0019
	RANTES	242,1	286,9	411,9	P=0.0087

**Conclusiones:** El aumento de los marcadores inflamatorios está relacionado con el incremento en la formación de NETs en nuestros pacientes. Este incremento es especialmente llamativo en los pacientes esplenectomizados. La elevación de estos biomarcadores podría relacionarse con el riesgo trombotico de los pacientes con EH esplenectomizados.

#### CO-042

### ANEMIA GRAVE EN ATENCIÓN PRIMARIA: FERROPENIA Y RIESGO DE TRANSFUSIÓN

Pérez Vázquez G., Fañanas N., Romón I., Sentissi H., García Sardina R., Esparza del Valle C., Togados Pérez E., Rodríguez Barcena M.,

Sánchez Escamilla M., Cabero A., Celis M., García Ávila S., Fernández Martínez C., Yañez L., Bermúdez A., Nuñez J., Montes C., Martín G., López Duarte M., Batlle A., González de Villambrosia S., Colorado M., González Mesones B., Pérez Montes R., Insunza A.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Introducción:** Los laboratorios de hematimetría están obligados a fijar unos valores de alarma para notificar las desviaciones a los médicos peticionarios. En nuestro centro utilizamos el criterio para Atención Primaria (AP) de avisar de aquellas hemoglobinas  $\leq 7,5$  g/dL. Mientras esta práctica es uniforme percibimos que el manejo tras la notificación es relativamente heterogéneo, y que si bien las Sociedades Científicas recomiendan reiteradamente no transfundir en pacientes ferropénicos hemodinámicamente estables, los pacientes se derivan a urgencias y acaban siendo transfundidos.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de ferropenia en pacientes con anemia grave de AP y el margen de mejora en cuanto al tratamiento y evitación de la transfusión.

**Métodos:** Se han seleccionado todos los hemogramas que, de mayo-2013 a mayo-2017, presentaban una Hemoglobina  $\leq 7,5$  g/dL en una solicitud proveniente de AP del área de Santander y pueblos aledaños. Los datos analíticos de nuestro LIS (Modulab) se han cruzado con los de transfusión (e-Delphyn) contabilizando el número de concentrados de hematíes (CH) transfundidos durante los 30 días posteriores a la analítica. Cada analítica se ha categorizado en tres grupos en función de su estado ferrocínico:

- Grupo A. "Ferropenia Demostrada": Ferritina  $< 20$
- Grupo B. "Ferropenia Probable": Ferritina 20-50 y "Hemograma sugestivo" de ferropenia, o "Hemograma muy sugestivo" sin valor de ferritina.
- Grupo C. "Sin Ferropenia": El resto de casos.

"Hemograma sugestivo": ADE  $\geq 15$ , con HCM  $< 27$ , y con VCM  $\leq 78$

"Hemograma muy sugestivo": ADE  $\geq 16$ , con HCM  $< 27$ , y con VCM  $\leq 70$

Se modelizó el riesgo de transfusión mediante regresión logística.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se contabilizaron 790 hemogramas con Hb  $\leq 7,5$  g/dL. De ellos se acotó una subcohorte consecutiva de 585 hemogramas (488 pacientes) "compatibles con ferropenia" (HCM  $\leq 28$ ). La mediana de edad de esta subcohorte fue de 81,4 años y predominio femenino (75,6%). Disponíamos del valor de ferritina del día en 449 casos. En la mayoría de hemogramas había simultáneamente una "Ferropenia documentada" (grupo A) (374 casos, 63,9%), frente a 101 (17,3%) "probable" (grupo B) y 110 (18,8%) "sin ferropenia" (grupo C). A pesar del predominio de la ferropenia, un 72,6% global recibieron de media 2,8 CH (1-24) empezando un promedio de 2,9 días (0-29) después. La proporción de transfundidos sólo fue un poco menor en el grupo A (70 vs 76%), y del 34% (21 casos) para las mujeres premenopáusicas ( $\leq 45$  años) de dicho grupo. Medias, rangos y porcentajes a continuación:

Tabla 1. En el modelo de regresión resultaron como factores independientes para la transfusión la cifra de Hemoglobina (OR 0,35/g/dL; P<0,001), la Edad (OR 1,037/año; P<0,001), y el Sexo (Mujer: OR 0,59; P=0,046) mientras que la pertenencia a ninguno de los grupos resultó significativa, lo que traduce que el estado ferropénico no condicionó la decisión de transfusión.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Total	
N(%)	374(63,9%)	101(17,3%)	110(18,8%)	585(100%)	
Edad	70(13-104)	75(14-100)	85(2-100)	74(2-104)	
Características	Sexo (Mujer)	68%	77%	76%	
	Hb	6,5(3,9-7,5)	6,5(3,2-7,5)	6,4(3,7-7,5)	6,5(3,2-7,5)
Hemograma	VCM	65(50-93)	65(50-78)	60(67-94)	68(50-94)
	HCM	19(13-28)	20(13-26)	25(21-28)	20(13-28)
	ADE	20(14-32)	20(16-33)	19(14-35)	20(14-35)
	Fe	12(3-180)	10(5-16)	27(5-243)	14(3-243)
Perfil de Hierro	IST	3(1-9)	3(2-4)	12(2-93)	4(1-93)
	Trfe	338(172-515)	274(199-382)	217(111-497)	319(111-515)
	CTFe	430(218-654)	348(253-485)	276(141-631)	404(141-654)
	Ferritina	7(2-19)	22(21-26)	224(20-1716)	39(2-1716)
Transfusión	Transfundidos	70,6%	76,2%	76,4%	72,6%
	Nº CH	1,9(0-24)	2,1(0-10)	2,4(0-8)	2,0(0-24)
	Nº CH (sólo transfundidos)	2,7(1-24)	2,7(1-10)	3,1(1-8)	2,8(1-24)

**Conclusiones:** Un alto porcentaje de pacientes con anemia severa en AP tienen ferropenia probada o probable (60%; 475/790) y sin embargo la mayoría de ellos (72%; 341/475) es transfundido. A pesar de no conocer

su situación hemodinámica o de sangrado, con estas cifras podemos asumir que se incumple el precepto de evitación de la transfusión en las anemias de causa ferropénica. Este estudio pone de relieve la imperiosa necesidad de crear guías clínicas multidisciplinares que regulen el flujo de pacientes y contemplen incluso, la accesibilidad al hierro endovenoso en situaciones que por la severidad de la anemia requieran asegurar una rápida corrección.

## Síndromes Mielodisplásicos

### CO-043

#### DESARROLLO DE UN ENSAYO DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA LA DETECCIÓN SIMULTÁNEA DE MUTACIONES PUNTALES Y ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Liquori A.<sup>1</sup>, Such Taboada E.<sup>2</sup>, Palomo L.<sup>3</sup>, Lesende Rodríguez I.<sup>4</sup>, Moreau S.<sup>5</sup>, Pedrola L.<sup>5</sup>, Sellés J.<sup>5</sup>, Neef A.<sup>5</sup>, Zúñiga S.<sup>5</sup>, Ibañez Company M.<sup>6</sup>, Company D.<sup>2</sup>, Saus A.<sup>2</sup>, Acha P.<sup>3</sup>, Sanjuan Pla A.<sup>2</sup>, Boluda Navarro M.<sup>2</sup>, De Matteo B.<sup>2</sup>, González Romero E.<sup>2</sup>, Sanz Alonso M.A.<sup>2</sup>, Solé F.<sup>3</sup>, Sanz Santillana G.<sup>2</sup>, Cervera Zamora J.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)., <sup>2</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia., <sup>3</sup>Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC) Badalona, Barcelona, <sup>4</sup>Agilent Technologies, <sup>5</sup>Unidad de Genética. IIS La Fe, Valencia., <sup>6</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

**Introducción:** Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema hematopoyético, caracterizadas por la adquisición clonal de mutaciones somáticas puntuales y determinadas alteraciones cromosómicas. Algunas alteraciones citogenéticas se pueden utilizar para estratificar a los pacientes en subtipos con pronóstico diferente, por lo que el cariotipo convencional sigue siendo una de las herramientas más importantes para el diagnóstico. Para llevar a cabo una mejor caracterización molecular y citogenética, en este estudio se ha utilizado un nuevo protocolo de secuenciación masiva (NGS) para la detección, en un ensayo único, de variaciones puntuales (SNV) y pequeñas inserciones/deleciones (indels), así como de ganancias y pérdidas de material genético (CNV) y regiones de pérdida de heterocigosidad (LOH).

**Métodos:** Treinta pacientes, diagnosticados de SMD se analizaron utilizando la tecnología SureSelect (Agilent®), combinando OneSeq 1Mb CNV Backbone junto con un panel dirigido que incluye tanto las regiones codificantes como *hotspots* de 40 genes frecuentemente mutados en neoplasias mieloides. Las librerías se prepararon siguiendo el protocolo "SureSelect<sup>QXT</sup> Library Prep" y se secuenciaron utilizando la plataforma NextSeq 500 (Illumina®). Se ha desarrollado un protocolo propio de análisis bioinformático para el estudio en dos fases de SNV y CNV. Las variantes de tipo SNV se seleccionaron en función del VAF  $\geq 3\%$ , su ausencia en la población sana (UCSC common SNPs, MAF  $< 1\%$ ) y su potencial efecto en el *splicing* y la proteína. Las alteraciones CNV se seleccionaron en función de la profundidad de lectura de los exones contenidos en el diseño y de la frecuencia alélica (B-alelo) de un grupo de SNPs altamente polimórficos. Para validar la estrategia, las mismas muestras se analizaron con el array CytoScan<sup>TM</sup> HD (Affymetrix®).

**Resultados:** En el análisis de SNV, se identificó al menos una mutación en el 97% de los pacientes, con un promedio de 2 mutaciones por muestra (rango 0-7). Se detectaron mutaciones en 20 de los 40 genes contenidos en el panel. El modificador epigenético *TET2* fue el gen mutado con más frecuencia en la cohorte (31%), seguido por dos genes de *splicing*, *SF3B1* (28%) y *SRSF2* (28%). Además, se detectaron CNVs de tamaño superior a 1Mb en el 60% de los casos estudiados y las alteraciones más frecuentes fueron del(5q) (13%) y del(7q) (10%). Asimismo, se observaron 9 eventos de tipo LOH (27%), de los cuales dos estaban localizados en el cromosoma 4q y otros dos en 7q. En la comparación de las alteraciones citogenéticas detectadas por OneSeq y array, todas las variantes clasificadas como clínicamente relevantes se identificaron mediante ambas técnicas.

**Conclusiones:** Esta estrategia de NGS permitió detectar en un único experimento tanto mutaciones puntuales como grandes alteraciones cromosómicas con una resolución superior a 1Mb, incluyendo también alteraciones no detectables mediante citogenética convencional (como LOH). Este estudio demuestra la utilidad de introducir técnicas de NGS para poder proporcionar un mejor diagnóstico molecular de los SMD.

### CO-044

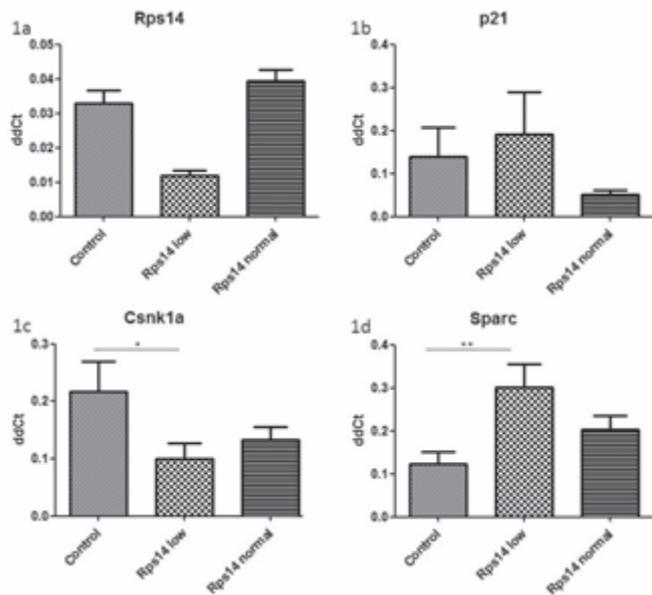
#### ESTUDIO MUTACIONAL POR SECUENCIACIÓN MASIVA DEL GEN RPS14 EN LOS PACIENTES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO NO 5-Q

Linares M., Quiroz K., Ruiz Heredia Y., Rapado I., Cedena T., Ayala R., Martínez López J.

Hospital Doce de Octubre

**Introducción:** Distintos estudios han detectado una reducción en la ex-

presión del gen *RPS14* en más de la mitad de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) sin delección 5q. Este hecho ha llevado a proponer su inclusión en un protocolo de diagnóstico integrado que mejore la estratificación de los pacientes. Recientemente, se ha demostrado que la haploinsuficiencia de *RPS14* dentro del marco de la delección 5q produce la activación de p53 y su diana p21 en las células eritroides, resultando en arresto celular y apoptosis. Sin embargo, se desconoce su papel en aquellos pacientes que no presentan delección 5q. Por ello, en este estudio se ha explorado el posible origen de dicha alteración, mediante el análisis por NGS del gen *RPS14*, así como otros 32 genes normalmente alterados en SMD. Adicionalmente se ha estudiado la expresión de los genes *SPARC* y *CSNK1A1*, frecuentemente afectados en la delección 5q. Finalmente, ya que este grupo de pacientes podría verse beneficiado por el tratamiento con lenalidomida, se han analizado los niveles de expresión de *p21*.



**Figura 1.** Expresión de los genes *p21*, *Sparc* y *Csnk1a* según los niveles de expresión de *RPS14*.

**Métodos:** En este estudio se han utilizado muestras de médula ósea de 93 pacientes con SMD y diez controles. Los niveles de expresión de *RPS14*, *SPARC*, *CSNK1A1* y *p21* se analizaron mediante qRT-PCR utilizando sondas Taqman. Las muestras se clasificaron por los niveles de expresión de *RPS14* (figura 1a) y las diferencias en los niveles de RNA mensajero de *SPARC*, *CSNK1A1* y *p21* se analizaron utilizando el test U Mann-Whitney. La región codificadora para *RPS14*, así como para 32 genes relacionados con los SMD se analizaron utilizando el secuenciador Ion Proton y una profundidad promedio de 2000 lecturas/nucleótido.

**Resultados:** Los pacientes con SMD sin delección 5q que expresaron bajos niveles de *RPS14* presentaron una mayor probabilidad de supervivencia dentro del grupo de bajo riesgo IPSS. También se identificaron pacientes con niveles elevados de *p21* (figura 1b) en los que la utilización de lenalidomida podría ser de utilidad. Por otro lado, el origen de la disminución en la expresión de *RPS14* no parece deberse a una alteración genómica, ya que no se han observado alteraciones en su región codificadora en la mayoría de los pacientes. Sólo dos pacientes mostraron mutaciones en regiones upstream, downstream o intrónicas del gen. Los niveles de expresión de *CSNK1A1* sí se vieron significativamente disminuidos con respecto a la población control (figura 1c), al contrario de lo que sucedió con la expresión de *SPARC* (figura 1d). Finalmente, se han observado una mayor frecuencia de mutaciones en *FLT3*, *CBL* y *U2AF1* en este grupo de pacientes.

**Conclusiones:** El rol de *RPS14* en los pacientes SMD5q- se ha demostrado recientemente, sin embargo, aún se desconoce el origen de su disminución en al menos el 50% de los pacientes sin delección 5q. En este trabajo se descarta su origen genómico, al no observarse mutaciones en su región codificadora. Sin embargo, los cambios observados en los genes *CSNK1A1*, *SPARC* y las mutaciones en genes comúnmente relacionados con neoplasias hematológicas como los encontrados en *FLT3*, *CBL* y *U2AF1* pueden jugar un rol en la infraexpresión del gen *RPS14*.

## CO-045

### ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN CLONAL DE 17 SMD MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA: ADQUISICIÓN DE NUEVAS MUTACIONES Y AUMENTO DEL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN A LMA

Atance M.<sup>1</sup>, Maietta P.<sup>2</sup>, Botet J.<sup>2</sup>, Soto C.<sup>1</sup>, Pérez M<sup>a</sup>.Á.<sup>1</sup>, Velasco A.<sup>3</sup>, Llamas P.<sup>1</sup>, Álvarez S.<sup>2</sup>, Cigudosa J.<sup>2</sup>, Salgado Rocio N.

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, <sup>2</sup>NIMGenetics, Campus de Canto Blanco, Madrid, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid

**Introducción:** El estudio de la evolución clonal de neoplasias, tanto sólidas como hematológicas, ha permitido la detección de clones que adquieren nuevas mutaciones responsables de la progresión de la enfermedad, de la resistencia al tratamiento, así como de mutaciones que puedan ser diana de terapias dirigidas. El objetivo del estudio fue determinar la evolución clonal de pacientes afectados de un síndrome mielodisplásico durante el seguimiento de su enfermedad y conocer su implicación clínica y biológica.

**Pacientes y Métodos:** Se han estudiado 35 muestras pareadas de médula ósea de 17 pacientes (n=10, diagnóstico-seguimiento/progresión; n=7 seguimiento-seguimiento). El 70,6% (12/17) habían recibido tratamiento durante el transcurso de su enfermedad: un paciente con Eritropoyetina (1/17, 5,9%), uno con Lenalidomida (1/17, 5,9%) y diez de ellos con terapia hipometilante (5-Azacitidina) (10/17, 58,8%). Se han analizado 39 genes relacionados con neoplasia mielode mediante un panel customizado de secuenciación masiva (ThermoFisher, Life Technologies). De todos los pacientes se recogieron los datos clínico-biológicos para su posterior análisis.

**Resultados:** En 16/17 pacientes (94,1%) se detectó, al menos, una mutación en la muestra de inicio con una media de 3,4 mutaciones (0-8), siendo los genes más mutados: *SRSF2* (14%), *STAG2* (12%) y *RUNX1* (10%). Se detectó la adquisición de nuevas mutaciones en un 41,2% de los casos analizados (7/17) siendo mayoritarias las que afectan a los genes de la vía RAS (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF*) en un 57,1% (4/7), y al gen *TP53* (2/7, 28,6%). De estos siete pacientes, cuatro habían recibido tratamiento con 5-Azacitidina, uno eritropoyetina y los dos restantes soporte transfusional. Finalmente, de los seis pacientes que evolucionaron a leucemia mielode aguda, cinco (83,3%) presentaron mutaciones en los genes RAS. De la misma manera, de los 5 pacientes que resultaron exitus, tres (60,5%) presentaron afectación de esta vía. La asociación con el resto de variables clínico-biológicas se encuentra actualmente en proceso.

**Conclusiones:** La aparición de nuevas mutaciones durante la evolución de los SMD es un evento frecuente apareciendo en un 41,2% de los casos de nuestra serie. Los genes más mutados en las muestras al inicio del estudio son: *SRSF2*, *STAG2* y *RUNX1*. Estos tres genes se han asociado a una peor supervivencia global y a un mayor riesgo de progresión a LMA. Los genes más mutados en el seguimiento de la enfermedad, tanto en pacientes tratados como en no tratados fueron los genes de la vía RAS (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF*) y *TP53*. Tal y como se describe en la literatura, estos datos sugieren que la presencia de mutaciones en estos genes se asocian con clones más agresivos y por lo tanto a una peor supervivencia libre de transformación a LMA. Su detección podría permitir a los pacientes beneficiarse de tratamientos diseñados para la afectación de esta vía o con inhibidores de *MEK*.

## CO-046

### EVALUACIÓN PRONÓSTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA PROBABILIDAD DE PROGRESIÓN LEUCÉMICA

Pedrote Amador B., Falantes González J., Márquez Malaver F., Calderon Cabrera C., Martino Galiana M.L., Montero Cuadrado I., González Campos J., Espigado I., Pérez Simón J.A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (SMD-BR) se caracterizan por una gran heterogeneidad clínica a pesar del desarrollo de modelos pronósticos específicamente dirigidos a este grupo de pacientes (pts)<sup>1</sup>. La evaluación de la severidad de las citopenias, la dependencia transfusional (DT) y el eventual riesgo de progresión a leucemia mieloblástica aguda (LMA) son los principales factores a considerar en la estratificación pronóstica. Dado que la mayoría de los pts categoriza-

dos como riesgo muy bajo/bajo/intermedio según el IPSS-R<sup>2</sup> fallecieron sin evidencia de progresión a LMA, la identificación de los parámetros relacionados a la probabilidad de progresión leucémica es clave en la estratificación pronóstica de los pts con SMD-BR.

**Tabla 1. Características clínico/demográficas de los pacientes (N=437).**

Parameter	N (%)
Edad, años (mediana; rango)	74 (41-93)
<b>Género</b>	
Masculino	255 (58.1%)
Femenino	183 (41.9%)
<b>Subtipo FAB</b>	
AR	213 (48.7%)
ARSA	131 (30%)
LMMC	53 (12.1%)
AREB	40 (9.2%)
<b>Subtipo WHO</b>	
5q	21 (4.9%)
AR	81 (18.5%)
ARSA	93 (21.2%)
CRDM	142 (32.6%)
AREB-1	38 (8.7%)
AREB-2	1 (0.2%)
SMD-U	4 (0.9%)
LMMC	53 (12.1%)
CRDU	2 (0.45%)
ARSA-t	2 (0.45%)
<b>MDA score</b>	
Bajo	122 (25.1%)
Intermedio	206 (53.4%)
Alto	110 (21.5%)
<b>IPSS-R</b>	
Muy bajo	122 (27.7%)
Bajo	123 (28%)
Intermedio	90 (20.7%)
Alto	90 (20.7%)
Muy alto	12 (2.9%)
<b>Blastos MO %, mediana (rango)</b>	1 (0-9)
<4%	396 (90.5)
5-9%	42 (9.5)
<b>Hemoglobina (g/dL; mediana, rango)</b>	9.5 (3.5-14.5)
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/L; mediana, rango)</b>	143 (7-1426)
< 50x10 <sup>9</sup> /L	78 (17.9%)
50-150x10 <sup>9</sup> /L	140 (32%)
>150x10 <sup>9</sup> /L	219 (50.1%)
<b>RAN (x10<sup>9</sup>/L)</b>	
<0.5x10 <sup>9</sup> /L	47 (10.8%)
>0.5x10 <sup>9</sup> /L	390 (89.2%)
<b>Dependencia transfusional</b>	
Si	198 (46%)

FAB: French-American-British classification, AR: Anemia refractaria, ARSA: AR con sideroblastos en anillo, LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica, AREB: AR con exceso de blastos, SMD-U: SMD no clasificable, CRDU: Citopenia refractaria con displasia unilínea, ARSA-t: ARSA con trombocitosis, MDA score: MD Anderson score para pacientes con SMD-BR, IPSS-R: International Prognostic Scoring System-Revised, MO: Médula ósea, RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

**Tabla 2. Progresión a LMA. Cox proportional hazard model.**

Parámetro	sHR	IC 95%	P	Score
Blastos* (>2-5%) <sup>1</sup>	1.62	0.83-3.12	0.16	0.5
Blastos (>5-9%) <sup>1</sup>	2.55	1.44-4.55	0.001	1
Cariotipo (intermedio) <sup>2</sup>	3.43	2.07-5.68	< 0.001	1.5
Edad (< 75)	1.69	1.2-3.32	0.008	0.5
Plaquetas (< 50x10 <sup>9</sup> /L)	2.0	1.22-3.27	0.005	1

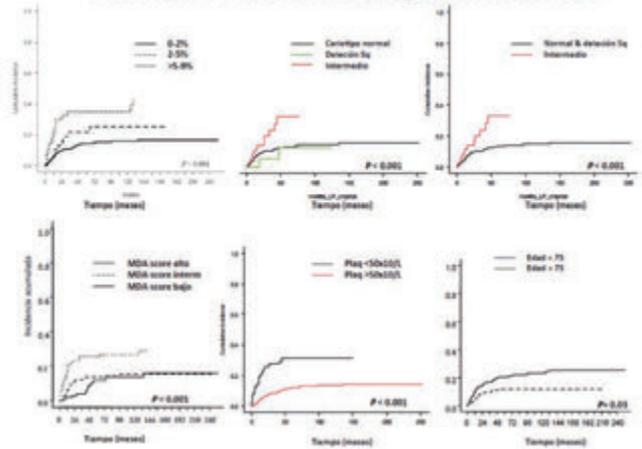
<sup>1</sup>Referencia: Blastos (0-2%)

<sup>2</sup>Valor global P para% blastos: 0.004

<sup>3</sup>Referencia: Diploide y del5q

**Pacientes y Método:** Análisis retrospectivo de los pts con SMD-BR (definidos como riesgo bajo/intermedio-1 por el IPSS y categoría citogenética favorable: bueno/intermedio-1 según IPSS<sup>3</sup> y muy bueno/bueno/intermedio según el IPSS-R). Los pts que recibieron agentes hipometilantes o trasplante fueron excluidos del análisis. La probabilidad de progresión leucémica se evaluó por el método de riesgos competidores [cmprsk package for R 2.14.0 software. R Development Core Team (2011); <http://www.R-project.org/>] y se calculó desde la fecha de diagnóstico del SMD hasta la fecha de progresión leucémica considerando el éxitus sin evidencia de evolución a LMA como evento competidor.

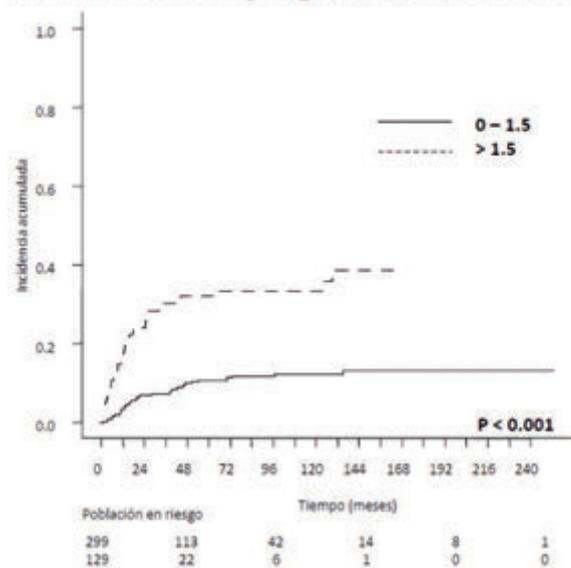
**Resultados. Probabilidad progresión leucémica**



**Figura 1.**

**Resultados:** Un total de 437 pts fueron analizados. La mediana de edad fue 74 años (rango: 41-93). La anemia refractaria y la citopenia refractaria con displasia multilínea fueron los subtipos más frecuentes. El resto de las características basales se describen en la tabla 1. Tras una mediana de seguimiento de 103 meses (IC 95%: 81-124), 324 pts (74%) habían fallecido. La mediana de supervivencia global de la serie fue 39 meses (IC 95%: 33-45) y 77 pts (16.7%) progresaron a LMA. Considerando el éxitus sin evidencia de evolución a LMA como evento competidor, los siguientes parámetros tuvieron influencia en la probabilidad de progresión leucémica (Figura 1): Cariotipo diploide, -Y ó del5q vs intermedio (p<0.001), trombopenia <50x10<sup>9</sup>/L (p<0.001) y blastos 5-9% (p=0.002). En el análisis multivariante para identificar los parámetros predictivos para la progresión leucémica (subdistribution hazard regression model; SHR), los anteriores mantuvieron la significación estadística (Tabla 2) y sirvieron de base para la el desarrollo de un modelo predictivo sobre la probabilidad de progresión leucémica (Fig. 2).

**Modelo predictivo Probabilidad de progresión leucémica**



**Figura 2.**

**Conclusiones:** En el presente estudio, parámetros clásicamente relacionados con pronóstico adverso debido a su impacto negativos sobre la SG (DT), no se correlacionaron con la probabilidad de progresión leucémica. Trombopenia (<50x10<sup>9</sup>/L), blastos (5-9%) y el cariotipo intermedio (vs

diploide/5q) se confirmaron como parámetros predictivos. A pesar del carácter retrospectivo y de la necesidad de validación en serie independiente, los resultados obtenidos pueden facilitar la estratificación pronóstica de los pts con SMD-BR.

**Referencias**

1. García-Manero G, et al. Leukemia. 2008.
2. Greenberg PL, et al. Blood. 2012.
3. Greenberg PL, et al. Blood. 1997

**CO-047**

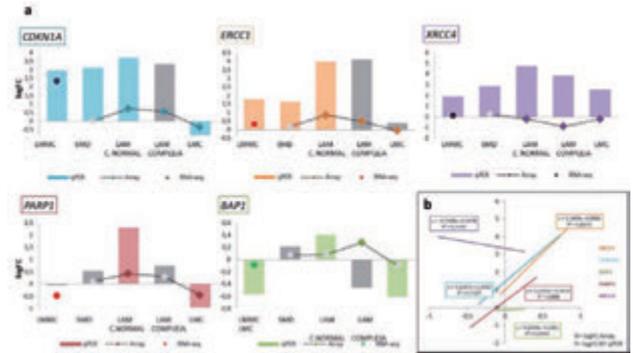
**TRANSCRIPTOMA DE LOS GENES DE REPARACIÓN DEL ADN EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA: IDENTIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS DE LETALIDAD SINTÉTICA**

Hurtado A.M.<sup>1</sup>, Luengo Gil G.<sup>1</sup>, Chen Liang T.H.<sup>1</sup>, Palomo L.<sup>2</sup>, Lumbreras E.<sup>3</sup>, Caparrós E., Przychodzen B.<sup>4</sup>, Amigo M.L., Díez Campelo M.<sup>5</sup>, Salido E.<sup>5</sup>, Zamora L., Ortuño F., Vicente V., Maciejewski J.<sup>4</sup>, Del Cañizo C.<sup>3</sup>, Solé F., Ferrer Marín F., Jerez A.

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia , <sup>2</sup>Institut de Recerca Contra la Leucemia Josep Carreras, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, <sup>3</sup>Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, <sup>4</sup>Department of Translational Hematology and Oncology Research, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA., <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

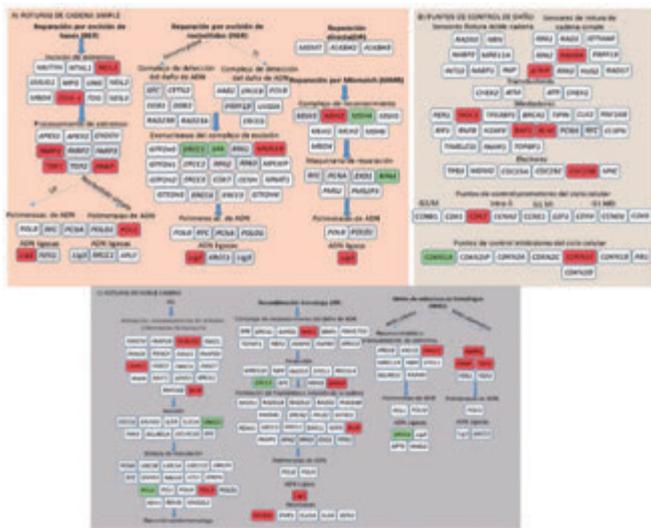
**Introducción:** Aunque la inestabilidad genética es un sello distintivo de los trastornos mieloides, la ausencia de mutaciones somáticas en la maquinaria de reparación del ADN, ha dejado fuera del foco de interés a esta vía dentro de los “tumores líquidos”. Sin embargo, la descripción reciente de nuevos mecanismos de leucemogénesis, alternativos a los defectos directos en la estructura del gen afectado, como son los defectos del espliceosoma y las anomalías epigenéticas, nos impulsa a revisar las rutas de reparación en las neoplasias hematológicas.

LMMCs, contextualizados en cuanto a presencia de mutaciones somáticas mediante secuenciación dirigida. Estudiamos la posible especificidad de esas alteraciones dentro del espectro mieloides analizando su expresión mediante RT-qPCR en 70 pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD), 66 con leucemia aguda mieloides (LAM) y 25 con leucemia mieloides crónica. Además comparamos los perfiles globales de expresión génica en esta vía en distintos subtipos de neoplasias mieloides, extrayendo datos del estudio MILE.



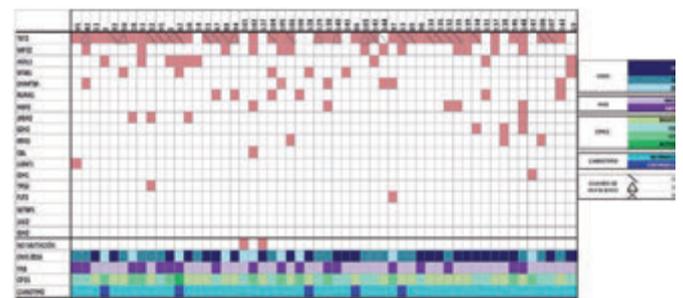
**Figura 2. Validación de la desregulación de CDKN1A, ERCC1, PARP1 y BAP1 en la cohorte independiente de 74 LMMCs, y comportamiento de la expresión en distintos subtipos de enfermedades mieloides tanto por método directo como global de medida de expresión.**

**Resultados:** RNA-seq entre LMMCs vs Controles: se encontraron 18 genes con expresión diferencial estadísticamente significativa (p < 0,05), con 6 genes sobre-expresados y 12 infra-expresados. Validamos la infra-expresión de PARP1 y BAP1 en LMMC que, de manera sorprendente, resultó específica de esta enfermedad y opuesta a la sobre-expresión de estas dianas que encontramos en los pacientes con SMD y AML. Además, los casos de LMMC mutados para los reguladores de la cromatina (ASXL1 Y EZH2) mostraron una menor expresión de BAP1. Validamos, así mismo, la sobre-expresión de dos genes responsables de la fidelidad en el funcionamiento de la de las vías de reparación de doble cadena, ERCC1 y p21: sobre-expresión que, en este caso, compartía de manera significativa los distintos tipos de enfermedades mieloides estudiados. De manera interesante, la sobre-expresión de estos dos genes fue significativamente mayor en aquellos pacientes con LAM refractarios a quimioterapia de inducción. En la comparación global de patrones de expresión de la maquinaria de reparación de ADN, encontramos una alteración global y marcada de la vía de recombinación homóloga en las LAM con cariotipo complejo y, sorprendentemente, un predominio de regulación al alza en las distintas vías en los pacientes con SMD.



**Figura 1. Diferencias de expresión de los genes de reparación de ADN en pacientes con LMMC frente a controles. La sobre- o Infra-expresión de los genes en cada una de las principales vías de reparación se indica por el color, verde o rojo, de cada celda. Las celdas punteadas señalan aquellos genes que han sido implicados de manera recurrente en vías de reparación tanto de roturas de cadena única como doble. A) Genes de las vías de reparación de roturas de cadena única. B) Genes de puntos de control de daño al ADN. C) Genes de las vías de reparación de roturas de cadena doble.**

**Pacientes y Métodos:** Incluimos 262 pacientes. Inicialmente, realizamos secuenciación masiva de ARN profunda (RNA-Seq) en una cohorte de cribado/descubrimiento de 27 pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y 9 controles. Validamos mediante RT-qPCR 9 genes diferencialmente expresados en una cohorte independiente de 74



**Figura 3. Mutaciones somáticas encontradas mediante secuenciación dirigida y correlaciones clínico-biológicas en la cohorte de validación de pacientes con LMMC.**

**Conclusiones:** Hemos identificado, mediante un método masivo no-supervisado, y validado en cohorte independiente una serie de genes de reparación de ADN desregulados en LMMC. Hemos establecido sus correlaciones clínicas, su contexto mutacional y su comportamiento, en ocasiones opuesto, a lo largo de distintas entidades mieloides malignas. La modulación de estas alteraciones emerge como una aproximación atractiva, especialmente de aquella dianas sobre-expresadas, lo que sugiere su naturaleza compensatoria dentro del concepto de letalidad sintética.

**CO-048**

**EL PRONÓSTICO DE LAS MASTOCITOSIS SISTEMICA ESTÁ RELACIONADO CON EL NÚMERO DE VARIANTES GENÉTICAS CODIFICANTES NO-SINÓNIMAS QUE PRESENTAN EN GENES RELACIONADOS CON CANCER**

Muñoz González J.I.<sup>1</sup>, Jara Acevedo M.<sup>2</sup>, Alvarez Twose I.<sup>3</sup>, Merker J.D.<sup>3</sup>, Teodosio C.<sup>4</sup>, Henriques A.<sup>2</sup>, Sanchez Muñoz L.<sup>3</sup>, Sánchez Gallego J.I.<sup>5</sup>, Mayado A.<sup>6</sup>, Caldas C.<sup>7</sup>, Matito A.<sup>3</sup>, Dasilva N.<sup>5</sup>, Gotlib J.<sup>3</sup>, Escribano L.<sup>5</sup>, Orfao A.\*<sup>1</sup>, García Montero A.C.\*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC, USAL-CSIC), Servicio de Citometría (NUCLEUS) y Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, <sup>3</sup>Red Española de Mastocitosis (REMA), Toledo y Salamanca, <sup>4</sup>Servicio de secuenciación de ADN (NUCLEUS), Universidad de Salamanca, <sup>5</sup>Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha (CLMast), Hospital Virgen del Valle, Toledo, <sup>6</sup>Stanford Medicine Clinical Genomics Service, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA, <sup>7</sup>Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

**Introducción:** La mutación D816V del protoncogén *KIT* es común en casi todos los pacientes adultos con mastocitosis sistémicas (MS), tanto en las formas indolentes (MSI) como en las agresivas (MSA), por lo que por sí misma es incapaz de explicar la transformación de la MS y parece que la aparición de mutaciones adicionales o bien la cooperación con un fondo genético particular, pudieran ser necesarias para la progresión de la enfermedad.

**Métodos:** Se ha analizado, mediante tecnologías de secuenciación genómica masiva (NGS) dirigida, el exoma de 409 genes asociados a distintos tipos de cáncer en poblaciones purificadas de médula ósea (MO) (pureza >98%) de MC, neutrófilos y linfocitos, obtenidos de 20 pacientes con MS (13 pacientes con MSA, asociadas o no a otra hemopatía, y otros 7 con MSI). Posteriormente en los MC y linfocitos purificados de 4 de los pacientes con MSA se realizó un análisis NGS completo (WGS). Para verificar los resultados y establecer la jerarquía clonal de las mutaciones se realizó secuenciación Sanger de las células purificadas de MO y de forma paralela en el ADN obtenido del pelo de los pacientes.

**Resultados:** Los análisis WGS mostraron una tasa de mutaciones en la célula tumoral (MC) muy inferior a la observada en otros tipos de tumores. En los estudios NGS dirigidos se identificaron 67 mutaciones en 53 genes diferentes. Únicamente 13 de estos genes aparecieron mutados en ≥2 pacientes. La mayoría de estas mutaciones (n=48) se describen aquí por primera vez. Es más, únicamente 2 de las mutaciones encontradas habían sido previamente descritas en pacientes con MS. El 64% de las mutaciones encontradas se consideraron variantes genéticas germinales o mutaciones adquiridas muy temprano durante el desarrollo embrionario, pues se confirmaron en el pelo de los pacientes. Además, el grado de afectación del resto de mutaciones somáticas involucraba mayoritariamente las líneas mieloides y/o linfoides, demostrando su aparición temprana durante la hematopoyesis. Únicamente 6 mutaciones se encontraron restringidas al MC. Es más, el número de mutaciones somáticas con afectación multilineal en la hematopoyesis se incrementaba progresivamente desde las formas indolentes a las agresivas. El análisis multivariante mostró que la existencia de ≥3 mutaciones germinales o la presencia de alguna mutación en los genes *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *EZH2* (panel S/A/R/E) se correlacionaron con una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad y una peor supervivencia del paciente.

**Conclusiones:** No se ha identificado ninguna mutación que en sí misma pueda explicar la transformación maligna de la enfermedad; aunque la presencia de un mayor número de variantes genéticas potencialmente deletéreas en genes asociados a cáncer se asocia a las formas agresivas. Por otra parte la presencia de al menos una mutación en el panel S/A/R/E y/o la detección de ≥3 mutaciones germinales podrían ser útiles para conocer el pronóstico con décadas de antelación.

**Financiación:** Instituto de Salud Carlos III y fondos FEDER (PI16/00642; y CIBERONC, CB16/12/00400); Consejería de Educación, Junta de Castilla y León (SA013U16, FEDER); y Fundación Ramón Areces (CIVP16A1806).

**CO-049**

**ANÁLISIS ECONÓMICO DE LOS COSTES Y GRADO DE SATISFACCION DE LOS PACIENTES ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DOMICILIARIA DE 5-AZACITIDINA**

Calabuig M.<sup>1</sup>, Muñoz L.<sup>1</sup>, Usero A.<sup>1</sup>, Gimeno V., Ferriols F., Alós M., Solano C.<sup>2</sup>, Tormo M.<sup>3</sup>

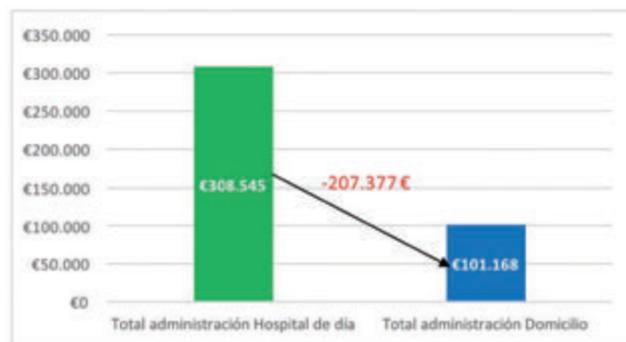
<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Universidad de Valencia, <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Universidad de Valencia.

**Introducción:** La 5-azacitidina (5-AZA) es un agente hipometilante indicado para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloblástica aguda no candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas. La edad avanzada de la mayoría de estos pacientes junto a la dificultad física y social para trasladarse al hospital, han llevado al desarrollo de un proyecto de administración domiciliar de 5-AZA. El objetivo del estudio fue describir y cuantificar el uso de recursos y costes asociados a la administración domiciliar de 5-AZA realizada por la Unidad de Hospitalización a Domicilio (AZA-UHD) y compararlo con la administración en hospital de día (AZA-HD). Además, se evaluó el grado de satisfacción de los pacientes incluidos en el programa AZA-UHD.

**Tabla 1. Coste total asociado a la administración de 5-AZA.**

Costes	Administración en hospital	Administración en domicilio
Administración a domicilio	0 €	100.919 €
Administración en hospital de día	297.232 €	0 €
Visitas no programadas facultativo (a domicilio)	0 €	48 €
Visitas no programadas enfermería (a domicilio)	0 €	28 €
Visitas facultativo atención primaria	0 €	42 €
Visitas enfermería	0 €	21 €
Consulta especialista	0 €	110 €
Cuidador (acompañar Hospital de día)	5.222 €	0 €
Transporte	6.090 €	0 €

**Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo donde se recogieron las variables sociodemográficas y las relacionadas con la administración de AZA-UHD. La estimación del coste directo asociado a AZA-UHD se realizó en base a la tarifa aplicada en la Comunidad Valenciana (CV) multiplicando por el número de ciclos de administración y añadiendo el coste de las complicaciones asociadas. La estimación del coste directo asociado a AZA-HD se calculó multiplicando la tarifa aplicada en la CV para la atención en HD por el número de ciclos. Adicionalmente, se estimó el coste asociado al transporte al HD asumiendo que un 20% necesitarían traslado en ambulancia. Para la estimación del coste indirecto de AZA-UHD se utilizó el método del capital humano multiplicando el número de horas laborables perdidas por la administración de 5-AZA en HD, reportadas por el paciente/cuidador activo. En el caso de la administración en domicilio se asumieron 4 horas por cada administración en HD. En los pacientes que estaban vivos en el momento del estudio se confeccionó un cuestionario de satisfacción que incluía varios ítems incluidos en 4 variables y puntuados de 1 a 5.



**Figura 1. Análisis económico de 5-AZA en domicilio vs Hospital de Día.**

**Resultados:** Se han analizado las variables descritas de 19 pacientes del programa de AZA-UHD entre enero 2015 y febrero 2017. El coste total asociado a AZA-UHD fue de 101.168€ (coste medio de 5.325€/paciente y 710€/ciclo), mientras que el coste total asociado a AZA-HD fue de 308.545€ (coste medio de 16.239€/paciente y 2.165€/ciclo). En AZA-UHD, el coste anual por cuidador y desplazamiento al centro es de

5.222€ y 6.090€, respectivamente por lo que, el ahorro por el coste total asociado al cuidador fue de 202.155€ (10.640€/paciente y 1.419€/ciclo). Por tanto, la AZA-UHD generó un ahorro total de 207.37€ (ahorro medio de 10.915€/paciente y 1.455€/ciclo) durante el periodo de estudio (Figura 1). De los 19 pacientes con AZA-UHD, 9 contestaron el cuestionario y todos preferían recibir el tratamiento en domicilio con un alto nivel de satisfacción.

**Conclusiones:** La administración de 5-AZA en pacientes de edad avanzada tiene gran impacto económico y social. El coste de la AZA-UHD es tres veces menor que la administrada en HD junto a una mejoría en la calidad de vida tanto de los pacientes, que no tienen que desplazarse al centro, como de sus cuidadores, que no pierden jornada laboral.

## CO-050

### CARACTERIZACIÓN PROTEÓMICA Y FOSFOPROTEÓMICA INTEGRADA DE LAS CÉLULAS B TUMORALES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y SU RELACIÓN CON LAS RUTAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS

Díez P.<sup>1</sup>, Droste C.<sup>2</sup>, Almeida J., González M.<sup>3</sup>, Orfao A., De La Rivas J.<sup>2</sup>, Fuentes M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina y Servicio General de Citometría-Nucleus. Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC/CSIC/USAL/IBSAL), 37007 Salamanca, España/Unidad de Proteómica. Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC/CSIC/USAL/IBSAL), 37007 Salamanca, España, <sup>2</sup>Grupo de Bioinformática y Genómica Funcional. Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC/CSIC/USAL/IBSAL), 37007 Salamanca, España, <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca (IBMCC/IBSAL), 37007 Salamanca, España

**Introducción:** La leucemia linfocítica crónica (LLC), caracterizada por una elevada heterogeneidad genómica, es el cáncer hematológico más común en los países occidentales. A pesar de que el genoma de la LLC ha sido analizado exhaustivamente, sus perfiles proteicos (incluyendo el estudio de las modificaciones post-traduccionales) aún no han sido completamente investigados hasta el momento. Esta caracterización es crítica para comprender la transformación maligna de las células LLC. En el presente estudio se propuso investigar, por primera vez, el fosfoproteoma cuantitativo completo de células B tumorales de pacientes con LLC y linfocitosis monoclonal de célula B (LMB) mediante el empleo de técnicas de alta resolución basadas en espectrometría de masas (MS).

**Métodos:** Las células B tumorales de 4 pacientes con LLC y un paciente con LMB fueron purificadas mediante citometría de flujo y procesadas para obtener su contenido proteico total. Dichas proteínas fueron digeridas con tripsina y los péptidos resultantes fueron analizados mediante una aproximación LC-MS/MS precedida del enriquecimiento en péptidos fosforilados a través del uso de esferas portadoras de un anticuerpo dirigido frente a motivos antifosfotirosinas. Los resultados fueron evaluados usando SEQUEST y la plataforma Core de la Universidad de Harvard.

**Resultados:** Se identificaron 2.970 proteínas y 327 fosfoproteínas (incluyendo 329 fosfopéptidos detectados por primera vez). En relación al proteoma, se observó un elevado solapamiento (73%) entre las muestras; sin embargo, los fosfoproteomas variaron significativamente. A pesar de esta heterogeneidad, las células tumorales estudiadas mostraron fosfoproteínas comunes entre las que destacan aquellas implicadas en la señalización del BCR, interacciones celulares y la ruta NF- $\kappa$ B/STAT3. Cabe destacar que estos perfiles fosfoproteómicos eran independientes de las alteraciones citogenéticas y/o estado mutacional IGHV de las células tumorales. A pesar de la gran similitud observada entre células LLC y LMB, se detectaron, entre otros, niveles distintos de fosforilación de ARIH2 y PTPN11, proteínas implicadas en la apoptosis celular, lo que sugiere un papel importante de ambas moléculas en el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, se detectaron proteínas expresadas de forma única por muestras independientes (como DYNL1, RFWWD3, y PIK3R4). Además, y en relación a la señalización del BCR, se identificaron numerosas proteínas (LYN, SYK, PI3K, BTK, ZAP70, PLCG3, ERK, NFAT, CD19, PRKCB, NFKB, JNK y VAV) sugiriendo el importante papel que juega esta ruta en el mantenimiento/supervivencia de las células tumorales de LLC y LMB.

**Conclusiones:** El presente estudio ha proporcionado nuevas perspectivas en relación a los proteomas y fosfoproteomas de células LLC y LMB así como en relación a las rutas de señalización inmune implicadas en el desarrollo y progresión de dichos tumores.

**Financiación:** ISCIII (PI12/00905, PI14/01538, PT13/0001). Fondos

FEDER (EU) y Junta Castilla-León (BIO/SA07/15, JCYL-EDU/346/2013). Fundación Solórzano (FS23/2015).

## CO-051

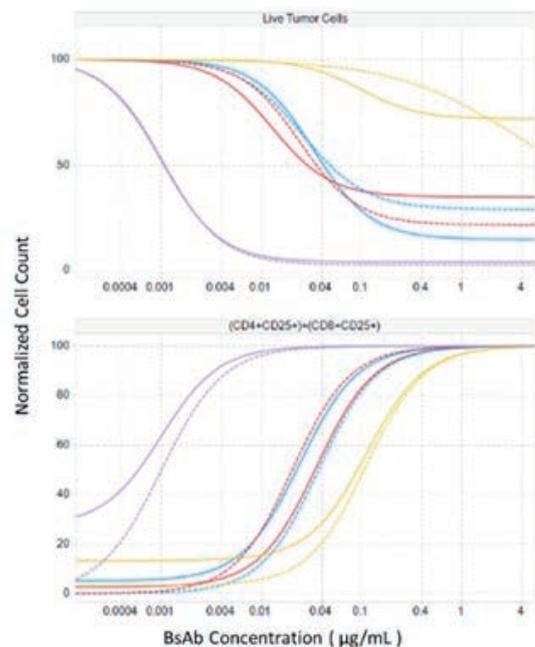
### NUOVO MODELO PARA CUANTIFICAR LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA IN VITRO DE ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN HEMOPATÍAS MALIGNAS

Primo D.<sup>1</sup>, Martínez Cuadrón D.<sup>2</sup>, Montesinos P.<sup>2</sup>, De la Serna J.<sup>3</sup>, Ribera J.M.<sup>4</sup>, Vives S.<sup>4</sup>, Bergua J.<sup>5</sup>, Pérez de Oteyza J.<sup>6</sup>, Serrano J.<sup>7</sup>, Gorrochategui J.<sup>1</sup>, Vicente M.<sup>1</sup>, Gómez C.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>3</sup>, Hernández P.<sup>1</sup>, Ballesteros J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vivia Biotech, Madrid, <sup>2</sup>Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia, <sup>3</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, <sup>4</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>5</sup>Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, <sup>6</sup>Hospital Universitario Sanchinarro, Madrid, <sup>7</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

**Introducción:** La plataforma automatizada de citometría de flujo (CMF) PharmaFlow ha logrado una correlación clínica del 85% en LMA. Recientemente, se están utilizando nuevos anticuerpos biespecíficos (AcBs) o construcciones análogas como inmunoterapia, que actúan mediante la formación de una sinapsis inmunológica entre células T (CD3) y un antígeno de superficie asociado a tumor (TAA) provocando la activación de células T y la lisis en serie de células tumorales. El objetivo de este estudio es desarrollar un ensayo *in vitro* que incorpore múltiples variables para cuantificar mejor la actividad de los AcBs y capturar la variabilidad entre pacientes.

**Métodos:** Se han analizado 31 muestras de LMA con el AcBs CD123xCD3 (Creative Biolabs), 7 LLC y 3 LLA-B con Blinatumomab (CD3xCD19) utilizando 8 concentraciones diferentes del AcBs correspondiente y ensayando distintos tiempos de incubación (24h a 144h). La cuantificación basal del TAA se realizó mediante CMF. La plataforma PharmaFlow cuenta eficientemente el número de células tumorales que mueren por cada célula T activada, concepto que denominamos "Effective E:T ratio", donde el efector (E) es la célula T CD25+ activada y la diana (T; target) es la célula tumoral. Para evaluar la potencia y la eficacia se calculó tanto la EC<sub>50</sub> como la Emax en los distintos tiempos medidos.



**Figura 1.** Las células T activadas (CD25+) tras la exposición al AcBs (panel inferior) conducen a la depleción de las células tumorales (panel superior).

**Resultados:** Tras exposición a los AcBs, la mayoría de las muestras presentan tanto activación de células T (CD25+) como depleción de las células tumorales de una manera dependiente del tiempo y de la dosis (Figura 1), incluso comenzando con ratios E:T basales (a tiempo 0h) bajos

(<1: 100). Para LMA, la cuantificación basal de CD123 por CMF no refleja una correlación con la respuesta in vitro. Por el contrario, se observaron diferencias tanto en la citotoxicidad de las células T como en la inmunoresistencia leucémica entre las muestras en términos de EC<sub>50</sub> o Emax, más marcadas entre las muestras de LLC. La integración del “efectivo E:T ratio” junto con la EC<sub>50</sub>, la Emax y la cinética nos permite generar un modelo de respuesta in vitro para seleccionar aquellas muestras con mayor citotoxicidad de células T. Curiosamente, en la mayoría de las muestras queda una proporción significativa de células leucémicas vivas, incluso a concentraciones de AcBs más altas o con una notable expansión de las células T activadas. Estos datos sugieren el uso conjunto de inhibidores de punto control inmunitario para eliminar esas células tumorales inmunoresistentes.

**Conclusiones:** Hemos desarrollado un ensayo mediante CMF para el screening de AcBs que mantiene intactos tanto el ratio E:T basal como el microambiente nativo utilizando muestras de sangre o MO enteras. La integración de múltiples parámetros tanto biológicos como farmacológicos en la cuantificación de la actividad, nos permite identificar los mejores candidatos para inmunoterapia antitumoral adoptiva con AcBs. Además, dada la alta capacidad de la plataforma PharmaFlow, se podrían ensayar otras construcciones de anticuerpos, tanto solas como en combinación con agentes inmunomoduladores, para identificar a los mejores agentes o combinaciones inmunoterapéuticas en enfermedades hematológicas.

## Linfomas

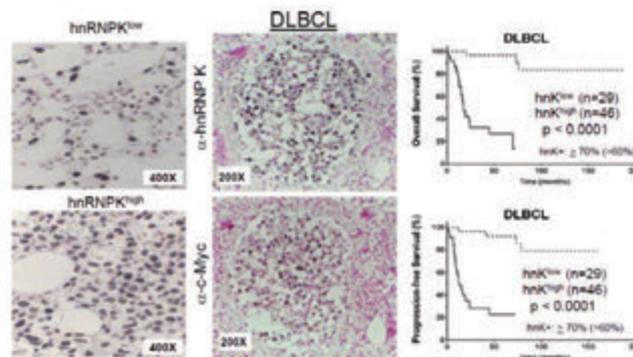
CO-052

### HNRNPK, NUEVO ONCOGEN “DRIVER” DE LINFOMAS MEDIANTE LA REGULACION DE C-MYC

Gallardo M.<sup>1</sup>, Ruiz Ortiz A.<sup>1</sup>, Hornbaker M.<sup>2</sup>, Zhang X.<sup>2</sup>, Martínez Lopez J.<sup>1</sup>, Post S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>H12O-CNIO Unidad de investigación de neoplasias hematológicas, CNIO, Madrid 28029, España., <sup>2</sup>Departamento de Leucemia, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

**Introducción:** HNRNPK es una molécula versátil que regula numerosos procesos celulares como la transcripción o la traducción. Recientemente hemos demostrado que alteraciones en la expresión de HNRNPK pueden conducir a neoplasias hematológicas. Adicionalmente, hemos utilizado análisis de *arrays* de proteínas (RPPA) y hemos descubierto que la sobreexpresión de HNRNPK se correlaciona con los aumentos de expresión de c-MYC y moléculas reguladoras de su vía en pacientes con neoplasias hematológicas. Así mismo, los análisis de RT-PCR del gen *HNRNPK* han mostrado una sobreexpresión en pacientes con linfoma. Estos hallazgos pueden explicar un mecanismo alternativo de la fisiopatogenia del linfoma en pacientes con sobreexpresión pero ausente de alteraciones genéticas en c-MYC.

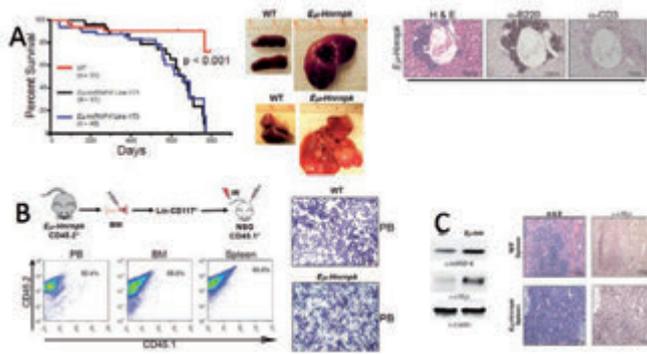


**Figura 1.** Izda: IHQ de la proteína hnRNP K de dos casos de linfoma difuso de células b grandes (arriba, baja expresión, abajo alta expresión). Centro: IHQ de la proteína hnRNP K y c-Myc en una muestra de linfoma difuso de células b grandes. Dcha: Curva de supervivencia (arriba) y supervivencia libre de evento (abajo) de los pacientes analizados por IHQ

**Métodos:** Para examinar el impacto de la sobreexpresión de *Hnrnpk* en la linfomagenesis, hemos generado un ratón transgénico que sobreexpresa *Hnrnpk* en las células B (E $\mu$ -*Hnrnpk*). El fenotipo fue caracterizado mediante análisis de sangre, citocinas, citometría de flujo y patología de la medula ósea, bazo, hígado, timo y nodos linfáticos. Se evaluaron los niveles de expresión génico y proteico mediante RT-PCR, IHQ y WB. Se validó el mecanismo molecular a través de ChIP y RIP. Así mismo se analizó el potencial terapéutico como diana farmacológica de la vía HNRNPK/c-MYC utilizando inhibidores de bromodominio.

**Resultados:** Se analizó una cohorte de 75 pacientes con linfoma difuso de células B grandes mediante IHQ y se observó que la sobreexpresión de HNRNPK producía una disminución significativa en la supervivencia (Figura 1). Así mismo, observamos una correlación entre la sobreexpresión de HNRNPK y c-MYC (Figura 1). Para confirmar el rol de HNRNPK en la linfomagenesis, se generó el ratón E $\mu$ -*Hnrnpk*, que sobreexpresa *Hnrnpk* en las células B produciendo linfomas con alta penetrabilidad. Se observó una reducción de la supervivencia, esplenomegalia y hepatomegalia, y aparición de nódulos linfomatosos (Figura 2A). Las células B de este ratón eran trasplantables y generaban procesos linfomatosos en los ratones receptores (Figura 2B). Estos resultados demuestran que *Hnrnpk* es un oncogén cuando está sobreexpresado. También observamos una correlación entre sobreexpresión de *Hnrnpk* y c-Myc (Figura 2 D). Los análisis de RIP demuestran que existe una interacción entre *Hnrnpk* y el transcrito de *c-Myc*. Aunque c-Myc es una diana no *druggable* se han descubierto inhibidores indirectos de c-Myc como los inhibidores de bro-

modominio (BET, ej. JQ1). Utilizando estos inhibidores sobre ratones trasplantados con células de ratones Eu-Hnrnpk observamos la disrupción de c-Myc y la disminución de la viabilidad de las células tumorales.



**Figura 2.** A) Izda: Curva de supervivencia de los ratones Eu-hnRNP K (Azul y negro) y WT (rojo). Centro: Mediciones del bazo (arriba) e hígado (abajo) de los ratones Eu-hnRNP K y WT. Dcha: IHQ de B220 (células B) y CD3 (células T) en hígado de ratones Eu-hnRNP K. B) Izda: Citometría de tejidos de ratón NGS trasplantado con células Eu-hnRNP K. Dcha: Extensión de sangre periférica en ratones NGS trasplantados con células de ratones WT y Eu-hnRNP K. C) WB (izda) e IHQ (dcha) de hnRNP K y c-Myc en tejidos de ratón Eu-hnRNP K.

**Conclusiones:** Hemos demostrado que HNRNPK es un oncogén con capacidad para desarrollar linfomas mediante la regulación de c-MYC. Así mismo, la correlación de disminución de supervivencia con sobreexpresión de HNRNPK sugiere su uso como predictor y potencial diana terapéutica en aquellos pacientes que tengan ausencia de translocaciones o amplificaciones del gen *c-MYC*.

## CO-053

### LAS MUTACIONES DE GENES Y LAS ALTERACIONES DEL NÚMERO DE COPIAS PREDICEN EL FRACASO TEMPRANO EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES (LDCGB) TRATADOS CON R-CHOP

Dlouhy I.<sup>1</sup>, Karube K.<sup>2</sup>, Enjuanes A.<sup>3</sup>, Salaverría I.<sup>3</sup>, Jares P.<sup>3</sup>, Martín García D.<sup>3</sup>, Nadeu F.<sup>3</sup>, Rivas Delgado A.<sup>1</sup>, Pérez Galán P.<sup>3</sup>, Rovira J.<sup>1</sup>, González B.<sup>1</sup>, Mozas A.<sup>4</sup>, Clot G.<sup>5</sup>, Sancho J.M.<sup>5</sup>, Salar A.<sup>6</sup>, Mercadal S.<sup>7</sup>, Escoda L.<sup>8</sup>, Briones J.<sup>4</sup>, Colomo L.<sup>6</sup>, Alcoceba M.<sup>9</sup>, Valera A.<sup>3</sup>, Campo E.<sup>3</sup>, López Guillermo A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic Barcelona, <sup>2</sup>University of the Ryukyus, Nishihara, Japan, <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, <sup>4</sup>Hospital de Sant Pau, Barcelona, <sup>5</sup>ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>6</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>7</sup>ICO-Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet, <sup>8</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, <sup>9</sup>Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** Alrededor del 60-70% de los pacientes con LDCGB se pueden curar con inmunoterapia. Sin embargo, los pacientes con fracaso temprano (FT), ya sean primariamente refractarios o por progresión temprana, presentan un pronóstico ominoso independientemente de factores pronósticos estándar, incluyendo la célula de origen (CdO). El objetivo del presente estudio fue analizar el perfil genético de casos con FT para identificar factores predictivos de respuesta al R-CHOP y entender mecanismos de resistencia.

**Métodos:** Seleccionamos 121 pacientes (65V/56M; edad mediana, 63 años; supervivencia global mediana 9,2 años) diagnosticados de LDCGB de novo en centros del GELCAB, tratados con R-CHOP. Treinta y cuatro casos (28%) con refractoridad primaria a R-CHOP o recaídos durante el primer año fueron considerados FT. La mediana de seguimiento para pacientes vivos fue de 4,7 años. El análisis genómico incluyó la secuenciación de 106 genes representativos, análisis con Cytoscan HD arrays y de expresión génica. La CdO se determinó mediante estudios de expresión génica.

**Resultados:** Las características clínicas principales de los casos de FT y controles están detalladas en la tabla. Los casos de FT tuvieron más frecuentemente mutaciones de *KLHL6* y ganancias en 12q (*CDK4*), 11q (*ETS1*) y 5p (*TERT*). Respecto a las vías de señalización, alteraciones en las vías de vigilancia inmune (*CD58*, *B2M*, *CIITA*), de *TP53/CDKN2A* y

*NOTCH* (*NOTCH1&2*, *SGK1* y *FBXW7*) también predijeron para FT (tabla). Entre los casos de origen centrogerminal, aquellos con FT mostraron más frecuentemente mutaciones de *KLHL6*, *MYC*, *HIST1H4E* y *SGK1*, y ganancias del Cr 12. En el análisis multivariante sólo las alteraciones en las vías de *TP53/CDKN2A* (HR 2.2; P=.03) y *NOTCH* (HR 2.5; P=.01) fueron independientemente asociadas con FT. Finalmente, el análisis de expresión génica realizado en 39 tumores mostró que los casos de FT tenían una sobre-representación de las firmas de proliferación y de vías de respuesta inflamatoria (mediadas por IFN, IFN, factores de respuesta a IFN, además de IL1, IL6 e IL8).

**Tabla 1.**

Características Iniciales	Controles	Fracaso temprano	P valor
Edad mediana	58.6	62.4	NS
Varón/Mujer	45/42	20/14	NS
Estadio avanzado (III-IV)	36/87 (41%)	27/34 (79%)	<0.01
Infiltración de médula ósea	6/86 (7%)	7/34 (21%)	0.04
LDH sérica elevada	33/83 (40%)	18/33 (55%)	NS
IPI int-alto & alto	27/87 (31%)	18/34 (53%)	0.04
Célula de origen			
CGB	41/69 (59%)	12/28 (43%)	NS
ABC	28/69 (41%)	16/28 (57%)	
KLHL6 mutado	1/87 (1%)	4/34 (12%)	0.022
Ganancia de 12q14.1 ( <i>CDK4</i> )	12/68 (18%)	11/26 (42%)	0.017
Ganancia de 5p15.31 ( <i>TERT</i> )	10/68 (15%)	10/26 (38%)	0.022
Ganancia de 11q24.3 ( <i>ETS1</i> )	14/68 (21%)	11/26 (42%)	0.04
Ganancia de 12q15 ( <i>MDM2</i> )	14/68 (21%)	11/26 (42%)	0.04
Vía de vigilancia inmune	36/68 (53%)	21/26 (81%)	0.013
Vía de NOTCH	14/87 (16%)	12/34 (35%)	0.021
Vía de <i>TP53/CDKN2A</i>	18/70 (26%)	13/26 (50%)	0.024

**Conclusiones:** Las diferentes alteraciones genéticas, incluyendo alteraciones en las vías de *TP53/CDKN2A* y *NOTCH*, pueden predecir el FT al tratamiento con R-CHOP mejor que factores pronósticos estándar, incluyendo la célula de origen. Se necesitan más estudios en series prospectivas para validar estos hallazgos.

## CO-054

### IMPACTO DEL PERFIL GENÉTICO EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE FRACASO TERAPÉUTICO TRAS PRIMERA LÍNEA CON INMUNOQUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

García Álvarez M., Alonso Álvarez S., Prieto Conde I., Jiménez C., Sarasquete M.E., Chillón M.C., Medina A., Balanzategui A., Antón A., Maldonado R., Hernández Ruano M., Arnés Moreta E., Corral R., Marín L., Puig N., Gutiérrez N., Vidriales B., Blanco O., García Sanz R., Martín A.Á., Caballero M.D., González M., Alcoceba M.

Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) es el linfoma no-Hodgkin indolente más frecuente que, pese a la mejora de sus resultados con inmunoterapia (R-QT), sigue siendo incurable. Su evolución pone de manifiesto la heterogeneidad clínico-molecular, con un 20% de pacientes considerados refractarios. Aunque se conoce su perfil genético, su impacto clínico ha sido escasamente analizado, siendo en la mayoría estudios de genes aislados. Recientemente se ha propuesto en un estudio multicéntrico un índice pronóstico internacional, m7-FLIPI, que integra el estado mutacional de 7 genes (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP*, *CARD11*) con variables clínicas (FLIPI, ECOG), pudiendo identificar pacientes con alto riesgo de fracaso terapéutico. Este índice no ha sido validado posteriormente.

**Objetivos:** Analizar el impacto pronóstico de 66 genes, incluidos los descritos en m7-FLIPI, en la evolución de pacientes diagnosticados de LF tratados con R-QT como 1ª línea. Se analizará su asociación con supervivencia libre de fracaso terapéutico a 5 años (SLFT-5) y con supervivencia global (SG).

**Pacientes y Métodos:** De 175 pacientes de nuevo diagnóstico del CAUSA con LF grados I, II y IIIa entre 2004-2016, se incluyeron 61 pacientes con muestra tumoral al diagnóstico de buena calidad e infiltración >40%, siendo en su mayoría muestras en fresco (75%). De estos pacientes, 40 recibieron R-QT. Se estudió la región codificante de 66 genes descritos en patologías linfoides mediante un panel de secuenciación masiva de diseño propio basado en tecnología de captura (*Nimble-Gen SeqCap Target Enrichment*, Roche). La secuenciación, análisis primario

y secundario se realizaron en un MiSeq (Illumina). La anotación y filtrado de variantes se llevó a cabo con el software VariantStudio v2.2, considerando aquellas con un número de lecturas superior a 100x y frecuencia mínima de lecturas con la variante (VAF) del 5%.

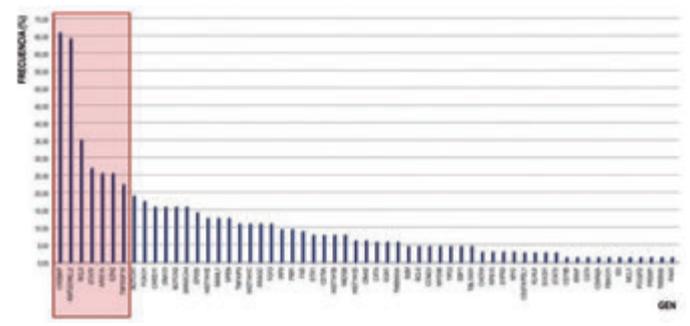


Figura 1.

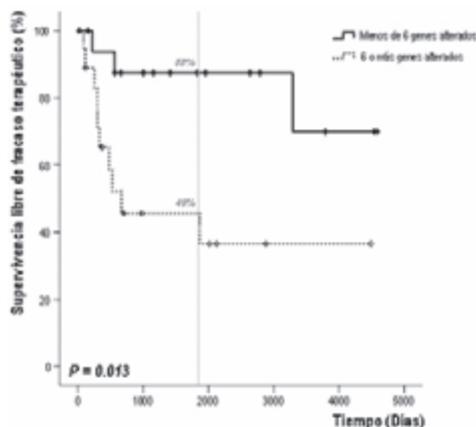


Figura 2.

**Resultados:** Se observaron alteraciones en 59 de los 66 genes analizados (89.4%) siendo 6 el número medio de genes alterados por paciente (rango 1-14). 21 genes se vieron alterados en más del 10% de los pacientes, siendo *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *ARID1A*, *EZH2* y *TNFRSF14* los afectados en mayor frecuencia (> 20%; **figura 1**). La mediana de seguimiento fue 4.6 años. En el análisis univariante del impacto pronóstico, aquellos pacientes con  $\geq 6$  genes alterados (**figura 2**), o con alteraciones en *EP300*, *FOXO1* o en *TP53* presentaban una SLFT-5 significativamente menor que el resto, siendo *TP53* el único que se asoció a menor SG. Por otro lado, el grupo con m7-FLIPI de alto riesgo tuvo una SLFT-5 significativamente menor que el de bajo riesgo (**tabla 1**). En el análisis multivariante, la presencia de  $\geq 6$  de genes alterados, alteraciones en *TP53*, *EP300*, *FOXO1* y FLIPI de alto riesgo se asociaron de manera independiente con menor SLFT-5.

Tabla 1.

Factor pronóstico	N	SLFT (%)	P (U)	P (M)	N	SG (%)	P
Nº genes alterados	37		0.013	0.017	40		0.002
<6	88				94		
$\geq 6$	46				72		
EP300	37		0.002	0.003	40		0.324
No alterado	73				84		
Alterado	0				75		
FOXO1	37		0.005	0.005	40		0.249
No alterado	78				87		
Alterado	17				62		
TP53	37		<0.001	0.003	40		<0.001
No alterado	70				87		
Alterado	0				0		
FLIPI	36		0.049	0.056	37		0.030
Bajo riesgo	76				95		
Alto riesgo	49				82		
ECOG	34		0.006	0.245	35		0.032
0-1	75				86		
2-4	0				0		
m7-FLIPI	34		0.006	0.217	35		0.138
Bajo riesgo	79				88		
Alto riesgo	25				57		

SLFT, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global

**Conclusiones:** En nuestra serie *EP300* y *FOXO1* fueron los únicos genes del m7-FLIPI con impacto en SLFT. Además, e independientemente del

FLIPI, el nº de genes alterados y *TP53* se asociaron con menor SLFT. Nuestros datos en un único centro confirman parcialmente los datos del m7-FLIPI, deben validarse en una cohorte mayor.

**CO-055**

**CARACTERÍSTICAS CLINICOBIOLOGICAS E IMPACTO EN LA ESPERANZA DE VIDA DEL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA FOLICULAR (LF) CON NECESIDAD DE TRATAMIENTO EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDAD**

Mozas P.<sup>1</sup>, Rivas Delgado A.<sup>1</sup>, Muntañola A.<sup>2</sup>, Ortiz Maldonado V.<sup>1</sup>, Bustamante G.<sup>2</sup>, Magnano L.<sup>1</sup>, Dlouhy I.<sup>1</sup>, Rovira J.<sup>1</sup>, Giné E.<sup>1</sup>, Baumann T.<sup>1</sup>, Delgado J.<sup>1</sup>, Villamor N.<sup>1</sup>, Campo E.<sup>1</sup>, López Guillermo A.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Mútua de Terrassa

**Introducción:** El LF es el linfoma indolente más frecuente y tiende a presentarse en pacientes de edad avanzada. Aunque la supervivencia de los pacientes con LF es hoy en día muy prolongada, muchos acaban falleciendo por la enfermedad. El impacto real del diagnóstico del LF sobre la supervivencia de los enfermos no se conoce bien en la población española.

**Objetivos:** Analizar las características clinicobiológicas y el impacto sobre la esperanza de vida (supervivencia relativa) de una serie de pacientes con LF y necesidad de tratamiento, según los diferentes grupos de edad.

**Pacientes y Métodos:** Se seleccionaron 263 pacientes (edad mediana 59 años [extremos: 26-86]; 121V/142M) diagnosticados entre 2004 y 2014 de LF con grado histológico 1, 2 o 3a y tratados con inmuno o inmunquimioterapia en dos centros asociados. Se generaron 4 cohortes de pacientes según la edad al diagnóstico: <50 años (n=74), 51-60 años (n=70), 61-70 años (n=61) y  $\geq 71$  años (n=58). Se estudiaron dichas cohortes para describir las principales variables clínicas y biológicas, así como la evolución de los pacientes en cuanto a riesgo de transformación histológica, riesgo de segundas neoplasias, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y supervivencia relativa (SR) respecto a personas de igual edad y sexo de la población española.

Tabla 1.

Grupo de edad (años)	Total (n=263)	<50 (n=74)	51-60 (n=70)	61-70 (n=61)	$\geq 71$ (n=58)
Sexo masculino (%)	46	60	43	48	31**
Grado histológico 1 / 2 (%)	80	70	87	89	74
ECOG $\geq 2$ (%)	6	7	4	6	7
Ann Arbor estadio IV (%)	29	27	61	57	60
LDH elevada (%)	24	17	20	20	32
$\beta 2$ -microglobulina elevada (%)	53	45	47	52	74
FLIPI de alto riesgo (%)	35	17	28	44	54**
Tratamiento					
Rituximab monoterapia (%)	13	14	7	15	16
R-CHOP o R-FCM (%)	70	83	84	74	33
Otros* (%)	17	3	9	11	51**
Respuesta completa (%)	60	84	57	61	60
SLP a 10 años (%)	49	48	53	47	47
Transformación histológica a 10 años (%)	7	7	5	8	5
Segundas neoplasias a 10 años (%)	9	0	9	20	8
SG a 10 años (%)	78	87	86	75	50**
Esperanza de vida de la población general a 10 años (%)	—	96	94	87	62
Disminución de la esperanza de vida a 10 años (%)	—	11	8	12	6

\*R-COP, clorambucilo, ciclofosfamida y prednisona. \*\*p<0,01 respecto a los otros grupos de edad.

\*El grupo Otros incluye R-COP, clorambucilo, y ciclofosfamida-prednisona; \*\*p<0,01 respecto a los otros grupos de edad.

**Resultados:** En la tabla se detallan las principales variables iniciales y evolutivas para los distintos grupos de edad. Con la excepción de la distribución por sexo y el FLIPI, no se observaron diferencias significativas según los grupos de edad. La mayoría (70%) de los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con R-CHOP o R-FCM, excepto en el grupo de pacientes mayores de 70 años, en el que el 51% de los pacientes fue tratado con R-COP. La SLP y el riesgo de transformación fueron asimismo similares para las diferentes cohortes. De los 46 pacientes fallecidos, el 74% lo hizo por causas relacionadas con el linfoma, porcentaje que ascendió al 100% en los pacientes de 50 años o menos. Aunque la SG fue significativamente inferior para las cohortes de mayor edad (tabla; p<0,0001), no se observaron diferencias en cuanto a la SR de los grupos. Globalmente, la disminución de la esperanza de vida de los pacientes con LF fue del 9% a los 10 años del diagnóstico, y no se observaron diferencias significativas para los diferentes grupos de edad.

**Conclusiones:** Aunque se observaron algunas diferencias en las características iniciales, el impacto del LF sobre la esperanza de vida de los pacientes en los 10 años siguientes al diagnóstico fue similar para todas las cohortes de edad.

## CO-056

## INCLUSIÓN DE VARIABLES DEL HEMOGRAMA Y BETA-2-MICROGLOBULINA EN UN NUEVO ÍNDICE PRONÓSTICO EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B

Bento L.<sup>1</sup>, García Pallarols F.<sup>2</sup>, Del Campo R.<sup>3</sup>, Herráez I.<sup>3</sup>, Galán P.<sup>4</sup>, Vázquez I.<sup>5</sup>, Scaff M.<sup>6</sup>, Gual C.<sup>7</sup>, Sarmentero J.<sup>1</sup>, García Recio M.<sup>1</sup>, López B.<sup>1</sup>, Trillo L.<sup>1</sup>, Sáez F.<sup>1</sup>, Martínez Serra J.<sup>1</sup>, Roca P.<sup>8</sup>, Sampol A.<sup>1</sup>, Salar A.<sup>9</sup>, Gutiérrez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Son Espases, <sup>2</sup>Hospital del Mar, <sup>3</sup>Hospital Son Llàtzer, <sup>4</sup>Hospital Mateu Orfila, <sup>5</sup>Hospital Can Misses, <sup>6</sup>Hospital de Manacor, <sup>7</sup>Hospital de Inca, <sup>8</sup>Universidad de las Islas Baleares, <sup>9</sup>Hospital de Mar

**Introducción:** El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) constituye un grupo heterogéneo de linfomas desde el punto de vista biológico y clínico. Del 20-40% recaen por lo que es importante buscar marcadores pronósticos para tratar de forma diferencial aquellos casos menos susceptibles de ser curados con tratamiento convencional. Se han elaborado varios índices pronósticos con este objetivo. El más ampliamente usado ha sido el IPI pero carece de capacidad para identificar un grupo de pronóstico muy malo en la era Rituximab. El bajo recuento de linfocitos y el alto de monocitos absolutos se han considerado como factores pronósticos desfavorables. El ancho de distribución eritroide (RDW) se ha asociado con envejecimiento y procesos inflamatorios activos y la beta-2-microglobulina (B2M) se ha relacionado con comorbilidades como insuficiencia renal. Todas estas variables son fácilmente obtenibles en el momento del diagnóstico.

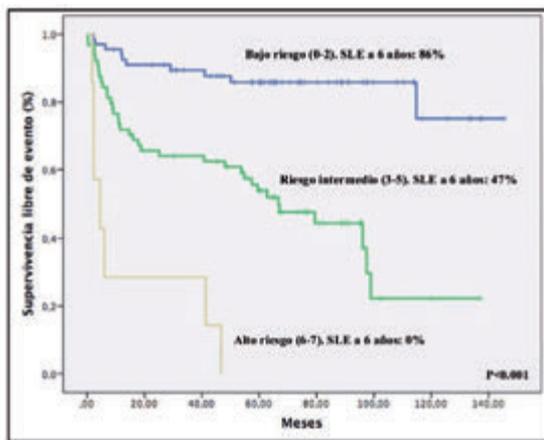


Figura 1.

**Métodos:** Para evitar sesgos de selección se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LDCGB entre 1999-2013 homogéneamente tratados con R-CHOP desde los registros de anatomía patológica y farmacia. Los análisis de supervivencia fueron estimados con el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre variables de interés se realizaron a través de la prueba de Log-Rank y el análisis multivariante con regresión de Cox. La selección de las variables para ser incluidas en el nuevo índice tuvo en cuenta el análisis multivariante y el área bajo la curva de las curvas de ROC. Se comparó el poder discriminativo del nuevo índice con los índices originales (IPI, NCCN-IPI o GELTAMO-IPI) mediante estimaciones de probabilidad de concordancia (CPE).

**Resultados:** Se analizaron retrospectivamente 146 pacientes diagnosticados de LDCGB. Las características de los pacientes se en la Tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 74 meses (9-145), la supervivencia libre de evento (SLE) se influyó por la edad, ECOG, estadio, síntomas B, LDH, B2M, ratio linfocitos/monocitos (RLM), linfocitos, monocitos y neutrófilos absolutos y RDW. La supervivencia global (SG) se vio influida por la edad, ECOG, estadio, síntomas B, LDH, B2M, RLM, hemoglobina y RDW. Sólo la edad, ECOG y RLM fueron variables significativamente independientes para SLE mientras que para la SG lo fueron la edad, ECOG y el RDW. Se generó un nuevo índice pronóstico incluyendo edad categorizada en tres grupos (18-60, 61-75 y >75) con 0, 1 y 2 puntos, ECOG > 3-4, estadio III-IV, RLM < 2.63 y RDW > 14.25 con 1 punto cada uno para un máximo de 7, que fue capaz de mejorar la discriminación de un grupo de muy mal pronóstico (Figura 1). Se confirmó un mayor poder discriminativo del nuevo índice con respecto a los índices

actualmente empleados (IPI, NCCN-IPI y GELTAMO-IPI) tanto para SLE (CPEs de 0.73 versus 0.66, 0.67 y 0.70, respectivamente) como SG (0.77 versus 0.66, 0.68 y 0.71).

Tabla 1.

	Serie global
Mediana de edad (rango)	59 (18-87)
Sexo M/F (%)	60 (55%) / 66 (45%)
ECOG PS > 1	32 (22%)
Estadio III-IV	82 (56%)
Síntomas B	48 (33%)
LDH alta	72 (50%)
>1 extranodal	26 (18%)
Masa bulky	52 (36%)
Beta-2-microglobulina alta	59 (43%)
Mediana de leucocitos (rango)	7695 (2600-22630)
Mediana de neutrófilos (rango)	5000 (700-20100)
Mediana de linfocitos (rango)	1400 (200-6600)
Mediana de monocitos (rango)	575 (60-1450)
Mediana de RDW % (rango)	14.35 (11.1-46)
Mediana Hb (rango)	12.65 (5.9-17.8)
Mediana de plaquetas (rango)	275 (48-1007)

Tabla 2.

	SLE-6a	P	SG-6a	P
Edad:		<0,001		<0,001
- 0-60	75%		66%	
- 61-75	48%		63%	
- >75	35%		35%	
ECOG PS:		0,002		0,002
- 0-1	66%		79%	
- 2	55%		71%	
- 3-4	27%		39%	
Estadio Ann Arbor:		0,006		0,049
- I-II	76%		81%	
- III-IV	48%		64%	
Síntomas B:		0,002		0,006
- No	67%		77%	
- Sí	47%		59%	
LDH:		0,014		0,083
- Normal	72%		79%	
- Elevada	50%		62%	
Beta-2-microglobulina:		0,002		0,003
- Normal	70%		80%	
- Elevada	52%		65%	
R-LM:		<0,001		0,001
- Favorable	92%		92%	
- Intermedio	67%		77%	
- Desfavorable	36%		52%	
RLM:		<0,001		0,027
- 0-2.63	79%		63%	
- >2.63	48%		82%	
Linfocitos absolutos:		0,005		0,084
- 0-1379	49%		65%	
- >1379	71%		78%	
Neutrófilos absolutos:		0,018		0,23
- 0-5095	72%		79%	
- >5095	48%		64%	
Monocitos absolutos:		0,033		0,58
- 0-495	76%		76%	
- >495	54%		69%	
RDW:		0,001		0,002
- 0-14.25	74%		63%	
- >14.25	49%		61%	
Hb:		0,05		0,036
- 0-13	54%		65%	
- >13	71%		80%	

**Conclusiones:** Presentamos un nuevo índice pronóstico, que incluye variables fácilmente obtenibles del hemograma (RLM y RDW) y la B2M. Este índice fue capaz de discernir un subgrupo de muy mal pronóstico susceptible de ser tratado de forma diferente. Nuestra intención es validar este índice en una serie independiente de mayor tamaño.

## CO-057

## ESTUDIO DE LA INFILTRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA Y ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO (CMF) EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES (LDCBG)

Baile M.<sup>1</sup>, Barrera S.<sup>2</sup>, Sancho J.M.<sup>3</sup>, Grande C.<sup>4</sup>, Fernández R.<sup>5</sup>, Batlle A.<sup>6</sup>, Peñarrubia M.J.<sup>7</sup>, Peñalver F.J.<sup>8</sup>, Hernández Rivas J.A.<sup>9</sup>, Guinea J.M.<sup>10</sup>, Pérez J.J.<sup>1</sup>, Vidriales M.B.<sup>1</sup>, Martín A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología e IBSAL, Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Servicio de Citometría (NUCLEUS), Centro de Investigación del Cáncer y Universidad de Salamanca (IBMCC-USAL-CSIC), <sup>3</sup>ICO-IJC-Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona), <sup>4</sup>Hospital Doce de Octubre (Madrid), <sup>5</sup>Hospital de Cabueñes (Gijón), <sup>6</sup>Hospital Marqués de Valdecilla (Santander), <sup>7</sup>Hospital Clínico de Valladolid (Valladolid), <sup>8</sup>Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (Madrid), <sup>9</sup>Hospital Infanta Leonor (Madrid), <sup>10</sup>Hospital Universitario de Araba (Vitoria)

**Introducción:** La CMF no ha mostrado por el momento un gran valor clínico en el LDCBG, debido probablemente a la heterogeneidad fenotípica de estos linfomas. En el presente estudio, hemos evaluado la infiltración de MO en pacientes con LDCBG mediante CMF multidimensional, con los objetivos de: 1) evaluar su impacto pronóstico en comparación con otras técnicas como la histología o la PET; 2) determinar el patrón fenotípico específico de la célula tumoral de cada paciente para posterior seguimiento de EMR tras tratamiento.

**Métodos:** Se estudiaron de forma centralizada muestras de MO de los pacientes incluidos en el ensayo clínico fase 2 aleatorizado GEL-R-COMP-2013 (nº EudraCT: 2013-001065-17) en el que se compara R-CHOP frente a R-COMP en pacientes con LDCBG o linfoma folicular (LF) grado 3b. Se emplearon técnicas de inmunofluorescencia directa de alta resolución (8 colores) y alta sensibilidad (más de 1 millón de células analizadas), siguiendo los protocolos definidos por EuroFlow (Leukemia 2012, 26: 1908–1975). Para caracterizar la población tumoral se realizó además del análisis manual, un análisis automático mediante la herramienta Compass III, disponible en el software de análisis Infinicyt (Cytognos, S.L.).

**Resultados:** De los 91 pacientes incluidos en el ensayo clínico, 56 han participado en el subestudio (50 LDCBG y 6 LF grado 3b). La mediana de edad fue de 75.5 años (61-86) y el R-IPI: 0 en el 11% de pacientes, 1-2 en el 32% y 3-5 en el 57%. Se detectó infiltración de MO por CMF en 20 de los 56 (36%) al diagnóstico y en 0 de 13 en la reevaluación post-tratamiento. En 10 pacientes, la infiltración fue <1% de la celularidad total. Respecto a la caracterización fenotípica, sólo se detectó infiltración concordante de MO por LDCBG en 5 casos. En cambio, se detectó infiltración discordante en 15 (27%), con un fenotipo muy heterogéneo: 4 LF de bajo grado, 2 LLC, 5 linfoma marginal y 4 linfoma de células pequeñas con fenotipo inespecífico. El análisis preliminar del impacto pronóstico de la infiltración de MO por CMF se muestra en la tabla 1. La presencia de infiltración concordante se asoció con tasas más bajas de respuesta y peor supervivencia libre de evento, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, posiblemente por el bajo número de casos. Por otro lado, la infiltración discordante de MO no tuvo influencia pronóstica significativa.

**Tabla 1. Análisis de la eficacia según la infiltración de MO por CMF y el R-IPI.**

Análisis de respuesta y supervivencia									
Factor pronóstico	N	RC (%)	P (%)	RG (%)	P (%)	SLE (% a 2 años)	P (%)	SG (% a 2 años)	P (%)
Infiltración de MO por CMF									
Concordante	5	20		60		20		60	
Discordante	15	67		100		50		64	
No infiltración	36	67	0.1	83	0.8	52	0.1	72	0.6
R-IPI									
0	6	83		100		67		83	
1-2	17	88		100		60		100	
3-5	30	47	0.008	73	0.016	41	0.06	50	0.03

RC, remisión completa; RG, respuesta global; SLE, supervivencia libre de evento; SG, supervivencia global

**Conclusiones:** La CMF de alta resolución permite detectar pequeñas poblaciones clonales en MO en una proporción muy elevada de pacientes con LDCBG de nuevo diagnóstico. En la mayoría de casos, la infiltración es discordante con la histología tumoral y, aparentemente, no tiene relevancia pronóstica. El tratamiento administrado fue muy eficaz para erradicar estas poblaciones, ya que no se detectó EMR+ en ninguno de los casos. Está previsto correlacionar los hallazgos de CMF con los de la histología y PET, también de forma centralizada, así como realizar estudios moleculares en las muestras de tumor y MO para valorar su relación clonal.

**Financiación:** GRS850/A/13(Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, Consejería de Sanidad) y PI13/02644 del Instituto de Salud Carlos III.

**CO-058**

**IDENTIFICACIÓN DE LA AFECTACIÓN DE MÉDULA ÓSEA EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES: COMPARACIÓN ENTRE EL PET Y LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA**

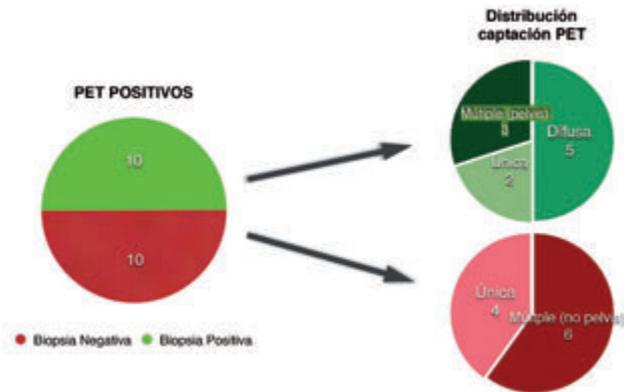
Yébenes Ramírez M.<sup>1</sup>, Vico Herrera I.<sup>1</sup>, Martínez Losada C.<sup>1</sup>, Álvarez Rivas A.I.<sup>1</sup>, Chic Acevedo C.<sup>2</sup>, Sánchez García J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. IMIBIC. Universidad de Córdoba, <sup>2</sup>Hospital Infanta Margarita, Cabra (Córdoba)

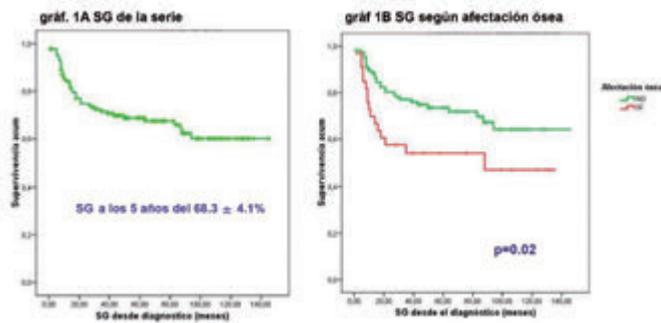
**Introducción:** La valoración de la infiltración de médula ósea (MO) al diagnóstico en linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es primordial en el estadiaje, pronóstico y tratamiento. La recomendación actual es la realización de la biopsia de médula ósea (BMO) al diagnóstico. Aunque la utilidad actual del PET/TC es el estudio de extensión, recientes publicaciones indican que podría sustituir a la BMO.

**Objetivos:** Valorar la correlación entre los resultados de la BMO y PET en la detección de afectación MO y secundario determinar su impacto como factor de riesgo de mortalidad

**Pacientes y Métodos:** Seleccionamos 140 pacientes diagnosticados de LBDCG NOS, con BMO realizada en cresta iliaca al diagnóstico marzo-2005 y marzo-2017, 95 tenían PET-TC (F18.FDG) al diagnóstico. En tabla 1 variables sociodemográficas y datos clínicos.



**Figura 1. PET positivos correlación con biopsia. Distribución de las captaciones patológicas por PET, según si fue la biopsia positiva o negativa.**



**Figura 2.**

**Resultados:** De 95 pacientes que tenían realizado PET y BMO al diagnóstico, en 75 no estaba infiltrada la médula, (correlación del 100% entre PET y BMO). Sin embargo los PET que presentaban infiltración ósea (n=20), sólo el 50% (n=10) de las BMO detectaron afectación ósea, siendo en la mayoría de los casos porque la afectación en MO era múltiple (n=6) sin afectar pelvis. Por tanto, la tasa de concordancia entre PET y BMO fue del 89.25% (83 de 93) (figura 1). Si consideramos la BMO como prueba gold estándar, el PET muestra una sensibilidad del 50% y una especificidad del 100%. Si consideramos cualquier afectación de MO por BMO o PET, la sensibilidad del PET sería del 100% (20 de 20) y la BMO del 50% (10 de 20) la especificidad para ambas sería del 100%. La mediana de seguimiento fue de 45 (1-145) meses, con una supervivencia global (SG) a los 5 años del 68.3±4.1% (Figura 1A). Los factores que influyeron en SG en el estudio univariante, mostró significancia estadística: presencia de síntomas B [no (82.6%) vs sí (47.3%) p=0.002], estadio IV [no (84.9) vs sí (61.1%) p=0.01], IPI ≥3 [no (86.1%) vs (60.6%) p=0.002], primera recaída [no (81.5%) vs sí (53.1%), p<0.001], LDH ≥450 U/L [no (79.4%) vs (61.7%) p=0.04]. En la serie global, la afectación de MO detectada por PET y/o BMO mostró impacto significativo en la SG: [no (80.1%) vs sí (57.6%) p=0.02] (Figura 1B). El estudio multivariante por regresión de Cox para determinar los factores de mortalidad fueron: un IPI ≥3 (HR 1.91; IC 95% 1.03 a 3.54 p= 0.04) 1ª recaída linfomatoso

(HR 3.70; IC 95% 2.06 a 6.64 p< 0.001) y padecer síntomas B (HR 2.15; IC 95% 1.14 a 4.03 p=0.01).

Tabla 1.

Características clínicas n= 140			
Variables	n (%)	mutación (mín-máx)	
Sexo (V/M)	79 (56.3)/ 64 (45.7)		
Edad	61 (77.00)		
LDH > 450	36 (27.1)		
Afectación extranodal	79 (56.1)		
Síntomas B	32 (22.9)		
Afectación médula ósea*			
no	107 (76.4)		
si	33 (23.6)		
IPH > 3	63 (45.0)		
Estadio			
I	16 (11.5)		
II	36 (25.1)		
III	26 (19.8)		
IV	60 (43.6)		
Esquemas QT (1ª línea)			
R-CHOP	115 (82.8)	RT	43 (34.4)
CHOP	12 (8.7)		
COP	9 (6.7)		
R-COP	9 (6.7)	RT	2 (26)
Otros	3 (2.1)		
Auto-TPH			
no	118 (84.3)		
si	22 (15.7)		
1ª Recaida			
no	108 (77.1)		
si	32 (22.9)		
Causas de fracaso (n=47)			
progresión	28 (59.6)		
infección	9 (19.1)		
otras	10 (21.3)		

Tabla 1. Características clínicas. \* Afectación médula ósea biopsia y/o PET

**Conclusiones:** El PET muestra un alto valor predictivo negativo para detectar infiltración de la MO en el LBDCG, indicando que con PET negativo no es necesaria la BMO. Las discrepancias se deben a la afectación focal de la médula, no estando la infiltración a nivel de cresta ilíaca. El PET tiene una mayor sensibilidad para la afectación focal, y permite sugerir que es una técnica útil en la detección de infiltración de MO, sustituyendo a la BMO.

**CO-059**

**EL GELTAMO-IPI IDENTIFICA DECISIVAMENTE UN GRUPO DE MUY ALTO RIESGO EN EL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG) DE ORIGEN NO-CENTRO GERMINAL (NO-CGB)**

Díaz López A.<sup>1</sup>, Martín A.Á.<sup>2</sup>, Baile M.<sup>2</sup>, Sanchez J.M.<sup>3</sup>, Sancho J.M.<sup>4</sup>, García O.<sup>4</sup>, Novelli S.<sup>5</sup>, Monter Rovira A.<sup>5</sup>, Salar A.<sup>6</sup>, Bastos M.<sup>7</sup>, Córdoba R.<sup>8</sup>, Arquero T.<sup>8</sup>, González de Villambrosia S.<sup>9</sup>, Barranco G.<sup>10</sup>, De Oña R.<sup>10</sup>, López Guillermo A.<sup>11</sup>, Gutiérrez A.<sup>12</sup>, Rodríguez Salazar M.<sup>13</sup>, Domínguez J.F.<sup>14</sup>, Fernández R.<sup>15</sup>, Queizán J.A.<sup>16</sup>, Rodríguez J.<sup>10</sup>, Abraira V.<sup>17</sup>, García J.E.<sup>18</sup>, Montalbán C.<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Investigación Traslacional, MD Anderson Cancer Center, Madrid, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario and IBSAL, Salamanca, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Germans Triás I Pujol, ICO, Badalona, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, MD Anderson Cancer Center, Madrid, <sup>11</sup>Hospital Clinic, Barcelona, <sup>12</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, <sup>13</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, <sup>14</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>15</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Cabuñes, Gijón, <sup>16</sup>Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, <sup>17</sup>Hospital Uni-

versitario Ramón y Cajal. Fundación IRYCIS, Madrid, <sup>18</sup>Servicio de Investigación Traslacional, MD Anderson Cancer Center, Madrid, Patología, MD Anderson Cancer Center, Madrid

**Introducción:** El GELTAMO-IPI ha demostrado mejor efecto pronóstico para el LBDCG que el NCCN-IPI (BJH,176;918;2017) con las ventajas de identificar un grupo de verdadero alto riesgo y no estar influido por la presentación primaria extranodal ni por tratamientos más intensos que R-CHOP. Las variables que lo definen y su peso estadístico son: *edad* (<65 años:0 puntos; ≥65-79: 1 pt; ≥80:2 pt), *PS* (0-1:0 pt; 2:1 pt; ≥2: 2 pt), *>LDH* y *de β<sub>2</sub>mcg* y *estadio III-IV* y su acumulación separa 4 grupos de riesgo: Bajo, RB (0 puntos), Intermedio-Bajo RIB (1-3 pt), Intermedio-Alto RIA (4 pt), Alto RA (≥5 pt) con supervivencia a 5 años (SG-5<sup>a</sup>) significativamente diferentes, 93%, 79%, 66% y 39% respectivamente. El presente estudio valora su efecto pronostico en los subgrupos histológicos definidos por la célula de origen, Centro Germinal B (CGB)/no-Centro Germinal B (No-CGB).

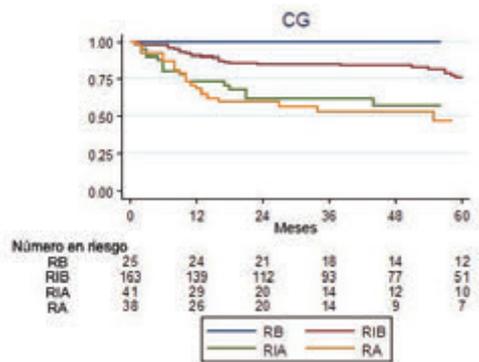


Figura 1.

**Métodos:** La serie original del GELTAMO-IPI de LBDCG diagnosticados y tratados inicialmente con R+QT incluye 1848 pacientes; en los que se ha podido obtener el dato se ha investigado el origen CGB o no-CGB, valorado en inmunohistoquímica con el Algoritmo de Hans que utiliza 3 marcadores (CD10, BCL6 y MUM-1). El estudio estadístico ha consistido en el ajuste de un modelo de Cox con las variables grupos del GELTAMO-IPI (RB, RIB, RIA y RA), origen celular (CGB/No-CGB) y su producto para poder valorar la existencia o no de interacción. Se utilizaron Kaplan Meyer y log-rank test para las curvas de supervivencia y su comparación.

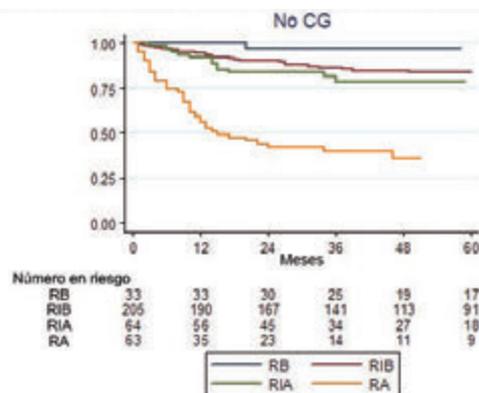


Figura 2.

**Resultados:** Se ha podido obtener el origen CGB/no-CGB en 632 pacientes: 267 CGB y 365 no-CGB. La serie actual incluye: RB 58 pacientes (9,2%), RIB 368 p (54,2%), RIA 105 p (16,6%) y RA 101p (16%), con SG5a de 98%, 80%, 70% y 40%, respectivamente, superponible a la del estudio original. El modelo de Cox no encontró interacción entre los grupos de riesgo y la célula de origen (p=0,056). En el grupo CGB, con RB (25 p), RIB (163 p), RIA (41 p) y RA (38 p) se mantienen las diferencias originales en SG5a, 100%, 76%, 57% y 47%, respectivamente, aunque

las diferencias entre RIA y RA no son significativas y no se identifica el grupo de mayor riesgo real. En el grupo No-CGB los grupos RB, RIB y RIA (33, 205 y 64 pacientes y SG5a 97%, 84% y 79%, respectivamente) tienen diferencias menos significativas que en el modelo original ( $p=0,026$  y  $p=0,283$  entre RB/RIB y RIB/RIA, respectivamente) (Figura 1), pero el GELTAMO-IPI identifica significativamente con gran diferencia el grupo de mayor riesgo, RA (63 pacientes), con SG5a del 36% ( $p<0,001$ ) (Figura 2).

**Conclusiones:** El GELTAMO-IPI reproduce los grupos de riesgo en el LBDCG-CG, pero no hay diferencias entre RIA y RA y no se identifica el grupo de alto riesgo real. En el LBDCG No-CGB, el GELTAMO-IPI identifica muy claramente un grupo de verdadero alto riesgo: este efecto utilizando factores clínicos sencillos, puede ser un importante instrumento pronóstico para la práctica clínica.

**CO-060**

**R-COMP VS R-CHOP COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG) EN PACIENTES ≥60 AÑOS: RESULTADOS DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO FASE 2 DEL GRUPO ESPAÑOL GELTAMO**

Sancho J.M.<sup>1</sup>, Gual F.<sup>2</sup>, Fernández Álvarez R.<sup>3</sup>, González García E.<sup>3</sup>, Grande C.<sup>4</sup>, Gutiérrez N.<sup>5</sup>, Peñarubia M.J.<sup>6</sup>, Batlle López A.<sup>7</sup>, González Barca E.<sup>8</sup>, Guinea J.M.<sup>9</sup>, Gimeno E.<sup>10</sup>, Peñalver F.J.<sup>11</sup>, Fuertes M.Á.<sup>12</sup>, Gayoso J.<sup>13</sup>, Hernández Rivas J.Á.<sup>14</sup>, Moraleda J.M.<sup>15</sup>, García O.<sup>1</sup>, Martín A.Á.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, ICO-IJC-Hospital Germans Trias i Pujol, <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Germans Trias i Pujol, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Cabueñes, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Doce de Octubre, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Valladolid, <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Marqués de Valdecilla, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, ICO-Hospital Durán i Reynals, <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Araba, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Mar, <sup>11</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, <sup>12</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Lozano Blesa, <sup>13</sup>Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón, <sup>14</sup>Servicio de Hematología, Hospital Infanta Leonor, <sup>15</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Arrixaca

**Objetivos:** El uso de doxorubicina liposómica no pegilada (Myocet®) en LBDCG se ha investigado sobre todo en estudios retrospectivos y prospectivos de un solo brazo. El principal objetivo de este estudio fue evaluar el beneficio, en términos de toxicidad cardíaca, de la sustitución de doxorubicina convencional en la pauta R-CHOP por doxorubicina liposómica no pegilada (Myocet®, brazo R-COMP) en pacientes ≥60 años con LBDCG o linfoma folicular (LF) grado 3b de novo.

**Métodos:** Estudio prospectivo aleatorizado fase 2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02012088) de pacientes ≥60 años con LBDCG o LF grado 3b de nuevo diagnóstico con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) basal >55%. Los pacientes se aleatorizaron a R-COMP o R-CHOP (cada 21 días hasta un total de 6 ciclos, con una dosis de doxorubicina convencional o de Myocet® de 50 mg/m<sup>2</sup>/ciclo). La variable principal de valoración fue evaluar las diferencias en cardiotoxicidad subclínica, definida por una disminución en la FEVI a un valor ≤ 55% al final del tratamiento (determinado mediante ecocardiograma a 1 y 4 meses tras el tratamiento). Los objetivos secundarios fueron la eficacia, seguridad y diferencias en las variaciones de biomarcadores cardíacos (troponina y fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral [NT-proBNP]).

**Resultados:** Se incluyeron 91 pacientes de 15 hospitales españoles, de los que 46 recibieron R-COMP y 45 R-CHOP, sin diferencias significativas respecto a las características basales (Tabla). Cardiotoxicidad subclínica: no se observaron diferencias entre ambos brazos de tratamiento en el número de pacientes con FEVI ≤55% determinada al final del tratamiento o a los 4 meses, así como en los valores de troponina y NT-proBNP a lo largo del período de tratamiento y seguimiento (Tabla). Eficacia: se observó respuesta global (RG) y completa (RC) en 77 (99%) y 56 (72%) de 78 pacientes evaluables, respectivamente, sin diferencias entre los grupos R-COMP (tasas de RG y RC de 98% y 69%) y R-CHOP (tasas de RG y RC de 100% y 75%) ( $p=1$  y  $p=0,560$ , respectivamente). Con una mediana de seguimiento de 21 meses (extremos 2-40), no se observaron diferencias en SLP ni SG entre ambos grupos (Tabla). Acontecimientos adversos graves (AAG): se describieron un total de 62 AAG en 38 pacientes (40 en 21 pacientes del grupo R-COMP y 22 en 17 pa-

cientes del grupo R-CHOP), incluyendo 16 infecciones (10 en R-COMP y 6 en R-CHOP), y 16 episodios de neutropenia febril (10 en R-COMP y 6 en R-CHOP). Cuatro pacientes presentaron acontecimientos cardiovasculares: fibrilación auricular ( $n=1$ , grupo R-COMP), taquicardia supraventricular ( $n=2$ , grupo R-CHOP), e infarto de miocardio ( $n=1$ , grupo R-CHOP).

**Tabla 1.**

	R-CHOP [n=45]	R-COMP [n=46]	P
Varones, n (%)	17 (38)	24 (52)	0.168
Edad mediana (extremos), años	74 (60-84)	74 (60-86)	0.542
ECOG<2, n (%)	37/45 (82)	39/46 (85)	0.742
Ann-Arbor II-IV, n (%)	35/44 (79)	33/46 (72)	0.389
IPI ≥3, n (%)	20/43 (46)	18/45 (40)	0.538
FEVI basal, mediana (extremos), %	63 (55-81.4)	65 (55-87.1)	0.242
FEVI≤55% al final del tratamiento, n (%)	3/37 (8)	3/42 (7)	1
FEVI≤55% a los 4 meses del tratamiento, n (%)	3/31 (10)	4/34 (12)	1
Valores elevados de troponina en Ciclo 1, n (%)	26/29 (90)	32/34 (94)	0.654
Valores elevados de troponina en Ciclo 6, n (%)	28/29 (97)	23/28 (82)	0.102
Valores elevados de troponina en Mes 4, n (%)	13/24 (54)	11/26 (42)	0.402
Valores elevados de NT-proBNP levels en Ciclo 1, n (%)	13/24 (54)	11/26 (42)	0.402
Valores elevados de NT-proBNP levels en Ciclo 6, n (%)	28/29(97)	23/28 (82)	0.102
Valores elevados de NT-proBNP levels en Mes 4, n (%)	13/24 (54)	11/26 (42)	0.572
SG, n (%)	36/36 (100)	41/42 (98)	1
RC, n (%)	27/36 (75)	29/42 (69)	0.560
SLP a 2 años (IC 95%)	60% (45%, 75%)	61% (45%, 77%)	0.6
SG a 2 años (IC 95%)	77% (64%, 90%)	73% (58%, 88%)	0.913
Pacientes con AAE, n (%)	17/45 (38)	21/46 (46)	0.448
Neutropenia grado ≥3, n (%)	22/45 (49)	19/46 (41)	0.467
Anemia grado ≥3, n (%)	2/45 (4)	4/46 (9)	0.677
Trombocitopenia grado≥3, n (%)	3/45 (7)	4/46 (9)	1

**Conclusiones:** R-COMP es una pauta factible en pacientes con LBDCG de novo de edad ≥60 años, con idéntica eficacia a R-CHOP. Sin embargo, en esta serie, el uso de doxorubicina liposómica no pegilada en lugar de doxorubicina convencional no se asoció con menor cardiotoxicidad precoz. Se precisa mayor seguimiento para determinar si este fármaco podría aportar un beneficio en el desarrollo de cardiotoxicidad tardía.

**CO-061**

**RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL ENSAYO CLÍNICO EN FASE II CON BENDAMUSTINA Y RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LOS LINFOMAS MALT**

Salar A.<sup>1</sup>, Domingo Domenech E.<sup>2</sup>, Nicolás C.<sup>3</sup>, Panizo C.<sup>4</sup>, Bargay J.<sup>5</sup>, Muntañola A.<sup>6</sup>, Canales M.<sup>7</sup>, Bello J.L.<sup>8</sup>, Sancho J.M.<sup>9</sup>, Tomás J.F.<sup>10</sup>, Rodríguez M.J.<sup>11</sup>, Peñalver J.<sup>12</sup>, Palomera L.<sup>13</sup>, Grande C.<sup>14</sup>, Sánchez Blanco J.J.<sup>15</sup>, Arranz R.<sup>16</sup>, Conde E.<sup>17</sup>, García M.<sup>1</sup>, García J.F.<sup>10</sup>, Caballero D.<sup>18</sup>, Montalbán C.<sup>10</sup>

<sup>1</sup>H. del Mar, Barcelona, <sup>2</sup>H. ICO Durans i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat, <sup>3</sup>H. Central de Asturias, Oviedo, <sup>4</sup>Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, <sup>5</sup>H. Son Llatzer, Mallorca, <sup>6</sup>H. Mutua de Terrassa, Terrasa, <sup>7</sup>H. La Paz, Madrid, <sup>8</sup>Complejo Universitario de Santiago, S. de Compostela, <sup>9</sup>H. ICO Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>10</sup>H. MD Anderson, Madrid, <sup>11</sup>H. Universitario de Canarias, Tenerife, <sup>12</sup>H. Fundación Alcorcón, Alcorcón, <sup>13</sup>H. Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, <sup>14</sup>H. 12 de Octubre, Madrid, <sup>15</sup>H. Morales Meseguer, Murcia, <sup>16</sup>H. La Princesa, Madrid, <sup>17</sup>H. Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>18</sup>H. Clínico de Salamanca, Salamanca

**Introducción:** El tratamiento sistémico de primera línea para los pacientes (pts) con linfoma MALT no está bien establecido, si bien las combinaciones con rituximab (R) y clorambucilo o bendamustina (B) han obtenido resultados muy prometedores, aunque hasta la fecha con relativo corto seguimiento. Se presentan los resultados a largo plazo del estudio MALT 2008-01 que utilizó la combinación RB en una estrategia adaptada a la respuesta.

**Pacientes y Métodos:** Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, en fase II, desarrollado por el GELTAMO para linfoma MALT CD20 + no tratados previamente, de cualquier localización y en cualquier estadio (I-IV) y que requirieran terapia sistémica. Esquema: R 375mg/m<sup>2</sup> d1 y B

90mg/m<sup>2</sup> d1,2, cada 28 d. Los pts en RC o RP tras 3 ciclos recibían un total de 4 o 6 ciclos, respectivamente. El objetivo principal fue la supervivencia libre de acontecimiento (SLA).

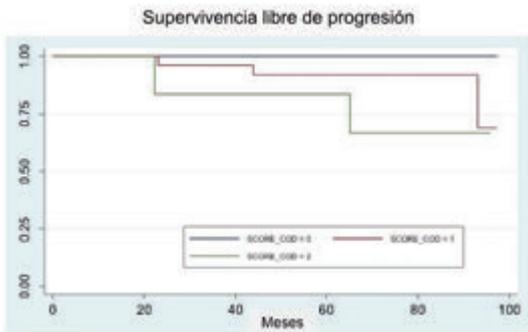


Figura 1.

**Resultados:** Se reclutaron 60 pts y 57 fueron evaluables para respuesta. Características clínicas: mediana de edad: 62 años (26-84), 34 (57%) mujeres; 34% estadio Ann Arbor III-IV, localización de la enfermedad: 33% gástricos, 58% extra-gástricos y 8% multifocales. Total ciclos de BR: 264. Acontecimientos adversos G3-4 en 56 ciclos (21%). La tasa de respuesta global (RG) después de 3 ciclos fue del 100% (RC/RCu 75%). Al final del tratamiento, la RG fue del 100% (RC/RCu 98%). Todos los pacientes portadores de t(11;18)(q21;q21) respondieron. Con una mediana de seguimiento de 82 meses (6-42), se han registrado 8 eventos, para una SLA a 7 años del 88%. No se observaron diferencias según la localización primaria de la enfermedad, estadio o número de ciclos administrados. Cinco pts han recaído, para una supervivencia libre de progresión (SLP) a 7 años del 93% (94% en gástricos y 92% en extragástricos) (Fig. 1). Se han registrado neoplasias en 3 pacientes. Se realizó profilaxis con cotrimoxazol en 39% de los pacientes. Durante el seguimiento, se observaron 3 infecciones oportunistas (herpes zoster, CMV y Nocardia). Tres pts fallecieron (2 muertes no relacionadas y 1 en transformación tras varias recaídas). La supervivencia global a 7 años es del 96%. El índice pronóstico recientemente desarrollado por el IELSG para linfomas MALT, identificó 3 grupos de pts con significativamente diferente SLA y SLP en nuestra población de pts (Fig. 2).

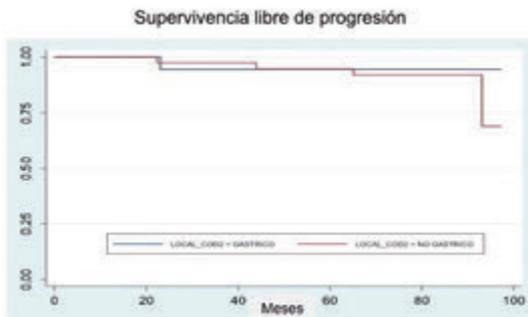


Figura 2.

**Conclusiones:** La combinación RB con una estrategia adaptada a la respuesta es segura y bien tolerada en el tratamiento de primera línea en linfoma MALT de cualquier localización y extensión, con respuesta mantenidas a largo plazo avaladas por una SLA y SLP a los 7 años del 88% y 94%, respectivamente. Estos resultados a largo plazo con un esquema breve (4 ciclos en el 75%) y bien tolerado son los mejores obtenidos con una combinación de R y quimioterapia.

**CO-062**

**LENALIDOMIDA EN COMBINACIÓN CON R-ESHAP EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES (LDCBG) REFRACTARIO O EN RECAÍDA: ESTUDIO FASE 2 DEL GRUPO ESPAÑOL GELTAMO**

Baile M.<sup>1</sup>, Rodríguez G.<sup>2</sup>, Dlouhy I.<sup>3</sup>, Sancho J.M.<sup>4</sup>, Jarque I.<sup>5</sup>, González Barca E.<sup>6</sup>, Salar A.<sup>7</sup>, Espeso M.<sup>8</sup>, Grande C.<sup>9</sup>, Bergua J.<sup>10</sup>,

Montes Moreno S.<sup>11</sup>, López Guillermo A.<sup>3</sup>, Campo E.<sup>12</sup>, Caballero D.<sup>1</sup>, Martín A.Á.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología e IBSAL, Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Servicio de Hematología HH.UU. Virgen del Rocío/Virgen Macarena, Sevilla, <sup>3</sup>Servicio de Hematología Hospital Clinic, Barcelona, <sup>4</sup>Servicio de Hematología Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>5</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario La Fe, Valencia,, <sup>6</sup>Servicio de Hematología Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat,, <sup>7</sup>Servicio de Hematología Hospital del Mar, Barcelona, <sup>8</sup>Servicio de Hematología Hospital Regional Universitario de Málaga, <sup>9</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, <sup>10</sup>Servicio de Hematología Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, <sup>11</sup>Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>12</sup>Servicio de Anatomía Patológica Hospital Clinic, Barcelona

**Introducción:** Los pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) refractario o en recaída tras inmuno-quimioterapia presentan muy malos resultados con los tratamientos de rescate habituales. Por ello, realizamos un ensayo fase 1b/2 para analizar la seguridad y eficacia de la combinación de lenalidomida con R-ESHAP (LR-ESHAP). La fase 1b ya se ha completado, identificándose la dosis máxima tolerada de lenalidomida como 10 mg/día (Br J Haematol 2016;173:245-52). A continuación, presentamos los resultados preliminares de la fase 2 (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT02340936).

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con LDCBG refractario o en recaída tras una 1ª línea de tratamiento consistente en rituximab combinado con quimioterapia que incluyera antraciclinas. Los pacientes recibieron 3 ciclos de lenalidomida (10 mg los días 1 a 14 de cada ciclo de 21 días) en combinación con R-ESHAP a las dosis estándar. Aquellos que respondieron fueron sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras acondicionamiento con BEAM. El objetivo principal fue evaluar la tasa de respuesta global (RG) tras 3 ciclos LR-ESHAP y los objetivos secundarios fueron: tasa de remisión completa (RC), movilización de progenitores hematopoyéticos, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y toxicidad.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características de los pacientes a la entrada en el ensayo	
Características	Número (%)
<b>Nº total de pacientes</b>	<b>46</b>
	Fase 1, N=12, Feb 2012 - Mar 2013
	Fase 2, N=34, Ene 2015 - Nov 2015
<b>Edad (mediana)</b>	58 (rango: 23 - 69)
<b>Sexo varón</b>	26 (56.5)
<b>1ª línea de tratamiento</b>	
R-CHOP o similar	40 (87)
R-EPOCH	3 (6.5)
Protocolos para el linfoma de Burkitt	2 (4.3)
VR-CAP	1 (2.2)
<b>IPI (N=44)</b>	
0-1	14 (31.8)
2-3	18 (40.9)
4-5	12 (27.3)
<b>Estado de la enfermedad</b>	
RP tras la 1ª línea	13 (28.3)
Erñ. estable o progresión tras 1ª línea	17 (37)
Recaída precoz (< 1 año desde diagnóstico)	5 (10.9)
Recaída tardía	11 (23.9)

**Resultados:** Se incluyeron un total de 46 pacientes, cuyas características se muestran en la tabla 1. El 76% eran pacientes de muy alto riesgo, por ser refractarios primarios o recaídas precoces. Se notificaron 43 acontecimientos adversos graves (AAG) durante 128 ciclos de LR-ESHAP administrados, incluyendo 14 episodios de neutropenia febril (11%), 13 infecciones (10%), 3 trombosis, 3 trastornos cardiacos, 2 trastornos renales y 8 otras toxicidades, con resolución de todos los AAG excepto un caso de adenocarcinoma de colon. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. De los 46 pacientes incluidos, 40 (87%) recibieron los 3 ciclos previstos, 2 de ellos sin lenalidomida en el ciclo 3. Las tasas de RG y RC fueron del 65% y 37%, respectivamente, en la población por intención de tratar (N=46), y del 71% y 40%, respectivamente, en la población evaluable según protocolo (N=42). Los pacientes con enfermedad refractaria primaria tuvieron tasas de respuesta significativamente peores que los pacientes en recaída, como se muestra en la tabla 2. El análisis de respuesta según la célula de origen (métodos de Hans y Nanostring®) está en curso, mostrándose en la tabla 2 los resultados preliminares, sin

diferencias entre los tipos centro germinal o activado. Se realizó movilización de progenitores hematopoyéticos en 42 pacientes, obteniéndose un número suficiente en 39 (92%), y 28 pacientes (59% de la serie global) fueron sometidos al TAPH. Con una mediana de seguimiento de 15 meses (11-53), la SLP y SG estimadas a los 2 años fueron del 50% y 49%, respectivamente.

**Tabla 2. Análisis de la respuesta según el estado de la enfermedad y la célula de origen.**

Respuesta según estado de la enfermedad y célula de origen (COO)					
Factor pronóstico	N	RC (%)	P	RG (%)	P
<b>Estado de la enfermedad</b>					
RP tras 1ª línea	13	31		77	
<PR tras 1ª línea	17	18		41	
Recaida precoz	5	80		80	
Recaida tardía	11	54	0.017	82	0.028
<b>COO según el método de Hans</b>					
GCB	22	32		64	
No GCB	9	22	>0.1	44	>0.1
<b>COO según Nanostring®</b>					
GCB	14	43		71	
ABC	4	50	>0.1	75	>0.1
No clasificable	1				

**Conclusiones:** LR-ESHAP es un tratamiento de rescate seguro, factible y consigue altas tasas de respuesta en pacientes con LDCBG refractario o en recaída. Está en curso el análisis de eficacia según la célula de origen y otros factores pronósticos.

**CO-063**

**MANEJO INICIAL DEL LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO. ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DEL GRUPO GELTAMO Y ESPAÑOL DE NEURO-ONCOLOGÍA RESULTADOS DEFINITIVOS**

Mercadal S.<sup>1</sup>, López Parra M.<sup>2</sup>, Ibáñez M.J.<sup>3</sup>, Caldú R.<sup>4</sup>, Bobillo S.<sup>5</sup>, Barceló I.<sup>6</sup>, García E.<sup>7</sup>, Martínez P.<sup>8</sup>, Cacabelos P.<sup>9</sup>, Sancho J.M.<sup>10</sup>, Muntañola A.<sup>11</sup>, Gómez L.<sup>12</sup>, Erro E.<sup>13</sup>, Gallego J.<sup>14</sup>, Salar A.<sup>15</sup>, Caballero A.C.<sup>16</sup>, Solé M.<sup>17</sup>, Huertas N.<sup>18</sup>, Estela J.<sup>19</sup>, Barón M.<sup>20</sup>, Barbero N.<sup>21</sup>, Escoda L.<sup>22</sup>, Córdoba R.<sup>23</sup>, Graus F.<sup>24</sup>, Velasco R.<sup>25</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>3</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, <sup>4</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, <sup>5</sup>Hospital Vall d'Hebrón, <sup>6</sup>Hospital Son Espases, <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, <sup>8</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>9</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, <sup>10</sup>ICO-H. Germans Trias i Pujol, <sup>11</sup>Hospital Mútua de Terrassa, <sup>12</sup>Hospital Quirón Madrid, <sup>13</sup>Hospital de Navarra, <sup>14</sup>Clínica Universitaria de Navarra, <sup>15</sup>Hospital del Mar, <sup>16</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, <sup>17</sup>Hospital Virgen del Rocío, <sup>18</sup>Hospital Severo Ochoa, <sup>19</sup>Hospital Parc Taulí, <sup>20</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, <sup>21</sup>Hospital Rey Juan Carlos, <sup>22</sup>Hospital Joan XXIII, <sup>23</sup>Fundación Jiménez Díaz, <sup>24</sup>Hospital Clínic, <sup>25</sup>Hospital Bellviue

**Introducción:** El retraso en el proceso diagnóstico del linfoma cerebral primario (LCP) podría tener un impacto en la supervivencia. El objetivo del estudio fue evaluar el manejo inicial del LCP en España.

**Métodos:** Se recogieron y analizaron los datos clínicos de 314 pacientes inmunocompetentes diagnosticados de LCP entre los años 2005 y 2014.

**Resultados:** 314 pacientes (H/M, 164/150) con una edad mediana de 65 años [rango 18-82] fueron incluidos en el análisis. Setenta y uno por ciento de los pacientes tenían un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  al diagnóstico. Noventa y seis por ciento tenían una histología compatible con un linfoma b difuso de células grandes. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico fueron: déficit focal (45,5%) y deterioro cognitivo/psiquiátrico (39%). Los síntomas visuales fueron presentados en 29 pacientes (8%). La resonancia magnética se realizó en una mediana de 22 días (1-281) desde la presencia del primer síntoma. La captación atípica de contraste (anillo o no homogénea) se presentó en un 33,8%

de los pacientes. Los corticoides fueron administrados antes de la cirugía en 52,5% de los pacientes y suspendidos antes de la cirugía en un 3% de ellos. El diagnóstico fue realizado por biopsia o resección en 79,6% y 20,4%, respectivamente. En 16 pacientes se requirió más de una biopsia para realizar el diagnóstico. La mediana de tiempo desde la aparición de la clínica hasta el diagnóstico histológico fue de 45 días [4-127], siendo mayor en aquellos pacientes con un ECOG  $\geq 2$  en comparación con ECOG  $< 2$  (53 vs 31 días,  $p=0,003$ , respectivamente). La mediana de tiempo desde la aparición de la clínica hasta el inicio del tratamiento fue de 63 días [7-141]. El tiempo desde la realización de la RM hasta el diagnóstico histológico fue mayor en aquellos que recibieron corticoides respecto los que no los recibieron (40 vs 18 días,  $p=0,003$ ). Diecinueve por ciento de los pacientes nunca recibieron un tratamiento, en la mayoría debido a edad avanzada o ECOG  $\geq 2$  al diagnóstico. Los esquemas de tratamiento de primera línea, en aquellos pacientes que recibieron tratamiento, fue: quimioterapia basada en esquemas con metotrexato, 189 pacientes (74,7%); quimioterapia asociada a radioterapia, 41 pacientes (16,2%) y únicamente radioterapia, 23 (9,1%). Además, 61 pacientes (24,1%) recibieron un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como consolidación. La mediana de supervivencia global de los pacientes tratados con radioterapia exclusivamente fue de 12,5 meses (IC 95% 5,9-19), con quimioterapia exclusiva, 13,9 meses (IC 95% 9,9-19,9), para aquellos tratados con quimioterapia y radioterapia, 30,2 meses (IC 95% 14,8-45,6) y para aquellos que recibieron un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como consolidación fue 72,9 meses (IC 95% 66,7-79,1). En la serie global, el análisis univariado mostró la ausencia de deterioro cognitivo o síntomas psiquiátricos ( $p=0,001$ ), ausencia de déficit visual ( $p=0,026$ ), edad  $\leq 60$  años ( $p<0,0001$ ), sexo masculino ( $p=0,012$ ) y ECOG  $< 2$  ( $p<0,0001$ ) como las variables más importantes que predicen supervivencia al diagnóstico. En el análisis multivariado, edad  $\leq 60$  años ( $p<0,005$ ), sexo masculino ( $p=0,04$ ) y ECOG  $< 2$  ( $p<0,0001$ ) fueron las variables pronósticas para mejor supervivencia global.

**Conclusiones:** En nuestra serie retrospectiva de pacientes afectados de un LCP la administración de corticoides está relacionada con un retraso en el diagnóstico histológico. Hasta casi una quinta parte de los pacientes no reciben nunca ningún tratamiento. Los pacientes jóvenes ( $< 60$  años), con un ECOG inferior a 2 y el sexo masculino son factores pronósticos independientes para una mejor supervivencia global. Estudios prospectivos son necesarios para validar estos hallazgos.

**CO-064**

**ESTUDIO CASO-CONTROL RETROSPECTIVO SOBRE LA EFICACIA DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON LINFOMA T PERIFÉRICO**

López Parra M.<sup>1</sup>, Bellei M.<sup>2</sup>, Novelli S.<sup>3</sup>, Panizo C.<sup>4</sup>, López Guillermo A.<sup>5</sup>, Bastos M.<sup>6</sup>, Gutiérrez A.<sup>7</sup>, Sancho J.M.<sup>8</sup>, Ramirez M.J.<sup>9</sup>, Moraleda J.M.<sup>10</sup>, Carrillo E.<sup>11</sup>, Grande C.<sup>12</sup>, Jarque I.<sup>13</sup>, De las Heras N.<sup>14</sup>, Arranz R.<sup>15</sup>, López Jiménez J.<sup>16</sup>, Montalbán C.<sup>17</sup>, Pascual Cascón M.<sup>18</sup>, Bobillo S.<sup>19</sup>, Sánchez J.<sup>20</sup>, Conde E.<sup>21</sup>, Vidal M.J.<sup>22</sup>, Federico M.<sup>2</sup>, Caballero M.D.<sup>1</sup>, Martín A.Á.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Fondazione Italini Linfomi, <sup>3</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>4</sup>Clínica Universitaria de Navarra, <sup>5</sup>Hospital Clínic, <sup>6</sup>Hospital Gregorio Marañón, <sup>7</sup>Hospital Universitari Son Espases, <sup>8</sup>Institut Català d'Oncologia Hospital Germans Trias i Pujol, <sup>9</sup>Hospital de Jerez de la Frontera, <sup>10</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, <sup>11</sup>Hospital Virgen del Rocío, <sup>12</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>13</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, <sup>14</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, <sup>15</sup>Hospital de La Princesa, <sup>16</sup>Hospital Ramón y Cajal, <sup>17</sup>MD Anderson Cancer Center Madrid, <sup>18</sup>Hospital Carlos Haya, <sup>19</sup>Hospital Vall d'Hebrón, <sup>20</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, <sup>21</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, <sup>22</sup>Hospital Donostia

**Introducción:** Los linfomas T periféricos (LTP) son un grupo heterogéneo de neoplasias T maduras que, en general, tienen mal pronóstico con el tratamiento convencional, por lo que la actitud habitual en muchos centros es realizar una consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras la quimioterapia de 1ª línea, aunque no existen estudios randomizados que demuestren su eficacia. El objetivo principal del presente estudio es analizar la supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) de los pacientes con LTP sometidos a TAPH en remisión completa (RC) tras la 1ª línea de quimioterapia (casos), en comparación con un grupo control con las mismas características no sometido a TAPH como parte del tratamiento de 1ª línea.

**Tabla 1. Características de los pacientes en RC/RCi tras el tratamiento de 1ª línea.**

Características de los pacientes	Casos	Controles
Edad, años (rango)	50 (18-70)	52 (18-67)
Sexo masculino	61 (59%)	42 (58%)
ECOG<2	20 (19%)	19 (13%)
Presencia de síntomas B	50 (48%)	29 (43%)
Estadio Ann Arbor III-IV	83 (83%)	40 (56%)
IPI≥ 3,4 o 5	34 (37%)	16 (23%)
PIT≥ 3 o 4	37 (38%)	15 (23%)
<b>Histología</b>		
Linfoma T angioinmunoblástico	31 (29%)	16 (16%)
Linfoma T periférico no especificado	40 (37%)	28 (28%)
Linfoma T periférico variante linfoplóide	2 (2%)	-
Linfoma T de células grandes, primario sistémico, ALK-	19 (18%)	21 (22%)
Linfoma T asociado a enteropatía	5 (5%)	3 (3%)
Linfoma T hepatoesplénico	4 (4%)	1 (1%)
Linfoma T o NK, tipo nasal, no localizado	2 (2%)	3 (3%)
Linfoma T cutáneo gamma/delta	1 (0,9)	-
<b>Tratamiento recibido</b>		
CHOP/CHOP-like	80 (77%)	61 (80%)
CHOEP/CHOEP-like	21 (20%)	8 (11%)
Otro	3 (3%)	3 (4%)

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo en el que han participado 44 hospitales de los grupos GELTAMO y FIL. Se incluyeron pacientes diagnosticados de LTP entre 01/01/2001 y 31/12/2011, candidatos a TAPH al diagnóstico, que hubiesen alcanzado respuesta parcial (RP) o RC tras tratamiento de 1ª línea con regímenes basados en antraciclinas.

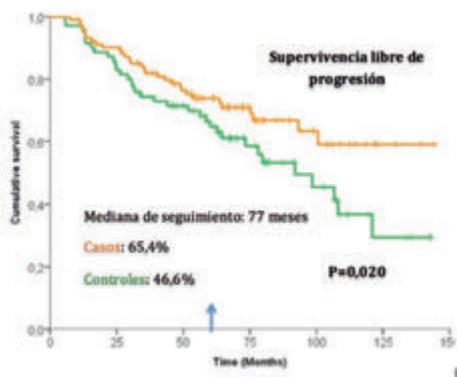


Figura 1.

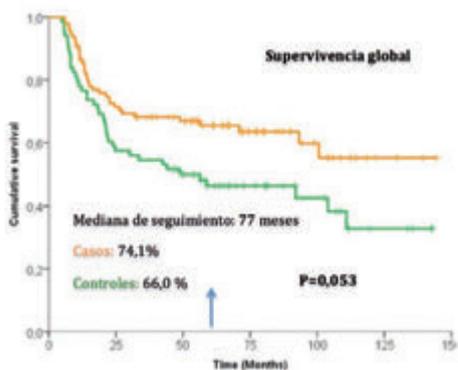


Figura 2.

**Resultados:** Se registraron 281 pacientes. En el presente análisis preliminar, hemos excluido los pacientes con linfoma anaplásico ALK+, por ser considerado de mejor pronóstico que el resto, y hemos analizado solo los pacientes en RC o RC incierta tras la quimioterapia de 1ª línea

(N=176). De ellos, 105 pacientes recibieron TAPH (casos) y 75 no (controles). Las causas por las que no recibieron el TAPH fueron: decisión clínica (N=56), estado general del paciente (N=8), negativa del paciente (N=5) y otras (N=6). Las características de los pacientes casos y controles se muestran en la tabla 1. La mediana y rangos de edad son similares en ambos grupos. La distribución por histologías es similar, aunque en los casos había más pacientes con linfoma angioinmunoblástico y en los controles más con linfoma anaplásico ALK-. Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de casos tenía estadio avanzado e IPI y PIT de alto riesgo. El tratamiento de 1ª línea fue similar en los 2 grupos. Con una mediana de seguimiento de 77 meses, la SLP fue significativamente mejor en los pacientes trasplantados (65,4% vs 46,6% a los 5 años, p=0,02), siendo mejor también la SG, con una diferencia cercana a la significación estadística (74,1% vs 66%, p=0,053).

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que el TAPH en 1ª RC mejora la supervivencia de los pacientes con LTP con histología diferente al linfoma anaplásico ALK+. Estos resultados deberían confirmarse en un estudio prospectivo randomizado, pero, teniendo en cuenta la dificultad de realizar un estudio fase 3 en este tipo de linfomas, debido a su baja incidencia, nuestros resultados apoyan la realización del TAPH como parte del tratamiento de 1ª línea.

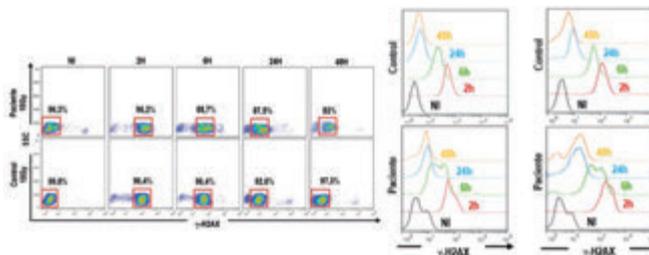
**CO-065**

**LINFOMA LINFoblástico COMO PRESENTACIÓN DE UN CASO DE CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DISEASE (CMMRD)**

Domínguez Pinilla N.<sup>1</sup>, González Granado L.I.<sup>2</sup>, Recio Hoyas M.J.<sup>3</sup>, Allende Martínez L.<sup>2</sup>, Navas Alonso P.I.<sup>1</sup>, Zamora Gómez M.<sup>1</sup>, Díaz Merchan R.<sup>1</sup>, Toledo M.C.<sup>1</sup>, Rueda Fernández D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Toledo, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>3</sup>Universidad Complutense de Madrid, <sup>4</sup>Hospital 12 de Octubre

**Introducción:** El Síndrome de Deficiencia Constitucional de Reparación de Errores de Apareamiento (Constitutional Mismatch Repair Deficiency, CMMRD, OMIM # 276300) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva de predisposición al cáncer infantil, causada por mutaciones bialélicas en cualquiera de los genes mismatch repair (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2. Mutaciones monoalélicas en estos genes son además responsables del Síndrome de Lynch (OMIM #120435), un síndrome de cáncer hereditario de manifestación en edad adulta. Los portadores homocigotos o heterocigotos compuestos son comúnmente diagnosticados en la infancia de neoplasias hematológicas, tumores del sistema nervioso central o del tracto intestinal. Muchos pacientes muestran además otros rasgos característicos como alteraciones en los perfiles inmunológicos o manchas “café con leche” similares a las observadas en la neurofibromatosis tipo I. El Síndrome CMMRD es una enfermedad infantil oncológica rara en la que no es extraño un diagnóstico tardío. Se describe un caso con esta asociación.



**Figura 1.** Análisis de la cinética de reparación de daño en el DNA por citometría de flujo en los PBMCs del paciente y varios controles sanos. Las células previamente irradiadas (10Gy y 3Gy) se tiñeron con el anticuerpo  $\alpha$ - $\gamma$ H2AX a distintos tiempos post-irradiación (2, 6, 24 y 48h). En los dot-plot se aprecia como las células del paciente (arriba) muestran un ligero retraso en la reparación del daño en el DNA, ya que transcurridas 48 h presentan mayor intensidad de fluorescencia  $\gamma$ -H2AX que la que se observa en las células control (abajo). La disminución de la intensidad de fluorescencia  $\gamma$ -H2AX es indicativa de la capacidad de reparación de daño en el DNA.

**Métodos:** Lactante de 7 meses que se presenta con masa mediastínica y derrame pleural masivo. AP sin interés. AF varios familiares con Ca de colon en rama paterna. Abuela materna Ca de colon y de ovario. Exploración: Varias manchas café con leche, hipoventilación franca izquierda.

Resto sin hallazgos. Se diagnostica de linfoma linfoblástico T por citometría de flujo en líquido pleural (CD34- CD33-CD45++ HLA-DR-CD3+ (30%)CD5+ CD7+ CD2+ CD4+ CD8+(75%) CD56- CD15-TDT+), con afectación medular (TCGR monoconal) sin afectación de SNC. Se inicia tratamiento según protocolo EuroLB02 con buena respuesta. Tras 2 semanas de iniciar la fase de mantenimiento presenta estatus convulsivo diagnosticándose de recaída en SNC (LCR con 87% de células blásticas con el fenotipo CD5+/CD45+/CD10-) y local por engrosamiento pleural y masa mediastínica. Se inicia tratamiento para la recaída según guía SEHOP 2015, con mala respuesta y 3ª línea con ciclofosfamida,VP16 y nelarabina, con progresión y fallecimiento.

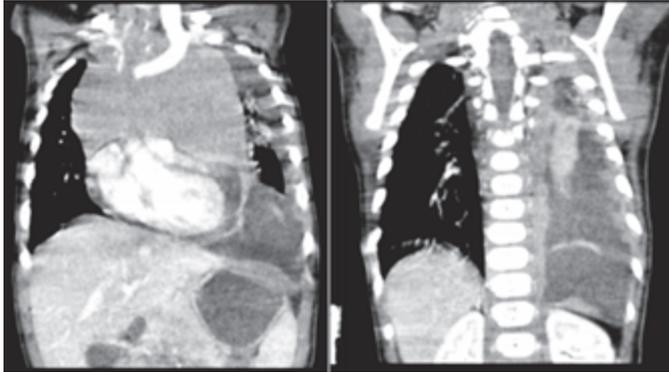


Figura 2. TC coronal al diagnóstico de Linfoma linfoblástico T.

**Resultados:** Se sospecha CMMRD por lo que se realiza estudio de reparación de DNA que demuestra radiosensibilidad de las células de la paciente con irradiación a 3 Gy y defecto leve de reparación. El estudio inmunológico mostró aumento de células B transicionales (CD19+ CD38+++IgM++ CD27 neg) >90%. Se estudió la presencia de mutaciones en los genes MMR (MLH1, MSH2 y MSH6) mediante un panel de secuenciación masiva, confirmandose con secuenciación Sanger. La mutación identificada se estudió en ambos progenitores. Se identifica en la paciente la variante en el exon 4 del gen MLH1 c.332C>T, p.(Ala111Val), en homocigosis, confirmandose la sospecha diagnóstica.

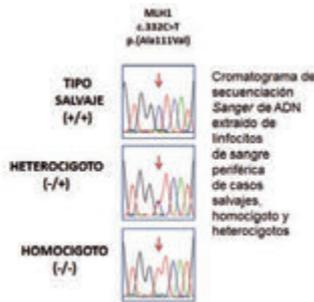


Figura 3.

**Conclusiones:** El diagnóstico del Síndrome CMMRD es a menudo difícil ya que, especialmente en familias con mutaciones menos penetrantes en MSH6 o PMS2, los casos índice debutan antes de la manifestación clínica del Síndrome de Lynch en la generación de los progenitores. Por lo tanto, aun considerando la relevancia de la consanguineidad en esta patología, es importante incorporar en la oncología pediátrica criterios de indicación de test genético como los recomendados por el consorcio europeo "Care for CMMRD" (C4CMMRD) o técnicas de detección molecular como la inmunohistoquímica de proteínas MMR para acelerar el diagnóstico molecular de los pacientes CMMRD.

**CO-066**

**LA INMUNOTERAPIA CON CÉLULAS T DE MEMORIA STEM MODIFICADAS CON UN NUEVO CAR-CD30 ES ALTAMENTE EFICAZ PARA ERRADICAR EL LINFOMA DE HODGKIN *IN VIVO***

Alvarez Fernandez C., Escribà Garcia L., Tellez Gabriel M., Caballero A.C., Sierra J., Briones J.

Hospital Santa Creu i Sant Pau

A pesar de los recientes avances en inmunoterapia, hasta un 20% de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) avanzado no se curan. La inmunoterapia adoptiva con células T (IAT) modificadas genéticamente con receptores quiméricos antígeno-específicos (CARs) constituye una terapia eficaz frente a neoplasias linfoides B. El antígeno CD30 se expresa en todas las células tumorales del LH mientras que tiene una expresión muy limitada en tejidos sanos, representando una diana ideal para la IAT en LH. Sin embargo, la expresión de CD30 en células T activadas podría comprometer la generación *ex vivo* de células T modificadas con un CAR-CD30 y por tanto su eficacia antitumoral *in vivo*. Estudios preclínicos de IAT con células T-CAR CD30 han mostrado un efecto antitumoral limitado. Esta escasa eficacia se ha confirmado en un reciente ensayo de IAT con CAR-CD30 en pacientes con LH refractario/recidiva.

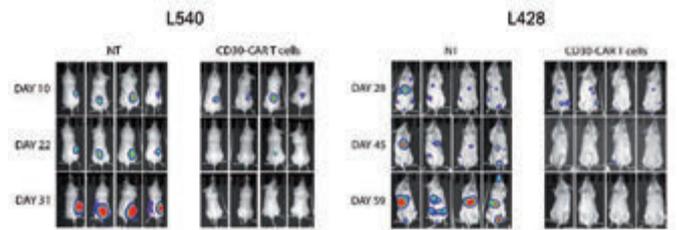


Figura 1.

Hemos generado un CAR-CD30 especialmente diseñado para potenciar la citotoxicidad de las células de LH. Este CAR-CD30, que no se ve afectado por la proteína CD30 soluble, se ha utilizado para transducir células T de memoria stem ( $T_{SCM}$ ), un subtipo especial de células T de memoria que poseen una actividad antitumoral *in vivo* superior a las células T efectoras convencionales. Hemos evaluado la eficiencia de la expansión *ex vivo* y la eficacia antitumoral de  $T_{SCM}$  modificadas genéticamente con un CAR-CD30 para el tratamiento del LH. Las células  $T_{SCM}$  se generaron con IL-7, IL-15 y IL-21 (Alvarez-Fernández C *et al.* J Transl Med, 2016) y fueron transducidas con un CAR de segunda generación CD30-41BBz. Las líneas tumorales L540 y L428 derivadas de LH se han utilizado como modelo tumoral. La eficacia antitumoral *in vivo* se analizó en un modelo xenogénico NOD.Cg-Prkdc<sup>cid</sup> Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ (NSG). Tras 10 días de cultivo, las  $T_{SCM}$  representaron la mayoría de las células T (50.38±5.47% en CD4<sup>+</sup> y 70.84±3.36% en CD8<sup>+</sup>), con una gran expresión del CAR-CD30 (77±3.64% en CD4<sup>+</sup> y 83,12±4,25% en CD8<sup>+</sup>). La expresión de la proteína CD30 en las  $T_{SCM}$  aumenta durante el cultivo, llegando a sus niveles más altos al día 8, tanto en  $T_{SCM}$  CD4<sup>+</sup> (17.5±4.17%) como en CD8<sup>+</sup> (42,37±5.75%). A pesar de estos elevados niveles de expresión, las  $T_{SCM}$  se expanden eficazmente *ex vivo* (valor absoluto de expansión; CD4<sup>+</sup> CD30-CAR: 97.24±26.2 y CD8<sup>+</sup> CD30-CAR: 96.79±22.84). Las  $T_{SCM}$  CAR-CD30 producen una gran citotoxicidad tumoral *in vitro* (85.25% vs 0% con  $T_{SCM}$  control; ratio E:T 5:1), que es tumor-específica. Además, la administración de una dosis única de  $T_{SCM}$  CAR-CD30 en ratones NSG (10x10<sup>6</sup> iv) produjo la erradicación completa del tumor en dos modelos distintos de LH (fig). Hemos demostrado que las células  $T_{SCM}$  pueden ser transducidas con un CAR-CD30 y expandidas *ex vivo* de forma muy eficiente. Además, este nuevo CAR-CD30 muestra un gran efecto antitumoral *in vivo* contra el LH. Estos datos apoyan el uso de un CAR-CD30 diseñado para lograr una alta eficacia terapéutica en pacientes con LH.

## Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

CO-067

### EFFECTO DEL EMBARAZO EN EL CURSO CLÍNICO DE LA MUJER EMBARAZADA CON PTI Y EN EL DE SU DESCENDENCIA. RESULTADOS DE UNA SERIE DE CASOS ESPAÑOLA CON 263 EMBARAZOS EN PTI PRIMARIA

González López T.J.<sup>1</sup>, Olivera P.<sup>2</sup>, Jarque I.<sup>3</sup>, Bastida J.M.<sup>4</sup>, Bernat S.<sup>5</sup>, Sánchez González B.<sup>6</sup>, Bolaños E.<sup>7</sup>, Perez Rus G.<sup>8</sup>, Huerta A.R.<sup>8</sup>, Martínez Robles V.<sup>9</sup>, Martínez Badas M.P.<sup>10</sup>, Pérez Montes R.<sup>11</sup>, Peñarrubia M.J.<sup>12</sup>, Conesa V.<sup>13</sup>, Bermejo N.<sup>14</sup>, Caballero G.<sup>15</sup>, Alvarez M.T.<sup>16</sup>, Fernandez Miñano C.<sup>17</sup>, Guerrero L.<sup>18</sup>, Marcellini S.<sup>19</sup>, Sierra P.M.<sup>20</sup>, Pastoriza C.<sup>21</sup>, Hermida G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario De Burgos (Burgos), <sup>2</sup>Hospital Valle De Hebron (Barcelona), <sup>3</sup>Hospital La Fe (Valencia), <sup>4</sup>Hospital Clínico Salamanca, <sup>5</sup>Hospital La Plana (Castellon), <sup>6</sup>Hospital Del Mar (Barcelona), <sup>7</sup>Hospital Clínico San Carlos (Madrid), <sup>8</sup>Hospital Gregorio Marañón (Madrid), <sup>9</sup>Hospital De León (León), <sup>10</sup>Hospital De Avila (Avila), <sup>11</sup>Hospital Marques De Valdecilla (Santander), <sup>12</sup>Hospital Clínico De Valladolid (Valladolid), <sup>13</sup>Hospital De Elche (Alicante), <sup>14</sup>Hospital San Pedro De Alcántara (Caceres), <sup>15</sup>Hospital Miguel Servet (Zaragoza), <sup>16</sup>Hospital La Paz (Madrid), <sup>17</sup>Hospital Vega Baja (Orihuela. Alicante), <sup>18</sup>Hospital Rio Carrión (Palencia), <sup>19</sup>Hospital De Segovia (Segovia), <sup>20</sup>Hospital De Zamora (Zamora), <sup>21</sup>Hospital De Orense (Orense)

**Introducción:** El efecto del embarazo en el curso clínico del embarazo en la trombocitopenia inmune primaria (PTI) no es bien conocido. Además, debido a la ausencia de ensayos clínicos, la evidencia acerca de los predictores de respuesta, en embarazadas y neonatos nacidos de madres afectas de PTI, son escasos.

**Objetivos:** Evaluar el manejo y los resultados del embarazo y del parto en mujeres afectas de PTI embarazadas y en sus descendientes.

**Métodos:** Se incluyeron en el registro todas las mujeres diagnosticadas de PTI primaria (de acuerdo a los criterios del consenso internacional y precedentes de los Servicios de Hematología de 21 hospitales españoles) entre 2011 y 2016 y que se embarazaron al menos una vez tras el diagnóstico de PTI.

**Resultados:** Incluimos 263 embarazos de 179 mujeres diagnosticadas de PTI. Al diagnóstico del embarazo, observamos una mayoría de casos de PTI crónica (72.7%). Al diagnóstico de la PTI, la mediana de edad de nuestra serie de casos fue de 23 años (rango, 19-30) y la mediana de recuento plaquetar era de  $18 \times 10^9/l$  (IQR, 7-34). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la PTI hasta el embarazo fue de 165 meses (rango, 0-372). La mediana del número de embarazos de manera previa al diagnóstico de la PTI fue de 1 (rango, 0-2) y tras el diagnóstico de PTI fue de 1 (rango, 1-2). 50.4% de las mujeres recibieron tratamiento con corticoides; 17.1% recibió inmunoglobulinas, 6.9% rituximab y 8.8% fueron esplenectomizadas de manera previa o entre nuevos embarazos. Por otro lado, 26.0% de las mujeres recibieron tratamiento para la PTI durante el embarazo, fundamentalmente esteroides (14.1%) e inmunoglobulinas (10.1%). El nadir del recuento plaquetar durante el embarazo fue de  $71 \times 10^9/l$  (IQR, 33-169). 125 (47.5%) embarazos desarrollaron cifras de plaquetas no hemostáticas (menos de  $50 \times 10^9/l$ ) con 71 (27.0%) de gestaciones que alcanzaron cifras inferiores a  $30 \times 10^9/l$ . 53 (20.1%) embarazos cursaron con clínica hemorrágica, siendo 28 (10.6%) de ellos sangrados graves. Respecto al tipo de parto, 63.2% de los embarazos fueron por vía vaginal y por cesárea en el 30.4%. El recuento plaquetar en el momento del parto fue de  $108 \times 10^9/l$  (rango, 72-184). 41 pacientes (22.9%) desarrollaron 55 episodios de sangrado. Solo se observaron 47 casos (20.1%) de trombopenia neonatal entre 234 neonatos vivos.

**Conclusiones:** Nuestros resultados son comparables a los comunicados previamente. En nuestro estudio, no se observaron complicaciones hemorrágicas graves durante el embarazo y/o parto. La tasa de trombopenia neonatal y, por tanto, de sangrados en el recién nacido es baja.

CO-068

### PTI INFANTIL: MANEJO Y EVOLUCIÓN. RESULTADOS DE UN CENTRO

Pérez De Soto C., Molinos Quintana A., Rodríguez Torres N., Pérez Simón J.A., Pérez Hurtado De Mendoza J.M.

Hhuu Virgen Del Rocío

**Introducción:** La PTI es una enfermedad autoinmune que en el niño tiene una evolución autolimitada en el 80% de los casos. El tratamiento de primera línea varía entre una actitud expectante hasta la administración de inmunoglobulinas o corticoides, según la severidad de la clínica hemorrágica. Las recientes publicaciones parecen indicar que los distintos tratamientos pueden influir en la evolución de los pacientes aunque no hay estudios randomizados.

**Métodos:** estudio retrospectivo de 114 pacientes consecutivos diagnosticados de PTI desde abril-2010 hasta diciembre-2016 tratados según el protocolo de nuestro servicio. Se analizaron las características clínicas y analíticas, respuesta al tratamiento y evolución. Se evaluaron las diferencias entre los casos de PTI aguda/persistente y crónica

**Resultados:** La distribución por sexo ha sido 52% de varones frente al 48% de niñas, con una mediana de edad de 3 años (3 meses a 14 años). Al diagnóstico presentaban un proceso infeccioso previo el 54%, 1,8% habían sido vacunados en las semanas previas. El 90% fueron primarias, el 10% 2ª (7 casos por VEB, 2 casos por CMV, 2 casos otras). Presentaban clínica hemorrágica en piel: 98%, mucosas 29%, diátesis húmeda 20%, sangrado severo en dos casos, ambos rectorragias en el contexto de debut de enfermedad inflamatoria intestinal. La mediana cifra de plaquetas ha sido de  $10 \times 10^9/l$  ( $0-82 \times 10^9/l$ ). Se realizó AMO en 20 pacientes, en aquellos casos que precisaron tratamiento con corticoides y no habían respondido a gammaglobulinas IV, en todos los casos se confirmó el diagnóstico. Recibieron tratamiento de 1º línea con gammaglobulina el 92%. Se consiguió RC en el 69%, RP 10% y sin respuesta 26%, el 10% no han precisado tratamiento. Recibieron tratamiento de segunda línea con corticoides el 37% bien por no respuesta o por recaída tras respuesta a gammaglobulinas. El 80.7% de los pacientes se recuperó en los primeros 6 meses, un 5.3% se resolvieron en el primer año y un 14% persistió después de un año desde el diagnóstico. El análisis univariante entre PTI aguda/persistente y crónica demostró diferencias significativa en la edad (p 0.013) (media de 3 años en aguda/persistente y 7 años en crónica), antecedente de infección previa (p 0.02), no hubo diferencias en sexo, cifra de plaquetas, leucocitos, tipo de sangrado, respuesta a la gammaglobulina y cifra de plaquetas a las 48 horas del tratamiento con gammaglobulinas. De los 16 pacientes con una duración mayor a un año: 5 han conseguido una respuesta completa espontánea tras un periodo de evolución entre 2 a 4 años; una paciente respondió tras esplenectomía; 7 pacientes se mantienen sin tratamiento; dos pacientes necesitan tratamiento; un paciente presenta con recaídas recurrentes con buena respuesta a los tratamientos.

**Conclusiones:** En nuestra serie la PTI crónica es menor a la descrita en la literatura, lo que podría estar motivado por el tratamiento de primera línea con gammaglobulina. Alta tasa de remisiones espontáneas en los casos de PTI crónica, incluso tras años de evolución por lo que tratamientos como la esplenectomía debería posponerse. El AMO confirmó el diagnóstico en todos los casos, por lo que podría relegarse a pacientes con PTI atípicas y no solo por falta de respuesta a gammaglobulinas.

CO-069

### ANÁLISIS DIFERENCIAL DE LA EXPRESIÓN DE ANTÍGENOS DE MEMBRANA EN MASTOCITOS DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA

Dasilva Freire N.<sup>1</sup>, Mayado A.<sup>1</sup>, Teodosio C.<sup>2</sup>, García Montero A.C.<sup>1</sup>, Matito A.<sup>3</sup>, Álvarez Twose I.<sup>3</sup>, Henriques A.E.<sup>3</sup>, Jara Acevedo M.<sup>4</sup>, Sanchez Muñoz L.<sup>5</sup>, Mario Morgado J.<sup>3</sup>, Caldas C.<sup>3</sup>, Muñoz González J.I.<sup>1</sup>, Sánchez Gallego J.I.<sup>1</sup>, Escribano L.<sup>1</sup>, Orfao A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina-Serv. Citometría (NUCLEUS), Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL), Universidad de Salamanca e IBSAL, Salamanca, España, <sup>2</sup>Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands, <sup>3</sup>Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha (CLMast), Hospital Virgen del Valle, Toledo, España, <sup>4</sup>Servicio de Secuenciación de ADN (NUCLEUS), Universidad de Salamanca, Salamanca, <sup>5</sup>Instituto de investigación biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

**Introducción:** La mastocitosis sistémica (MS) incluye un conjunto de enfermedades heterogéneas caracterizadas por la acumulación anormal de mastocitos (MC) clonales en diferentes tejidos, como médula ósea (MO) y la piel y la presencia de la mutación D816V de *KIT* en >90% de los casos. La OMS contempla siete subtipos de la enfermedad desde formas indolentes a agresivas, pudiendo la mutación de *KIT* restringirse sólo al MC o a otros compartimentos celulares. Las terapias dirigidas con anti-

cuerpos monoclonales (AcMc) dirigidos al MC patológico constituyen una de las opciones terapéuticas futuras para estos pacientes, especialmente para la MS agresiva (MSA) y la leucemia de MC (LMC). Nuestro objetivo se centra en analizar la expresión de (intensidad media de fluorescencia; IMF) de diferentes antígenos de membrana en MC de MO pacientes de los diferentes subtipos de MS, con AcMc aprobados para uso clínico, con el fin de evaluar diferencias en dicha expresión entre los subtipos y de encontrar un potencial AcMc de utilidad en el tratamiento de los pacientes con subtipos más agresivos de la enfermedad.

**Métodos:** Se analizaron MO de 158 pacientes con MS y 43 individuos sanos empleando un panel de 7 anticuerpos (CD22-APC, CD25-PE, CD30-PE, CD33-APC, CD38-APC-H7, CD123-APC, FcεRI-FITC) para evaluar el stain index (SI) mediante citometría de flujo.

**Resultados:** Los MC de MO de pacientes con MS presentaron niveles de expresión significativamente elevados de CD25, CD30, CD123 y FcεRI en comparación con los niveles observados en individuos sanos ( $p < 0$ ,  $p < 0$ ,  $p < 0$  y  $p < 0$ , respectivamente). En detalle, se observó que la expresión de CD30 de los MC se encontraba elevada de forma significativa en todos los subtipos de la enfermedad, desde las formas indolentes con diferente afectación por la mutación de *KIT* a las formas más agresivas (MSA y LMC) en comparación con la expresión observada en los controles sanos ( $p < 0,023$ ), exceptuando la LMC. Además, los niveles de expresión de CD25 de los MC de MO de todos los subtipos de MS, exceptuando las mastocitosis sistémicas bien diferenciadas (MSBD) y las LMC estaban incrementados significativamente ( $p < 0,02$ ) en comparación con el grupo control. En el caso del CD123, encontramos incrementados significativamente ( $p < 0,004$ ) los niveles de expresión de las MSI, así como las MSA y las MSA asociadas a otras hemopatías con respecto a los controles. Finalmente, los niveles de expresión de FcεRI de todos los grupos se encontraron incrementados significativamente ( $p < 0,048$ ) frente a los controles, a excepción de las MSI multilineales y las MSI asociadas a otras hemopatías. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en los niveles de expresión de CD22, CD33 y CD38 en los MC de MO de pacientes con MS e individuos sanos.

**Conclusiones:** CD25, CD30, CD123 y FcεRI representan potenciales dianas para el tratamiento con AcMc en sus frecuencias significativas de pacientes con MSA y la práctica totalidad de los pacientes con MS indolentes.

**Financiación:** D-F; N. ha sido financiada por una beca de la Junta de Castilla y León, cofinanciada por el Fondo Social Europeo, ORDEN EDU/346/2013; Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, España (ref. PI11/02399 y PI16/00642, FEDER); Consejería de Educación, Gobierno Regional de Castilla y León, España (ref. SA013U16); Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red-CIBERONC (ref. CB16/12/00400) del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer, España (ref. RD12/0036/0048, FEDER).

el grado de afectación de la hematopoyesis por la mutación de *KIT* y el patrón de maduración de los precursores hematopoyéticos CD34+ en pacientes con MSI.

**Métodos:** El patrón de maduración de los precursores hematopoyéticos CD34+ de MO y SP en 64 pacientes con MSI mediante citometría de flujo, agrupando los casos según la presencia/ausencia de lesiones cutáneas y el grado de afectación de las líneas hematopoyéticas por la mutación D816V de *KIT*. En un subgrupo de 18 pacientes con MSI se identificaron distintas poblaciones celulares de SP para la mutación de *KIT*.

**Resultados:** Los pacientes con MSI presentaron porcentajes elevados de precursor hematopoyético CD34+ comprometido hacia MC en MO y SP en comparación con los controles, concretamente los casos donde la mutación de *KIT* está restringida al MC (ISMML). Con respecto a la maduración de los precursores CD34+ hacia otras líneas, los pacientes con MSI con afectación multilineal por la mutación de *KIT* (ISMML) presentaron un bloqueo madurativo hacia línea neutrófilo en MO y SP. En relación a la frecuencia de casos y poblaciones celulares de SP con la mutación de *KIT*, se observó que el porcentaje de presencia de la mutación en todas las poblaciones celulares analizadas aumentaba de pacientes con ISMML con o sin lesión cutánea a casos con ISMML.

**Conclusiones:** La presencia de la mutación de *KIT* en SP de pacientes con MSI proviene de la afectación del precursor hematopoyético circulante CD34+ y de otras poblaciones celulares mieloides. El precursor hematopoyético CD34+ con la mutación de *KIT* podría contribuir a la diseminación de las MS en los estadios iniciales de la enfermedad.

**Financiación:** Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, España (ref. PI11/02399 y PI16/00642, FEDER); Consejería de Educación, Gobierno Regional de Castilla y León, España (ref. SA013U16); Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red-CIBERONC (ref. CB16/12/00400) del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer, España (ref. RD12/0036/0048, FEDER).

## CO-070

### CARACTERIZACIÓN DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CD34+ EN MASTOCITOSIS SISTÉMICA INDOLENTE Y SU IMPACTO POTENCIAL EN LA DISEMINACIÓN TEMPRANA DE LA ENFERMEDAD

Mayado Colino A.<sup>1</sup>, Teodosio C.<sup>2</sup>, Dasilva Freire N.<sup>1</sup>, Jara Acevedo M.<sup>3</sup>, García Montero A.C.<sup>1</sup>, Álvarez Twose I.<sup>4</sup>, Sánchez Muñoz L.<sup>4</sup>, Matito A.<sup>4</sup>, Caldas C.<sup>1</sup>, Muñoz González J.I.<sup>1</sup>, Henriques A.<sup>4</sup>, Sánchez Gallego J.I.<sup>1</sup>, Escribano L.<sup>1</sup>, Orfao A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC, USAL-CSIC), Servicio de Citometría (NUCLEUS) y Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España, <sup>2</sup>Departamento de Inmunohematología y Transfusión, Centro Médico Universitario, Leiden, Holanda, <sup>3</sup>Servicio de Secuenciación de ADN (NUCLEUS), Universidad de Salamanca, Salamanca, España, <sup>4</sup>Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha, Hospital Virgen del Valle, Toledo, España

**Introducción:** Las mastocitosis sistémicas (MS) son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema hematopoyético caracterizadas por la presencia de mastocitos (MC) clonales en diversos tejidos (piel, médula ósea (MO), etc). La mayoría de las MS, incluyendo las formas leves conocidas como MS indolentes (MSI), con lesión (MSIs+) y sin lesión cutánea (MSIs-), presentan la mutación D816V de *KIT* en los leucocitos de sangre periférica (SP). Sin embargo, no se ha investigado la relación entre

## Terapia Celular

CO-071

### TRATAMIENTO CON CÉLULAS MESENCIMALES EN EICRA: EXPERIENCIA DEL PROGRAMA DE USO COMPASIVO EN UN ÚNICO CENTRO

Veiga A., Redondo A., López Parra M., López Villar O., Villarón E., Díez Campelo M., Rivera D., Espinosa N., Arratibel N., Baile M., Avendaño A., Carrillo J., Pérez E., Cabrero M., Martín A.Á., Vázquez L., López Corral L., Caballero D., Del Cañizo C., Sánchez Guijo F.

IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** Las células mesenquimales (MSC) de un tercer donante, administradas por vía intravenosa son un procedimiento seguro, cuya eficacia se está evaluando en la actualidad en diversos ensayos fase II y fase III, en los que nuestro grupo ha participado o está participando. Existe sin embargo escasa información sobre los resultados de este procedimiento en programas de uso compasivo.

**Métodos:** En este trabajo se analizaron retrospectivamente los resultados del tratamiento con MSC de médula ósea (MO) alogénicas expandidas *in vitro* mediante un programa de uso compasivo en 43 pacientes con EICR aguda refractaria de nuestro centro, que actuó también como centro productor de las MSC. Se infundió  $1 \times 10^6$  MSC/Kg/dosis, siendo la pauta de administración variable. Se analizó la respuesta al EICR a los 28 días de la primera infusión, los efectos adversos y la supervivencia hasta la actualidad.

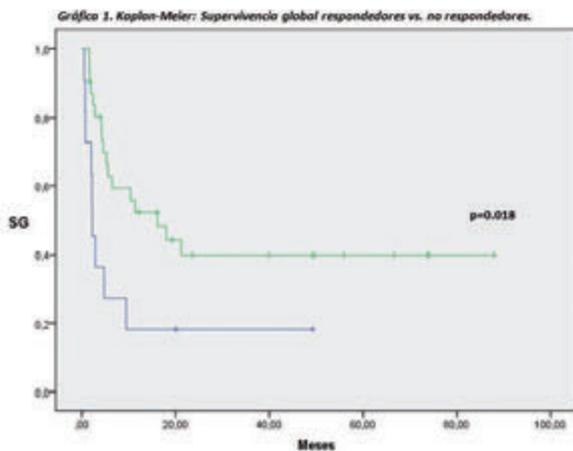


Figura 1.

**Resultados:** En los 43 pacientes analizados entre Junio de 2009 y Marzo de 2017, se observa una gran variabilidad en cuanto las características de la enfermedad hematológica y del trasplante alogénico, que se en la Tabla 1. Las características del episodio de EICR, se describen en la Tabla 2. La infusión de MSC se produjo tras una mediana de 13 días (2-105) tras el inicio de la EICR, y los pacientes habían recibido una mediana de 1 líneas (1-4) previas para dicho episodio. El 76.7% de las infusiones se realizaron con una pauta de administración secuencial (días 1, 4, 11 y 18), similar a la de nuestros ensayos clínicos. La tasa de respuesta global tras 4 semanas fue del 72.1%, respuestas completas (RC) un 48.8% y respuestas parciales (RP) un 23.3%. No se observaron diferencias en función del órgano afecto y el grado de EICR. De los pacientes que alcanzaron alguna respuesta, aproximadamente un 40% sufrió una recaída con un nuevo episodio de EICR aguda, tras una mediana de 63 días (35-203). Con una mediana de seguimiento de 164 días (15-2638), cabe destacar que los pacientes que alcanzaron RC tras el tratamiento celular, el 62% siguen vivos en el momento actual. El 83.3% de los pacientes que no respondieron han fallecido, todos ellos debido a la EICR. Los pacientes que responden tienen una ventaja en la supervivencia global (SG), con una mediana de SG de 16.13 meses (3.97-28.29) vs 2.23 meses (1.29-3.16) para los respondedores vs los no respondedores, respectivamente ( $p=0.018$ ), como se expresa en la Figura 1. Los pacientes que no responden tienen un 2.57 veces más de probabilidad de éxitus que los respondedores (95% CI, 1.14-5.83;  $p=0.023$ ). En cuanto a la seguridad, en

ningún paciente se observaron efectos adversos relacionados con la administración y el tratamiento celular, ni eventos infecciosos relacionados de forma directa con su administración.

**Conclusiones:** El tratamiento del EICR con MSC en programas de uso compasivo es factible, carece de efectos adversos y es potencialmente útil, observándose un aumento de la supervivencia en los pacientes respondedores al tratamiento. Los resultados son comparables a los publicados en los ensayos fase II en EICRa refractaria.

Tabla 1. Características de los pacientes.

EDAD	Mediana 49 (17-67)
<40 años	10 (23.3%)
40-60 años	24 (55.8%)
>60 años	9 (20.9%)
SEXO	
Varón	30 (68.2%)
Mujer	14 (31.8%)
ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA	
Síndrome Mielodisplásico	9 (20.9%)
Linfoma no Hodgkin	8 (18.6%)
Leucemia Mieloblástica Aguda	7 (16.3%)
Leucemia Linfoblástica Aguda	7 (16.3%)
Linfoma Hodgkin	1 (2.3%)
Leucemia Linfática Crónica	3 (7.0%)
Mieloma Múltiple	3 (7.0%)
Mieloma Múltiple	3 (7.0%)
Otras enfermedades	3 (7.0%)
Leucemia Mielomonocítica Crónica	2 (4.7%)
Linfoma Hodgkin	1 (2.3%)
TIPO DE DONANTE	
Donante no emparentado	28 (65.1%)
Donante emparentado	15 (34.9%)
DISPARIDAD DE HLA	
HLA-Idéntico	33 (76.7%)
1 Disparidad	8 (18.6%)
2 Disparidades	1 (2.3%)
Haploidéntico	1 (2.3%)
REGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO	
No mieloablatoivo	23 (53.5%)
Mieloablatoivo	20 (46.5%)

Tabla 2. Características episodio EICR.

NÚMERO ORGANOS	
1 Órgano	26 (60.5%)
2 Órganos	12 (27.9%)
3 Órganos	5 (11.6%)
DESGLASE POR ÓRGANOS	
Digestivo	36 (83.7%)
Cutáneo	26 (60.5%)
Hepático	8 (18.6%)
EICR CUTÁNEA	
Solo cutánea	9 (34.6%)
Cutánea + otro órgano	17 (65.4%)
Grado I	2 (7.7%)
Grado II	3 (11.5%)
Grado III	13 (50.0%)
Grado IV	8 (30.8%)
EICR DIGESTIVA	
Solo digestiva	17 (38.6%)
Digestiva + otro órgano	19 (43.2%)
Grado I	3 (8.3%)
Grado II	9 (25.0%)
Grado III	9 (25.0%)
Grado IV	15 (41.7%)
EICR HEPÁTICA	
Solo hepática	0 (0.0%)
Hepática + otro órgano	8 (18.2%)
Grado I	1 (12.5%)
Grado II	3 (37.5%)
Grado III	1 (12.5%)
Grado IV	3 (37.5%)
EICR GLOBAL	
Grado II	7 (16.3%)
Grado III	17 (39.5%)
Grado IV	20 (44.2%)

## CO-072

### INMUNOTERAPIA DEL MIELOMA MÚLTIPLE: MODIFICACIÓN GENÉTICA DE CÉLULAS T CON RECEPTORES ANTÍGENO QUIMÉRICOS ESPECÍFICOS FRENTE AL ANTÍGENO DE MADURACIÓN DE LA CÉLULA B

García Guerrero E.<sup>1</sup>, Gogishvili T.<sup>2</sup>, Danhof S.<sup>2</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>1</sup>, Einsele H.<sup>2</sup>, Hudecek M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla/Hospital Universitario Virgen Del Rocío,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Würzburg

**Introducción:** Recientemente, la transferencia adoptiva de células T genéticamente modificadas para expresar receptores de antígeno quiméricos (CAR) se ha convertido en un enfoque prometedor en la terapia del cáncer. El antígeno de maduración de células B (BCMA) es un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) que se expresa en células plasmáticas malignas. Constituye un objetivo atractivo para la inmunoterapia debido a la ausencia de expresión en tejidos normales, excepto células B diferenciadas. En este estudio, evaluamos la función de células T modificadas con dos CARs específicos frente a BCMA en modelos preclínicos, y estudiamos el efecto de la proteína soluble BCMA (sBCMA) en la función anti-mieloma de BCMA CARs.

**Métodos:** La expresión de BCMA se analizó en células plasmáticas de pacientes con MM (n=15), así como en células madre hematopoyéticas de individuos sanos mediante citometría de flujo. Los CARs específicos frente a BCMA se construyeron usando los dominios VH/VL de dos anticuerpos monoclonales, fusionados a dos espaciadores de distinta longitud y a un módulo de señalización de CD3 y 4-1BB. La transferencia génica lentiviral se realizó en células T CD4+ y CD8+ estimuladas con anti-CD3/CD28 (n=3). Las células T positivas al transgen CAR se enriquecieron usando el marcador de transducción EGFRt y se expandieron para análisis funcionales. Los niveles de BCMA soluble en suero de pacientes con MM se determinaron mediante ELISA.

**Resultados:** Confirmamos una expresión intensa de BCMA en células plasmáticas malignas de pacientes, mientras que demostramos ausencia de expresión de BCMA en células madre hematopoyéticas. Células T transducidas con BCMA CARs fueron purificadas y enriquecidas alcanzando una pureza >95%. Al comparar los dos espaciadores, determinamos que el espaciador de mayor longitud confiere una mayor funcionalidad a las células T BCMA CAR. Ensayos de funcionalidad mostraron que células T BCMA CAR presentan citotoxicidad específica frente a BCMA, usando células T no transducidas como control. Además, dichas células T modificadas presentan producción de citoquinas, así como proliferación frente a células diana BCMA+. Al estudiar el suero de pacientes con MM, determinamos presencia de proteína soluble BCMA, que además se correlacionaba positivamente con el estado de la enfermedad. Confirmamos que la presencia de proteína soluble BCMA no afecta la funcionalidad ni activación de nuestros BCMA CARs. Finalmente, verificamos un potente efecto anti-mieloma de dichos CARs en un modelo de ratón de xenoinjerto (NSG / MM1.S) donde la administración de una sola dosis de células T BCMA CAR conduce a una supervivencia global prolongada y libre de progresión.

**Conclusiones:** Células T BCMA CAR reconocen específicamente células de mieloma sin ser afectadas por la presencia de proteína soluble, por lo que la implementación de terapia con células T BCMA CAR constituye una modalidad segura y efectiva en el tratamiento de MM.

## CO-073

### INMUNOTERAPIA DIRIGIDA: ESTUDIO DE CAR-T FRENTE A BCMA PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Perez Amill L., Suñe G., Castella M., Urbano Ispizua A., Martín Antonio B.

Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Institut de Recerca Josep Carreras e Institut de Recerca Biomèdica Agustí Pi i Sunyer, Barcelona

**Introducción:** La inmunoterapia CAR (Chimeric Antigen Receptor), basada en la modificación de linfocitos T con un receptor frente a un antígeno expresado en la célula tumoral, ha revolucionado el concepto de tratamiento en neoplasias hematológicas. A pesar de su éxito, una proporción de los pacientes recaen donde se observa pérdida de expresión del antígeno diana. Además, una alta respuesta inflamatoria asociada a este procedimiento, denominada CRS (Cytokine Release Syndrome) complica este tratamiento. Nuestro grupo ha creado un CAR frente a

BCMA, antígeno expresado mayoritariamente en células de mieloma múltiple (MM). Nuestros datos de proteómica confirmados mediante microscopía de fluorescencia muestran que BCMA es transferido entre células y al medio extracelular mediante estructuras lipídicas. Por tanto, nuestra hipótesis es que las estatinas, por su actividad anti-inflamatoria y como inhibidoras de síntesis de lípidos disminuirán la CRS y evitarán la pérdida de expresión de BCMA, que implicará una menor dosis necesaria de células CAR-T sin disminuir la respuesta anti-MM y disminuyendo además la CRS

**Métodos:** El CAR-BCMA se ha clonado en un vector que codifica para: anti-BCMA-CD8a-41BB-CD3z. Para evaluar este CAR en células T, hemos realizado ELISAs y ensayos de citotoxicidad contra líneas de MM con alta (ARP1: 90%, U266: 100%) y baja (KMM1: 20%, RPMI: 30%) expresión de BCMA, y la línea K562 como control. Se ha analizado *in vitro* e *in vivo* la actividad anti-MM de la Fluvastatina, y su combinación *in vitro* con CAR-T frente a líneas de MM

**Resultados:** Ensayos de citotoxicidad a ratios 1:1 (células CAR-T:MM) mostraron la eficiencia de los CAR-T. Mientras que los linfocitos T no eliminaron las células de MM, los CAR-T a 48h eliminaron todas las células de MM en las líneas con alta expresión de BCMA (ARP1 y U266) ( $p < 0.0001$ ). En las líneas con poca expresión de BCMA (KMM1 y RPMI) solo se observó una disminución de un 20-30% respecto al control. Sin embargo, la adición de Fluvastatina consiguió una eliminación completa de la línea KMM1 tras una semana de tratamiento ( $p < 0.0001$ ). Aunque la adición de estatinas aumentó la actividad anti-MM, no amplió la liberación de citoquinas inflamatorias. Además, comprobamos *in vitro* e *in vivo* la actividad anti-MM de la fluvastatina al reducir la progresión de la enfermedad. Estudios *in vivo* en MM con estas células CAR y con la combinación de Fluvastatina se están llevando a cabo.

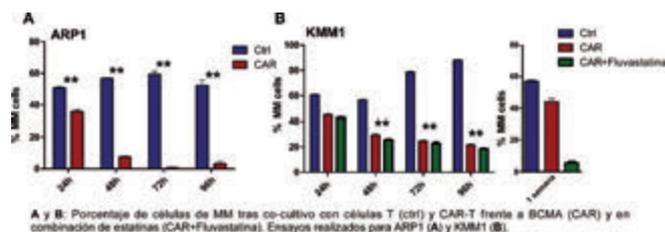


Figura 1.

**Conclusiones:** Nuestro sistema CAR-T-BCMA es eficaz frente a MM, indicando su posible uso en un posible ensayo clínico. El uso de estatinas como adyuvante puede comportar una mejoría del tratamiento en aquellos pacientes con poca expresión de BCMA.

## CO-074

### PRODUCCIÓN DE CÉLULAS NATURAL KILLER AUTÓLOGAS, ACTIVADAS Y EXPANDIDAS Y CÉLULAS NK-CAR COMO TRATAMIENTO PARA MIELOMA MÚLTIPLE

Leivas Aldea A.<sup>1</sup>, Guzmán A.<sup>2</sup>, Ramilo P.<sup>2</sup>, Panero I.<sup>2</sup>, Fernández L., Río P.<sup>3</sup>, Pérez Martínez A.<sup>4</sup>, Lahuerta J.J.<sup>2</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>, Valeri A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario 12 de Octubre / Unidad de investigación clínica de tumores hematológicos H12-CNIO Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, <sup>3</sup>Terapias innovadoras en el sistema hematopoyético, departamento de investigación básica, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas, CIEMAT, Madrid, España, <sup>4</sup>Servicio de Onco-Hematología pediátrica, Hospital La Paz, Madrid, España

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad incurable. Se necesitan estrategias terapéuticas capaces de erradicar el MM definitivamente. Nuestro grupo ha puesto a punto una nueva terapia celular con células (cls) NK autólogas activadas y expandidas (NKAEs), en pacientes con MM refractario observándose un efecto clínico relevante. El objetivo de este estudio fue mejorar la producción de células NKAe mediante modificación del método de expansión y la adición de un receptor quimérico antigénico (CAR) células NKAe-CAR.

**Métodos:** Se utilizaron muestras de sangre periférica (SP) de pacientes con MM y se obtuvieron NKAEs mediante cocultivo de las cls monoclonales de SP a una ratio 1:1,5 con las líneas celulares modificadas

K562-mb15-41BBL o K562 Cl9 mL21 (cedida por Dean Lee) previamente irradiada. Igualmente, se sonicaron las células K562 Cl.9 mL21 para cocultivo con las PBMCs sin irradiación. Se utilizó lenalidomida y pomalidomida para evaluar su efecto en la expansión de céls NK mediante adición al cultivo cada 7 días a una concentración de 5  $\mu$ M. El constructo para el receptor NKG2D-CAR fue cedido por Daniel J Powell. Este constructo está formado por el dominio extracelular del receptor NKG2D y el dominio intracelular de CD137 en tandem con CD3. La producción del lentivirus se realizó en células 293T, para posteriormente transducir las células NKAE. Mediante recuento con azul de tripan y caracterización por citometría de flujo se evaluó la producción de NKAEs y la eficiencia de transducción del receptor NKG2D-CAR.

**Resultados:** Se activó las NKs con las dos líneas utilizadas pero se obtuvo mayor número de NKAEs con la línea K562-mb15-41BBL que con la línea K562 Cl.9 mL21. Por el contrario, se obtuvo mayor pureza con las K562 Cl.9 mL21. Tras 10 días de cultivo con las K562 Cl.9 mL21 se obtuvo una pureza del 79,2% en NKAEs. Tras sonicación de la línea sin irradiación y cocultivo se obtuvo el mismo porcentaje de pureza o mayor (90%) en comparación con la línea irradiada con presencia de menor cantidad de restos celulares. La adición de los fármacos lenalidomida o pomalidomida produjo mayor expansión de NKAEs que mostraban un perfil más citotóxico en comparación con las NKAEs obtenidas sin fármacos con mayor expresión de receptores como NKG2D, NKp30, TRAIL y FasL. La transducción del receptor NKG2D-CAR a una MOI de 5, mostró una eficiencia del 23,15% tras un primer ciclo de transducción, y del 57% tras un segundo ciclo de transducción. A las 72 horas de la transducción se perdió un 35,2% de la expresión de NKG2D. En cambio, la transducción realizada en NKAEs previamente purificadas por sorting favoreció el proceso obteniéndose eficiencias de transducción mayores: 62,6% tras un primer ciclo de transducción, y 75,4% tras un segundo ciclo de transducción. Parte de la expresión se perdió 6 días tras la transducción pero se mantuvo en 43,55%.

**Conclusiones:** la producción de NKAEs puede ser mejorada para su uso a escala clínica. Los datos obtenidos sustentan la posibilidad de obtener NKAEs sin necesidad de irradiación de la línea celular. Asimismo, es posible obtener cels NKAE-CAR a partir de NKs primarias.

CD4<sup>+</sup>CAR-CD30<sup>+</sup>: 96.0 $\pm$ 3.2; T<sub>SCM</sub> CD8<sup>+</sup>CAR-CD30<sup>+</sup>: 109.0 $\pm$ 4.2). La efectividad antitumoral de las T<sub>SCM</sub> CAR-CD30 fue evaluada *in vitro* y se observó una elevada citotoxicidad específica frente a una línea tumoral de LACG CD30<sup>+</sup> (lisis tumoral a una ratio 1:1 de 92.6 $\pm$ 2.4% vs 0% con T<sub>SCM</sub> control). Además, las células T<sub>SCM</sub> CAR-CD30 secretaron IFN- $\gamma$  e IL-2 tras la estimulación con una línea tumoral de LACG (IFN- $\gamma$ : 126.6 $\pm$ 18.12 pg/ml vs 5.03 $\pm$ 0.16 pg/ml con la línea control CD30<sup>+</sup>; p=0.002; IL-2: 20.47 $\pm$ 2.3 pg/ml vs 4.06 $\pm$ 0.24 pg/ml con la línea control CD30<sup>+</sup>; p=0.002). Estos datos muestran la posibilidad de generar células T modificadas con un CAR-CD30 contra linfomas T CD30<sup>+</sup>. Las T<sub>SCM</sub> pueden ser transducidas de forma muy eficiente y expandidas *ex vivo* con el nuevo CAR-CD30, y presentan una potente eficacia antitumoral *in vitro* frente a células de linfoma T CD30<sup>+</sup>. Estos resultados establecen la base para una terapia con células T modificadas con CAR-CD30 para pacientes con linfoma de células T.

## CO-075

### GENERACIÓN DE CÉLULAS T DE MEMORIA STEM (TSCM) MODIFICADAS CON UN NUEVO RECEPTOR QUIMÉRICO CD30-ESPECÍFICO (CAR-CD30) PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE CÉLULAS T

Escribà Garcia L.<sup>1</sup>, Alvarez Fernández C.<sup>1</sup>, Wegner J.<sup>2</sup>, Rydzek J.<sup>2</sup>, Tellez Gabriel M.<sup>1</sup>, Einsele H.<sup>2</sup>, Sierra J.<sup>1</sup>, Hudecek M.<sup>2</sup>, Briones J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España., <sup>2</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Alemania

El linfoma de células T periférico (LTP) es la variante más agresiva del linfoma no Hodgkin y presenta un pronóstico muy desfavorable. Estas características, junto con la baja eficacia de los tratamientos actuales, hacen imprescindible el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. La inmunoterapia adoptiva con células T-CAR dirigido contra CD19 ha demostrado un gran potencial en neoplasias linfoides B. El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) y otros subtipos de LTP expresan el receptor CD30 que, aunque también se puede expresar en células T activadas, no se encuentra en otros tejidos sanos. El receptor CD30 es la diana terapéutica de fármacos de nueva generación como el brentuximab-vedotin, un anticuerpo anti-CD30 conjugado que ha mostrado una eficacia moderada en pacientes con LTP. Con el objetivo de mejorar la terapia basada en la diana CD30, hemos generado un CAR-CD30 que no se ve afectado por la proteína CD30 soluble, evitando el bloqueo del CAR-CD30 *in vivo*. Además, hemos generado un subtipo de células T, las células T de memoria stem (T<sub>SCM</sub>), que presentan una mayor capacidad antitumoral. Las células T<sub>SCM</sub> se generaron con IL-7, IL-15 e IL-21 y fueron transducidas con el CAR-CD30 de segunda generación (coestimulado con 4-1BB). Tras 10 días de cultivo, la población de células T mayoritaria correspondía a las células T<sub>SCM</sub> (84 $\pm$ 3.1% del total) y presentaron una expresión del CAR-CD30 de 76.9 $\pm$ 1.0% en T<sub>SCM</sub> CD4<sup>+</sup> y 77.3 $\pm$ 2.0% en T<sub>SCM</sub> CD8<sup>+</sup>. Aunque la expresión de CD30 se detectó en una fracción de células T activadas (células T CD4<sup>+</sup>: 32.4 $\pm$ 2.1%; células T CD8<sup>+</sup>: 59 $\pm$ 4.3%), la transducción de las T<sub>SCM</sub> con el CAR-CD30 no comprometió su expansión *ex vivo* (valor absoluto de expansión: T<sub>SCM</sub>

# Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

## CO-076

**LA PROBABILIDAD DE LLEGAR A TRASPLANTE ALOGÉNICO DESDE SU INDICACION ES SIMILAR SE DISPONGA O NO DE HERMANO HISTOCOMPATIBLE: EVALUACION DE UNA ESTRATEGIA DE SELECCIÓN BASADA EN LA UTILIZACION PREFERENTE DE DONANTE NO EMPARENTADO (DNE) COMO FUENTE ALTERNATIVA DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS (PH)**

Márquez Malaver F.J., Rodríguez Torres N., Caballero Velázquez T., Escamilla Gómez V., Calderon Cabrera C., Falantes González J., Rodríguez Arbolí E., Espigado Tocino I., Pérez Simón J.A.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain.

**Introducción:** La amplia disponibilidad de fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticos (PH) permite en la actualidad llevar a trasplante a la mayoría de pacientes que lo precisan; sin embargo, la selección del mejor donante en pacientes que no disponen de un donante HLA-idéntico es compleja y controvertida. Cuando no se dispone de un donante histocompatible, ya sea emparentado o no (DNE), las opciones incluyen: DNE 7/8, unidad de SCU o trasplante haploidéntico. La elección en la actualidad depende fundamentalmente de la experiencia de cada centro, ya que no existen evidencias firmes sobre la superioridad de una alternativa frente a otra. En el presente estudio analizamos la estrategia establecida en nuestro centro desde la indicación de trasplante alogénico (intención de tratamiento) en pacientes con LMA.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de adultos con LMA, referidos por primera vez y consecutivamente al Comité de Trasplante de nuestro centro, desde Enero/2011 a Febrero/2017, a los que se les indicó la realización de un alo-TPH. La intención de tratamiento (ITT) en aquellos pacientes que no disponían de un familiar HLA idéntico en el momento de su presentación al comité fue, en primer lugar, la búsqueda de un DNE 8/8, y en segundo un DNE 7/8 en HLA-A, B, C y DRB1 por alta resolución. En el análisis multivariante se incluyeron la edad, la ITT y el estatus de la enfermedad en el momento de la consideración de la indicación de trasplante.

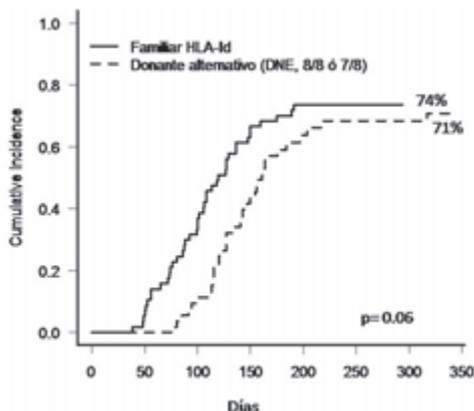


Figura 1.

**Resultados:** Las características de los pacientes se incluyen en la tabla 1-A. En 57 de los 113 pacientes se planteó un alo-TPH de hermano HLA-idéntico, mientras que en 56 la ITT fue la realización de un alo-TPH de DNE al no disponer de familiar histocompatible. Treinta pacientes (26.5%) no llegaron a trasplante (tabla 1-B). La probabilidad de llegar a alo-TPH fue del 74% vs 71% para los pacientes que disponían o no de familiar HLA-idéntico en el momento de su aceptación para trasplante (p=0.06), Fig-1, si bien el tiempo hasta el trasplante fue más corto para los primeros (100 vs 136 días, p<0.001). En el análisis multivariante únicamente el estado de la enfermedad en el momento de la aceptación para trasplante influyó en la probabilidad de llegar o no al mismo (sHR=0.59, p=0.042, para estado diferente de CR1) (fig 2). La SG a 3 años desde la aceptación para trasplante (ITT) fue del 35% (28% vs 41% para los que disponían de un familiar HLA idéntico o no, respectivamente; p=0.39), mientras que la SG desde el trasplante fue del 46% (46% vs 54% para los pacientes que recibieron un alo-TPH de familiar HLA-idéntico vs DNE, respectivamente; p=0.46).

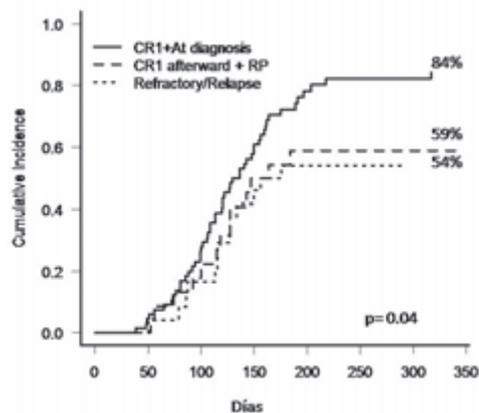


Figura 2.

Tabla 1-A. Características de toda la serie.

	INTENCIÓN DE TRATAMIENTO		p
	Familiar HLA-Id (n= 57)	Donante alternativo (DNE, 8/8 ó 7/8) (n= 56)	
Edad, Media (SD)	45.7 (13)	43.2 (14)	0.33
Diagnóstico (Subtipo LMA -WHO-1)			
- AML w t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	-	1 (1.8%)	
- AML with inv(16)(p13.3;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	-	1 (1.8%)	
- Acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	-	1 (1.8%)	
- AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2D	1 (1.8%)	-	
- AML w myelodysplasia related changes (w/o previous MDS or MP/MDS)	13 (22.8%)	12 (21.4%)	
- AML with minimal differentiation (M0)	3 (5.3%)	-	
- AML without maturation (M1)	1 (1.8%)	3 (5.4%)	0.23
- AML with maturation (M2)	4 (7%)	4 (7.3%)	
- Acute myelomonocytic leukemia (M4)	4 (7%)	11 (20.0%)	
- Acute monoblastic and monocytic leukemia (M5)	7 (12.3%)	7 (12.5%)	
- Acute erythroid leukemia (M6)	4 (7%)	3 (5.4%)	
- Acute megakaryoblastic leukemia (M7)	1 (1.8%)	-	
- Therapy related myeloid neoplasm (not Secondary AML)	3 (5.3%)	5 (8.9%)	
- AML with gene mutations: FLT3, DNMT3A, IDH1, IDH2, NPM1, NRAS, RAS, WT1, NRAS, NRAS	10 (18.3%)	7 (12.5%)	
- Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS	-	1 (1.8%)	
Clasificación de riesgo:			
- B. Intermedio	12 (21.3%)	7 (12.5%)	0.22
- Alto riesgo	45 (78.9%)	49 (87.5%)	
Situación en el momento del establecimiento de la indicación de alo-TPH:			
- Al diagnóstico, antes de evaluación de la respuesta	11 (19.3%)	13 (23.2%)	
- 1ª RC (durante 1ª Inducción o consolidación)	27 (47.4%)	15 (26.8%)	
- 1ª RC posterior, incluyendo 2ª línea de tratamiento	5 (8.8%)	8 (14.3%)	
- 2ª RC	1 (1.8%)	5 (8.9%)	0.14
- Remisión Parcial	2 (3.5%)	2 (3.6%)	
- Enfermedad Refractaria	6 (10.5%)	3 (5.4%)	
- Enfermedad en Recidiva	5 (8.8%)	10 (17.9%)	
Pacientes que no llegan a trasplante	15 (26.3%)	15 (26.8%)	0.95
<b>Tabla 1-B. Características de los pacientes que no llegan a trasplante.</b>	n= 15	n= 15	
Causa de no trasplante:			
- Comorbilidad/complicaciones	4 (27%)	6 (40%)	0.43
- Refractoriedad/Quimiorresistencia a tratamiento	11 (73%)	9 (60%)	
Situación en el momento del establecimiento de la indicación de alo-TPH:			
- Al diagnóstico, antes de evaluación de la respuesta	-	-	
- 1ª RC (durante 1ª Inducción o consolidación)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	
- 1ª RC posterior, incluyendo 2ª línea de tratamiento	4 (26.7%)	2 (13.3%)	
- 2ª RC	2 (13.3%)	4 (26.7%)	0.48
- Remisión Parcial	-	2 (13.3%)	
- Enfermedad Refractaria	-	1 (6.7%)	
- Enfermedad en Recidiva	4 (26.7%)	1 (6.7%)	
	1 (20%)	1 (20%)	

**Conclusiones:** En nuestro estudio, el algoritmo de selección de donante alternativo basado en la indicación de trasplante de DNE 8/8 ó 7/8 en pacientes que no disponen de familiar HLA idéntico, no disminuyó la probabilidad de llegar al trasplante ni la supervivencia a los 3 años con respecto a los pacientes que sí disponían de donante hermano HLA-idéntico, si bien en éstos el tiempo al trasplante fue inferior.

## CO-077

### DEPLECIÓN DE CD45 RA COMO PLATAFORMA DE TRASPLANTE ALOGÉNICO HLA-IDÉNTICO

Molina B., González Vicent M., Soques E., Gálvez E., Sebastián E., Sevilla J., Merino E., Díaz M.Á.

H. Niño Jesús (Madrid)

**Introducción:** En el trasplante hematopoyético, los linfocitos T del inóculo ocupan un papel determinante al promover la hematopoyesis, transferir inmunidad a patógenos y ejercer como mediadores del efecto injerto contra leucemia (EICL). Sin embargo, también son responsables de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), principal causa de morbilidad posttrasplante. La depleción de linfocitos CD45 RA, al eliminar los linfocitos T naive del inóculo, tiene como objetivo conservar el EICL sin producir EICH.

**Métodos:** Desde Abril de 2016 a Abril de 2017, se han sometido a un trasplante alogénico de donante HLA idéntico utilizando sangre periférica con depleción CD45 RA 7 pacientes (4 niños y 3 niñas), con una mediana de edad de 7 años. La indicación de trasplante fue: aplasia medular, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T), citopenia refractaria, Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) refractaria, Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en 2ª remisión completa (dos casos) y mielofibrosis. El donante era familiar en 3 casos y no emparentado en 4. El régimen de acondicionamiento fue fludarabina, busulfán y tiotepa en todos los casos. La mediana de células CD34+ infundidas fue 5,14x10<sup>6</sup>/Kg. Como profilaxis de EICH se utilizó ciclosporina que se retiró precozmente, antes del día +30. En el día +15 y +30 se realizaba una infusión programada de 1x10<sup>6</sup>/Kg linfocitos CD45RA-.

**Resultados:** Todos los pacientes injertaron con una mediana de injerto leucocitario (>0,5x10<sup>9</sup>/L) y plaquetar (>20x10<sup>9</sup>/L) de 12 y 8 días, respectivamente. Ningún paciente ha desarrollado EICH aguda ni crónica hasta el momento. No hay ningún caso de mortalidad tóxica. Sólo una paciente ha desarrollado una LMA secundaria y se ha rescatado con un segundo trasplante alogénico. La supervivencia libre de eventos (SLE) es del 80±17% con una mediana de seguimiento de 9 meses. En la actualidad los 7 pacientes están vivos y sin enfermedad.

**Conclusiones:** El trasplante alogénico con depleción de linfocitos CD45 RA, es una estrategia prometedora para el tratamiento de enfermedades hematológicas, con una baja incidencia de EICH, pero conservando el EICL mediante la infusión de linfocitos del donante CD45 RA-.

tabla 2, observando un incremento significativo de las respuestas completas en el día +100 con respecto a la respuesta preTASPE (p=0,009). Con una mediana de seguimiento de 44 meses, la SLP del subgrupo de 65-70 años no se ha alcanzado mientras que en el subgrupo de 70-74 años ha sido de 43 meses sin observarse diferencias significativas entre ambos subgrupos (Gráfico 1). Los efectos secundarios grado 3-4 más frecuentes del TASPE fueron: mucositis 37,5%, sepsis 12,5% sin diferencias significativas entre los dos subgrupos. La mortalidad relacionada con TASPE a los 3 meses fue del 0% en los dos subgrupos.

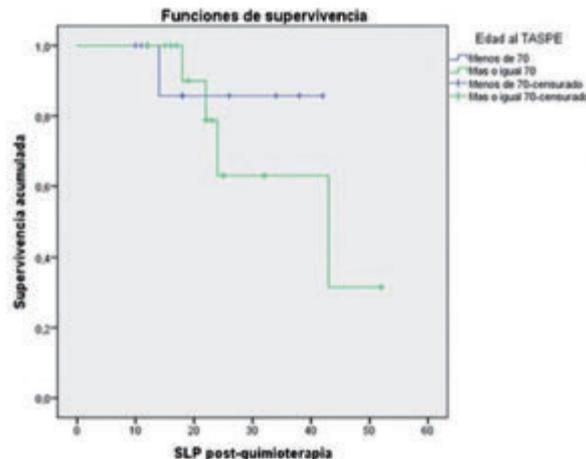


Figura 1. Supervivencia Libre de Progresión post-quimioterapia según subgrupo de edades.

**CO-078**

**TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES DE 65-75 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE EFICACIA Y MORBIMORTALIDAD**

Cabañas Perianes V.<sup>1</sup>, Ortiz Cascales M.<sup>2</sup>, Moreno Belmonte M.J.<sup>1</sup>, Sanchez Salinas A.<sup>1</sup>, Moya Arnao M.<sup>1</sup>, Monserrat Coll J.<sup>1</sup>, Martinez Marin A.<sup>1</sup>, Fernandez Poveda E.<sup>1</sup>, Navarro Almenzar B.<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M.<sup>1</sup>, Minguela Puras A.<sup>1</sup>, Garcia Hernandez A.M.<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M.<sup>1</sup>, Perez López R.<sup>1</sup>, Salido Fierrez E.<sup>1</sup>, Cerezo Manchado J.J.<sup>1</sup>, Garcia Candel F.<sup>1</sup>, Melero Amor A.<sup>3</sup>, Romero M.J.<sup>4</sup>, Martínez García A.B.<sup>5</sup>, Moraleda Jimenez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca, <sup>2</sup>Universidad De Murcia, <sup>3</sup>Hospital Los Arcos, <sup>4</sup>Hospital Rafael Mendez, <sup>5</sup>Hospital Santa Lucía

**Introducción:** La triple terapia incluyendo bortezomib e inmunomodulador con el posterior trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos (TASPE) con melfalán constituye el tratamiento estándar de primera línea para pacientes con Mieloma Múltiple sintomático de nuevo diagnóstico (MMND) menores de 65 años. En pacientes mayores de 65 años los tratamientos de inducción aprobados por la Agencia Española del Medicamento incluyen: Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP) con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 21,7 meses y lenalidomida-dexametasona (Rd) con una SLP de 25,5 meses. Recientes publicaciones con subanálisis de TASPE en este subgrupo de población ponen de manifiesto el probable beneficio de la triple terapia y TASPE en pacientes mayores con buena situación basal y pocas comorbilidades. Nuestro objetivo fue analizar de forma retrospectiva los resultados de los TASPE realizados en la población mayor de 65 años en nuestro centro desde 2010 a 2016 (72 meses) de forma estratificada (65-69 años y 70-75 años).

**Pacientes:** 24 pacientes fueron sometidos a tratamiento de inducción de primera línea y posterior TASPE: menores de 70 años (n=10) y subgrupo de 70-74 años (n=14). Para el acondicionamiento (mg/m<sup>2</sup>) se usaron dosis ajustadas a factores de riesgo y comorbilidades: melfalán 200 (41,7%), melfalán 140 (20,8%), melfalán 100 (8,3%) melfalán 70 (16,7%), BuMel (4,2%), BorMel (8,4%).

**Resultados:** La mediana de edad en el momento del TASPE fue de 70,5 años (rango 65-74). Las características basales de los pacientes pueden observarse en la tabla 1, destacando que todos los pacientes presentaron un ECOG ≤1. Los tratamientos empleados en la inducción fueron triple terapia: PAD, VCD o VRD (58,2%), Bortezomib-dexametasona (16,7%) Rd (16,7%) VMP (4,2%) y VBCMP/VBAD (4,2%). La respuesta global preTASPE fue del 95,8% (RC estricta 4,2% RC 33,3% MBRP 25% y RP 33,3%). No encontramos diferencias en las respuestas preTASPE entre ambos subgrupos. No hubo diferencias en la mediana de tiempo para el injerto de plaquetas, RAN y leucocitos (10 versus 11,5 días) entre ambos subgrupos de edad. Las respuestas pos-TASPE se pueden observar en la

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Sexo	Varón	11 (45,8%)
	Mujer	13 (54,2%)
Tipo de Componente M	IgG	10 (41,7%)
	IgA	8 (33,3%)
	Cadenas ligeras	4 (16,6%)
	Otros	2 (8,4%)
Bence Jones	Positivo	18 (75%)
	Negativo	6 (25%)
Clasificación Durie Salmon	I	3 (12,5%)
	II	3 (12,5%)
	III	18 (75%)
Clasificación ISS	I	9 (37,5%)
	II	9 (37,5%)
	III	6 (25%)
Citogenética de alto riesgo	Si	10 (41,7%)
	No	14 (58,3%)
ECOG	0	18 (66,7%)
	1	8 (33,3%)
Comorbilidades	FRCV	17 (70,8%)
	Patología cardíaca	4 (16,7%)
	Antecedentes de neumopatía	3 (12,5%)
	Antecedentes de neoplasia	3 (12,5%)
	Ictus	3 (12,5%)

Tabla 2. Respuestas post-taspe estratificadas por subgrupo.

EDAD	RESPUESTA AL TRASPLANTE				
	COMPLETA ERICTA	COMPLETA	MBRP	PARCIAL	NULA
65-69	1 (10%)	6 (60%)	0	3 (30%)	0
70-75	1 (7,1%)	8 (57,1%)	1 (7,1%)	4 (28,6%)	0

**Conclusiones:** Con nuestro estudio concluimos que la edad cronológica no es justificación suficiente para considerar a un paciente con MMND candidato a TASPE y si la edad biológica considerando su situación basal y comorbilidades, si bien es necesario ampliar el margen de edad en ensayos clínicos de pacientes candidatos a TASPE para demostrar esta ventaja con respecto a los tratamientos actuales.

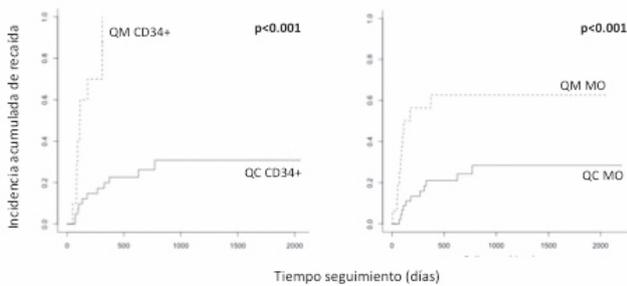
CO-079

**LA DETERMINACIÓN DEL QUIMERISMO EN MO Y CD34 ES UN IMPORTANTE FACTOR PRONÓSTICO DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Martinez Laperche C., Pozas J., Kwon M., Pérez Corral A.M., Bastos M., Suárez J., Chicano M., Carbonell D., Anguita J., Gayoso J., Díez Martín J.L., Buno I.

H.G.U.Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Gregorio Marañón

**Introducción:** Una de las complicaciones más frecuentes en la leucemia mieloide aguda (LMA) es la recaída después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). La monitorización de la enfermedad mínima residual (EMR) antes y después del trasplante, junto con el seguimiento cuantitativo del quimerismo en médula ósea (MO) y CD34+, pueden identificar a aquellos pacientes que tienen un elevado riesgo de recaída y por lo tanto, una menor supervivencia. El objetivo de este estudio sería relacionar la determinación de la EMR (pre y post alo-TPH) y el quimerismo en MO y en células CD34 con la progresión/recaída de la enfermedad y la supervivencia global (SG) de los pacientes.



Incidencia acumulada de recaída en función de la determinación de quimerismo en CD34 (antes del día 50) y de la médula ósea (antes del día 90).

Figura 1.

Tabla 1.

	IAR		SG	
	HR	p	HR	p
Edad (<math>\leq 63</math>, mediana)	1.6	0.28	1.9	0.14
Sexo (mujer vs. hombre)	0.49	0.49	0.9	0.73
Cariotipo (CC vs. CN)	0.82	0.37	1.3	0.56
Mutación FLT3-ITD	1	0.32	0.67	0.39
Mutación NPM1	1.05	0.94	1.3	0.6
Remisión (RP vs. RC)	2.25	0.13	2.4	0.07
Sexo donante (mujer vs. hombre)	0.34	0.56	1.1	0.74
Tipo TPH (Haplo vs. HLA-identico)	1.1	0.5	1.2	0.71
Fuente de progenitores (MP vs. MD)	0.92	0.63	1.3	0.52
Acondicionamiento (Miel vs. ablativo)	0.28	0.6	0.5	0.2
EMR global pre-TPH (MO)	4.6	0.03	1.9	0.14
EMR pre-TPH (EMR MO)	2.94	0.09	2.4	0.04
EMR pre-TPH (PCR, MO)	8.04	<math><0.001</math>	1.48	0.37
EMR pre-TPH (PCR, SP)	5.76	0.02	3.1	0.03
Quim. en MO (QM vs. QC <math><90</math> días)	9.46	<math><0.001</math>	3.3	<math><0.001</math>
Quim. en CD34 (QM vs. QC <math><50</math> días)	18	<math><0.001</math>	8.1	<math><0.001</math>
EMR post-TPH <math><30</math> (PCR, MO)	6.04	0.03	1.8	0.25
EMR post-TPH <math><30</math> (PCR, SP)	9.92	<math><0.001</math>	1.9	0.17

Tabla 1. Análisis univariante de variables clínicas, EMR y quimerismo y su influencia en la incidencia acumulada de recaída (IAR) y en la supervivencia global (SG).

	IAR		SG	
	HR	p	HR	p
EMR global pre-TPH (MO)	2.1	0.49	2.5	0.15
EMR pre-TPH (PCR, MO)	1.1	0.93	NA	NA
EMR pre-TPH (PCR, SP)	3.3	0.4	3.9	0.3
Quimerismo en MO (QM vs. QC <math><90</math> días)	4.6	<math><0.001</math>	6.1	0.001
Quimerismo en CD34 (QM vs. QC <math><50</math> días)	4.5	0.03	16.8	0.002
EMR post-TPH <math><30</math> (PCR, MO)	1.8	0.49	NA	NA
EMR post-TPH <math><30</math> (PCR, SP)	1.3	0.7	NA	NA

Tabla 2. Análisis multivariante de la influencia sobre la IAR y la SG de las variables seleccionadas (<math>p<0.05</math>) en el análisis univariante.

**Material y Métodos:** Se han seleccionado 62 pacientes con LMA que recibieron un alo-TPH. La determinación de la EMR se ha realizado antes del TPH y en el día +30 del alo-TPH mediante citometría de flujo multiparámetrotrica (CMF) en MO y/o PCR cuantitativa tiempo real en MO y SP de *WT1*, *NPM1*, *AML1-ETO* o *CBFB-MYH11*. La determinación de quimerismo en MO y CD34 se ha realizado mediante PCR-STR (Amp-FISTR SGM plus, *Life Technologies*). El estudio univariante y multivariante (variables  $p<0.05$  del univariante) se realizó mediante regresión de COX.

**Resultados:** La asociación entre la incidencia acumulada de recaída (IAR) y la SG con las variables clínico-biológicas habituales, la EMR antes y después del alo-TPH y el quimerismo en MO Y CD34 se muestra en la Tabla 1. Los pacientes que presentan EMR en MO y SP previo al alo-TPH y en el día +30 y quimerismo mixto (QM) en MO y CD34+ tuvieron una mayor IAR con diferencias estadísticamente significativas. El análisis multivariante seleccionó únicamente el QM en MO y en CD34 como variables con valor pronóstico independiente asociadas con una mayor IAR y una menor SG (Tabla 2, Figura 1).

**Conclusiones:** La determinación de quimerismo en MO y CD34 durante los primeros 3 meses del alo-TPH es un factor pronóstico independiente con mayor IAR y menor SG. Estos resultados se podrían utilizar para optimizar manejo terapéutico precoz (modulación de la inmunosupresión, infusión linfocitos T, inhibidores *FLT3*, etc.) de estos pacientes.

CO-080

**TRASPLANTE ALOGÉNICO EN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS FILADELFIA NEGATIVOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Avenidaño Pita A.<sup>1</sup>, Martín Centellas A.<sup>1</sup>, Rivera Delgado D.<sup>1</sup>, Carrillo Checa J.<sup>1</sup>, Veiga Vaz Á.<sup>2</sup>, Arratibel Zalacain N.<sup>1</sup>, Baile Gonzalez M.<sup>1</sup>, Pérez López E.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>, Redondo Guijo A.M.<sup>1</sup>, Cabrero Calvo M.<sup>1</sup>, Caballero Barrigon M<sup>a</sup>D.<sup>1</sup>, Martín López A.Á.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) sigue siendo actualmente la única opción terapéutica curativa en el caso de pacientes con síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPc) filadelfia negativos de alto riesgo.

**Pacientes y Métodos:** De los 867 pacientes sometidos a TAPH en nuestro centro, 21 (2.42%) eran SMPc distintos a LMC. Se analizaron retrospectivamente este subgrupo de pacientes: 8 mielofibrosis (MF) primarias (38.1%), 11 MF secundarias (52.4%) y 2 SMPc diferentes a MF (1 SMP JAK2+ y 1 SMD/SMP JAK2+ con fibrosis).

Tabla 1.

Características clínicas y biológicas (N=21)	N (%)	Mediana, rango
Edad (años)		60 (29-68)
Sexo		
- Varón	11 (52.4)	
- Mujer	10 (47.6)	
Enfermedad al diagnóstico		
- Mielofibrosis primaria	8 (38.1)	
- Mielofibrosis secundaria	11 (52.4)	
Post-PV	6 (28.6)	
Post-TE	4 (19)	
Post otro SMP	1 (4.8)	
- Otros SMP	2 (9.5)	
Evolución a LMA pre-TAPH	5 (23.8)	
Tiempo de evolución a LMA (meses)		8.8 (2.7-117.2)
Alteraciones citogenéticas		
- Sí	5 (23.8)	
- No	7 (33.3)	
- No mitosis	6 (28.6)	
- No analizable	3 (14.3)	
Mutaciones drivers (N=18)		
- JAK2+	13 (72.2)	
- CALR	2 (11.1)	
- MPL	2 (11.1)	
- Triple negativo	1 (5.6)	
Grado de fibrosis (N=18)		
- MF1	5 (27.8)	
- MF2	8 (44.4)	
- MF3	5 (27.8)	
IPSS (N=18)		
- Bajo/intermedio-1	4 (22.2)	
- Intermedio -2/alto	14 (77.8)	
DIPSS-plus (N=18)		
- Bajo/intermedio-1	3 (16.7)	
- Intermedio -2/alto	15 (83.3)	
Líneas de tratamiento pre TAPH		1 (0-4)
Tratamientos previos		
- Hidroxiurea	9 (42.9)	
- Esplenectomía	4 (19)	
- AntiJAK2	11 (52.4)	
- QT intensiva LMA	6 (28.6)	
- Trasplante previo (no alogénico)	2 (9.5)	

**Resultados:** Las características clínicas y biológicas de los pacientes se detallan en la tabla 1. Los datos del TAPH, del injerto y quimerismo se especifican en la tabla 2. Respecto a las complicaciones asociadas al tras-

plante: el 71.4% de los pacientes presentaron mucositis (40% grado I, 46,7% grado II, 13,3% grado III), el 23.8% reactivaron CMV (ninguno caso enfermedad por CMV), el 9.5% cistitis hemorrágica (grado I el 4,8% y grado II el otro 4,8%), un paciente (4.8%) fue diagnosticado de síndrome de obstrucción sinusoidal, y ninguno presentó MAT asociada al trasplante. Un total de 16 pacientes (76.2%) desarrollaron EICH aguda (un 81.3% grados I-II), siendo la mediana de aparición de 26 días (15-141), y 9 (42.9%) EICH crónico (55.6% extenso) con una mediana de presentación de 176 días (120-566). En el día +100 post-TAPH, 17 pacientes (80.9%) alcanzaron remisión completa (RC) (2 con EMR negativa al tratarse de LMA post MF), 2 de ellos se encontraban en recaída (9.5%) y 1 con reconstitución autóloga (4.8%), siendo el caso restante (4.8%) no evaluable por exitus precoz (<30 días post TAPH). De los 20 pacientes analizables, 6 (28.6%) presentaron recaída tras una mediana de 150 días (53-2295) desde el TAPH. En cuatro de ellos, el manejo de la recaída se realizó modulando el tratamiento inmunosupresor +/- infusión linfocitos donante (ILD) +/- 5-Azacitidina (en dos casos con EMR +), logrando RC y quimerismo completo. En el momento del último seguimiento, 13 pacientes (61,9%) permanecían vivos, 11 en RC y 2 con enfermedad activa, y 8 (38,1%) habían fallecido, siendo las causas de muerte las siguientes: recaída en 1 caso (4.8%), infección en 5 (23.8%), sangrado en 1 (4.8%) y la restante (4.8%) por otras causas (fallo hepático). De los 7 pacientes que murieron por causas diferentes a recaída, 5 estaban en RC, 1 con EMR+ y el último falleció antes de que la respuesta fuera evaluable, siendo por tanto la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) de nuestra serie de 6 casos (28.6%). Con una mediana de seguimiento de 14 meses (1-120), la supervivencia global (SG) fue del 66,3% al año y del 59% a los 2 años. En cuanto a la supervivencia libre de evento (SLE), fue del 61,9% al año y del 55% a los 2 años, con una mediana de 76,5 meses (0-166).

Tabla 2.

Datos del TAPH, injerto y quimerismo (N=23)	N (%)	Mediana, rango
Edad al TAPH (años)		61 (30-69)
Situación al TAPH		
- RC	1 (4.8)	
- RP	5 (23.8)	
- Mejoría clínica	3 (14.3)	
- Enfermedad activa	8 (38.1)	
- Progresión	4 (19.0)	
Fuente de progenitores SP	21 (100)	
Número de CD34+ (10 <sup>6</sup> /kg)	6.59	
Tipo de donante		
- DE	15 (71.4)	
- DNE	4 (19)	
- Haplodérmico	2 (9.5)	
Mediana edad donante (años)		51 (30-65)
Acondicionamiento		
- Mieloablativo	5 (23.8)	
- Intensidad Reducida	16 (76.2)	
Status CMV		
- +/-	16 (76.2)	
- -/+	4 (19)	
- -/-	1 (4.8)	
ABO		
- Isogrupo	15 (71.4)	
- Incompatibilidad mayor	2 (9.5)	
- Incompatibilidad menor	1 (4.8)	
- Bidireccional	3 (14.3)	
Injerto neutrófilos (>500)		
- SI	19 (90.5)	
- No analizable	2 (9.5)	
Mediana injerto neutrófilos (días)		19 (12-28)
Injerto plaquetas (>20.000)		
- SI	19 (90.5)	
- No analizable	2 (9.5)	
Injerto plaquetas (>50.000)		
- SI	17 (81)	
- No	2 (9.5)	
- No analizable	2 (9.5)	
Mediana injerto plaquetas (días)		16 (10-46)
Quimerismo completo MD	19 (90.5)	55 (20-225)
Quimerismo completo SP		
- Fracción CD15+	19 (90.5)	23 (20-190)
- Fracción CD3+	18 (85.7)	141 (21-747)

**Conclusiones:** Los resultados de nuestra serie, que incluye pacientes con NMPc de alto riesgo, avalan el poder curativo del TAPH en estas patologías.

## CO-081

### ENSAYO CLÍNICO EUROPEAN MYELOMA NETWORK FASE I (ALLO-EMN) DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) DE ALTO RIESGO

Calderón Cabrera C.<sup>1</sup>, Caballero Velázquez T.<sup>2</sup>, López Corral L.<sup>3</sup>,

Mateos M.V.<sup>3</sup>, Márquez Malaver F.<sup>2</sup>, Cabrero M.<sup>3</sup>, Martín Sánchez J.<sup>2</sup>, Pérez E.<sup>3</sup>, Martino Galiana ML<sup>2</sup>, Espigado Tocino I.<sup>2</sup>, Martín A.Á.<sup>3</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla / CSIC / Universidad de Sevilla, <sup>2</sup>UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla / CSIC / Universidad de Sevilla, Sevilla, <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca

**Introducción:** El uso de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) ha disminuido la mortalidad no relacionada con recaída (MnRR) en pacientes con MM, probablemente a expensas de un mayor riesgo de recaída. Por otra parte, la enfermedad injerto contra huésped (EICH) constituye la principal causa de morbimortalidad postrasplante. De acuerdo con estudios preclínicos, la combinación sirolimus (Siro) + bortezomib (Bz) tiene un efecto sinérgico y podría ser óptima para la profilaxis de EICH. Con estos antecedentes, planteamos la intensificación del RIC añadiendo Bz para aumentar la eficacia antitumoral del acondicionamiento y el uso de Siro/Bz/tacrolimus (Tk) como profilaxis de EICH en un ensayo fase I.

**Métodos:** Los pacientes recibieron RIC basado en FluMel más Bz (días -9 y -2). La profilaxis de EICH consistió en Bz 1.3mg/m<sup>2</sup> (d+1, +4 y +7), Siro desde día -5 y Tk desde el día -3 (salvo los 5 primeros pacientes que no recibieron Tk). Los criterios de seguridad del fase I se valoraron en términos de injerto, incidencia de neuropatía y de toxicidad gastrointestinal atribuidas a Bz. La eficacia del procedimiento se evaluó en términos de incidencia de EICHa. Se llevaron a cabo estudios de subpoblaciones mieloides de células dendríticas y linfocitos T, B y células NK a días +100, +180, +270 y +365.

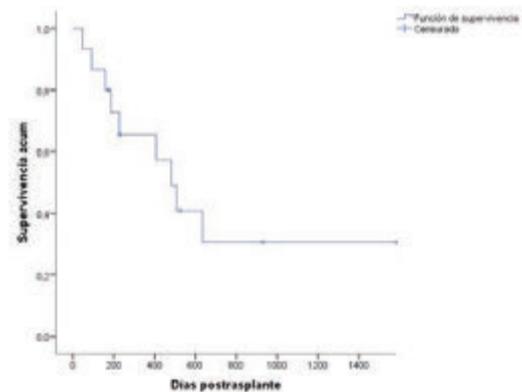


Figura 1. Curva de supervivencia libre de progresión.

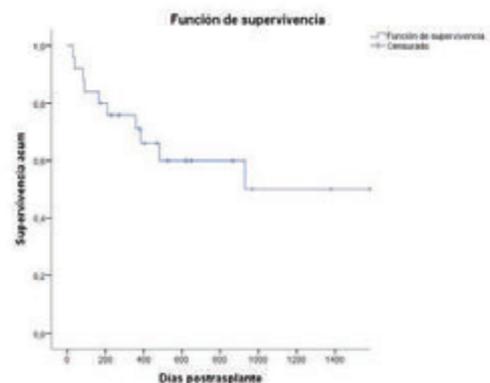


Figura 2. Curva de supervivencia global.

**Resultados:** Se incluyeron 25 pacientes. La mediana de líneas de tratamientos previos fue de 3 (1-8). Dieciocho (72%) habían recibido trasplante autólogo previo. Doce presentaban enfermedad extramedular al diagnóstico. Veintitrés recibieron progenitores de sangre periférica, de ellos 6 de donante no emparentado. Únicamente 7 se trasplantaron en remisión completa (RC), de ellos 2 corresponden a leucemia de células

plasmáticas y los 5 restantes recibieron 2-5 líneas previas. Otras características así como la toxicidad del procedimiento se en la tabla 1. No se reportaron SAEs relacionados con la medicación. Con la combinación Siro/Bz/Tk solo dos pacientes presentaron EICHa grado 3 para una incidencia acumulada de grados 2-4 del 43%. De los 21 pacientes analizables a día +100, 14 están en RC (67%), 1 en muy buena respuesta parcial (4%) y 4 (19%) en RP. La MnRR fue de 16%. La mortalidad relacionada con recaída del 13.5%. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 30 meses y la libre de evento (SLE) de 16 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión entre los que alcanzaron CR/MBRP tras trasplante fue de 17 meses. A 50 meses la SG era del 50% y la SLE de 16%. En relación con un grupo control, se encontraron diferencias significativas en: %CDs plasmocitoides y de linfocitos B, inversión del ratio CD4/CD8, alteración en la distribución de naive/memoria/efector.

**Tabla 1. Datos relacionados con el trasplante.**

	N (%)
<b>Estado del MM al trasplante</b>	
RC (IF / IF <sup>+</sup> )	7 (33)
MBRP	1
RP	14
EE	1
Progresión	2
<b>Citogenética</b>	
Itp	6
T(11;14) u otras reordenaciones IgH	4
Ambos	1
Del 13q	2
T(11;14)	1
Normal	2
Otras / desconocido	9
<b>Superto</b>	
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /l)	23/6
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /l)	23/2
<b>Toxicidad precoz (≤100 días)</b>	
Mucositis (1-3)	8
Gastrointestinal (1-3)	12
MAT (1-2)	2
SNC (neuropatía 1-2)	5
Señal neuropatía maligna	1

**Conclusiones:** La adición de Bz al acondicionamiento con FluMel es segura y eficaz, alcanzándose un 71% de RC/MBRP a día +100 en pacientes de muy alto riesgo; sólo 2 pacientes desarrollaron EICHa grado 3 con la triple combinación Siro/Bz/Tk. Éste es el primer ensayo en el que se evalúa la adición de Bz al acondicionamiento y la profilaxis de EICH posttrasplante en pacientes con MM.

**CO-082**

**TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES GRANULOMATOSA CRÓNICA**

Alonso García L.<sup>1</sup>, Varela Magallon A.<sup>2</sup>, Martín Nalda A.<sup>3</sup>, Elorza Álvarez I.<sup>4</sup>, Orti Pascual G.<sup>2</sup>, Benitez Carabante M.<sup>1</sup>, Valcarcel Ferreiras D.<sup>2</sup>, Soler Palacin P.<sup>3</sup>, Barba Suñol P.<sup>2</sup>, Diaz de Heredia R.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Hospital Universitari Vall d'Hebron, <sup>2</sup>Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron- Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>3</sup>Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron., <sup>4</sup>Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Hospital Universitari Vall d'Hebrn

**Introducción:** La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria causada por un defecto en el mecanismo de fagocitosis. Los pacientes conformas graves de esta enfermedad presentan complicaciones infecciosas fúngicas o bacterianas de repetición así como disregulación inmune que conllevan una elevada morbilidad. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ofrece la posibilidad de curación a estos pacientes. Sin embargo, se trata de un procedimiento con toxicidad asociada y la literatura publicada hasta el momento respecto a los resultados del TPH en pacientes con EGC es muy escasa.

**Métodos:** En este trabajo revisamos de manera retrospectiva y de forma colaborativa los resultados del TPH en pacientes con EGC en nuestra

institución, tanto en la unidad de TPH de adultos como en la unidad de TPH pediátrica.

**Resultados:** Se revisaron datos de 8 pacientes con EGC con confirmación genética sometidos a TPH entre los años 2009 y 2017. 7 de ellos eran de sexo masculino. Cinco pacientes fueron tratados en la unidad de TPH pediátrica y 3 en la de adultos. Todos los pacientes habían tenido múltiples complicaciones infecciosas graves previas al TPH y 3 de ellos también habían tenido manifestaciones inflamatorias cutáneas o digestivas. La mediana de edad al trasplante fue 12,7 años (4-23). Los donantes fueron hermano idéntico en 4 y DNE en 4. El acondicionamiento consistió en alemtuzumab, fludarabina y busulfan, de acuerdo a las guías de la EBMT en 5 pacientes; ATG, busulfan y fludarabina en 2 y BuCy4 en 1. Todos los pacientes implantaron neutrófilos con una mediana de 17 días post-TPH. Toxicidad: Tres pacientes desarrollaron EICH agudo grado 1-2 y sólo 1 paciente EICH agudo grado 3. Ningún paciente presentó EICH crónico. Dos pacientes presentaron reactivaciones virales en el periodo post-TPH: 2 pacientes reactivación de CMV y 1 síndrome linfoproliferativo post-TPH VEB positivo. Dos pacientes desarrollaron citopenias autoinmunes post-TPH. Evolución de la enfermedad. El test de oxidación se normalizó en los 7 pacientes evaluables, un paciente aún se encuentra en periodo inmediato post-TPH. Dos de los 7 pacientes evaluables, 5 presentaron quimerismo completo en granulocitos y 2 quimerismo mixto estable. Un paciente falleció por hepatitis fulminante 5 meses post-TPH. El resto de los pacientes se encontraban asintomáticos en la última visita con una mediana de seguimiento post-TPH de 19,5 meses (1mes-7.5 años).

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el TPH en EGC es un procedimiento que ofrece posibilidad curativa con aceptable morbi-mortalidad en pacientes que han tenido complicaciones previas graves tanto infecciosas como por disregulación inmune.

**CO-083**

**INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR) EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y EL EFECTO DE LA VITAMINA D ADMINISTRADA POSTRASPLANTE**

Carrillo Cruz E.<sup>1</sup>, Montero I.<sup>1</sup>, Caballero Velázquez T.<sup>1</sup>, Sánchez Guijo F.<sup>2</sup>, Márquez Malaver F.<sup>1</sup>, Alcoceba M.<sup>2</sup>, Ferra I Coll C.<sup>3</sup>, Valcarcel D.<sup>4</sup>, Parody R.<sup>3</sup>, García Lozano R.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>2</sup>, López Godino O.<sup>2</sup>, Cuesta M.<sup>5</sup>, Sánchez Abarca L.I., Carrillo Vico A., Ramos T.L., Pérez Simón J.A.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>3</sup>Instiut Catalad'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, <sup>4</sup>Hospital Vall d'Hebron, <sup>5</sup>Hospital Universitario Carlos Haya, Malaga

**Introducción:** La vitamina D (VD), gracias a su interacción con el receptor de la vitamina D (VDR), tiene un potente efecto inmunomodulador. En un ensayo clínico prospectivo fase I/II hemos descrito cómo el uso de VD disminuye el riesgo de EICH crónica global y moderada-severa. Determinados polimorfismos de VDR pueden influir en el efecto de la VD sobre el sistema inmune y que pueden influir en la supervivencia y en la incidencia de EICH.

**Objetivos:** Analizar el efecto de los polimorfismos de VDR en la supervivencia global (SG), supervivencia libre de evento (SLE), mortalidad, recaída e incidencia de EICH crónica en pacientes incluidos en el ensayo clínico ALOVITA que habrán recibido o no VD posttrasplante.

**Métodos:** Se incluyó un grupo de pacientes que recibió VD (dosis de 1000 o 5000 UI/día), y un grupo control (sin VD). Hubo muestra disponible para su análisis en 107 pacientes (71 con VD y 36 sin VD), y 93 donantes de progenitores hematopoyéticos. Se extrajo ADN de SP o MO de donantes y pacientes previo al trasplante. El estudio de los polimorfismos FokI, ApaI, TaqI y BsmI se realizó mediante análisis con sondas taqMan en LightCycler480.

**Resultados:** Las características de los pacientes se recogen en la tabla 1. La mediana de seguimiento fue 453 días (13-1256). No hubo diferencias en términos de mortalidad en función de los polimorfismos FokI, ApaI, TaqI y BsmI en pacientes o donantes. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a incidencia de recaída en función del polimorfismo TaqI en pacientes: TT (16,8%) vs TC (25%) vs CC (42,9), p=0,04. En cuanto a SG y SLE, hubo diferencias en función del genotipo del polimorfismo FokI de lospacientes, que fueron estadísticamente significativas para FokI: GA (83%) vs GG (61%) o AA (64,7%), p=0,03 para SG y GA (80%) vs GG (57,2%) o AA (58,8%), p=0,04 para SLE.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	Receptor	Donante
Edad. Mediana, rango.	47 (17-69)	40 (15-65)
Modalidad TPH		
Mieloablativo	43	---
AIR	62	
Tipo donante		
Hermano HLA id	58	---
No emparentado	49	
Inmunoprofilaxis		
CSA/MTX	38	
TKR/MTX	24	---
TKR/RAPA	42	
Otros	3	
Profilaxis vitamina D		
Sí	71	---
No	36	
Polimorfismos: total 107		
Casos analizados n (%)		
FokI	97 (91%)	102 (95%)
TaqI	97 (91%)	99 (93%)
ApaI	94 (88%)	95 (89%)
BsmI	93 (87%)	97 (91%)

Tabla 2. Efecto del polimorfismo de VDR del receptor en la incidencia de EICH en pacientes con o sin tratamiento de vitamina D.

	INCIDENCIA EICH CRÓNICA GLOBAL			INCIDENCIA EICH CRÓNICA MODERADA SEVERA			
	Con Vitamina D 71 (66,3%)	Sin vitamina D 36 (33,7%)	p	Con vitamina D 71 (%)	Sin vitamina D 36 (33,7%)	p	
FokI	GG	47,6	53,3	0,7	28,6	33,3	0,6
	GA	22,5	80	0,0004	11	60	0,001
	AA	22	50	0,28	22	50	0,28
ApaI	GG	23	60	0,0009	22,7	60	0,01
	GT	37,7	58,3	0,35	23,3	33,3	0,5
	TT	40	55,6	0,6	13,3	33,3	0,2
TaqI	TT	20	64,7	0,001	19,2	47,1	0,04
	TC	40,9	55,6	0,4	18,1	44,4	0,1
	CC	57	50	0,7	28,3	33,3	0,8
BsmI	AA	18,2	73,3	0,004	17,4	53,3	0,02
	GA	36,6	37,5	0,8	16	25	0,2
	GG	50	57	0,8	25	42,9	0,4

Tabla 3. Efecto del polimorfismo de VDR del donante en la incidencia de EICH en pacientes con o sin tratamiento de vitamina D.

	INCIDENCIA EICH CRÓNICA GLOBAL			INCIDENCIA EICH CRÓNICA MODERADA SEVERA			
	Con Vitamina D 71 (66,3%)	Sin vitamina D 36 (33,7%)	p	Con vitamina D 71 (66,3%)	Sin vitamina D 36 (33,7%)	p	
FokI	GG	23,5	33,3	0,01	4	33,3	0,05
	GA	40,5	62,5	0,2	35,2	43,8	0,5
	AA	25	66,7	0,25	25	50	0,25
ApaI	GG	51,9	57,2	0,5	25	41,7	0,35
	GT	30,9	36,4	0,35	19,5	27,3	0,5
	TT	41	78	0,09	16,7	66,7	0,009
TaqI	TT	21,1	62,5	0,02	20	37,5	0,2
	TC	32,3	61,5	0,03	14,5	46,2	0,009
	CC	37,5	75	0,3	25	50	0,5
BsmI	AA	25	66,7	0,02	23,8	40	0,3
	GA	28,5	54,5	0,08	12,8	45,5	0,01
	GG	33	83,3	0,1	22	50	0,3

Los diferentes polimorfismos influyeron en el efecto de la VD sobre la incidencia de EICH crónica global y moderada-severa (Tabla 3 y 4). Los siguientes genotipos en receptores se asociaron a una menor incidencia de EICH crónica global al recibir vitamina D: FoKI, GA (80% para

pacientes que recibieron VD vs 22,5% para los que no, p=0,0004); ApaI, GG (60% vs 23%, p=0,009); TaqI, TT (64,7% vs 20%, p=0,001), BsmI, AA (73,3% vs 18,2, p=0,0004). Estas diferencias se confirmaron para EICH moderada-severa. (Tabla 2). Se realizó el mismo análisis para los polimorfismos de VDR de los donantes encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a EICH crónica global y moderada-severa para los genotipos: FokI, GG; ApaI, TT; TaqI, TC; BsmI, AA (Tabla 3).

**Conclusiones:** En nuestra serie, el polimorfismo FokI influye en la supervivencia de los pacientes tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Los polimorfismos del VDR: FokI (GA), ApaI (GG), TaqI (TT), BsmI (AA) en pacientes, y FokI, (GG) ApaI, (TT), TaqI, (TC) y BsmI, (AA) en donantes, influyen en el efecto protector de la VD sobre el riesgo de EICH crónica, lo que sugiere que diferencias genómicas en VDR pueden producir diferencias en su interacción con la vitamina D.

**CO-084**

**LA INCORPORACIÓN DE VESÍCULAS EXTRACELULARES PROCEDENTES DE CÉLULAS MESENQUIMALES A CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS FAVORECE SU CAPACIDAD DE INJERTO POST-TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO**

Preciado S., Muntión S., Rico A., Corchete L., Gomez de la Torre A., Ramos T.L., Borrajo Sánchez J., Rodriguez C., Ortega R., López Parra M., Redondo A., Sánchez Abarca L.I., Del Cañizo M.C., Sánchez Guijo F.

IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** El tratamiento con células “stem” mesenquimales (MSC) para fallo de injerto se está evaluando clínicamente. Las MSC ejercen en parte su acción mediante vesículas extracelulares (VE). Se desconoce si la incorporación de estas VE en las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) podría mejorar su capacidad de injerto como ocurre tras el co-trasplante de MSC.

**Objetivos:** Analizar multiparamétricamente los cambios inducidos en CPH tras la incorporación de VE procedentes de MSC y evaluar su capacidad de injerto in vivo con respecto a CPH control.

**Métodos:** Se aislaron MSC procedentes de médula ósea de 10 donantes sanos, se expandieron y se caracterizaron siguiendo los criterios ISCT. Se aislaron las VE mediante ultracentrifugación y se caracterizaron mediante citometría de flujo (CMF), microscopía electrónica y Nanosight. Las VE, marcadas con Vybrant Dil, se incubaron con CPH CD34+ de cordón umbilical durante 24 horas, tras las que se comprobó su incorporación mediante CMF y microscopía confocal. Con el fin de estudiar alteraciones en la expresión génica en las CPH, se realizaron arrays empleando la plataforma Human Gene 2.0 ST (Affymetrix). El análisis funcional de estos genes se llevó a cabo con la aplicación Webgestalt. Mediante RT-PCR se analizó la expresión SDF-1 y COL1A1. Finalmente, se estudiaron los cambios funcionales mediante un modelo animal de xenotrasplante hematopoyético. Para ello, se utilizaron ratones NOD SCID a los que se les trasplantaron por vía intrafemoral CPH solas o previamente cultivadas con las VE de MSC. A las 4 semanas post-trasplante, se analizó el injerto humano mediante CMF.

**Resultados:** Las VE fueron positivas para marcadores propios de MSC (CD44, CD90 y CD73) y de VE (CD81) y negativas para marcadores hematopoyéticos (CD34 y CD45). Presentaron una morfología habitual mediante microscopía electrónica y en Nanosight se comprobó que presentaban un tamaño entre 50 y 200nm. Tanto por microscopía confocal como por CMF se comprobó que las VE se incorporaban a las células CPH. En el análisis de los arrays se observó tras la incorporación de VE la sobreexpresión de genes antiaoptóticos como BIRC2, BIRC3 y NFKB, una sobreexpresión de genes implicados en la diferenciación a los distintos linajes hematopoyéticos como CD22, CSF2RA, IL3RA e IL11 y una sobreexpresión de genes implicados en la vía JAK-STAT y de moléculas de adhesión como CD44. Mediante RT-PCR detectamos, además, un aumento significativo en la expresión de SDF1 y COL1A1 en las CPH que habían incorporado las VE. En cuanto al modelo animal, el porcentaje de células humanas en ratón a las 4 semanas post-trasplante era significativamente mayor en los ratones a los que se había inyectado CPH que habían incorporado VE de MSC (p=0,028).

**Conclusiones:** Las VE procedentes de MSC son capaces de incorporarse a las CPH modificando su expresión génica. Esto implica cambios a nivel funcional en las CPH que favorecen su capacidad de injerto post-trasplante hematopoyético.

**Financiación:** GRS1348/A/19 (Castilla y León), PI12/01775 (ISCIII) y beca USAL Banco Santander.

**CO-085**

**DOSIS BAJAS DE IRRADIACIÓN ALTERAN EL BALANCE EN LA DIFERENCIACIÓN OSTEGÉNICA/ADIPOGÉNICA DE LAS CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES, MEJORANDO SU CAPACIDAD DE SOPORTE DE LA HEMATOPOYESIS**

Preciado S., Muntión S., Romasanta L.A., Rico A., Ortega R., Misiewicz Krzeminska I., Borrajo Sánchez J., Corchete L., Ramos T.L., Rodríguez C., López Parra M., Redondo A., Díez Campelo M., Sánchez Abarca L.I., Del Cañizo M.C., Sánchez Guijo F.

IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** Las células mesenquimales (MSC) son las precursoras de diversos componentes del micromediambiente medular (entre ellos osteoblastos y adipocitos) que son clave en la regulación de la hematopoyesis. Se conoce que las MSC son radio-resistentes, pero las consecuencias funcionales que la irradiación causa sobre ellas no han sido evaluadas.

**Objetivos:** Estudiar el efecto sobre la capacidad de diferenciación y mantenimiento de la hematopoyesis de la irradiación de MSC.

**Métodos:** Se aislaron MSC de MO de 10 donantes sanos y se expandieron hasta tercer pase. Posteriormente, se cultivaron dos alícuotas de la misma muestra sometiendo una de ellas a una dosis de irradiación y de 2,5Gy mientras que la otra se utilizó como control. Estas MSC se caracterizaron mediante citometría de flujo (CMF) y tinciones específicas de diferenciación. Se evaluó la apoptosis con anexinaV/7AAD mediante CMF. Para estudiar diferencias en la expresión génica inducidas por la irradiación, se hibridaron las muestras en Human Gene 2.0 ST arrays (Affymetrix) y mediante RT-PCR se analizó la expresión de genes implicados tanto en el soporte hematopoyético como en la diferenciación de las MSC. Finalmente, se estudió la capacidad de mantenimiento de la hematopoyesis mediante cultivos a largo plazo (LT-BMC). Para ello, se aislaron células CD34+ de aféresis de donantes y se cultivaron sobre estromas formados por MSC irradiadas o control. Las colonias CFU-GM derivadas de estos LT-BMC se contaron semanalmente.

**Resultados:** En ambos grupos las MSC presentaban inmunofenotipo normal y no se vieron diferencias en su viabilidad ni a 1 ni a 72 horas post-irradiación, confirmando su radio-resistencia. Con relación a la expresión génica, en los arrays se observaron diferencias significativas en la expresión de diversos genes. Además, mediante RT-PCR se detectó un aumento significativo en la expresión de ANGPT, SDF1 y DKK1 en las MSC irradiadas (p=0,007, p=0,015 y p=0,046). Al estudiar la capacidad de diferenciación se observó que la adipogénesis estaba claramente disminuida mientras que se favorecía la osteogénesis en las MSC irradiadas, presentando éstas niveles de expresión significativamente mayores de SPP1 (osteogénesis tardía) y menores de CEBPA y PPARGγ (adipogénesis). Una vez inducida su diferenciación *in vitro*, el número de adipocitos en los días 7, 14 y 21 fue significativamente menor en las MSC irradiadas (p=0,018 p=0,046 y p=0,018). Finalmente, mediante cultivos a largo plazo (LT-BMC), observamos que el número de colonias CFU-GM generadas fue significativamente mayor en las semanas 4 y 5 en los cultivos cuyo estroma estaba constituido a partir de MSC irradiadas (p=0.046 y p=0.018). Igualmente, el número de adipocitos estaba reducido en el estroma de estos cultivos mientras que los depósitos de calcio, indicativos del grado de mineralización, estaban aumentados.

**Conclusiones:** La irradiación de las MSC con una dosis de 2,5Gy mejora su capacidad de soporte de la hematopoyesis y modifica su capacidad de diferenciación, aumentando la osteogénesis y disminuyendo la adipogénesis.

*Financiación:* Proyecto PI12/01775, ISCIII; beca USAL-Banco Santander.

**CO-086**

**RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE ALTERNATIVO: HAPLOIDÉNTICO FAMILIAR Y DONANTE NO EMPARENTADO CON DISPARIDAD**

García Ávila S., Colorado Araujo M., Bermúdez Rodríguez A., Insunza Gaminde A., Yañez San Segundo L., López Duarte M., Romón Alonso Í., Nuñez Céspedes J., Sánchez Escamilla M., Célis Álvarez M., Fernández Martínez C., Richard Espiga C.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL

**Introducción:** El donante familiar HLA idéntico o no emparentado HLA idéntico constituyen la opción ideal para el trasplante alogénico. Ante

su ausencia, el donante no emparentado dispar (DNE DISPAR) y el donante familiar haploidéntico (HAPLO) son otra opción, pero su elección continúa siendo controvertida. Nuestro objetivo es comparar los resultados de ambos procedimientos en cuanto fallo de implante, toxicidad (mortalidad no relacionada con recaída), enfermedad injerto contra huésped aguda (EiChA) y crónica (EiChc), incidencia acumulada de recaída y supervivencia global y libre de progresión.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico de dos cohortes de pacientes trasplantados entre los años 2012 y 2016: 30 HAPLO y 25 DNE DISPAR. Todos los HAPLO recibieron 2 días de ciclofosfamida post-trasplante (50mg/kg) seguidos de tacrólimus y micofenolato-mofetilo (MMF) como profilaxis de EiChA. La combinación más frecuentemente empleada (17/25, 68%) en el grupo de los DNE DISPAR fue ATG Fresenius (21mg/kg) en combinación con un inhibidor de la calcineurina asociado a metotrexate en pauta corta o MMF.

**Tabla 1.**

	DNE DISPAR	HAPLOIDÉNTICO	P Value
Número	25	30	
Edad, mediana (rango)	53 (6-68)	48 (24-74)	0,84
Sexo femenino n (%)	11 (44)	13 (43,3)	0,96
Acondicionamiento, n (%)			0,80
- Ablativo	23(92)	9 (30)	
- Intensidad reducida	2 (8)	21 (70)	
Profilaxis EiCh			0,005
- Tacrólimus + micofenolato	16 (64)	30 (100)	
- Tacrólimus + metotrexate	6 (24)		
- Ciclosporina + micofenolato	1 (4)		
- Ciclosporina + metotrexate	2 (8)		
Enfermedad, n (%)			0,1
- LMA	8 (32)	14 (46,7)	
- LLA	3 (12)	1 (3,3)	
- SMD	6 (24)	2 (6,7)	
- LNH	2 (8)	2 (6,7)	
- EH	1 (4)	8 (26,7)	
- Otros	5 (20)	3 (10)	
Status enfermedad, n (%)			0,51
- 1 RC	12 (48)	16 (53,3)	
- 2 RC	4 (16)	2 (6,7)	
- a3RC	0	2 (6,7)	
- RP	5 (20)	7 (23,3)	
- Refractario	4 (16)	3 (10)	
Trasplante autólogo previo, n (%)			0,07
- Sí	2 (8)	8 (26,7)	
- No	23 (92)	22 (73,3)	
Fuente de progenitores, n (%)			0,05
- Médula ósea	12 (48)	25 (83,3)	
- Sangre periférica	13 (52)	5 (16,7)	
CRU, n (%)			0,47
- Bajo	1 (4)	4 (13,3)	
- Intermedio	15 (60)	16 (53,3)	
- Alto	6 (24)	9 (30)	
- Muy alto	0	0	
- Enfermedad no evaluable	3 (12)	1 (3,3)	
HCT-CI score, n (%)			0,046
- 0	2 (8)	2 (6,7)	
- 1-2	13 (52)	5 (16,7)	
- a3	10 (40)	23 (76,7)	

**Resultados:** Las características de los pacientes se detallan en la tabla 1. Las variables con diferencias significativas fueron el tipo de acondicionamiento (p=0,00) la comorbilidad (HCT-CI score) (p=0,016), la profilaxis de EiChA (p=0,005) y la fuente de progenitores (p=0,05). Prendimiento: Se registraron en total 7 fallos de implante (12,7%). En el grupo DISPAR fueron 5 (20%) (2 primarios y 3 secundarios) y en el HAPLO hubo 2 fallos secundarios (6,7%). Toxicidad: La mortalidad no relacionada con recaída al año fue mayor en el grupo DNE DISPAR (33%) que en el grupo HAPLO (24%), aunque sin alcanzar significación estadística (p=0,59). EiCh: Todos HAPLO (30) y 23/25 con DNE DISPAR fueron evaluables para EiChA. La tasa de EiChA II-IV tuvo tendencia a ser menor en el HAPLO (33% vs 52%, p=0,17), existiendo diferencias significativas en las formas graves de EiChA III-IV (26% vs 6,7%, p=0,05). Fueron evaluables para EiChc 23/30 (76,6%) HAPLO y 18/25 (72%) con DNE DISPAR. La tasa de EiChc grave fue significativamente mayor en el grupo DNE DISPAR (21,7% vs 13,3%, p=0,01). Recaída: No hubo diferencias significativas en la incidencia acumulada de recaída al año entre ambas cohortes (HAPLO 21% vs DNE DISPAR 14%, p=0,83). Supervivencia: Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la supervivencia global a los 12 meses en HAPLO (69%) y en DNE DISPAR (60%) no fue significativamente diferente (p=0,51), así como tampoco la supervivencia libre de progresión (65% vs 56%, p=0,53).

**Conclusiones:** Los resultados en cuanto a supervivencia son similares en ambos procedimientos. Sin embargo, en el trasplante haploidéntico la mortalidad relacionada con el procedimiento tiende a ser menor, con unas tasas de fallo de implante y EICH grave significativamente más bajas.

**CO-087**

**RESULTADOS DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN LINFOMA DE HODKGIN Y COMPARACIÓN CON TRASPLANTE DE DONANTE EMPARENTADO HLA IDÉNTICO EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

López Cadenas F.<sup>1</sup>, Martín López A.A.<sup>1</sup>, Arratibel Zalacain N.<sup>1</sup>, Veiga A.<sup>1</sup>, Baile M.<sup>1</sup>, Avendaño Pita A.<sup>1</sup>, Carrillo Checa J.<sup>1</sup>, Rivera D.<sup>1</sup>, Ferré Bermejo O.<sup>1</sup>, Pérez López E.<sup>2</sup>, Cabrero Calvo M.<sup>1</sup>, Vázquez López L.<sup>1</sup>, Redondo Guijo A.<sup>1</sup>, Sanchez Guijo F.<sup>1</sup>, Caballero Barrigón M.D.<sup>1</sup>, García Sanz R.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Salamanca

**Introducción:** El trasplante alogénico es el tratamiento de elección en el linfoma de hodgkin refractario o en recaída tras TASPE. En los últimos años, se han desarrollado diferentes fuentes alternativas de progenitores entre las que destaca el trasplante haploidéntico basado en el uso de la ciclofosfamida post-infusión (Haplo-PT-Cy). Muchos estudios han demostrado su eficacia y seguridad, especialmente en el LH.

**Métodos:** Desde el 2007 en nuestro centro se han realizado un total de 19 aloTPH de Donante Emparentado (DE), en pacientes diagnosticados de LH [Haplo-PT-Cy: 10 y DE HLA idéntico: 9]. Se trata de un estudio retrospectivo encaminado a conocer las características clínico-biológicas de los pacientes LH sometidos a Haplo-PT-Cy y sus resultados comparándolos con el grupo DE HLAi.

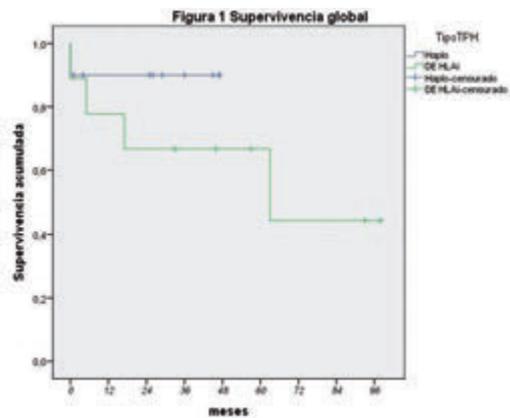


Figura 1.

**Resultados:** Características de pacientes y trasplante: En la tabla 1 se recogen las principales características de los pacientes y del procedimiento en ambos tipo de trasplante (dichas características basales fueron similares). Resultados post Haplo-PT-Cy: Injerto: Todos los pacientes injertaron tras una mediana de 18 días (14-30) para neutrófilos (>500/ $\mu$ L) y de 28 días (17-103) para plaquetas (>20.000/ $\mu$ L). **Complicaciones:** 3 pacientes (30%) desarrollaron EICR agudo: (grado I en 1/3 y grado II en 2/3) tras una mediana de 28 días (21-48). Ningún paciente desarrolló EICR grado III/IV. Sólo 1 paciente (10%) desarrolló EICR crónico que fue limitado y leve. Se observó reactivación del CMV (sin enfermedad) en 4 pacientes (40%) [un único episodio]. Dos pacientes (20%) desarrollaron cistitis hemorrágica. Una paciente (10%) desarrolló síndrome de obstrucción sinusoidal grave que se resolvió tras tratamiento depleitivo y defibrotide. En ningún paciente se objetivaron datos de microangiopatía trombotica. **Evolución:** Tras una mediana de seguimiento de 29 meses (1-47) todos los pacientes excepto uno (que falleció por una sepsis) están vivos y en RC en la actualidad. De los 9 pacientes vivos, 7 (77,8%) han suspendido la inmunosupresión tras una mediana de 297 días (150-702). **Comparativa con el grupo aloTPH DE HLAi:** Se observó una tendencia a mejor SG en el grupo Haplo-PT-Cy: (mediana de SG no alcanzada) vs al grupo DE HLAi (Mediana de SG: 63 meses (0-148) con una mediana de seguimiento de 57 meses (33-98), sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,301$ ) [Figura 1]. En cuanto a la SLR, a los 17 meses post aloTPH DE

HLAi el 50% de los pacientes habían recaído, sin objetivarse recaídas en el grupo Haplo-PT-Cy ( $p=0,012$ ) [Figura 2]. La incidencia de EICHa fue similar en ambos grupos ( $p=0,853$ ). Sin embargo, la incidencia de EICHc fue claramente menor en el grupo Haplo-PT-Cy ( $p=0,023$ ).

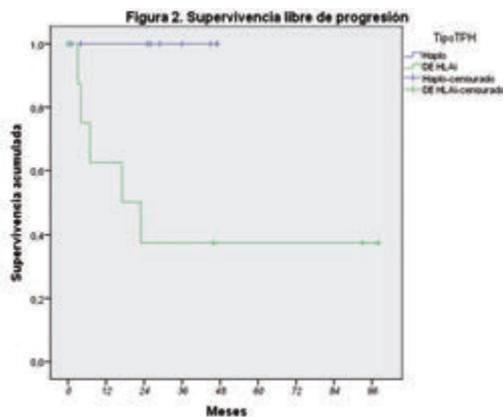


Figura 2.

Tabla 1.

	T Haploidéntico (N=10)	T DE HLAi (N=9)	p
Sexo (H/M)	7/3	6/3	0,876
Edad (Mediana y rango)	27,5 años (16-57)	29 años (20-65)	0,656
Nº líneas de tratamiento previoTPH (Mediana)	4 (3-5)	5 (4-6)	0,107
TPH previo (n; %)			0,156
• Sí (Todos TASPE)	• 8 (80%)	• 9 (100%)	
• No	• 2 (20%)	• 0 (0%)	
Situación pre-Haplo (n; %)			0,735
• RC	• 7 (70%)	• 5 (56%)	
• Respuesta Parcial	• 2 (20%)	• 2 (22%)	
• Recaída / Progresión	• 1 (10%)	• 2 (22%)	
Fuente progenitores hematopoyéticos (n; %)			
• SP	• 10 (100%)	• 9 (100%)	
• MO	• 0 (0%)	• 0 (0%)	
CD34 (x106/kg) (Mediana y rango)	5,32 (2,8-8,6)	5,95 (4,2-9,3)	0,637
Acondicionamiento:			
• AIR	• 10 (100%)	• 9 (100%)	
• AMA	• 0 (0%)	• 0 (0%)	
Perfilaxis EICH (n; %)			0,000
• Tacro-MMF+Cy(+3y4)	• 10 (100%)	• 0 (0%)	
• Tacro-Rapamicina	• 0 (0%)	• 4 (44%)	
• CuA-MTX	• 0 (0%)	• 5 (56%)	

**Conclusiones:** El aloTPH Haplo-PT-Cy se ha convertido en una estrategia de rescate factible en pacientes LH de alto riesgo mostrando en nuestra experiencia unos resultados similares e incluso superiores a los del procedimiento estándar (aloTPH DE HLAi). Son necesarios estudios aleatorizados y un mayor seguimiento para confirmar estos datos.

**CO-088**

**ST2 COMO BIOMARCADOR PARA PREDECIR LA MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TRASPLANTE EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE INTENSIDAD REDUCIDA CON CICLOFOSFAMIDA POST**

Solán Blanco L.<sup>1</sup>, Martínez Laperche C.<sup>2</sup>, Kwon M.<sup>2</sup>, Carbonell D.<sup>2</sup>, Balsalobre P.<sup>2</sup>, Serrano D.<sup>2</sup>, Fernández N.<sup>1</sup>, Chicano Lavilla M.<sup>2</sup>, Suárez González J.<sup>2</sup>, Anguita J.<sup>2</sup>, Gayoso J.<sup>2</sup>, Díez Martín J.L.<sup>2</sup>, Buño I.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto investigación Sanitaria Gregorio Marañón

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el tratamiento de elección en diversas neoplasias hematológicas. Entre un 10-30% de los pacientes fallecen a los 2 años en relación a la toxicidad por este procedimiento. En los últimos años se han descrito biomarcadores que podrían tener utilidad en el diagnóstico o predicción de complicaciones post-TPH. ST2 (*suppression of tumorigenicity 2*), de la

superfamilia del receptor Toll-like/IL-1, parece estar implicado en la aparición de enfermedad injerto contra receptor (EICR), la resistencia al tratamiento con esteroides y una mayor mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). El objetivo de nuestro estudio sería analizar los niveles en plasma de ST2 en pacientes que han sido sometidos a un TPH haploidéntico de intensidad reducida y altas dosis de ciclofosfamida post-TPH y relacionarlos con las complicaciones del trasplante.

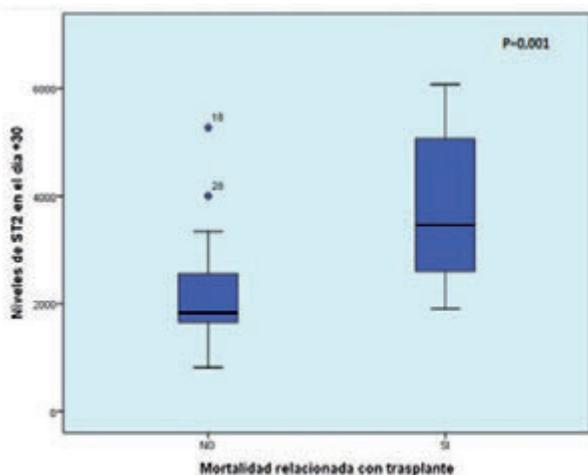


Figura 1. Niveles medios de ST2 en el día +30 en función de la presencia de MRT.

Figura 1.

**Métodos:** Se seleccionaron de forma consecutiva y retrospectiva 63 pacientes (2009-2016). Se excluyeron 7 casos por fallecimiento antes del día +30 y 11 casos por falta de muestra (Tabla 1). Los niveles de ST2 se realizaron mediante ELISA (Critical Diagnostics, San Diego, California) según instrucciones del fabricante sobre 200 µl de plasma obtenidos los días +15 y +30 post-trasplante. Se calculó la incidencia acumulada (IA) de EICR aguda y crónica, recaída, MRT y supervivencia global, junto con variables clínicas habituales (regresión de Cox) y con los niveles de ST2 (U de Mann-Whitney). En los casos con diferencias significativas se calculó, mediante curvas ROC utilizando el programa R v2.15.0, el mejor punto de corte de ST2.

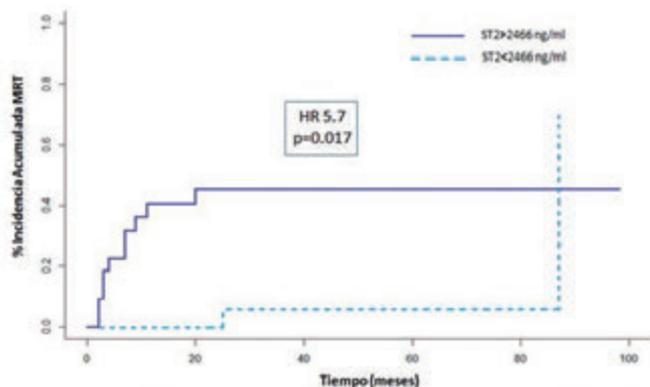


Figura 2. Incidencia acumulada de MRT en función del punto de corte 2466 ng/ml.

Figura 2.

**Resultados:** La IA a los 100 días de EICRa II-IV y III-IV fue 48% y 15% respectivamente. A los 2 años la IA de recaída fue del 23% y la de MRT del 27% (Tabla 2). Los niveles de ST2 +30 fueron mayores en los pacientes que presentaron EICRa II-IV frente a los que no (mediana 2684ng/ml vs 2085ng/ml; p=0,3). No se observó asociación entre los niveles de ST2 y la EICRc y recaída. Los niveles de ST2 +30 se asociaron de forma significativa con la MRT (mediana 3471 ng/ml vs 1938 ng/ml p=0,001 Figura 1). No se observaron otras variables clínicas (fuente de progenitores, edad, sexo, células CD34 infundidas, situación pretrasplante, enferme-

dad de base e índice de comorbilidad) asociadas con la MRT. Se seleccionó en punto de corte de 2466ng/ml (S 83%, E 73%) y se calculó la IA en base a este punto (OR 5.6; p=0,017; Figura 2). Los pacientes con niveles de ST2>2466ng/ml presentaron una MRT a los 2 años del 45% frente al resto, que presentaron un 0% (p=0,017), Figura 2. La SG media fue mayor en los pacientes que presentaban niveles de ST2 <2466ng/ml vs. los que tenían niveles >2466ng/ml (41 meses vs. 71 meses p=0,008).

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes	
Número de pacientes, n	45
Sexo, mujer (n)/ hombre (n)	8/37
Mediana de edad, años(rango)	40(17-66)
Diagnóstico, n(%)	
LH/LNH	19/7
LMA/SMD	9/4
Otros(aplasia,MM,LLC,LLA)	6
Fuente de progenitores, MO(n)/sp(n)	10/35
Mediana de seguimiento, meses(rango)	24,5 (1,6-99)
Pacientes recaídos, n	11
SG a los 2 años, %	59,2
SLE a los 2 años, %	52,6

LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; MM: mieloma múltiple; LLC: leucemia linfática crónica; LLA: leucemia linfocítica aguda; MO: médula ósea; sp: sangre periférica; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de evento; MRT: mortalidad relacionada con trasplante.

Tabla 2.

Tabla 2. Mortalidad relacionada con trasplante		
Causas, n (%)	ST2 > 2466ng/ml (n=12)	ST2 < 2466 ng/ml (n=2)
EICR	5 (42)	1 (50)
Infecciosa	4 (33)	.
Endocarditis no bacteriana	1 (8)	.
Neoplasia secundaria	2 (17)	.
IAM	.	1 (50)

EICR: enfermedad injerto contra receptor; IAM: infarto agudo de miocardio.

**Conclusiones:** En nuestra serie, los niveles de ST2 en plasma en el día +30 tras trasplante haploidéntico de intensidad reducida se correlacionaron con una mayor incidencia de MRT y una tendencia a EICR.

**CO-089**

**CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE EN LA PROFILAXIS DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR EN TRASPLANTE ALOGENICO DE HERMANO HLA-IDENTICO**

Bailén Almorox R.<sup>1</sup>, Kwon M.<sup>1</sup>, Pascual Cascón M.J.<sup>2</sup>, Balsalobre P.<sup>1</sup>, Cuesta M.<sup>2</sup>, Contento A.<sup>2</sup>, Serrano D.<sup>1</sup>, Anguita J.<sup>1</sup>, Buño I.<sup>1</sup>, Gayoso J.<sup>1</sup>, Díez Martín J.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hgu Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hru Málaga

**Introducción:** Las dosis altas de ciclofosfamida postrasplante (CYPT) previenen de forma efectiva la enfermedad injerto contra receptor (EICR) en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) haploidéntico. Sin embargo, el uso de CYPT tras trasplante de donante emparentado HLA-identico está menos extendido. El objetivo de este estudio es analizar y comparar los resultados del uso CYPT en la profilaxis de EICR en el TPH de hermano HLA-identico frente a profilaxis convencional con ciclosporina (CsA) y metotrexato (MTX).

**Métodos:** Analizamos retrospectivamente 68 TPH de hermano HLA compatible (10/10) en dos centros españoles: 33 se realizaron entre 2012 y 2015 con CsA y MTX como profilaxis de EICR, y 35 entre 2014 y 2017 recibiendo CYPT.

**Resultados:** Las características de los pacientes y las complicaciones post-TPH se detallan en la Tabla 1. En el grupo de MTX-CsA, la profilaxis de EICR consistió en metotrexato, combinado con ciclosporina desde el día -1. En el grupo de CYPT, la profilaxis de EICR consistió en ciclofosfamida 50mg/kg/d los días +3 y +5 en 25 pacientes (71%), combinado

con CsA, y los días +3 y +4 en 10 pacientes (29%), seguido de CsA y micofenolato mofetil. Con una mediana de seguimiento de 42 meses para el grupo de CsA-MTX y de 11 meses para el grupo CYPT, la SG al año fue de 75% y 79% (p=0.16) y la SLE fue de 77% y 55% (p=0.18) respectivamente, sin diferencias significativas (Figura 1). No hubo diferencias en la incidencia acumulada de recaída a los 12 meses (27% vs 20%, p=0.55). La mortalidad tóxica a los 12 meses mostró una tendencia mayor en el grupo de CsA-MTX (18% vs 8.7%, p=0.55). Tanto la incidencia de EICR aguda grado II-IV (49% vs 10%) como grado III-IV (25% vs 6%), fue significativamente mayor en la cohorte de MTX-CsA (Figura 2). EICR crónica moderada/severa mostró una tendencia mayor en la cohorte de MTX (34% vs 16%, p=0.05).

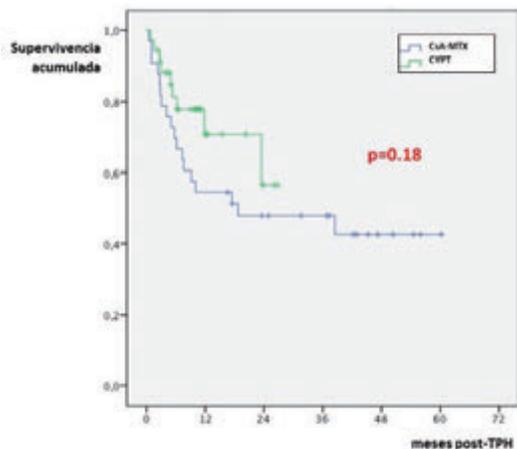


Figura 1. Supervivencia libre de evento.

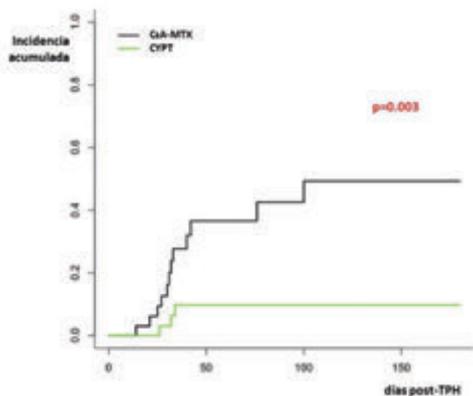


Figura 2. Incidencia de EICR agudo II-IV.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y complicaciones post-TPH.

	CsA-MTX n=33	CYPT n=35	p
Edad, años, mediana (rango)	51 (41-59)	51 (41-57)	NS
Sexo, varón(%)	20(54)	29(69)	NS
Diagnóstico, n (%):			
LMA y SMD	17 (52)	16 (46)	
LLA	7 (21)	7 (20)	
LNH y LLC	7 (21)	8 (23)	NS
OTROS	2 (6)	4 (11)	
Disease Risk Index, n (%):			
Bajo	4 (12)	2 (6)	
Intermedio	8 (24)	25 (71)	NS
Alto/Muy alto	21 (64)	8 (23)	
Sexo donante/receptor, mujer/varón, n(%)	6 (18)	13 (37)	NS
Fuente de progenitores MO/SP, n(%)	1 (3)/ 33 (97)	7(20)/ 28 (80)	NS
Acondicionamiento AIR/MA, n (%)	12 (36)/ 21 (64)	23 (66)/ 12 (34)	0.03
N<500/μl, mediana días (%)	15 (100)	18 (100)	0.02
Plaquetas>20.000/μl, mediana días (%)	12 (91)	23 (91)	<0.01
Hepatotoxicidad, grados II-IV, n (%)	5 (15)	3 (9)	NS
Cistitis hemorrágica, n (%)	3 (9)	4 (11)	NS
Reactivación CMV, n (%)	10 (30)	16 (46)	NS

MO: médula ósea; SP: sangre periférica; AIR: acondicionamiento de intensidad reducida; MA, micofenolato.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, a pesar de tratarse de un número limitado de pacientes y de existir diferencias en el seguimiento, concluimos que la CYPT combinada con inmunosupresión adicional después del TPH de hermano HLA-idéntico utilizando progenitores de SP en la mayoría de casos, ofrece tasas significativamente menores de EICR aguda, comparada a MTX-CsA. Es necesario un análisis de un mayor número de pacientes con un mayor seguimiento para confirmar estas observaciones.

**CO-090**

**OPCIONES TERAPÉUTICAS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS: EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA REFRACTARIA A CORTICOIDES (EICHa-CR)**

Álvarez.Sánchez A.I., Yébenes Ramírez M., García Torres E., Vico Herrera I., Martín Calvo C., Casaño Sánchez FJ., Álvarez Rivas M.A., Rojas Contreras R., Herrera Arroyo C.

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. IMIBIC. Universidad de Córdoba

**Introducción:** La enfermedad injerto contra el huésped aguda (EICHa) es una complicación tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH), con morbilidad significativa. El tratamiento con esteroides en primera línea está establecido pero la segunda línea no está definida.

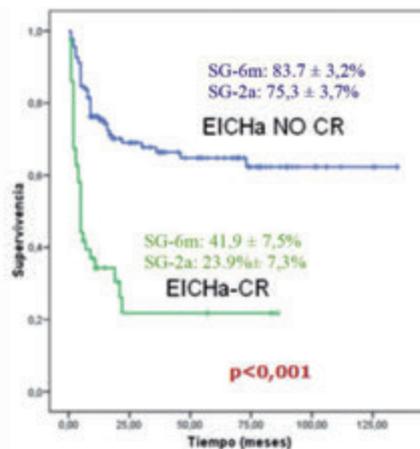


Figura 1. SG por grupos (EICHa CR y no EICHa CR).

	SERIE (n=179)	EICHa NO CR (n=136)	EICHa CR (n=43)
MRT 100	22 (12,3%)	7 (5,1%)	15 (34,9%)
MRT global	46 (25,7%)	19 (14%)	27 (62,8%)

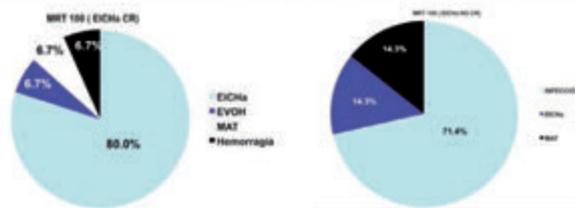


Figura 2. Resultados y causas MRT-100 y global en ambos grupos.

**Objetivos:** Evaluar los resultados con los diferentes tratamientos en segunda línea y factores de riesgo asociados con EICHa refractario a corticoides (EICHa-CR).

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico: 314 pacientes sometidos Alo-TPH; enero-2005 hasta Octubre-2016. Un 53% presentaron EICHa. EICHa-CR se definió: progresión después de tres días de tratamiento, sin cambio clínico en cinco días o respuesta incompleta tras catorce días de tratamiento. (Tabla 1).

**Resultados:** 43 pacientes (24%) cumplieron criterios EICHa-CR. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos (EICHa-CR vs NO EICHa-CR) respecto: edad (receptor/donante), donante no relacionado HLA no idéntico, profilaxis EICHa, linfocitos CD3 y células CD34. Mediana tiempo entre Alo-TPH y diagnóstico de EICHa: 27 días (6-181). Los que no respondieron al quinto día de tratamiento esteroideo presentaron una tasa de mortalidad del 72,1% vs 31,6% del grupo sin EICHa-CR (p=0,01). EICHa-CR (43 pacientes) se correlacionó: HLA mismatch (32,5% EICHa-CR vs 19,2% No EICHa-CR, p=0,007), Hombre receptor/mujer donante (39% EICHa-CR vs 17% No EICHa-CR, p=0,05) enfermedad subyacente avanzada (51.2% EICHa-CR vs 25,7% No EICHa-CR, p=0,001). Terapias en segunda línea: Basiliximab (74,1%); Fotoféresis extracorpórea (FE) (14,3%), Timoglobulina (7,1%) otras terapias (4,5%). Tres pacientes (7%) obtuvieron respuesta completa (RC), 12 pacientes (28,6%) respuesta parcial (RP). La respuesta global (RC, RP) después de segunda línea (principalmente Basiliximab) mostró mejor supervivencia global (SG) (p=0,002). Tercera línea empleada: Basiliximab (5,6%); FE (38,9%), células mesenquimales (CMS) (11,1%), Ruxolitinib (16,7%) otras (27,9%). Ruxolitinib mejoró EICHa cutánea y hepática pero no intestinal. 50% de los pacientes que alcanzaron respuesta global la obtuvieron con FE o CMS. Los mejores resultados se obtuvieron con FE (2RC, 1RP) y Basiliximab/CMS (1RP respectivamente). Sólo sobrevivieron pacientes que lograron RC. Cuarta línea terapéutica: MSC (50%)/Ruxolitinib (50%) no mejoró el pronóstico. 9,5% de reactivaciones de CMV con Basiliximab. 31 pacientes fallecieron, 25 precozmente (<6 meses) por EICHa refractario (40%) o infecciones secundarias (60%). SG-6m y 2 años fueron de 41,9±7,5% y 23.9%±7,3% respectivamente. (Figura 1). Análisis multivariante: el factor principal para MRT fue la refractariedad a esteroides vs corticosenesibles (HR 1.83, IC 95% 0.87-3.27; p=0,10) y fue desfavorable el EICHa hepática más intestinal (HR 6,33 IC 95% 2.66-15.5; p=0,001). El grupo de No EICHa-CR: Mediana de seguimiento 19 meses, SG-6m y 2 años: 83.7±3,2% y 75,3±3,7% respectivamente. (Figura 1). MRT se asoció con: no RC/RP tras segunda línea (p = 0,001), no RC después de tercera línea (p=0,034) y recaída EICHa tras alcanzar RC inicialmente (p=0,004).

**Conclusiones:** En nuestra serie sólo los pacientes que obtuvieron RC/RP tras segunda línea o RC después de tercera línea mejoró SG. Los mejores resultados EICHa-CR se obtuvieron con Basiliximab y FE. MRT se asoció con recaída de EICH y enfermedad avanzada al trasplante.

**CO-091**

**FOTOTERAPIA EXTRACORPÓREA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED REFRACTARIA**

Martín Sánchez G.<sup>1</sup>, Bermudez A.<sup>1</sup>, Amunarriz C.<sup>2</sup>, Yañez L.<sup>1</sup>, Colorado M.<sup>1</sup>, Montes C.<sup>1</sup>, Lopez Duarte M.<sup>1</sup>, Nuñez J.<sup>1</sup>, Walias D.<sup>2</sup>, Ontañón A.<sup>2</sup>, Insunza A.<sup>1</sup>, Richard C.<sup>1</sup>, Arroyo J.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, <sup>2</sup>Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria

**Introducción:** La enfermedad injerto contra huésped (EiCh) es una de las complicaciones más graves del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH) y no existe un tratamiento de segunda línea estándar para los pacientes refractarios a esteroides. El objetivo es evaluar los resultados del tratamiento con fototerapia extracorpórea (FTEC) en pacientes con EiCh refractario.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Edad al trasplante, mediana (rango)	44 (34-56) años.
Sexo varón, n (%)	27 (60%)
Diagnóstico, n (%):	
- LMA/SMD	25 (55,6%)
- Neoplasia mieloproliferativa	6 (13,4%)
- Neoplasia céls. B maduras	5 (11,1%)
- Linfoma de Hodgkin	5 (11,1%)
- Otros	4 (8,8%)
Trasplante autólogo previo, n (%)	11 (24,4%)
Trasplante alogénico previo, n (%)	6 (13,3%)
Acondicionamiento mieloablativo, n (%)	29 (64,4%)
Donante, n (%):	
- Emparentado idéntico	14 (31,2%)
- Emparentado haploidentico	2 (4,4%)
- No emparentado HLA idéntico	20 (44,4%)
- No emparentado HLA dispar	9 (20%)
Fuente células progenitoras, n (%):	
- Médula ósea	36 (80%)
- Sangre periférica	9 (20%)
Donante mujer / receptor varón, n (%)	10 (22,2%)
Edad donante, mediana (rango)	42 (33-49) años.
Profilaxis EiCh, n (%):	
- CsA + MMF/MTX	32 (71,2%)
- FK + MMF/MTX	11 (24,4%)
- Ciclo post + FK + MMF (haplo)	2 (4,4%)
Infusión linfocitos donante postTPH, n (%)	5 (11,1%)

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

	EICHa no corticosenesibles n(%)	EICHa corticosenesibles n(%)	P
<b>Edad del paciente</b> (mediana, rango)	47 (34-65 años)	43 (5-65 años)	
<b>Sexo</b> (masculino/femenino)	77(56,6%)/59(43,4)	32(74,4)/11(25,6)	
<b>Receptor Masculino/donante femenino</b>	23(16,9%)	17(39,5%)	0,003
<b>Diagnóstico</b>			
LAM	49 (36%)	12 (27,9%)	<0,001
LAL	26 (19,1%)	3 (7%)	<0,001
SMD	13 (9,6%)	6 (14%)	0,108
LNH/LH	24 (17,6%)	9 (20,9%)	0,023
Aplasia Medular	6 (4,4%)	5 (11,6%)	0,763
<b>Estadio de la enfermedad pre-TPH</b>			
1ª RC	59 (43,3%)	9 (20,9%)	<0,001
2ª RC	12 (8,8%)	8 (18,6%)	0,275
Otros	65 (47,7%)	26 (60,4%)	<0,001
TPH Previo	30 (22,9%)	12 (27,9%)	0,005
<b>Tipo de donante</b>			
DE HLA idéntico	82 (60,3%)	22 (51,2%)	<0,001
DE HLA no idéntico	2 (1,3%)	0	-
DNE HLA idéntico	29 (20,6%)	7 (16,3%)	<0,001
DNE HLA no idéntico	10 (7,4%)	9 (20,9%)	0,819
HAPLO	14 (10,3%)	5 (11,6%)	0,039
<b>Origen de los progenitores</b>			
Sangre periférica	89 (65,4%)	38 (88,4%)	<0,001
Médula ósea	47 (34,6%)	5 (11,6%)	<0,001
<b>Régimen de acondicionamiento</b>			
Mieloablativo	71 (52,2%)	12 (27,9%)	<0,001
Intensidad reducida	65 (47,8%)	31 (72,1%)	<0,001
<b>Profilaxis EICHa</b>			
CsA + MTX	47 (34,6%)	4 (9,3%)	<0,001
CsA + MMF	27 (19,9%)	15 (34,9%)	0,510
Tacro + Siro	28 (20,6%)	12 (27,9%)	0,011
ATG	57 (41,9%)	23 (53,5%)	<0,001
ICT	56 (41,2%)	8 (18,6%)	<0,001
<b>EICH aguda</b>			
Grados I-II	115 (84,5%)	5 (11,6%)	<0,001
Grados III-IV	21 (15,4%)	38 (88,4%)	0,027

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 45 pacientes que habían recibido un ALO-TPH y desarrollado una EiCh aguda (n=21) o crónica (n=24) refractaria que fueron tratados con FTEC durante los años 2008-2016. Las características de los pacientes en el momento del ALO-TPH se muestran en la tabla 1. En total se realizaron 720 procesos de FTEC, empleándose el sistema on-line en 23 pacientes (51,1%), off-line en 17 (37,8%) y ambos en 5 (11,1%). El tratamiento se realizó con dos sesiones semanales consecutivas con posterior distanciamiento en caso de respuesta. La gradación de la severidad y respuesta de la EiCh aguda y crónica se realizó con los criterios de Glucksberg y NIH.

**Resultados:** Se analizaron 21 pacientes con EiCh aguda y 24 con EiCh crónica. El 71,4% de las EiCh-aguda eran grado IV y el 75% de las EiCh crónica eran severas en el momento de iniciar la FTEC (tabla 2). Todos habían recibido previamente corticoides a dosis altas y casi la mitad, al menos otra línea de tratamiento: PUVA (22,2%), Tacrolimus (22,2%) e Infiximab (13,3%). Nueve pacientes (42,8%) con EiCh aguda y 2 (8,3%) con EiCh crónica no logran completar al menos 3 ciclos/6 sesiones de FTEC por progresión de EiCh y/o complicaciones infecciosas. Las tasas de respuesta global para EiCh aguda y crónica fueron 28,5% y 54,1% respectivamente. Los órganos con mejor respuesta fueron el tubo digestivo y la piel, tanto en formas agudas como crónicas. Sólo un paciente (16,7%) con EiCh aguda hepática obtuvo respuesta parcial y ninguno de los 10 pacientes con EiCh crónica pulmonar respondió. Además se consiguió reducir aproximadamente un 50% la dosis diaria de corticoides

al finalizar el tratamiento con FTEC en ambos grupos. Las sesiones de FTEC fueron bien toleradas sin efectos secundarios graves, salvo una paciente (2,2%) fallecida por un probable embolismo gaseoso al retirar el catéter venoso central.

**Tabla 2. Características de la EICH y respuesta a FTEC.**

	EICH aguda (n=21)	EICH crónica (n=24)
Tipo EICH, n (%)	Clásica: 21 (100)	Quiescente: 9 (37,5) Overlap: 6 (25) Progresiva: 5 (20,8) De novo: 4 (16,7)
Grado EICH, n (%)	II: 3 (14,3) III: 3 (14,3) IV: 15 (71,4)	Moderada: 6 (25) Severa: 18 (75)
Nº órganos afectados, n (%)	1: 10 (47,6) 2: 7 (33,3) 3: 4 (19 %)	1: 3 (12,5) 2: 6 (25) >2: 15 (62,5)
Nº líneas para tratar la EICH, n (%)	1: 12 (57,1) 2: 7 (33,3 %) >2: 2 (9,5 %)	1: 9 (37,5) 2: 4 (16,7) >2: 11 (45,8)
Tiempo desde TPH a la FTEC	61 (51-80) días	17 (12-31) meses
Sesiones FTEC, n, mediana (rango)	9 (4-18)	21 (18-26)
Respuesta, n (%):		
Parcial	4 (19)	11 (45,8)
Completa	2 (9,5)	2 (8,3)
Órgano (%):		
Tubo digestivo	31,2	71,4
Piel	21,4	55
Boca		40
Corticoides (mg/d) al inicio FTEC, mediana (rango)	100 (60-130)	30 (18-42)
Reducción (%) corticoides al finalizar FTEC, mediana	50	53
Seguimiento desde inicio FTEC, mediana (rango)	41 (15-314) días	24 (9-44) meses

**Conclusiones:** La FTEC constituye una alternativa de rescate segura en pacientes con EICH refractaria. Se obtuvo una mayor tasa de respuesta en las formas crónicas y en pacientes con afectación digestiva o mucocutánea. Además permitió una reducción significativa del tratamiento inmunosupresor concomitante. Por el contrario las respuestas en aquellos pacientes con afectación hepática y pulmonar fueron escasas o inexistentes.

## CO-092

### ESTUDIO MULTICÉNTRICO SOBRE EL USO DE RUXOLITINIB EN EICH AGUDA Y CRÓNICA REFRACTARIA A UNA O MÁS LÍNEAS DE TRATAMIENTO. RESULTADOS DE NUESTRA EXPERIENCIA

Escamilla Gómez V.<sup>1</sup>, García Gutiérrez J.V.<sup>2</sup>, Caballero Velázquez T.<sup>1</sup>, Rodríguez Torres N.<sup>1</sup>, Espigado Tocino I.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>3</sup>, João Mende M.<sup>3</sup>, Caballero Barrigón D.<sup>3</sup>, García Cadenas I.<sup>4</sup>, Martino Bofarull R.<sup>4</sup>, Saavedra Gerosa S.<sup>4</sup>, Pérez Martínez A.<sup>5</sup>, Poch M.<sup>5</sup>, González Sierra P.<sup>6</sup>, Cruz Viguria M.<sup>7</sup>, Parra Salinas I.M.<sup>8</sup>, González Vincent M.<sup>9</sup>, Díaz Pérez M.Á.<sup>9</sup>, Molina Angulo B.<sup>9</sup>, Sánchez Ortega I.<sup>10</sup>, Ferra C.<sup>10</sup>, Orti P.G.<sup>11</sup>, Rafael de la Cámara J.<sup>12</sup>, Velázquez Kennedy K.<sup>2</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, <sup>2</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, <sup>3</sup>Complejo Hospitalario de Salamanca, <sup>4</sup>Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, <sup>5</sup>Hospital Universitario Clínico de Valencia, <sup>6</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada, <sup>7</sup>Complejo Hospitalario de Navarra, <sup>8</sup>Hospital Miguel Servet, <sup>9</sup>Hospital Niño Jesús, <sup>10</sup>Instituto Catalá de Oncología, <sup>11</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, <sup>12</sup>Hospital de la Princesa, <sup>13</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** La enfermedad injerto contra huésped (EICH) constituye la primera causa de morbilidad postrasplante. Aunque el tratamiento de primera línea se basa en el uso de corticoides, hasta el 50% de los pacientes presentarán EICH refractaria, y para este subgrupo no existe ningún tratamiento estándar. Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a las proteínas Janus (JAK) aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis y policitemia vera que ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la EICH en modelos preclínicos así como en algún estudio de pacientes refractarios a corticoides.

**Objetivos:** Describir los resultados del uso de Ruxolitinib como tratamiento en EICH aguda y crónica en 66 pacientes refractarios al menos a una línea de tratamiento a través de un estudio multicéntrico, observacional, descriptivo y retrospectivo.

**Tabla 1. Ruxolitinib en EICH agudo y crónico.**

	EICH agudo (n= 19)	EICH crónico (n=47)
Líneas de tratamiento previas		
1	4 (21.1%)	3 (6.4%)
2	7 (36.8%)	18 (38.3%)
3	3 (15.8%)	8 (17%)
>3	5 (26.3%)	17 (38.3%)
Rango	1-5	1-10
Grado global de EICH	Grado 2: 2 (10.5%) Grado 3: 8 (42.1%) Grado 4: 9 (47.4%)	Moderado: 28 (59.6%) Severo: 19 (40.4%)
Dosis diaria de Ruxolitinib Mediana (rango)	10 (2.5-20)	20 (5-30)
Respuesta máxima al Ruxolitinib		
RC	3 (15.8%)	2 (4.3%)
RP	10 (52.6%)	23 (48.9%)
EE	3 (15.8%)	15 (31.9%)
Prog	3 (15.8%)	7 (14.9%)
Tiempo hasta observar respuesta (semanas)	1.6 (0-8)	4 (0-36)
Tiempo hasta observar máxima respuesta (semanas)	4 (0-8)	4 (0-52)
Reducción de corticoides con el uso de Ruxolitinib	14 (73.7%)	28 (59.6%)
Replicación de CMV con Ruxolitinib	11 (55%)	7 (14.9%)
Éxitos	9	5
Mediana de seguimiento (semanas)	8.5	32.7

**Tabla 2. Respuestas con Ruxolitinib en EICH agudo y crónico según líneas de tratamiento previas.**

Respuestas en EICH agudo				
Líneas previas de tratamiento	RC (%)	RP (%)	EE (%)	Prog (%)
1	1 (25%)	3 (75%)	0	0
2	2 (28.5%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	3 (42.8%)
≥ 3	0	6 (75%)	2 (25%)	0
Respuestas en EICH crónico				
Líneas previas de tratamiento	RC (%)	RP (%)	EE (%)	Prog (%)
1	0	1 (33.3%)	2 (66.6%)	0
2	0	12 (66.6%)	2 (11.1%)	4 (22.2%)
≥ 3	2 (7.7%)	10 (38.4%)	11 (42.3%)	3 (11.5%)

**Resultados:** Se analizaron 66 pacientes procedentes de 13 hospitales españoles en un periodo comprendido entre Octubre/2015 y Mayo/2017, con una mediana de edad de 50 años (0-15: 6; 16-65: 54; >65: 6). Las patologías de base más frecuentes fueron la leucemia mieloblástica aguda (22.8%), los linfomas no Hodgkin (19.4%) y la leucemia linfoblástica aguda (17.9%). El régimen de acondicionamiento más empleado fue de intensidad reducida (61.8%) y la sangre periférica la fuente más habitual de progenitores hematopoyéticos (95.5%). Se consideró respuesta el hecho de presentar RC o RP. En EICH aguda, se empleó en 19 pacientes. De ellos, todos presentaron grados 2-4 (100%), y 17 pacientes grados 3-4 (89.5%); habían recibido una media de 2 líneas de tratamiento previas (rango 1-5). Se objetivó respuesta en el 68% de los pacientes tras una mediana de 2 semanas de tratamiento, 15.8% alcanzaron remisión completa y en el 74% de los enfermos se pudo reducir la dosis de corticoide. La supervivencia global a 1 año fue del 0.42 (IC 0.17-0.65). En EICH crónica se evaluaron 47 pacientes, 28 (59.6%) con formas moderadas y 19 (40.4%) formas severas. La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (rango 1-10). Se objetivó respuesta en el 53% de los pacientes, permitiendo la reducción de corticoides de forma global hasta en el 60% de los casos. La supervivencia global a 1 año fue del 0.88 (IC 0.72- 0.94). Las características basales de la población a estudio y las respuestas al tratamiento se muestran en las Tablas 1 y 2. Fallecieron 9 pacientes en el grupo de EICH aguda y 5 en el de EICH crónica. Las causas fueron progresión de EICH (5), infecciones (5) y otras causas (4). No se observó

ninguna recaída durante ni después del tratamiento. Se retiró Ruxolitinib en 22 pacientes por empeoramiento de EICH (11), toxicidad (anemia 1, trombopenia 3, ambos 1), infecciones (1) u otras (5).

**Conclusiones:** En nuestro estudio se consiguió un 68% de respuestas globales en EICH aguda y en el 53% de pacientes en EICH crónica refractaria a 1-10 líneas de tratamiento previas, con un perfil de toxicidad aceptable. En el momento actual, y ante la ausencia de tratamientos efectivos ruxolitinib se postula como una alternativa a considerar en pacientes refractarios a primera línea de tratamiento.

**CO-093**

**PAPEL DE LOS MARCADORES SÉRICOS DE DAÑO ENDOTELIAL EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TPH**

De Ramón Ortiz C., Justo Sanz R., Monzón Manzano E., Fabra Urdiola M., Humala K., De Paz R., López de la Guía A., Gómez P., Gasior M., Fernández Bello I., Baltasar P., Cerrato C., Canales Albendea M., Butta N., Jiménez Yuste V.

Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** El Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS) es una complicación potencialmente fatal e impredecible del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), derivada del daño endotelial sinusoidal hepático producido durante el acondicionamiento. Se precisan nuevas herramientas que permitan llegar a un diagnóstico certero y precoz del SOS. Marcadores de daño endotelial como PAI-1, y más recientemente ácido hialurónico (HA) y VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) han sido descritos como posibles factores pronósticos y diagnósticos del desarrollo de SOS (Akil et al, Biol. Blood -Marrow Transplant. 21, 1739-1745, 2015). El objetivo de este estudio prospectivo unicéntrico es cuantificar los niveles de dichos biomarcadores a lo largo del TPH y evaluar posibles diferencias en los pacientes que desarrollan SOS.

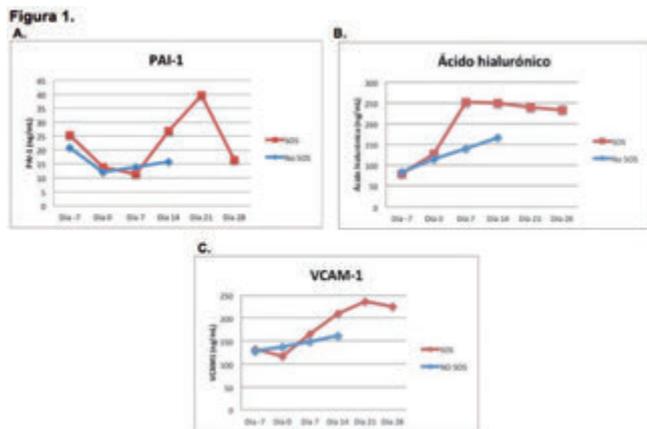


Figura 1.

**Métodos:** Entre noviembre de 2015 y marzo de 2017 se reclutaron de manera prospectiva los pacientes sometidos a TPH en nuestro centro (n=47), cuyas características clínicas se en la tabla 1. Siete pacientes (14%) fueron diagnosticados de SOS según los criterios de Baltimore, iniciándose tratamiento con defibrotide. Se recogieron muestras de sangre en citrato de cada paciente previo al acondicionamiento y los días 0 y +14 del TPH, obteniéndose muestras adicionales en el +7, +21 y +28 en aquellos pacientes que desarrollaron SOS. Las muestras fueron centrifugadas doblemente a 23°C, alicuotadas y almacenadas a -80°C hasta el posterior análisis de las concentraciones de PAI-1, VCAM-1, y HA mediante ELISA. En análisis estadístico fue realizado con SPSS software.

**Resultados:** Observamos una clara asociación entre el diagnóstico de SOS y factores de riesgo conocidos de SOS: edad (59 años en grupo SOS vs 51 en grupo no SOS), número de líneas de tratamiento recibidas previamente (3 vs 2), TPH previo (28,6% vs 7,5%) y haber recibido busulfán durante el acondicionamiento (71,4% vs 55%). De manera interesante observamos que el 57,1% de pacientes que desarrolló SOS recibió un TPH haploidéntico frente al 20% del grupo control (p=0,06). Este aumento de SOS es probablemente debido a la administración de ciclofos-

famida post-TPH y al alto grado de disparidad HLA presentes en el TPH haploidéntico. En la figura 1A se observa un claro aumento de PAI-1 estadísticamente significativo en el día +14 en el grupo SOS (SOS: 26,8ng/mL; no SOS: 15,8ng/mL; p=0,046). Asimismo, son llamativos los aumentos observados en HA (SOS: 248,9ng/mL; no SOS: 166,3ng/mL; p=0,128) y en VCAM-1 (SOS: 210,4ng/mL; no SOS: 161,1ng/mL; p=0,398) en el día +14 (figuras 1B y 1C). Sin embargo, no observamos elevación precoz de ninguno de los 3 biomarcadores tras el acondicionamiento (día 0) y sólo el HA parece tener una tendencia a elevarse en el día +7 previo al diagnóstico clínico de SOS.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS	SOS (n = 7)	No SOS (n = 40)
Edad (años), mediana	59 (25-70)	51 (20-68)
Tipo de TPH		
Autólogo	1	16
Alogénico	6	24
Tipo de donante		
• No relacionado	0	8
• Idéntico	2	8
• Haploidéntico	4	8
Régimen acondicionamiento		
• Mieloablativo	2	14
• No mioablativo	5	26
• Con busulfán	5	22
• Con ciclofosfamida	4	17
• Con TBI	0	2
Líneas de QT previas, mediana	3 (2-9)	2 (1-5)
TPH autólogo previo	2	3
Mujeres	3	19
Enfermedad hematológica:		
• Leucemia aguda mieloblástica	2	11
• Leucemia aguda linfoblástica	0	5
• Síndrome mielodisplásico	1	3
• Mieloma Múltiple	1	4
• Linfoma no Hodgkin	2	9
• Linfoma de Hodgkin	1	7
• Aplasia medular	0	1

**Conclusiones:** Sobre la base de la relación observada entre TPH haploidéntico y SOS, nuestros resultados evidencian el alto riesgo de SOS que presentan estos pacientes. Por otra parte este trabajo confirmaría el papel de PAI-1 como marcador diagnóstico y sugiere que el HA podría tener un papel pronóstico para el desarrollo del SOS. Son necesarios estudios prospectivos más amplios para validar nuestros resultados.

Trabajo financiado por la subvención de FIS-FONDOS FEDER (PI15/01457; CP14/00024) y por Jazz Pharmaceutical.

**CO-094**

**POLITRANSFUSIÓN PLAQUETARIA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: FACTORES ASOCIADOS E IMPACTO CLÍNICO**

Moreno Fajardo D.F., Rodríguez Lobato L.G., Fernández Avilés F., Pereira Saavedra A.

Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** La transfusión de plaquetas es un recurso frecuentemente utilizado, con finalidad profiláctica o terapéutica, durante la aplasia del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Los factores que influyen en la necesidad transfusional de plaquetas en el alo-TPH son poco conocidos pero algunos como la enfermedad de injerto contra receptor (EICR), la intensidad del acondicionamiento y la enfermedad de base entre otros han sido involucrados en distintas series publicadas. Sin embargo, el pronóstico asociado a la politransfusión plaquetaria (PtP) en el alo-TPH no ha sido analizado. El objetivo del presente estudio fue identificar los factores asociados a la PtP en los primeros 100 días del alo-TPH y su impacto en la supervivencia global.

**Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de los pacientes receptores de un alo-TPH entre enero de 2010 y junio de 2016 (n=238). Todos los pacientes realizaron seguimiento en nuestro centro hasta la última visita registrada o fallecimiento. Se excluyeron 2 pacientes trasplantados con sangre de cordón umbilical. Así, 14 pacientes recibieron PtP y se compararon con 28 controles que habían recibido menos de 50 unidades (no-PtP). Se analizaron las características demográficas, así como la fuente de progenitores, el tipo de acondicionamiento (incluyendo el uso de irra-

diación corporal total), tipo de donante y grado de histocompatibilidad con el receptor, la profilaxis de la EICR, el desarrollo de EICR, la potencia del implante hematopoyético y la presencia de aloinmunización plaquetaria (Tabla 1).

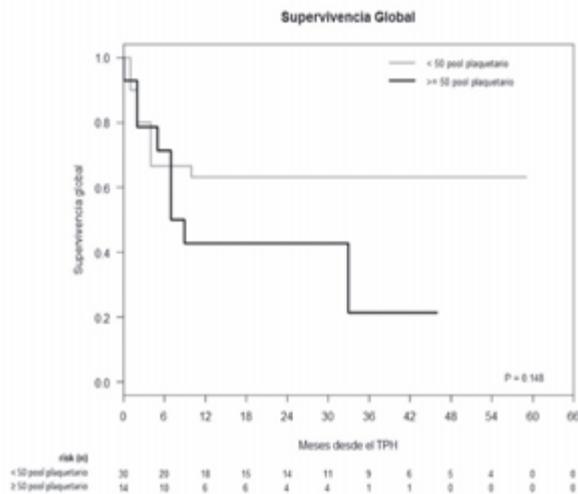


Figura 1. Supervivencia global (Kaplan-Meier).

Tabla 1. Características de los pacientes según cantidad de plaquetas transfundidas.

Variante	Recibido n=42	<math>< 50</math> plaquetarias n=28	<math>\ge 50</math> plaquetarias n=14	P
Edad, mediana (RQ)	53 (42-55)	53 (46-58)	53 (48-58)	0,50
Genero (M/F)	19/23	13/15	6/8	0,33
Enfermedad, N (%)				0,91
Leucemia	25 (59,5)	17 (60,7)	8 (57,1)	
Linfoma	3 (7,1)	2 (7,1)	1 (7,1)	
MNP	10 (23,8)	7 (25,0)	3 (21,4)	
Allogeneo	4 (9,5)	2 (7,1)	2 (14,3)	
Acondicionamiento, N (%)				0,61
MA	10 (23,8)	6 (21,4)	4 (28,6)	
EB	32 (76,2)	22 (78,6)	10 (71,4)	
ICT	1 (11,9)	2 (7,1)	3 (21,4)	0,13
Fuente de progenitores: MO, N (%)	9 (21,4)	3 (10,7)	6 (42,9)	0,007
<math>> 5</math> <math&gt;10^6&lt; (%)<="" cd34+,="" kg="" math&gt;="" n="" td=""> <td>10 (23,8)</td> <td>12 (42,9)</td> <td>4 (28,6)</td> <td>0,13</td> </math&gt;10^6&lt;>	10 (23,8)	12 (42,9)	4 (28,6)	0,13
Estado de la enfermedad pre-TPH, N (%)				0,26
Resistencia	14 (33,3)	9 (32,1)	6 (42,9)	
Donante no representado, N (%)	21 (50)	12 (42,9)	9 (64,3)	0,19
Sexo del donante, N (%)				0,17
Mujer	11 (26,2)	12 (42,9)	3 (21,4)	
HLA, N (%)				0,12
Identico	20 (47,6)	10 (35,7)	8 (57,1)	
No idéntico	8 (19)	6 (21,4)	2 (14,3)	
Hapló-identico	8 (19)	4 (14,3)	4 (28,6)	
Profilaxis EICR, N (%)				1,00
MTX	11 (26,2)	10 (35,7)	3 (21,4)	
ACT	6 (14,3)	4 (14,3)	2 (14,3)	
EICR aguda, N (%)	10 (23,8)	12 (42,9)	7 (50)	0,66
Grado <math&gt;&lt; (%)<="" 2&lt;="" math&gt;,="" n="" td=""> <td>11 (26,2)</td> <td>8 (28,6)</td> <td>4 (28,6)</td> <td>0,65</td> </math&gt;&lt;>	11 (26,2)	8 (28,6)	4 (28,6)	0,65
Implante pobre/fallo implante, N (%)	7 (16,7)	2 (7,1)	3 (21,4)	0,002
Aloinmunización plaquetaria, N (%)	4 (9,5)	0 (0)	4 (28,6)	0,003
Muerte, N (%)	10 (23,8)	10 (35,7)	9 (64,3)	0,019
Muerte por hemorragia, N (%)	3 (7,1)	3 (10,7)	0 (0)	0,071

M: Mujer; H: Hombre; EICR: enfermedad de injerto contra receptor; ICT: irradiación corporal total; MA: mieloablatoivo; MO: médula ósea; MTX: metotrexate; NMP: neoplasia mieloproliferativa; RIC: rango intercuartil; RP: respuesta parcial; TIR: trasplante de intensidad reducida; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 2. Análisis multivariado.

Variante	OR	IC 95%	P
Fuente del injerto: Médula ósea	6,16	1,077 - 35,216	0,037
Aloinmunización plaquetaria	5,13	0,381 - 69	0,218
Implante pobre/fallo	5,18	0,649 - 41,4	0,126

Resultados: No se encontraron diferencias entre los grupos respecto a la edad, el género, la enfermedad de base, intensidad de acondicionamiento, el grado de histocompatibilidad y la profilaxis e incidencia de EICR. La politransfusión plaquetaria se asoció de forma estadísticamente significativa con la médula ósea (MO) como fuente de progenitores (42,9% vs 10,7%;  $p=0,017$ ), con la presencia de aloinmunización plaquetaria (28,6% vs 0%;  $p=0,003$ ) y con un implante hematopoyético empo-

brecido/fallo de implante (35,7% vs. 7,4%;  $p=0,022$ ). En el análisis multivariado (Tabla 2), la MO como fuente de progenitores mantuvo su poder estadístico (OR: 6,16; IC 95%, 1,077-35,216;  $p=0,037$ ). Por último, los pacientes del grupo PtP presentaron una tendencia a una mediana de supervivencia global más reducida en comparación con los del grupo control (8 meses vs no alcanzada;  $p=0,148$ . Figura 1).

Conclusiones: En nuestro estudio, aunque el implante hematopoyético empobrecido y la aloinmunización plaquetaria contribuyeron de forma significativa a la politransfusión plaquetaria, el principal factor asociado a la misma fue la médula ósea como fuente de progenitores. La PtP se relacionó con una peor supervivencia global. Los resultados del presente estudio deberían ser validados en otras series de pacientes con alo-TPH.

CO-095

SUSPENDER EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO TRAS TRES DÍAS DE APIREXIA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA FEBRIL ES SEGURO Y REDUCE LA EXPOSICIÓN INNECESARIA A ANTIBIÓTICOS: RESULTADOS FINALES DEL ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO HOW LONG

Espigado I.<sup>1</sup>, Aguilar Guisado M.<sup>2</sup>, Martín Peña A.<sup>2</sup>, Gudiol C.<sup>3</sup>, Falantes J.<sup>1</sup>, Vazquez L.<sup>4</sup>, Montero I.<sup>1</sup>, Martino M.L.<sup>1</sup>, Parody R.<sup>1</sup>, Gonzalez Campos J.<sup>1</sup>, Garzon S.<sup>5</sup>, Calderon Cabrera C.<sup>1</sup>, Barba P.<sup>6</sup>, Rodriguez Torres N.<sup>1</sup>, Rovira M.<sup>7</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>1</sup>, Cisneros J.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Clínica de Hematología, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, <sup>2</sup>Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC /Universidad de Sevilla, <sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Bellvitge, Barcelona, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Salamanca, <sup>5</sup>Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d Hebron, Barcelona, <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona

Introducción: La recomendación rutinaria de mantener el tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) hasta la recuperación de la neutropenia en pacientes hematológicos con neutropenia febril (NF) sin diagnóstico probablemente prolonga innecesariamente su duración y favorece las resistencias bacterianas; pero la evidencia disponible para recomendar la suspensión precoz del TAE es moderada. El objetivo del estudio es conocer si el criterio clínico (apirexia y recuperación clínica) es mejor que el criterio estándar (recuperación neutrófilos) para suspender el TAE.

Tabla 1. Duración de la neutropenia y la fiebre y días libres de tratamiento antibiótico.

Variante	Mediana (rango IC)	Mediana (rango IC)	P
Población por ITT	GE (n=78)	GC (n=79)	
Días duración neutropenia	14 (9,5-24)	11 (8-21)	p=ns
Días duración fiebre	4 (2-8)	4 (2-8)	p=ns
Días libres TA*	18 (12,5-21,5)	16 (9,7-20,2)	p=0,047
Población por protocolo	GE (n=66)	GC (n=66)	
Días duración fiebre	4 (1-14)	5 (2-8,2)	p=ns
Días libres TA*	19 (14-22)	14,5 (8,7-20)	p=0,02
Población por protocolo modificada*	GE (n=36)	GC (n=36)	
Días duración fiebre	3 (1-7,2)	3 (1-5,7)	p=ns
Días libres TA*	20 (11,2-23)	11,5 (5-16,7)	P<0,001

ITT: Intención de tratar; TA: tratamiento antimicrobiano; GE: grupo experimental; GC: grupo control. Rango IC: rango intercuartil.

\*Días libres de tratamiento antimicrobiano (TA): Días de seguimiento (28) - días de TA. #Aquella en la que no coinciden las visitas de recuperación clínica y de recuperación de la neutropenia.

Métodos: Ensayo clínico (NCT01581333 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) abierto, aleatorizado, multicéntrico y de superioridad. Periodo: mayo-12 a mayo-16. Criterios inclusión: a) pacientes ingresados  $\geq 18$  años; b) hemopatía maligna o receptores de trasplante autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH y alo-TPH); b) NF esperada de alto riesgo ( $>7$  días y  $\leq 100$  PMN $\cdot 10^9/L$ ). Criterios exclusión: diagnóstico microbiológico

de la NF. Aleatorización a las 72 h de la fiebre a: 1. Grupo experimental (GE): suspensión del TAE si a) apirexia  $\geq 72$  h; más b) resolución de signos, síntomas y constantes vitales normales  $\geq 72$  h; 2. Grupo control (GC): suspensión del TAE si, además, PMN  $> 500$ . Seguimiento 28 días desde el inicio del TAE. Variable eficiencia: número de días libres de tratamiento antibiótico (TA). Variables seguridad: aparición de fiebre recurrente, mortalidad cruda al final del seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 157 pacientes (GE 78 y GC 79). No hubo diferencias en las características basales y la presentación clínica. Los diagnósticos más frecuentes fueron: TPH-autólogo (n=42, 45,8%), leucemia aguda en inducción/re-inducción (n=42, 26,7%), y TPH-alogénico (n=14, 8,9%). La presentación clínica más frecuente fue NF sin focalidad (n=63, 40,1%), NF con focalidad abdominal (n=34, 21,6%) y NF con mucositis (n=31, 19,7%). La duración de la fiebre, la neutropenia y los días libres de TA se detallan en Tabla 1. La frecuencia de fiebre recurrente fue del 14,3% (GE) y del 17,9% (GC) (p=ns) y la mortalidad cruda fue del 1,3% (GE) y 3,8% (GC) (p=ns).

**Conclusiones:** En pacientes hematológicos con neutropenia febril sin diagnóstico microbiológico, la suspensión del tratamiento antimicrobiano empírico tras tres días de apirexia independientemente de la recuperación de los neutrófilos es segura y reduce la exposición innecesaria al tratamiento antimicrobiano.

**CO-096**

**ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA INCIDENCIA DE FIEBRE Y LA TASA DE REINGRESOS EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN RÉGIMEN DOMICILIARIO**

Rodríguez Lobato L.G., Martínez Cibrian N., Gutiérrez García G., Rovira M., Martínez C., Suárez Lledó M., Rosiñol L., Gaya A., Jorge A.S., Gallego C., Hernando A., Segura S., Urbano Ispizua Á., Fernández Avilés F.

Unidad de Atención Domiciliaria y Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Servicio de Hematología. Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona

**Introducción:** La fiebre en neutropenia (FN) es la causa más frecuente de reingreso hospitalario en los programas de atención ambulatoria para pacientes tratados con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El objetivo de este estudio fue analizar en nuestro modelo de TAPH domiciliario el impacto de intensificar la profilaxis antibiótica primaria y de no administrar filgrastim postrasplante en la incidencia de FN y en la necesidad de reingreso.

**Métodos:** Se incluyeron 219 pacientes (nov/09-sep/15) en el programa domiciliario desde el día +1 del TAPH. Los pacientes con linfoma (Lin; n=136) se acondicionaron con BEAM y los afectos de mieloma múltiple (MM; n=83) con melfalán a dosis estándar. Todos recibieron profilaxis con fluoroquinolonas, fluconazol, pentamidina aerolizada y dosis bajas de aciclovir en los seropositivos para herpes simple. En el grupo Lin, 61 pacientes recibieron profilaxis con ceftriaxona (Ct) 1 g/día e.v. (grupo Lin-Ct) y 75 piperacilina-tazobactam (PT) 4,5 g/8h e.v. (grupo Lin-PT). Todos los pacientes con MM recibieron profilaxis con Ct; en 32 usamos filgrastim a partir del día +7 (grupo MM-G), mientras que 55 pacientes no lo recibieron (grupo MM-noG). La primera línea de tratamiento de la FN fue PT 4,5 g/6h (si profilaxis con Ct) o meropenem 1 g/8h (si profilaxis con PT), ambos administrables en domicilio. La presencia de fiebre fue indicación de visita hospitalaria inmediata y motivó ingreso en los casos con infecciones localizadas o signos de sepsis grave. Otras indicaciones de reingreso fueron: voluntad del paciente o del cuidador, hipermesis o diarrea no controlada, mucositis con requerimiento de nutrición parenteral total o mórficos e.v.

**Resultados:** Las características iniciales y los resultados se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencias entre los grupos respecto a la edad, género, diagnóstico, estadio de la enfermedad y fuente de progenitores. En pacientes con Lin, aunque la cantidad de células CD34+ ( $\times 10^6$ /kg) infundida fue diferente entre grupos (Lin-Ct: 3,4(1,5-21,6) y Lin-PT: 5,7(1,6-17,6); p<0,001), la duración de la neutropenia fue similar. La incidencia de mucositis grado  $\geq 2$  fue significativamente mayor en el grupo Lin-Ct (37% vs 16%; p=0,004), así como la fiebre (83,6% vs 45,3%; p<0,001), con un inicio más precoz en el grupo Lin-Ct (+5(2-10) vs +6(2-10); p=0,044). La bacteriemia (Lin-Ct vs Lin-PT) se documentó en 16,4% vs 5,3% de los casos (p=0,035), siendo *Staphylococcus coagulasa-negativo* el germen aislado con mayor frecuencia. El reingreso fue necesario en 9

pacientes del grupo Lin-Ct y en sólo uno del Lin-PT (14,8% vs 1,3%; p=0,008). Respecto a los pacientes con MM, la recuperación (días) de los neutrófilos fue más rápida en el grupo MM-G (8(5-22) vs 10(6-18); p=0,01). La incidencia de FN fue significativamente mayor en el grupo MM-G (19(59,4%) vs 19(37,3%); p=0,049). La administración filgrastim no influyó en la incidencia y gravedad de la mucositis, el primer día y la duración de la fiebre, las infecciones bacterianas documentadas o la tasa de reingreso.

**Tabla 1. Principales características y Resultados: RC: remisión completa; NS: no significativo.**

Características	Grupo total (n=219)	Linfoma (n=136)			Mieloma múltiple (n=83)		
		Lin-Ct (n=61)	Lin-PT (n=75)	P	MM-G (n=32)	MM-noG (n=51)	P
Edad *	49 (17,7)	41,9 (17,4)	45,4 (18,7)	NS	31,75 (25,4)	55,25 (40,4)	NS
Género (M/F)	78/141	19/42	30/45	NS	12/20	17/34	NS
CD34+ *	3,6 (1,5-21,6)	3,4 (1,5-21,6)	5,7 (1,6-17,6)	<0,001	3,2 (1,9-6,4)	3,2 (1,9-9,4)	NS
Días de neutrófilos $\leq 0,5 \times 10^9/L$ *	9 (5-22)	9 (6-19)	8 (6-14)	0,052	8 (5-22)	10 (6-19)	0,01
Mucositis grado II-IV OMS **	37 (16,9)	23 (37,5)	14 (18)	0,004	2 (6,3)	8 (16)	NS
Fiebre neutropénica ( $\geq 38,3^\circ C$ ) **	123 (56,2)	51 (83,6)	34 (45,3)	<0,001	19 (59,4)	19 (37,3)	0,049
Primer día con fiebre *	4 (2-12)	3 (5-10)	6 (2-10)	0,044	3,5 (4-12)	8 (3-11)	NS
Duración de la fiebre *	2 (1-11)	2 (1-11)	2 (1-4)	0,045	2 (1-5)	1 (1-5)	NS
Hemocultivos positivos **	19 (8,7)	10 (16,4)	4 (5,3)	0,035	2 (6,4)	3 (5,9)	NS
Reingreso **	16 (7,3)	9 (14,6)	1 (1,3)	0,008	4 (12,5)	2 (3,9)	NS

\* Rangos, \*\*p.

**Conclusiones:** Este estudio sugiere que en el TAPH domiciliario, la profilaxis con piperacilina-tazobactam reduce significativamente la incidencia de FN y la necesidad de reingreso en pacientes con linfoma, mientras que la no administración de filgrastim en pacientes con MM reduce significativamente la incidencia de FN.

**CO-097**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: IMPACTO DE LA COINFECCIÓN POR MÚLTIPLES VIRUS RESPIRATORIOS**

Pérez A.<sup>1</sup>, Madrid S.<sup>2</sup>, Ballester I.<sup>1</sup>, Piñana J.L.<sup>3</sup>, Hernández Boluda J.C.<sup>1</sup>, Poch M.<sup>4</sup>, Navarro D.<sup>5</sup>, Solano C.

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia., <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia., <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital La Fe, Valencia, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia. <sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Valencia., <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia. Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

**Introducción:** Históricamente, las infecciones por virus respiratorios (VR) se han asociado a un alta morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH). Existen pocos estudios epidemiológicos que describan la frecuencia y características de los aislamientos de VR en el Alo-TPH. Es particularmente desconocida la frecuencia de coinfecciones por varios VRs en un mismo episodio y sus consecuencias clínicas.

**Materiales y Métodos:** Se incluyeron 88 pacientes que presentaron 248 episodios de infección respiratoria de vías altas (IRVA) y/o bajas (IRVB), a los cuales se les tomó muestra para VR ante la presencia de síntomas respiratorios, siguiendo protocolo asistencial entre diciembre 2013 y agosto 2016. La detección de VR se realizó mediante PCR multiplex (Luminex xTAG Respiratory Viral Panel. Luminex Molecular Diagnostics Inc. USA), capaz de detectar los siguientes virus: Virus Respiratorio Sincitial (VRS) A y B, Influenza A (H1N1 y H3), Influenza B, Virus Parainfluenza (1-4), Coronavirus (OC43, 229E, NL63, HKU1), Metapneumovirus, Adenovirus, Bocavirus y Rinovirus/Enterovirus. Los episodios de IRVA/IRVB fueron definidos según las recomendaciones de la ECIL-4. Los objetivos del presente estudio fueron caracterizar los episodios de IRVA y B, conocer la frecuencia de aislamientos de VR en cada episodio y las características e impacto clínico de los episodios de coinfección por varios VRs en pacientes con Alo-TPH.

**Resultados:** Las características clínicas de la serie se en la tabla 1. El 75% de los pacientes recibió un Alo-TPH de donante alternativo (no emparentado o familiar haploideéntico). En 54 (22%) de los 248 episodios no se detectó ningún VR (IRVB, n=12), en 145 episodios (58%) (IRVB, n=42) se detectó un único VR (Rinovirus/Enterovirus, n=69; virus Parainfluenza, n=20; Influenza, n=16; otros, n=40) y en 49 episodios (20%)

(IRVB, n=21) se detectaron 2 o más VRs. Las combinaciones de VRs más frecuentes fueron la de Rinovirus/Enterovirus con Parainfluenza (n=7) y la de Rinovirus/Enterovirus con VRS (n=5). En la tabla 2 se comparan las características clínicas y biológicas de los tres grupos (sin aislamiento, con 1 VR y con ≥2 VRs). Los episodios de coinfección por ≥2 VRs presentaron mayor frecuencia de episodio febril (p=0,004), una proteína C reactiva más elevada al diagnóstico (p=0,001), niveles más bajos de inmunoglobulinas IgG (p=0,058) e IgA (p=0,014), un mayor grado de linfopenia (p=0,055) y mayor frecuencia de ingreso hospitalario (p=0,005). Asimismo, los episodios con coinfección se asociaron a una mayor tendencia a cursar como IRVB de entrada (p=0,065) o progresar a IRVB (p=0,074). Sin embargo, no se observaron diferencias en la mortalidad entre los 3 grupos. La mortalidad global al año de la serie fue del 12,3%. Únicamente 5 pacientes fallecieron durante 30 días posteriores al inicio del episodio de IVR.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.**

N	88
Edad, años*	54 (20-70)
Sexo masculino, n (%)	55 (62.5)
Status de la enfermedad de base pre-trasplante, n (%)	
- Remisión completa	54 (61)
- Respuesta parcial	20 (23)
- Enfermedad estable/progresión	14 (16)
Trasplante autólogo previo, n (%)	24 (27)
Tipo donante, n (%)	
- Familiar idéntico	22 (25)
- Familiar haploidéntico	21 (24)
- No familiar	42 (48)
- Sangre de cordón umbilical	3 (3)
Disparidad HLA donante/receptor, n (%)	33 (37.5)
ATG durante acondicionamiento	11 (12.5)
Profilaxis EICR, n (%)	
- Sirolimus-tacrolimus	32 (36)
- Ciclosporina-metotrexato	22 (25)
- Ciclofosfámid-ciclosporina-micofenolato	15 (17)
- Ciclosporina-micofenolato	5 (6)
- Otros	14 (16)
Intervalo trasplante-1º episodio de IRV, meses*	5 (0-52)
Nº episodios de IRV/paciente, n (%)	
- Uno	26 (30)
- Dos	25 (28)
- Tres o más	37 (42)
Tipo acondicionamiento, n (%)	
- Mieloablatoivo	18 (21)
- No mioablatoivo	70 (79)
Seguimiento mediano, meses*	20 (1-71)
Supervivencia global a 1 año, % (IC 95%)	87.7 (80.6-94.7)

Abreviaturas: EICR, enfermedad del injerto contra receptor; IRV, infección virus respiratorios; ATG, globulina antitimocítica  
\*Mediana (rango)

**Tabla 2. Características clínicas de los episodios de infección respiratoria en función del tipo de aislamiento microbiológico.**

	Un VR (n=85)	Co-infección VRs (n=49)	No aislamiento (n=54)	p
Días posttrasplante, mediana (DE)	341 (365)	376 (279.2)	356 (347.8)	0,912**
Edad >65, n (%)	13 (9)	5 (16.2)	2 (3.7)	0,276**
PCR, mg/L*	12.35 (49.4)	16.4 (69.2)	7.2 (36.9)	0,001*
PCR elevada (>10 mg/L), n (%)	81 (56.2)	32 (65.3)	18 (33.3)	0,003**
Fiebre durante el episodio, n (%)	52 (34)	23 (47)	9 (17)	0,004**
IRVA de inicio, n (%)	142 (97.9)	47 (95.9)	50 (92.6)	0,198**
IRVB de inicio, n (%)	42 (29)	21 (42.9)	12 (22.2)	0,065**
Linfopenia (< 0.2 x10 <sup>9</sup> /L), n (%)	5 (3.4)	1 (2)	0	0,316**
Linfopenia (< 0.5 x10 <sup>9</sup> /L), n (%)	19 (13.1)	9 (18.4)	4 (7.4)	0,252**
Linfocitos absolutos (x10 <sup>9</sup> /L)*	1.6 (1.2)	1.1 (1.6)	1.8 (1.2)	0,055**
Diferencias HLA DR, n (%)	54 (37.2)	24 (49)	14 (25.9)	0,054**
ISI, n (%)				
- Bajo	43 (29.9)	12 (26.1)	21 (41.2)	0,221**
- Moderado	92 (63.9)	29 (65)	30 (58.6)	0,812**
- Alto	9 (6.2)	5 (10.9)	0	0,069**
Ig G (mg/dL), mediana (DE)	627 (447.5)	573.5 (508.5)	876 (436.6)	0,058**
Ig A (mg/dL), mediana (DE)	47 (72.7)	44 (96)	81 (97.9)	0,014*
Ig M (mg/dL), mediana (DE)	60 (102.3)	49.5 (54.2)	63 (91.8)	0,496*
TASP previa, n (%)	39 (26.4)	11 (22.4)	17 (31.5)	0,589**
EICR activa, n (%)	77 (53.1)	28 (57.1)	25 (46.3)	0,529**
Corticoides durante el episodio, n (%)	19 (13.1)	7 (14.3)	11 (20.4)	0,432**
ATG, n (%)	26 (18.4)	4 (8.2)	5 (9.3)	0,101**
Progresión a IRVB, n (%)	42 (29)	20 (40.8)	11 (20.4)	0,074**
Mortalidad, n (%)	13 (9)	5 (10.2)	3 (5.5)	0,661**
Tratamiento específico, n (%)				
- Cefalosporinas	12 (8.3)	10 (20.4)	1 (1.8)	0,004**
- Ribavirina	17 (11.7)	14 (28.6)	1 (1.8)	<0,001**
Ingreso hospitalario, n (%)	21 (14.6)	14 (28.6)	3 (5.5)	0,005**

Abreviaturas: PCR, Proteína C Reactiva; IRVA, infección respiratoria de vías altas; IRVB, infección respiratoria de vías bajas; ISI, Immunodeficiency Scoring Index; TASP, trasplante autólogo de sangre periférica; EICR, enfermedad del injerto contra receptor  
\*Mediana (desviación estándar)

\* Kruskal Wallis

\*\* Chi-cuadrado de Pearson

**Conclusiones:** Las coinfecciones por VRs son frecuentes en pacientes Alo-TPH (20% de los episodios) y cursan con cuadros clínicos más severos, afectando principalmente a enfermos con mayor grado de inmunosupresión. Sin embargo, no parecen asociarse a mayor mortalidad. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de realizar estudios prospectivos para dilucidar el impacto real de los VR en el Alo-TPH.

**CO-098**

**LOS POLIMORFISMOS DE CCR6, IL7R, FAS Y MADCAM-1 SE ASOCIAN A MAYOR INCIDENCIA DE INFECCIONES EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE EMPARENTADO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO**

Arratibel N.<sup>1</sup>, García Álvarez M.<sup>2</sup>, López Godino O.<sup>2</sup>, García Guerrero E.<sup>3</sup>, Ferré O.<sup>2</sup>, Rodríguez Arbol E.<sup>4</sup>, Esquirol A.<sup>5</sup>, Castilla C.<sup>6</sup>, Martino R.<sup>5</sup>, Corchete L.<sup>1</sup>, Heras I.<sup>6</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>7</sup>, Pérez López E.<sup>1</sup>, Cabrero M.<sup>1</sup>, Alonso S.<sup>1</sup>, Martín A.Á.<sup>1</sup>, Balanzategui A.<sup>1</sup>, Vázquez L.<sup>1</sup>, García Sanz R.<sup>8</sup>, Marín L.<sup>8</sup>, González M.<sup>8</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>, Caballero M.D.<sup>8</sup>, Alcoceba M.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca (CAUSA-IBSAL), <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. (CAUSA-IBSAL), <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío (IBIS) Sevilla. CIBERONC., <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío (IBIS). Sevilla, <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia, <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío (IBIS). Sevilla. CIBERONC, <sup>8</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca (CAUSA-IBSAL). CIBERONC

**Introducción:** Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad y de mortalidad no relacionada con la recaída tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), incluso en donantes emparentados HLA idénticos. Aunque son numerosos los estudios que asocian polimorfismos tipo SNP en la evolución del alo-TPH, estos se centran principalmente en el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHA) y/o mortalidad relacionada con trasplante (MRT), siendo escasos los estudios enfocados en infecciones post-alo-TPH, especialmente en el contexto de alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). Por ello, nos planteamos analizar en un estudio multicéntrico su potencial implicación en la reactivación de citomegalovirus (CMV) y el desarrollo de infecciones fúngicas (IF) en pacientes que reciben alo-TPH con AIR.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

	N (%)
Edad, mediana [rango]	57 [17-71]
<b>Diagnóstico</b>	
LMA	86 (35)
LNH	53 (2)
SMD	39 (16)
MM	24 (10)
LLC	17 (7)
LH	14 (6)
Otros	14 (6)
<b>Estatus de la enfermedad</b>	
Bajo riesgo	93 (38)
Riesgo intermedio	102 (42)
Alto riesgo	49 (20)
<b>Régimen de acondicionamiento</b>	
Fludarabina+Busulfán	135 (55)
Fludarabina+Melifalán	104 (42)
Otros	8 (3)
<b>EICH agudo</b>	
SÍ	133 (55)
<b>EICH crónico</b>	
SÍ	138 (69)

**Métodos:** En el análisis incluimos muestras de receptores-donantes de 247 alo-TPH realizados en pacientes diagnosticados de LAM (35%), LNH (21%), SMD (16%), MM (10%), LLC (7%), LH (6%), otros (5%) en cuatro centros de España. Se empleó acondicionamiento con Flu-Bu en el 55%, mientras que Flu-Mel en el 42%. Se analizaron 52 SNP de 44 genes seleccionados tras revisión bibliográfica en base a los siguientes criterios: 1) asociación previa en alo-TPH; 2) implicación conocida en respuesta inmune o enfermedades autoinmunes; 3) papel potencial en la interacción receptor/donante. El genotipado de SNP se llevó a cabo mediante la plataforma Sequenom Mass ARRAY (Sequenom, San Diego, CA). En el análisis se consideró tanto el genotipo del receptor como el del donante. Las frecuencias alélicas se estimaron mediante conteo directo y las comparaciones entre grupos mediante el test de Fisher. Un valor de P<0.05 se consideró estadísticamente significativo. Se empleó log-rank para comparar diferencias entre curvas de supervivencia.

**Resultados:** Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 28 meses (1-175), la supervivencia

cia global a 5 años fue de 45%, mientras que la supervivencia libre de evento a 5 años fue del 57%. La incidencia acumulada de reactivación de CMV a 3 años fue de 34% y de IF a 5 años de 11%. La mortalidad relacionada con el trasplante global fue del 17%, y la mortalidad por infecciones global del 14%. En el análisis univariante, aquellos pacientes con genotipo A/A en rs3093023 (CCR6) mostraron una menor incidencia de reactivación por CMV (tabla 2), siendo junto con la EICHa los factores que se asociaron de manera independiente en el multivariante. Respecto a las IF; el genotipo del receptor A/A en rs1494555 (IL7R) y del donante C/C en rs1800795 (FAS) se asociaron con mayor incidencia de IF; mientras que el genotipo del donante G/G rs2302217 (MAdCAM-1) presentó menor incidencia de IF (tabla 2), siendo los únicos factores asociados en el multivariante.

**Tabla 2. Análisis univariante y multivariante de factores asociados con reactivación por CMV e infección fúngica.**

Factor pronóstico	N	CMV (%)	P (U)	P (M)	HR [IC 95%]	IF (%)	P (U)	P (M)	HR [IC 95%]
rs3093023 (CCR6) R	37	16	0.025	0.037	0.4 [0.14-0.8]	-	-	-	-
AA	542	37							
AG/GG									
rs337629 (TLR10) D	10	10	0.150	0.137	-	-	-	-	-
AA	161	38							
AG/GG									
EICHa	83	24	0.005	0.020	2.1 [1.1-3.8]	19	0.739	-	-
No	501	41				14			
SI									
Acondicionamiento									
Flu+Bu	111	30	0.074	0.040	-	22	0.538	-	-
Flu+MeI	72	39				11			
CMV PD									
A	13	0	0.018	0.068	-	17	0.669	-	-
Resto	551	42				16			
rs1494555 (IL7R) R									
AG/GG	114	-	-	-	-	10	0.004	0.012	3.7 [1.3-10.8]
AA	67					28			
rs1800795 (FAS) D									
GG/GG	157	-	-	-	-	15	0.001	0.002	6.2 [2.0-19.4]
CC	14					69			
rs2302217 (MAdCAM-1) D									
AA/AG	128	-	-	-	-	18	0.008	0.002	5.2 [1.8-14.7]
GG	42					24			
rs8042799 (ESR1) D									
AA/AG	146	-	-	-	-	24	0.052	0.071	-
GG	25					0			

D: Donante; M: multivariante; P: P-valor; R: Receptor; U: Univariante

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren una asociación entre los polimorfismos rs3093023 (CCR6), rs1494555 (IL7R), rs1800795 (FAS) y rs2302217 (MAdCAM-1) con una mayor incidencia de infecciones oportunistas post-alo-TPH. Estos resultados deben confirmarse en estudios prospectivos y en series más amplias.

**Financiación:** RD12/0036/0069, CB16/12/00233 y 00480, PI12/02361 y ERDF, Innocampus; CEI-2010- 1-0010.

**CO-099**

**GRADO DE REGISTRO EN PROMISE-EBMT Y RESULTADOS GLOBALES DE SUPERVIVENCIA EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ADULTOS EN ESPAÑA ANÁLISIS DEL GETH**

Balsobre F.<sup>1</sup>, Márquez Malaver F.<sup>2</sup>, Cedillo A.<sup>3</sup>, Duarte R.F.<sup>4</sup>, De Arriba F.<sup>5</sup>, Ferrá C.<sup>6</sup>, Muñoz C., Díez Martín J.L.<sup>1</sup>, Solano C.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>HGU Gregorio Marañón, <sup>2</sup>IISGM. Univ. Complutense, <sup>3</sup>H. Virgen del Rocío, <sup>4</sup>GETH, <sup>5</sup>H. Puerta de Hierro-Majadahonda, <sup>6</sup>H. Morales Meseguer, <sup>7</sup>H. Germán Trias i Pujol, <sup>8</sup>H. Clínico Valencia

**Introducción:** Desde la SEHH, el GETH y la ONT, se ha planteado la necesidad de avanzar en la comunicación de resultados de TPH a nivel nacional, complementando la estadística exclusivamente de actividad que recoge la ONT. ProMiSe es la base de datos del registro del EBMT, fuente de referencia sobre los datos de actividad y resultados en nuestro ámbito. El presente análisis explora el grado de concordancia entre los datos de actividad de la ONT y de registro en EBMT, y los resultados de supervivencia (SV) a 100, 180 y 365 días post-TPH en pacientes >14 años, trasplantados en Unidades de Adultos, en los años 2014 y 2015.

**Métodos:** A efectos de actividad, los datos de ONT se consideran la referencia. Volcado de datos desde ProMiSe a través de la Secretaría del GETH con fecha 8/5/17. A efectos de SV en los 3 puntos de análisis, se consideraron elegibles los pacientes sin re-TPH antes del alcanzar cada punto de análisis. De entre los elegibles se consideraron válidos aquellos con un seguimiento superior al punto de análisis (para los vivos) y con status (vivo/muerto) conocido en el último seguimiento. Se repitió el análisis de SV con la casuística de los centros que habían reportado al menos el 80% de su casuística (TOP80)

**Resultados:** Según la ONT, en los años 2014 y 2015 en España se realizaron 5.560 TPHs, en 71 equipos. De estos 71 equipos, solo 41 son

membros del EBMT. La casuística registrada en ProMiSe para dicho periodo fue de 3.550 TPHs (64% del total nacional, 77% de la casuística de los centros EBMT), en 39 programas, cuyas características se recogen en la tabla. Los casos válidos para el análisis de SV al d100 alcanzaron el 86%, bajando al 65% y 52% para los cortes del d180 y d365. La validez en la casuística de Alo-TPH mejora en 8-15 puntos a la de Auto-TPH. Para los d100, d180 y d365, la SV fue del 84%, 57%, 49% para AloTPH; y 96%, 85% y 81% para AutoTPH, respectivamente. El análisis en los equipos TOP80 representó el 90% de la casuística elegible, y el% de casos válidos y supervivientes fue muy similar al del conjunto de la casuística.

**Tabla 1.**

	Alo+Auto	Alo	Auto
n	3550	1597	1953
Edad (p25-p75)	54 (42-62)	51 (38-59)	56 (46-63)
Varones	2004 (56%)	915 (57%)	1.089 (56%)
2014	1847	849 (53%)	998 (51%)
2015	1703	748 (47%)	955 (49%)
LA/MDS	1.188 (34%)	1.105 (69%)	83 (4%)
Linfoma	1.069 (30%)	261 (16%)	808 (48%)
Mieloma	1.072 (30%)	78 (5%)	994 (51%)
Aplasia	63 (2%)	63 (4%)	-
Auto-inmunes	19 (0.5%)	-	19 (1%)
Tumor sólido	43 (1%)	2	41 (2%)
MiniAlo	-	759 (52%)	-
TBI	243 (7%)	217 (15%)	26 (1%)
SP	3.287 (85%)	1348 (84%)	1.939 (99%)
MO	195 (5%)	192 (12%)	3
SCU	72 (2%)	71 (4%)	1
1er TPH	3.063 (86%)	1.243 (78%)	1.820 (93%)
2ºTPH	442 (13%)	318 (20%)	124 (6%)
>2ºTPH	29 (1%)	27 (2%)	2
Fam HLAid	-	639 (41%)	-
DNE/SCU	-	569 (36%)	-
Fam HLAmm	-	358 (23%)	-
Elegibles d100	3.525 (99%)	1583 (99%)	1.942 (99%)
Válidos d100	3.020 (86%)	1424 (90%)	1.596 (82%)
Vivos d100	2.733 (91%)	1.195 (84%)	1.538 (96%)
Elegibles d180	3.480 (98%)	1.572 (98%)	1.908 (98%)
Válidos d180	2.250 (65%)	1.128 (72%)	1.122 (59%)
Vivos d180	1.597 (71%)	642 (57%)	955 (85%)
Elegibles d365	3.449 (97%)	1562 (98%)	1.887 (97%)
Válidos d365	1.799 (52%)	944 (60%)	855 (45%)
Vivos d365	1.146 (64%)	458 (49%)	688 (81%)

**Conclusiones:** El grado de registro de la actividad de TPH nacional para los años estudiados representa solo el 65% de la misma, incrementándose al 75% entre los centros con compromiso de registro. El grado de seguimiento registrado es razonable (>80% para el día 100), pero se reduce al 50-60% a 6-12 meses. Con las limitaciones señaladas y teniendo en cuenta el conjunto de pacientes incluidos, la SV global se considera que está dentro de los límites esperados. Estos resultados han impulsado acciones para incrementar el registro y la calidad de los datos de este registro.

**CO-100**

**FUNCIONAMIENTO SEXUAL DURANTE EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE: COMPARACIÓN ENTRE RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO Y AUTÓLOGO**

Barata A.<sup>1</sup>, Martino R.<sup>2</sup>, Gich I.<sup>3</sup>, Abellá E.<sup>1</sup>, Ballarín G.<sup>2</sup>, Barba P.<sup>3</sup>, Brunet S.<sup>4</sup>, Cortés S.<sup>3</sup>, Esquirol A.<sup>5</sup>, García Cadenas I.<sup>3</sup>, García Pallarols F.<sup>1</sup>, Garrido A.<sup>2</sup>, Martínez J.<sup>3</sup>, Mensa I.<sup>4</sup>, Novelli S.<sup>3</sup>, Sánchez González B.<sup>1</sup>, Valcárcel D.<sup>2</sup>, Sierra J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología, Hospital de Sant Pau, <sup>2</sup>IIB-Instituto Investigación Contra la Leucemia Josep Carreras, <sup>3</sup>Barcelona, <sup>4</sup>Servicio Hematología, Hospital Vall d'Hebrón, <sup>5</sup>Servicio Hematología, Hospital del Mar

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyético conlleva una morbilidad significativa que repercute negativamente en el funcionamiento sexual. A pesar de ello, pocos estudios han evaluado específicamente este tema. Así, los objetivos del trabajo fueron 1) examinar el funcionamiento sexual durante el primer año post-trasplante, 2) evaluar diferencias entre receptores de trasplante alogénico y autólogo, y 3) exa-

minar si las variables clínicas, psicológicas y demográficas estaban asociadas al funcionamiento sexual.

**Métodos:** En este estudio prospectivo y multicéntrico se examinó a los pacientes antes del trasplante, en el día 90, 180 y 360. El funcionamiento sexual se evaluó mediante el Changes in Sexual Functioning Questionnaire, y la ansiedad y la depresión mediante la Hospital Anxiety and Depression Scale. Las variables clínicas y demográficas se extrajeron de la historia clínica.

**Resultados:** Se analizaron 159 receptores de trasplante vivos y libres de enfermedad al año del trasplante: 53% eran hombres, edad mediana 51 años, 93 (58%) recibieron un trasplante alogénico, y 66 (42%) un trasplante autólogo. El funcionamiento sexual estaba significativamente afectado durante el periodo de estudio: 86% de los pacientes refirieron déficits en el pre-trasplante, 91% en el día 90, 87% en el día 180 y 86% en el día 360. Los análisis con modelos mixtos indicaron que el funcionamiento sexual no estaba asociado con el tiempo transcurrido desde el trasplante ( $p=.802$ ) o el tipo de trasplante ( $p=.538$ ). A pesar de ello, se obtuvo una fuerte interacción entre las dos variables ( $p=.022$ ), especialmente en el día 90, en el que el funcionamiento sexual había mejorado en los receptores de trasplante autólogo, y empeorado en los receptores de trasplante alogénico. No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos en el día 360 ( $p=.082$ ). Los análisis univariantes indicaron que las mujeres, los pacientes mayores y la depresión estaban asociadas a peor funcionamiento sexual en todos los puntos del estudio evaluados ( $p<.05$ ). La ansiedad estaba asociada a peor funcionamiento sexual en el día 90 ( $p=.016$ ). Entre los receptores de trasplante alogénico, la enfermedad del injerto contra huésped crónica estaba asociada a peor funcionamiento sexual en el día 180 ( $p=.045$ ) y 360 ( $p=.020$ ). No se obtuvieron asociaciones significativas al considerar el diagnóstico hematológico de base, haber recibido un trasplante previo, la intensidad del régimen de acondicionamiento (mieloablato *versus* intensidad reducida) ni el convivir en pareja ( $p>.05$ ). Los análisis multivariantes indicaron que ser mujer ( $p=.001$ ) y la extensión de la enfermedad del injerto contra el huésped crónica ( $p=.012$ ) predecían funcionamiento sexual en el día 360.

**Conclusiones:** El funcionamiento sexual debe ser evaluado de forma rutinaria, y considerado para eventual intervención en ambas poblaciones de receptores de trasplante, especialmente durante el primer año. Adicionalmente debe reforzarse la atención clínica a los pacientes más vulnerables a presentar disfunción sexual.

## CO-101

### INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO. EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (GETH)

Yáñez San Segundo L.<sup>1</sup>, García Cadenas I.<sup>2</sup>, Jarque I.<sup>3</sup>, Barba P.<sup>4</sup>, Muñoz C.<sup>5</sup>, García E.<sup>6</sup>, Sanz J.<sup>3</sup>, Valcárcel D.<sup>4</sup>, Martino R.<sup>2</sup>, Bermúdez A.<sup>1</sup>, Suárez lledó M.<sup>7</sup>, Castilla Llorente C.<sup>8</sup>, Díaz de Heredia C.<sup>4</sup>, González Vicent M.<sup>9</sup>, Viguria M<sup>a</sup>C.<sup>10</sup>, Batlle M.<sup>11</sup>, Benito Bernal A.<sup>12</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>13</sup>, Vázquez L.<sup>12</sup>, López J.<sup>14</sup>, Solano C.<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>2</sup>Hospital de Sant Pau, Barcelona, <sup>3</sup>Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, Valencia, <sup>4</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>5</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, <sup>6</sup>Hospital Reina Sofía, Córdoba, <sup>7</sup>Hospital Clínic, Barcelona, <sup>8</sup>Hospital Morales Meseguer, Murcia, <sup>9</sup>H. Niño Jesús, Madrid, <sup>10</sup>Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra, <sup>11</sup>Hospital Can Ruti, <sup>12</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, <sup>13</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>14</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, <sup>15</sup>Hospital Clínico de Valencia, Valencia

**Introducción:** El síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLPT) es una complicación infrecuente del trasplante alogénico (aloTPH) pero con una elevada mortalidad. El objetivo principal es conocer la incidencia y características en el diagnóstico y tratamiento del SLPT en pacientes que reciben un aloTPH en España.

**Métodos:** Se recogen retrospectivamente los datos de receptores, adultos y pediátricos, de aloTPH en España entre Enero de 2001 y Diciembre de 2015, diagnosticados de SLPT en el mismo periodo. Se analizan variables demográficas y del procedimiento, así como las relacionadas con el diagnóstico del SLPT y el tratamiento, y su evolución posterior.

**Resultados:** Catorce centros, que representan el 51,9% del total de aloTPH realizados en España durante el periodo de estudio (12641), han registrado un total de 90 SLPT (0,7%). Se muestran los datos de los 76 pacientes (84%) con todos los datos recogidos en el momento actual.

Sesenta y cinco SLPT (85,5%) fueron diagnosticados entre los años 2006 y 2013 (Figura 1).

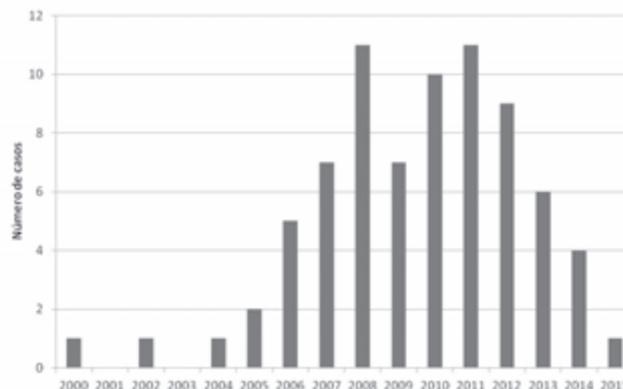


Figura 1. Distribución de los SLPT por año de diagnóstico.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	N= 76
Hombre	49 (64.5%)
Mediana Edad (rango)	36 años (20-49)
Patología	
• LMA	15 (19.7%)
• LLA	14 (18.4%)
• E. Hodgkin	13 (17.1%)
• Aplasia	13 (17.1%)
Donante no idéntico	49 (64.5%)
Fuente	
• MO	11 (14.5%)
• SP	29 (38.2%)
• SCU	34 (44.7%)
• Dual	2 (2.6%)
Uso de Depleción T	72 (94.7%)
• ATG	66 (91.6%)
Coinfección CMV	16 (21.1%)

Los pacientes con linfoma de Hodgkin y aplasia medular conforman el 34,2% del total de pacientes registrados. Recibieron ATG 66 pacientes (86,8%), siendo Timoglobulina, mediana de dosis total 6 mg/Kg (6-8), la más utilizada (87,8%). La Tabla 1 recoge la información del trasplante. Cincuenta y dos (68,4%) SLPT fueron probados y 26 (31,6%) probables. La histología fue monomorfa en 32 casos (61,5%) y 38 de 47 muestras con el dato disponible, eran CD20 positivo (80,8%). La mediana de tiempo desde el trasplante, desde el inicio de síntomas y de la viremia de VEB hasta el diagnóstico histológico fue de 110 días (62-161), 9 días (4-17) y 7 días (3-15), respectivamente. La monitorización del VEB se realizó por detección sistemática en 44 pacientes (57,9%). Clínicamente los pacientes presentaban: adenopatías (71,1%), síntomas B (59,2%), hepatomegalia (38,2%), esplenomegalia (28,9%) e infiltración del tubo digestivo (27,6%), del SNC (15,8%) o medular (10,5%). En 41 pacientes (53,9%) el estadio de Ann Arbor era  $\geq$ III. No llegaron a recibir tratamiento 9 pacientes (11,8%). En 49 (73,1%) se disminuyó la inmunosupresión, siendo a la mitad en 44 (89,7%). Todos recibieron rituximab, mediana de ciclos 4 (1-5) y tasa de respuesta global (RG) 52,2%. Más tarde, 21 pacientes (31,3%) recibieron quimioterapia, siendo la RG del 33,3% y 4 pacientes (5,9%) recibieron terapia inmune dirigida con una RG del 50%. Con una mediana de seguimiento desde el diagnóstico de 3 meses (0-25), 52 pacientes (68,4%) han fallecido, siendo la muerte atribuible al SLPT en 38 de ellos (73,1%).

**Conclusiones:** Aunque los SLPT son una complicación infrecuente en el aloTPH, su elevada mortalidad exige una monitorización estrecha y

tratamiento precoz en pacientes de riesgo, siendo el descenso de la inmunosupresión y el uso de antiCD20 lo más empleado en nuestra práctica habitual. Además de los ya conocidos factores de riesgo, la enfermedad hematológica por la que se realiza el trasplante debe ser también tenida en cuenta. Es necesario analizar los factores asociados al aumento en la incidencia de SLPT experimentada a nivel nacional durante los años 2006-2013.

## Leucemias Agudas

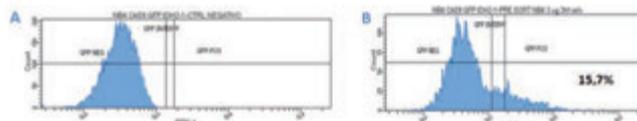
### CO-102

#### DESARROLLO DE UN MODELO CELULAR DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MEDIANTE LA TECNOLOGÍA CRISPR/CAS 9

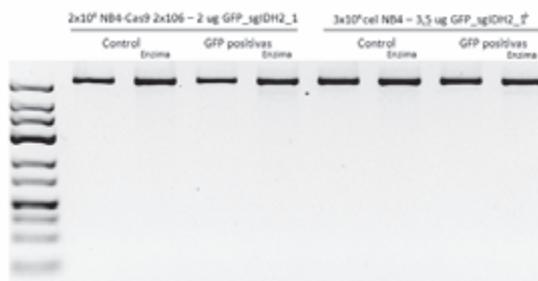
González Romero E.<sup>1</sup>, Rosal Vela A.<sup>1</sup>, De Matteo B.<sup>1</sup>, Ibañez M.<sup>2</sup>, Liquori A.<sup>3</sup>, San Juan Pla A.<sup>1</sup>, Sargas Simarro C.<sup>1</sup>, Boluda Navarro M.<sup>1</sup>, Llop García M.<sup>4</sup>, Neef A.<sup>1</sup>, Corderón Gallego L.<sup>5</sup>, Barragan González E.<sup>4</sup>, Sanz Santillana G., Sanz Alonso M.Á., Millán Salvador J.M.<sup>6</sup>, Vázquez Manrique R.<sup>7</sup>, Cervera Zamora J.V.

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia., <sup>2</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>3</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>4</sup>Unidad de Biología Molecular. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología, <sup>5</sup>Lab. de Citometría de Flujo, Servicio de Hematología, IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>6</sup>Grupo de Investigación Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, IIS La Fe, Valencia, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), <sup>7</sup>Grupo de Investigación Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, IIS La Fe, Valencia. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)

**Introducción:** La leucemia mieloblástica aguda (LMA) constituye un conjunto de desórdenes neoplásicos heterogéneos producidos por el trastorno clonal de las células progenitoras hematopoyéticas de la línea mieloide. Las nuevas técnicas de secuenciación del genoma han permitido la detección de mutaciones somáticas adquiridas en un gran número de genes aumentando la complejidad biológica y clínica de la enfermedad. Para el desarrollo de terapias dirigidas es necesaria la creación de modelos de estudio que permitan caracterizar funcionalmente estas mutaciones, así como los patrones de co-ocurrencia detectados por secuenciación. Para ello hemos desarrollado un método fácil de introducción de mutaciones específicas en genes determinados en líneas celulares leucémicas humanas ayudándonos de la tecnología *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR)/Cas9. Con este sistema es posible estudiar el efecto funcional de mutaciones individuales o introducirlas de forma progresiva para caracterizar la ganancia de mutaciones observada en los pacientes.



**Figura 1.** Experimento de cell sorter con células nucleofectadas con la construcción con el reportero GFP y un guía contra IDH2. (A) FACS plot control negativo NB4-Cas9. (B) FACS plot 3x10<sup>6</sup> cel NB4-Cas9 nucleofectadas con 3,5 µg de la construcción GFP-IDH2. Un 15,7% de las células eran GFP positivas.

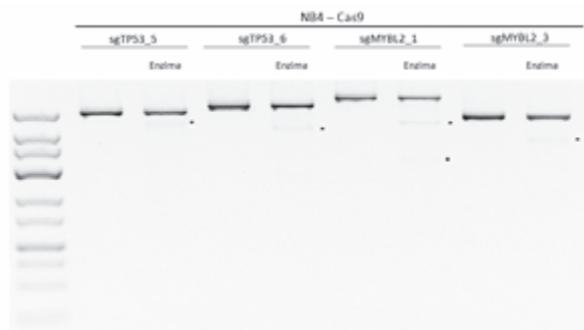


**Figura 2.** Ensayo Endonucleasa T7 I en agarosa 2%, células NB4-Cas9 nucleofectadas con la construcción GFP-IDH2 y separadas con cell sorter.

**Métodos:** Tradicionalmente, la introducción del gen codificante de Cas9 y las secuencias sgRNA en líneas celulares ha empleado vectores

de expresión, un método tedioso que requiere previamente la clonación del guía diseñado. Para agilizar este proceso hemos establecido líneas celulares hematopoyéticas que expresan constitutivamente la nucleasa Cas9. En el caso de las secuencias guías, mediante PCR de fusión se generaron pequeñas construcciones que expresan estas secuencias guías, y de forma opcional, el reportero GFP. Para comprobar si Cas9 es funcional en nuestras líneas celulares hemos generado estas construcciones con guías contra los genes *TP53*, *MYBL2* e *IDH2*. Las células fueron nucleofectadas con las construcciones guías y tras 48 horas se extrajo el DNA genómico. Mediante el ensayo de la Endonucleasa T7 se comprobó si se había producido corte en los genes de interés.

**Resultados:** Las secuencias guías contra *TP53*, *MYBL2* e *IDH2* se testaron en células HEK293, comprobando que producen corte en las zonas diana. Estos guías también produjeron corte en la línea NB4- Cas 9 con una eficiencia similar. Esto prueba que la transducción mediante lentivirus es un método eficaz para introducir secuencias de gran tamaño en las líneas celulares de LMA. El gen codificante de la Cas 9 integrado es funcional y produce cortes en las dianas de los sgRNA. Por otro lado, mediante PCR de fusión creamos sgRNAs que permiten la edición de genes de forma rápida.



**Figura 3. Ensayo Endonucleasa T7 I en agarosa 2%, células NB4-Cas9 nucleofectadas con las construcciones contra las guías TP53 y MYBL2.**

**Conclusiones:** La tecnología CRISPR/Cas 9 representa una revolución biomédica que ya se ha empleado en múltiples campos. En concreto, este sistema puede ser empleado para elucidar el efecto funcional y cooperante de las mutaciones detectadas en pacientes con LMA. Dado que, las líneas celulares de LMA son insensibles a los métodos clásicos de transfección hemos diseñado una estrategia eficiente y sencilla para generar o eliminar mutaciones en líneas celulares. Se han utilizado los genes *TP53*, *MYBL2* e *IDH2* como modelo. La optimización de esta técnica permitirá desarrollar modelos celulares de LMA *in vitro* y el desarrollo de nuevas terapias.

**Financiación:** Estudio financiado por la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RETICC) (RD12/0036/0014); CIBER de Cáncer (CIBERONC) CB16/12/00284; el Instituto de Salud Carlos III (ISC III) AC15/00068, PI12/01047, PI13/01640, PI13/02837, PI14/0164, PI16/01113, PI16/00665, PIE13/00046, PT13/0010/0026; Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport: PROMETEOII/2015/008.

**CO-103**

**CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN MUESTRAS DE DIAGNÓSTICO Y REFRACTARIEDAD/RECAÍDA MEDIANTE UN PANEL DE SECUENCIACIÓN MASIVA DE 62 GENES**

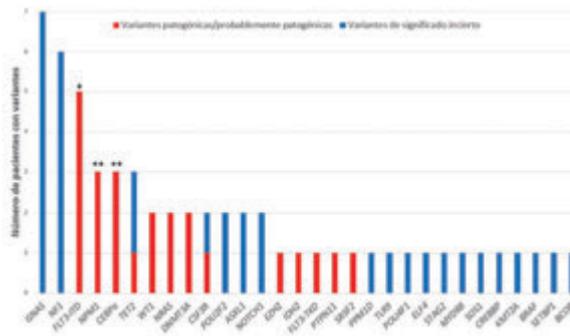
Carbonell D.<sup>1</sup>, Martínez Laperche C.<sup>1</sup>, Suárez González J.<sup>1</sup>, Bastos M.<sup>1</sup>, Triviño J.C.<sup>2</sup>, Fernández V.<sup>2</sup>, Andrés C., Chicano M.<sup>1</sup>, Rodríguez Macías G., Díez Martín J.L.<sup>1</sup>, Buño I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto De Investigación Sanitaria Gregorio Marañón., <sup>2</sup>Sistemas Genómicos

**Introducción:** Los avances en las técnicas de secuenciación masiva (NGS) han revolucionado el campo de la genómica y el cáncer. La leucemia mieloide aguda (LMA) es una entidad con gran heterogeneidad clonal, presentando de 3 a 5 mutaciones “driver” al diagnóstico. Muchas de estas mutaciones pueden tener valor como biomarcadores a nivel de diagnóstico, pronóstico, de respuesta al tratamiento o de evolución clonal, por lo que su determinación en la práctica asistencial se está convirtiendo en una

necesidad. El objetivo del presente estudio es la caracterización genómica de la LMA en muestras de diagnóstico y de refractariedad/recaída.

**Métodos:** Se incluyeron de forma consecutiva, dentro de un estudio prospectivo observacional, 11 pacientes con LMA (no promielocítica) diagnosticados entre noviembre-2015 y mayo-2017, incluyéndose un total de 19 muestras de médula ósea (11 al diagnóstico, 5 refractarias y 3 recaídas). Para la preparación de librerías se empleó un panel comercial, en cuyo diseño ha participado nuestro grupo, de enriquecimiento por captura de 62 genes, con capacidad de detección de mutaciones puntuales y pequeños indels (<30pb) (LMA-GeneSGKit®, Sistemas Genómicos, Valencia). La secuenciación se realizó en la plataforma MiSeq (Illumina, San Diego, CA). Se obtuvo una profundidad media de 300x, alcanzando una sensibilidad del 10%. El análisis se llevó a cabo mediante el “software Genesystems”. La patogenicidad de las variantes se evaluó según el score de las guías “ACMG” (“American College of Medical Genetics” 2015). Todas las variantes patogénicas se confirmaron por secuenciación “Sanger” o análisis de fragmentos por electroforesis capilar.

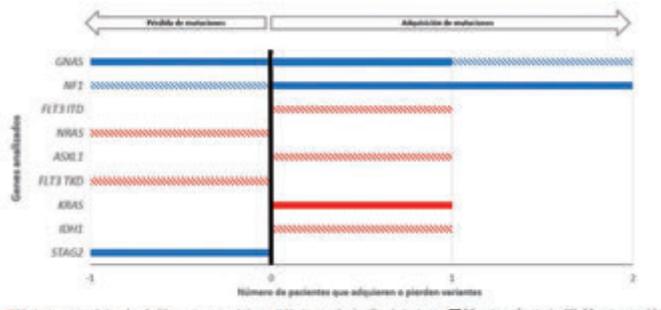


**Figura 1. Genes con un mayor número de variantes (patogénicas y de significado incierto) detectadas en los pacientes al diagnóstico mediante secuenciación masiva (LMA-GeneSGKit®).**

\* FLT3 ITD: Se detectaron mediante NGS todas las inserciones (4% <30pb) menos en un caso que presentó una inserción de 50pb.

\*\* El resto de indels (CBP, NPM1) se detectaron en todos los casos.

**Figura 1.**



**Figura 2. Adquisición y pérdida de variantes en muestras de recaída y/o refractariedad en comparación con las muestras del diagnóstico mediante secuenciación masiva (LMA-GeneSGKit®).**

**Figura 2.**

**Resultados:** En las muestras del diagnóstico, se detectaron variantes en el 48,4% (30/62) de los genes, de las cuales 24 eran variantes patogénicas (VP) y 34 eran variantes de significado incierto (VSI). Los genes más frecuentemente alterados con VP fueron FLT3, NPM1 y CEBPα y con VSI fueron GNAS y NF1 (Figura 1). En cuanto a las muestras de los pacientes refractarios (5) y/o recaídos (3) se encontraron variantes en el 37% (23/62) de los genes, de las cuales 12 eran VP y 20 VSI. Se observó pérdida o adquisición de variantes con respecto al diagnóstico en todos los casos analizados, concretamente en 9 genes (Figura 2). En los pacientes refractarios se detectaron 1-2 variantes por muestra, mayoritariamente VSI; en cambio los pacientes que recayeron presentaron 2-3 variantes de predominio patológico.

**Conclusiones:** El estudio genómico mediante paneles de NGS permite analizar de forma sencilla y coste-eficiente un elevado número de genes en LMA. Esta técnica es útil en el momento del diagnóstico para clasificar mejor a los pacientes en grupos de riesgo y determinar la heterogeneidad de posibles subpoblaciones leucémicas. Además, el estudio de pacientes refractarios al tratamiento quimioterapéutico y/o recaídos puede aportar información sobre una eventual evolución clonal, identificando aquellas

células blásticas que porten una variante asociada a resistencia y, por tanto, eviten ser eliminadas por la selección artificial que ejerce el tratamiento. Con esta información, podrán adoptarse estrategias terapéuticas individualizadas para cada paciente, en función del/los clon/es superviviente/s.

**CO-104**

**XENoinJERTO DE BLASTOS PROCEDENTES DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN RATONES INMUNODEPRIMIDOS: POTENCIALES IMPLICACIONES CLÍNICAS**

Bejarano García J.A., Carrillo Cruz E., Caballero Velázquez T., Pérez López O., García Lozano R., Medrano Domínguez M., Rodríguez Gil A., Caracuel García R., Valle Rosado I., Pérez Simón J.A. HUVR-IBIS

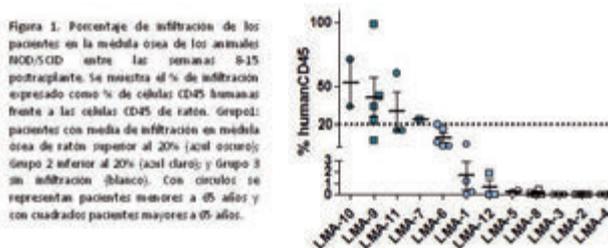
**Introducción:** El xenotrasplante de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) humana en ratones inmunodeprimidos ha sido crítico para identificar las células madre leucémicas y actualmente es esencial para el estudio de la biología de esta enfermedad. Sin embargo, el uso de animales inmunodeprimidos para el estudio de la LMA presenta limitaciones, ya que sólo el 16% de las LMA infiltran a las 10-16 semanas posttrasplante. Un buen modelo murino de xenotrasplante, combinado con la última tecnología de citometría de flujo y secuenciación masiva de nueva generación (NGS), puede ser una herramienta fundamental no sólo para el estudio de la biología de la LMA sino como herramienta a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

**Métodos:** Se realizaron xenotrasplantes de un total de 12 pacientes, caracterizados clínica, fenotípica y molecularmente (NGS, tecnología Ion Torrent) (Tabla 1) según el protocolo establecido por el grupo PET-HEMA. Ratones inmunodeprimidos NOD/SCID se irradiaron a dosis subletales y se les infundieron vía intravenosa  $5 \times 10^6$  células mononucleadas procedentes de médula ósea de pacientes con LMA. A partir de las ocho semanas posttrasplante se monitorizó el injerto leucémico mediante aspirados de médula ósea analizados por citometría de flujo para detectar células CD45 humanas. Las médulas óseas que presentaron infiltración se estudiaron por citometría de flujo (teniendo en cuenta el fenotipo al diagnóstico) y/o por NGS (considerando las mutaciones detectadas al diagnóstico) para la detección de la enfermedad.

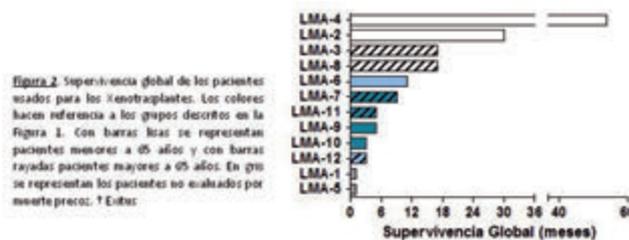
**Tabla 1. Caracterización molecular de los pacientes de LMA. Se muestra los datos de cariotipo y las mutaciones obtenidas por Secuenciación Masiva de Nueva Generación (NGS) mediante tecnología Ion Torrent de los pacientes usados para los xenotrasplantes de LMA.**

	Cariotipo	Gen	NGS			Significado
			Coding	Protein	Frec. (%)	
LMA-1	48,XX,+8,+8	CSDE1,NRAS	c.38G>T	p.Gly13Val	19	Patogénico
		CSDE1,NRAS	c.35G>C	p.Gly12Ala	10	Patogénico
		IDH1	c.395G>A	p.Arg32His	47	Patogénico
		JAK2	c.1849G>T	p.Val617Phe	55	Patogénico
LMA-2	46,X,-(1)	CSDE1,NRAS	c.35G>A	p.Gly12Asp	4	Patogénico
		KRAS	c.35G>C	p.Gly12Ala	22	Patogénico
LMA-3	-	TP53	c.422G>A	p.Cys431Tyr	86	Patogénico
		IDH1	c.395G>A	p.Arg32His	44	Patogénico
LMA-4	Normal	NPM1	c.803_864delCTG	p.Trp288fs	42	Patogénico
		FLT3	c.2503G>T	p.Asp835Tyr	49	Patogénico
		FLT3	c.2505T>G	p.Asp835Glu	30	Patogénico
LMA-5	Normal	FLT3	c.2503G>T	p.Asp835Tyr	13	Patogénico
		ASXL1	c.3306G>T	p.Glu1302Asp	50	Prob. Patog.
		DNMT3A	c.2329G>A	p.Cys701Y	47	Prob. Patog.
		KIT	c.2447A>T	p.Asp828Val	73	Patogénico
LMA-6	Normal	NPM1	c.803_864delCTG	p.Trp288fs	46	Patogénico
		FLT3	c.2503G>T	p.Asp835Tyr	18	Patogénico
		IDH1	c.395G>A	p.Arg32His	45	Prob. Patog.
		PTPN11	c.1150R>C	p.G503A	28	Prob. Patog.
LMA-7	Complejo	DNMT3A	c.2329G>A	p.Pro777Thr	47	Patogénico
		TP53	c.3938T>A12AC	p.Q232fs	51	Patogénico
		TP53	c.681_682delTT	p.Asp222fs	47	Patogénico
LMA-8	45,XX,-7	GATA2	c.1154C>T	p.Pro385Glu	39	Patogénico
		PTPN11	c.329A>C	p.Glu130Ala	40	Incierto
		TET2	c.2247_2253del	p.Asn752fs	45	Prob. Patog.
LMA-9	Normal	IDH2	c.419G>A	p.Arg40Gln	48	Patogénico
		TET2	c.3500G>A	p.Arg1367Lys	46	Prob. Patog.
LMA-10	Normal	TET2	c.4393C>T	p.Arg1465Ter	18	Prob. Patog.
		NPM1	c.803_864delCTG	p.Trp288fs	40	Patogénico
LMA-11	Complejo	WT1	c.1358G>A	p.Cys453Tyr	43	Prob. Patog.
		TET2	c.587_588insA	p.Leu200fs	55	Prob. Patog.
LMA-12	Normal	NRAS/CSDE1	c.35G>A	p.Gly12Asp	3	Patogénico
		TP53	c.613T>G	p.Tyr205Asp	80	Patogénico
LMA-12	Normal	NPM1	c.803_864delCTG	p.Trp288fs	51	Patogénico
		DNMT3A	c.1489T>G	p.Cys497fs	48	Prob. Patog.
		TET2	c.3641G>A	p.Arg214Gln	48	Prob. Patog.
		RUNX1	c.406A>G	p.Asn136Asp	50	Prob. Patog.

**Resultados:** Tras el estudio por citometría, los xenoinjertos se clasificaron en tres grupos: el Grupo 1 con infiltración en médula ósea >20%, Grupo 2 infiltración de 1-20% y grupo 3 sin infiltración. De las doce muestras primarias evaluadas, se obtuvo injerto en siete (cuatro en Grupo 1 y tres en grupo 2). En todas ellas se monitorizó la enfermedad en el ratón mediante citometría de flujo y/o NGS. De siete pacientes menores de 65 años (que recibieron por tanto tratamiento con intención curativa) dos se clasificaron en el Grupo 1, dos 2 en el grupo 2 y tres en el grupo 3. Clínicamente, de los dos pacientes del grupo 1, uno (LMA-10) alcanza remisión completa (RC) y recae tres meses después y otro (LMA-11) no alcanza RC. De los dos pacientes del grupo 2, uno (LMA-6) alcanza RC y recae al año y otro (LMA-1) no es evaluable por muerte precoz. Finalmente, de los tres que no injertaron (grupo 3) dos (LMA-4 y LMA-2) alcanzan RC y no recaen y uno no es evaluable por muerte precoz (LMA-5). (Figuras 1 y 2). Por otro lado, de los cinco pacientes mayores a 65 años que recibieron quimioterapia paliativa, los pacientes con menor supervivencia (3-9 meses) se encontraron en los grupos 1 (LMA-9 y LMA-7) y 2 (LMA-12), mientras que los dos pacientes con mayor supervivencia tras el diagnóstico (17 meses) se encontraban en el Grupo 3 (LMA-3 y LMA-8). (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.**



**Figura 2.**

**Conclusiones:** Los resultados preliminares de este estudio descriptivo en nuestro modelo de xenoinjerto de LMA en ratones inmunodeprimidos muestran que el xenoinjerto reproduce las características fenotípicas y/o moleculares de los blastos al diagnóstico y sugieren que el % de infiltración en la médula ósea de ratón correlaciona con el pronóstico de los pacientes, así como con marcadores pronósticos genéticos o moleculares.

**CO-105**

**LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA CON REORDENAMIENTO DEL GEN MLL PRESENTAN UN PATRÓN DE EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE HISTONAS DEACETILASA (HDAC)**

Vega Garcia N.<sup>1</sup>, Malatesta R.<sup>1</sup>, Estella Aguado C.<sup>1</sup>, Torrebaddell Burriel M.<sup>2</sup>, Gassiot Riu S.<sup>1</sup>, Català Temprano A.<sup>3</sup>, Berruoco Moreno R.<sup>4</sup>, Ruiz Llobet A., Alonso Saladrígues A., Mesegué Medà M., Trabazo Del Castillo M.<sup>5</sup>, Esperanza Cebollada E.<sup>1</sup>, Pont Martí S.<sup>1</sup>, Rives Sola S.<sup>4</sup>, Camós Guijosa M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona., <sup>2</sup>Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid., <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Oncología Pediàtrica, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos

III, Madrid, <sup>4</sup>Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, <sup>5</sup>Unidad de Trasplante Hematopoyético, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona

**Introducción:** los pacientes con leucemia aguda (LA) y alteración de la expresión de las histonas deacetilasa (HDAC) podrían beneficiarse del tratamiento con inhibidores de HDAC (HDACi). No obstante, el uso de HDACi no selectivos puede provocar efectos adversos. Se ha sugerido el uso de HDACi de clase I para pacientes con reordenamiento del gen KMT2A (MLL, LA-MLL+). Conocer el patrón de expresión de HDAC en pacientes pediátricos con LA permitiría individualizar el tratamiento con HDACi específicos.

**Objetivos:** analizar la expresión de las HDAC en pacientes pediátricos con LA-MLL+ y otros subtipos de LA y correlacionarla con el pronóstico y características clínico-biológicas.

**Métodos:** estudiamos la expresión de HDAC de clase I, II y IV (HDAC1-11) mediante RT-PCR cuantitativa en 126 pacientes pediátricos con LA y en muestras no-neoplásicas como control. Los pacientes se trataron con protocolos consecutivos de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SEHOP) en un único centro. Se realizaron los análisis estadísticos habituales con el software SPSS24.0 (p<0,05).

**Resultados:** estudiamos 69 niños y 57 niñas con LA y edad mediana de 5,1 años (extremos 0-17,4), incluyendo 12 lactantes (<1 año). Presentaron LA linfoblástica B (LAL-B) 82 pacientes, LAL-T 24 y LA mielóide (LAM) 20 pacientes. En general, observamos mayor expresión de las HDAC de clase I (HDAC 1, 2, 3 y 8) en las muestras leucémicas respecto a los controles. Los pacientes con LA-MLL+ (n=18, 9 LAL-B y 9 LAM; 7 lactantes y 11 no lactantes) mostraron significativamente mayor expresión de HDAC9 (p<0,0001) e inferior de HDAC1 y HDAC3 (p=0,003 y p=0,02 respectivamente, figura 1). Los lactantes de nuestra serie (n=12) presentaron significativamente niveles inferiores de HDAC7 respecto los pacientes de mayor edad (p=0,043). Los pacientes con fenotipo pro-B (CD10 negativo) presentaron baja expresión de HDAC7, sin alcanzar la significación estadística. Tras un seguimiento mediano de 5,9 años, 15 pacientes murieron (12 por progresión de la enfermedad). La supervivencia global (SG) a los 5 años fue de 96±2% en LAL-B, 82±8% en LAL-T y 55±13% en pacientes con LAM (p<0,0001). En las LAL-B, la expresión de HDAC no se correlacionó con la supervivencia y sólo la infiltración del SNC, la leucocitosis (>200x10<sup>9</sup>/L) y la presencia de enfermedad residual mínima (ERM) post-inducción (≥0,01%) correlacionaron con peor supervivencia libre de evento (SLE). Los pacientes con LAL-T con mayor expresión de HDAC3 (>percentil 75) presentaron peor SG (94±5% vs 25±21%, p=0,001) y una tendencia a peor SLE (89±7% vs 53±24%, p=0,06). Para este subgrupo el único factor de riesgo predictivo para la SLE fue la presencia de ERM post-inducción (p=0,003).

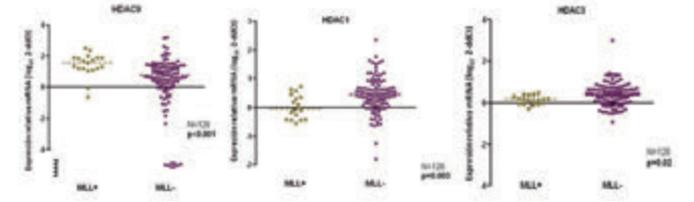


Figura 1.

**Conclusiones:** observamos un patrón de expresión específico de HDAC en pacientes pediátricos con LA-MLL+, con sobreexpresión de HDAC9 e infraexpresión de HDAC3 y HDAC1. Así mismo, la expresión de HDAC7 fue baja en lactantes y en pacientes con fenotipo pro-B. De confirmarse nuestros resultados, podría proponerse el uso de HDACi como terapia dirigida para los pacientes pediátricos con LA-MLL+.

**CO-106**

**LA PRESENCIA DE RASGOS FENOTÍPICOS DE MADURACIÓN A BASÓFILO EN BLASTOS DE LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA SE ASOCIA A HEMORRAGIA SEVERA**

Matarras S.<sup>1</sup>, Fernandez C.<sup>1</sup>, Leoz P.<sup>1</sup>, Colado Varela E.<sup>2</sup>, Chillón C.<sup>3</sup>, Vidriales M.B.<sup>3</sup>, González M.<sup>3</sup>, Salvador Osuna C.<sup>4</sup>,

Caballero Velazquez T.<sup>5</sup>, Van der Velden V.<sup>6</sup>, Gutierrez O.<sup>7</sup>, Yeguas Bermejo A.<sup>8</sup>, García Donas G.<sup>9</sup>, Mayado A.<sup>1</sup>, Gutiérrez M.L.<sup>1</sup>, Bárcena P.<sup>1</sup>, Barrena S.<sup>1</sup>, López A.<sup>1</sup>, Van Dongen J.<sup>10</sup>, Orfao A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Citometría (NUCLEUS), Departamento de Medicina. Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC, Universidad de Salamanca-CSIC), <sup>2</sup>Hospital Central de Asturias, <sup>3</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>4</sup>Hospital Miguel Servet. Zaragoza, <sup>5</sup>Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, <sup>6</sup>Department of Immunology, Erasmus MC. University Medical Center, Rotterdam. Holanda, <sup>7</sup>Hospital Río Hortega. Valladolid, <sup>8</sup>Hospital Universitario de Getafe, <sup>9</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva, <sup>10</sup>Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center. Leiden, Holanda

**Introducción:** Alrededor del 10% de las leucemias agudas promielocíticas (LAP) presentan hemorragias severas al diagnóstico o tras tratamiento. Ello implica la necesidad de identificar nuevos factores predictivos al respecto para un manejo más adecuado de estos pacientes. En este trabajo realizamos un análisis inmunofenotípico exhaustivo en pacientes con LAP al diagnóstico (n=109) centrado en la detección de rasgos de maduración a basófilo en blastos y su asociación con el grado de hemorragia observado al diagnóstico y tras tratamiento.

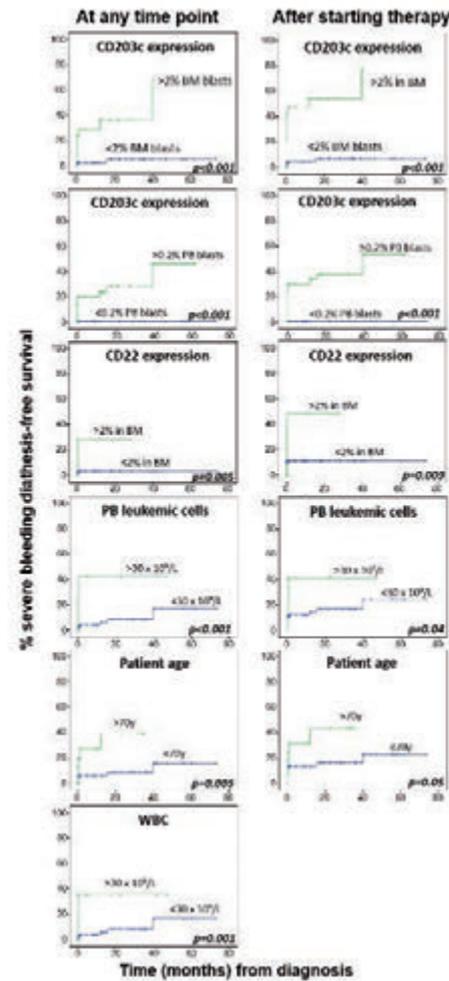


Figura 1.

**Métodos:** Estudiamos 109 muestras de MO de LAP al diagnóstico para caracterizar las células leucémicas por citometría de flujo mediante el panel EuroFlow para LA. La diátesis hemorrágica fue reportada en todos los casos al diagnóstico y en 106 casos tras tratamiento, como: I) leve (petequias, equimosis, hematomas), II) severa (afectación de órganos vitales, requerimiento transfusional) y, III) ausente. Se estudiaron parámetros de hematimetría y hemostasia, junto con las características citomorfológicas, genéticas y moleculares.

**Resultados:** Se observaron rasgos hemorrágicos en el 72% de los pacientes. Al diagnóstico y tras tratamiento, estos fueron leves en el 50% y 23% de los casos y severos en el 14% y 18%, respectivamente. La coa-

gulopatía fue más frecuente en LAP con síntomas hemorrágicos ( $p=0.05$ ), con una mayor frecuencia de trombopenia severa ( $p=0.01$ ), fibrinógeno alterado ( $p=0.03$ ) y mayor infiltración blástica tanto en MO como en SP ( $p\leq 0.003$ ). La expresión de marcadores de línea de basófilo (CD203c y/o CD22) se asocia a una mayor frecuencia y severidad de la diátesis hemorrágica al diagnóstico y tras tratamiento. Así, los pacientes con sangrado leve y severo vs LAP sin rasgos hemorrágicos muestran con mayor frecuencia blastos CD203c+, tanto al diagnóstico (25% y 87% vs 13%;  $p<0.001$ ) como tras iniciar el tratamiento (20% y 80% vs 18%;  $p<0.001$ ) junto a la (co)expresión aberrante de CD7 y CD34+CD7+ ( $p\leq 0.009$ ) y ausencia de expresión de CD71, particularmente en LAP con sangrado tras tratamiento ( $p=0.008$ ). Asimismo, la proporción de blastos CD203c+ aumenta significativamente tanto en MO como en SP de pacientes con hemorragia severa y leve al diagnóstico ( $p<0.001$ ) y tras tratamiento ( $p\leq 0.007$ ). Destaca que la presencia de blastos CD203c+ (en MO y SP;  $p\leq 0.001$ ) y CD22+ ( $p=0.005$ ), leucocitosis e infiltración blástica ( $>30\times 10^9/L$ ;  $p\leq 0.001$ ) y edad avanzada ( $>70$  años;  $p=0.005$ ) se asoció a una supervivencia libre de sangrado severo significativamente inferior, mientras la presencia de blastos CD203c+ ( $p=0.007$ ), leucocitosis y elevada infiltración blástica ( $p\leq 0.03$ ), edad avanzada ( $p=0.01$ ), fibrinógeno e INR alterados ( $p\leq 0.02$ ), co-expresión de CD56+CD7+ y trombopenia severa ( $p=0.04$ ), se asoció a una supervivencia inferior. El análisis multivariante refleja que la expresión de CD203c (HR=26.4) y edad avanzada (HR=5.4) son los parámetros con mayor valor predictivo para sangrado severo tras tratamiento.

**Conclusiones:** La presencia de rasgos de diferenciación a basófilo en blastos de LAP se asocia a sangrado severo, probablemente por liberación de mediadores vasoactivos por parte de estas células.

### CO-107

#### DETECCION DE LA ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL (EMR) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MEDIANTE SECUENCIACION DE ALTA PROFUNDIDAD

Onecha De La Fuente E.<sup>1</sup>, Rapado I.<sup>1</sup>, Cedena T.<sup>1</sup>, Llopos M.<sup>2</sup>, Ruiz Heredia Y.<sup>1</sup>, Garcia Vela J.A.<sup>3</sup>, Perez Oteyza J.<sup>4</sup>, Figuera Á.<sup>5</sup>, Peñalver F.J.<sup>6</sup>, Barragan E.<sup>7</sup>, Gallardo M.<sup>1</sup>, Martinez Lopez J.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología traslacional, Hospital 12 de Octubre, Madrid. <sup>2</sup>Haematological Malignancies Clinical Research Unit, CNIO, Madrid, <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, <sup>4</sup>Hospital Universitario de Getafe, Madrid, <sup>5</sup>Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, <sup>6</sup>Hospital de la Princesa, Madrid, <sup>7</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, <sup>8</sup>Clinical Pathology Service, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

**Introducción:** La detección de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) mediante marcadores moleculares en Leucemia Mieloide Aguda (LMA) podría mejorar el pronóstico de recaída durante la remisión. Métodos tradicionales para medir EMR, PCR a tiempo real o citometría de flujo, están condicionados a gran complejidad técnica y baja aplicabilidad. Además, pacientes que alcanzan negatividad en la EMR (EMR-) recaen posteriormente, y gran cantidad de pacientes con EMR positiva (EMR+) presentan una larga supervivencia, indicando que la sensibilidad y especificidad de técnicas tradicionales deberían ser contrastadas o sustituidas por otras de nueva generación.

**Objetivos:** Estudio de la secuenciación de alta profundidad como una nueva técnica altamente precisa y reproducible para la detección de EMR durante el seguimiento en pacientes con LMA.

**Métodos:** Se seleccionaron 134 muestras en remisión completa (post-inducción, post-primer consolidación, post-segunda consolidación) de 80 pacientes con LMA tratados según protocolos clínicos PETHEMA han sido estudiadas. Las muestras al diagnóstico de los 30 casos fueron secuenciadas mediante Ion Torrent (Thermo Fisher System), usando un panel propio de 32 genes: ASXL1, CBL, DNMT3A, EPOR, ETV6, EZH2, FLT3, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KDM6A, KIT, KRAS, LNK, MLL, MPL, NRAS, PHF6, PRPF40B, PTEN, RUNX1, SF1, SF3A1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF35, VHL, ZRSR2 y CALR. Además FLT3-ITD fue detectado por GENSCAN y NPM1 por PCR. Se usaron primers específicos para amplificar regiones concretas en las muestras de seguimiento que abarcan 4 de las alteraciones más frecuentes al diagnóstico: FLT3 no-ITD (n=2), NPM1 (n=62), IDH2 (n=9) e IDH1 (n=7). La anotación de variantes al diagnóstico, se realizó con *RUBioSeq* y con un pipeline bioinformático personal para las muestras de seguimiento. El análisis estadístico de 54 de las 134 muestras totales (resto pendiente de análisis) se realizó con *IBM SPSS Statistics*.

**Resultados:** La sensibilidad de la técnica para detectar variantes alélicas en términos de frecuencia alélica fue de 10<sup>-4</sup> para mutaciones puntuales y 10<sup>-5</sup> para InDels (calibración con curvas de sensibilidad/especificidad). De esta manera el estudio de la frecuencia alélica mediante curva ROC, sensibilidad=0,5 y especificidad=0,92 en Supervivencia Libre de Evento (SLE); sensibilidad=0,57 y especificidad=0,89 en Supervivencia Global (SG); nos permite establecer el punto de corte de frecuencia alélica en 0,0017 donde valores superiores a 0,0017 definen muestras EMR+ y valores inferiores EMR-. Los casos EMR+ se comportan como marcadores independientes tanto para SLE ( $p=0,002$ ) como para SG ( $p=0,002$ ) donde la supervivencia se acorta en el grupo EMR+ respecto al grupo EMR-, Figura 1.

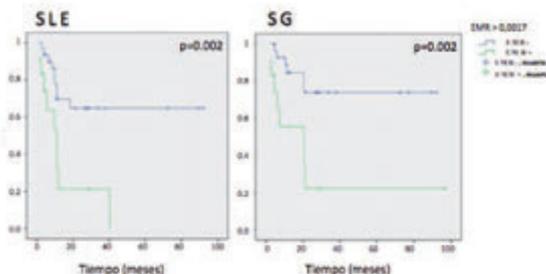


Figura 1. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Evento (SLE;  $p=0.002$ ; HR=0.33; 95% CI: 1.60-33.51), y Supervivencia Global (SG;  $p=0.002$ ; HR= 8.33; 95% CI: 1.87-37.15) en pacientes con EMR positiva (EMR+ > 0.0017).

### Figura 1.

**Conclusiones:** La secuenciación de alta profundidad es una técnica que ofrece la capacidad de identificar y medir el nivel de expresión de EMR; puesto que la evaluación de EMR por esta tecnología presenta una mejor predicción de SLE y SO que otros métodos tradicionales. Apoyando así el papel de la evaluación de EMR mediante NGS dentro del contexto de la Biología Molecular. La implementación de la NGS en la práctica asistencial para detectar y cuantificar EMR podría ser útil para predecir la progresión de la enfermedad, anticiparse a la recaída y planificar el tratamiento óptimo.

### CO-108

#### ENSAYO CLÍNICO OBSERVACIONAL PARA LA VALIDACIÓN DE UN TEST DE MEDICINA DE PRECISIÓN EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Montesinos P.<sup>1</sup>, Ballesteros J.<sup>2</sup>, Martínez Cuadrón D.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>3</sup>, Bergua J.<sup>4</sup>, Serrano J.<sup>5</sup>, Pérez de Oteyza J.<sup>6</sup>, Tormo M.<sup>7</sup>, Fernández P.<sup>8</sup>, Vidriales B.<sup>9</sup>, Vives S.<sup>10</sup>, Rodríguez Macías G.<sup>11</sup>, Herrera P.<sup>12</sup>, García R.<sup>13</sup>, Fernández M.<sup>14</sup>, Lavilla E.<sup>15</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>16</sup>, Jiménez S.<sup>17</sup>, Simiele A.<sup>18</sup>, González A.<sup>19</sup>, González B.<sup>20</sup>, Burgaleta C.<sup>21</sup>, Hernández Rivas J.A.<sup>22</sup>, Colorado M.<sup>23</sup>, Sanz M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, <sup>2</sup>Vivia Biotech, Madrid, <sup>3</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, <sup>4</sup>Hospital San Pedro de Alcántara, <sup>5</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, <sup>6</sup>Hospital Universitario Sanchinarro, Madrid, <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, <sup>8</sup>Hospital General Universitario de Alicante, <sup>9</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca, <sup>10</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>11</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, <sup>12</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, <sup>13</sup>Hospital General Universitario de Castellón, <sup>14</sup>Hospital Xeral Cies, Vigo, <sup>15</sup>Hospital Lucus Augusti, Lugo, <sup>16</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>17</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, <sup>18</sup>Hospital Povisa, Vigo, <sup>19</sup>Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, <sup>20</sup>Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, <sup>21</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, <sup>22</sup>Hospital Infanta Leonor, Madrid, <sup>23</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

**Introducción:** El esquema de inducción "3+7", combinando una antraciclina con citarabina, es el estándar terapéutico para la leucemia mieloide aguda (LMA). Sin embargo, existen unos 45 tratamientos validados entre las guías clínicas internacionales, actuales o pasadas, y los ensayos clínicos publicados. El objetivo de nuestro trabajo es proporcionar datos factibles para mejorar el manejo de la enfermedad y alcanzar remisión completa con los tratamientos existentes, mediante un test de medicina de precisión que guíe al hematólogo entre todos los tratamientos posibles para cada paciente individual.

**Métodos:** Las muestras de médula ósea de pacientes adultos con LMA se recibieron en el laboratorio 24h después de la extracción y se incubaron durante 48h en placas de 96 pocillos con los fármacos individuales o en combinación, representando hasta 45 tratamientos diferentes. El análisis se realizó mediante citometría de flujo en la plataforma automatizada PharmaFlow. Las respuestas farmacológicas ex vivo se calcularon utilizando modelos farmacocinéticos poblacionales. Los pacientes que alcanzaron RC/RCi fueron clasificados como respondedores y los restantes como resistentes, excluyendo muertes tempranas. El score final y la clasificación de los tratamientos se basa en un algoritmo terapéutico que integra la actividad ex vivo, midiendo por un lado la potencia y eficacia de cada fármaco individual e integrando estos valores en un único valor, que corresponde a la medida de la superficie situada bajo la curva de dosis-respuesta (AUC), y por otro lado midiendo el sinergismo entre fármacos mediante un ajuste a modelos de superficie de interacción. El test de MP intenta identificar al menos un tratamiento, entre todas las alternativas evaluadas, para el cual las células del paciente sean quimiosensibles.

**Resultados:** El método del score que utiliza el test de MP se testó utilizando los resultados ex vivo de 123 pacientes con LMA de novo, que recibieron tratamiento de inducción estándar 3+7 con Idarubicina y Citarabina (IDA-CIT). El score predice con un 90% de exactitud a los pacientes sensibles a este tratamiento. Esta precisión puede compararse con la obtenida en un estudio de correlación clínica independiente donde se identificó a los pacientes sensibles con un 92% de exactitud, representando el nuevo score una versión simplificada de este algoritmo de correlación clínica. Mientras que la correlación sólo es válida para IDA-CIT, el test de MP puede ser aplicado hasta a 45 tratamientos diferentes. Este test de MP puede proporcionar una información valiosa a los hematólogos sugiriendo el tratamiento más sensible para cada paciente en particular (Figura 1A, 1B) o bien derivar al paciente a un ensayo clínico con nuevos fármacos cuando presente resistencia a todos los tratamientos ensayados (Figura 1C).

Colado Varela E.<sup>3</sup>, Berkovits A.<sup>1</sup>, Martín Martín L.<sup>1</sup>, Van der Velden V.<sup>4</sup>, Barrera S.<sup>1</sup>, López A.<sup>1</sup>, Van Dongen J.<sup>5</sup>, Orfao A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Citometría (NUCLEUS), Departamento de Medicina. Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC, Universidad de Salamanca-CSIC), <sup>2</sup>Hospital Universitario de Getafe. Madrid, <sup>3</sup>Hospital Central de Asturias, <sup>4</sup>Department of Immunology, Erasmus MC. Rotterdam. Holanda, <sup>5</sup>Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden. Holanda

**Introducción:** El importante desarrollo de la citometría de flujo (CMF) ha aportado un conocimiento preciso de los patrones de diferenciación y maduración hematopoyética normal en médula ósea (MO). No obstante, la persistencia de alteraciones fenotípicas (multilineales), junto con la relativa frecuencia de monocitosis en la regeneración hematopoyética tras tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) dificulta notablemente el estudio de enfermedad residual (EMR) en LMA monoclonal/monocítica (LMMA) mediante CMF convencional. La CMF de "alto rendimiento" mediante el empleo de bases de datos de maduración normal proporciona una elevada sensibilidad en la detección de alteraciones fenotípicas y bloques madurativos de la hematopoyesis (potencialmente) clonal mediante un análisis comparativo objetivo, automático y multiparamétrico. En este trabajo cuantificamos y evaluamos por primera vez las alteraciones presentes en blastos y células monocíticas en regeneración durante el seguimiento de pacientes con LMMA y su asociación con la recaída de la enfermedad.

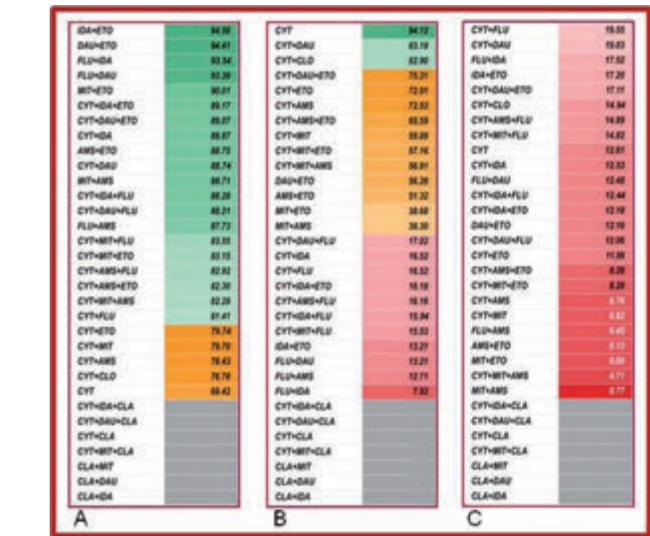


Figura 1. Clasificación de los tratamientos según el score del test de MP en tres pacientes representativos. El score está codificado por una escala de color según los colores de un semáforo.

**Conclusiones:** El nuevo test ex vivo de MP incluye 45 tratamientos validados para la terapia de inducción en pacientes con LMA y puede guiar al hematólogo a seleccionar el tratamiento más adecuado para lograr RC en pacientes individuales. Este test se evaluará en un ensayo clínico intervencional en pacientes en recaída o refractarios, que se espera que comience en el segundo semestre del año, en colaboración con el grupo PETHEMA.

**CO-109**

**MONITORIZACIÓN DE ALTERACIONES MONOCÍTICAS POR CITOMETRÍA DE FLUJO DE ALTO RENDIMIENTO DURANTE EL SEGUIMIENTO Y RECAÍDA DE LA LEUCEMIA AGUDA MONOBLÁSTICA/MONOCÍTICA**

Matarráz S.<sup>1</sup>, Leoz P.<sup>1</sup>, Fernandez C.<sup>1</sup>, Lecrevisse Q.<sup>1</sup>, Yeguas Bermejo A.<sup>2</sup>,

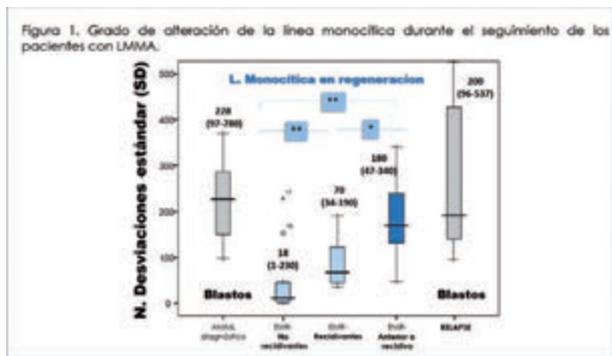


Figura 1.

**Métodos:** Estudiamos retrospectivamente 70 muestras de MO pertenecientes al diagnóstico (n=18) y seguimiento (n=52) de pacientes con LMMA mediante un único tubo dirigido al estudio de la maduración monocítica (EuroFlow). De acuerdo a PETHEMA, 10/18 pacientes mostraron remisión completa y EMR- en los distintos puntos del seguimiento, mientras 8/10 recidivaron. En total, se recogieron 25/52 muestras con EMR- (por CMF convencional) y 27/52 en recaída. Todos los estudios fenotípicos fueron reevaluados vs una base de datos de maduración monocítica normal construida a partir de (n=94) MO de donantes sanos e integrada en el Software Infinicyt (Cytognos). En todas las muestras, la evaluación del grado de alteración monocítica se realizó mediante el recuento de desviaciones estándar (SD) vs la base de datos para cada parámetro estudiado (intervalo de confianza del 95%). La mediana de seguimiento fue de 5.7 meses.

**Resultados:** Todas las LMMA (100%) mostraron alteraciones fenotípicas, tanto en blastos como en la línea monocítica en regeneración (EMR-). Previsiblemente, la población de blastos mostró múltiples alteraciones fenotípicas vs la base de referencia, tanto al diagnóstico como en la recaída de la enfermedad (mediana: 228 y 200 SD, respectivamente). Sin embargo, al diagnóstico se observó una tendencia a un mayor número de alteraciones en blastos de pacientes recidivantes vs aquellos con EMR- tras tratamiento (280 vs 189 SD; p>0.05). Cabe destacar que la frecuencia de alteraciones en células monocíticas en regeneración (EMR-) de casos posteriormente recidivantes fueron significativamente superiores vs aquellos con EMR- en todos los puntos del seguimiento (70 vs 18 SD; p<0.001). Además, los casos recidivantes mostraron un número máximo de alteraciones en los estudios (EMR-) inmediatamente anteriores a la recaída de la enfermedad (180 vs 70 SD; p=0.04).

**Conclusiones:** La CMF de alto rendimiento podría ser relevante en el seguimiento de las LMA mediante la detección de alteraciones asociadas a la recaída de la enfermedad previas a la expansión tumoral.

**CO-110**

**DECITABINA EN PRÁCTICA DIARIA VS RESULTADOS DACO16. PRIMERA LÍNEA LAM**

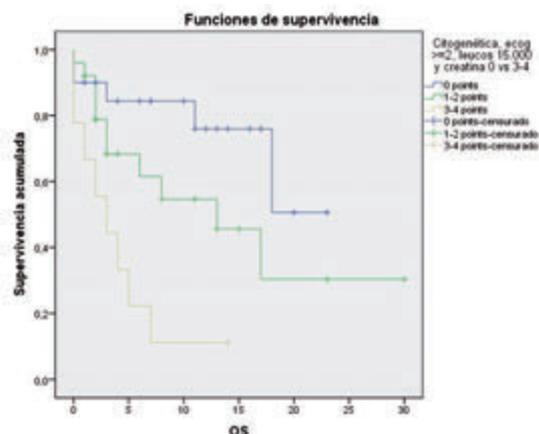
De la Fuente A.<sup>1</sup>, Sampol Mayol A.<sup>2</sup>, Javier Gonzalez K.<sup>3</sup>, Cañas de Dios L.<sup>4</sup>, Barrenetxea Lekue C.<sup>5</sup>, Oiartzabal I.<sup>6</sup>, Suarez Ordoñez S.<sup>7</sup>, Vives Polo S.<sup>8</sup>, Martinez Chamorro C.<sup>9</sup>, Coll Jorda R.<sup>10</sup>, Brunet S.<sup>11</sup>, Aman Sangerman M.<sup>12</sup>, Gómez García L.M.<sup>13</sup>, Otero María J.<sup>14</sup>, Grasa Ullrich J.M.<sup>15</sup>, Gonzalez Gonzalez B.<sup>16</sup>, Gonzalez Campos J.<sup>17</sup>, Vera Goñi J.A.<sup>18</sup>, Barranco Lampon G.<sup>1</sup>, Benit P.<sup>19</sup>, Diaz Lopez A.<sup>20</sup>, Roldan Perez A.<sup>21</sup>

<sup>1</sup>MD Anderson CC Madrid, <sup>2</sup>H.U. Son Espases Palma de Mallorca, <sup>3</sup>H.G.U de Valencia, <sup>4</sup>H.U. Príncipe de Asturias, <sup>5</sup>Organización Sanitaria Integral Bilbao-Basurto, <sup>6</sup>H.U. Araba Txagorritxu, <sup>7</sup>H. Alvaro Cunqueiro de Vigo, <sup>8</sup>ICO H. Germans Trias i Pujol, <sup>9</sup>H. Quiron Salud Madrid, <sup>10</sup>ICO Girona, <sup>11</sup>H. San Pau, <sup>12</sup>ICO Duran i Reynals, <sup>13</sup>H. Nuestra Señora de Prado, <sup>14</sup>H. Central de la defensa, <sup>15</sup>H. Quiron Salud Zaragoza, <sup>16</sup>H. U. de Canarias, <sup>17</sup>H. U. Virgen de Rocío, <sup>18</sup>H. Virgen de la Macarena, <sup>19</sup>H. San Juan Alicante, <sup>20</sup>Medicina Traslacional Fundacion MD Anderson, <sup>21</sup>H. U. Infanta Sofia Madrid

**Introducción:** La citarabina a bajas dosis (LDAC) ofrece resultados decepcionantes en los pacientes con LAM no candidatos a tratamiento intensivo (RC 18%), media supervivencia global (SG) 5 meses *Burnett et al Cancer 2007*. El estudio fase 3 Daco16 ha comparado decitabina (Dec) versus LDAC o soporte resultando favorable a la rama de Dec (7.7 vs 5 meses, p 0.1) y ha sugerido como factores de riesgo ECOG, citogenética y leucocitosis *Kantarjian et al JCO 2012*.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio es analizar efectividad y tolerancia de Dec en pacientes con LAM no tratados previamente y estudiar factores con posible impacto pronóstico.

**Métodos:** Hemos analizado los pacientes que recibieron Dec en primera línea en el estudio retrospectivo MDA-AML-2017-05 realizado en 19 centros. Criterios inclusión: edad >18 años, diagnóstico LAM según criterios WHO, tratamiento con Dec iniciado entre 01/01/2007-31/12/2016. Evaluamos la efectividad según criterios *ELN-2010*, la toxicidad según *CTCAE v3.0*, mortalidad a 8 semanas (MRT-8), supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS) mediante Kaplan-Meier. Estudio aprobado por la AEMPS código MDA-AML-2017-05.



**Figura 1.**

**Resultados:** De los 150 pacientes incluidos en el estudio MDA-AML-2017-05, 89 (56V, 33M) recibieron Dec en primera línea, media edad 75.6a (59-90), 28 tenían más de 80a, 27 un ECOG  $\geq 2$ , 16 una creatinina >1.3mg/dL, 23 citogenética adversa, 16 leucocitos pre-tratamiento >15.000/ $\mu$ L y 5 leucocitos pre-tratamiento >40.000/ $\mu$ L. El número total de ciclos administrados fue 532, mediana 6 (1-31), 20 pacientes precisaron ingreso por toxicidad y un paciente resultado *exitus* atribuido al tratamiento Dec. Se evaluaron para efectividad 68 pacientes resultando ORR 43% (RC 14p, RP16p EE 19p). Con una mediana de seguimiento de 7 meses 76 progresaron y 45 fueron *exitus*. La MRT-8 fue del 20% y la media de SG 11.6 meses y 18 meses para los 47 pt que cumplen los criterios de inclusión de Daco16 (edad >65<sup>a</sup>, ECOG 0-2, Leucos <40.000/microL) (SG a 1 año: 46%). En esta serie ECOG, citogenética adversa, Leucocitos >15.000/microL y creatinina predicen SG (p<0.01) y permite

identificar grupos con 0 vs 1-2 vs 3-4 factores de riesgo con diferencias para SG (17.3 vs 14 vs 4m p<0.01) por el contrario la edad 65/70/75/80a no resulta en diferencias. Los pacientes que alcanzan RC presentan una mejor SG 23 m (p<0.01) Interesante que los pacientes PR+EE vs PD resulta en 13.8 vs 5.3 meses (p<0.01).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio confirman Dec como un régimen de primera línea efectivo y bien tolerado en los pacientes con LMA no candidatos a QT intensiva. La SG observada en nuestra serie parece mejor que la comunicada en el Daco16. La escala DecLAM (ECOG, citogenética adversa, Leucocitos >15.000/microL y creatinina) define grupos con diferencias en SG. Los pacientes en RP y EE parecen beneficiarse también del tratamiento

**CO-111**

**FACTORES PRONÓSTICO PARA PACIENTE CON LAM RECAÍDA/REFRACTARIA TRATADOS CON DECITABINA**

De la Fuente A.<sup>1</sup>, Sampol Mayol A.<sup>2</sup>, Javier Gonzalez K.<sup>3</sup>, Cañas de Dios L.<sup>4</sup>, Barrenetxea Lekue C.<sup>5</sup>, Oiartzabal I.<sup>6</sup>, Suarez Ordoñez S.<sup>7</sup>, Vives Polo S.<sup>8</sup>, Martinez Chamorro C.<sup>9</sup>, Coll Jorda R.<sup>10</sup>, Brunet S.<sup>11</sup>, Aman Sangerman M.<sup>12</sup>, Gómez García L.M.<sup>13</sup>, Otero M.J.<sup>14</sup>, Grasa Ullrich J.M.<sup>15</sup>, Gonzalez Gonzalez B.<sup>16</sup>, Gonzalez Campos J.<sup>17</sup>, Vera Goñi J.A.<sup>18</sup>, Barranco Lampon G.<sup>1</sup>, Benit P.<sup>19</sup>, Diaz Lopez A.<sup>20</sup>, Roldan Perez A.<sup>21</sup>

<sup>1</sup>MD Anderson CC Madrid, <sup>2</sup>H.U. Son Espases Palma de Mallorca, <sup>3</sup>H.G.U de Valencia, <sup>4</sup>H.U. Príncipe de Asturias, <sup>5</sup>Organización Sanitaria Integral Bilbao-Basurto, <sup>6</sup>H.U. Araba Txagorritxu, <sup>7</sup>H. Alvaro Cunqueiro de Vigo, <sup>8</sup>ICO H. Germans Trias i Pujol, <sup>9</sup>H. Quiron Salud Madrid, <sup>10</sup>ICO Girona, <sup>11</sup>H. San Pau, <sup>12</sup>ICO Duran i Reynals, <sup>13</sup>H. Nuestra Señora de Prado, <sup>14</sup>H. Central de la defensa, <sup>15</sup>H. Quiron Salud Zaragoza, <sup>16</sup>H. U. de Canarias, <sup>17</sup>H. U. Virgen de Rocío, <sup>18</sup>H. Virgen de la Macarena, <sup>19</sup>H. San Juan Alicante, <sup>20</sup>Medicina Traslacional Fundacion MD Anderson, <sup>21</sup>H. U. Infanta Sofia Madrid

**Introducción:** Más del 60% de los pacientes con LAM precisaran tratamiento de rescate. Se han sugerido los siguientes factores de riesgo, edad, citogenética, tiempo libre de enfermedad y SCT previo *Dimitri et al JCO2005*. Decitabina (Dec) ha sido aprobada por la EMA para el tratamiento de primera línea de pacientes con LAM no candidatos a QT intensiva en base a los resultados de un estudio fase 3 *Kantarjian et al JCO 2012*.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio es analizar efectividad y tolerancia de Dec en pacientes con LAM en recaída/refractaria (R/R) y estudiar factores pronóstico.

**Métodos:** Hemos analizado los pacientes con LAM R/R tratados con Dec incluidos el estudio retrospectivo MDA-AML-2017-05 realizado en 19 centros. Criterios inclusión: edad >18 años, diagnóstico LAM según criterios WHO, tratamiento con Dec iniciado entre 01/01/2007-31/12/2016. Evaluamos la efectividad según criterios *ELN-2010*, la toxicidad según *CTCAE v3.0*, mortalidad a 8 semanas (MRT-8), supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS) mediante Kaplan-Meier. Estudio aprobado por la AEMPS código MDA-AML-2017-05.

**Resultados:** De los 150 pacientes incluidos en el estudio MDA-AML-2017-05 61p (36V, 25M) recibieron Dec como tratamiento de rescate, edad media 68.6 a (34-86), 11p un ECOG  $\geq 2$ , 3p una creatinina >1.3 mg/dL, 13p citogenética adversa, 13p leucocitos pre-tratamiento >15.000/ $\mu$ L, 26p azacitidina previo y 47p tiempo libre de enfermedad <12 meses. El número total de ciclos administrados fue 292, mediana 5 (1-23), 5 pacientes precisaron ingreso por toxicidad y un paciente resultado *exitus* atribuido al tratamiento Dec. Se evaluaron para efectividad 51 pacientes resultando ORR 39% (RC 10p, RP14 EE 10p). Con una media de seguimiento 5 meses 53 progresaron y 39 fueron *exitus*. La MRT-8 fue del 22% y la media de SG 6.9 meses (SG a 1 año: 28%). En esta serie resultan en diferencias para SG Leucocitos >15.000/microL (11.1 vs 4 ms p 0.02) y azacitidina previa (9 vs 4 ms p 0.05). ECOG  $\geq 2$ , citogenética y tiempo libre de enfermedad <12 meses resultan en diferencias pero no alcanzan significación estadística. Edad 65/70/75/80 años y creatinina  $\geq 1.3$ mg/dL no resulta en diferencias. Tampoco observamos diferencias en función de si reciben Dec en 2ª línea o posterior (8.7 vs 5.5 ms p 0.37). No sólo los pacientes que alcanzan RC presentan una mejor SG 14.4 meses (p 0.05) los pacientes PR+EE vs PD resulta en 11.4 vs 3.8 meses (p<0.01). La escala DecLAMRR (ECOG, citogenética adversa, Leucocitos >15.000/microL y Azacitidina previa) permite identificar grupos con 0 vs 1-2 vs 3-4 factores de riesgo con diferencias para SG (21 vs 6.2 vs 3m p 0.015).

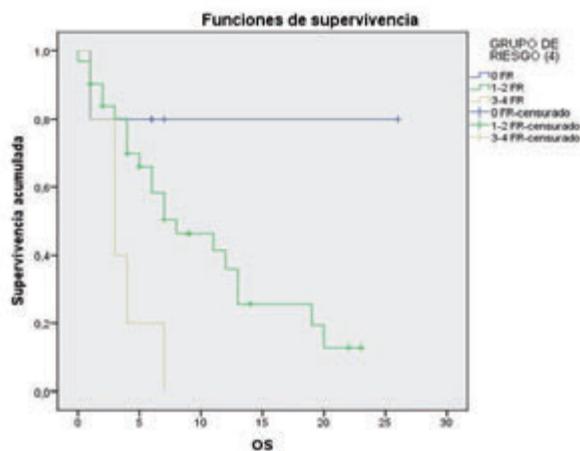


Figura 1.

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio confirman Dec como un régimen de rescate efectivo en los pacientes con LMA no candidatos a QT intensiva incluso en los pacientes que no alcanzan RC. La escala DecLAMRR define grupos con diferencias en SG.

## CO-112

### LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CITOGENÉTICA DE RIESGO INTERMEDIO Y GENOTIPO FAVORABLE: FACTORES PRONÓSTICOS Y RESULTADOS EN PACIENTES TRATADOS SEGÚN LOS PROTOCOLOS DEL GRUPO COOPERATIVO CETLAM

Sierra J.<sup>1</sup>, Garrido A.<sup>1</sup>, Diaz Beyá M.<sup>2</sup>, Vives S.<sup>3</sup>, Pomares H.<sup>4</sup>, Guardia R.<sup>5</sup>, Cervera M.<sup>6</sup>, Queipo de Llano M.P.<sup>7</sup>, Salamero O.<sup>8</sup>, García A.<sup>9</sup>, Martí Tutusa J.M.<sup>10</sup>, Pedro C.<sup>11</sup>, Bargay J.<sup>12</sup>, Sampol A.<sup>13</sup>, Hoyos M.<sup>1</sup>, Pratcorona M.<sup>1</sup>, Escoda L.<sup>6</sup>, Gallardo D.<sup>5</sup>, Arnan M.<sup>4</sup>, Ribera J.M.<sup>3</sup>, Esteve J.<sup>2</sup>, Nomdedeu J.F.<sup>1</sup>, Brunet S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la santa Creu i Sant Pau, <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>3</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, <sup>4</sup>Hospital Duran i Reynals, <sup>5</sup>Hospital Josep Trueta, <sup>6</sup>Hospital Joan XXIII, <sup>7</sup>Hospital Clínico de Málaga, <sup>8</sup>Hospital Vall d'Hebrón, <sup>9</sup>Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, <sup>10</sup>Hospital Mutua de Terrassa, <sup>11</sup>Hospital del Mar, <sup>12</sup>Hospital Son Llàtzer, <sup>13</sup>Hospital Son Espases

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) con citogenética intermedia (RI) incluye una proporción importante de pacientes (pac) con perfil molecular favorable (PMF) que incluye aquellos con mutación de NPM1 o bialélica de CEBPA sin duplicación interna en tándem de FLT3 (FLT3-DIT). El papel del trasplante alogénico (aloTPH) en 1ª remisión completa (RC) de estos pacientes sigue siendo controvertido.

**Objetivos:** Analizar los resultados y factores pronósticos de los pac con LMA-RI-PMF tratados dentro del grupo CETLAM en 19 instituciones.

**Métodos:** Pac con LMA de novo tratados entre 2003 y 2017. La inducción incluyó idarubicina y citarabina (C) a dosis estándar o intermedia en todos los casos, consolidación con C a dosis intermedia o alta (ADC) y, según el protocolo, ADC adicional, autoTPH o aloTPH. El análisis estadístico se realizó con los paquetes SPSS 22 y R.

**Resultados:** Se analizaron 221 pac. Edad media 54 a (18-72). Ciento cincuenta y dos pac tenían edad  $\leq 60$  a y 69 hasta 70 a. La mediana de leucocitos fue de  $19 \times 10^9/L$  (0,55-282). Ciento ochenta y dos pac tenían cariotipo normal y anormal en 34 (5 pacientes sin mitosis). Ciento noventa y un pac tenían mutación de NPM1 sin FLT3-DIT (NPM1+/FLT3-DIT-) y 30 CEBPA bialélico mutado sin FLT3-DIT (CEBPA+/FLT3-DIT-). Al comparar ambos grupos no hubo diferencias significativas en los principales parámetros clínicos-biológicos. La tasa de RC global fue del 92% sin diferencias entre los dos grupos. La quimiorresistencia se observó en sólo 2 pac del grupo NPM1+/FLT3-DIT- (1%). Se observó mortalidad en inducción en 16 pac (7%), todos ellos con NPM1+/FLT3-DIT-. Los resultados observados según edad y categorías moleculares se muestran en la tabla 1. La supervivencia libre de evento (EFS) y la global (SG) a los 8 años fueron del  $52 \pm 3\%$  y  $70 \pm 4\%$ , respectivamente. En el análisis univariado, se observó superior EFS y SG en pac con CEBPA+/FLT3-ITD- en comparación con pac NPM1+/FLT3-ITD- ( $p=0,03$  y  $p=0,02$ , respectivamente). Al analizar el tratamiento post-remisión, los pac tratados con ADC tuvieron un excelente pronóstico, incluso mejor que los tratados

con autoTPH o aloTPH. Un pac falleció en RC en el grupo ADC, otro en el grupo de autoHCT y 7 en el de aloTPH ( $p<0001$ ). En el análisis multivariado, la edad  $\leq 60$  a y CEBPA+/FLT3-ITD- se asociaron a superior EFS (RR:0.42) y SG (RR:0.29). Es destacable, que en 123 pac con datos sobre enfermedad residual mínima (ERM) tras la consolidación con quimioterapia (citometría de flujo, corte de 0,12%), la positividad se asoció a inferior EFS ( $p=0,02$ ). Asimismo, los pac de edad  $>60$  a con LMA RI-PMF tuvieron una notable EFS de  $36 \pm 3\%$  y SG  $54 \pm 10\%$  a los 8 a.

Tabla 1.

		CEBPA+/FLT3-ITD-	NPM1+/FLT3-ITD-
$\leq 60$ años	RC	24 (100%)	115 (91%)
	Mortalidad en Inducción	0	11 (9%)
$>60$ años	RC	6 (100%)	55 (89%)
	Mortalidad en Inducción	0	5 (8%)
	Refractariedad	0	2 (3%)

**Conclusiones:** Los pac con LMA-RI-PMF tienen una evolución favorable. Los mejores resultados se consiguen en pac con CEBPA+/FLT3-ITD-, y edad  $\leq 60$  a. En este subgrupo, la SG es  $96 \pm 2\%$ , comparable a los resultados alcanzados en la leucemia promielocítica aguda. Los pac de edad  $>60$  a tratados intensivamente pueden alcanzar una SG a largo plazo superior al 50%. La quimioterapia sin trasplante es una opción válida. Monitorizar la ERM tras el tratamiento ha de formar parte del análisis post-remisión ya que este fue un factor pronóstico independiente para la EFS.

## CO-113

### TRAMETINIB PROMUEVE LA RESPUESTA A LOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Morales M.L.<sup>1</sup>, Linares M.<sup>1</sup>, Arenas A.<sup>1</sup>, Leivas A.<sup>1</sup>, Zagorac I.<sup>2</sup>, Ayala R.<sup>1</sup>, Castro N.<sup>1</sup>, Rapado I.<sup>1</sup>, Gómez G.<sup>2</sup>, Quintela Fandino M.<sup>2</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>2</sup>Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad altamente heterogénea, ocasionada como consecuencia del desorden clonal de las células madre hematopoyéticas. A pesar de que su panorama molecular se ha caracterizado extensamente y se han estudiado distintos inhibidores tirosina quinasa (TKI) en ensayos clínicos, ninguno de ellos logra reemplazar al tratamiento instaurado. Actualmente no existe terapia que evite las múltiples recaídas en la enfermedad ( $\sim 50\%$ ), siendo necesario optimizar los tratamientos para superar/evitar el desarrollo de resistencias a ellos. La presencia de mutaciones en el dominio yuxtamembrana del receptor FLT3 (30%) está asociada a refractariedad y recaída. En este aspecto, lo más prometedor es la inhibición dual de FLT3 y otras rutas pro-supervivencia. En este trabajo, se han analizado combinaciones farmacológicas *in vitro* y *ex vivo* para LMA.

**Métodos:** Los mecanismos de resistencia a TKI se estudiaron *in vitro* en la línea celular MOLM13 (FLT3<sup>WT/ITD</sup>) tras su subcultivo con dosis crecientes de sorafenib, o sometiendo el cultivo a altas dosis del fármaco durante 48 horas y recolectando las células vivas y proliferativas tras su marcaje con CFDA y AnexinaV. Los análisis de fosfoproteoma se llevaron a cabo por LC-MSMS tras enriquecimiento por IMAC o mediante técnicas de western blot. Los ensayos de sensibilidad a fármacos se realizaron mediante el test de viabilidad celular WST8 durante 48 o 72 horas de tratamiento *in vitro* o *ex vivo* respectivamente. La eficacia de los tratamientos se analizó con el programa GraphpadPrism. Los efectos de sinergia se cuantificaron con el programa Calcsyn.

**Resultados:** Como se muestra en la figura 1, la vía ERK1/2 está sobre-activada tras el tratamiento continuado con sorafenib en un paciente de LMA-FLT3, lo que se confirma en las células MOLM13 resistentes a sorafenib. Por ello, se probó el efecto de trametinib en esta línea celular, que presentó un valor de IC50 alrededor de 2.5 nM, tanto en líneas sensibles como resistentes a sorafenib. Las combinaciones de trametinib con tres TKIs (sorafenib, pazopanib y midostaurina) mostraron sinergias fuertes (CI<0.5). Los niveles de inhibición de cuatro rutas (PI3K, STAT5, ERK1/2 y MAPK14) implicadas en resistencia a TKIs se analizaron por western blot. Únicamente la combinación de trametinib con midostau-

rina fue capaz de inhibir todas ellas. Dicha combinación fue también eficaz y sinérgica en una línea celular OCI AML-3 (FLT3<sup>WT</sup>). Finalmente, esta combinación ha mostrado la misma eficacia en 4 muestras de LMA FLT3<sup>WT</sup> *ex vivo*, con valores de IC50 entre 0.2 μM-0.9 μM para midostaurina y 3 nM-29 nM para trametinib, y valores de CI<0.5.

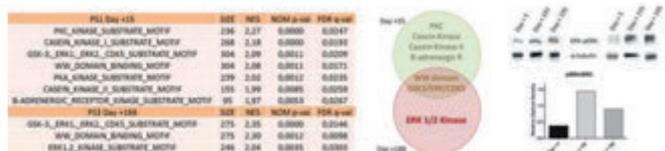


Figura 1. La vía ERK1/2 está sobreactivada tras el tratamiento con un TKI en un paciente LMA-FLT3.

**Conclusiones:** En conclusión, mostramos evidencias preclínicas de que la combinación de un TKI, en concreto midostaurina, con un MEKI, como trametinib, es un régimen de tratamiento eficaz para LMA. Estos datos concuerdan con los resultados comunicados previamente de la combinación de trametinib y pazopanib en ensayos clínicos para otros tipos tumorales.

M.L. ha disfrutado de una ayuda del Ministerio de Economía y Competitividad (FPDI-2013-16409) y M.L.M. de una ayuda para estudios postobligatorios Universitarios del Ministerio De Educación, Cultura y Deporte (REF-91442). Este estudio ha sido financiado por el proyecto PI16/01530.

**CO-114**

**ESTADOS DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO EN LMA Y CORRELACION CON LA FRECUENCIA DE VARIANTES ALEICAS DETECTADAS POR NGS**

Onecha De La Fuente E., Rapado I., Cedena T., Ruiz Heredia Y., Gallardo M., Martínez López J., Ayala R.

Hematología traslacional, Hospital 12 de Octubre, Madrid. Haematological Malignancies Clinical Research Unit, CNIO, Madrid

**Introducción:** Un alto porcentaje de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) presentan resistencia al tratamiento (refractariedad primaria o recaída); la cual podría estar asociada a la persistencia y evolución de clones presentes desde el diagnóstico o a la aparición de clones nuevos. La secuenciación de alta profundidad permite no solo detectar variantes alélicas sino también cuantificar su frecuencia (células mutadas en células totales) y estimar así el tamaño de las poblaciones clonales para cada muestra, facilitando el estudio de su evolución en estadios de resistencia respecto al diagnóstico.

**Objetivos:** Evaluar el impacto predictivo de la fluctuación de la frecuencia de variantes alélicas en los casos de resistencia al tratamiento anti-leucémico en pacientes con LMA.

**Métodos:** Se seleccionó una cohorte de 25 pacientes con perfil de resistencia al tratamiento, de las que se disponía muestra al diagnóstico (n=25), muestra en refractariedad primaria (n=8) y en recaída (n=17); todos los pacientes siguieron tratamiento según protocolos clínicos PET-HEMA. Las muestras fueron secuenciadas mediante Ion Torrent (Thermo Fisher System), con un panel de diseño personalizado que incluye 32 genes (todas las regiones codificantes): ASXL1, CBL, DNMT3A, EPOR, ETV6, EZH2, FLT3, HRAS, IDH1/2, JAK2, KDM6A, KIT, KRAS, LNK, MLL, MPL, NRAS, PHF6, PRPF40B, PTEN, RUNX1, SF1, SF3A1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF35, VHL, ZRSR2 y CALR. FLT3-ITD fue detectado por GENSCAN y NPM1 por PCR. La detección y anotación de variantes, así como los niveles de frecuencia alélica se llevó a cabo mediante RUBioSeq. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics.

**Resultados:** En recaída, se observa evolución en la frecuencia de las variantes alélicas, resaltando el incremento en IDH1 (p=0.031), KDM6A (p=0.018), KIT (p=0.000), PRPF40B (p=0.019), SF1 (p=0.033) y SF3A1 (p=0.044). En este sentido, si analizamos variantes alélicas localizadas en genes englobados como un conjunto vemos que hay incremento de las frecuencias alélicas en vías de señalización (EPOR, FLT3, JAK2, KIT, LNK, MPL) o en vías GTPasas (KRAS-NRAS-HRAS) en el momento de recaída (p=0,05 y p=0,039 respectivamente); figura 1. En el caso de refractariedad, existe reducción de la frecuencia alélica de forma significativa en variantes detectadas en los genes KMT2A (p=0.016), RUNX1 (p=0.000), y tendencia de disminución para los genes JAK2, TET2,

U2AF1 y SF3A1. Así como en los involucrados en la vías de metilación (DNMT3A-EZH2-KDM6A-MLL-TET2-IDH1/2; p=0.043), y vías de señalización (p=0.015).

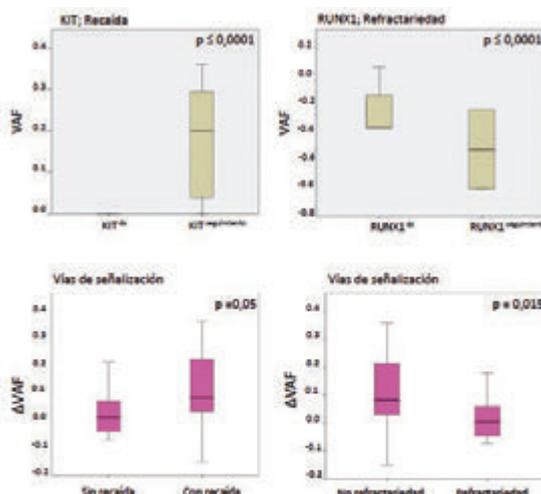


Figura 1. Arriba; representación de la Frecuencia de las Variantes Alélicas (VAF) detectadas en el seguimiento respecto al diagnóstico, a la izquierda el gen más significativo en recaída (KIT) y a la derecha el gen más representativo en refractariedad (RUNX1). Abajo; representación de la fluctuación de la VAF en pacientes con variantes alélicas en genes de vías de señalización (EPOR, FLT3, JAK2, KIT, LNK y/o MPL) respecto a eventos de resistencia al tratamiento.

Figura 1.

**Conclusiones:** Estos resultados desvelan que el aumento de la frecuencia de las variantes alélicas respecto al diagnóstico se correlaciona con estados de recaída, destacando KIT por su significancia estadística y clínica. En la cohorte a estudio, en los casos de refractariedad no se hallaron aumento en la frecuencia de nuevas mutaciones específicas, incluso lo contrario como en el caso de RUNX1 donde se ha visto una reducción de la frecuencia respecto al diagnóstico. La versatilidad de la frecuencia alélica detectada en vías de señalización (EPOR-FLT3-JAK2-KIT-LNK-MPL) es crítica en estados de resistencia, donde se observa aumento en recaída y reducción en refractariedad.

**CO-115**

**SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES ANCIANOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO TRATADOS SEGÚN ESQUEMA FLAGIDA-LITE**

Cabero Martínez A.<sup>1</sup>, Bermúdez Rodríguez M.A.<sup>1</sup>, Yáñez San Segundo L.<sup>1</sup>, Colorado Araujo M.<sup>1</sup>, Insunza Gaminde A.<sup>1</sup>, Fernández Martínez C.<sup>1</sup>, Gutiérrez M.L.<sup>2</sup>, López Duarte M.<sup>1</sup>, Montes Gaisán C.<sup>1</sup>, Pérez Vázquez G.<sup>1</sup>, Olalla I.<sup>2</sup>, Richard Espiga C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, <sup>2</sup>Hospital de Sierrallana

**Introducción:** La incidencia de la leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico de alto riesgo (SMD) en pacientes ancianos es alta, su biología de mal pronóstico y el mejor tratamiento no está definido. La quimioterapia convencional ofrece resultados pobres relacionados con toxicidad debido a la alta comorbilidad basal del anciano.

**Objetivos:** Actualizamos el seguimiento del esquema de quimioterapia semi-intensivo FLAGIDA-lite (Am J Hematol 87:42-44, 2012). Se evalúan la tasa de respuestas y la supervivencia global, así como la mortalidad relacionada con el tratamiento.

**Métodos:** Se analizan 67 pacientes mayores de 65 años o con comorbilidad significativa, diagnosticados de LMA y SMD en dos centros de Cantabria entre los años 2006 y 2016. La mediana de edad de la serie son 76 años (rango 73-81) y sus características se muestran en la tabla 1. Se trataron según esquema FLAGIDA-lite con Fludarabina oral (40mg/m<sup>2</sup>/d x 5 días), Citarabina sc (20mg/m<sup>2</sup>/d x 5 días) e Idarrubicina oral (15mg/m<sup>2</sup> x 3 días) hasta 2014 o idarrubicina iv (10mg/m<sup>2</sup>/d x 3días) posteriormente, al dejar de disponer de formulación oral. Se añadió G-CSF al tratamiento (300μg/d x 5 días), salvo si leucocitosis >100.000/μl.

La administración del tratamiento y seguimiento posterior se realizó en régimen de hospitalización (convencional o domiciliario) o ambulatoriamente.

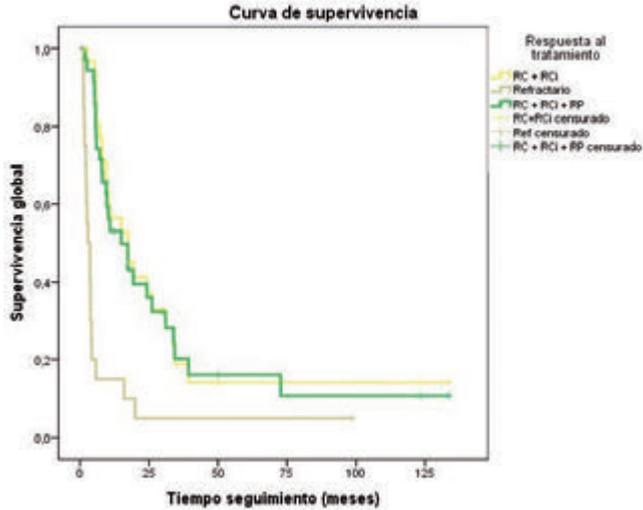


Figura 1.

**Resultados:** Toxicidad: Se administraron un total de 112 ciclos (77 inducciones y 35 consolidaciones). En 60 ciclos de inducción (77,9%) y 34 de consolidación (97,1%) el tratamiento fue ambulatorio o bajo seguimiento domiciliario; de estos, 20 pacientes (33,3%) requirieron ingreso durante la inducción y 8 (23,5%) durante la consolidación, fundamentalmente por complicaciones infecciosas. Durante el tratamiento de inducción fallecieron 13 pacientes, 9 debido a complicaciones relacionadas con el tratamiento y 4 por progresión de la enfermedad. La mortalidad precoz a las 8 semanas fue del 20,9%; la mortalidad relacionada con el tratamiento fue mayor en los pacientes >80 años (30% vs 10%), como se muestra en la figura 2. Respuesta y supervivencia: Recibieron un ciclo de inducción 57 pacientes y 10 recibieron dos ciclos. La tasa de respuesta global fue 64,9% (49,1% RC, 8,8% RCi y 7% RP) siendo refractarios el 35,1%. La mediana de tiempo a RC fue 36 días (26-51). 26 de los pacientes que habían alcanzado RC/RCi recibieron algún ciclo de consolidación (35 ciclos) y en 6 se realizó un trasplante alogénico de donante familiar. Con una mediana de seguimiento de 5,6 meses (2-17) en toda la serie y de 23,8 meses (9-105) en los pacientes vivos, la supervivencia global estimada a 2 años en los pacientes que alcanzan RC/RCi es de 41,1% ( $\pm 9,4\%$ ), como muestra la figura 1. En los pacientes que alcanzan RC/RCi la mediana de supervivencia fue significativamente mayor que en los no respondedores (17,4 vs 2,9 meses,  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El esquema de quimioterapia FLAGIDA-lite es una alternativa eficaz, con mortalidad tóxica baja en menores de 80 años y que ofrece la posibilidad de manejo ambulatorio en pacientes ancianos con LMA y SMD de alto riesgo, con tasas de respuesta globales de aproximadamente un 65% y con una supervivencia global estimada a 2 años de un 41% ( $\pm 9,4\%$ ) en pacientes respondedores.

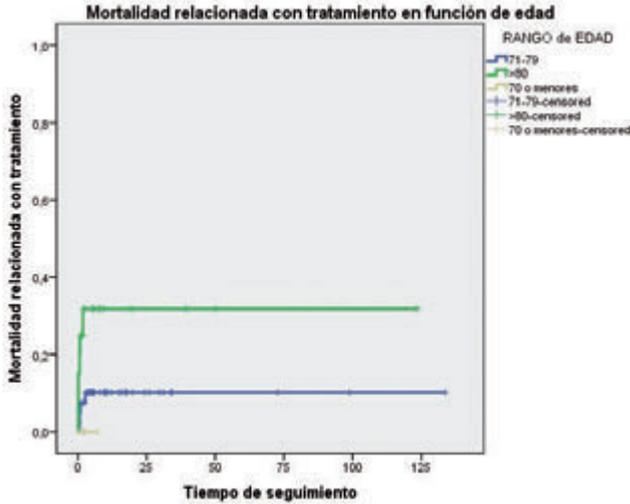


Figura 2.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS	VALORES
Número de pacientes	67
Sexo	
- Femenino	29 (43,3%)
- Masculino	38 (56,7%)
Mediana de edad	76 (rango 73-81)
- Menores de 70	6 (9%)
- 71-79 años	41 (61,2%)
- >80 años	20 (29,8%)
ECOG	
- 0-1	44 (65,7%)
- 2-3	23 (34,3%)
CHARLSON	
- Medio	12 (18%)
- Alto	40 (59,7%)
- Muy alto	15 (22,3%)
Diagnóstico	
- SMD alto riesgo	12 (18%)
- LAM de novo	33 (49,3%)
- LAM secundaria	22 (32,7%)
Leucocitos	
- <20000	44 (65,7%)
- 20-100.000	16 (23,9%)
- >100.000	7 (10,4%)
Mediana de blastos MO	40%
Riesgo citogenético de LAM	
- Desconocido	11 (16,4%)
- Bueno	8 (11,9%)
- Intermedio-1	16 (23,9%)
- Intermedio-2	7 (10,4%)
- Alto	14 (20,9%)

## Laboratorio Básico y Automatización en Hematología

### CO-116

#### ¿ES LA NEUTROFILIA UN CRITERIO SUFICIENTE PARA SOLICITAR UNA PCR DE BCR/ABL? EXPERIENCIA EN EL LABORATORIO CENTRAL BR SALUD

Guillén Rienda C., Sopena Corvinos M., Torres Jiménez W.M., Abalo Pérez L., Gutiérrez Serrano M., González González C., Guillén Santos R., González Fernández F.A., Cava Valenciano F.

Laboratorio Central BR Salud

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por la t(9;22) que origina el gen de fusión *BCR/ABL*, resultando en una proliferación clonal del precursor hematopoyético neoplásico. Un 20-40% de los casos son asintomáticos al debut, siendo crucial la sospecha desde el laboratorio. La sangre periférica muestra leucocitosis con desviación izquierda, eosinofilia y basofilia<sup>1-3</sup>. La demostración del reordenamiento del gen *BCR/ABL* confirma el diagnóstico. Dado que la solicitud de *BCR/ABL* se ha generalizado en pacientes con neutrofilia no explicada, nos proponemos evaluar si la basofilia es un buen *screening* en esta población previo a la realización del test diagnóstico.

**Métodos:** Revisamos retrospectivamente las peticiones (299) de PCR *BCR/ABL* recibidas en el laboratorio procedentes de seis hospitales del 01.01.15 al 01.01.17; el 80% fueron solicitadas por hematólogos, 7.7% por el laboratorio y 13.46% por otros especialistas. 235 peticiones (78.6%) fueron procesadas para PCR, siendo el resto (21.4%) anuladas por el laboratorio de hematología tras revisar la hematimetría si no presentaban neutrofilia, trombocitosis, eosinofilia, basofilia o monocitosis según nuestros rangos de referencia. El hemograma se realizó en ADVIA 2120 y el *BCR/ABL* por RT-PCR cuantitativa p210. En casos con alta sospecha de LMC se analizaron los transcritos p190 y p230. El análisis estadístico se realizó con STATA.

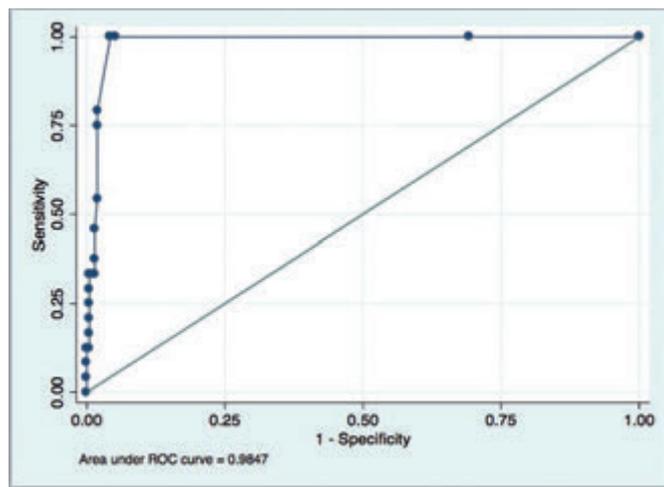


Figura 1.

**Resultados:** De las 235 PCR realizadas, 167 (71.1%) presentaban neutrofilia, 41 (17.9%) trombocitosis y 26 (11.1%) otros criterios (eosinofilia, monocitosis y/o esplenomegalia). Se obtuvieron 24 (10.2%) resultados positivos de *BCR/ABL* p210. El 100% de los casos de LMC tenían basofilia, el 91.7% basofilia y neutrofilia y dos casos trombocitosis y basofilia sin neutrofilia. Además de los 24 casos de LMC hubo otros 9 casos con basofilia, que se diagnosticaron de otra neoplasia mieloproliferativa (NMP) Ph- o NMP/síndrome mielodisplásico inclasificable. Nuestros resultados muestran que ante la sospecha de LMC la basofilia  $>0.3 \times 10^9/L$  (AUC 0.98 IC 0.97-0.99) tiene un 100% de sensibilidad y un 95.75% de especificidad. (Figura 1).

**Conclusiones:** Aunque la basofilia está bien establecida como característica en la LMC, en nuestra serie se objetiva que no siempre es evaluada a la hora de solicitar el estudio de *BCR/ABL*. Estos resultados muestran que la basofilia  $>0.3 \times 10^9/L$  como test de *screening* presenta una sensibilidad y especificidad muy altas (100% y 97.6% respectivamente) por lo

que consideramos que debería ser sistemáticamente evaluada cuando se sospecha una LMC.

### Bibliografía

1. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia. *Blood* May 2016.
2. Philip A. Thompson, MBBS; Hagop M. Kantarjian MD; and Jorge E. Cortes, MD. The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Huston. Diagnosis and treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic Proceedings* October 2015.
3. Ogunleye F, Ibrahim M., MD, Allen E. *et al.* DO. BCR-ABL testing by polymerase chain reaction in patients with neutrophilia: The William Beaumont Hospital experience and the case for rational laboratory test requests. *American Society of Clinical Oncology*. December 2016.

### CO-117

#### DESARROLLO DE UN MÉTODO COMBINADO DE RT-PCR Y ANÁLISIS DE FRAGMENTOS TIPO MULTIPLEX-PCR, PARA DETECTAR TRANSCRITOS ATÍPICOS DE BCR-ABL Y EVALUACIÓN PRONÓSTICA DE LAS ISOFORMAS P210

Reguilón Gallego L., Ferrer Marín F., Cifuentes Riquelme R., Vicente García V., Teruel Montoya R.

Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER (CB15/00055), Murcia, España

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa, clonal y adquirida, cuya característica principal es la presencia (95% de los casos) de un cromosoma procedente de la translocación recíproca de los cromosomas 9 y 22. Dependiendo de dónde se produzca el punto de ruptura, se generan diferentes isoformas del gen de fusión *BCR-ABL*. En el momento del diagnóstico de LMC, la detección del reordenamiento *BCR-ABL* es crucial; y las técnicas de biología molecular, como RT-PCR, son un procedimiento específico de diagnóstico. Una limitación de estas técnicas es que están diseñadas y optimizadas para detectar las 3 isoformas mayoritarias p190 (e1a2) y p210 (e14a2 y e13a2), en este último caso sin distinguir entre e14a2 y e13a2. La caracterización del tipo de transcrito de fusión p210 no es necesaria para el diagnóstico, pero permite el seguimiento molecular, y la posibilidad de investigar su papel en el pronóstico de LMC.

**Objetivos:** (1) Desarrollar un nuevo método de RT-PCR *multiplex*, acoplado al análisis de fragmentos mediante electroforesis capilar para identificar diferentes isoformas *BCR-ABL*: e13a3, e19a2, e14a3, e6a2, e1a3, e13a2, e14a2, e1a2 y e8a1. (2) Evaluar si el tipo de isoforma de *BCR-ABL* correlaciona con: i) escalas de pronóstico y ii) tipo de respuesta hematológica, citogenética y/o molecular.

**Métodos:** Se incluyeron un total de 34 pacientes correlativos, diagnosticados, entre 2007 y 2017, de LMC en nuestro centro y positivos por qRT-PCR para el gen de fusión *BCR-ABL* (Gabert *et al.* *Leukemia* 2003). Se utilizó ARN total de leucocitos para la reacción de retro-transcripción (SuperScript® IV). Las modificaciones con respecto a dos métodos publicados (Burmeister *et al.* *Leukemia Research* 2008 y Chasseriau *et al.* *J. Mol. Diag.* 2004) fueron los siguientes: cebador *ABL-3* marcado con FAM y *G6PD-F* marcado HEX.

**Resultados:** En todos los pacientes se detectó el transcrito p210, siendo la isoforma mayoritaria la e14a2 (22/34; 64.7%). Doce pacientes fueron positivos para la isoforma e13a2 *BCR-ABL* (35.3%). Interesantemente, los pacientes con la isoforma e13a2, presentaban un *score* EUTOS significativamente mayor ( $p=0.03$ ) en comparación con los que tenían la isoforma e14a2. Finalmente, el porcentaje de pacientes en respuesta molecular (sin diferenciar grado de respuesta), a los 12 meses desde el inicio del tratamiento, era mayor en los pacientes con la isoforma e14a2 en comparación con e13a2 (44.4% vs 9.0%;  $p=0.04$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la técnica de RT-PCR combinada con la electroforesis capilar es un procedimiento sensible para la detección de las isoformas mayoritarias de *BCR-ABL* y podría llegar a incluirse como primera prueba de cribaje de *BCR-ABL*, para la posterior cuantificación por qRT-PCR, sólo en muestras positivas. No detectamos ninguna isoforma atípica, debido al tamaño de nuestra cohorte. En cuanto a la relación entre las diferentes isoformas encontradas y el pronóstico, nuestros resultados, pese a la limitación del número de casos, sugieren que, los pacientes que tienen el transcrito e14a2 podrían tener un mejor pronóstico que los que tienen la isoforma e13a2. Es necesario realizar estudios más amplios que confirmen dichos resultados.

## CO-118

## TELEMEDICINA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES

García Recio M., Ortuño A., Robredo B., Durán M.A., López B., Lo Riso L., Ruiz de Gracia S., Sánchez Raga J.M., Sampol A.

Hospital Universitario Son Espases

**Introducción:** El laboratorio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Son Espases (HUSE) forma parte del Servicio de Hematología y brinda cobertura a las determinaciones analíticas de hospitalización, urgencias y los centros de salud del sector poniente realizando una media de 1800 hemogramas diarios. De estos, aquellos con parámetros de alarma son validados clínicamente por el facultativo de área. Nuestro laboratorio cuenta con la presencia de un hematólogo, parte de la Unidad de Diagnóstico Hematológico, el cual además de realizar las funciones pertinentes al laboratorio también continúa un proyecto iniciado en 2014 con el fin de reducir listas de espera, agilizar diagnósticos, reducir costes y brindar un mejor apoyo a atención primaria. Dicho proyecto consiste en la ampliación de pruebas diagnósticas cuando así se ha creído pertinente y utilizando las muestras ya disponibles, así como avisos telefónicos de valores de alarma o para citar pacientes con el especialista pertinente.

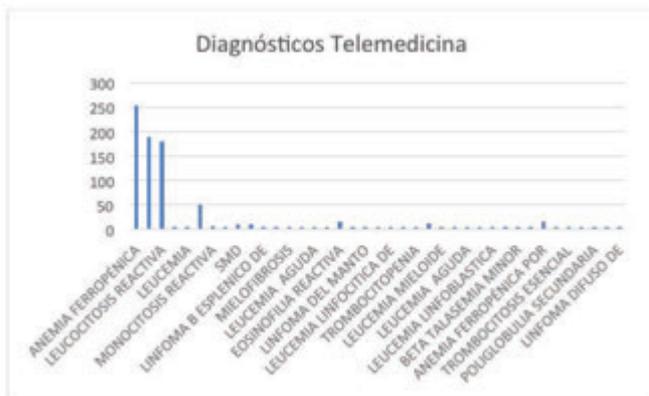


Figura 1. Diagnósticos Telemedicina.

Tabla 1. Pruebas ampliadas y motivos de intervención hematológica.

Pruebas ampliadas	
Inmunofenotipo	149
Morfología sangre periférica	816
Perfil férrico	310
Vitamina b12-fólico	97
Estudio de hemoglobinopatías	13
Cita en alta resolución hematológica	50
Hemólisis	12
Biología molecular	9
Motivos de intervención hematológica	
Anemia	435
Leucopenia	90
Poliglobulia	8
Linfocitosis	350
Trombocitopenia	33
Leucocitosis	69
Pancitopenia	35
Monocitosis	131
Eosinofilia	72
Macrocitosis	19
Trombocitosis	10
Bicitopenia	50
Alteración eritrocitaria	6

**Métodos:** El gestor SIL de laboratorio GestLab permite discernir los hemogramas con resultados fuera de rango. Toda la actividad es registrada

en una base de datos ACCES2013. Reportamos la estadística del periodo 2015-2016.

**Resultados:** Se han evaluado 1308 casos en entre 2015 y 2016, de los que se han realizado 471 avisos telefónicos y 310 ampliaciones de pruebas (tabla 1). Destacan la morfología de sangre periférica y el perfil férrico como pruebas más frecuentemente ampliadas. Se registraron un total de 789 diagnósticos nuevos (tabla 2, gráfico 1). El diagnóstico más frecuente fue la anemia ferropénica (avisadas telefónicamente a partir de hemoglobinas inferiores a 7.5g/dl) seguido de otros tipos de anemia y linfocitosis reactiva. Así mismo, se ha acelerado el diagnóstico de leucemias agudas y síndromes mieloproliferativos o linfoproliferativos. Todos aquellos pacientes que no han requerido valoración en consulta por el hematólogo se han redirigido a su médico de atención primaria o consulta correspondiente.

Tabla 2. Diagnósticos realizados.

Anemia ferropénica	253
Otras anemias	189
Leucocitosis reactiva	179
Leucemia promielocítica aguda	1
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)	4
Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de célula pequeña	50
Monocitosis reactiva	7
Síndrome hemofagocítico	1
SMD	10
PTI	9
Linfoma B esplénico de la zona marginal	2
Leucemia de células peludas/tricoleucemia	2
Mielofibrosis	5
Leucemia mieloide crónica	3
Leucemia aguda mielomonocítica	1
Leucemia/linfoma T linfoblástico	1
Eosinofilia reactiva	16
Leucemia aguda indiferenciada	1
Linfoma del manto	1
Drepanocitosis	2
Leucemia linfocítica de célula grande T granular	3
Pancitopenia inmune	1
Trombocitopenia secundaria a hepatopatía	1
Déficit vitamina b12-fólico	11
Leucemia mieloide aguda, NOS	1
Leucemia/linfoma B linfoblástico	1
Leucemia aguda monoblastica y monocítica	1
Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes	1
Leucemia linfoblástica	1
Mononucleosis	4
Beta talasemia menor	3
Leucemia células plasmáticas	1
Anemia ferropénica por hemorragia crónica	16
Neutropenia crónica	1
Trombocitosis esencial (TE)	2
Síndrome HELP	1
Poliglobulia secundaria	1
Neoplasia mieloproliferativa inclasificable	1
Linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) en recaída	1

**Conclusiones:** La presencia de un hematólogo especialista en el laboratorio de hematimetría permite optimizar recursos así como aumento del número de diagnósticos. A lo largo del período 2015-2016 el hematólogo ha evaluado 1308 casos de los cuales 471 requirieron aviso telefónico. Consideramos fundamental promover y fomentar el laboratorio de hematimetría entre los jóvenes especialistas hematólogos.

## Banco de Sangre y Práctica Transfusional

CO-119

### FRECUENCIA E IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA DETECCIÓN DE VARIANTES RHD EN EL SERVICIO TRANSFUSIONAL DEL HOSPITAL RAMON Y CAJAL

Page Herraiz I., Velázquez Kennedy K., Martínez Geijo C., Michael Fernández B., García García I., Martín Moro F., Ruíz Gómez F.A., Pinto Solano G.A., Tenorio M., Moreno G., Marquet Palomares J., López Jiménez J.

H.U.Ramón y Cajal

**Introducción:** La aglutinación débil de los hematíes frente a reactivos anti-D debe hacer sospechar la existencia de una variante del Rh D. La identificación de estas variantes es importante por la posible aloinmunización asociada con algunos tipos. El estudio molecular para tipificar la variante RhD resulta útil para el manejo transfusional y establecer la necesidad de realizar profilaxis anti-D con gammaglobulina intravenosa en las gestantes.

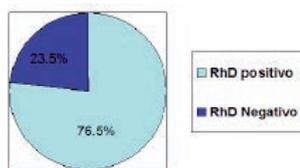


Figura 1. Caracterización de los receptores y gestantes de acuerdo a su genotipo.

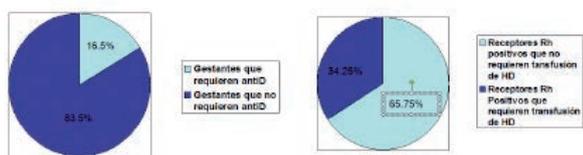


Figura 2. Gestantes que requieren profilaxis con gammaglobulina iv y Receptores Rh positivos que requieren transfusión de hemoderivados.

Tabla 1. Distribución de los tipos de variantes RhD en la población estudiada.

Tipo de variante RhD	Gestantes	Receptores
Tipo 1	14	31
Tipo 2	20	36
Tipo 3	3	7
Tipo 59	4	11
Tipo 4.2	4	3
Tipo 4.0/4.3	1	5
Tipo 4.0	-	1
DIV tipo IV	1	-
G335T	-	1
T536C	-	1
W16R	-	1

**Métodos:** Se recogieron de forma retrospectiva los casos de variantes de Rh D detectados en el Banco de Sangre del Hospital Ramón y Cajal entre los años 2010-2017. La determinación del Rh D a pacientes remitidos para reserva o transfusión de hemoderivados (HD) y a gestantes se realiza mediante técnica automática en microcolumna con reactivo anti-D (Autovue hasta marzo de 2015, BIORAD a partir de entonces). Los casos que presentan una reacción débil (menor a 3+) se estudian mediante técnica en tubo y en placa utilizando 2 reactivos anti-D (Anti-Rh1 IgM; Diagast y Novaclone AntiD IgM +IgG monoclonal; Immucor). Con

este último, también se realiza la técnica del Du. Las muestras se envían al Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid (CTCAM) para estudio molecular y tipificación de la variante Rh D mediante determinación de SNP por BLOODchip v.2.0 y secuenciación del gen RhD. Receptores y gestantes detectados se manejan como Rh D negativos hasta confirmación molecular de la variante RhD detectada.

**Resultados:** Se detectaron 149 casos con sospecha de Rh D variante que requirieron estudio molecular en el CTCM, de los cuales 49 correspondían a gestantes y 100 a receptores potenciales de trasfusión de HD. De ellos, 4 resultaron ser Rh positivos, y 145 fueron variantes de Rh D. La variante más frecuentemente observada en ambos grupos fue el tipo 2 con un total de 56 casos detectados (37.6%), seguido del tipo 1 con 45 casos (30.2%). Se objetivaron 15 casos de variantes tipo 59 (10%), 10 casos de tipo 3(6.7%), 7 de tipo 4.2 (4.7%), 6 de tipo 4.0/4.3(4%), y 6 casos de mutaciones distintas (0.7% en cada caso) que fueron: variantes de DIV tipo IV, variantes de tipo 4.0 y las denominadas Mu 885+563, 536C, G335T, y W16R. Se manejaron como Rh D positivos las variantes de los tipos 1, 2 y 3; requiriendo 25 de estos pacientes transfusión de HD Rh D positivos con detección posterior de un caso de anti-E y sin objetivar en ningún caso el desarrollo de anti-D. El resto de variantes Rh D fueron manejadas como Rh D negativos en cuanto a recepción de HD y administración de gammaglobulina anti-D profiláctica.

**Conclusiones:** La identificación y tipificación de variantes RhD mediante técnicas moleculares es clínicamente relevante para prevenir el desarrollo de anti-D evitando reacciones transfusionales hemolíticas o enfermedad hemolítica del recién nacido en pacientes y gestantes con variantes Rh D. Además, permite reducir el consumo excesivo de HD Rh D negativos cuya disponibilidad suele ser más reducida y evita la administración de gammaglobulina i.v. en gestantes con tipos 1, 2 y 3, de baja probabilidad de aloinmunización.

CO-120

### RENDIMIENTO DE LAS TRANSFUSIONES PROFILÁCTICAS DE PLAQUETAS FOTOINACTIVADAS EN LA VIDA REAL

García Ávila S.<sup>1</sup>, Romón Alonso I.<sup>1</sup>, Arroyo J.L.<sup>2</sup>, Ontañón A.<sup>2</sup>, Lobeira Rubio R., Richard Espiga C.<sup>3</sup>, Núñez Céspedes J.<sup>1</sup>, Sánchez Escamilla M.<sup>1</sup>, Fernández Martínez C.<sup>1</sup>, Cabero Martínez A.<sup>1</sup>, Insunza Gaminde A.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL., <sup>2</sup>Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria, <sup>3</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL

**Introducción:** La fotoinactivación de los componentes sanguíneos aporta ventajas evidentes en su seguridad. Sin embargo, aunque el efecto hemostático parece no comprometerse, el rendimiento numérico transfusional se reduce. El objetivo de la transfusión profiláctica es mantener una cifra segura de plaquetas, tanto en pacientes con trombocitopenia muy severa como en pacientes que van a ser sometidos a cirugía o procedimientos invasivos. Tras la introducción de la fotoinactivación de plaquetas con el sistema MIRASOL PRT en Mayo de 2015 en nuestro centro, se apreció una disminución en el rendimiento transfusional.

**Objetivos:** Analizar el rendimiento numérico transfusional de las plaquetas en la "vida real" tras la introducción de un sistema de fotoinactivación.

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo en dos periodos (Mayo de 2016 y Febrero a abril de 2017) en pacientes ingresados en el Servicio de Hematología, recogiendo como variables: contenido de plaquetas de las unidades (pooles de 5 donaciones o aféresis) a transfundir, cifra de plaquetas pre-transfusional, a la hora y a las 24 horas (con contador Beckman Coulter DxH 8000), y factores con influencia descrita sobre el rendimiento transfusional. Se calculó el incremento corregido (ICR) a la hora y a las 24 horas, teniendo en cuenta el contenido de plaquetas de la unidad y la superficie corporal del paciente. Se consideró como "éxito" un ICR de 7.500/ml a la hora y de 4.500/ml a las 24 horas.

**Resultados:** Se han analizado 107 transfusiones de plaquetas en 32 pacientes (20 hombres, 12 mujeres, con edad mediana 59 años). El 56% eran trasplantes hematopoyéticos. El producto fue pool en 82 transfusiones y aféresis en 25. En 59 transfusiones (55%) hubo discordancia de grupo ABO entre el paciente y el producto transfundido. Se llevaron a cabo 38 transfusiones con fiebre el día de la transfusión (35,5%) y 32 (30%) con criterios de sepsis. La presencia esplenomegalia o el uso de anfotericina o vancomicina en el momento de la transfusión fue del 2,8%. Ningún paciente presentaba SOS. La media de ICR a la hora fue de 4892(DS 3821) y a las 24 horas fue de 2416 (DS 2932). El porcentaje

de transfusiones con éxito fue de 21,5% a la hora y 18,7% a las 24 horas. En el análisis univariante los factores que influyeron significativamente en el rendimiento transfusional fueron la presencia de fiebre en el día de la transfusión ( $p=0,05$ ) y la discordancia de gupo ( $p=0,04$ )

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, en pacientes hematológicos ingresados el rendimiento numérico transfusional de las plaquetas foto-inactivadas es bajo e inferior al descrito en la literatura. Aunque no se ha valorado el efecto hemostático, se genera un problema en la transfusión profiláctica y obliga a aumentar el consumo o a cambiar la práctica transfusional profiláctica.

## CO-121

### MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS PRIMARIAS. REVISIÓN EN UN CENTRO DE LOS ÚLTIMOS 9 AÑOS

Castaño T., Sánchez S., Arquero T., Askari E., Llamas P., Yuste M.  
Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** Las microangiopatías trombóticas son un grupo de enfermedades raras que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática no inmune trombopenia y afectación de órganos de intensidad variable, fundamentalmente, daño renal y del sistema nervioso central. La PTT y el SHU son las formas más importantes de MAT y sin un tratamiento adecuado administrado de forma precoz se asocian a una elevada morbimortalidad.

**Objetivos:** Revisar nuestra experiencia en el manejo de las MAT primarias y plantear una serie de interrogantes para mejorar el abordaje de estas patologías.

**Resultados:** Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de doce casos diagnosticados de microangiopatía trombótica primaria (PTT n=5, SHU típico n=3, SHU atípico n=4) de los cuales el 70% eran mujeres entre 40-60 años. Se solicitaron niveles de ADAMTS13 en todos los casos, disminuidos <5-10%, sólo en los pacientes con PTT, y por otra parte confirmamos la positividad para la toxina Shiga en los pacientes con SHU típico. Independientemente del diagnóstico, se realizaron 10-12 plasmaferesis para mejorar los parámetros biológicos de hemólisis. Aunque la afectación renal es frecuente en el SHU, sólo dos de los pacientes requirieron diálisis. Destaca el papel desempeñado por la aprobación en 2011 de eculizumab y cómo los pacientes hace nueve años sufrieron un curso tórpido, requiriendo un mayor número de plasmaferesis. Sin embargo, aún no sabemos su repercusión fuera de indicación. En nuestro estudio se utilizó en un paciente con SHU típico con buen resultado, aunque tal vez esto se deba a la evolución natural de la enfermedad. Otro punto polémico es el uso de antibióticos, que se sabe que empeoran el curso clínico de estos procesos, pero debido a una infección concomitante o nueva determinación positiva de la toxina Shiga, como ocurrido con dos de nuestros pacientes tuvo que ser utilizado.

**Conclusiones:** Las MAT son un grupo de procesos de enorme complejidad a lo que se añade la escasa frecuencia con la que se suelen presentar en nuestra práctica clínica habitual requiriendo un gran despliegue de medios para llegar a un diagnóstico precoz y comenzar un tratamiento lo antes posible ya que el pronóstico de estos pacientes es infausto. Con este estudio hemos planteado una serie de cuestiones: La necesidad de solicitar niveles de ADAMTS13 en los pacientes diagnosticados de PTT o de repetir la determinación de la toxina Shiga en los pacientes con SHU típico como parte del seguimiento de la enfermedad e intentar prevenir posibles recaídas. El uso de eculizumab fuera de indicación en SHU típico sin alteración del complemento y si la mejoría del cuadro se debe al fármaco o por evolución natural de la enfermedad. El beneficio real del uso de los recambios plasmáticos en pacientes diagnosticados de un SHU típico. La utilización de antibióticos y el posible perjuicio sobre el diagnóstico realizado.

## Miscelánea

### CO-122

#### ESTUDIO INTERLABORATORIO DE DETECCIÓN DE MUTACIONES EN NEOPLASIAS MIELOIDES MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN

Fernández Rodríguez C.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>2</sup>, Barragán E.<sup>3</sup>, Botet J.<sup>4</sup>, Bernal M.<sup>5</sup>, Bilbao C.<sup>6</sup>, Martínez Laperche C.<sup>7</sup>, Cabezón M.<sup>8</sup>, Calasanz MJ.<sup>9</sup>, Carrillo E.<sup>10</sup>, Chillón M.C.<sup>11</sup>, López Guerra M.<sup>12</sup>, García Lozano J.R.<sup>10</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>6</sup>, Jiménez Velasco A.<sup>13</sup>, Larrayoz M.J.<sup>9</sup>, Pratorcorona M.<sup>14</sup>, Prieto M.I.<sup>11</sup>, Such E.<sup>3</sup>, Martínez López J.<sup>2</sup>, Bellosillo B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>3</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, <sup>4</sup>Nimogenetics, <sup>5</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, <sup>6</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>7</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>8</sup>Hospital Germans Trias i Pujol - ICO Badalona, <sup>9</sup>CIMA LAB Diagnostics, <sup>10</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, <sup>11</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>12</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>13</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga, <sup>14</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** La secuenciación de nueva generación (NGS) se está implementando en la práctica clínica para el estudio mutacional de neoplasias mieloides. El Grupo de Biología Molecular en Hematología de la SEHH ha realizado un estudio interlaboratorio de análisis de mutaciones mediante paneles de NGS.

**Objetivos:** Estudiar la concordancia de resultados en la detección de mutaciones mediante NGS usando paneles dirigidos a neoplasias mieloides.

**Métodos:** La comparación se estableció en dos rondas con muestras previamente caracterizadas mediante paneles de NGS, secuenciación Sanger y/o análisis de fragmentos. Primero, se compartieron cuatro muestras (S1-S4) de pacientes con LMA entre 6 laboratorios. En una segunda ronda, 5 muestras (S5-S9) con NMPs (3 MF, 1 PV y 1 TE) se compartieron entre 14 laboratorios. El centro de origen caracterizó y confirmó previamente: 14 mutaciones en 10 genes en la primera ronda y en la segunda ronda 17 mutaciones en 7 genes. Cada laboratorio realizó la preparación de librerías, secuenciación y análisis de variantes según su rutina práctica. Se recogieron las variantes detectadas así como los principales parámetros metodológicos.

Tabla 1.

ID	Gen	CDS	AA	% media VAF (SD)	Núm labs región cubierta	Núm labs variante detectada	% detección (labs región cubierta)	% detección (Núm labs total)
101	AP2M2	c.859_860delTC7G	p.Trp288Cysfs*12	41,88 (18,90)	5	5	100	83,33
101	DNMT3A	c.4190A>G	p.Arg1400In	44,73 (3,31)	6	6	100	100
101	DNMT3A	c.2645G>A	p.Arg822His	43,77 (1,91)	6	6	100	100
101	FLT3	ITD	ITD	NA	6	0	0	0
102	CEP350	c.68_78delS1	p.Phe295Ilefs*81	51,32 (7,17)	5	4	80	66,67
102	CEP350	c.895A>G	p.Ser2990Y	45,32 (3,86)	5	5	100	83,33
102	DNMT3A	c.4190A>G	p.Arg1400In	49,83 (3,23)	6	6	100	100
102	DNMT3A	c.370C>T	p.Gly134Arg	46,32 (2,01)	6	6	100	100
102	DNMT3A	c.1934delGpG	p.Gly646Tyrfs*12	39,82 (4,41)	6	2	33,33	33,33
103	DNMT3A	c.2678G>C	p.Trp893Ser	44,34 (3,31)	6	6	100	100
103	DNMT3A	c.652_670del19	p.Val218Argfs*23	67,58 (19,42)	6	5	83,33	83,33
103	DNMT3A	c.5530C>T	p.Arg185His	80,96 (1,42)	3	3	100	50
103	DNMT3A	c.1671C>T	p.Leu645Ser	33,36 (3,23)	6	4	66,67	66,67
104	DNMT3A	c.392A>T	p.Arg131Ile	47,33 (1,83)	6	6	100	100
105	DNMT3A	c.1092_1143del52	p.Leu3677Hisfs*46	43,72 (13,51)	10	6	66,67	42,86
105	DNMT3A	c.1900_1922del23	p.Gly635Argfs*15	15,80 (4,15)	13	4	30,77	28,57
105	DNMT3A	c.1934delGpG	p.Gly646Tyrfs*12	15,98 (3,41)	13	5	38,46	35,71
105	DNMT3A	c.2073C>T	p.Arg693*	5,57 (1,87)	13	11	84,62	78,57
106	DNMT3A	c.1092_1143del52	p.Leu3677Hisfs*46	44,83 (15,48)	10	6	66,67	42,86
106	DNMT3A	c.1120A>G	p.Gly367Pro	39,16 (6,74)	14	13	92,86	92,86
106	DNMT3A	c.1111T>A	p.Tyr371Asn	5,24 (0,17)	14	3	21,43	21,43
106	DNMT3A	c.284C>A	p.Phe85His	44,20 (9,08)	11	9	81,82	64,29
107	DNMT3A	c.1849G>T	p.Val617Phe	30,07 (2,93)	14	14	100	100
107	DNMT3A	c.1055T>A	p.Leu352*	3,78 (1,54)	3	2	66,67	33,33
107	DNMT3A	c.284_307del24	p.Pro895_Arg102del	37,13 (16,08)	11	9	81,82	64,29
107	DNMT3A	c.1934delGpG	p.Gly646Tyrfs*12	7,38 (2,29)	13	3	23,08	21,08
108	DNMT3A	c.1849G>T	p.Val617Phe	9,44 (1,99)	14	13	92,86	92,86
108	DNMT3A	c.2098A>G	p.Ile720Glu	4,09 (1,05)	11	5	45,45	35,71
109	DNMT3A	c.1849G>T	p.Val617Phe	95,34 (1,81)	14	14	100	100
109	DNMT3A	c.3535delA	p.Arg1179Glnfs*47	42,04 (1,79)	14	14	100	100
109	DNMT3A	c.4447G>T	p.Gly6483*	47,37 (1,26)	14	14	100	100

**Resultados:** Se utilizaron 8 paneles distintos para la preparación de librerías (pre-enriquecidos en 10 laboratorios, 4 custom). La estrategia más usada fue enriquecimiento por amplicones (11/14, 78,6%) mientras que solamente 3/14 laboratorios usaron métodos de captura (21,4%). La secuenciación se realizó en instrumentos Illumina en 9/14 laboratorios (64,3%) o Ion Torrent (5/14). El análisis secundario se realizó con MiSeq Reporter (n=3), Torrent Suite (n=4) o análisis personalizados ajustados

al panel. La mediana de cobertura fue de 2353 lecturas (rango 275-17096). Los resultados se en la Tabla 1. Globalmente, la mayor parte de las variantes se reportaron en  $\approx 80\%$  de los laboratorios. Ninguno de los participantes logró mediante paneles de genes mieloides (NGS) detectar todas las mutaciones previamente caracterizadas. Las variantes con menor ratio de detección se pueden clasificar en 3 grupos: Inserciones/delecciones largas: la duplicación en tándem de FLT3 no se detectó mediante NGS. Las delecciones CALRL367fs (52pb) y ASXL1E635fs (23pb) sólo se detectaron en un 67% y un 31% de los laboratorios, respectivamente. Sin embargo, la delección de 24pb de SRSF2 alcanzó una ratio de detección del 90%. Variantes con baja frecuencia alélica (VAF). CBLY371N (VAF 5,24%) y SF3B1K700E (VAF 4,09%) mostraron bajas ratios de detección. ASXL1G646fs. Esta mutación consistente en la duplicación de una guanina en una región homopolimérica es técnicamente difícil de detectar y además su clasificación como variante patogénica no está consolidada al haberse considerado en algunos estudios previos como artefactual. Las VAFs reportadas fueron similares en las SNVs mientras que en las inserciones y delecciones se observaron mayores coeficientes de variación (coeficiente de variación medio de 12,21% y 26,34%, respectivamente;  $p=0,007$ ).

**Conclusiones:** El análisis de mutaciones mediante paneles de NGS en neoplasias mieloides es altamente reproducible entre laboratorios y permite la caracterización exhaustiva del perfil molecular. Sin embargo, las inserciones y delecciones largas, las mutaciones con baja frecuencia (<10%) y la detección y clasificación de ASXL1G646fs son puntos críticos que se tienen que trabajar para mejorar los resultados.

**CO-123**

**INCIDENCIA DE GÉRMENES MULTIRRESISTENTES EN LAS BACTERIEMIAS DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DESCRIPTIVO EN UN HOSPITAL TERCIARIO**

Nieto Vazquez A., Cidre Lopez R., Rodriguez Nuñez R.M., Insua Vilas C., Albo Lopez C., Vasallo FJ.

Hospital Alvaro Cunqueiro

**Introducción:** En los últimos años asistimos a un aumento de la incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes (BMR) especialmente relevante en Hematología dadas las características de nuestros pacientes (inmunosupresión secundaria a su enfermedad de base, quimioterapia utilizada...). Son causa de una elevada mortalidad y costes sanitarios debido a la gravedad de las infecciones que pueden producir y a la dificultad de establecer un tratamiento empírico, e incluso dirigido, dada la ausencia de nuevos antibióticos contra estos patógenos.

**Objetivos:** Se pretende determinar la incidencia y formas de presentación de las infecciones por BMR. Como objetivo secundario analizar si estos aislamientos han influido en la antibioterapia empírica utilizada.



Figura 1.

**Métodos:** Hemos recogido de forma retrospectiva los hemocultivos positivos obtenidos de pacientes atendidos en Hematología durante un período de cinco años (2012-2016). Analizamos las características de los pacientes, del cuadro clínico/febril del que se obtuvieron los hemocultivos y de los microorganismos causales.

**Resultados:** Se recogieron 1005 hemocultivos positivos tomados en el periodo indicado, correspondientes a 382 pacientes. Las características de los mismos se recogen en la tabla 1. El foco de infección ha sido: catéter venoso central -CVC- 48% (tunelizado, no tunelizado o PICC), respiratorio 10%, digestivo 8%, urinario 5%, cutáneo/tejidos blandos 7%, y múltiple 5%. El 12% fueron considerados como contaminación. Las infecciones por gérmenes Gram positivos (G+) predominaron frente a

los Gram negativos (G-) (72% vs 24%). El aislamiento de G+ más frecuente fue Staphylococcus coagulasa negativo. Entre los G- destacan E.Coli, Klebsiella sp y Pseudomonas aeruginosa. Se han aislado BMR en el 6.1% de los hemocultivos, siendo las más frecuentemente aisladas G- (85%) presentando como mecanismos de resistencia más comunes la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la producción de carbapenemasas (PC) (tabla 2). La incidencia de infecciones por BMR se incrementó de manera significativa en el último año, principalmente a expensas de las PC, pasando de un 0.5% en 2012 a un 7.1% en 2016 (Figura 1). Un 29.5% de infecciones por BMR ocurrió en pacientes portadores crónicos de este tipo de patógenos y la totalidad de los pacientes habían sido tratados previamente con antibioterapia de amplio espectro. El 14% de los pacientes con hemocultivos positivos se presentaron con datos de gravedad/sepsis (fiebre persistente, inestabilidad hemodinámica, deterioro del estado general), 5% precisaron asistencia en UCI y un 15% fallecieron debido a la infección. En el caso de BMR: 44% presentaba criterios de gravedad, 6% precisó UCI y 25% fueron exitus. La antibioterapia empírica más utilizada fue carbapenémicos, en monoterapia (12%) o en combinación con glucopéptidos (17%), seguida de cefalosporinas de 3ª generación (7%). En los portadores conocidos de BMR, en el 15% de los episodios febriles, al cumplir criterios de gravedad, se cubrió dicho germen con la antibioterapia establecida empíricamente.

Tabla 1. Características de los pacientes.

SEXO	HOMBRE 55% MUJER 45%
EDAD	57.5 años (19 meses - 94 años)
DIAGNÓSTICOS	LMA / SMD 20% LLA 9% BLPC 7% SMPC 4% MM 19% LNM 20% SH 5% OTROS (PT, HPN, APLASIA MD, AHA...) 9%
TPH (30% del total de pacientes)	ALOTPH 30% AUTOTPH 30%
NEUTRÓFILOS	< 500: 30% 500-1500: 8% >1500: 57%
FOCO INFECCIOSO	CATETER VENOSO CENTRAL: 48% RESPIRATORIO: 10% DIGESTIVO: 8% CUTÁNEO/TEJIDOS BLANDOS: 7% URINARIO: 5% MÚLTIPLE: 5%

Tabla 2. BMR.

BACTERIAS GRAM NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES		n
Escherichia coli productor de BLEEs		17
Klebsiella pneumoniae PC		11
Enterobacter cloacae productor de BLEEs		10
Pseudomonas aeruginosa PC		8
Serratia marcescens productor de BLEEs		4
Proteus mirabilis productor de BLEEs		1
Citrobacter productor de BLEEs		1
BACTERIAS GRAM POSITIVAS MULTIRRESISTENTES		n
Staphylococcus epidermidis resistente a Linezolid		3
Staphylococcus epidermidis resistente a Teicoplanina		1
Staphylococcus haemolyticus resistente a Teicoplanina		1
Pedococcus resistente a Glucopéptidos		1
Enterococcus faecium resistente a Glucopéptidos		2
Enterococcus faecium resistente a Linezolid		1

**Conclusiones:** La multirresistencia bacteriana es un problema en auge en los últimos años en el ámbito hospitalario, fundamentalmente en nuestro medio en relación con G-. Entre los G+ la incidencia en nuestro medio es baja. La presentación clínica se asocia con mayor frecuencia con criterios de gravedad y la mortalidad se duplica, en relación con la dificultad para establecer un tratamiento dirigido. La presencia de criterios de gravedad en pacientes portadores conocidos de BMR ha condicionado modificaciones de la antibioterapia empírica. Como recoge la literatura la vigilancia y prevención de la transmisión, el diagnóstico y tratamiento eficaz o el uso acertado y por tiempo limitado de los antibióticos favorecería la reducción de la expansión de las BMR.

**Bibliografía**

Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. EB Hirsch, VH Tam. J. Antimicrob. Chemotherapy 2010.  
Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae and impact of appropriate antimicrobial treatment. O. Zarkotou, et al. Bacteriology 2011.

Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. PD Tamma, *et al.* Clin Infect Dis 2016.

#### CO-124

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA, HALLAZGOS RADIOLÓGICOS Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Zanabili Al Sibai J., Castañón Fernández C., Morais Bras L.R., Palomo Moraleda M.d.P., Ávila Idrovo L.F., Arias Fernández T., Solé Magdalena A., Zambrano Márquez W.J., González Huerta A.J., González Rodríguez A.P., González Muñoz S.

Al Universitario Central de Asturias

**Introducción:** La afectación neurológica es una grave, pero infrecuente complicación en pacientes con enfermedades hematológicas. Esta complicación puede deberse a: metástasis, infiltración leptomenígea, síndrome paraneoplásico, eventos trombóticos, toxicidad farmacológica o infecciones.

**Métodos:** Estudio descriptivo de 11 pacientes pediátricos con alguna enfermedad hematológica, que desarrollaron complicaciones neurológicas, exceptuando la infiltración leptomenígea asintomática, en el periodo 2006-2016.

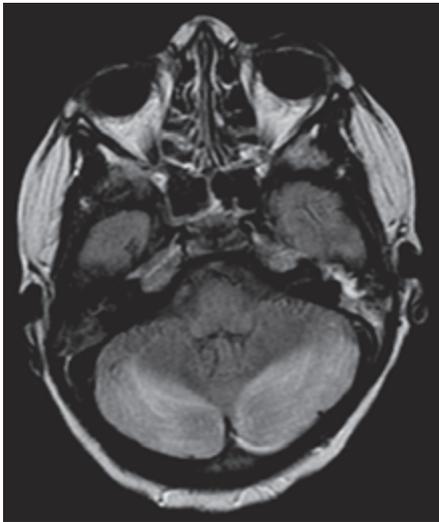


Figura 1.

**Resultados:** Diez pacientes eran varones. La media de edad fue 11 años (rango: 4-15 años). Las enfermedades de base fueron: leucemia aguda linfoblástica (LAL) (n=7), leucemia aguda mieloblástica (LAM) (n=2), el resto eran un linfoma de Burkitt (n=1) y un síndrome hemofagocítico (SdHF) (n=1). A. Crisis comiciales (n=4): Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) por ciclosporina (n=2); un SdHF y un receptor de trasplante alogénico de donante no emparentado por LAL (figura 1), ambos con resolución tras el cambio a tacrólimus. **Figura 1:** RMN en la que se muestra una alteración de la señal que afecta a la cortical posterior de ambos hemisferios cerebelosos y a la unión córtico-subcortical de ambos hemisferios cerebrales, con distribución predominante en las áreas occipito-parietales. Infartos lacunares (n=1) durante la inducción de una paciente diagnosticada de LAL. Infección fúngica sistémica (n=1) en un paciente en 2ª recaída post-trasplante alogénico de hermana HLA idéntica (figura 2) que falleció 2 semanas después. **Figura 2:** RMN tras la introducción de CIV se observan incontables focos de realce de pequeño tamaño, infra y supratentoriales, con patrón de distribución miliar y mayor acúmulo en ambos hemisferios cerebelosos y en ganglios basales bilaterales. B. Paraplejía (n=3): Idiopática (n=1) en un paciente en 2ª remisión completa que se resolvió tras la administración de triple terapia intratecal (el líquido cefalorraquídeo era negativo, aunque tras 4 meses se evidenció una nueva recaída). Neurotoxicidad por metotrexate (n=2), ambos durante el tratamiento de mantenimiento por LAL. Uno de ellos presentó una clínica consistente en parálisis ascendente, retención urinaria, disminución del nivel de conciencia y ataxia cerebelosa que se interpretó como encefalitis por metotrexate, siendo exitus días después.

C. Afectación de pares craneales (n=4): 1) Sordera y posteriormente ceguera en un paciente con linfoma de Burkitt en progresión meníngea (figura 3) refractario a trasplante autólogo que falleció en el día +20. **Figura 3:** RMN en la que se aprecia realce meníngeo en surcos supra e infra-tentoriales y también a captación leptomenígea de la mayor parte de los pares craneales. 2) Maculopatía en una leucemia aguda promielocítica en recaída meníngea. 3) Parálisis facial periférica en un paciente al diagnóstico de LAM, aunque no se demostró infiltración leptomenígea, con resolución completa tras tratamiento quimioterápico de inducción y tratamiento triple intratecal. 4) Edema palpebral al diagnóstico de una LAL.

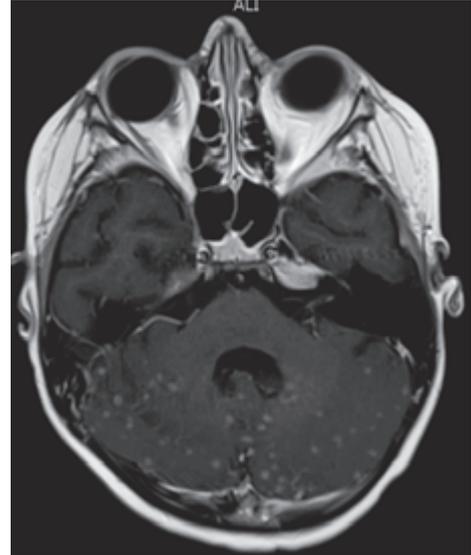


Figura 2

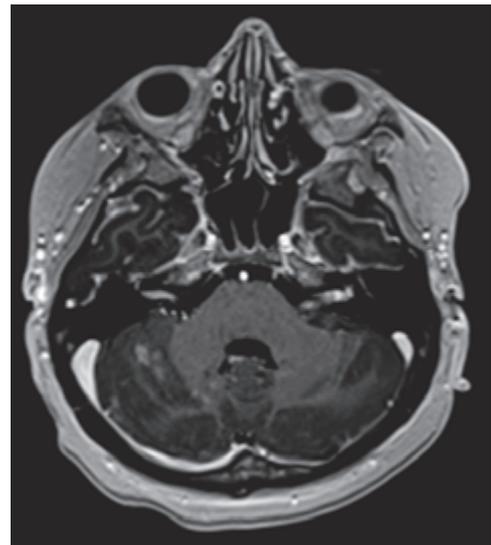


Figura 3.

**Conclusiones:** Las complicaciones neurológicas en nuestra serie tienen una alta tasa de mortalidad (30%), siendo la toxicidad farmacológica la etiología más frecuente (36%), similar a lo publicado en población pediátrica hematológica. Las complicaciones neurológicas siguen siendo un problema clínico desafiante, que requieren una detección y tratamiento rápidos para limitar el daño permanente.

#### CO-125

#### UTILIDAD TERAPÉUTICA DE UN PROTOCOLO DE VALORACIÓN INTEGRAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS MAYORES DE 70 AÑOS

Teran C.<sup>1</sup>, Córdoba R.<sup>1</sup>, Hormigo A.I.<sup>1</sup>, Askari E.<sup>1</sup>, Villaescusa M.T.<sup>1</sup>,

Perez M.A.<sup>1</sup>, Jarana M.<sup>1</sup>, Llamas P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Fundación Jiménez Díaz, <sup>2</sup>Hospital Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** La prevalencia de la patología oncohematológica esta en ascenso en los pacientes mayores y es importante tener una valoración integral geriátrica (VGI) que identifique a los pacientes subsidiarios de tratamientos estándar o un enfoque adaptado.

**Objetivos:** Estudiar la utilidad de un protocolo de valoración integral geriátrica en pacientes  $\geq 70$  años con diagnóstico oncológico, en su mayoría onco-hematológico, atendidos en un hospital de tercer nivel y la supervivencia global de esta población a los 3 y 6 meses.

**Métodos:** Estudio *prospectivo-observacional* (Junio/2016-Mayo/2017) en pacientes  $\geq 70$  años con patología oncológica. Previamente seleccionados por Enfermería Oncológica mediante una escala de screening (G8), si los pacientes tenían score  $\leq 14$  eran derivados a la consulta de oncogeriatría. La VGI recopila información clínica, comorbilidades (I. Charlson) situación funcional (I. Barthel & I. Lawton), cognitiva, nutricional y polifarmacia (más de 5 fármacos). Los pacientes han sido clasificados según los criterios de fragilidad de Balducci: ROBUSTO, FRÁGIL y MAL PRONÓSTICO.

Tabla 1.

Robusto	Frágiles	Mal Pronóstico
38,30%	53,30%	6,70%
23 pacientes	32 pacientes	4 pacientes

Tabla 2.

Hematología	Urología	Digestivo	Otros
68,3%	12%	8%	11,7%
41 pacientes	7 pacientes	5 pacientes	6 pacientes

Tabla 3.

LNH ALTO GRADO	LNH BAJO GRADO	MIELOMA MÚLTIPLE
49%	34%	15%
19 pacientes	14 pacientes	6. pacientes

**Resultados:** Pacientes: 59. Edad media: 81 (70-100 años). Situación funcional y cognitiva: 48% (29 pacientes) tenía un Barthel de 100, un índice de Lawton de 4 y el 55% (33 pacientes) son independientes para la marcha. El 83% no tiene deterioro cognitivo. 53% (32 pacientes) tienen comorbilidad alta, CIRS:10 (5-20) y el 72% (43 pacientes) tiene polifarmacia. Perfil del paciente (Tabla 1): Patología oncológica: (Tabla 2). Patología oncohematológica: (Tabla 3). La patología más derivada es el LNH y los tratamientos más utilizados son: 1º R-MiniChop, 2º R-Bendamustina y 3º Rituximab en monoterapia. 59% (23 de 39 pacientes) tienen una supervivencia de 5 años según el E-Prognosis. 42 pacientes llegan en su totalidad (100%) a los 3 meses y 15 pacientes no pueden entrar en el análisis por que han sido valorados recientemente. De éstos 38 no han precisado transfusiones. 34 pacientes continúan sin cambios en el perfil ni ingresos hospitalarios a los 6 meses y de estos 23 no están desnutridos. 23 pacientes robustos 19 recibieron el tratamiento estándar y 4 lo recibieron adaptado. 32 pacientes frágiles, 22 recibieron el tratamiento estándar y 10 precisaron ajuste de la dosis.

**Conclusiones:** Nuestra población tiene una edad media elevada y un índice alto de comorbilidad. El 59% tienen una probabilidad de supervivencia a los 5 años. Los pacientes sin desnutrición y sin necesidad transfusional tienen una mejor supervivencia a los 3 y 6 meses. La VGI identificó a los pacientes que precisaron un ajuste del tratamiento motivo por el cual hay que enfatizar que el abordaje multidisciplinar es beneficioso ya que ayuda a decidir el tratamiento y evita las complicaciones manteniendo la situación funcional.

## Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

### CO-126

#### LA BAJA EXPRESIÓN DE CD25 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y MUTACIÓN EN NOTCH1 ES INDEPENDIENTE DE LA REGULACIÓN MEDIADA POR CDK4/6

Chen Liang T.H., Hurtado A.M., Castillo M., Muñoz Ballester J., García Malo M.D., De Arriba F., Ortuño F., Vicente V., Jerez A.

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

**Introducción:** Un trabajo reciente ha comunicado que, en la leucemia aguda linfoblástica T mutada para *NOTCH1*, el descenso en la expresión de CD25 era necesaria para la inducción y supervivencia del clon leucémico y que, además, esa infraexpresión era mediada por dos ciclinas, CDK4 y CDK6, sobreexpresadas (Jena, *et al.* Leukemia 2016). El objetivo de este estudio es determinar si, en el contexto de la leucemia linfática crónica (LLC), aquellos casos con mutación en *NOTCH1* comparten la modulación del eje CD25 y *CDK4/6*, lo que identificaría a dicho eje como una nueva diana terapéutica.

**Métodos:** Realizamos secuenciación dirigida de 13 genes recurrentemente mutados en LLC en muestras de 138 pacientes al diagnóstico. Diseñamos un panel de amplicones TrueSeq Custom, abarcando 28.099 bases. Utilizamos la plataforma MiSeq, obteniendo una media de cobertura por base de 998 lecturas. Todos lo pacientes incluidos disponían, al diagnóstico, de un estudio por citometría de flujo, con una combinación fija de los siguientes anticuerpos monoclonales: (sIg)λ, (sIg)κ, CD19, CD5, CD11b, CD81, CD10, CD79b, CD20, CD23, CD38, FMC7, CD22, CD45, CD103, CD11c, CD25, ZAP70, CD11a, and CD24. La expresión génica de *CDK4* y *CDK6* fue medida mediante RT-qPCR.

**Resultados:** Nuestra cohorte presentaba una edad media al diagnóstico de 66 años (rango, 31-89), un ligero predominio del género masculino y una mediana de seguimiento de 43 meses (24-104). Encontramos que 38 de 138 pacientes (28%) eran portadores de, al menos, una mutación, con *NOTCH1* (n=16, 12%), *ATM* (n=12, 9%), *TP53* (n=9, 7%), y *SF3B1* (n=8, 6%) como los genes mutados con mayor frecuencia. De entre todos o marcadores inmunofenotípicos utilizados, sólo dos mostró una expresión significativamente diferente en los 16 casos mutados para *NOTCH1* fue CD25 (Intensidad media de fluorescencia: 24 en casos mutados vs 43 unidades en los casos no mutados para *NOTCH1*; p=0.03) y CD20, asociación ya comunicado previamente. Disponíamos de ARN procedente de la fracción CD19+ en 8 casos con mutación en *NOTCH1*. Al comparar los niveles de expresión de *CDK4* y *CDK6* con la de 10 casos no mutados, no obtuvimos diferencias significativas. (0.021 vs 0.026 para *CDK6*, 0.026 vs 0.027 para *CDK4*; p>0.5 en ambos casos).

**Conclusiones:** En este estudio describimos una baja expresión de CD25 en los casos de LLC portadores de una mutación activadora de *NOTCH1*. En nuestra cohorte de pacientes con LLC esa baja expresión de CD25 resultó no asociarse a diferencias en la expresión de *CDK4* y *CDK6*, hecho que sí ha sido comunicado en el caso de las LAL-T mutadas para *NOTCH1*.

### CO-127

#### ESTUDIO DEL PERFIL MUTACIONAL DE LOS PACIENTES DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON HIPERDIPLOIDIA MEDIANTE NGS

Hernandez Sanchez M.<sup>1</sup>, Rodriguez Vicente A.E.<sup>1</sup>, Martin Izquierdo M.<sup>1</sup>, Hernandez Sanchez J.M.<sup>1</sup>, Benito R.<sup>1</sup>, Gonzalez Gascon I.<sup>2</sup>, Martín A.Á.<sup>1</sup>, Quijada M.<sup>1</sup>, Hermosin M.L.<sup>3</sup>, De Las Heras N.<sup>4</sup>, Lacalle L.<sup>5</sup>, Galende J.<sup>6</sup>, De Arriba F.<sup>7</sup>, Hernandez Rivas J.A.<sup>2</sup>, Hernandez Rivas J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio 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 Jerez de la Frontera, Cádiz, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen Blanca, León, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, España, <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Morales Meseguer, Murcia

**Introducción:** La hiperdiploidía es un fenómeno muy poco frecuente en leucemia linfática crónica (LLC), con una incidencia inferior al 1%. Recientemente se ha asociado a un peor pronóstico en estos enfermos. Sin

embargo, los mecanismos genéticos y el *background* mutacional no han sido estudiados en profundidad.

**Objetivos:** Caracterizar el perfil mutacional de las LLC con hiperdiploidía mediante secuenciación masiva de alta sensibilidad (NGS).

**Pacientes y Métodos:** Se analizó el estado mutacional de 42 genes (8951 sondas, 416MB) mediante un panel personalizado de NGS (MiSeq, Illumina), en 7 pacientes de LLC con hiperdiploidía (identificados tras analizar 1359 LLCs mediante FISH). Los genes estudiados incluían genes mutados de manera recurrente en LLC y otros asociados a su patogenia. La mediana de lecturas fue 343 y el 95% de las regiones se secuenció >100 veces.

**Resultados:** 1. Se detectaron un total de 24 mutaciones con consecuencias a nivel proteico: 21 implicaban cambio de aminoácido, 3 codón de parada, 1 era *frame-shift* y 1 afectaba a un sitio de *splicing*. Los genes más frecuentemente mutados fueron *TP53* (42,8%), *ATM* (28,5%) y *SF3B1* (28,5%). 2. La mitad de las mutaciones, 12, se detectaron en genes asociados previamente a mal pronóstico como *ATM* (n=4), *TP53* (n=3), *SF3B1* (n=3), *NOTCH1* (n=1), *RPS15* (n=1). Cabe destacar que los dos pacientes con *ATM* mutado tenían 2 mutaciones cada uno. Además, un paciente tenía dos mutaciones de *SF3B1* que afectaban al mismo codón pero estaban presentes en dos clones diferentes. 2. De manera interesante, 5 de 7 pacientes presentaban alteraciones en *TP53* o *ATM* (delección y/o mutación), genes implicados en la reparación del daño en el ADN, lo que podría relacionarse con una mayor inestabilidad genética en este subgrupo de pacientes. En concreto, 3 pacientes tenían alteraciones en *TP53*: mutación (n=1) y mutación+del17p (n=2). En uno de estos casos, además, se identificó una mutación en *RPS15*, gen recientemente asociado a las alteraciones en *TP53*. Dos pacientes presentaban alteraciones en *ATM*: mutaciones (n=1) y mutación+del11q (n=1). Cabe destacar que en ambos casos se identificaron diferentes mutaciones en *BRAF* que afectaban al mismo codón (p.D594N y p.D594G). Por el contrario, los dos pacientes sin alteraciones en *TP53* y/o *ATM* presentaron una mayor supervivencia global que los enfermos con alteraciones en alguno de estos genes.

**Conclusiones:** Las LLCs con hiperdiploidía muestran una alta inestabilidad genética con mutaciones en genes drivers de la LLC, y se asocian principalmente con alteraciones genéticas de mal pronóstico que implican a los genes *ATM* y/o *TP53*.

## CO-128

### DESARROLLO DE UN PANEL DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA DETECCIÓN DE TRANSLOCACIONES, CNA Y MUTACIONES EN NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS: COMPARACIÓN CON TÉCNICAS GENÉTICAS CONVENCIONALES

Gómez Llonín A.<sup>1</sup>, Puiggros A., Rodríguez Santiago B.<sup>2</sup>, Nonell L.<sup>3</sup>, Mattlin H.<sup>2</sup>, Banchs M.I.<sup>2</sup>, Salido M., Beà S.<sup>4</sup>, Enjuanes A.<sup>5</sup>, Larrayoz M.<sup>6</sup>, Blanco L.<sup>7</sup>, Collado R.<sup>8</sup>, Ortega M.<sup>9</sup>, De la Banda E.<sup>10</sup>, Rodríguez Rivera M.<sup>11</sup>, Melero C.<sup>12</sup>, Calvo X., Arenillas L., Gimeno E., Sánchez B., Salar A.<sup>13</sup>, Armengol L.<sup>13</sup>, Ferrer A.<sup>13</sup>, Colomo L.<sup>2</sup>, Espinet B.

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona/Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona/Department of Medical and Health Sciences, Universitat de Barcelona, Barcelona, <sup>2</sup>qGenomics (Quantitative Genomic Medicine Laboratories), Esplugues de Llobregat, <sup>3</sup>Servei d'Anàlisi de Microarrays, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, <sup>4</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Barcelona, <sup>6</sup>Unitat de Genòmica, IDIBAPS, <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Spain, <sup>8</sup>Unidad de Citogenética y de Genética Hematológica, Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona, <sup>9</sup>Servei d'Hematologia Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, <sup>11</sup>Laboratorio de Citogenética, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>12</sup>Servei d'Hematologia, IDIBELL-Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, <sup>13</sup>Servei d'Hematologia Clínica, Hospital del Mar, Barcelona

**Introducción:** Las neoplasias de células B maduras presentan alteraciones genéticas características que constituyen biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos de respuesta a tratamiento. Su determinación, utilizando técnicas clásicas como citogenética convencional, FISH, arrayCGH, PCR y secuenciación Sanger, forma parte de la práctica clínica asistencial. El uso de paneles de secuenciación masiva (NGS) se está

implementando en los laboratorios y puede aportar ventajas técnicas e información adicional.

**Objetivos:** 1. Diseñar un panel dirigido de NGS para la detección de las principales translocaciones cromosómicas, alteraciones en número de copias (CNA) y mutaciones con valor diagnóstico, pronóstico y predictivo en neoplasias de células B maduras que permita integrar la mayoría de determinaciones rutinarias, así como incorporar nuevas alteraciones con relevancia clínica descritas en los últimos años; 2. Evaluar la eficacia del panel en la detección de alteraciones previamente conocidas; 3. Describir nuevas alteraciones y reordenamientos.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron 110 pacientes: 37 LLC, 25 LBDCG (6 DH y 3 TH), 19 LZME, 11 LF, 6 LCM, 5 LB, 4 MALT y 3 TL. Además, se analizaron 15 individuos control. Se extrajo el DNA de sangre periférica (n=77), médula ósea (n=2) o biopsias de tejido congelado (n=31). Se diseñó un panel de captura NimbleGen SeqCap Ez Choice (Roche Nimblegen) que cubre 11 genes implicados en translocaciones (*BCL2*, *BCL6*, *BCL10*, *MYC*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *MALT1*, *BIRC3*, *FOXP1*, *IRF4*), 35 genes con mutaciones frecuentes y SNPs distribuidos a lo largo del genoma para identificar CNAs. Las muestras se secuenciaron utilizando Illumina NextSeq500 con una cobertura media de 250X y *paired-end reads* de 150pb. El análisis incluyó el alineamiento de las secuencias frente al genoma de referencia (hg19) (BWA, Picard, GATK), el estudio de las variantes de un solo nucleótido y pequeñas indels (GATK), translocaciones (LUMPY) y variantes de número de copia (CopywriteR).

**Resultados:** Se detectaron un 91% (50/55) de fusiones en regiones diana identificadas previamente mediante técnicas convencionales (14/19 *BCL2*, 12/12 *BCL6*, 6/6 *CCND1*, 1/1 *MALT1* y 17/17 *MYC*). En un 92% el panel de NGS permitió identificar correctamente la pareja de reordenamiento. Además, se identificaron 2197 CNAs; con técnicas convencionales se habían identificado 563, de las cuales el 67% se validó mediante el panel. Las alteraciones subclonales presentes en menos del 20-30% de la muestra no fueron identificadas. Finalmente, se detectaron 404 mutaciones, de las cuales 82 son patogénicas y 32 se localizan en regiones *hotspot*. Por técnicas convencionales se habían detectado 38 mutaciones, de las cuales el 79% se validó mediante el panel de NGS con un límite de sensibilidad del 10%.

**Conclusiones:** 1. El panel de NGS diseñado ha permitido detectar un porcentaje muy elevado de translocaciones en genes diana, además de identificar los *partners* de reordenamiento; 2. La estrategia utilizada permite identificar muchas CNAs con un límite de sensibilidad del 30%, 3. Los resultados son preliminares pero prometedores. Es necesario validar la metodología y los criterios de análisis para aumentar la sensibilidad de la técnica.

## CO-129

### UTILIDAD DE LOS NIVELES DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL N-TERMINAL (NT-PROBNP) Y DE LA ESCALA FRESCO PARA LA PREDICCIÓN DE CARDIOMIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Ferraro M.P.<sup>1,2,3</sup>, Gimeno E.<sup>1,3</sup>, Ble M.<sup>6</sup>, Subirana I.<sup>4,5</sup>, Gómez M.<sup>6</sup>, Díaz J.<sup>2</sup>, Sánchez González B.<sup>1,3</sup>, García Pallarols F.<sup>1,3</sup>, Martínez L.<sup>1</sup>, Belarte L.C.<sup>6</sup>, Eugenia A.<sup>1,2,3</sup>, Elosua R.<sup>4,5,7</sup>, Salar A.<sup>1,2,3</sup>

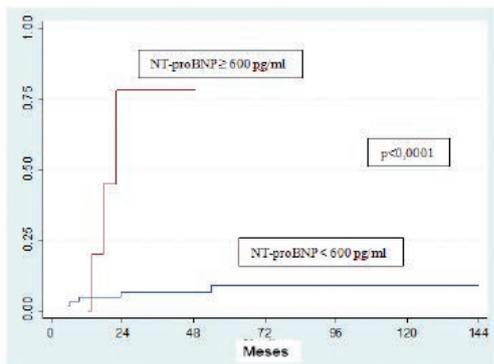
<sup>1</sup>Departamento de Hematología Clínica, Hospital del Mar, Barcelona, <sup>2</sup>Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, <sup>3</sup>Grupo de Investigación Aplicada en Malalties Hematològiques, Institut Hospital del Mar de Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, <sup>4</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, <sup>5</sup>Grupo de Investigación de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, <sup>6</sup>Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, <sup>7</sup>CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCIV), Barcelona

**Introducción:** La cardiomiotoxicidad es un efecto adverso característico de las antraciclina. Su detección temprana de disfunción asintomática, puede ser importante para prevenir el daño cardíaco irreversible. Recientemente, nuestro grupo ha mostrado que los niveles basales de NT proBNP y la escala FRESCO son predictores precisos de la cardiomiotoxicidad inducida por antraciclina (CIA) en pacientes con linfoma difuso de células grandes B tratados con R CHOP y pueden identificar grupos de pacientes con diferentes riesgos de CIA. Nuestro objetivo es validar la utilidad de NT proBNP y la escala FRESCO para la predicción de CIA en pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) tratados con esquemas de quimioterapias con antraciclina.

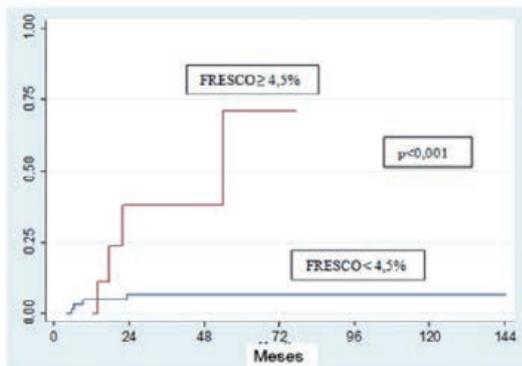
**Pacientes y Métodos:** 95 pacientes con LH (05/2004-05/2014). Excluidos: infección por VIH (8), otras causas (13). Se realizó la determinación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) determinada por ecocardiografía de alta resolución y el fragmento NT-proBNP antes del inicio del tratamiento, al final y posteriormente cada 6-12 meses. La CIA se definió como FEVI <55%, disminución >15% si FEVI previa <55% y/o manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca (ICC). Se utilizó la escala FRESCO para predecir el riesgo cardiovascular a 10 años. El estadístico C fue determinado para los diferentes valores de NT-proBNP y escala FRESCO, y se realizó el análisis de riesgos competitivos en la evaluación de la CIA.

**Tabla 1. Características clínico-biológicas y factores de riesgo cardiovascular.**

	n (%)
Número de pacientes	74
Hipertensión	12 (16,2)
Dulce de leche	8 (10,8)
Diabetes Mellitus	4 (5,4)
Enfermedad pulmonar crónica	3 (4,1)
Vasculopatía arterial periférica	1 (1,4)
Enfemismo	2 (2,7)
Fallo renal crónico	2 (2,7)
ictus	1 (1,4)
Enfermedad cardíaca	6 (8,1)
Enfermedad neurológica	3 (4,1)
Depresión	3 (4,1)
Hepatopatía	6 (8,1)
Fumadores activos o pasados	32 (43,2)
IMC (índice masa corporal) > 30	11 (15)
Ann Arbor	
I	11 (14,9)
II	35 (47,3)
III	15 (20,3)
IV	13 (17,6)
Síntomas B	24 (32,4)
Índice de Hazzard	
0-7	12 (16,2)
1-7	25 (33,8)
2-7	19 (25,7)
3-7	9 (12,2)
4-7	5 (6,8)
≥ 5-7	3 (4,1)
No datos	3 (2,7)



**Figura 1. Incidencia de cardiotoxicidad de acuerdo a NT-proBNP ≥600.**



**Figura 2. Incidencia de cardiotoxicidad de acuerdo a FRESCO ≥4,5%.**

**Resultados:** edad mediana 37 años (IQR: 28-51), 54% varones, NT-proBNP mediana 71,1 pg/ml (IQR: 35-183), FEVI mediana 65% (IQR: 60-69%) y escala FRESCO mediana 1,9 (IQR 0,4-2,0). NT-proBNP se correlacionó con escala FRESCO (p=0,04), pero no con FEVI (p=0,99). ABVD se administró en 65 pacientes y radioterapia mediastínica en 20 pacientes (27%). Con una mediana de seguimiento de 86,5 meses (IC95%: 78-95,5), se observaron 8 eventos (1 clínica ICC+FEVI normal, 3 clínica ICC+FEVI baja y 4 FEVI baja sin clínica ICC). La incidencia acumulada de CIA fue de 4,2% a 12 meses (IC95%: 1,3-12,9), 10,2% a 24 meses (IC95%: 4,9-21,5) y 12,4% a 5 años (IC95%: 6,1-24,9). Log2 de NT-proBNP y escala FRESCO predijeron un aumento de la incidencia acumulada de CIA (HR: 1,70 (IC95%: 1,30-2,33; p<0,0001) y 1,43 (IC95%: 1,20-1,70; p<0,0001), respectivamente). El análisis de riesgos competitivos (CIA y muerte) mostró un riesgo significativamente aumentado de CIA en pacientes con NT-proBNP >600pg/ml (HR: 8,14 (IC95%: 2,05-32,30; p<0,003) y FRESCO >4,5% (HR: 7,17 (IC95%: 1,83-27,99; p=0,005), respectivamente).

**Conclusiones:** la miocardiotoxicidad no es únicamente un problema a largo plazo para los pacientes supervivientes con LH, sino también una toxicidad relevante en pacientes adultos a corto plazo, con una incidencia alrededor del 10% de CIA en los dos primeros años. NT-proBNP y FRESCO son factores que predicen un aumento del riesgo de CIA, en particular los valores de NT-proBNP >600pg/ml y FRESCO >4,5%, al menos durante los dos primeros años tras finalizar el tratamiento. Se necesitan estudios adicionales y un seguimiento más extenso para evaluar la exactitud de estos hallazgos a largo plazo.

**CO-130**

**EL MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LINFOMA FOLICULAR ADMINISTRADO CADA 3 MESES PODRÍA SER MÁS EFICIENTE QUE LA ADMINISTRACIÓN ESTÁNDAR**

Pradillo V.<sup>1,\*</sup>, Bastos M.<sup>1,2,\*</sup>, Osorio S.<sup>1</sup>, Martínez Laperche C.<sup>1,2</sup>, Suárez J.<sup>1</sup>, Gayoso J.<sup>1,2</sup>, Díez Martín J.L.<sup>1,2</sup> \*déntica contribución

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

**Introducción:** El tratamiento de mantenimiento con Rituximab (R) en linfoma folicular (LF) cada dos meses durante dos años en pacientes que alcanzan respuesta completa (RC) o parcial (RP) en inducción, ha demostrado un aumento de la supervivencia global (SG) y del tiempo hasta recaída. El objetivo de nuestro estudio fue valorar la eficiencia de una alternativa de mantenimiento con R cada 3 meses durante 2 años.

**Tabla 1.**

**Tabla 1. Características de los pacientes de los dos grupos.**

	Cada 2 meses n=25	Cada 3 meses n=34	
Edad (mediana, percentil)	36 (40-68)	59 (51-68)	
Sexo n (%)			
Varón	14 (56)	14 (41)	p=0.3
Mujer	11 (44)	20 (59)	
Estado n (%)			
I-II	4 (16)	4 (12)	p=0.63
III-IV	21 (84)	30 (88)	
ECOG ≥1 n (%)	5 (20)	4 (12)	
Síntomas B n (%)	6 (24)	13 (38)	
Afectación médula ósea n (%)	16 (64)	18 (53)	
LDH alta n (%)	5 (20)	12 (35)	
Hb<12 n (%)	7 (28)	5 (15)	
β2 microglobulina>3mg/dl n (%)	8 (32)	4 (12)	
FLPI n (%)			
Bajo (0-1)	8 (32)	6 (18)	p=0.25
Intermedio(2)	7 (28)	14 (41)	
Alto (3-5)	9 (36)	14 (41)	
No disponible	1 (4)	0 (0)	
Grado n (%)			
Grado I-2	23 (92)	29 (85)	p=0.08
Grado 3a	2 (8)	5 (15)	
Tratamiento inducción n (%)			
RCHOP	20 (80)	23 (61)	p=0.08
RCVP	1 (4)	6 (18)	
RBendamustina	3 (12)	7 (21)	
RCEOP	1 (4)	0 (0)	
Respuesta inducción n (%)			
No respuesta	0 (0)	0 (0)	p=0.176
Respuesta parcial	4 (16)	5 (15)	
Respuesta completa	21 (84)	29 (85)	
Progresión	1 (4)	0 (0)	

**Métodos:** Incluimos en este estudio retrospectivo 86 pacientes, desde 12/2002 a 02/2016 diagnosticados de LF grado 1-2 y 3a que recibieron tratamiento con R (375mg/m<sup>2</sup>) de mantenimiento. Las características de ambos los grupos se muestran en la Tabla 1. Todos los pacientes recibieron inducción con R-quimioterapia. La elección del intervalo de dosis en el mantenimiento se realizó por decisión del médico tratante, siguiendo el protocolo del servicio. El análisis estadístico se realizó mediante los softwares R y SPSS 21.0.

**Tabla 1. Características clínico-biológicas y factores de riesgo cardiovascular.**

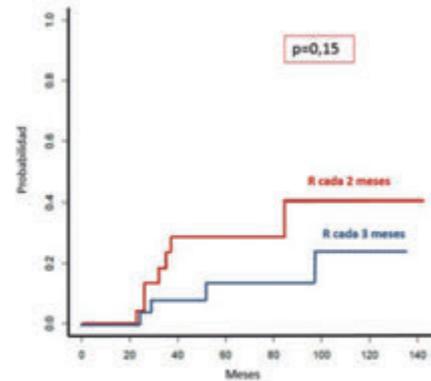
**Tabla 2. Toxicidad en relación con tratamiento de mantenimiento.**

	2 meses		3 meses	
	Grado 3/4	Discontinúa	Grado 3/4	Discontinúa
Toxicidad global por paciente	13 (52%)	3 (12%)	11 (29%)	1 (3%)
Segundas neoplasias	2 (8%)	0	7 (38%)	1 (3%)
Neutropenia	8 (32%)	2 (8%)	6 (16%)	1 (3%)
Neutropenia febril	2 (8%)	2 (8%)	0	0
Infección grave	3 (12%)	0	5 (13%)	0
Alteración SNC	0	0	1 (3%)	0
Alteraciones cardiacas	2 (8%)	0	0	0
Elevación enzimas hepáticas	1 (4%)	1 (4%)	0	0

**Resultados:** De los 86 pacientes incluidos en el estudio, 59 recibieron tratamiento durante dos años, 25 con R cada 2 meses y 34 cada 3 meses. No se demostraron diferencias significativas entre las características basales de ambos grupos. En un subgrupo de 27 pacientes no incluidos en el análisis, se programó el tratamiento durante 2 meses por 1 año. La mediana de seguimiento global fue de 55 meses, 63 para el grupo estándar y 51 para el de 3 meses. La tasa de RC tras la inducción fue del 79% (76% en el grupo de 3 meses y 84% en el de 2 meses). Un 19% de los pacientes no habían acabado el mantenimiento al momento del análisis. En 10 pacientes (16%) se interrumpió el mantenimiento, 8 en el grupo estándar (3 progresión, 3 toxicidad, 1 cirugía, 1 sin datos) y 2 en el grupo

de 3 meses (1 recaída, 1 toxicidad). La tabla 2 muestra los datos de toxicidad de ambos grupos. La tasa de discontinuación del mantenimiento fue de 32% en el grupo estándar y 5% en el de 3 meses. A los 3 años, la incidencia acumulada de recaída fue de 19% en el grupo estándar, y 9% en el de 3 meses ( $p=0.15$ ), y la incidencia acumulada de muerte de 6 y 5.5% respectivamente ( $p=0.8$ ). El coste farmacológico del tratamiento estándar completo es de 16.332€ para una superficie corporal de 1.7m<sup>2</sup>, comparado con 10.880€ del tratamiento cada 3 meses, calculándose un ahorro por paciente de 5.452€, sin tener en cuenta costes indirectos.

**Conclusiones:** El tratamiento de mantenimiento con R cada 3 meses durante 2 años no parece interferir en la supervivencia, con una tendencia a menor toxicidad respecto al tratamiento estándar, por lo que podría ser una estrategia más eficiente en nuestra experiencia. Es preciso aumentar el número de casos para alcanzar conclusiones definitivas.



**Fig. 1** Incidencia acumulada de recaída

**Figura 1.**

## Gammapatías Monoclonales

### PC-001

#### BETA2-MICROGLOBULINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL: EFECTO EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DEL ISS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Cerdá S., Ballina B., Martínez Robles V., González Carmona P., Rodríguez García J.A.

Hospital de León

**Introducción:** La medición de la beta 2 microglobulina ( $\beta_2M$ ) se incluye en el International Scoring System (ISS) para establecer grupos pronósticos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (NDMM). La primera aplicación clínica de la  $\beta_2M$  fue la monitorización de procesos con insuficiencia renal. Los pacientes mayores tienen mayor incidencia de dicha patología debido a comorbilidades como la hipertensión arterial o Diabetes Mellitus.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes con MM de nuestra base de datos desde enero 1998 a enero 2016, independientemente del tratamiento recibido. Mediana de edad al diagnóstico: 74 años (39-100). Varones 195. El objetivo era comparar los diferentes subgrupos ISS y la influencia de la insuficiencia renal medida por dos métodos diferentes: Subgrupo B "clásico" según las categorías de Durie-Salmon: Creatinina  $>2\text{mg/dL}$ . Aclaramiento de creatinina, usando la fórmula de Cockcroft-Gault (ClCr  $<60\text{ml/min}$ ). **Características de los Pacientes:** Subgrupos ISS: ISS-I. n=29; ISS-II. n=75; ISS-III. n=181; ISS desconocido. n=60. **Subgrupos Durie-Salmon (DS):** DS "A". n=284; DS "B". n=62. **Cockcroft-Gault Fórmula:** ClCr  $>60\text{ml/min}$ . n=175; ClCr  $<60\text{ml/min}$ . n=72; ClCr desconocido. n=99.

**Resultados:** Todos los pacientes clasificados como DS "B", se engloban en el grupo ISS-III. 62 de 72 pacientes con ClCr  $<60$  pertenecen al ISS-III. Los otros 10 restantes, al subgrupo ISS-II. La mediana de supervivencia global (meses) de la cohorte fue: ISS-I: 57m; ISS-II: 37m; ISS-III: 17m. La mediana de supervivencia global está influenciada en el subgrupo ISS-III por la insuficiencia renal. Por Durie-Salmon "B": 25 m (Cr  $<2\text{mg/dL}$ ) vs 8 m (Cr  $>2\text{mg/dL}$ ) (p.0007), por ClCr: 35m (ClCr  $>60\text{ml/min}$ ) vs 10 m (ClCr  $<60\text{ml/min}$ ) (p.008). No se encontraron diferencias en el subgrupo ISS-II independientemente del aclaramiento de creatinina, probablemente por pequeño tamaño muestral.

**Conclusiones:** El deterioro renal empeora el mal pronóstico en los pacientes con ISS-III. Es importante medir con precisión la insuficiencia renal, utilizando las diferentes fórmulas para calcular el aclaramiento de creatinina. La supervivencia global en el subgrupo ISS-III sin insuficiencia renal parece similar al subgrupo ISS-II.

### PC-002

#### HEVYLITE®: UNA HERRAMIENTA EN LA DETECCIÓN DEL COMPONENTE M EN LA ENFERMEDAD DE CADENAS PESADAS GAMMA

Pereira J.<sup>1</sup>, Fernandes F.<sup>1</sup>, Coimbra F.<sup>1</sup>, Lourenço C.<sup>1</sup>, Silveira M.<sup>1</sup>, Leal da Costa F.<sup>2</sup>, Jiménez J.<sup>3</sup>, Pais T.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Imunologia, Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, <sup>2</sup>Clínica de Mieloma, Serviço de Hematología, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, <sup>3</sup>Unidad de Inmunología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, <sup>4</sup>The Binding Site Spain

**Introducción:** La Enfermedad de Cadenas Pesadas Gamma (ECPG) constituye una patología rara, que se define como una proliferación linfoplasmocítica monoclonal con producción de una inmunoglobulina (Ig) gamma truncada, sin asociación con cadenas ligeras y típicamente se asocia a la patología autoinmune. Puede presentarse como una linfoproliferación diseminada, localizada o sin proliferación aparente, asociada a anemia, astenia, linfadenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia. Reportamos el caso de una paciente de 36 años, a la que se le ha diagnosticado hace 13 años Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y que ha sido referenciado a nuestro hospital por agravamiento de citopenias, sin actividad lúpica documentada, y surgimiento de múltiples adenopatías. La citometría de flujo ha demostrado infiltración medular por un 10% de

plasmocitos con fenotipo normal; mielograma con normocelularidad e infiltración por un 20.2% de plasmocitos; biopsia osteomedular hiper celular con infiltración por capas de plasmocitos neoplásicos en 70% de su celularidad (CD138+ e CD56-). Al laboratorio de inmunología se ha solicitado la realización de electroforesis de proteínas (sin evidencia de pico monoclonal en la región gamma), inmunofijación en suero, medición de cadenas ligeras libres (nefelometría) e inmunoglobulinas totales por inmunoturbidimetría. La inmunofijación ha revelado la presencia de un componente monoclonal IgG sin cadenas ligeras libres asociadas, la medición de cadenas pesadas ha demostrado un ligero aumento de la concentración de IgG, cadenas ligeras libres e índice kappa/lambda dentro de la normalidad, lo que sugiere un diagnóstico de Enfermedad de cadenas pesadas gama.

**Materiales y Métodos:** Ante estos resultados, el laboratorio ha procedido a la determinación de los pares específicos de cadenas pesadas/cadenas ligeras IgGk y IgG con Hevylite® (The Binding Site, UK) en BN™II por nefelometría. Se ha procedido a la estimativa de cadena pesada gama monoclonal restando la suma Hevylite® (IgGk+IgGλ) a la determinación de la IgG total. Adicionalmente, se han determinado las subclases de IgG y los pares específicos Hevylite® de las Ig no involucradas (IgAk, IgAλ, IgMk y IgMλ).

**Resultados:** Ig totales: IgG 17,80 g/L (VR 7-16), IgA 0,628g/L (VR 0,7-4,0), IgM 0,27g/L (VR 0,37-2,58); kappa libre 0,12 g/L (VR 0,033-0,194), lambda libre 0,077 g/L (VR 0,057-0,263), k/λ 1,56 (VR 0,26-1,65); Hevylite®: IgGk 0,899 g/L (VR 4,03-9,78), IgG 0,360 g/L (VR 1,97-5,71), IgGk/IgG 2,50 (VR 0,98-2,75), IgGk+IgG 1,259 g/L; IgG1 9,93 g/L. Estimación del componente monoclonal=IgG total - (IgGk+IgGλ)=16,541g/L.

**Conclusiones:** La comparación entre los valores de la IgG total y la suma Hevylite® indica que un 91-93% de la IgG total corresponde a una inmunoglobulina sin cadena ligera asociada. Además, se ha observado que la IgG1 es la subclase que existe en mayor concentración. Este estudio ha permitido demostrar que esta metodología indirecta permite estimar la inmunoglobulina truncada vía la diferencia del valor total de la Ig y la suma de los correspondientes pares cadena pesada/ligera. Más estudios con un mayor número de muestras se requieren para validar la utilización de este método para la monitorización de la enfermedad o su valor pronóstico.

### PC-003

#### MIELOMA MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CON ANTI CD38: NEGATIVIZACIÓN DE CD38 Y OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Zafra Torres D., Diaz Rueda T., Alonso R., Cedena T., Rivero A., Valeri A., La Huerta J.J., Martinez Lopez J.

Hospital 12 Octubre

**Introducción:** El objetivo de la siguiente revisión es tratar de identificar factores pronósticos de recaída y falta respuesta en pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con agentes anti-CD38 (Daratumumab e Isatuximab); particularmente en la variabilidad en la expresión de CD38 antes y después del tratamiento con dichos fármaco y la posible incidencia en la respuesta al tratamiento.

**Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de la base de datos de MM (mieloma múltiple) de todos los pacientes que habían sido tratados con Daratumumab e Isatuximab en nuestro centro, se seleccionaron aquellos que habían completado al menos dos ciclos de tratamiento con el fármaco. Se analizó un total de 27 pacientes atendiendo a las variables que, de acuerdo con la literatura, podrían tener un impacto pronóstico en la recaída o falta de respuesta: expresión de CD38 previa y posterior al tratamiento, perfil de citometría completo antes y después del tratamiento, presencia de plasmocitomas al diagnóstico, características citogenéticas y número de líneas de tratamiento.

**Resultados:** De los 27 pacientes analizados, 3 fueron tratados con isatuximab y 24 con daratumumab. Del total de pacientes, se identificaron 9 recaídas y dos sin respuesta. En cuanto a las características citogenéticas no se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes analizados. Así mismo, el perfil completo de citometría, sin tener en cuenta CD38, variaba poco antes y después del tratamiento con anti CD38. En cuanto a los plasmocitomas, se encontraban en el 44% del total de pacientes al diagnóstico, siendo mayor la proporción en los pacientes en recaída o que no obtuvieron respuesta: 63%. Entre los pacientes en recaída predominaba el mayor número de ciclos de tratamiento (tabla 1). Por último, se encontró un paciente tratado con Daratumumab, CD38+ al

diagnóstico, en el que se evidenció CD38- en la recaída. En el siguiente análisis después del cambio de línea comenzó a expresar CD38+d.

Tabla 1.

LINEAS DE TRATAMIENTO	PACIENTES EN RECAÍDA	PACIENTES NO RECAÍDA
<2	4	8
3-4	4	9
5	3	0

**Conclusiones:** De los factores analizados, los que encontramos que tienen más peso a la hora de predecir una posible recaída o falta de respuesta en el seno del tratamiento son los plasmocitomas. Por otro lado, es muy llamativa la negativización de CD38 en un paciente en recaída y posterior vuelta a la expresión al retirar el fármaco, lo cual hace pensar en un posible escape clonal como medio de resistencia, como ya se ha descrito en la literatura. Esta revisión de casos plantea por tanto la necesidad de estudiar en profundidad la expresión de CD38 en la recaída o cuando no se produce respuesta óptima en los pacientes tratados con fármacos anti CD38.

#### PC-004

### MIELOMA MÚLTIPLE DE ORIGEN DE CÉLULAS DEL DONANTE TRAS UN TRASPLANTE ALOGÉNICO POR LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Varela Magallon A.<sup>1</sup>, Escoda Teigell L.<sup>2</sup>, Vallejo Luna K.<sup>1</sup>, Montoro Gómez J.<sup>1</sup>, Palacio Garcia C.<sup>1</sup>, Ortega Blanco M.<sup>1</sup>, Granell Gorrochategui M.<sup>3</sup>, Bosch Albareda F.<sup>1</sup>, Gironella Mesa M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Universitario Joan XXII, Tarragona, <sup>3</sup>Hospital Universitario Sant Pau, Barcelona, <sup>4</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

**Introducción:** La leucemia de células del donante (DCL) describe la aparición de una neoplasia derivada de las células del donante en el receptor de un trasplante alogénico. La incidencia estimada a partir de las series retrospectivas publicadas es de alrededor de un 5%. Las DCL son frecuentemente leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos aunque se han descrito con otras hemopatías.

**Métodos:** Se han recogido los datos clínicos y terapéuticos de forma retrospectiva de dos hermanos, uno receptor (paciente A) de trasplante alogénico para el cual su hermano fue el donante (paciente B) de células hematopoyéticas. Ambos han desarrollado un mieloma múltiple de características clínicas y bioquímicas similares.

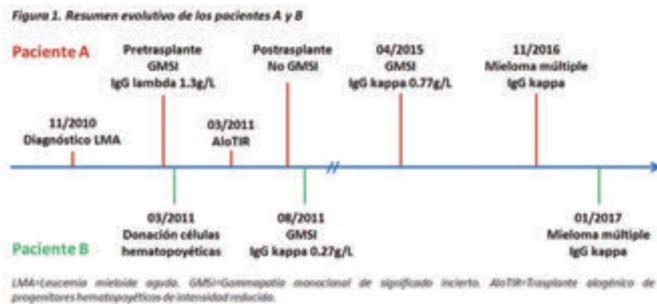


Figura 1.

**Resultados:** El paciente A recibió un trasplante alogénico de intensidad reducida (aloTIR) por una leucemia mieloide aguda de alto riesgo (NPM1A mutada, FLT3 ratio >0.5) y alcanzó una remisión completa en 2011. No presentó complicaciones inmediatas ni tardías en el posttrasplante. En el estudio pretrasplante tenía una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgG lambda (1.3g/L) que no volvió a objetivarse después del aloTIR. El paciente B fue el donante de células progenitoras (HLA idéntico) para el paciente A. Cinco meses después de producirse la donación, se le detectó una GMSI IgG kappa (0.27g/L) no conocida previamente. En la figura 1 se visualiza la evolución clínica de ambos pacientes. En abril de 2015, en el paciente A apareció una nueva GMSI IgG kappa (0.77g/L) que progresó a mieloma múltiple en noviembre de 2016. Paralelamente, el paciente B manifestó dolores óseos junto con aumento del componente monoclonal y de la ratio de cadenas lige-

ras por lo que se realizó un mielograma que confirmó progresión a mieloma múltiple en enero de 2017. En la tabla 1 se resumen los resultados de las pruebas complementarias y el diagnóstico. El paciente A recibió 6 ciclos de esquema VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) y alcanzó una VGPR (Very Good Partial Response) en mayo de 2017. El paciente B recibió 4 ciclos de esquema Lenalidomida - Dexametasona (dentro de ensayo clínico). Actualmente está en VGPR y realizará tratamiento hasta progresión.

Tabla 1.

Tabla 1	Paciente A (noviembre 2016)	Paciente B (enero 2017)
Análisis	Hemoglobina 11.5g/dL, Creatinina 0.52mg/dL, Calcio 9.3mg/dL, Albúmina 3.5g/dL	Hemoglobina 13.2g/dL, Creatinina 0.74mg/dL, Calcio 9.4mg/dL, Albúmina 3.6g/dL
Componente monoclonal	3.64g/dL (IgG kappa)	2.71g/dL (IgG kappa)
IgG	4600mg/dL	3215mg/dL
Cadenas ligeras ratio	139/41	146/956
Proteína	650mg/dL	238mg/dL
Bence-Jones (BJ)	Positivo	Positivo
Mielograma	40% CP	23% CP
Inmunofenotipo	CD15-, CD38+, CD138+	CD15-, CD38+, CD138+, CD66-, CD45- (5.1%)
Citogenética por FISH	70% detección p53	10% detección p53
Series óseas	No lesiones líticas	No lesiones líticas
Diagnóstico	MIELOMA MÚLTIPLE IgG kappa	MIELOMA MÚLTIPLE IgG kappa
Estado e ISS	Estado IA e ISS 2	Estado IA e ISS 3

**Conclusiones:** El mieloma múltiple como segunda neoplasia se ha reportado tras el trasplante de órgano sólido pero es una entidad muy infrecuente en forma de DCL (sólo hay dos casos en la literatura). Ambos pacientes presentan un mieloma múltiple con características clínicas y bioquímicas similares a pesar de discrepancias en la citogenética a la espera de confirmar la misma procedencia con otras técnicas de laboratorio (quimerismo de polimorfismos en las células plasmáticas).

#### PC-005

### EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMA CARFILZOMIB-LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA Y CARFILZOMIB-DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Gimeno Brosel M.T., Lancharro Anchel A., Garcia Navarro I., Gascon Buj A., Garcia Boyero R., Linares Latorre D., Clavel P.J., Serrano Picazo L., Fernandez Delgado M.M., Carrascosa Mastell P., Contreras Tornero M.B., Cañigral Ferrando G.

Hospital General Castellon

**Introducción:** En los últimos años las tasas de supervivencia en los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) han mejorado considerablemente. Sin embargo, las recaídas son frecuentes mostrando la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos. Carfilzomib es un inhibidor selectivo e irreversible de proteasoma de 2ª generación que ha demostrado en combinación con Lenalidomida y dexametasona (Krd) y con dexametasona sola (Kd), mejorar las tasas de respuesta global y completa y la supervivencia libre de progresión en pacientes con MM en recaída o refractario. El objetivo de nuestro estudio fue conocer la eficacia y seguridad de Carfilzomib en los pacientes con MM en recaída o refractario en nuestro centro.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo observacional de pacientes con MM en recaída o refractario tratados con Carfilzomib (Kd o Krd) en nuestro centro de 2015 a 2017. Realizamos una revisión de historias clínicas recogiendo datos demográficos, clínico-analíticos, tratamiento y respuesta.

**Resultados:** Desde diciembre de 2015 a mayo de 2017 se han tratado un total de 9 pacientes con Carfilzomib. Las características de los pacientes y su evolución se recogen en la tabla 1. Del total de pacientes 4 recibieron esquema Kd y 5 Krd. Siete fueron hombres y 2 mujeres. La edad mediana fue de 71 años (55-78). La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (2-4). La mediana de los ciclos administrados fue de 2 (1-8). Dos pacientes (22%) presentaron respuesta al tratamiento: Uno (11%) alcanzó RC y 1 (11%) VGPR. Cuatro pacientes (45%) fueron refractarios a Carfilzomib y en 3 no fue posible evaluar la respuesta (Un éxito, una retirada por toxicidad tras primer ciclo y uno de ellos solo

había recibido 2 ciclos al momento del análisis). La toxicidad más frecuente fue la trombopenia (33%): Un paciente presentó trombopenia moderada *de novo* y 2 agravamiento de su trombopenia basal. Dos pacientes (22%) presentaron retención hídrica, uno de ellos desarrollando una insuficiencia cardíaca congestiva. Dos (22%) presentaron anemia y 1 (11%) neutropenia febril. Tres de los 9 pacientes (33%) requirieron reducción de dosis: Dos por retención hídrica (Uno nivel -1 y otro nivel -2) y 1 por agravamiento de la trombopenia basal (nivel -1). Del total, 2 pacientes (22%) precisaron suspensión definitiva de Carfilzomib por toxicidad grave: 1 por encefalopatía no atribuible a otras causas y 1 por insuficiencia cardíaca. En el momento del análisis 5 pacientes (56%) estaban vivos y 4 (45%) muertos. De estos 2 fallecieron por progresión de enfermedad, 1 por obstrucción intestinal y 1 por hemorragia cerebral.

Tabla 1.

Edad	Sexo	Tipo MM	Línea	Ciclo recibidos	Toxicidad	Reducción de dosis	Respuesta	
1	71	Hombre	IgG, IA del13q	4 <sup>a</sup>	3	Ninguna	Nivel -1	Refractariedad
2	73	Hombre	EL MM con plasmocitoma medular. Citogenética normal	3 <sup>a</sup>	1	Agravamiento de su trombopenia	No	No evaluable Ectus
3	70	Mujer	IgG, IA Citogenética normal	3 <sup>a</sup>	4	Fatiga, Neutropenia febril.	No	Refractariedad
4	72	Mujer	EL MM Citogenética normal	2 <sup>a</sup>	1	Encefalopatía	Suspensión	No evaluable Suspensión
5	75	Hombre	EL MM Citogenética normal	3 <sup>a</sup>	8	Retención hídrica e insuficiencia cardíaca	Nivel -2 y suspensión	VGRE
6	71	Hombre	IgA, IA Citogenética normal	3 <sup>a</sup>	2	Retención hídrica	Nivel -1	RC
7	67	Hombre	Oligosecretor e con plasmocitoma en Ectus. Citogenética normal	3 <sup>a</sup>	2	Ninguna	No	No evaluable
8	55	Hombre	IgG, IA del13q	2 <sup>a</sup>	1	Ninguna	No	Refractariedad
9	78	Hombre	Oligosecretor IgG e con plasmocitoma vertebral. Citogenética normal	3 <sup>a</sup>	2	Ninguna	No	Refractariedad

**Conclusiones:** La tasa de respuesta global de Carfilzomib en nuestros pacientes fue más baja que la descrita en la literatura, probablemente esté relacionado con el pequeño tamaño de la muestra. La tasa de eventos adversos fue discretamente superior a la referida en la bibliografía, siendo la trombopenia y la retención hídrica las toxicidades más frecuentes. No se observaron eventos adversos inesperados salvo la encefalopatía cuya causa no podría atribuirse a Carfilzomib con toda seguridad. Futuros estudios con una muestra más amplia nos permitirá conocer el impacto real de Carfilzomib en este subgrupo de pacientes y mejorar probablemente estos resultados.

**PC-006**

**EFICACIA RELATIVA DE COMBINACIONES DE 4 FÁRMACOS EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y/O REFRACTARIO**

Ríos Tamayo R.<sup>1</sup>, Sánchez Rodríguez D.<sup>2</sup>, Rivera Ginés A.B.<sup>1</sup>, García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, Clavero Sánchez M.E.<sup>1</sup>, Rodríguez Ruiz T.<sup>1</sup>, Fernández Jiménez D.<sup>1</sup>, Contreras Molina C.<sup>1</sup>, Avilés García T.<sup>1</sup>, Sainz Pérez J.<sup>1</sup>, Alarcón Payer C.<sup>1</sup>, Jurado Chacón M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H.U. Virgen de las Nieves. Granada, <sup>2</sup>FIBAO. Granada

**Introducción:** A pesar de un tratamiento óptimo, la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple (MM) sufrirán una progresión o recaída. Con cada episodio de recaída, la probabilidad de obtener respuestas profundas disminuye. Nuevos fármacos y nuevas combinaciones se han ido incorporando al arsenal terapéutico. Aunque existen recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento del MM en recaída y/o refractario (MMRR), la elección optimizada y personalizada sigue siendo un reto. El objetivo de este estudio es analizar la eficacia de las combinaciones de 4 fármacos en el MMRR.

**Pacientes y Métodos:** Se ha analizado de forma retrospectiva la base de datos de nuestro registro de MM de base poblacional, seleccionando aquellos pacientes con MMRR que han sido tratados al menos un ciclo completo con alguno de los siguientes regímenes de 4 fármacos: KRDC (Carfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona-Claritromicina), ABCD (Adriamicina-Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona), DCEP (Dexametasona-Ciclofosfamida-Etopósido-Cisplatino) y PCDC (Pomalidomida-Ciclofosfamida-Dexametasona-Claritromicina). La eficacia se ha medido en términos de porcentaje de tasa de respuesta global (TRG),

porcentaje de respuestas completas (RC) y duración de la respuesta (DR) en meses.

**Resultados:** 33 pacientes resultaron elegibles, 18 hombres y 15 mujeres. 10 pacientes recibieron KRDC, 6 ABCD, 4 DCEP y 13 PCDC. Las características basales de interés, como edad (mediana y rango), número de líneas previas (mediana y rango) y porcentaje de trasplante autólogo previo, están recogidas en la tabla 1. La TRG es similar entre KRDC y PCDC, aproximadamente del 70%, a resaltar en pacientes con una mediana de 4 líneas previas. Algunos de estos pacientes obtienen RC (aunque en ningún caso hemos objetivado enfermedad mínima residual negativa) y presentan DR superior al año. Se objetiva una tendencia a usar KRDC en pacientes más jóvenes y PCDC (un régimen todo oral) en pacientes mayores. ABCD ha sido usado fundamentalmente como terapia puente para un segundo trasplante, mientras que DCEP se administró como última línea en pacientes con recaídas muy agresivas o leucemia de células plasmáticas secundaria.

Tabla 1.

RÉGIMEN	n	Edad (Med/rango)	NºLíneas (Med/rango)	TAPH %	TRG %	RC %	Med DR
KRDC	10	61(45-72)	4(2-9)	80	70	20	3,5(0-13)
ABCD	6	59(51-63)	2,5(2-4)	66,6	50	33	2,5(0-3)
DCEP	4	55(54-56)	4,5(3-5)	75	25	0	0(0-2)
PCDC	13	63(51-83)	4(3-7)	38,5	72,7	9	3(1-14)

**Conclusiones:** Aunque la controversia persiste y la evidencia debe de surgir en el seno de los ensayos clínicos, el uso de combinaciones de 4 fármacos se asocia a un intento por mejorar los resultados de los tripletes, en particular añadiendo fármacos con un bajo perfil de toxicidad como claritromicina o en breve, los monoclonales, a tripletes ya consolidados. KRDC y PCDC son dos combinaciones atractivas con resultados esperanzadores en pacientes con MMRR muy tratados. Su uso en líneas más precoces podría mejorar los resultados.

**PC-007**

**EFICACIA, SEGURIDAD Y TOLERANCIA DEL BORTEZOMID EN EL RETRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

Ballina B.<sup>1</sup>, Fuertes M.<sup>1</sup>, Cerdá S.<sup>1</sup>, Martínez Robles V.<sup>1</sup>, Gonzalez P.<sup>1</sup>, Rondón F.<sup>1</sup>, Yacoubi S.<sup>2</sup>, Rodríguez J.A.<sup>1</sup>, Escalante F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, <sup>2</sup>Complejo Asistencial Universitario de León

**Introducción:** Desde la aprobación del Bortezomid (BTZ) en el tratamiento (tto) del Mieloma múltiple (MM), diferentes combinaciones de tto han aparecido. Prácticamente todos los pacientes (pt) con MM recaen y requieren nuevos tto. En los últimos años los nuevos agentes, entre ellos el BTZ, han cambiado el manejo de los pt con MM.

**Objetivos:** Evaluamos la eficacia y perfil de seguridad del BTZ en el re-tratamiento de los pt con MM que habían recaído tras un tto que incluyera BTZ en el esquema terapéutico.

Tabla 1.

Toxicidad (>G3)	Primer tratamiento (n:22)	Retratamiento (n:24)
Neuropatía	13 (2)	17 (0)
Alteraciones gastrointestinales	8 (1)	7 (0)
Trombocitopenia	10 (1)	13 (3)
Neutropenia	6 (1)	5 (2)
Infecciones	9 (2)	4 (3)
Otros	7 (0)	5 (0)
Discontinuación BTZ	2	0
Ajuste de dosis BTZ	8	8

**Métodos:** Análisis retrospectivo de la tolerancia y toxicidad del re-tratamiento con BTZ en 22 pt con MM (2 pt fueron re-tratados con BTZ en dos ocasiones) desde febrero de 2006 hasta septiembre de 2016 fuera de ensayo clínico. PACIENTES: Sexo: Mujer/Hombre: 13/9. Edad: primer tratamiento: 65 años (46-76), re-tratamiento 68.8 años (49-80). Subtipo de MM: IgG: 10pt, IgA: 6pt, Cadenas ligeras: 5pt, Oligosecretor: 1pt. ES-

QUEMA ADMINISTRACIÓN: Esquema tto: BTZ 1.3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11 (sc o iv) en combinación con otros agentes. En el primer tto: BTZ-Dexametasona 63.6% (n:14), BTZ- Melfalan-Prednisona 27.3% (n:6), BTZ-Talidomida-Dexametasona 9.1% (n:2). En el retratamiento: BTZ-Dexametasona 37.5% (n:9), BTZ- Melfalan-Prednisona 8.4% (n:2), BTZ-Talidomida-Dexametasona 16.7% (n:4), Ciclofosfamida- BTZ-Dexametasona 25% (n:6) y BTZ-Adriamicina-Dexametasona 12.4% (n:3). La última dosis tolerada de BTZ (1.0 o 1.3 mg/m<sup>2</sup>) fue la dosis de comienzo en el retratamiento. 20 pt (90%) recibieron BTZ en su primera línea de tto. En el retratamiento 17 pt (77.2%) recibieron esquemas basados en BTZ como en su primera línea de tto. SEGURIDAD: Tabla 1.

**Resultados:** Ciclos administrados con BTZ: mediana 6.7 (3-9) en el primer tto y 6 (2-8) en el retratamiento. Tiempo hasta el siguiente tto: primer tto: mediana de 34 meses (3-71); retratamiento: 13.4 meses (3-33). Respuesta al tto: Tabla 2.

Tabla 2.

	N:22	N:24
RC	4	2
MBRP	6	6
RP	11	10
RG	21	18
EE	-	3
EP	-	1
RD	1	2

RC: Respuesta Completa; MBRP: Muy Buena Respuesta Parcial; RP: Respuesta Parcial.

RG: Respuestas Globales; EE: Enfermedad Estable; EP: Enfermedad Progresiva; RD: Respuesta Desconocida.

**Conclusiones:** El retratamiento con BTZ es bien tolerado, con pt que reciben una media de 6 ciclos de tto. Los efectos adversos más frecuentes fueron neuropatía y toxicidad hematológica, pero debido a que todos los pt recibieron BTZ en combinación, no podemos olvidar que otros fármacos como Talidomida o Ciclofosfamida también pueden producir o incrementar estos efectos. Debido al ajuste de dosis BTZ en el retratamiento no se observó un aumento de neuropatía y podría ser una opción en aquellos pt que recaen y que previamente habían mostrado respuesta al BTZ. Al menos una respuesta parcial fue alcanzada en el 75% de los pt. Solo un 31.8% de los pt que recibieron retratamiento requirieron otra línea de tto. BTZ ofrece un perfil aceptable de seguridad y tolerancia tanto en el primer tto como en el retratamiento, con dosis muy cercanas a las planeadas.

#### PC-008

##### EFICACIA DEL ESQUEMA VELCADE-TALIDOMIDA-DEXAMETASONA A DOSIS BAJAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Martínez García A.B.<sup>1</sup>, Romera Martínez M.<sup>1</sup>, Gutierrez Meca Maestre D.<sup>1</sup>, Cabañas Perianes V.<sup>2</sup>, Martínez Marín A.<sup>2</sup>, Moya Arnao M.<sup>2</sup>, Martínez Francés A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

**Introducción:** En los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) candidatos a la realización de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), la triple terapia se considera el mejor tratamiento de inducción. A la dexametasona y bortezomib se asocia un tercer fármaco (talidomida, ciclofosfamida, adriamicina, lenalidomida) con similares tasas de respuesta. En los últimos años diversos estudios muestran cierta superioridad en el uso de esquemas que incluyen talidomida en cuanto a supervivencia libre de progresión, así como un aumento de neuropatía.

**Objetivos:** Analizar la eficacia y seguridad del uso del esquema Velcade-Talidomida a dosis bajas-Dexametasona (VtD) como tratamiento de inducción previo a la realización de un TAPH en pacientes con Mieloma Múltiple.

**Métodos:** Se analizó de forma retrospectiva a los pacientes que iniciaron VtD del 1/8/2015 al 1/12/2016 en el Hospital Santa Lucía de Cartagena según el siguiente esquema: Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> subcutáneo (V-SC) días 1, 4, 8 y 11, Dexametasona 20 mg los días de V-SC y posterior, y Talidomida 50 mg vía oral de forma continua cada 21 días con intención de realizar posteriormente un TAPH.

**Resultados:** Once pacientes con MM recibieron VtD como inducción a un TAPH. La edad media era de 58 años (DS 10.5 años), y 8 (73%) eran varones. El tipo de MM más frecuente fue IgG kappa (45%), con un índice pronóstico internacional (ISS) de 3 puntos en 6 pacientes (54%) y de Durie Simon de 3 puntos en 3 (27%). Tres pacientes (27%) presentaban citogenética adversa. La media de ciclos recibida fue de 6. Todos los pacientes respondieron al tratamiento: Respuesta completa (RC) estricta en 2 pacientes, RC en 3, Muy buena respuesta parcial en 2 y Respuesta parcial en 4 pacientes. Como toxicidad destacó la neuropatía en 7 pacientes (64%), que fue grado II o mayor en sólo dos pacientes, uno mejoró tras disminuir dosis de Bortezomib y el otro suspendió el tratamiento tras 7 ciclos. Un paciente presentó toxicidad a nivel gastrointestinal e infeccioso sin requerir ajuste de dosis. Ocho pacientes (73%) se sometieron a TAPH sin presentar ningún fallo de movilización. De los pacientes a los que no se realizó TAPH uno se desestimó por enfermedad cardíaca (Infarto agudo de miocardio previo al diagnóstico), otro por enfermedad pulmonar y un tercero por fallecimiento durante el 4º ciclo de VtD por causa desconocida. Con un seguimiento medio de 404 días (DS 148 días), 10 pacientes (91%) mantuvieron o mejoraron la respuesta conseguida previa al TAPH.

**Conclusiones:** El uso del esquema VtD como inducción a un TAPH es eficaz y seguro, con el que todos los pacientes alcanzaron al menos respuesta parcial y el perfil de toxicidad fue bien tolerado.

#### PC-009

##### USO DEL PET/CT 18-F FDG PARA SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE Y SU ASOCIACION CON LA RESPUESTA BIOQUÍMICA

Vallejo Luna K.<sup>1</sup>, Simó Perdigo M.<sup>2</sup>, Junquera Botas M.<sup>3</sup>, Hernández González M.<sup>4</sup>, Palacio García C.<sup>5</sup>, Gironella Mesa M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vall d' Hebron Institut d' Oncologia, <sup>2</sup>Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d' Hebron, <sup>3</sup>Departamento de Hematología, Hospital Universitari Vall d' Hebron, <sup>4</sup>Departamento de Immunología, Hospital Universitari Vall d' Hebron, <sup>5</sup>Departamento de Diagnóstico Integrado en Hematología, Hospital Universitari Vall d' Hebron

**Introducción:** La tomografía por emisión de positrones con tomografía computada (PET/CT) con <sup>18</sup>F fluorodesoxiglucosa es una técnica de figura para evaluar la enfermedad ósea en el mieloma múltiple (MM) y que el grupo internacional de trabajo sobre mieloma (IMWG) ha incorporado en las recomendaciones para la evaluación de la respuesta.

**Objetivos:** El objetivo primario fue la correlación de la respuesta bioquímica de pacientes con MM tratados en primera línea con la respuesta de los mismos en el PET/CT El objetivo secundario fue la correlación del PET/CT con la enfermedad mínima residual obtenida por citometría de flujo (EMR).

**Material y Métodos:** Veintitrés pacientes (10 hombres y 13 mujeres) con diagnóstico de MM fueron incluidos en este estudio retrospectivo, realizado en un solo centro que tenían un estudio de figura basal y un segundo PET/CT al finalizar la primera línea de tratamiento. Se definió como PET/CT positivo, a presentar una captación incrementada en una o más áreas focales, comparado con la captación del hígado y determinando estudio positivo o negativo para la enfermedad de acuerdo con los criterios propuestos por Zamagni, et al. La mediana de edad fue 58 años (44-74), 34% tenían un ISS III, 17% hipercalcemia y 60% inmunoparesis al momento del diagnóstico. Ninguno presentaba creatinina >2 mg/dl.

**Resultados:** El estudio de PET/CT fue positivo en todos los pacientes pre-tratamiento (19 pacientes con lesiones focales, 3 presentaban infiltración difusa con lesiones focales y 1 con infiltración difusa) 13 pacientes tenían >3 lesiones focales y en un 86% el SUV max fue >4.2; la enfermedad extramedular se documentó en dos pacientes. Tras finalizar el tratamiento de primera línea el 70% de los pacientes presentaron PET/CT negativo, de los cuales un 69% también presentaron respuesta completa bioquímica. De los catorce pacientes que tenían un estudio PET/CT negativo, trece también mostraron una enfermedad mínima residual negativa por citometría de flujo. Sólo se encontró una discordancia en un paciente con enfermedad oligoclonal, teniendo PET/CT negativo y EMR positiva. Tres pacientes con progresión de la enfermedad demostrada por PET/CT, correspondía a la definición de progresión de acuerdo con los criterios de IMWG y dos de ellos tenían del (17p).

**Conclusiones:** La correlación entre PET/CT y la respuesta obtenida al tratamiento de primera línea fue positiva para de PET/CT negativo y respuesta completa bioquímica. También parece correlacionarse con la

EMR negativa. Son necesarios estudios a largo plazo que incluyan un mayor número de pacientes para definir el uso del PET/CT como predictor de respuesta.

**PC-010**

**SIGNIFICADO HISTOLOGICO DEL DETERIORO RENAL Y SU ASOCIACION CON DISCRASIAS LINFOPLOSMOCITARIAS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Vanegas Uribe R.J.<sup>1</sup>, Hernandez Ruiz B.<sup>1</sup>, Gonzalez Lopez L.M.<sup>1</sup>, Piconne Saponara L.<sup>1</sup>, Douze M.<sup>1</sup>, Sanchez De La Nieta G.M.D.<sup>1</sup>, Romera Segorbe A.M.<sup>1</sup>, Carreño Parrilla A.<sup>1</sup>, Calle Primo C.<sup>1</sup>, Mayoralas Tendero A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario De Ciudad Real, <sup>2</sup>Hospital General Universitario De Ciudad Real

**Introducción:** Las gammapatías monoclonales [GM] engloban un grupo de condiciones hematológicas donde existe una clona linfocitaria y/o de células plasmáticas, produciendo una inmunoglobulina o fragmento de la misma, detectable en sangre y/u orina. Pueden acompañarse de manifestaciones sistémicas, siendo el riñón uno de los más afectados y con influencia pronóstica desfavorable. La nefropatía cursa con lesiones (glomerular, tubular y/o vascular) cuyo diagnóstico de laboratorio clínico puede no ser concluyente, siendo la hipercalcemia y/o la nefropatía por cilindros los mayores desencadenantes, pero existiendo otras entidades histológicas de nefropatía -atribuidas a las GM- que pueden tener trascendencia clínica, terapéutica y pronóstica, por lo cual la biopsia renal se erige como pilar fundamental.

**Objetivos:** Analizar el substrato patológico de las discrasias linfoplasmodiocitarias con nefropatía secundaria (distinta de nefropatía por cilindros y/o hipercalcemia)

**Pacientes y Métodos:** Se revisaron aspectos histológicos de biopsias renales, datos clínicos y de laboratorio de 18 pacientes con discrasias linfoplasmodiocitarias y nefropatía secundaria (fracaso renal agudo [FRA], enfermedad renal crónica reagudizada [ERCA], disfunción túbulointersticial, proteinuria en rango nefrótico [SNo]) diagnosticados en el Hospital General Universitario de Ciudad Real entre 2008 y 2017.

**Resultados:** De los 18 pacientes (15varones;3mujeres), fueron diagnosticados de Mieloma Múltiple [MM] 5/18, MM con Amiloidosis primaria [MM-AL] 2/18, AL 7/18, Macroglobulinemia Waldenstrom [MW] 3/18 y GM de significado incierto [GMSI] IgMk (1/18), detectando monoclonalidad estricta por técnica CLLS en 9/18 casos. Indicación de biopsia renal por FRA sin proteinuria 3/18, por ERCA sin proteinuria 1/18; SNo con FRA 6/18, con ERCA 3/18 y con función renal normal [FRN] 5/18. Presentación clínica / Histología renal de pacientes con MM: FRA/SNo (GMN-MP IgG), ERCA/SNo (GMN-MP C3), ERCA/SNo (NAE/GE por diabetes), FRN/SNo (AL IgG lambda), FRN/SNo (AL lambda), ERCA no B.Jones [BJ] (NTI crónica), FRA no BJ (NTI crónica); con AL: FRA no BJ (AL kappa), FRA/SNo (AL kappa), FRA/SNo (AL IgA lambda), FRN/SNo (AL lambda), FRA/SNo (AL lambda), FRN/SNo (AL lambda), FRN/SNo (AL lambda); con MW: ERCA/SNo (EDCL kappa), FRA/SNo (amiloidosis AA), FRA/SNo (AL lambda + infiltración linfoplasmodiocitaria); con GMSI IgM k: FRA/hematuria (GMN-MP por crioglobulinemia).

**Conclusiones:** La demostración de nefropatía relacionada con GM mediante biopsia renal, permite el diagnóstico de certeza y sirve como elemento pronóstico y terapéutico en función del daño crónico ya instaurado. Las mejoras terapéuticas de los últimos años, hacen recomendable estudios de registro de biopsias renales en GM con nefropatía asociada, así como de aquellos pacientes que reciben tratamiento específico con nuevos agentes.

**PC-011**

**UTILIZACIÓN DE VCD EN LA POBLACIÓN ANCIANA CON MIELOMA: ¿SERÁN TODOS LOS PACIENTES “FRAIL” IGUALES?**

Jorge A., Afonso C., Lima F

Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

**Introducción:** Uno de los objetivos del tratamiento (tto) de los pacientes (pts) considerados “frail” es garantizar el bienestar y la calidad de vida. En este sentido, al intentar evitar toxicidad de la quimioterapia intensiva (QT), son utilizados protocolos menos agresivos y la estabilización de la enfermedad puede ser una respuesta aceptable. A pesar de las excelentes escalas de fragilidad en la práctica clínica los pacientes “frail” con-

tinúan a ser una población heterogénea y en algunos se puede considerar terapias más agresivas.

**Métodos:** Se han revisado las historias de los pts con mieloma múltiple (MM) considerados “frail” por el “Myeloma Frailty score” (MFS) tratados con VCD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona) entre Enero de 2012 y Junio de 2016. Se evaluaron las respuestas al tto, toxicidades y supervivencia global.

**Resultados:** Doce pts “frail” con MM recibieron VCD. Las características demográficas de los pts, el MFS y características de la enfermedad se muestran en la *tabla 1*. La mediana de edad fue de 76 años. Todos los pacientes recibieron tto con VCD en primera línea (V 1.3mg/m<sup>2</sup> SC D1, D8, D15; D22; C 300mg/m<sup>2</sup> PO D1,D8, D15; D22; D29 and D 20 or 40mg PO D1; D8; D15; D22). Siete pts cumplieron el protocolo de QT: 5 con VGPR y 2 con RP. En 1 se reportó toxicidad hematológica grado 3. Con una media de tiempo de seguimiento (MTS) de 26.9 meses todos los pacientes están vivos, 6 mantienen respuesta y 1 paciente ha recaído, actualmente en 3ª línea con carfilzomib. Cuatro pts interrumpieron QT: 3 pts por toxicidad infecciosa grado 3 y 1 por diagnóstico de neoplasia pulmonar estadio IV. Los pts con toxicidad infecciosa recibieron 4 a 6 ciclos de QT y todos están vivos, en VGPR, con MTS de 28.7 meses. Una pt ha muerto por progresión recibiendo tratamiento con VCD.

**Tabla 1. Caracterización de la población de pacientes.**

	SEXO	EDAD AO DX	CHARLSON SCORE	ADL	ADL	MFS	ISS STAGE	PARAPROTEINA MM	CITOGENÉTICA
PACIENTE 1	M	70	2	6	4	2	II	Ig A L	Normal
PACIENTE 2	H	79	1	6	4	2	III	Ig A L	Normal
PACIENTE 3	M	83	3	5	4	4	III	Ig A L	del (13)
PACIENTE 4	H	76	4	5	4	3	I	Ig G L	Normal
PACIENTE 5	M	80	3	5	4	3	III	Ig G K	del (13); del (17)
PACIENTE 6	H	72	2	6	5	2	I	Cadenas ligeras L	No realizado
PACIENTE 7	H	78	2	5	4	3	III	Cadenas ligeras K	Normal
PACIENTE 8	H	76	3	5	4	2	III	Ig G L	Normal
PACIENTE 9	H	72	4	6	5	2	III	Ig G L	del (17)
PACIENTE 10	M	80	1	4	3	4	II	Ig G K	No realizado
PACIENTE 11	H	61	2	5	3	2	III	Cadenas ligeras L	del (13); del (17)
PACIENTE 12	M	69	3	5	4	2	III	Ig A K	del (17)

**Conclusiones:** Los pacientes “frail” con diagnóstico de mieloma múltiple son un grupo heterogéneo y algunos pueden ser candidatos a tratamientos más agresivos con el objetivo de respuestas más profundas. Este análisis permite considerar la utilización de protocolos más intensivos en un grupo seleccionado de pts “frail” ya que es posible alcanzar buenas respuestas sin toxicidad inaceptable. La utilización de antibioterapia profiláctica no es consensual pero puede tener impacto en la respuesta al tratamiento de estos pacientes.

**PC-012**

**RESULTADOS: PRELIMINARES Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON CARFILZOMIB Y DEXAMETASONA CON/SIN LENALIDOMIDA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Párraga León I., Ben Azaiz Ben Lahsen R.R., Senín Magán A., Montesdeoca Romero S., Martínez Serra L., Angona Figueras A., García Pallarols F., Román Bravo D., Torres E., Abella Monreal E., Besses Raebel C.

Hospital Del Mar

**Introducción:** Carfilzomib (K), inhibidor irreversible del proteasoma ha sido aprobado para el tratamiento del MM en recaída o refractario (MMRR) en combinación con dexametasona con/sin lenalidomida en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo con respuestas globales del 80%. Los efectos adversos (EA) más frecuentes descritos son las alteraciones cardíacas y la HTA, sin embargo puede producir otros EA afectando sistema respiratorio, renal, hematológico y hemostático.

**Objetivos:** Analizar los resultados preliminares en cuanto a eficacia y los EA destacados en pacientes con MMRR de larga evolución, que han iniciado tratamiento con carfilzomib -dexametasona con/sin lenalidomida (KRd, Kd)

**Materiales y Métodos:** Desde agosto de 2016 hasta abril de 2017, se han incluido 9 pacientes (7 hombres y 2 mujeres) con una media de 67 años de edad tratados con KRd (n=1), o con Kd (n=8) en los casos con intolerancia o progresión a lenalidomida, con administración de un mínimo de 2 líneas de tratamiento previas (media: 4.5). Se consideró tratamiento de tercera línea en 6 pacientes, de cuarta línea en 1 paciente y de quinta línea en 2 pacientes. En los pacientes con citopenias o insuficiencia renal se redujo la dosis de inicio de K según ficha técnica.

**Resultados:** Cuatro pacientes (44%) (3 KkD, 1 KRd) siguen en tratamiento con  $\geq$  RP. Tres pacientes (33%) han abandonado el tratamiento (Kd) por EA grave, un paciente ha presentado progresión de la enfermedad tras 2 ciclos de Kd y uno presentó muerte precoz por progresión. El EA más frecuente fue la HTA. Apareció tras una media de 1,6 ciclos y afectó 6/9 pacientes, (66%) coincidiendo con la hidratación asociada al tratamiento. En 5 pacientes se resolvió con el ajuste de medicación y un paciente presentó edema agudo de pulmón. Tras una media de 2 ciclos se detectó trombopenia grado III-IV en 4 casos (44%) sin necesidad de ajustar la dosis. Cuatro pacientes presentaron síntomas respiratorios (44%: disnea (n=2), bronquitis de repetición (n=1) y un caso con infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria que requirió intubación orotraqueal, con estudio microbiológico negativo por lo que se suspendió el tratamiento. Dos pacientes (22%) presentaron Insuficiencia renal aguda (IRA) precoz (media 1,5 ciclos) con necesidad de diálisis. Se diagnosticó enfermedad trombotica en dos casos: una TVP ileo-femoral y un TEP bilateral con parada cardio-respiratoria recuperada.

**Conclusiones:** A pesar de la corta experiencia con carfilzomib, la respuesta en pacientes multitratados es satisfactoria. Sin embargo los EA han sido frecuentes, aparecen en los primeros ciclos y coinciden con los descritos en la literatura. Un tercio de pacientes ha abandonado el tratamiento por este motivo. Estos datos permiten sugerir la realización de un seguimiento más riguroso de los enfermos al principio del tratamiento para detectar precozmente los síntomas y establecer un tratamiento correcto.

### PC-013

#### EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA, BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA (RVD) EN PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE EN LOS HOSPITALES DE ARAGÓN Y DE LA PROVINCIA DE SORIA

Yus Cebrían F.<sup>1</sup>, Paúl Vidaller P.J.<sup>1</sup>, Romero Quezada L.L.<sup>1</sup>, Perella Arnal M.I.<sup>1</sup>, Campuzano Saavedra V.<sup>2</sup>, Sancho Val L.I.<sup>3</sup>, González Gómez N.<sup>4</sup>, Marco Amigot J.J.<sup>5</sup>, Murillo Flores I.M.<sup>5</sup>, Carrasco Baraja V.<sup>6</sup>, Godoy Molias A.C.<sup>7</sup>, Paricio Moreno M.<sup>3</sup>, Malo Yagüe M.<sup>8</sup>, Delgado Beltrán M.P.<sup>7</sup>, Aguilar Franco C.<sup>2</sup>, Palomera Bernal L.R.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Barbastro, <sup>2</sup>Hospital Santa Bárbara, <sup>3</sup>Hospital de Alcañiz, <sup>4</sup>Hospital Obispo Polanco, <sup>5</sup>Hospital San Jorge, <sup>6</sup>Hospital Royo Villanova, <sup>7</sup>Hospital Miguel Servet, <sup>8</sup>Hospital Ernest Lluch, <sup>9</sup>Hospital Clínico Lozano Blesa

**Introducción:** El Mieloma Múltiple (MM) constituye el 10% de todas las hemopatías malignas, siendo responsable en 2013 de al menos 11.000 muertes a nivel mundial. En los últimos 50 años se ha experimentado un incremento progresivo de la supervivencia global, a la que ha contribuido de forma significativa la combinación de nuevos agentes en primera línea de tratamiento (Inhibidores del Proteosoma (Bortezomib) e Inmunomoduladores (Lenalidomida), con más de un 60% de muy buenas respuestas parciales (MBRP) o superiores.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue valorar la respuesta a RVD en una pequeña serie de pacientes diagnosticados en una región poco poblada del norte de España.

**Material y Métodos:** Se solicitó la colaboración de los Servicios de Hematología de Aragón y de la provincia de Soria que hubiesen tratado a pacientes con RVD como primera línea de tratamiento fuera de ensayo clínico. Iniciaron el tratamiento entre Agosto de 2011 y Marzo de 2017. Todos ellos fueron diagnosticados en hospitales de <600 camas, salvo un paciente que lo fue en uno de más de 1300.

**Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes (60% varones), con una mediana de edad de 56,5 años (Rango 40-69). El 80% tenían <65 años. Tres (15%) presentaron al diagnóstico citogenética en médula ósea de mal pronóstico: t(4;14), t(14;16) y del(17p). Dieciocho pacientes recibieron Auto-Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TASPE) como consolidación, con una mediana de 6 ciclos de RVD en la inducción (rango 4-9). Un 75% obtuvieron MBRP o superior tras RVD: 4 MBRP (20%), 6 Respuesta Completa (30%) y 5 Respuesta Completa Estricta (25%) previo al TASPE. Cinco presentaron Respuesta Parcial (RP). De los pacientes de alto riesgo citogenético, 1 presentó Respuesta Completa Estricta, 1 MBRP y otro RP; este último tras sólo 4 ciclos de RVD. En un 30% de los pacientes se objetivaron complicaciones con el tratamiento de inducción: 3 presentaron neuropatía periférica que mejoró tras la reducción de dosis de Bortezomib, 2 padecieron infección respiratoria en contexto de reagudización de EPOC y 1 toxicodermia relacionada con Lenalido-

midia. De los pacientes que se consolidaron con TASPE, dos (11.1%) precisaron Plerixafor por problemas en la movilización de PH.

**Conclusiones:** Los pacientes tratados con RVD como primera línea obtuvieron respuestas de alta calidad (75% tuvieron MBRP o mejor), con una tolerabilidad al mismo muy favorable. Los datos objetivados en nuestro estudio reproducen los publicados en la bibliografía existente, si bien existen limitaciones por ser una serie retrospectiva que incluye pocos pacientes.

### PC-014

#### TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDA/REFRACTARIO CON LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 65 PACIENTES TRATADOS EN UN CENTRO

Moya Arnao M.<sup>1</sup>, Cabañas Perianes V.<sup>1</sup>, Moreno Belmonte M.J.<sup>1</sup>, Martínez Marin A.<sup>1</sup>, Fernández Poveda E.<sup>1</sup>, Navarro Almenzar B.<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M.<sup>1</sup>, Salido Fiérez E.<sup>1</sup>, Labbadia F.<sup>1</sup>, Pérez López R.<sup>1</sup>, García Hernández A.M.<sup>1</sup>, Cerezo Manchado J.J.<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M.<sup>1</sup>, Martínez García A.B.<sup>2</sup>, Melero Amor A.<sup>3</sup>, García Candel F.<sup>1</sup>, Moraleda Jiménez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, <sup>3</sup>Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor

**Introducción:** Durante muchos años el estándar de tratamiento de los pacientes con Mieloma Múltiple Recaída/Refractario (MMRR) ha sido Lenalidomida en combinación con bajas dosis de dexametasona (Ld). Actualmente, el estándar de tratamiento de segunda línea en MMRR es la triple terapia, que combina Ld con un inhibidor del proteosoma de nueva generación, Carfilzomib, con mejoría en término de supervivencia libre de progresión (SLP). Los objetivos primarios del estudio de nuestra población de MMRR que habían recibido Ld fueron determinar la SG y la SLP. Los objetivos secundarios fueron analizar la incidencia de eventos tromboembólicos y segundas neoplasias como complicaciones del empleo del esquema LD.

**Pacientes y Métodos:** Análisis retrospectivo de la cohorte de pacientes con MMRR tratados con Ld en nuestro centro, (L: 25 mg durante 21 días, d: 40 mg los días 1, 8, 15 y 22) en ciclos de 28 días hasta progresión o efectos adversos no tolerables, desde el 2011 hasta el 2016. Medimos la SG y la SLP por el método de Kaplan-Meier. Los cálculos estadísticos se realizaron con el software SPSS, v.21.

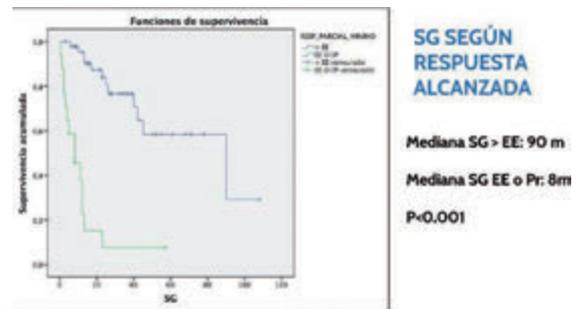


Figura 1.

**Resultados:** Un total de 65 pacientes con MMRR recibieron Ld en nuestro centro entre 2011 y 2016. La mediana de edad fue de 70,5 años (rango 38-90). El 56% de los MM fueron IgG, un 34% de los pacientes presentó un score pronóstico *International Staging System (ISS) de Illy* el 17% presentaba citogenética de mal pronóstico (del(5q), t(4;14), t(14;16)). La mediana de líneas de tratamiento previo fue de 2 (rango 1-6). El 51,1% habían recibido un Trasplante Autólogo de Progenitores Hemopoyéticos. La mediana de SLP fue de 37,5 meses y la mediana de SG de 54,7 meses. La tasa de respuesta global fue del 74% [Respuesta completa estricta 30% Respuesta completa 6% Muy buena respuesta parcial 11% Respuesta parcial 27%]. El 11% de los pacientes presentó enfermedad estable y el 16% progresó tras el primer ciclo. En el análisis multivariante: la edad (p=0,95), el ISS (p=0,53) y el riesgo citogenético (p=0,62) no presentaron efecto sobre la supervivencia; mientras que una respuesta inferior a una respuesta parcial al tratamiento se asoció con una peor mortalidad (HR 18, 95% CI 5-67, p<0,001). La mediana de SG fue mayor en los pacientes que alcanzaban una RP o mayor, frente a los que presentaron enfermedad estable o progresión (69,7 vs 11,8 meses, respecti-

vamente  $p < 0,001$ ). La incidencia de ETE fue del 12%. 4 pacientes fueron diagnosticados de segunda neoplasia (2 Leucemias Mieloides Agudas, 1 Síndrome Mielodisplásico secundario y 1 Carcinoma basocelular).

Tabla 1.

MULTIVARIANTE							HR	
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
<b>Paso 1</b>								
DF_num_linea	-1,271	,957	1,782	1	,184	,281	,043	1,812
CG_adversa	,416	,825	,242	1	,622	1,577	,217	9,670
SS	,318	,341	,390	1	,532	1,492	,486	4,946
EDAD_LINEA	,002	,037	,004	1	,952	1,002	,931	1,079
RESP_PARCIAL_MM	3,846	1,072	12,861	1	,000	46,796	5,720	382,840
MMO								
<b>Paso 2</b>								
DF_num_linea	-1,271	,959	1,756	1	,185	,280	,043	1,818
CG_adversa	,470	,895	,276	1	,599	1,600	,277	9,218
SS	,349	,306	,477	1	,490	1,418	,526	3,822
RESP_PARCIAL_MM	3,868	1,011	14,581	1	,000	47,844	6,570	348,384
MMO								
<b>Paso 3</b>								
DF_num_linea	-1,213	,922	1,846	1	,174	,286	,047	1,741
SS	,249	,470	,281	1	,596	1,283	,510	3,224
RESP_PARCIAL_MM	3,876	,992	15,278	1	,000	48,240	6,507	316,912
MMO								
<b>Paso 4</b>								
DF_num_linea	-1,383	,914	2,223	1	,136	,256	,043	1,535
RESP_PARCIAL_MM	3,920	,898	15,414	1	,000	36,393	7,121	316,641
MMO								
RESP_PARCIAL_MM	2,305	,663	12,212	1	,000	18,274	4,884	86,398
MMO								

Tabla 2.

Características cohorte	
Mediana de edad (rango) — años	70,5 (38-90)
Género (M/F) %	45 / 54
Tipo Mieloma (IgG/IgA/IgD/B) %	56 / 23 / 5 / 16
Estado del MM según el International Staging System — (%)	29 / 37 / 34
I / II / III	
Citogenética de mal pronóstico [del(5), t(4;14), t(14;16)]	17
Yes (%)	
Mediana de líneas recibidas (rango)	2 (1-4)
TASPE: previo (Si/No) %	51,5 / 48,5

**Conclusiones:** Podemos afirmar que los resultados obtenidos en los ensayos clínicos son similares a los de nuestra población descrita, dentro de la cual el único factor pronóstico en la SG es la respuesta al tratamiento igual o mayor de una respuesta parcial. En cuanto al estudio de los efectos adversos de la Lenalidomida es necesario optimizar la tromboprolifaxis para disminuir los ETE, probablemente reevaluando de forma más frecuente los factores de riesgo tromboembólico y mantener un estado continuo de alerta ante posibles segunda neoplasias.

**PC-015**

**ESTUDIO DE LA FRECUENCIA Y MOTIVOS DE DISCONTINUACIÓN EN LAS DISTINTAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO EN MIELOMA MÚLTIPLE**

Senín Magán A., Ben Azai Ben Lahsen R., García Pallarols F., Torres Grande M.E., Párraga León I., Martínez Serra L., Montesdeoca Romero S., Román Bravo D., Ferraro Rosset M., Abella Monreal E.

Hospital del Mar-IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Universidad Autónoma de Barcelona

**Introducción:** En la última década se han introducido en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) nuevos agentes que han permitido alargar la supervivencia global (SG) de los pacientes refractarios y han hecho posible el uso de múltiples líneas. La mayor parte de estudios se realizan dentro de ensayos clínicos y hay pocos datos sobre el tratamiento secuencial en la práctica clínica real, donde las pautas no llegan a completarse por diferentes causas. Nuestro objetivo fue estudiar la frecuencia y los motivos de discontinuación en cada línea de tratamiento en pacientes con MM.

**Métodos:** Se recogieron las características clínico-biológicas de 108 pacientes diagnosticados entre 2010 y 2016 en un centro de tercer nivel de Barcelona. Se agruparon los pacientes según la última línea de tratamiento realizada. Se definieron los motivos de suspensión de tratamiento en cada línea como: respuesta, muerte por progresión, muerte por toxicidad o muerte por otras causas. Se recogieron además los tipos de tratamiento, número de ciclos y la respuesta. Se analizó la SG global de la serie.

**Resultados:** De 108 pacientes, un 34% (n=37) recibió sólo una primera línea. De estos, un 27% se mantienen en respuesta sin requerir tratamiento de rescate. Un 19% discontinuó tratamiento por muerte en contexto de progresión y un 10% por toxicidad. Un 16% fue éxito por causas no relacionadas con MM, como otras neoplasias (8%). Un 27% (n=29) de pacientes recibió sólo tratamiento hasta segunda línea. La discontinuación por muerte tanto por progresión como por toxicidad fue del 17,2% en ambos casos. Un 21% (n=23) de pacientes recibió tratamiento sólo hasta tercera línea. La muerte por progresión fue la causa más frecuente de suspensión (29%), siendo el éxito por toxicidad del 8% y la tasa de respuesta del 13%. Sólo 12 pacientes recibieron tratamiento hasta cuarta línea, 7 hasta quinta línea y 1 hasta sexta línea. La causa de no proseguir tratamiento fue fundamentalmente la muerte por progresión (41,6% y 57,7% en cuarta y quinta líneas respectivamente). No se observaron respuestas en estas líneas. La supervivencia global mediana fue de 25 meses. Un 32% del total de pacientes seguían con tratamiento o estaban pendientes de reevaluación en el momento del estudio.

Tabla 1. Motivos de no proseguir tratamiento en cada línea

	1era línea n=37 (34%)	2da línea n=29 (27%)	3era línea n=23 (21%)	4a línea n=12 (11%)	5a línea n=7 (5,5%)
Respuesta	10 (27%)	1 (3,4%)	2 (8,7%)	0	0
Progresión y Éxito por MM	7 (19%)	5 (17,2%)	7 (30,4%)	5 (41,6%)	4 (57,7%)
Toxicidad y Éxito relacionada con tratamiento	4 (11%)	5 (17,2%)	2 (8,7%)	2 (16%)	0
Éxito por otras causas	6 (16,2%)	5 (17,2%)	0	0	0
No evaluables *	7	12	9	4	3
Pérdido de control	3	1	2	0	0

\*No evaluables por estar en curso de esa línea de tratamiento o pendientes de reevaluación.

**Conclusiones:** En nuestra serie un 25% de pacientes discontinuó el tratamiento después de una primera línea, bien por éxitos o por respuesta al tratamiento. Si bien el principal motivo de discontinuación en primera línea fue la respuesta al tratamiento, la causa fundamental de suspensión en líneas sucesivas fue la muerte por progresión o por toxicidad, aumentando su frecuencia con el número de líneas recibidas.

**PC-016**

**MIELOMA MÚLTIPLE DE ALTO RIESGO EN RECAÍDA: RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON POMALIDOMIDA-DEXAMETASONA**

Gil A., De Miguel D., Subirá D., Guillén H., Vázquez A., Arbeteta J., Herrero S., Morales M.D., Golbano N., Pérez A., Martín A., Pinedo A.

Hospital Universitario de Guadalajara

**Introducción:** El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple (MM) ha cambiado radicalmente en la última década. Hoy en día existen nuevos tratamientos tanto para pacientes con MM de novo, como para MM refractario o en recaída (MMRR) tras tratamiento con bortezomib y/o lenalidomida. El uso de pomalidomida aislada ha demostrado una eficacia muy limitada en pacientes con MMRR, pero se ha demostrado que asociando dexametasona se consigue un efecto sinérgico. El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia con el uso de Pomalidomida y dexametasona y estudiar su impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

**Métodos:** Estudio retrospectivo desde mayo 2014 hasta mayo 2017 en el Hospital de Guadalajara. Fueron incluidos 8 pacientes (3V y 5M) con una mediana de edad de 67 años (rango, 40-81) diagnosticados de MM. Recibieron ciclos de 28 días de Pomalidomida 4 mg/día los días 1 al 21, asociado a dexametasona 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 (Pom-dex). En el 50% de los pacientes se optimizó el tratamiento añadiendo Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1,8,15 y 22) (n=2) o Ciclofosfamida (300 mg/sematales del día 1 al 21) (n=2). Todos los pacientes habían recibido previamente Bortezomib y Lenalidomida con recaída y recibieron Pom-dex hasta progresión o toxicidad. El 50% de los pacientes fueron considerados como alto riesgo (AR), definido como presencia de plasmocitomas extramedulares (n=3), leucemia de células plasmáticas (n=1) y citogenética de AR.

**Resultados:** La mediana de tiempo de evolución desde el diagnóstico de MM hasta el inicio de Pom-dex fue de 51,5 meses (rango 28-155). Recibieron Pom-dex tras una mediana de 2 líneas terapéuticas previas

(rango 1-4). La mediana de ciclos de Pom-dex fue de 6 (rango 2-17), con una tasa de respuesta global del 87,5% (≥ a respuesta parcial, RP), siendo solo un paciente refractario. La mediana de SLP fue de 12 meses (rango 2-17), con una mediana de SG de 64,5 meses (rango 48-174). Solo un paciente presentó neutropenia grado IV asociada a bacteriemia como reacción adversa. Analizando el subgrupo de AR, recibieron Pom-dex tras una mediana de 2,5 líneas terapéuticas previas (rango 2-4). La mediana de ciclos de Pom-dex recibidos fue de 6 (rango 3-12), con una tasa de respuesta global del 100%. La mediana de SLP fue de 8,5 meses (rango 5-16), con una mediana de SG de 62,5 meses (rango 56-89).

Table 1.

MM de riesgo estándar							
Pacientes	Edad inicio poma [a]	T desde de inicio poma [m]	Líneas QT previas	Ciclos poma	TASPE	SLP [m]	SG [m]
Paciente 1	81	28	2	17 (Ciclo)	0	17	48
Paciente 2	40	58	2	2	1	2	70
Paciente 3	68	42	1	6 (Bar)	1	13	61
Paciente 4	63	155	3	13 (Ciclo)	1	13	174

MM de riesgo alto							
Pacientes	Edad inicio poma [a]	T desde de inicio poma [m]	Líneas QT previas	Ciclos poma	TASPE	SLP [m]	SG [m]
Paciente 5	66	52	3	12	1	11	68
Paciente 6	80	51	4	3	0	5	56
Paciente 7	79	68	2	6 (Bar)	1	16	89
Paciente 8	57	51	2	6	0	6	57

V: varón; M: mujer; T: tiempo; de diagnóstico; poma: pomalidomida; m: meses; a: años; QT: quimioterapia; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; Bar: bortezomib asociado; Ciclo: ciclofosfamida asociada.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, la combinación Pom-dex ha prolongado la SLP y la SG a los pacientes con MMRR, consiguiendo además valores superponibles en pacientes de AR. La asociación de un tercer fármaco (Ciclofosfamida/Bortezomib) ha demostrado buenos resultados en los pacientes que inicialmente no alcanzaron RP con Pom-dex. En conclusión, Pom-dex, un régimen oral, es una buena opción terapéutica en pacientes con MMRR con una toxicidad aceptable.

**PC-017**

**REVISIÓN CRÍTICA DE LA DOBLE NEGATIVIDAD EN LA INMUNOFIJACIÓN (IF) EN SUERO Y ORINA PARA ESTABLECER LA CATEGORÍA DE REMISIÓN COMPLETA EN MIELOMA MÚLTIPLE (MM)**

Lopez Anglada L.<sup>1</sup>, Jiménez Ubieta A.<sup>1</sup>, Mateos M.V.<sup>2</sup>, Rosiñol L.<sup>3</sup>, Oriol A.<sup>4</sup>, Rios R.<sup>5</sup>, Jarque I.<sup>6</sup>, Palomera L.<sup>7</sup>, De Arriba F.<sup>8</sup>, Bargay J.<sup>9</sup>, García Sanz R.<sup>2</sup>, Besalduch J.<sup>10</sup>, Méndez J.A.<sup>11</sup>, González Y.<sup>12</sup>, Martínez R.B.<sup>13</sup>, Hernández M.T.<sup>14</sup>, Valeri A.<sup>1</sup>, Escalante F.<sup>15</sup>, Blanchard M.J.<sup>16</sup>, Bladé J.<sup>3</sup>, San Miguel J.<sup>17</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>, Lahuerta J.J.<sup>1</sup>

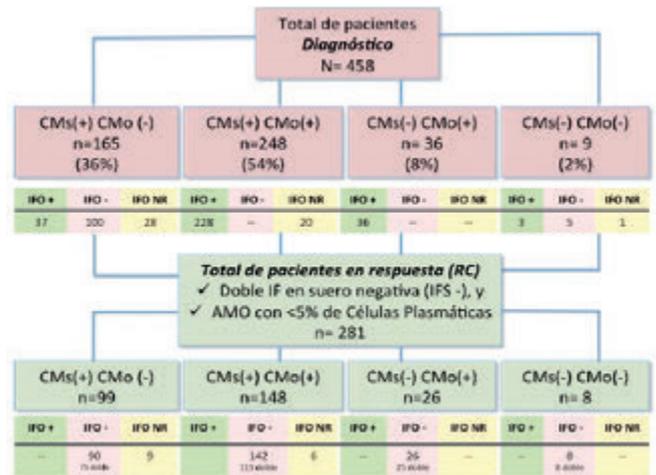
<sup>1</sup>Hospital U 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>3</sup>Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, <sup>4</sup>H. Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, <sup>5</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, <sup>6</sup>Hospital Universitario La Fe, <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, <sup>8</sup>Hospital Morales Meseguer, <sup>9</sup>Hospital Son Llatzer, <sup>10</sup>Hospital Son Espases, <sup>11</sup>Complejo Hospitalario de Ourense, <sup>12</sup>Hospital Josep Trueta Girona, <sup>13</sup>Hospital Universitario San Carlos, <sup>14</sup>Hospital Universitario de Canarias, <sup>15</sup>Complejo Hospitalario de León, <sup>16</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, <sup>17</sup>Clínica Universitaria de Navarra

**Introducción:** En el Mieloma Múltiple los criterios de respuesta vigentes (Kumar, Lancet Oncol 2016), requieren doble determinación negativa de inmunofijación (IF) en suero(S) y en orina(O), además de un estudio de MO con <5% de CP para definir la Respuesta Completa (RC). Evaluamos, en una serie de pacientes en respuesta electroforética (CMs=0g/dL, y CMO=0g/24h) con plasmocitosis <5% y doble determinación de IF negativa en suero, el valor real de la doble negatividad de la IFO.

**Métodos:** Estudiamos un total de 458 pacientes incluidos en el ensayo clínico GEM2012 menos 65, estrechamente monitorizados mediante estudio electroforético y de inmunofijación, tanto en suero como en orina, y en los que para establecer la categoría de RC se disponía de un aspirado de MO (<5% de células plasmáticas) y adicionalmente, análisis de cadenas ligeras libres en suero (FLCs).

**Resultados:** Al diagnóstico, 165/458 (36%) pacientes eran Bence Jones (BJ) negativos (en 100 la IFO era negativa, en 37 IFO positiva y en 28 no se realizó estudio de IFO). De éstos, 99/165 pacientes alcanzaron RC: en 90 casos se confirmó al menos con una determinación de IFO negativa (75 casos doble negativa/15 casos una determinación negativa). En los 9 casos en los que no se disponía de la IFO en el momento de evaluar la RC, la ratio de FLCs era normal (6 no disponían de IFO al diagnóstico, en 2 era negativa y solo en 1 era IFO positiva). Un total de 248/458 (54%) pacientes presentaron CM cuantificable en suero y orina al diagnóstico. De éstos 148/248 pacientes alcanzaron doble determinación negativa de IF en suero. En 142 casos se confirmó IFO negativa (119 casos con doble determinación y 2 casos con determinación única en el momento de alcanzar RC). De los 6 casos en los que no se disponía de la IFO, en 3 la ratio de FLCs fue normal y en los otros 3 la doble negatividad de la IFO se confirmó meses más tarde, por lo que se asumió RC. Solo en dos casos, no se pudo evaluar RC ya que no se disponía de IFO y ambos progresaron en suero y orina respectivamente en ciclos posteriores. Del resto de pacientes, 36/458 (8%) eran MM BJ puros: 26/36 alcanzaron RC, solo en 1 caso no se disponía de la doble negatividad de IFO en el momento de la RC, pero se confirmó negativa meses más tarde. De los 9/458 (2%) pacientes con MM oligosecretor, 8 alcanzaron RC, y todos ellos disponían de doble IFO negativa para evaluar la respuesta.

Tabla 1. Flow-Chart.



CMs: Componente Monoclonal en suero; CMO: Componente Monoclonal en orina; AMO: Aspirado de Médula Ósea; IFO: inmunofijación en orina.

**Conclusiones:** Una determinación única de IFO puede ser suficiente para establecer RC cuando se confirma IFO negativa al diagnóstico y se dispone de datos adicionales que cumplan los criterios de respuesta. La doble determinación negativa de IFO parece ser relevante para establecer RC en casos con CMO cuantificable al diagnóstico. Es fundamental el contexto clínico, el resultado de otras pruebas complementarias y la evolución clínica del paciente para valorar adecuadamente la respuesta.

**PC-018**

**RATIOS HEVYLITE COMO MARCADORES DE PROFUNDIDAD DE RESPUESTA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM)**

Amutio Diez E.<sup>1</sup>, Barbosa N.<sup>2</sup>, Arambarri Uruñuela S.<sup>1</sup>, Perez Garay R., Lopez Urrutia A., Garcia Ruiz J.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IIS Biocruces. Hospital Universitario Cruces, <sup>2</sup>Binding Site Group

**Introducción:** La respuesta al tratamiento en MM es altamente variable; conocer la profundidad de respuesta es esencial a nivel pronóstico. Las guías internacionales recomiendan el uso de la electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación (IFx) y nefelo/turbidimetría para la cuantificación del componente monoclonal (CM) y la asignación de los grados de respuesta. En este trabajo, se compara el uso de las ratios IgGK/IgGL y IgAK/IgAL con los parámetros convencionales en la evaluación de la respuesta con el objetivo de evaluar las ventajas y las limitaciones de esta nueva prueba.

**Métodos:** Estudio retrospectivo con 47 pacientes (pac) diagnosticados de MM (22 IgGK, 13 IgGL, 5 IgAK y 7 IgAL) con una mediana de edad de 65 (45-79) años y con una mediana de seguimiento 24 meses (2-54). Los pares cadena pesada/cadena ligera se determinaron con el ensayo Hevylite en un analizador SPAplus. Los rangos de normalidad para los parámetros informados por Hevylite fueran los recomendados por la casa comercial. Hemos estudiado el tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT – Time To Next Therapy-) según la respuesta obtenida con los criterios del IMWG (grupo 1), asumiendo la RC como IFx negativa, o mediante la cuantificación de la variación del CM por Hevylite (iHLC-uHLC) (grupo 2) y asumiendo RC como normalización del ratio Hevylite. El TTNT, calculado desde el final de la línea de tratamiento hasta el inicio de la siguiente, se estimó por Kaplan-Meier y la diferencia entre grupos a través de prueba log-rank.

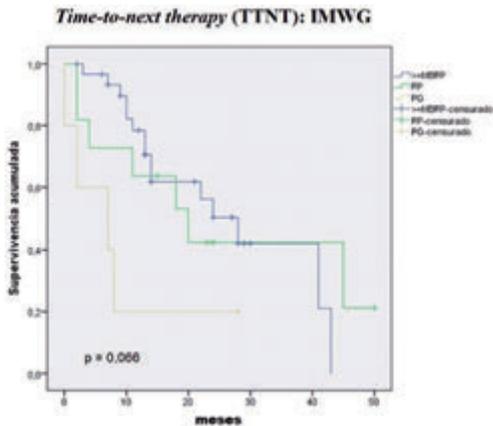


Figura 1.

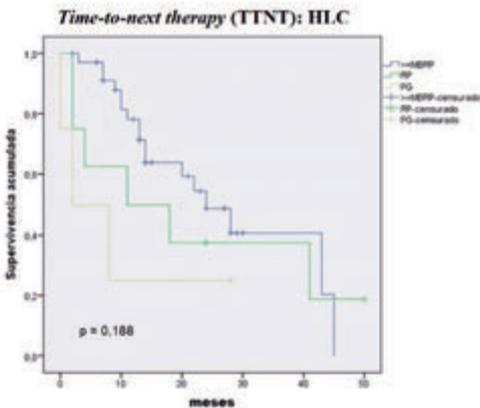


Figura 2.

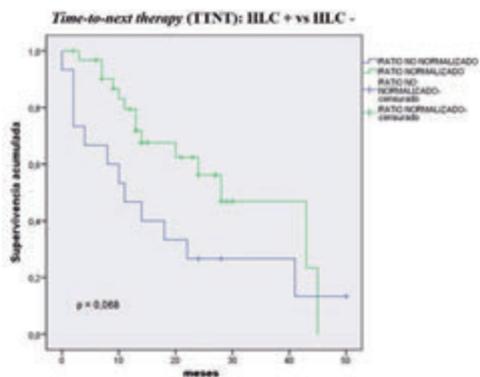


Figura 3.

**Resultados:** Las respuestas al tratamiento se evaluaron al final de la 1ª línea en 37 pac (79%) y al final de la 2ª línea en 10 pac (21%); 31 p (66%),

estaban en  $\geq$ MBRP, 15 (32%) en  $\leq$ RP y 1 (2%) en REC por criterios del IMWG. El TTNT calculado para el grupo 1 y para el grupo 2 se presenta en las Figuras 1 y 2, respectivamente observándose una discriminación semejante en ambos casos. Se ha estudiado también el valor pronóstico de la normalización del ratio HLC para medir profundidad de respuesta de forma independiente. Los pac que no normalizan el ratio HLC presentan una tendencia a un menor TTNT (11 meses, 95%CI 3-19 vs 28 meses, 95%CI 14-41,  $p=0,068$ , Figura 3). Además, aquellos pac que presentan simultáneamente los ratios Hevylite y Freelite alterados tienden a necesitar tratamiento mucho antes (4 meses, 95%CI 0-10 vs 28 meses; 95%CI 17-39,  $p=0,008$ )

**Conclusiones:** Los hallazgos presentados indican que el ensayo HLC presenta potencial para identificar respuesta al tratamiento, la recaída temprana y ayudar en el reconocimiento de la enfermedad residual mínima sérica en conjunto con el ensayo de cadenas ligeras libres en pacientes con MM.

**PC-019**

**VALOR DE LA DETERMINACIÓN DE LAS CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO COMO PREDICTOR DE RESPUESTA PRECOZ AL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

Vallejo Luna K.<sup>1</sup>, Arenas Santos P.<sup>2</sup>, Dieli Crimi R.<sup>3</sup>, Hernández González M.<sup>3</sup>, Junquera Botas M.<sup>2</sup>, Gironella Mesa M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vall d' Hebron Institut d' Oncologia, <sup>2</sup>Departamento de Hematología, Hospital Universitari Vall d' Hebron, <sup>3</sup>Departamento de Inmunología, Hospital Universitari Vall d' Hebron

**Introducción:** La determinación de los niveles de cadenas ligeras libres en suero (CLLs) es una herramienta que se utiliza para el seguimiento de pacientes con amiloidosis, mieloma múltiple (MM) oligosecretor y no secretor. Aún no se ha esclarecido el potencial de las CLLs y no existe un consenso en la periodicidad de la monitorización en los pacientes con MM sobre todo en los productores de inmunoglobulinas completas.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de MM en el Hospital Universitario Vall d Hebron entre enero del 2011 y abril del 2017. Fueron incluidos aquellos pacientes tratados en primera línea con un esquema basado en bortezomib. Se analizaron los pacientes candidatos a autotrasplante y los no candidatos. En el primer grupo se determinaron las CLLs al diagnóstico, al segundo ciclo de tratamiento y al final del mismo. En los pacientes no candidatos a autotrasplante se determinó el valor de las CLLs tras el ciclo 3 y tras el ciclo 4. Para ello, se utilizó el ensayo nefelométrico Freelite® (The Binding Site). Se determinó el valor predictivo de las CLLs sobre la respuesta obtenida al final del tratamiento en ambos grupos utilizando el test Chi cuadrado de Fisher.

**Resultados:** En este estudio se incluyeron 79 pacientes con MM tratados con esquemas que incluían Bortezomib. 25 pacientes eran candidatos a autotrasplante y 54 no lo eran y la mediana de edad fue de 59 y 78 años, respectivamente con un ligero predominio de mujeres (56%). La inmunoglobulina involucrada fue IgG en un 66%, IgA en un 21%, CL kappa en un 7%, CL lambda en un 5%, IgM e IgD en 1,26% y el mieloma múltiple oligosecretor se objetivó únicamente en tres pacientes (3.8%). Un 34% eran estadio clínico ISS III. La LDH se encontraba elevada en un 20.5%. En el grupo de los pacientes candidatos a trasplante, se encontró que la fracción kappa era la involucrada en el 54.2% y en los no candidatos en el 67.2%. En ninguno de los grupos se encontró una asociación entre el cociente de cadenas ligeras y la respuesta al finalizar la primera línea de tratamiento. En el grupo de pacientes candidatos a TPH, el 54.2% normalizó los valores de la CL involucrada a los dos ciclos y este subgrupo se asoció a una respuesta mayor o igual a una muy buena respuesta parcial (VGPR) ( $p < 0.031$ ). En el grupo de pacientes no candidatos a TPH el 27.7% mostró normalización de la cadena involucrada tras el 3er ciclo y un 34.3% tras el 4o ciclo, asociándose a una respuesta  $\geq$  VGPR ( $p 0.042$ ,  $p 0.034$ , respectivamente).

**Conclusiones:** En pacientes con MM, la determinación de las CLLs puede servir de herramienta cuantitativa para evaluar de forma precoz la respuesta a tratamientos basados en bortezomib y decidir la continuidad o cambio de la estrategia terapéutica de una forma temprana. Estudios prospectivos serán necesarios para corroborar este resultado en un futuro.

**PC-020**

**EXPERIENCIA CON VTD COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN AL TRASPLANTE EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO**

González Fernández A.<sup>1</sup>, Cabrera Ruiz F.J.<sup>1</sup>, Revelles Peñas M.<sup>1</sup>, García Fortes M.<sup>1</sup>, Ruiz Arredondo J.J.<sup>1</sup>, Heiniger Mazo A.I.<sup>2</sup>, García Sánchez R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, <sup>2</sup>Hospital Regional Universitario, Málaga

**Introducción:** El tratamiento de inducción, basado la combinación de 3 drogas que incluyan bortezomib y dexametasona asociados a un agente inmunomodulador, como la talidomida, es actualmente el estándar de tratamiento previo al TAPH en pacientes jóvenes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y toxicidad del esquema de inducción con VTD (Bortezomib, talidomida y dexametasona) seguido de TAPH y consolidación en nuestro centro.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio 35 pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TAPH que recibieron como esquema de inducción VTD. El esquema de tratamiento de inducción consistió en la administración de 6 ciclos 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.

Tabla 1.

Características de los pacientes	Número de pacientes (%)
Hombre/Mujer	17(49)/18(51)
Mediana de edad	56 años (41-68)
IgG/IgA/Cadenas ligeras/otros	19 (54)/9(26)/5 (14)/2(6)
ISS I/II/III	6 (17)/12 (34)/17(49)
Enfermedad extramedular	10 (29)
Alto riesgo citogenético (FISH)	5 (14)
Eficacia	Número de pacientes (%)
Respuesta post-inducción (N=35)	
RC	16 (46)
VGPR	5 (14)
RP	10 (29)
Progresión	4 (11)
Respuesta post-trasplante (día +100) (N=22)	
RC	15 (68)
VGPR	4 (18)
RP	3 (14)
Progresión tras TAPH	10(45)

**Resultados:** Desde julio de 2011 a febrero de 2017 se incluyeron 35 pacientes (mediana de edad 56 años, hombres 17, mujeres 18). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. El 77% de los pacientes llegaron a completar 6 ciclos de inducción, (mediana de ciclos recibidos 6, rango 1-7) siendo la mediana de dosis acumulada de bortezomib de 50.4 mg. En cuanto a talidomida, la mediana de dosis recibida fue 100 mg/día. La tasa de respuestas tras la terapia de inducción y tras el TAPH se detalla en la tabla 1. En cuanto a los efectos adversos del tratamiento, 18 pacientes (51%) presentaron neuropatía periférica (20% grado 1, 23% grado 2 y 9% grado 3), toxicidad gastrointestinal en 4 pacientes (26%) siendo grado ≥3 el 3%. Asimismo 8 pacientes presentaron toxicidad hematológica, 6 pacientes sufrieron anemia (2 grado 1 y 4 grado 2), 4 pacientes presentaron neutropenia (1 grado ≥3) y no hubo ningún caso de trombopenia grado 3-4. Como consecuencia de esta toxicidad el 34% de los pacientes requirió ajuste de dosis de bortezomib y un 54% de talidomida. Cinco pacientes discontinuaron el tratamiento, 2 de ellos por progresión, 2 por toxicidad y uno voluntariamente. Tras una mediana de seguimiento de 26 meses (rango 1-56) han progresado 14 pacientes, 4 de ellos (11%) antes del TAPH y 10 pacientes post-trasplante siendo la mediana de supervivencia libre de progresión de 23 meses y la mediana de supervivencia global de 26 meses.

**Conclusiones:** Nuestro estudio muestra que la inducción con VTD resulta en una alta tasa de RC que mejora tras el TAPH que se traduce en una prolongada SLP y SG, siendo además un esquema seguro. Todo esto apoya el uso de VTD como gold estándar de tratamiento de inducción en pacientes con MM candidatos a TAPH.

**PC-021**

**ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE MAYORES DE 65 AÑOS CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE SANGRE PERIFÉRICA VERSUS NO CANDIDATOS**

Cejalvo M.J.<sup>1</sup>, Romero S.<sup>2</sup>, Pedreño M.<sup>1</sup>, Perla A.<sup>2</sup>, Jarque I.<sup>2</sup>, Ribas P.<sup>1</sup>, Amao M.<sup>2</sup>, Andreu R.<sup>2</sup>, Legarda M.<sup>1</sup>, Domínguez E.<sup>2</sup>, Rubio L.<sup>1</sup>, Saval A.<sup>1</sup>, De la Rubia J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, <sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es el prototipo de las gammopatías monoclonales siendo la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia. La edad media de los pacientes al diagnóstico es de 69 años y sólo un 15% de los casos tiene menos de 50 años. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se considera parte del tratamiento estándar en pacientes con MM de nuevo diagnóstico de hasta 65 años de edad. La información de la eficacia y seguridad del TAPH en pacientes con MM y de más de 65 años es limitada.

**Objetivos:** Analizar el impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG) del TAPH como tratamiento de primera línea en pacientes con MM con edades comprendidas entre 65 y 70 años y compararla con un población de pacientes del mismo grupo de edad que no recibieron TAPH.

**Métodos:** En el estudio se incluyeron todos los pacientes con MM de nuevo diagnóstico con edades entre 65-70 años y que recibieron tratamiento de primera línea, detectados entre los años 2010 y 2016 en dos centros hospitalarios.

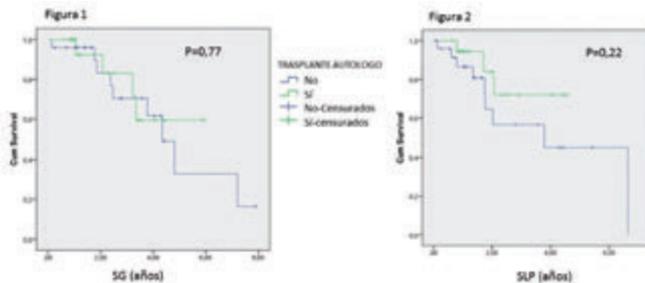


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla. Características principales	No Candidatos	Candidatos	P
Característica	37 (62)	22 (38)	
Edad (extremos)	68 (65-70)	67 (65-70)	
Hombres, N (%)	25 (67,6)	15 (68,2)	
Insuficiencia renal, N (%)	11 (35,1)	5 (22,7)	0,03
Plasmocitomas extramedulares, N (%)	1 (2,7)	5 (22,7)	
Esquemas de inducción, N (%)			
Basados en inmunomoduladores	4 (10,8)	-	
Basados en bortezomib	18 (48,6)	Dobletes 5 (22,7); Tripletes 14 (63,6)	
Otros	1 (2,7)	2 (9,1)	
Acondicionamiento, N (%)			
Melfalan	-	17 (77)	
Busulfan y melfalan	-	5 (23)	

**Resultados:** En total se incluyeron 59 pacientes, 37 que no recibieron un TAPH y 22 en los que se efectuó el TAPH. La mediana de edad (rango) al diagnóstico fue de 67,33 años (65,03-69,84) y el 67,8% eran varones. El tipo de cadena pesada más frecuente fue la IgG y, 18 (30,5%) de los pacientes estaban en un estadio ISS III. En conjunto, había una mayor incidencia de pacientes con insuficiencia renal (creatinina >2 mg/dL) al diagnóstico entre los que no recibieron un TAPH (35,1% vs 22,7%, P=0,03), siendo el resto de características basales similares entre ambos grupos (ver Tabla). Los pacientes trasplantados recibieron esquemas de inducción basados en bortezomib como doblete (23%) o formando parte de un triplete (64%) y los pacientes no trasplantados recibieron esquemas de inducción basados en bortezomib (49%), e inmunomoduladores (11%). Entre los pacientes trasplantados, la mediana (extremos) de tiempo entre el inicio de la inducción y el TAPH fue de 7 meses (4-10). En cuanto a la seguridad del TAPH, no se observó ninguna mortalidad asociada al procedimiento. Con una mediana de seguimiento de 6 años, la mediana de SLP no se ha alcanzado en los pacientes trasplantados y

es de 3,78 años (IC95% 1,4-6,1) en los no trasplantados ( $P=0,2$ ). La mediana de SG no ha sido alcanzada y es de 4,3 años (IC95% 3,3-5,4), en el grupo de pacientes trasplantados y no trasplantados, respectivamente ( $P=0,8$ ). Ver figuras 1 y 2.

**Conclusiones:** El TAPH puede considerarse un procedimiento seguro y efectivo como tratamiento de primera línea en pacientes con MM de hasta 70 años de edad.

## PC-022

### EVALUACIÓN DE LA FRAGILIDAD EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Gonzalez Calle V., Sobejano E., Higuero V., Presa D., Ocio E., Puig N., Gutierrez N., Garcia Sanz R., Mateos M.V.

Hospital Clínico De Salamanca

**Introducción:** La supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple (MM) no candidatos a trasplante (NCT) ha mejorado significativamente con la introducción de nuevos fármacos. Sin embargo, la mediana de supervivencia global (SG) no supera globalmente los 5 años y se trata de una población heterogénea que incluye pacientes con un estado general bueno y pacientes frágiles. La identificación de un estado de fragilidad objetivo permitiría individualizar el tratamiento, mejorar la calidad de vida y la supervivencia. El objetivo del trabajo fue investigar si la presencia de variables dependientes de enfermedad y del paciente predicen supervivencia libre de progresión (SLP) y SG en pacientes con MM de nuevo diagnóstico NCT.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con MM NCT retrospectivamente, diagnosticados, tratados y seguidos en el Hospital Universitario de Salamanca entre enero de 2005 y noviembre de 2016. Se recogieron al diagnóstico: edad, LDH, ECOG, ISS, alteraciones citogenéticas de alto riesgo (CTG AR), comorbilidades (escala de Charlson), tratamiento inducción y respuesta.

**Resultados:** 85 pacientes fueron incluidos en el análisis, con una mediana de edad al diagnóstico de 74 años (rango: 66-91). En el momento del diagnóstico 30 (35,3%) pacientes tenían un ISS III; 10 (11,8%) ECOG  $\geq 3$ ; 15 (17,6%) pacientes CTG AR; 53 (62,4%) presentaron comorbilidades y de ellos, 25 (29,4%) dos o más comorbilidades. Con una mediana de seguimiento de 36,7 meses (m) (rango: 1,4-124,6), la mediana de SLP en la serie fue de 34,6 m (IC 95%: 25,6-43,5), y la de OS fue de 63,9 m (IC 95% 42,1-85,8). En el análisis univariante se identificaron ISS III, ECOG  $\geq 3$ , edad  $\geq 75$  años, CTG AR y  $\geq 2$  comorbilidades asociadas a una mediana de SLP significativamente menor (13,4; 13,5; 20,4; 18,1; 18,9 m; respectivamente,  $p < 0,05$ ), y a una mediana de SG menor (25,9; 20,4; 34,8; 40; 20,4 m; respectivamente). Estas variables fueron incorporadas en un score donde se adjudicó 1 punto por cada variable presente al diagnóstico (ISS III, ECOG  $\geq 3$ , edad  $\geq 75$  años, CTG AR y  $\geq 2$  comorbilidades). Los pacientes con score 1, presentaron una mediana de SLP significativamente más prolongada, 55 m, en comparación con los grupos con score de 2, 3 o  $\geq 4$  (29 m, 18 m, 9 m) y una mediana de SG de 114,5; 84,1; 18,9 y 9,5 m, respectivamente.

**Conclusiones:** La presencia de ISS III, ECOG  $\geq 3$ , edad  $\geq 75$  años, CTG AR y  $\geq 2$  comorbilidades al diagnóstico en pacientes con MM NCT se asoció significativamente con inferior SLP y SG. La evaluación de estas variables de forma conjunta en un score de fragilidad permitió identificar 4 grupos con distinto riesgo de SLP y SG. Dicho score, si fuese validado en un estudio prospectivo e independiente, permitiría su uso en la práctica clínica de forma sencilla y rápida y así distinguir a los pacientes *fit* de los frágiles, para establecer una estrategia de tratamiento individualizada.

## PC-023

### MIELOMA MÚLTIPLE CON AMILOIDOSIS ASOCIADA. UNA COMORBILIDAD POCO FRECUENTE CON GRAN IMPACTO PRONÓSTICO

Ríos Tamayo R.<sup>1</sup>, Sánchez Rodríguez D.<sup>2</sup>, Clavero Sánchez M.E.<sup>1</sup>, Rivera Ginés A.B.<sup>1</sup>, Rodríguez Ruiz T.<sup>1</sup>, García de Beas Silva J.L.<sup>1</sup>, Hernández Mohedo F.<sup>1</sup>, Sainz Pérez J.<sup>1</sup>, Moatassim de la Torre Y.<sup>3</sup>, García Fernández J.R.<sup>4</sup>, Jurado Chacón M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H.U. Virgen de las Nieves. Granada, <sup>2</sup>FIBAO. Granada, <sup>3</sup>Hospital Santa Ana. Motril (Granada), <sup>4</sup>Hospital de Baza. Baza (Granada)

**Introducción:** La comorbilidad en el mieloma múltiple (MM) representa

un nivel más de heterogeneidad en los resultados, que alcanza su máxima expresión en los pacientes de la vida real incluidos en registros de base poblacional. Existen comorbilidades muy frecuentes como la hipertensión arterial con escaso impacto pronóstico y otras muy poco frecuentes con alto impacto. La presencia de amiloidosis (AM) en el momento del diagnóstico del MM se asocia generalmente a peor pronóstico. El objetivo de este estudio es analizar el impacto pronóstico de la asociación MM&AM en nuestro registro de base poblacional de MM.

**Pacientes y métodos:** Desde enero 1993 a mayo 2017 todos los pacientes diagnosticados de MM en nuestro centro han sido incluidos de forma prospectiva en nuestro registro de base poblacional y han sido analizados de forma sistemática para las 20 comorbilidades consideradas más relevantes (Ríos-Tamayo R et al, 2015). Hemos analizado los pacientes con/sin AM asociada a MM y comparado los resultados en términos de supervivencia global (SG). Así mismo hemos medido la relación de la AM con otras comorbilidades de interés pronóstico como la cardiopatía (CAR) y la insuficiencia renal (IR).

**Resultados:** 620 pacientes han sido incluidos en el registro de MM en el período de estudio, de los cuales 514 (82,9%) cuentan con un análisis completo de comorbilidad. En 12 pacientes (2,3%) se demostró AM asociada a MM. El tipo de AM fue primaria (AL=5), secundaria (AA=4), indeterminada (I=3). La presencia de CAR en los pacientes MM sin AM fue 20,1% vs 50% en el grupo de MM&AM ( $p=0,012$ ). El nivel medio de creatinina sérica fue 2,02 vs 3,08 mg/dL respectivamente ( $p=0,218$ ). Las medianas de SG fueron 37,7 (31,3-44) vs 18,6 meses (10,4-26,8) ( $p=0,07$ ) para los pacientes sin vs con AM, respectivamente. La mediana de SG según el tipo de AM fue 28,1(AL), 13,1 (I) y 2,7 meses (AA) respectivamente ( $p=0,644$ ). No existen diferencias significativas en el retraso diagnóstico en ambos grupos (5,9 vs 7 meses;  $p=0,66$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con MM y AM asociada suponen sólo aproximadamente el 2,3% del total, pero presentan una tendencia a una supervivencia más corta, que es especialmente notoria en la AA. El mal pronóstico de estos pacientes se debe en parte a la mayor incidencia de CAR y a una tendencia a presentar IR más severa.

## PC-024

### AMILOIDOSIS (AL): EXPERIENCIA REAL DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN 7 CENTROS

Infante M.S.<sup>1</sup>, Zafra D.<sup>2</sup>, Encinas C.<sup>3</sup>, Iñigo B.<sup>4</sup>, Roldán A.<sup>5</sup>, Guillén H.<sup>6</sup>, Alegre A.<sup>7</sup>, Hernandez Rivas J.A.<sup>1</sup>, Lahuerta J.J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Infanta Leonor, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>3</sup>Hospital Gregorio Marañón, <sup>4</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>5</sup>Hospital Infanta Sofia, <sup>6</sup>Hospital de Guadalajara, <sup>7</sup>Hospital de la Princesa

**Introducción:** La amiloidosis AL constituye un reto, por las dificultades debidas a su diagnóstico y tratamiento. Las manifestaciones clínicas heterogéneas y la dificultad de aislar el acúmulo de amiloide en los tejidos afectados en ocasiones retrasan el diagnóstico. En el momento actual no hay consenso acerca del tratamiento y se utilizan esquemas propios del mieloma múltiple, con más toxicidad y menores respuestas en los pacientes con AL. El pronóstico es malo y depende en gran medida de la afectación cardíaca en el momento del diagnóstico. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es el tratamiento de elección. En pacientes no candidatos se utilizan combinaciones con inhibidores del proteosoma o/y inmunomoduladores (IMiDs), con supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) limitadas.

**Pacientes y Métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes consecutivos diagnosticados de AL en 7 centros de la Comunidad de Madrid y del Hospital de Guadalajara entre 2008 y 2014. Estudio descriptivo de las características clínicas y biológicas y de las complicaciones durante el seguimiento y estudio de supervivencia.

**Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes (56%, mujeres) con una mediana de edad al diagnóstico de 68 años (rango, 48-80). ECOG 1. En la Tabla 1 se exponen las características analíticas y clínicas al diagnóstico: los principales motivos de consulta fueron proteinuria (69%), insuficiencia cardíaca (49%), disautonomía y alteraciones gastrointestinales (49%). Se obtuvieron datos de pro-BNP o/y troponina T en 19 pacientes, de los que solo 8/19 (42%) presentaron resultados normales. Excepto 2 pacientes, todos presentaban un pico monoclonal medible por inmunofijación: el 66% presentaba cadena ligera lambda. La mediana de infiltración medular por células plasmáticas fue de 16%. Los esquemas administrados fueron: 4 LenCyDex, 2 LenDex, 7 VDex, 3 VCDex, 3 CyborDex, 2 V-

Melfalán-dex, 1 LenDex-Melfalán, 1 Len-Melfalán. La mediana de ciclos administrados fue 7 (rango, 1-26). En 7/23 enfermos (30%) se redujo la dosis por toxicidad. En 7/23 (20%) pacientes se realizó TASPE: en 5 se alcanzó respuesta hematológica estricta y de órgano y siguen vivos, 2 han fallecido (1 recaída tardía postTASPE, 1 parada cardiaca postTASPE). De los 16/23 pacientes no candidatos a TASPE: 4 presentan enfermedad estable y 9 progresaron tras haber conseguido algún tipo de respuesta; se han administrado nuevas líneas de tratamiento con IMiDs, bortezo-mib o nuevos fármacos como carfilzomib o daratumumab. En el momento del análisis 6/16 pacientes habían fallecido, en todos los casos debido a progresión de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 41 meses (rango, 1-100) no se ha alcanzado la mediana de SLP y la de la SG se sitúa en 32 meses.

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

Variable	N pacientes 23
Edad media	68 (48-82)
Sexo	13 F/10 H
Promedio	
LDH	278 U/L
B2microglobulina	6 mg/L
Fosfatasa Alcalina	97 U/L
Déficit factor X	2
Estadio de afectación cardiaca score Mayo	
I	6
II	2
III	6
Nº órganos afectados	
1	6
2	11
3	5
4	1
Respuesta hematológica	
Completa	7
Muy buena respuesta parcial	4
Respuesta parcial	3
No respuesta	9
Respuesta orgánica*	11/23
Toxicidades durante los ciclos	
- Mielotoxicidad	3
- Neuropatía	2
- Tromboembolismo	1
- Infecciones	2
Tromboprofilaxis administrada	
HBPM	6
ANTIAGREGANTE	8

\*Revised consensus criteria for amyloidosis involvement from XII International symposium on Amyloidosis: Gertz M and Merlini G. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A Consensus opinion from the 10th International symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005 79:319-328.

**Conclusiones:** En esta serie de pacientes con AL tratados en vida real, no se han observado diferencias respecto a lo descrito previamente, aunque la SG supera ligeramente la descrita (24 meses), probablemente por el efecto de los nuevos fármacos en el control de la enfermedad. Los tratamientos administrados fueron heterogéneos, lo que contribuye a resaltar la necesidad de una mayor cantidad de ensayos clínicos en el tratamiento de esta enfermedad para lo que no existe un estándar establecido.

## PC-025

### MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS NO HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Moya Arnao M.<sup>1</sup>, Cabañas Perianes V.<sup>1</sup>, Pérez López R.<sup>1</sup>, Moreno Belmonte MJ.<sup>1</sup>, Martínez Marin A.<sup>1</sup>, Fernández Poveda E.<sup>1</sup>, Navarro Almenzar B.<sup>1</sup>, Salido Fiérez E.<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M.<sup>1</sup>, Labbadia F.<sup>1</sup>, Cerezo Manchado J.J.<sup>1</sup>, García Hernández A.M.<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M.<sup>1</sup>, Martínez García A.B.<sup>2</sup>, Melero Amor A.<sup>3</sup>, García Candel E.<sup>1</sup>, Moraleda Jiménez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, <sup>3</sup>Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor

**Introducción:** Durante años el tratamiento con lenalidomida-dexametasona (Ld) ha constituido el estándar de tratamiento del Mieloma Múltiple Refractario/Recaída (MMRR). El tratamiento con Ld en MMRR que presentan respuesta se debe mantener hasta progresión o efectos adversos

no tolerables. Los datos sugieren que dosis plenas de lenalidomida presentan mayor eficacia en cuanto a mejoría de la supervivencia libre de progresión (SLP). Entre las posibles medidas para optimizar la respuesta a Ld podrían incluir el mantenimiento en pacientes con respuesta y optimizar el manejo de los efectos adversos (EAs). El objetivo principal del estudio fue determinar la incidencia de dos EAs no hematológicos relacionados con la lenalidomida (eritema y distonía). El objetivo secundario fue evaluar la respuesta del eritema al realizar el cambio de enoxaparina a bempiparina y la respuesta de las distonías tras tratamiento con clonazepam, en lugar del descenso en la dosis de lenalidomida.

**Métodos:** Realizamos un análisis retrospectivo de la cohorte de pacientes con MMRR tratados con Ld en nuestro centro, (L: 25 mg durante 21 días, d: 40 mg los días 1, 8, 15 y 22) en ciclos de 28 días hasta progresión o efectos adversos no tolerables, desde el 2011 hasta el 2016. Todos los pacientes recibieron tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 40 mg diarios subcutáneos) durante los 4 primeros ciclos, con posterior cambio a ácido acetilsalicílico 100mg diarios vía oral. En caso de eritema se sustituyó enoxaparina por bempiparina 7500 anti-Xa UI diarias. La dosis empleada de clonazepam para tratamiento de las distonías fue de 0,5 mg dos veces al día. Los cálculos estadísticos se realizaron con el software SPSS, v.22.

**Tabla 1.**

Características cohorte	
Mediana de edad (rango) — años	70,5 (38-90)
Género (M/F) %	45 / 54
Tipo Mieloma (IgG/IgA/IgD/BJ) %	56 / 23 / 5 / 16
Estadio del MM según el International Staging System — (%)	29 / 37 / 34
Citogenética de mal pronóstico [del(5), t(4;14), t(14;16)]	17
Yes (%)	
Mediana de líneas recibidas (rango)	2 (1-6)
TASPE: previo (Sí/No) %	51,5 / 48,5

**Resultados:** 65 pacientes recibieron Ld en nuestro centro entre 2011 y 2016. Las características basales de la cohorte se muestran en la Tabla 1. El 12,3% de los pacientes presentaron eritema grado 2, estando en tratamiento con enoxaparina y lenalidomida de forma concomitante. Todos los pacientes presentaron resolución del eritema al cambiar de enoxaparina a bempiparina, sin modificaciones en la dosis de lenalidomida. No se requirió tratamiento adyuvante con esteroides ni antihistamínicos. El 23,1% presentó distonías grado 2, que desaparecieron tras tratamiento con clonazepam sin reducción de la dosis de lenalidomida.

**Conclusiones:** El eritema y las distonías son EAs frecuentes de los fármacos inmunomoduladores (IMiDs), en especial de la lenalidomida, provocando la discontinuación del tratamiento y reduciendo su eficacia en los pacientes. Según nuestros datos, el eritema podría estar provocado por un efecto sinérgico entre la lenalidomida y la enoxaparina. El cambio de HBPM puede suponer un mecanismo de optimización de la dosis de lenalidomida precisando de estudios aleatorizados para su confirmación. El clonazepam, una benzodiazepina, es útil para el tratamiento de las distonías asociadas a lenalidomida.

## PC-026

### FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA INFERIOR A 3 AÑOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

Roque A.<sup>1,2</sup>, Cortesão E.<sup>1,2</sup>, Araújo L.F.<sup>1,2</sup>, Espadana A.I.<sup>1</sup>, Sarmiento Ribeiro A.B.<sup>1,2</sup>, Galdes C.<sup>1,2</sup>, Ribeiro L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC); <sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC)

**Introducción:** La consolidación con quimioterapia de alta dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y los fármacos de nueva generación han representado un impacto significativo en la historia natural del mieloma múltiple (MM). Con todo, existe un subgrupo de pacientes que presenta un pronóstico desfavorable, con una

supervivencia global (SG) inferior a 3 años posteriormente al diagnóstico, no estando claras cuáles son las características inherentes a este.

**Métodos:** Procedimos a un análisis de todos los TAPH realizados en pacientes con MM en nuestro centro entre 2007 y 2014.

**Resultados:** En un total de 104 pacientes, 87 (83,7%) tuvieron una SG de  $\geq 3$  años (Long) y 17 (16,3%) una SG  $< 3$  años (Short) posterior al diagnóstico. No fueron encontradas diferencias significativas entre los dos grupos en lo que respecta a características demográficas, clínicas y laboratoriales en el momento del diagnóstico ( $p=NS$ ); en particular la presencia de lesión renal, enfermedad extramedular o ósea en el diagnóstico, así como la existencia de cambios citogenéticos [del(17p) y t(14;16)] o inmunofenotípicos (CD27+;CD28+;CD117-) de pronóstico desfavorable ( $p=NS$ ). Para una mediana de follow-up de 60 meses, la mediana de la SG después del diagnóstico fue de 131,2 meses para la cohorte total y 27 meses para el grupo Short, no siendo alcanzada para el grupo Long. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al tratamiento de primera línea con inhibidor del proteasoma/iMID, respuesta a la primera línea terapéutica o refractariedad a la misma ( $p=NS$ ). Igualmente, el número de terapias previas al TAPH y la existencia de respuesta completa (RC) en el momento del TAPH fue similar en los dos grupos ( $p=NS$ ). Sorprendentemente, el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de MM y el TAPH fue menor en el grupo Short (10,2 vs 12,4 meses,  $p=0,013$ ). El grupo Short presentó una menor porcentaje de RC a los 100 días después del TAPH (5,9 vs 18,4%;  $p=0,003$ ), así como una menor duración de respuesta hasta progresión después del TAPH (14,2 vs 56,3 meses;  $p<0,001$ ).

**Conclusiones:** A pesar del creciente número de factores pronósticos descritos, éstos no se revelaron determinantes en la definición del pronóstico de la cohorte presentada. Este estudio sugiere que el tiempo hasta la realización del TAPH no es aparentemente determinante en la duración y la calidad de la respuesta obtenida, indicando la posible influencia de otros factores. El tiempo que precede a la progresión sintomática muestra más relevancia que la respuesta previa al TAPH, reforzando el concepto de la importancia de la estabilidad y duración de la respuesta.

**PC-027**

**LINFOCITOS B CD27+ Y LINFOCITOS T CD27-, FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

García Torres E., Martínez Losada C., Álvarez Rivas M.A., Serrano Lopez J., Sánchez García J., Herrera Arroyo C.

Hospital Universitario Reina Sofía. Imibic

**Introducción:** El sistema inmune tras el tratamiento del mieloma múltiple (MM) puede estar relacionado con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, se desconoce el perfil inmune en la médula ósea al diagnóstico, así como su relación con variables clínico/biológicas e importancia pronóstica.

**Objetivos:** Analizar el componente inmune en pacientes con patología de células plasmáticas y su relación con las variables clínicas/laboratorio.

**Métodos:** Estudio transversal de 60 pacientes consecutivos con patología de células plasmáticas diagnosticados en nuestro centro desde Junio 2015-Septiembre 2016. Se clasificaron en cuatro grupos: Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), MM quiescente, MM sintomático y MM tratados (MMt). Se determinaron las siguientes poblaciones celulares en médula ósea: linfocitos T (LT) (CD27-/CD27+), B (LB) (CD27-/CD27+), NK y células plasmáticas (CP) (normales CPN y patológicas CPP) mediante citometría de flujo multiparamétrica en FACS-Canto II (Becton.Dickinson) y se correlacionó con las variables clínicas/laboratorio. El análisis de los datos fenotípicos se realizó mediante Software CellQuest, FACSDiva e Infinicyt (Becton-Dickinson).

**Resultados:** Mayor cantidad de LB principalmente LB-CD27+ y NK en pacientes con GMSI que en el resto de los grupos ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ). Relación de poblaciones linfoides y células NK con variables clínicas-laboratorio: Mayor cantidad de LT-CD27- se correlacionó con variables clínicas de peor pronóstico: mayor grado de anemia ( $p<0.05$ ), mayor afectación ósea ( $p<0.05$ ) y componente monoclonal  $\geq 3g/dl$  ( $p<0.05$ ). Por el contrario, una mayor cantidad de LB-CD27+ se asoció con una menor frecuencia de lesiones líticas ( $p<0,05$ ). De forma notable, los pacientes que fallecieron en el primer trimestre tras el diagnóstico presentaban cifras más elevadas de LT-CD27-, mientras que los pacientes que sobrevivieron presentaban cifras más elevadas de LB ( $p=0.07$ ), especialmente LB-CD27+ ( $p<0.05$ ). El grupo de pacientes con MM tratados y EMR+ tenían un mayor número de LT-CD27 ( $p=0,08$ ) que los pacientes con

EMR-. El alcanzar una respuesta parcial (RP) también se relacionó con mayor número de LT-CD27- ( $p=0,026$ ) que los pacientes con respuesta completa (RC) o muy buena respuesta parcial (MBRP). No se encontró asociación estadística entre las diferentes poblaciones analizadas y los niveles de LDH, B2 microglobulina, albúmina y creatinina

**Conclusiones:** En nuestro estudio el perfil inmune de la médula ósea en pacientes con MM al diagnóstico se correlaciona con las diferentes variables clínico/biológicas, encontrando que los LT-CD27- pueden asociarse con factores de peor pronóstico. Los pacientes con GMSI y MM que alcanzaron RC estricta presentaban un mejor perfil inmunológico, caracterizado por un aumento de LB-CD27+. El estudio de biomarcadores inmunológicos podría proporcionar un nuevo enfoque para la comprensión de los mecanismos de disfunción inmune en MM, así como para establecer nuevos scores pronósticos y objetivos terapéuticos.

**PC-028**

**IMWG 14: CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO EN MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO (NDMM): ESTADÍSTICA POBLACIONAL**

Ballina B., Martínez Robles V., Cerdá S., Fuertes M., De Las Heras N., Gonzalez P., Villalobos L., Rodríguez García J.A., Escalante F.

Hospital De León

**Introducción:** Los criterios diagnósticos para el mieloma múltiple sintomático (MMs) publicados en 2003 por el International Myeloma Working Group (IMWG 03) se definían por la infiltración de médula ósea por células plasmáticas clonales (CPMO) en cualquier porcentaje y / o la presencia de un componente monoclonal de cualquier cantidad junto con la presencia de signos o síntomas de daño orgánico (CRAB) atribuibles a la proliferación de células plasmáticas. Estos criterios no habían cambiado hasta la revisión realizada por la IMWG a finales de 2014 (IMWG 14) (tabla 1), que proponían: una condición histológica inicial ( $> 10\%$  CPMO o la demostración de un Plasmacitoma) como condición indispensable para el diagnóstico junto con la redefinición de criterios CRAB y nuevos marcadores biológicos de rápida progresión a "MM sintomático clásico".

Tabla 1.

	IMWG '03	IMWG '14
<b>CALCIO</b>	Ca (s) $>0.25$ mmol/L ( $>1$ mg/dL) del LSN o $>2.75$ mmol/L ( $>11$ mg/dL)	
<b>FUNCIÓN RENAL</b>	Cr (s) $> 177$ $\mu$ mol/L ( $>2$ mg/dL)	CrCl $<40$ ml/min (o criterio IMWG 03)
<b>ANEMIA</b>	Hb $< 100$ g/L o 20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad	
<b>LESIONES ÓSEAS</b>	Una o más lesiones líticas en Rx esquelética	Una o más lesiones líticas en Rx esquelética O en CT or PET-CT ( $\geq 5$ mm)
<b>OTROS CRITERIOS</b>	Hiperviscosidad Amiloidosis Infecciones Bacterianas de Repetición ( $\geq 2$ episodios en 1 año)	X
<b>MARCADORES BIOLÓGICOS</b>	X	CPMO $\geq 60\%$ FLC-ratio $>100$ $> 1$ lesión focal en Resonancia ( $\geq 5$ mm)

Tabla 1. Criterios Diagnósticos IMWG '03 vs '14

**Métodos:** Hemos realizado un análisis retrospectivo con todos los nuevos casos de MM diagnosticados a partir de diciembre de 2014 (tras la publicación de los nuevos criterios) hasta noviembre de 2016 (2 años). 48 pacientes fueron diagnosticados de MM. 24 eran varones y 24 mujeres. La edad mediana al diagnóstico fue de 74 años (55-87), 8 eran menores de 65 años ( $<65$ ) y 40 de 65 años ( $>65$ ). 3 fueron diagnosticados después de la biopsia de plasmocitomas. Ninguno de ellos ruvo infiltración de médula ósea (BM), pero sí afectación multitópica en la PET-CT. 7 de estos NDMM cumplían criterios de MM quiescente (MMq). Todos estos pacientes completaron el estudio con pruebas de figura más sensibles que la radiología convencional (MRI y / o PET-CT). 2 de estos sMM tenían menos de 65 años de edad y se incluyeron en un ensayo clínico. Los otros 5 eran mayores de 65 años y después de una mediana de 16 meses de seguimiento ninguno cumplía criterios para iniciar el trata-

miento. De los 41 pacientes que comenzaron el tratamiento, 9 de ellos cumplían alguno de los nuevos criterios, el resto tenía criterios CRAB. De esos 9 pacientes: 6 pacientes fueron diagnosticados tras la realización de PET-CT (3 con diagnóstico inicial de plasmocitoma solitario), 2 por la ratio de FLC y el último con una infiltración de CPMO >60%, figura RM compatible y criterios de ratio de FLC. (tabla 2).

Resultados:

Tabla 2.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
CRAB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FLC	-	-	-	-	-	-	+	+	+
BMPC	-	-	-	-	-	-	-	-	+
PET-CT/MRI	+	+	+	+	+	+	-	-	+

Tabla 2. Descripción de pacientes NDMM y criterios diagnósticos IMWG 14

**Conclusiones:** Hay pocos análisis estadísticos de incidencia de pacientes con NDMM y estos criterios de tratamiento. En este análisis (retrospectivo-2 años/único centro) muestra un porcentaje de pacientes (22%) superior al esperado respecto al esperado. Una de las hipótesis la utilización de estos nuevos criterios para iniciar el tratamiento fue que el inicio de un tratamiento adecuado y temprano puede mejorar el pronóstico de los pacientes con NDMM sintomático. La población envejecida, como la descrita, puede mejorar su pronóstico con un diagnóstico y tratamiento precoz, antes de que la enfermedad presente síntomas clínicos de "difícil" control (fracturas, insuficiencia renal...). Se deberían realizar estudios comparativos de pacientes con NDMM uniforme y correctamente tratados según criterios IMWG 03 vs "IMWG 14.

#### PC-029

##### VALOR PRONÓSTICO DE LA EMR POR CITOMETRÍA DE FLUJO Y DEL PET/TAC POST-INDUCCIÓN Y/O POST-TRASPLANTE Y DURANTE EL MANTENIMIENTO EN MIELOMA MÚLTIPLE

Alonso R.<sup>1</sup>, Cedena T.<sup>1</sup>, Ríos R.<sup>2</sup>, López Jiménez J.<sup>3</sup>, Sanz A.<sup>3</sup>, Martín F.<sup>3</sup>, Gómez A.<sup>1</sup>, Valeri A.<sup>1</sup>, Jiménez A.<sup>1</sup>, Lahuerta J.J.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, <sup>3</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** El valor de la enfermedad mínima residual (EMR) evaluada por citometría de flujo (CMF) como marcador independiente de pronóstico con impacto directo en la supervivencia está bien establecido en Mieloma Múltiple. Asimismo se ha comprobado que la respuesta metabólica de las lesiones identificadas al diagnóstico con PET/TAC tiene un efecto pronóstico favorable, por lo que recientemente ha sido incorporado como criterio de respuesta. Sin embargo, existen escasos datos acerca del valor pronóstico del empleo complementario de ambas técnicas en la evaluación de la enfermedad residual a nivel medular y extramedular. Del mismo modo, no está bien establecido qué papel juega el tratamiento de mantenimiento en la prolongación de la supervivencia a través de la profundización de la respuesta lograda en inducción.

**Métodos:** Hemos analizado una serie de 81 pacientes procedentes del Hospital 12 Octubre, Hospital Virgen de las Nieves y Hospital Ramón y Cajal tratados con diferentes esquemas de inducción entre los años 2008 y 2016, trasplantados el 74%, y que posteriormente recibieron mantenimiento con Lenalidomida. Se obtuvieron datos acerca de parámetros clínicos, analíticos y biológicos, así como del tratamiento administrado y la evaluación por PET y CMF al diagnóstico, post-trasplante/inducción y en distintos momentos a lo largo del mantenimiento, realizando un análisis estadístico de los resultados con el programa SPSS versión 21.0 (SPSS, Inc., Armonk, NY).

**Resultados:** El 79% de los pacientes iniciaron el mantenimiento con MBRP o RC, teniendo EMR- el 48% de la serie. El 30% tenía PET/TAC+ al inicio del mantenimiento. Tras una media de 21 ciclos de Lenalidomida, el 36,4% de los pacientes que iniciaron el mantenimiento con EMR+ la negativizaron; mientras que el 50% de los pacientes con PET+ obtuvieron respuesta metabólica completa. Analizando conjuntamente los resultados de PET y EMR durante el mantenimiento, se comprueba

una diferencia significativa de supervivencia libre de progresión (SLP) entre aquellos pacientes que alcanzan EMR-PET- frente al resto de grupos (SLP a 4 años 100% vs 27%; p<0,0001) (Fig.1). El número de pacientes EMR-PET- fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con citogenética de riesgo estándar frente al de alto riesgo (65% vs 12,5%; p=0,005); sin embargo, los pacientes con citogenética de alto riesgo EMR-PET- también obtuvieron SLP a 4 años del 100%.

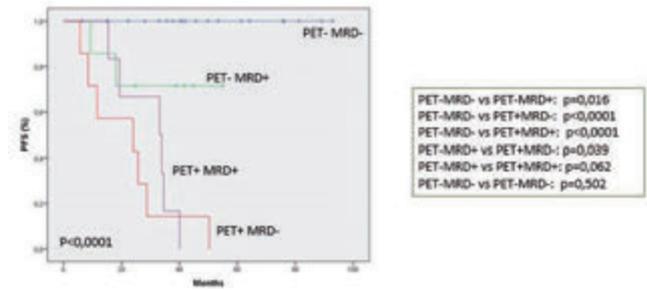


Figura 1. Resultados de Supervivencia Libre de Progresión según estatus de EMR y PET/TAC durante el mantenimiento.

**Conclusiones:** El tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida incrementa el número de pacientes con EMR- y PET/TAC-. Ambas técnicas son complementarias y su combinación permite identificar un subgrupo de pacientes EMR-PET- de muy buen pronóstico, con resultados de SLP significativamente superiores al resto de pacientes.

#### PC-030

##### ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMARIAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE Y SUS FACTORES DE RIESGO

Fernández Caballero M.<sup>1</sup>, Chirlaque M.D.<sup>2</sup>, Salmerón D.<sup>2</sup>, Chen Liang T.H.<sup>1</sup>, Jerez A.<sup>1</sup>, García Malo M.D.<sup>1</sup>, Roldán V.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, De Arriba F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arixaca, Murcia, <sup>2</sup>Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad, IMIB-Arixaca. Universidad de Murcia. Murcia, Spain. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain

**Introducción:** Algunos estudios han sugerido un aumento de incidencia de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) relacionado con el uso de determinados fármacos, sin embargo, este hecho también podría ser consecuencia de un aumento de la población a riesgo condicionado por un aumento en la supervivencia. El objetivo de este estudio ha sido analizar en nuestro medio la incidencia de SNMP en pacientes con MM, compararla con la incidencia en la población general, e identificar posibles factores de riesgo.

**Métodos:** Se han incluido de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de MM en nuestro centro entre 1991 y 2015, registrando antecedentes, terapias recibidas, toxicidad y SNMP. Se ha comparado con los datos del registro poblacional de cáncer de la Región de Murcia mediante la razón de incidencia estandarizada por edad. Para identificar factores de riesgo se ha utilizado regresión de Cox.

**Resultados:** Se han incluido 401 pacientes (47% varones), con una mediana de edad de 66 años (rango 24-90). 30 pacientes (7,5%) tenían antecedente de neoplasia previa al diagnóstico de MM y 2 (0,5%) de forma sincrónica (excluyendo tumores benignos y cáncer de piel localizado no melanoma). Recibieron tratamiento específico de su hemopatía 374 casos (93%) que incluyó: talidomida (16%), lenalidomida <6 meses (14%), lenalidomida 6-18 meses (16%), lenalidomida >18 meses (5%), antraciclinas (37%), melfalán (84%) y bortezomib (62%). Un 44% fue sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos y el 23% recibió radioterapia. A nivel medular presentaron en algún momento toxicidad hematológica grado 3-4 con anemia (36%), trombopenia (20%) y/o neutropenia (30%). Con una mediana de seguimiento de 40 meses (rango 1-293), 21 pacientes (5,2%) desarrollaron SNMP. A nivel hematológico: síndrome mielodisplásico (SMD) (n=9), síndrome mieloproliferativo (SMP) (n=1) y Leucemia aguda (n=2). Las SNMP sólidas fueron: recto (n=2), renal (n=2), gástrico (n=1), colon (n=1), colangiocarcinoma (n=1), pulmón (n=1) y metástasis de origen desconocido (n=1). El intervalo

medio entre el diagnóstico de MM y la SNMP hematológica fue de 49 meses (rango 17-153), y de 23 meses (rango 6-129) para la SNMP sólida. Comparado con la incidencia en población general, el riesgo relativo ha sido significativo para SMD, O/E 9/0,2755; RIE 32,66 (IC 95% 14.81-57.48). En el análisis multivariante, la anemia grado 3-4 se ha asociado al desarrollo de SNMP hematológica (5.45 (1.54-19.28); p=0.008) y el hábito tabáquico tanto a SNMP hematológica (5.12 (1.50-17.39); p=0.009) como al de SNMP sólida 4.24 (1.08-16.59); p=0.038).

**Conclusiones:** Nuestro estudio sugiere que los pacientes con MM presentan mayor riesgo de desarrollar SMD respecto a la población general sin encontrar relación con el tipo de tratamiento antitumoral recibido. La aparición de anemia severa durante el curso del tratamiento se ha asociado con el desarrollo de SNMP hematológica y emerge como factor de riesgo de fallo medular a validar, y el hábito tabáquico al de SNMP hematológica y sólida. Debido a las limitaciones metodológicas al aplicar riesgos poblacionales, se precisan estudios de mayor base poblacional para aportar más evidencias que apoyen estos resultados.

**PC-031**

**EFFECTIVIDAD Y DIFICULTADES DEL ESQUEMA VMP (VELCADE-MELFALAN-PREDNISONA) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE**

Garzon Lopez S.<sup>1</sup>, Gavira R.<sup>2</sup>, Salamanca Cuenca A.<sup>3</sup>, Jimenez Pichardo L.<sup>2</sup>, Verdugo Cabeza de Vaca V.<sup>1</sup>, Martin Chacon E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Jerez. Hematología, <sup>2</sup>Hospital de Jerez. Farmacia, <sup>3</sup>Hospital de Jerez. Hematología

**Introducción:** el esquema VMP es considerado un estándar de tratamiento ampliamente usado en nuestro país para el tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a trasplante. Los estudios pivotaes mostraron un importante incremento en las tasas de respuesta y en la supervivencia frente a MP. Su eficacia se ha relacionado con la dosis administrada. A pesar del cambio a dosis semanales y administración subcutánea, en la práctica diaria puede resultar difícil alcanzar dosis adecuadas, bien por reducciones o abandonos del tratamiento.

**Objetivos:** analizar la efectividad del esquema VMP en la práctica diaria y los porcentajes de reducciones y abandono del tratamiento. Pacientes: Estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de MM no candidatos a trasplante tratados en nuestro centro con el esquema VMP, en cualquiera de sus variantes, desde marzo de 2011 a enero de 2017. Se registraron las variables demográficas, características de la enfermedad, número de ciclos, dosis individual y total de Velcade, causas de reducción y cese, respuesta obtenida, recaída, exitus y necesidad de ulteriores tratamientos.

**Resultados:** un total de 51 pacientes fueron incluidos, con mediana de edad de 78 años (65-92), 54% D-S III, 46, 8 ISS III. En 28 casos se dispuso de estudio genético, que mostró datos de alto riesgo en el 21,4%. En los primeros 6 casos la administración fue IV. La media de ciclos administrado fue 6,1±3, habitualmente con 1 sólo ciclo de inducción. La dosis media administrada de Velcade fue 34,4±16,5mg/m<sup>2</sup>. 22 pacientes (43,1%) precisaron reducir la dosis 1 ó 2 niveles y 29 (56,8%) no pudieron completar el tratamiento previsto. El principal motivo de reducción fue la neuropatía (18 casos) y de discontinuación la neuropatía y debilidad (7 y 10 casos). El 60,7% obtuvieron ≥RP (13,7% RC; 27,4% MBRP; 19,6% RP). La necesidad de reducción de dosis fue más frecuente cuanto mayor edad (23% hasta 75<sup>a</sup>; 48% hasta 85<sup>a</sup>; 57% en mayores 85a). La tasa de respuesta se relacionó de forma significativa con la dosis recibida, así el 95% de los pacientes que recibieron ≥34,4 mg/m<sup>2</sup> obtuvieron ≥RP frente al 64% de los que recibieron dosis inferiores (p=0,01). La SLP en nuestra serie fue 15,37 meses, aunque significativamente mayor en los pacientes que recibieron mayores dosis (23,3 m vs 5,8 m; p<0,001).

**Conclusiones:** VMP es un régimen efectivo en pacientes no candidatos a trasplante con tasas de respuesta del 60,7% y un 13,7% de RC. Un porcentaje importante de pacientes precisan reducir o suspender las dosis y ello conlleva una reducción significativa de la SLP.

**PC-032**

**TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO (NDMM) MAYORES DE 65 AÑOS: COSTE-EFFECTIVIDAD**

Ballina B., Cerdá S., Martínez Robles V., De Las Heras N., Rondón F., González P., Rodríguez García J.A.

Hospital De León

**Introducción:** La elección como candidatos a TAPH en pacientes con NDMM se define en la mayoría de las instituciones por la edad al diagnóstico (generalmente <65a) y no por sus edades biológica o funcional. En la última década el mayor incremento de respuestas y supervivencias se ha visto sobre todo en los pacientes jóvenes, candidatos a mejores esquemas de inducción, muy eficaces y poco tóxicos, junto con un tratamiento de intensificación (quimioterapia a altas dosis-TAPH) que mejoran la profundidad y duración de la respuesta obtenida con la inducción.

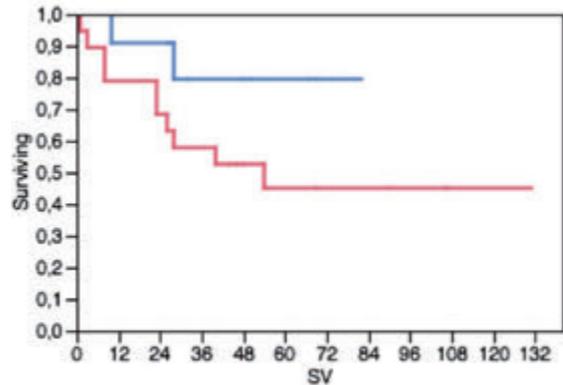


Figura 1. Supervivencia Global: Rojo: no-candidatos a TAPH  
Azul: candidatos a TAPH

Figura 1.

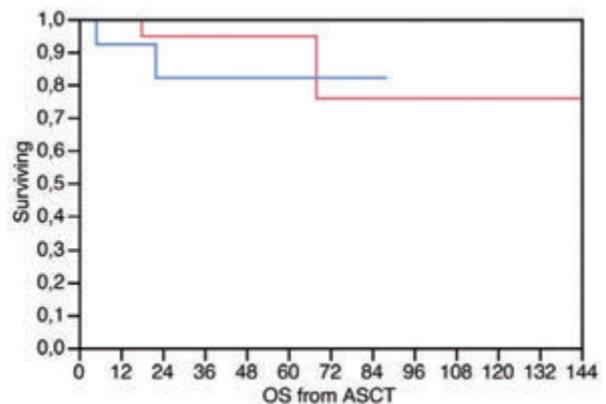


Figura 2. Supervivencia desde el TAPH  
ROJO: pacientes <65; AZUL: pacientes >65

Figura 2.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y comparativo de la eficacia en pacientes (pts) entre 66 y 75 años de acuerdo con un tratamiento de inducción "óptimo" (Thalidomide-THAL, Bortezomib-BTZ o Lenalidomide-LEN) con o sin TAPH de nuestra cohorte de pacientes diagnosticados de enero-1998 a octubre-2016 (n: 346), 129 pts (37%) cumplen con este criterio de edad. 75/129 pts (32 hombres) recibieron un tratamiento de inducción "óptimo". Los otros 49 fueron excluidos del análisis. La mediana de edad de este grupo fue 71,5 (66-75). La edad mediana del diagnóstico difería del grupo ASCT (68a; rango 66-71) que la no ASCT (72a; rango: 66-75) (p.03). Un paciente con alto riesgo citogenético (p53) realizó un trasplante en tándem (1º con 70 y 2º con 71 años). No se observaron diferencias entre los grupos (ASCT vs no ASCT pts) según subgrupos de ISS, Durie Salmon o insuficiencia renal en el diagnóstico (CICr calculado). 20 de estos 75 pts recibieron un ASCT tras de un tratamiento de inducción con esquemas basados en BTZ (VELDEX o VTD). LA. Todos recibieron un acondicionamiento con MEL200 salvo un 2º TAPH (tándem) que recibió BUMEL. La toxicidad fue leve sin mortalidad relacionada. No hubo diferencias en las toxicidades comparando con el grupo de pacientes menores de 65 años. Ninguno realizó tratamiento de mantenimiento.

**Resultados:** Después de una mediana de seguimiento de 56 meses para el grupo NO-ASCT vs 32 m para el grupo ASCT, observamos estas di-

ferencias: La Supervivencia Libre de Progresión (PFS) fue de 20m vs no alcanzada (p.042); La supervivencia global fue de 53 m vs no alcanzada (p.04). (Figura 1); El número medio de recaídas y tratamientos empleados fue de 3 (0-6) frente a 1 (0-3).

**Conclusiones:** En un análisis comunicado anteriormente (IMW'15) no observamos diferencias entre pts menores de 65 (<65) vs mayores de 65 (>65) en términos de movilización y recolección de CPSP ni en términos de supervivencias. (Figura 2). El escenario de personas mayores con buena calidad de salud es cada vez más frecuente en nuestro entorno. El TAPH como consolidación tras un tratamiento de inducción "óptimo" puede ser considerado el tratamiento de elección en los pacientes mayores de 65 años con NDMM. El TAPH en pacientes de más de 65 años NDMM es factible, sin diferencias en toxicidad ni eficacia frente a los pacientes menores de 65 años. Los resultados en supervivencias (PFS/OS) y efectividad-coste (menos líneas de tratamiento/menor tasa de recaídas) son mejores. Se necesitan ensayos clínicos que evalúen esquemas de tratamiento con inducción-consolidación vs tratamiento continuado que evalúen las preguntas no respondidas hasta la actualidad.

### PC-033

#### UTILIDAD DE LA DETECCIÓN DE GANANCIAS DE 1Q EN MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE HIBRIDACIÓN IN SITU FLOUORESCENTE

Atance M., Fernández Monteagudo B., Sanchez Martín J., Soto C., Askari E., Prieto E., Serrano C., Martín Herrero S., Morillo D., Llamas P., Salgado Rocío N.

Laboratorio de Citogenética Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Introducción:** Las alteraciones citogenéticas, t(4;14) y la delección de TP53, detectadas mediante la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), se asocian con el mieloma múltiple (MM) de alto riesgo, según la revisión del *International Scoring System*. Sin embargo, existe una gran controversia en la literatura sobre el valor pronóstico de las alteraciones en el cromosoma 1 y su frecuencia al diagnóstico de la neoplasia. El objetivo del estudio es analizar la región 1q21 en una serie amplia de pacientes diagnosticados de MM y correlacionar estos hallazgos con sus características clínico-biológicas.

**Métodos:** Se estudiaron un total de 61 pacientes diagnosticados de MM del Hospital Fundación Jiménez Díaz y el Hospital de Villalba entre 2013 y 2017: Se incluyeron un total de 61 muestras de médula ósea: 44 al diagnóstico y 17 en la recaída o progresión de la enfermedad. Se separaron las células plasmáticas con el anticuerpo CD138 *MicroBeads Human* (Miltenyi Biotec), en aquellos pacientes con infiltración <70% y se realizó la técnica de FISH con la sonda XL 1p32/1q21 *Amplification/Deletion probe* (Metasystems). Se analizaron 200 células por dos observadores independientes. De todos los pacientes se recogieron los datos clínico-biológicos para su posterior análisis.

**Resultados:** Se han detectado ganancias/amplificaciones de la región 1q21 en el 52,4% de pacientes (32/61), un 54,5% (24/44) en el momento del diagnóstico y en el 47% (8/17) de las muestras de pacientes en recaída o progresión. Las ganancias de 1q21 se han observado más frecuentemente en mujeres que en hombres (61,1%, 22/36 vs 40%, 10/25) y en pacientes con trombopenia <150.000 (75%, 6/8 vs 49%, 26/53). Respecto a las alteraciones citogenéticas estudiadas en nuestra serie, 11/44 (25%) de los pacientes presentaron alteraciones de alto riesgo en el momento del diagnóstico (Cariotipo complejo: 9%; del(17p)/Monosomía 17: 11,4%; t(4,14): 4,5%; t(14;16): 2,3%) y en la recaída 11,8% (2/17) (Cariotipo complejo: 2,3%, t(4,14):2,3%). Se detectó la ganancia de 1q en el 69,3% de los pacientes de este subgrupo de alto riesgo (9/13). No se detectaron delecciones de 1p32 en ninguno de los pacientes. Finalmente, no se ha observado relación entre la ganancia de 1q y la respuesta al tratamiento, debido al escaso periodo de seguimiento y a la heterogeneidad en cuanto a líneas de tratamiento.

**Conclusiones:** La ganancia de 1q es un evento frecuente en el mieloma múltiple siendo observado en un 52% de nuestra serie, superior a lo descrito previamente en la literatura (17-40%). Con respecto a los características biológicas, no se ha encontrado ninguna asociación significativa con la ganancia de 1q. Sin embargo, sí que se observa más frecuentemente en pacientes de sexo femenino y en aquellos que presentaron trombopenia. Por otra parte, en nuestro estudio las ganancias de 1q se han observado en la misma frecuencia tanto en el diagnóstico como en la progresión de la enfermedad por lo que no se ha podido establecer

como alteración primaria ni secundaria. Un seguimiento más prolongado es necesario para definir el significado de las ganancias de 1q en la respuesta a tratamiento y en la supervivencia de estos pacientes.

### PC-034

#### ESTUDIO DE SEGURIDAD POST-AUTORIZACIÓN EUROPEO (EU PASS) DE MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO: SEGURIDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS CON POMALIDOMIDA

Ramirez Payer A.<sup>1</sup>, Di Raimondo F.<sup>2</sup>, Kyriakou C.<sup>3</sup>, Schmidt-Hieber M.<sup>4</sup>, Bentsen P.T.<sup>5</sup>, Lauri B.<sup>6</sup>, Kueenburg E.<sup>7</sup>, Atiba-Davies M.<sup>7</sup>, Lersch F.<sup>7</sup>, Rosettani B.<sup>7</sup>, Bacon P.<sup>7</sup>, Plesner T.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España; <sup>2</sup>Departamento de Hematología. Universidad de Catania, Catania, Italia; <sup>3</sup>University College London and Northwick Park Hospitals, Londres, RU; <sup>4</sup>Helios Clinic Berlin-Buch, Berlin, Alemania; <sup>5</sup>Hospital Universitario Haukeland, Bergen, Noruega; <sup>6</sup>Hospital Sunderby, Sunderbyn, Lulea, Suecia; <sup>7</sup>Celgene International, Boudry, Suiza; <sup>8</sup>Departamento de Hematología, University of Southern Denmark, Center Little Belt, Hospital Vejle, Vejle, Dinamarca

**Introducción:** Este estudio europeo de seguridad post-aprobación es un registro observacional diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de pomalidomida (POM) en el tratamiento del MMRR en un entorno del mundo real.

**Objetivos:** Valorar la incidencia de eventos adversos (EAs) de especial interés, incluyendo neutropenia, trombocitopenia, tromboembolismo venoso, neuropatía periférica y segundas neoplasias primarias en pacientes (pts) con MMRR tratados con POM de acuerdo a la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Se incluyeron pts con MMRR sintomático a discreción del investigador y tras haber tomado la decisión de tratar con POM. Se administró tromboprolifaxis según la práctica estándar local. Los EAs se clasificaron según los criterios de terminología para eventos adversos (versión 4) del NCI (National Cancer Institute). El estudio está en marcha y abierto al reclutamiento en centros de toda Europa.

**Resultados:** Hasta junio de 2016 se incluyeron 218 pts de 100 instituciones de 8 países europeos. En el momento de este abstract, 153 pts (70,2%) continuaban en el estudio. La mediana de edad fue de 68 años (rango 37-88 años), con 39,9% de los pts <65 años, 32,6% entre 65 y 75 años y 27,5% ≥75 años; 56,9% fueron hombres. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 4,7 años (rango 0,4-25,4 años). La mediana del número de terapias previas fue 3 (rango 0-10); 80,8% de los pts tuvieron al menos 3 líneas previas. La mayoría de los pacientes (95%) recibieron lenalidomida previa (un 66,1% en segunda línea y un 20,2% en tercera línea). Se administró bortezomib previamente en el 96,8% de los pacientes (un 54,6% en segunda línea y un 28,4% en tercera línea). Casi la mitad de los pacientes (49,5%) tuvieron un buen estado funcional ECOG de 0-1. En este análisis, la mediana de duración del tratamiento fue de 12,9 semanas (rango, 0,7-87,9 semanas). De forma general, el 50,9% de los pts (n=111) tuvieron EAs grado 3-4. Los EAs de todos los grados se produjeron en el 79,8% (n=174). La neutropenia de todos los grados se informó sólo en 22% de los pts (n=48) y la neutropenia febril en el 2,3% de pts (n=5). Las infecciones de todos los grados ocurrieron en 44,5% de pts (n=97); de éstos, 11,5% fueron neumonía. La trombocitopenia se produjo en 7,8% (n=17). Se produjo fatiga frecuentemente, en el 13,8% de pts (n=30). Hubo algunos trastornos gastrointestinales, como diarrea en 7,8% (n=17), estreñimiento en 6,4% (n=14) y náuseas en el 6,0% (n=13) de pts. La polineuropatía periférica fue infrecuente (3,2%; n=8). Se observó infarto agudo de miocardio y trombosis venosa profunda en 1 pt cada uno y un pte desarrolló carcinoma de células basales.

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio observacional en MMRR sobre el uso de POM en un contexto de mundo real muestran que es bien tolerado con un perfil similar de EAs al publicado en el estudio de registro por San Miguel en *Lancet Oncology* (2013).

### PC-035

#### MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNOSTICO (NDMM): INFLUENCIA DE LA DEMOGRAFÍA, DEL DIAGNÓSTICO Y DEL ABORDAJE TERAPEUTICO EN LA INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Martinez Robles V., Cerdá S., Ballina B., González P., Rondon F., De Las Heras N., Rodríguez García J.A., Escalante F.

Hospital De León

**Introducción:** En las últimas 2-3 décadas hemos asistido a algunas va-

riables que han podido modificar la prevalencia del paciente con NDMM a lo largo del tiempo: factores demográficos como el envejecimiento de la población, el aumento de la esperanza de vida o el estado de la salud de este grupo poblacional; factores relacionados con unos esquemas de tratamiento con excelentes tolerancia, tasa de respuesta o supervivencia; factores relacionados con el diagnóstico preciso y precoz de los pacientes con NDMM desde finales de 2014. Desconocemos si este envejecimiento o los nuevos criterios diagnósticos han podido variar la incidencia o si todos ellos ha influido en la tasa de prevalencia.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de los pacientes de nuestra cohorte de pacientes con NDMM, con cálculos y tendencia de tasa de incidencia por edad, sexo, períodos quinquenales desde 1998 hasta 31-Dic-2016 y de tasa de prevalencia puntual. Características de los Pacientes: n: 346. 206 (59.5%) eran hombres. La mediana de edad (al dx) era de 74 años (rango: 39-100). Se han incluido todos los pacientes con un NDMM sintomático con los criterios IMWG 03 o 14, independientemente de si habían recibido tratamiento con intención curativa o si estaban en un periodo de observación sin tratamiento. Se excluyeron los pacientes con MM quiescente. El cálculo de incidencia se ha realizado por 100000 habitantes/año utilizando los censos anuales (ajustados al período quinquenal) del Registro de Tumores del Área de Salud. El Cálculo de Prevalencia se ha realizado cada 2 años (bienio) desde el 1-Nov-2010 hasta el 1-Nov-2016 (4 registros). Se ha calculado con todos los pacientes en las distintas fases ajustado al censo anual ajustado (periodo bienal) por 100000 habitantes/año.

Tabla 1.

	1º QUINQUENIO 1998-2002	2º QUINQUENIO 2003-2007	3º QUINQUENIO 2008-2012	4º QUINQUENIO* 2013-2016
<b>Número de Pacientes (%)</b>				
<b>TOTAL</b>	80	87	106	80 (n=4)
por SEXO				
Mujer	29 (36%)	38 (43.7%)	36 (34%)	28 (35%)
Hombre	51 (64%)	49 (56.3%)	70 (66%)	52 (65%)
por EDAD (corte 65y)				
<65	22 (27.5%)	20 (23%)	28 (26.4%)	20 (25%)
>65	58 (72.5%)	67 (77%)	78 (73.6%)	60 (75%)
Subgrupos				
66-75	30	30	33	26
Edad >65a	28	37	45	34
<b>INCIDENCIA (por 100000 hab/año)</b>				
Incidencia Global	4,57	5,32	6,15	5,78
por Sexo				
Mujer	3,87	5	4,68	3,91
Hombre	7,37	7,25	10,02	7,78
por EDAD (corte 65y)				
<65	1,53	1,39	1,91	2,4
>65	14,01	15,91	18,11	17,14
Subgrupos				
66-75	13,14	14,59	18,56	16,9
Edad >65a	15,08	17,35	18,11	18,04
>80	15,98	18,98	16,73	17,4

Tabla 1. Pacientes con NDMM. Descripción Tasas de Incidencia Anual Ajustada  
\*último periodo quinquenal: 2013-16 (4 años)

**Resultados:** a) **TASAS DE INCIDENCIA:** En el pasado IMW 14 en Roma presentamos las tasas de incidencia durante 3 quinquenios. A finales de 2014 se publicaron los nuevos criterios de inicio de tratamiento para pacientes NDMM promovidos por el IMWG. La INCIDENCIA anual ajustada por 100000 hab/año se incrementó significativamente (35%) desde los 4.57 casos del 1º quinquenio a los 6.15 del 3º (2008-12). En el último período, con los nuevos criterios diagnósticos IMWG 14, la incidencia se mantuvo prácticamente igual (disminución de un 6%). No hubo tampoco variaciones significativas cuando se analizaron por grupos (sexo, edad >vs <65 años o subgrupos entre >65 años) (Tabla 1). b) **TASAS DE PREVALENCIA:** PREVALENCIA bruta puntual y anual ajustada (Prev-rate) por 100000 hab/año en los 4 momentos estudiados (día 1 de noviembre de los años 2010, 2012, 2014 y 2016) fue de: 2010: 74 pacientes en seguimiento. Prev-rate: 21.25/100000 hab-año; 2012: 77 pacientes en seguimiento. Prev-rate: 22.2/100000 hab-año; 2014: 84 pacientes en seguimiento. Prev-rate: 24.4/100000 hab-año; 2016: 103 pacientes en seguimiento. Prev-rate: 30.3/100000 hab-año

**Conclusiones:** No hemos encontrado diferencias significativas en la tasa de incidencia antes o después con los nuevos criterios IMWG de inicio de tratamiento en pacientes con NDMM. Observamos un incremento de la prevalencia (24% 2014-16; 42% 2010-16), más evidente desde 2014. Este aumento es independiente del envejecimiento poblacional y de la mediana de edad al diagnóstico (mediana-edad al dx similar). Probablemente el diagnóstico precoz y los tratamientos seguros y eficaces sean la causa.

**PC-036**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA INCLUIDOS Y NO INCLUIDOS EN EL ENSAYO GEM2012MENOS65 EN UN CENTRO**

Ríos Tamayo R.<sup>1</sup>, Sánchez Rodríguez D.<sup>2</sup>, Rodríguez Ruiz T.<sup>1</sup>,

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, Rivera Ginés A.B.<sup>1</sup>, Clavero Sánchez M.E.<sup>1</sup>, Garrido Collado P.<sup>1</sup>, Sainz Pérez J.<sup>1</sup>, Avilés García T.<sup>1</sup>, Contreras Molina C.<sup>1</sup>, Moatassim de la Torre Y.<sup>3</sup>, Jurado Chacón M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H.U. Virgen de las Nieves. Granada., <sup>2</sup>FIBAO. Granada., <sup>3</sup>H. Santa Ana. Motril (Granada)

**Introducción:** Los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND) han mejorado sus resultados en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), gracias a la introducción de nuevos fármacos. Los resultados de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son rigurosamente analizados. Sin embargo, los pacientes fuera de ensayo son tratados de forma estándar y sus resultados son menos conocidos. El objetivo de este análisis es comparar los resultados del grupo de pacientes potencialmente candidatos a ser incluidos en el ensayo GEM2012 que no entraron, con respecto a los pacientes incluidos, así como analizar las causas que impidieron su inclusión.

**Pacientes:** Hemos analizado nuestro registro para seleccionar desde la fecha de inclusión del primer paciente de nuestro centro en el ensayo GEM2012MENOS65 hasta la fecha de inclusión del último, todos los pacientes con MMND que eran potencialmente candidatos para entrar en este ensayo, analizando las causas que motivaron su exclusión. Hemos estudiado las características basales así como la SLP y SG en ambos grupos. La inducción y consolidación en el grupo no ensayo se realizó con VCD y el mantenimiento con lenalidomida-dexametasona.

**Resultados:** 34 pacientes han sido incluidos en el análisis, 19 hombres y 15 mujeres, edad mediana 56 años (42-64). 18 pacientes fueron incluidos en el ensayo GEM2012 y 13 de ellos han pasado al ensayo GEM2014MAIN. 14 pacientes potencialmente candidatos no fueron incluidos por los siguientes motivos: fallo de screening debido a serología falsamente positiva para virus de hepatitis C (1), insuficiencia renal severa (5), ECOG 3 (2), MM no secretor (2), amiloidosis AL asociada (1), aspirado medular normal (1), tratamiento anti-MM previo (1), y finalmente, ausencia de soporte sociofamiliar (1). El filtrado glomerular medio del grupo del ensayo es 74,4 versus 49,6 ml/min (p=0.04) en el grupo no incluido en el ensayo. No hay diferencias estadísticamente significativas en otras variables de interés pronóstico. El FISH no es comparable ya que en el ensayo se realiza en laboratorio de referencia. 17 de 18 pacientes (94,4%) y 14 de 16 (87,5%) fueron sometidos a trasplante autólogo en los grupos del ensayo y no ensayo, respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 30,6 meses, 23 pacientes siguen vivos, 12 incluidos en el ensayo (66,7%) y 11 no incluidos (68,7%). No existen diferencias estadísticamente significativas en SLP ni en SG. 11 pacientes han fallecido, de ellos 6 estaban incluidos en el ensayo y la causa de la muerte fue progresión en 3(50%) e infección en 3 (50%). La causa del fallecimiento en los 5 pacientes no incluidos en el ensayo fue progresión en 3 (60%), infección en 1 (20%) y hemorragia en 1 (20%).

**Conclusiones:** Con el seguimiento actual no existen diferencias en términos de SLP o SG entre los pacientes incluidos en el ensayo GEM2012 y aquellos que no se pudieron incluir por alguna razón. El motivo más frecuente por el cual los pacientes no pudieron entrar en el ensayo fue la insuficiencia renal severa. La progresión y la infección siguen siendo las principales causas de mortalidad en el MM, dentro y fuera de los ensayos clínicos.

**PC-037**

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LOS INTERNATIONAL STAGING SYSTEM (ISS) Y REVISED-ISS (R-ISS) EN 115 PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL MUNDO REAL**

Cabañas Perianes V.<sup>1</sup>, Villarrubia B.<sup>2</sup>, Moya Armao M.<sup>1</sup>, Moreno Belmonte M.J.<sup>1</sup>, Martínez Marin A.<sup>1</sup>, Fernández Poveda E.<sup>1</sup>, Sánchez Salinas A.<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M.<sup>1</sup>, Navarro Almenzar B.<sup>1</sup>, Martínez García A.B.<sup>1</sup>, Melero Amor A.<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M.<sup>1</sup>, Pérez Lopez R.<sup>1</sup>, Salido Fierrez E.<sup>1</sup>, Monserrat Coll J.<sup>1</sup>, García Hernández A.M.<sup>1</sup>, Cerezo Manchado J.J.<sup>1</sup>, García Candel F.<sup>1</sup>, Marco P.<sup>3</sup>, Moraleda Jiménez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca, <sup>2</sup>Hospital General Universitario De Alicante, <sup>3</sup>Hospital General Universitario Alicante

**Introducción:** El International Staging System (ISS) ha sido durante años el gold estándar para establecer el pronóstico de supervivencia global en pacientes con Mieloma Múltiple sintomático de nuevo diagnóstico (MMND) de forma sencilla empleando la albúmina y la  $\beta_2$ -microglobu-

bluina. En 2015 Palumbo *et al*, publicaron en *Journal of Clinical Oncology* un nuevo score pronóstico Revised-ISS (R-ISS) sumando como ítems el impacto del valor de la LDH y las alteraciones citogenéticas de alto riesgo [delp53, t(4;14) y t(14;16)], estableciendo tres subgrupos pronósticos: I, II y III con una tasa de Supervivencia Libre de progresión (SLP) a 5 años del 55%, 36% y 24% con una mediana de seguimiento de 46 meses. Nuestro objetivo fue analizar de forma retrospectiva el impacto de ambos índices pronósticos (ISS y R-ISS) en los pacientes con MMND diagnosticados durante el período 2010-2016 en el Hospital General de Alicante y el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca analizando el impacto en la SLP.

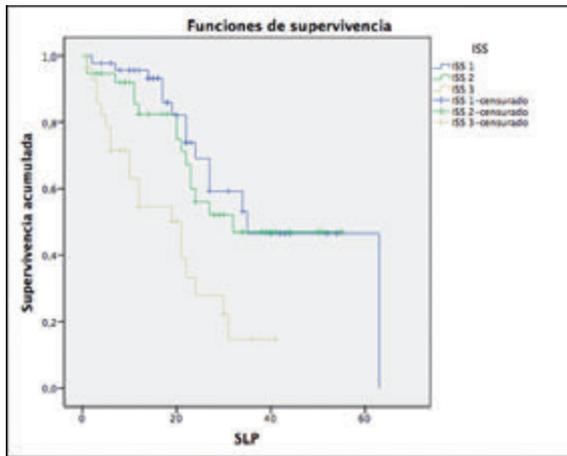


Figura 1. Supervivencia libre de progresión en función de iss.

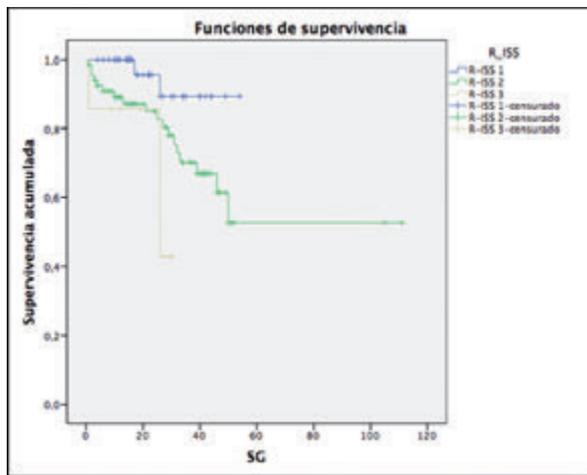


Figura 2. Supervivencia global estimada en función de r-iss.

**Pacientes:** 115 pacientes fueron diagnosticados de Mieloma Múltiple durante el período 2010-2016 en ambos centros.

**Resultados:** La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 68 años (rango 37-88). Las características basales de los pacientes pueden observarse en la tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 22 meses, las medianas de SLP de los subgrupos ISS I, II Y III fueron de 35, 32 y 21 meses respectivamente con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 1). La mediana de supervivencia global de los subgrupos ISS I, II y III no se han alcanzado en el grupo I ni II, y la del grupo III fue de 39 meses con diferencias significativas. Las medianas de SLP de los subgrupos R-ISS I, II Y III fueron (34, 27 y 19 meses respectivamente) con diferencias significativas ( $p = 0,006$ ). La mediana de supervivencia global de los subgrupos R-ISS I, II y III no se han alcanzado en el grupo I y II y la del grupo III fue de 26 meses con diferencias significativas ( $p = 0,044$ ) (Gráfico 2).

**Conclusiones:** Con nuestro estudio concluimos que tanto el ISS como el R-ISS estratifican bien el pronóstico de los pacientes con MMND de nuestra población en términos de SLP y SG. Quizá fuera necesario en los pacientes con MMND con R-ISS:3 por el mal pronóstico a corto

plazo intensificar el tratamiento (doble TASPE) u optar por terapias como consolidación y/o el mantenimiento.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes		
Sexo	Varón	56 (48,7%)
	Mujer	59 (51,3%)
Tipo de Componente M	IgG	57 (49,6%)
	IgA	27 (23,4%)
	Bence-Jones	23 (20%)
	Otros	8 (7%)
Bence Jones	Positivo	88 (76,5%)
	Negativo	26 (22,6%)
Clasificación Durie-Salmon	I	16 (13,9%)
	II	37 (32,2%)
	III	62 (53,9%)
Clasificación ISS	I	48 (41,7%)
	II	38 (33%)
	III	29 (25,2%)
Clasificación R-ISS	I	41 (35,7%)
	II	67 (58,3%)
	III	7 (6,1%)
Citogenética de alto riesgo [delp53, t(4;14), t(14;16)]	Si	11 (9,6%)
	No	104 (90,4%)
ECOG	≤2	109 (94,8%)
	>2	6 (5,2%)
Tratamientos administrados en primera línea	Triple terapia	59 (51,3%)
	VMP	20 (17,4%)
	Bortezomib-dexametasona	16 (13,9%)
	Lenalidomida-Dexametasona	4 (3,5%)
	Otros	14 (12,2%)

### PC-038

#### INFECCIONES EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DIAGNOSTICADOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO. ¿HAN CAMBIADO DESDE LA INTRODUCCIÓN DE NUEVAS TERAPIAS?

Fernández Caballero M., García Malo M.D., Jerez A., Roldán V., Vicente V., De Arriba F.

Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia

**Introducción:** Es bien conocido que los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) presentan un aumento de complicaciones infecciosas. Debido al cambio en el manejo terapéutico sucedido en los últimos años hemos analizado si esta circunstancia ha modificado la incidencia y características de las infecciones en nuestra población de pacientes.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de MM en nuestro centro entre 1991 y 2015. Se han analizado variables relacionadas con sus antecedentes médicos, características de la hemopatía al diagnóstico y tratamiento recibido. El seguimiento ha ido desde el diagnóstico hasta el éxitus, última consulta o momento de la segunda progresión, lo que antes ocurriera. Para cada episodio infeccioso se ha analizado el foco, la severidad según CTCAE v3.0, los hallazgos microbiológicos y la situación de la enfermedad. Para el análisis estadístico se ha utilizado el paquete SPSS 15.0.

**Resultados:** Se han incluido 374 pacientes con MM sintomático, mediana de edad 65 años (intervalo: 24-90), mediana de seguimiento 11 meses (intervalo: 1-283). Presentaron al menos un episodio infeccioso 168 casos (45%), siendo 276 el total de cuadros infecciosos identificados, y los focos más frecuentes a nivel respiratorio (48%), reactivación de herpes (14%) y urinario (12%). Los gémenes más frecuentemente aislados fueron *E.coli* (30%) y *Staphilococcus spp* (12%). Las infecciones de vías respiratorias altas fue el foco clínico más frecuente en los pacientes

en tratamiento activo de 1ª o 2ª línea (27,1% y 40,6%, respectivamente), mientras que la reactivación de Herpes Zoster lo fue con el MM en respuesta (40%). (Tabla 1). Diecinueve pacientes (5,1%) fallecieron antes de los 6 meses del diagnóstico, de los que un 42% se relacionó con proceso infeccioso, sin observar diferencias entre el tipo de tratamiento antitumoral administrado. Hemos comparado los pacientes que recibieron terapia de 1ª línea con poliquimioterapia (164 casos, 44%) o nuevas drogas (inhibidor del proteosoma, IMiD's (210 pacientes, 56%), sin observar diferencias en la incidencia ni en la severidad de la infección. Sin embargo, aunque la incidencia de infecciones fue similar en primera recaída o progresión, la severidad fue mayor en los enfermos que recibieron poliquimioterapia (Grado 3: 83% vs 44%, p=0.007). La mayor frecuencia que observamos de infecciones respiratorias altas y aislamientos de virus Influenza A en los pacientes tratados con nuevas drogas, puede deberse al seguimiento más estrecho realizado en estos enfermos y a la relativamente reciente incorporación de los test diagnósticos específicos. En el análisis multivariante la mayor carga tumoral al diagnóstico (estadio DS III) (HR 1.47; 95% CI: 1.08 – 2.01; p=0.014) y el desarrollo de neutropenia grado 3-4 (HR 1.46; 95% CI: 1.04 – 2.05; p=0.027) se han asociado a un mayor riesgo infeccioso.

**Tabla 1. Distribución del foco infeccioso según el momento de la infección.**

Momento infección (N)	1ª línea (155)	Progresión (101)	Plateau (20)	P
IRVA	42 (27.1%)	41 (40.6%)	4 (20%)	0.039
IRVB	28 (18.1%)	16 (15.8%)	2 (10%)	0.635
ITU	22 (14.2%)	9 (8.9%)	1 (5%)	0.275
Herpes	16 (10.3%)	15 (14.9%)	8 (40%)	0.014
Bacteriemia	8 (5.2%)	2 (2%)	0	0.208
Catéter	2 (1.3%)	1 (1%)	0	0.866
Digestivo	4 (2.6%)	5 (5%)	0	0.403
Mucocutáneo	8 (5.2%)	0	0	0.040
IR + Bacteriemia	1 (0.6%)	3 (3%)	0	0.114
IR + ITU	5 (3.2%)	2 (2%)	0	0.268
IR + Herpes	1 (0.6%)	1 (1%)	1 (5%)	0.623
ITU + Bacteriemia	1 (0.6%)	2 (2%)	0	0.208
ITU + Herpes	1 (0.6%)	1 (1%)	0	0.535
ITU + Cutáneo	1 (0.6%)	0	0	0.879
Sin foco	15 (9.7%)	3 (3%)	2 (10%)	0.676

IRVA (infección respiratoria de vías altas), IRVB (infección respiratoria de vías bajas), ITU (infección del tracto urinario), IR (infección respiratoria).

**Conclusiones:** Nuestro estudio sugiere que el patrón y severidad de las infecciones en pacientes con MM se mantiene sin cambios en fases iniciales de la enfermedad, mientras que parece haberse reducido el riesgo en fases más avanzadas con el uso generalizado de fármacos diferentes a la quimioterapia.

**PC-039**

**IMPACTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) EN EL PRONÓSTICO DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

Aroca Valverde C.<sup>1</sup>, Sola M.<sup>1</sup>, De Béjar Riquelme N.<sup>2</sup>, Castillo M.<sup>1</sup>, Reguilón L.<sup>1</sup>, Muñoz Ballester J.<sup>1</sup>, Santos M.<sup>1</sup>, Serna Muñoz M.J.<sup>1</sup>, Arjonilla E.<sup>3</sup>, Iniasta López Matencio P.<sup>1</sup>, Castilla Llorente C.<sup>1</sup>, Pérez Ceballos E.<sup>1</sup>, Amigo M.L.<sup>1</sup>, García Malo M.D.<sup>1</sup>, Lozano M.L.<sup>1</sup>, Revilla N.<sup>1</sup>, Titos Jose C.<sup>2</sup>, De Arriba F.<sup>1</sup>, López Godino O.<sup>1</sup>, Heras I.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología médica. Hospital universitario Morales Meseguer y centro regional de hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia. Murcia., <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital universitario Morales Meseguer. Murcia., <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Morales Meseguer. Murcia.

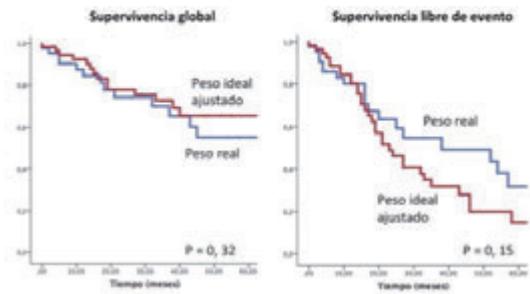
**Introducción:** La obesidad cambia la farmacocinética de la quimioterapia (QT), por ello los pacientes obesos son considerados grupo de alto riesgo en trasplante autólogo (autoTPH). Sin embargo, no hay recomendaciones sobre el ajuste de la QT en este tipo de pacientes (peso real *versus* peso ideal ajustado) y su influencia en toxicidad y pronóstico del autoTPH.

**Objetivos:** Analizar el papel del IMC en el pronóstico y toxicidad del autoTPH en mieloma.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de autoTPH en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) (n=130) realizados en nuestro centro (2007-2016). Se distribuyeron en 3 subgrupos en función del índice de masa corporal (IMC):

normal IMC 18.5-24,99; sobrepeso 25-29,99 y obesidad >30; también se analizó la hipoalbuminemia (Alb <3,5g/dl). El análisis estadístico se realizó mediante SPSS.

**Supervivencia global y libre de evento en pacientes con IMC > 25 según ajuste de quimioterapia**



**Figura 1.**

**Tabla 1.**

Tabla 1	Serie global (n = 130)	Normal (n = 30)	Sobrepeso (n = 64)	Obesidad (n = 48)	p
<b>Características del paciente y la enfermedad en el momento del trasplante</b>					
Sexo masculino	56 (43%)	11 (37%)	23 (36%)	22 (46%)	0,19
Mediana de edad (años)	66 (35-76)	62 (45-76)	61 (44-69)	57 (35-76)	<b>0,008</b>
Tabaquismo	52 (40%)	10 (33%)	25 (39%)	17 (35%)	0,7
HTA	52 (40%)	12 (40%)	17 (26%)	23 (48%)	<b>0,004</b>
DM	39 (30%)	2 (7%)	8 (12%)	9 (19%)	0,16
Dislipemia	53 (41%)	9 (30%)	19 (30%)	5 (10%)	0,07
Mediana albúmina (g/dl)	4,2 (3,1-5,2)	4 (3,7-5,2)	4,3 (3,3-5)	4,1 (3,2-4,7)	0,4
Síntesis <3	28 (22%)	4 (13%)	12 (19%)	10 (21%)	0,97
IMC (mediana)	27,4 (17,7-49,8)	22,9 (17,7-24,9)	27,5 (23,3-29,7)	32,9 (19-59,6)	---
<b>DS al diagnóstico</b>					
I	11 (8%)	4 (13%)	3 (5%)	4 (8%)	0,4
II	39 (30%)	7 (23%)	22 (34%)	10 (21%)	
III	79 (60%)	17 (57%)	32 (50%)	28 (58%)	
<b>Síntesis enfermedad al TPH</b>					
RC	46 (35%)	11 (37%)	22 (34%)	13 (27%)	0,65
RP/MBRP	73 (56%)	15 (50%)	35 (54%)	23 (47%)	
Estable/Progresión	11 (8%)	4 (13%)	3 (5%)	4 (8%)	
Mediana Emax (mg/TPH)	1 (1-4)	1 (1-2)	1 (1-3)	1 (1-4)	0,95
<b>Modificación</b>					
GCSP	92 (71%)	26 (87%)	48 (75%)	26 (54%)	<b>0,04</b>
QT-GCSP	27 (21%)	3 (10%)	14 (22%)	10 (21%)	
Plasmaid + GCSP	4 (3%)	1 (3%)	5 (8%)	---	
QT	5 (4%)	---	1 (2%)	4 (8%)	
Mediana CD4 x100/kg	2,8 (2-17)	2,7 (2-17)	2,8 (2-8)	3,3 (2-18)	0,09
<b>Tipo autocondicionamiento</b>					
Ma200	11 (8%)	2 (7%)	5 (8%)	3 (6%)	0,79
Ma100	5 (4%)	2 (7%)	2 (3%)	2 (4%)	
Ma50	7 (5%)	3 (10%)	2 (3%)	2 (4%)	
Otros	1 (1%)	---	1 (2%)	---	
<b>Dosis total Mel</b>	330 (180-440)	310 (180-380)	330 (220-400)	360 (225-440)	<b>0,001</b>
<b>Ajuste dosis QT</b>					
Peso real	68 (52%)	25 (83%)	34 (53%)	9 (19%)	<b>0,001</b>
Peso ideal ajustado	62 (48%)	5 (17%)	26 (40%)	31 (64%)	

**Tabla 2.**

Tabla 2	Serie global (n = 130)	Normal (n = 30)	Sobrepeso (n = 64)	Obesidad (n = 48)	p
<b>Características del trasplante</b>					
Medida neutrófilos >0,2 x10 <sup>9</sup> /ul. (día)	11 (8-21)	11 (9-17)	11 (8-15)	11 (9-18)	0,83
Medida plaquetas >20x10 <sup>9</sup> /ul. (día)	11 (8-36)	11 (9-36)	12 (8-21)	11 (8-21)	<b>0,03</b>
Mucositis 3-4	79 (61%)	20 (67%)	41 (68%)	18 (45%)	<b>0,03</b>
Complicación catéter	29 (22%)	7 (23%)	12 (21%)	9 (22%)	0,95
Toxicidad renal	3 (2%)	1 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	0,86
Toxicidad hepática	9 (7%)	3 (10%)	4 (7%)	2 (5%)	0,65
Infección documentada	91 (72%)	23 (77%)	42 (70%)	30 (75%)	0,47
Muerte relacionada con el trasplante	4 (3%)	2 (7%)	2 (3%)	---	0,27
Mediana días ingreso	23 (14-70)	24 (17-53)	22 (14-70)	23 (14-53)	0,24
Mediana albúmina al alta (g/dl)	3,5 (2-4,6)	3,4 (2-4,1)	3,6 (2,6-4,3)	3,4 (2,5-4,6)	0,7
<b>Características post-trasplante</b>					
Estado de la enfermedad al +100					
RC	74 (57%)	18 (60%)	33 (56%)	23 (58%)	0,59
RP/MBRP	49 (38%)	10 (33%)	23 (38%)	16 (40%)	
Estable/Progresión	3 (2%)	---	2 (3%)	1 (2%)	
No evaluable	4 (3%)	2 (7%)	2 (3%)	---	
Albumina al +100 (g/dl)	4,4 (2,3-5,3)	4,4 (2,3-4,8)	4,3 (3,1-5,3)	4,4 (3,3-5)	0,57
Recaída/Progresión	63 (48%)	13 (44%)	27 (45%)	23 (58%)	0,7
Mediana en meses hasta recaída	15 (2-108)	14 (3-86)	18 (2-108)	15 (3-104)	0,56
Muerte	40 (31%)	9 (30%)	20 (33%)	11 (28%)	0,82
<b>Causa de muerte</b>					
Recaída / PD	33 (25%)	6 (21%)	18 (31%)	9 (20%)	0,86
2ª neoplasia	2 (2%)	1 (3%)	---	1 (2%)	
Shock séptico	4 (3%)	2 (7%)	2 (3%)	---	
Mediana en meses hasta muerte	20,5 (<1-121)	17 (<1-89)	27,5 (<1-121)	19,5 (3-104)	0,46

**Resultados:** Características y toxicidades: Las diferencias entre los 3 grupos se recogen en las **tablas 1 y 2**. No encontramos diferencias en toxicidades, aunque en pacientes con sobrepeso y obesos hubo un porcentaje mayor de ajuste de QT según peso ideal ajustado. Igualmente, un mayor número de esos pacientes necesitaron tratamiento adicional al GCSF para la movilización (QT o Plerixafor). Supervivencia: Con una mediana de seguimiento de 21 meses (<1-121), no encontramos diferencias en supervivencia global (SG) ( $p=0,9$ ) ni libre de evento (SLE) ( $p=0,31$ ) entre los 3 grupos. La SG estimada al año para los grupos normal, con sobrepeso y obesos fue 95%, 84% y 97% respectivamente; y 76%, 77% y 74% a los 2 años. Para la SLE: 84%, 79% y 83% al año y 63%, 57% y 41% a los 2 años. Ajuste de QT: El grupo de pacientes con IMC >25, no presentó diferencias significativas en toxicidad ( $p>0,05$  para todas las analizadas), calidad de la respuesta post-TPH ( $p=0,28$ ) ni SG/SLE (**figura 3**). HipoAlb: Existen diferencias significativas entre la mediana de Alb al ingreso *versus* al alta ( $p=0,024$ ) y entre la Alb al alta *versus* Alb al +100 ( $p=0,001$ ) (tablas 1 y 2). El% de pacientes con hipoAlb al ingreso, al alta y al +100 fue 7%, 49% y 3%. Ningún factor influyó en el desarrollo de hipoAlb salvo una tendencia a la significación en pacientes con infecciones ( $p=0,08$ ). La hipoAlb no supuso un factor de riesgo para resultados adversos en el autoTPH.

**Conclusiones:** En nuestra serie, los pacientes obesos con MM y autoTPH tuvieron una toxicidad, SG y SLE similar a los de IMC normal, por lo que no supone una contraindicación para su realización. La mortalidad relacionada con el trasplante en pacientes con IMC > 25 fue del 2%. El ajustar el acondicionamiento implicó que no hubiera diferencias significativas en toxicidad ni supervivencia; no obstante la muestra no estaba balanceada puesto que el% de pacientes con ajuste de QT según ideal ajustado es superior en pacientes obesos, y esta pregunta se debería contestar con ensayos clínicos aleatorizados. Aunque el autoTPH supone un riesgo de malnutrición, es transitoria puesto que >95% de la serie recuperó una Alb normal al +100.

## Banco de Sangre y Práctica Transfusional

### PC-040

#### HOSPITAL DE DIA DEL SERVICIO DE IMUNO-HEMOTERAPIA DEL CHVNG/ESPINHO-EPE: EXPERIENCIA DE 9 AÑOS

Marques J., Legath I., Lopes S., Reglero A., Figueiredo M., Monteiro Á.  
*Servicio de Imuno-Hemoterapia CHVNG/E*

**Introducción:** El Hospital de Día (HD) del Servicio de Imuno-Hemoterapia (SIH) se creó en 30 de Junio de 2008 con el objetivo de realizar, en tiempo útil, terapias correspondientes al área de Imuno-hemoterapia en el enfermo ambulatorio. Las secciones del HD incluyeron, además de transfusiones sanguíneas, otras intervenciones, como: administración de hierro endovenoso, realización de flebotomías terapéuticas y reversión / corrección de situaciones de riesgo hemorrágico por exceso de anticoagulación.

**Objetivos:** Realización de un estudio retrospectivo de los pacientes admitidos en el HD, entre los años 2008 y 2016, y así cuantificar e identificar los datos demográficos así como la distribución por patologías de los enfermos tratados. También fueron caracterizados los diferentes tipos de procedimientos realizados.

**Material e Métodos:** Se consultaron los registros clínicos de todos los pacientes existentes en las aplicaciones informáticas "SIBAS" y "S-Clínico" y recojidos los datos referentes al sexo, edad, número de los diferentes componentes sanguíneos transfundidos así como el tipo y número de los demás procedimientos realizados.

**Resultados:** Se incluyeron en este estudio las 17.875 sesiones de HD registradas en las aplicaciones informáticas. La media de edad de los pacientes, en el momento de la admisión, fue de 66 años y la distribución por sexo: 57,7% hombres e 42,2% mujeres. La mayoría de los enfermos admitidos en el HD (66,1%) fue tratada con componentes hemáticos y, en los restantes (33,9%), se llevaron a cabo otros tipos de terapia. Entre los pacientes transfundidos, 92,8% lo fueron solamente con concentrados de hematíes (CH), 7,1% con CH y concentrados de plaquetas (CP) e 0,1% apenas con CP. Los diagnósticos predominantes en los enfermos que necesitaron componentes hemáticos: neoplasia de órgano sólido (32,5%), enfermedad renal crónica terminal (3,9%), síndrome mielodisplásico (3,9%), anemia de causa no especificada (3,4%), mieloma múltiple (3,4%), anemia ferropénica (3,3%) y leucemia (3,2%). Otros tipos de intervenciones terapéuticas realizadas en el HD fueron, por orden de frecuencia: administración de fitometadiona endovenosa (46%), flebotomías terapéuticas con / sin reposición de volumen (44,7%) y perfusión de óxido férrico (10,1%).

**Conclusiones:** El incremento constante en el número de enfermos tratados / año, verificado entre 2009 y 2013 y el significativo aumento del 59% manifestado en este periodo, confirma la necesidad de esta unidad asistencial. Desde 2013, y hasta la presente fecha, la estabilidad y el mantenimiento del número de enfermos tratados, traducen una consolidación en la respuesta a las necesidades actuales de este tipo de pacientes. Los principales grupos de pacientes sobre los que recae la actividad del HD son los oncológicos y los crónicos. La accesibilidad a los cuidados que el HD del SIH disponibiliza ha permitido, además de calidad y seguridad en la utilización de los componentes hemáticos administrados, reducir el número de atendimientos a estos enfermos en el Servicio de Urgencia.

### PC-041

#### A PROPÓSITO DE DOS CASOS: TEST DE COOMBS DIRECTO POSITIVO INDUCIDO POR FÁRMACOS

Moya Arnao M.<sup>1</sup>, Martínez Marín A.<sup>1</sup>, Cabañas Perianes V.<sup>1</sup>, Funes Vera C.<sup>1</sup>, Fernández Poveda E.<sup>1</sup>, Navarro Almenzar B.<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M.<sup>1</sup>, Moreno Belmonte M.J.<sup>1</sup>, Salido Fierrez E.<sup>1</sup>, Labbadia F.<sup>1</sup>, Pérez López R.<sup>1</sup>, Cerezo Manchado J.J.<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M.<sup>1</sup>, García Hernández A.M.<sup>1</sup>, Martínez García A.B.<sup>2</sup>, Melero Amor A.<sup>3</sup>, Moraleda Jiménez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, <sup>3</sup>Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor

**Objetivos:** Los fármacos representan una de las causas de Test de Coombs Directo (TCD) positivo debido a diferentes mecanismos fisiológicos.

patológicos inmunes, asociándose en algunos casos a hemólisis que puede variar de intensidad leve a grave. En la actualidad hay descritos tres mecanismos inmunes: tipo hapteno, por modificación del antígeno y mediado por inmunocomplejos. A continuación, presentamos dos casos con TCD positivo de origen farmacológico identificados en nuestro Centro en 2015.

**Material y Métodos:** Se han empleado las técnicas y algoritmos de estudio inmunohematológico del Banco de Sangre de nuestro Centro, incluyendo el estudio “in vitro” de hemólisis/aglutinación para fármacos descrito por Dacie et al (Practical Haematology, 11th Edition, 2011).

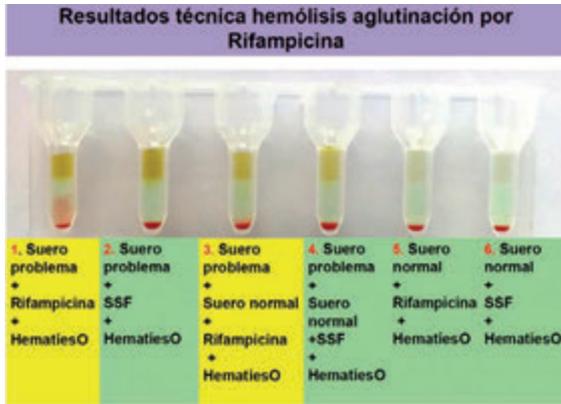


Figura 1.

Tabla 1.

Datos analíticos del Caso 2	
HEMOGLOBINA	11 mg/dL
RETICULOCITOS	2 %
PLAQUETAS	80 x 10 <sup>6</sup> /L
LDH	1571 U/L
BILIRRUBINA TOTAL	11 mg/dL
GOT	386 U/L
GPT	170 U/L

**Resultados: Caso 1:** Recién nacido (RN) con TCD positivo (2+/4+) a expensas de IgG en el estudio de sangre cordón con escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) negativo. No existía incompatibilidad materno-fetal de grupo ni Rh. Se realizó estudio a la madre identificando de igual forma un TCD positivo (2+/4+) a expensas de IgG con EAI negativo. Ni la madre ni el RN presentaban hemólisis. Destacaba el tratamiento con alfa-metildopa de la madre para su hipertensión gestacional, con lo que se diagnosticó a ambos de autoanticuerpos IgG inducidos por alfa-metildopa sin anemia hemolítica (mecanismo modificación del antígeno). **Caso 2:** Varón de 18 años que acude a Urgencias por fiebre, malestar general y epigastralgia. En la exploración física destaca hipotensión, ictericia, coluria y oligoanuria. Como antecedente de interés el paciente llevaba 8 semanas en tratamiento con rifampicina por orzuelos de repetición. En las exploraciones complementarias realizadas se objetivó anemia hemolítica, insuficiencia renal, hepatitis aguda con hemoglobinuria y TCD positivo a expensas de C3d (2+/4+) con EAI negativo (ver tabla 1). Con la técnica “in vitro” de hemólisis/aglutinación para fármacos se confirmó el diagnóstico de Anemia Hemolítica Inmune inducida por rifampicina, al detectar aglutinación (2+/4+) de los hematíes 0 control en aquellos tubos en los que se había añadido suero del paciente y solución de rifampicina a concentración equivalente a la concentración plasmática del fármaco (mecanismo mediado por inmunocomplejos). No se observó aglutinación en el eluido de los hematíes del paciente. Tras suspender el fármaco y realizar hemodiálisis transitoria, el paciente normalizó la función renal y la cifra de hemoglobina, quedando asintomático.

**Conclusiones:** La AHAI inducida por fármacos es una entidad infrecuente e infradiagnosticada dado su carácter leve y transitorio en la mayoría de casos, aunque en ocasiones puede producir manifestaciones

clínicas graves como fracaso renal agudo o anemia severa, pudiendo comprometer la vida del paciente. Una buena anamnesis en la historia clínica favorece en muchos casos la sospecha diagnóstica precoz, permitiendo orientar de forma precisa el estudio inmunohematológico con el que se va a establecer el diagnóstico definitivo y llevar a cabo la retirada inicial del fármaco para la resolución del cuadro.

**PC-042**

**ANÁLISIS DE LA RECUPERACIÓN AUTÓLOGA Y REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES EN EL TRASPLANTE MOVILIZADO CON G-CSF + PLERIXAFOR VERSUS G-CSF**

Raposo Puglia J.Á., Verdugo Cabeza de Vaca M.V., Salamanca Cuenca A., Correa Alonso M.Á., Ordoñez Vahi S.

Hospital Universitario Jerez de la Frontera

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) es con frecuencia parte necesaria del tratamiento en pacientes afectos de neoplasias hematológicas. Plerixafor, antagonista del receptor de quimiocina CXCR4, en combinación con G-CSF, induce una mayor movilización en estos pacientes, que a menudo presentan factores de riesgo de fracaso. Recientes publicaciones sugieren que su uso se asocia a un retraso en el prendimiento de las series rojas y plaquetarias y un incremento de las necesidades transfusionales durante el TASPE, al tratarse de pacientes con peor reserva medular.

Tabla 1. Característica.

	G-CSF + PLERIXAFOR	G-CSF	p	
EDAD (AÑOS)	MEDIANA	54,5	0,63	
	RANGO	19-70		15-67
SEXO	VARÓN	16	0,56	
	MUJER	10		8
PATOLOGIA	LNH	15	1	
	EH	2		
	MM	8		
	MW	1		
LINEAS QT PRE-TASPE	PROMEDIO	2,23	0,01	
	MEDIANA	2		
	RANGO	(1-5)		(1-3)
RADIOTERAPIA	SI	4	0,39	
	NO	22		24
RESPUESTA COMPLETA	SI	13 (50%)	0,58	
	NO	13 (50%)		11 (42,3%)
CD34+ x10 <sup>6</sup> /Kg OBTENIDA	PROMEDIO	4,19	0,58	
	RANGO	(2,12-8,61)		(2,1-12,59)
	MEDIANA	3,565		3,67
CD34+ x10 <sup>6</sup> /Kg INFUNDIDA	PROMEDIO	3,867	0,38	
	RANGO	(2,12-8,61)		(2,1-7,01)
	MEDIANA	3,475		3,67

**Métodos:** Estudio retrospectivo que incluye a 52 pacientes movilizados y trasplantados entre septiembre de 2009 y febrero de 2017. Seleccionamos un grupo problema que precisó durante su movilización de la combinación G-CSF + Plerixafor (modalidad mayoritaria “just in time”, “pre-emptive” y en menor proporción “rescue”), y elegimos un grupo control 1:1 de características similares que solo requirió de G-CSF (tabla 1). Nuestro objetivo era conseguir 5x10<sup>6</sup>/kg CD34+ para la realización de un trasplante y 10x10<sup>6</sup>/kg CD34+ para dos, siendo el mínimo requerido 2x10<sup>6</sup>/kg CD34+. Se emplearon los separadores celulares COBE Spectra y Spectra Optia, y se procesaron al menos 2.5 volemias. Análisis estadístico mediante U de Mann-Whitney y Chi Cuadrado según el tipo de variable.

**Resultados:** No se observan diferencias estadísticamente significativas tanto para el prendimiento de neutrófilos (>500 de manera mantenida) como de plaquetas (>20.000 sin transfusiones en los 3 días previos). El análisis desglosado se recoge en la tabla 2. De la misma manera sucede

con el consumo de hematíes y plaquetas, con mismo valor de mediana para cada tipo de componente sanguíneo en cada grupo (tabla 3).

Tabla 2.

		G-CSF + PLERIXAFOR	G-CSF	P
NEUTRÓFILOS > 500 / $\mu$ l	PROMEDIO	11,04	10,92	0,84
	RANGO	(9-13)	(8-13)	
	MEDIANA	11	11	
	MODA	11	12	
PLAQUETAS > 20.000 / $\mu$ l	PROMEDIO	14,31	13,54	0,35
	RANGO	(0-29)	(9-39)	
	MEDIANA	13	12,5	
	MODA	13	12	
VIVOS AHORA	SI	20	19	0,56
	NO	5	7	
	N/C	1	0	

Tabla 3.

		G-CSF + PLERIXAFOR	G-CSF	P
CONCENTRADOS DE HEMATÍES	PROMEDIO	2,538	2,23	0,31
	RANGO	(0-8)	(0-17)	
	MEDIANA	2	2	
PLAQUETAS REQUERIDAS	PROMEDIO	5,23	3,46	0,31
	RANGO	(0-21)	(1-20)	
	MEDIANA	3	3	

**Conclusiones:** Los pacientes que requirieron del empleo de Plerixafor tenían un perfil desfavorable estadísticamente significativo en cuanto al número de líneas de quimioterapia recibidas. Plerixafor demostró ser un fármaco eficaz en la movilización y obtención de células CD34+ requeridas para al menos un trasplante en pacientes con factores de riesgo de fallo. Sólo se dio un fallo a Plerixafor en una paciente que quedó excluida de nuestro estudio. No observamos diferencias estadísticamente significativas para el consumo de componentes sanguíneos ni para el prendimiento de neutrófilos y plaquetas. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que aprueben o refuten la hipótesis.

### PC-043

#### ESCRUTINIO DE ANTICUERPOS IRREGULARES EN UN CENTRO DE TRANSFUSIÓN COMPARATIVA DE DOS MÉTODOS

García Bautista J.A., Hernández Vidana A.M., Cillero Peñuela M., Oyonarte G.S.

Centro De Transfusión De Granada

**Introducción:** La detección de anticuerpos irregulares (AAII) en donantes de componentes sanguíneos es un requisito del proceso de securización de las donaciones, según el Real Decreto 1088/2005. La prevalencia de AAII en la población general se ha estimado entre el 1 y el 3%, si bien este dato está sujeto a múltiples variables como la sensibilidad de los métodos de detección. El Centro de Transfusión Sanguínea de Granada procesa y analiza una media de 56.200 donaciones/año. El escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) se realiza con el sistema IH-1000 de BioRad, en todas las donaciones de sangre total, componentes sanguíneos y tejidos. Este método emplea tecnología automática de dispensación y lectura de tarjetas de gel. Anteriormente esta prueba se venía realizando con técnica semiautomática en microplaca. El objetivo de este estudio es comparar la sensibilidad de ambas técnicas en cuanto a la detección rutinaria de AAII en donantes de sangre y tejidos.

**Métodos:** Se han analizado los resultados del EAI de todas las donaciones procesadas en dos periodos: periodo 1: en el que se usó la técnica en microplaca, y periodo 2 en el que la determinación se ha realizado con el sistema automático de tarjetas de gel. El periodo 1 incluye a 26.281

donantes, y el periodo 2 a 25.357. Los resultados en cuanto a prevalencia se han referido al total de donantes de cada periodo, incluyendo sangre total, plasma por aféresis, tejidos, plasma rico en plaquetas y autotransfusión. Las poblaciones se han sometido a análisis estadístico de comparación de proporciones.

**Resultados:** Los resultados se resumen en la Tabla 1, en cuanto a prevalencia de AAII y especificidades aisladas. La distribución por antígenos que se refleja en la Tabla 1 es similar entre los dos grupos, siendo las especificidades clínicamente más relevantes (D, K, E) las más frecuentemente halladas. El análisis estadístico concluye que la diferencia de prevalencia de AAII entre las poblaciones correspondientes a los periodos 1 y 2 es significativa con  $p < 0.005$ .

Tabla 1. AAII detectados por periodos.

	PERIODO 1 (MICROPLACA) n= 26.281	PERIODO 2 (TARJETA GEL) n= 25.357
Anti-D	3	7
Anti-E	6	10
Anti-K	6	10
Anti-c		1
Anti-M	3	2
Anti-Jka		1
Anti-S		1
Anti-Jka + Anti-S		1
Anti-Pl	1	
Anti-Cw		1
Anti-Fya	1	1
Anti-Lea	1	
Autoanticuerpo	2	
Crioaglutininas	2	3
Sin especificidad identificable	3	8
<b>TOTAL</b>	<b>28 (0.11%)</b>	<b>46 (0.18%)</b>

**Conclusiones:** Se comprueba lo publicado en la literatura científica respecto a que las técnicas en tarjeta de columnas de gel aumentan de forma significativa la sensibilidad de la detección de anticuerpos irregulares. En nuestro caso este aumento no ha comportado problemas relevantes en cuanto al algoritmo de investigación de AAII, ni se ha traducido en un aumento de la detección de especificidades clínicamente no relevantes.

### PC-044

#### INTERFERENCIAS EN LAS PRUEBAS PRE-TRANSFUSIONALES EN PACIENTES TRATADOS CON DARATUMUMAB

Pujol Balaguer M.d.M., Artaza G., Campoy D., Ene G., Jaramillo A., Olivera P., Peró A., Subirà M., Velásquez C., Salinas R.

Banc de Sang i Teixits

**Introducción:** Recientemente se ha incorporado en los esquemas terapéuticos del tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) un anticuerpo monoclonal (AcMo), anti CD38, Daratumumab (DARA). Aunque la célula diana es la célula tumoral, también se expresa en la membrana del hematíe, de tal manera que la presencia del (AcMo) en el plasma del paciente tratado genera interferencias en las pruebas pre-transfusionales y, como consecuencia, pueden ocasionar demora en la práctica transfusional si se desconoce este antecedente del paciente.

**Métodos:** Los 4 pacientes afectos de MM analizados desde diciembre de 2016 hasta mayo de 2017, tratados con DARA. Se realizaron las pruebas habituales pre-transfusionales de grupo ABO/Rh (D); escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI); identificación de (IAI), prueba de antiglobulina directa (PAD) y estudio de fenotipo/genotipo si procedía. En dos de estos pacientes se realizaron aloabsorciones diferenciales con Polietilenglicol (PEG), con resultado positivo, por no disponer de información sobre el tratamiento con DARA de estos pacientes.

**Resultados:** En todos los pacientes se detectó, en el EAI y IAI una panaglutinación homogénea en fase de antiglobulina, PAD y autocontrol negativos en los casos analizados, tanto en tarjeta gel, como en tubo; no se observaron discrepancias en el grupo ABO y Rh (D). La técnica de absorción no pudo eliminar la panaglutinación, por ello no fue posible descartar la presencia de aloanticuerpos. Las pruebas cruzadas realizadas con todos los concentrados de hematíes compatibles resultaron positivas. Se constató que la panaglutinación se eliminaba mediante el tratamiento de los hematíes reactivos con Ditiotritol (DTT).

**Conclusiones:** El uso de DTT como tratamiento de los hematíes reactivos en las pruebas pre-transfusionales es una buena alternativa para eli-

minar las interferencias causadas por el DARA, permitiendo la administración de unidades compatibles a los pacientes que reciben este tratamiento. Esta técnica produce desnaturalización de los antígenos Kell, por lo que se debe transfundir siempre componentes sanguíneos Kell negativos. Es recomendable antes del inicio del tratamiento con DARA, realizar fenotipado o genotipado extensivo eritrocitario, con el fin de seleccionar las unidades de sangre más compatibles. Es de gran importancia que los servicios de transfusión sean alertados sobre los pacientes que reciben o han recibido en los últimos seis meses tratamiento con DARA, con el objetivo de no demorar innecesariamente la transfusión.

**PC-045**

**RESULTADOS: DEL USO DE DTT EN LAS PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD TRANSFUSIONALES EN PACIENTES TRATADOS CON DARATUMUMAB: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

García Ruiz M.A., Morente C.E., Garrido Collado M.D.P., Rivas Luque M., Rivera Ginés A.B., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen De Las Nieves

**Introducción:** Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38, que se utiliza en el tratamiento del mieloma múltiple. Este AcMo se une directamente al CD38 que se expresa en los hematíes, por lo que el plasma de estos pacientes reacciona con los hematíes produciendo una panreactividad e interfiriendo en las pruebas de compatibilidad transfusional. El plasma de los pacientes tratados con Daratumumab aglutina en la prueba indirecta de la antiglobulina en todos los medios (salino, LISS, PEG) y esta reacción persiste hasta 6 meses después de que el tratamiento haya finalizado.

**Objetivos:** Validar el procedimiento para resolver la interferencia del daratumumab en las pruebas de compatibilidad transfusional mediante el uso de hematíes tratados con Ditiotreitol (DTT), los que nos permitirá identificar un anticuerpo clínicamente significativo inicialmente enmascarado por la presencia de daratumumab.

**Métodos:** Se han realizado el estudio a 5 pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple que han recibido tratamiento con Daratumumab en monoterapia. Se trata de 3 mujeres y 2 varones. La edad media de los pacientes fue de 64,6 años (rango entre 61 y 71 años). Se trataba de 3 casos MM IgG-K y 2 casos MM IgG-L. Se inició en 4ª línea de tratamiento por progresión con las previas en 3 casos, y en 3ª línea en dos. Actualmente solo tres pacientes reciben tratamiento con daratumumab. Se realizó Escrutinio de Anticuerpos irregulares y Pruebas Cruzadas a todos ellos, resultando positivas en los tres casos con tratamiento activo y negativas en los 2 que había pasado más de 6 meses de finalización del mismo. Realizamos la técnica para eliminar la reactividad tratando los hematíes utilizados para las pruebas de compatibilidad con DTT (Figura 1), que desnaturaliza el CD38 pero también los antígenos del sistema Kell, (Figura 2). El material utilizado fue PBS (pH 8.0), DTT 0,2 M, células para Escrutinio de Anticuerpos Irregulares, hematíes control K+ y E+, Anti-globulina y tarjetas Poly (aglutinación en columna). Realizamos el método en tubo y en tarjeta.

**Resultados:** Tras la realización de la técnica conseguimos eliminar la panreactividad tanto en el escrutinio de anticuerpos irregulares como en las pruebas cruzadas, por lo que consideramos que es una técnica muy útil para resolver las interferencias que produce daratumumab en las pruebas de compatibilidad. Después del tratamiento con DTT, el antígeno K desaparece.

**Conclusiones:** Es necesario hacer un fenotipo extendido eritrocitario del paciente antes de iniciar el tratamiento con daratumumab. Tratar los hematíes con DTT es un método útil para mitigar las interferencias creadas por los AcMo anti-CD38 en las pruebas pretransfusionales, aunque no está exento de limitaciones que en algunos casos puede comprometer la seguridad transfusional. El tratamiento con DTT conlleva la desnaturalización de la proteína Kell, de manera que los anticuerpos anti-Kell, no pueden ser identificados cuando los hematíes diana han sido previamente tratados con DTT, por tanto se debe transfundir siempre hematíes de fenotipo Kell negativo. No siempre es posible de disponer de hematíes de igual fenotipo, creemos que es fundamental disponer de una técnica validada para resolver estas discrepancias.

**PC-046**

**PREVALENCIA DE ALOANTICUERPOS EN PACIENTES CON AUTOANTICUERPOS**

Morais Bras L.R., Castañón Fernández C., García Gala J.M., Martínez Revuelta E., Ávila Idrovo L.F., Solé Magdalena A., Arias Fernández T., Zanabali Al Sibai J., García Menéndez Tévar F.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Objetivos:** La aloinmunización eritrocitaria es un efecto no deseable de la transfusión. Esta aloinmunización depende de diversos factores como la edad, el estado inmunitario, poder inmunógeno de los antígenos implicados y el número de contactos previos con los antígenos (transfusiones, gestación, etc.). La tasa de aloinmunización en la población general es variable estimándose en 0.2-2.8%. Sin embargo, existen grupos de pacientes con mayor riesgo de aloinmunización. Uno de estos grupos, son los pacientes con autosensibilización eritrocitaria donde se han notificado tasas de aloinmunización entre el 15-40% de los pacientes. Con el objetivo de estimar la prevalencia de aloanticuerpos en pacientes con autoanticuerpos y las especificidades de los mismos hemos revisado los pacientes con presencia de autoanticuerpos en nuestro centro.

**Material y Métodos:** Se recogieron los datos de los pacientes con autoanticuerpo. En todos los casos se hizo un test directo de Coombs, estudio de suero y estudio de eluido. En aquellos casos que existían autoanticuerpo libre en suero, para demostrar la presencia de Aloanticuerpo se emplearon técnicas de adsorción homóloga o autóloga dependiendo de los antecedentes transfusionales de los pacientes

**Resultados:** Se analizaron datos correspondientes a 73 pacientes, de los cuales 42 eran hombres y 31 mujeres. Del total de pacientes, 11 presentaron aloanticuerpos asociados. De ellos, 5 eran hombres y 6 mujeres. Eso representa una prevalencia del 15%. En 2 pacientes se encontraron más de 1 anticuerpo. Los aloanticuerpos identificados fueron en su mayoría del sistema Rh (Tabla 1).

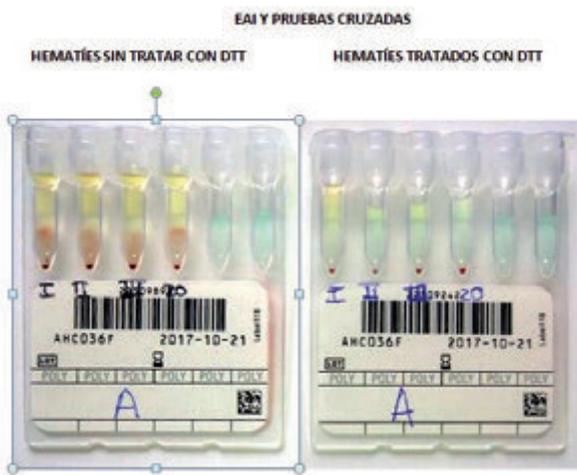


Figura 1.



Figura 2.

**Tabla 1. Especificidad de Aloanticuerpos.**

Aloanticuerpos	Casos
Anti-E	3
Anti-D	2
Anti-C	1
Anti-S	1
Anti-K	1
Anti-D, Anti-M	1
Anti-D, Anti-C, Anti-E	1
Anti-Fya	1

En cuanto a la especificidad de los autoanticuerpos, sólo en 4 casos se identificó una especificidad. (Tabla 2).

**Tabla 2. Especificidad de Autoanticuerpos.**

Autoanticuerpos	Casos
Anti-e	10
Anti-C	5
Anti-E	1
Anti-S	1

**Conclusiones:** Un 15% de los pacientes con autoanticuerpos presentan aloanticuerpos. Un 18% de los pacientes con Aloanticuerpo, presentan más de uno. Las especificidades más frecuentes se encuentran dentro del sistema Rh. Los pacientes con autoanticuerpos presentan un mayor riesgo de aloinmunización que los pacientes en general por lo que es aconsejable transfundirles con compatibilidad fenotípica. Especialmente el sistema Rh, Kell.

**PC-047**

**RENDIMIENTO PLAQUETARIO EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS CON REFRACTARIEDAD A PLAQUETAS DE ORIGEN INMUNE**

Ortiz Martín J.<sup>1</sup>, Pérez Corral AM.<sup>2</sup>, Falkenhain D.<sup>1</sup>, Pascual C.<sup>2</sup>, Lucea I.<sup>3</sup>, Richart A.<sup>3</sup>, Jurado M.<sup>3</sup>, Gayoso J.<sup>2</sup>, Rodríguez Macías G.<sup>2</sup>, Kwon M.<sup>2</sup>, Font P.<sup>2</sup>, Díez Martín J.L.<sup>2</sup>, Anguita J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, <sup>3</sup>Centro Regional de Transfusiones de la Comunidad Autónoma de Madrid

**Introducción:** La refractariedad plaquetaria de origen inmune (RPI) afecta al 3-4% de los pacientes oncohematológicos y tiene importantes consecuencias clínicas. Disponer de plaquetas compatibles requiere una infraestructura complicada y su rendimiento puede no ser el esperado. El objetivo del estudio es analizar los factores implicados en el rendimiento plaquetario en pacientes con RPI.

**Métodos:** Se recogieron todas las transfusiones de plaquetas de las que se disponía de un hemograma previo y otro a las 24h de la transfusión de los pacientes diagnosticados de RPI en un centro entre 2010-2016. Se analizó la influencia en el CCI a las 24h de los siguientes factores: edad, enfermedad del paciente, compatibilidad ABO, compatibilidad HLA, fiebre, sangrado, esplenomegalia y toma de fármacos el día de la transfusión (levofloxacin, piperacilina/tazobactam, vancomicina, teicoplanina, anfotericina B, linezolid, ciclosporina y fludarabina). El CCI lo calculamos con la siguiente fórmula: CCI=PPÍ x SC (m<sup>2</sup>)/ n° plq (10<sup>11</sup>)

PPÍ= Recuento plaquetario a las 24h - recuento plaquetario pretransfusional. SC= Superficie corporal.

N° plq= Número de plaquetas transfundida. Se realizó un análisis univariante mediante comparación de medias. Con las variables con diferencias significativas respecto al CCI a las 24h, en el límite de la significación o con especial relevancia clínica se realizaron dos estudios multivariantes (regresión lineal): uno con el total de transfusiones y otro solo con las HLA-dirigidas. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS v21. El nivel de significación se estableció con p<0.05.

**Resultados:** Se analizaron 267 transfusiones en 17 pacientes. El análisis descriptivo y la comparación de medias de CCI a las 24h con cada variable se muestra en la **tabla 1**. El sexo femenino, la compatibilidad HLA, la ausencia de esplenomegalia y el diagnóstico de LMA mostraron diferencias estadísticamente significativas con un mejor CCI (p<0.05). La compatibilidad ABO y el sangrado quedaron al límite de la significación

estadística. Para el análisis multivariante se seleccionaron: sexo, compatibilidad HLA, compatibilidad ABO, sangrado, esplenomegalia, enfermedad (LMA vs no-LMA), ciclosporina, anfotericina B y vancomicina. En la **tabla 2** se muestra el análisis multivariante con el total de transfusiones. La compatibilidad HLA y el diagnóstico de LMA se comportan como “factores protectores” independientes para el rendimiento plaquetario. La esplenomegalia, el sexo y el sangrado estuvieron próximos a la significación estadística. Las variables seleccionadas explican el 13,3% (R<sup>2</sup> 0,133) de la variabilidad del CCI a las 24h. La **tabla 3** muestra el estudio multivariante con las transfusiones HLA dirigidas. Sólo la LMA se identifica como “factor protector” independiente. Este modelo explica el 18% (R<sup>2</sup> 0,180) de la variabilidad.

**Tabla 1.**

VARIABLE	%TRANSF (N 267)	CCI A LAS 24H		P	
		Global	Dirigidas	Global	Dirigidas
Sexo: -Varón	29,6% (79)	1440	1630	0,01	0,019
-Mujer	70,4% (188)	2944	3623		
Diagnóstico: -SI	45,7% (122)	3458	NA <sup>1</sup>	0,008	NA <sup>2</sup>
-No	54,3% (145)	1693	NA <sup>2</sup>		
ABO: -Compatible	74,5% (199)	2849	4030	0,061	0,114
-No compatible	25,5% (68)	1474	2144		
Fiebre: -SI	19,5% (52)	2831	5217	0,64	0,169
-No	80,5% (214)	2452	5134		
Sangrado: -SI	11,6% (31)	820	817	0,058	0,203
-No	88,4% (236)	2720	3643		
Esplenomega: -SI	59,2% (158)	1344	1620	0,000	0,000
-No	40,8% (109)	4174	5624		
Enfermedad: -LMA	31,5% (84)	6794	6571	0,000	0,000
-No LMA	68,5% (183)	3826	1222		
TPH: -TPH	40,1% (107)	2539	2548	0,92	0,074
-No TPH	59,9% (160)	2473	4502		
Levofloxi: -SI	44,6% (119)	2091	2743	0,255	0,131
-No	55,4% (148)	2828	4421		
Pipem./Tazo: -SI	23,6% (63)	3029	2985	0,359	0,481
-No	76,4% (204)	2336	3776		
Vancomicina: -SI	6,7% (18)	426	803	0,082	0,11
-No	93,3% (249)	2649	3748		
Teicoplanina: -SI	32,2% (86)	2327	3254	0,713	0,522
-No	67,8% (181)	2581	3534		
Anti. B: -SI	13,9% (37)	1446	2079	0,188	0,203
-No	86,1% (230)	2669	3814		
Linezolid: -SI	0,7% (2)	3250	NA	0,838	NA
-No	99,3% (265)	2493	NA		
Ciclosporina: -SI	55,6% (159)	2029	2773	0,075	0,299
-No	44,4% (108)	3182	3984		
Fludarabina: -SI	31,8% (85)	3045	3769	0,081	0,591
-No	68,2% (182)	2958	3176		

**Tabla 1.** Dirigidas<sup>1</sup> Plaquetas HLA dirigidas. ABO<sup>2</sup> Compatibilidad ABO. NA<sup>1</sup> No aplica. En negrita se marcan las variables seleccionadas para el análisis multivariante.

**Tabla 2.**

VARIABLE	COEFICIENTE B (estandarizado)	p
COMPATIB HLA	+0,143	0,040
SEXO	+0,032	0,664
SANGRADO	-0,101	0,096
COMPATIB ABO	+0,071	0,239
ESPLENOMEGALIA	-0,143	0,065
LMA	+0,229	0,001
VANCOMICINA	-0,046	0,451
ANFOTERICINA B	-0,080	0,208
CICLOSPORINA	+0,025	0,704

**Tabla 2.** Regresión lineal del total de transfusiones.

**Tabla 3.**

VARIABLE	COEFICIENTE B (estandarizado)	p
SEXO	-0,070	0,44
SANGRADO	-0,096	0,264
COMPATIB ABO	+0,098	0,269
ESPLENOMEGALIA	-0,111	0,292
LMA	-0,361	0,001
VANCOMICINA	-0,005	0,971
ANFOTERICINA B	-0,079	0,405
CICLOSPORINA	+0,036	0,721

**Tabla 3.** Regresión lineal de transfusiones HLA compatibles.

**Conclusiones:** La RPI inmune es una situación compleja en la que intervienen muchos factores. Este análisis confirma la influencia en el rendimiento transfusional de factores clínicos ya descritos previamente como la esplenomegalia. Sin embargo, los únicos factores independientes para un mejor rendimiento fueron el diagnóstico de LMA, en probable rela-

ción a intensa inmunosupresión de estos pacientes, y la transfusión de plaquetas HLA compatibles.

**PC-048**

**ANÁLISIS DEL VALOR PREDICTIVO DE LA PRUEBA DE ANTIGLOBULINA DIRECTA (PAD) EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO (EHRN) POR INCOMPATIBILIDAD ABO**

Freiría Alberte C., Solves Alcaina P., Santiago Balsera M., Villalba Valenzuela A., Gómez Seguí I., Carpio Martínez N., Sanz Alonso M.Á.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)

**Introducción:** La incompatibilidad ABO materno-fetal es la causa más frecuente de EHRN. La PAD tiene un papel controvertido en el diagnóstico de la EHRN por incompatibilidad ABO. El objetivo de nuestro trabajo es calcular su valor predictivo en esta entidad.

**Métodos:** En nuestro centro se realiza el grupo ABO y la PAD a todos los neonatos con incompatibilidad ABO o antecedentes de aloanticuerpos eritrocitarios durante la gestación, de manera automatizada en Innova Autovue (Ortho). En caso de PAD positiva en neonatos de madre O se realiza además el título de anti-A y anti-B tratando el plasma materno con ditiotreitol. Revisamos las PAD en neonatos con incompatibilidad ABO: recogemos las positivas entre 2015 y 2016, comparándolas con un número similar de PAD negativas en el mismo periodo. Realizamos el título de anti-A o anti-B en una pequeña muestra de 27 PAD negativas. Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS Statistics versión 17®.

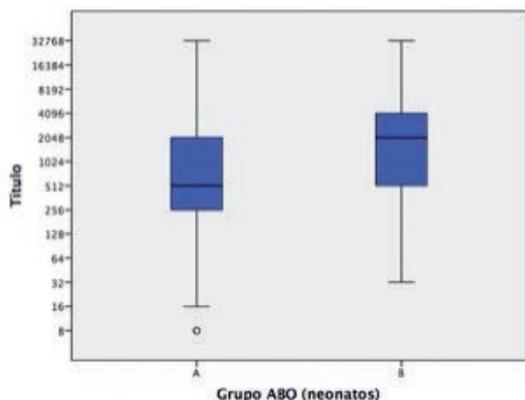


Figura 1.

Tabla 1.

	Sí tratamiento	No tratamiento	Total
PAD positiva	36	193	229
PAD negativa	13	214	227
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>407</b>	<b>456</b>

**Resultados:** Durante el periodo revisado, registramos 5750 PAD neonatales, 284 positivas (4,9%), siendo el 6,6% de ellas por aloinmunización por otros antígenos no-ABO. Analizamos un total de 456 neonatos (227 con PAD negativa y 229 positivos), siendo ambos grupos similares para edad materna, peso del recién nacido; únicamente la semana gestacional fue estadísticamente superior en el grupo de PAD positivas (p=0,009). La distribución de A y B es homogénea en ambos grupos (p=0,535). Globalmente, el título de anticuerpos fue superior en el grupo de PAD positiva: mediana 1024 (rango 8-32768), frente a 256 en los negativos (16-8192); con una p=0,002. El título de anti-B (mediana 2048) fue significativamente mayor al de anti-A (mediana 256); p=0,002 (figura 1). De los neonatos con PAD positiva, 36 precisaron tratamiento (15,32%); frente a 13 de los negativos (el 5,73%); siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p<0,001). El tratamiento consistió en fototerapia (de duración variable) en todos los casos; un paciente recibió además IgIV y dos pacientes, trasfusión de hematíes, sin llegar a precisar

exanguinotransfusión en ningún caso de los analizados. El valor predictivo positivo de la PAD en nuestro estudio fue del 15% (figura 2), con un valor predictivo negativo del 94%. El porcentaje de neonatos B que requirieron tratamiento por EHRN fue mayor al de A en la muestra global (23,1% de B frente al 7,24% de recién nacidos A ;p<0.01), manteniéndose esta diferencia en ambos grupos (PAD positiva y negativa) cuando se analizaron por separado.

**Conclusiones:** La utilidad de la PAD como prueba aislada en el diagnóstico de la EHRN es limitada, precisando de otros parámetros como la bilirrubina transcutánea o sérica para optimizar su valor predictivo en esta enfermedad. Los neonatos con EHRN por anti-B presentan títulos más elevados y, por tanto, mayor probabilidad de requerir tratamiento.

**PC-049**

**AFÉRESIS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA. ANÁLISIS TRAS 10 AÑOS EN COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN**

González P., Rondón F., Vidán J., Ahmadi A., Urrutia S., González P., Macho A., Prado A., De la Puente A., Rodríguez J.A.

Complejo Asistencial Universitario de León

**Introducción:** Desde el uso de la sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos (PH) se ha desplazado a la médula ósea como fuente en la obtención de progenitores. No todos los pacientes movilizan una cantidad suficiente de PH para garantizar el éxito del trasplante. Factores como edad, sexo, diagnóstico, tipo de quimioterapia y número de ciclos, pueden influir en su movilización y obtención.

**Objetivos:** Presentamos un análisis retrospectivo y descriptivo de los pacientes sometidos a procedimientos de aféresis de precursores hematopoyéticos en sangre periférica (PHSP) en nuestro centro en los últimos 10 años, entre Julio de 2007 y Mayo de 2017. Se recogen datos de patología de base, líneas de quimioterapia previas número de sesiones de aféresis realizadas, tipo de movilización y valores de CD34+.

Tabla 1.

PATOLOGÍA	Ciclos o líneas de tto./Nº Pac.	Nº aféresis/Pacientes		Valores CD34+ [mediana]	
Mieloma Múltiple	<4 ciclos	36	1	44	5,7 x 10 <sup>6</sup>
	>4 ciclos	2	15		
		3	1		
LNH	1ª	14	1	10	3,84 x 10 <sup>6</sup>
	2ª	11	2	13	
	3ª	4	3	1	
	4ª	2	4	1	
LH	2ª	2	1	5	2,83 x 10 <sup>6</sup>
	3ª	4	2	2	
	4ª	1			
LAM	1ª	4	1	5	2,4 x 10 <sup>6</sup>
	2ª	1			
Tumores sólidos	2ª	5	1	2	4,21 x 10 <sup>6</sup>
			2	3	
<b>TOTAL</b>		<b>108</b>	<b>145</b>	<b>108</b>	<b>4,71 x 10<sup>6</sup></b>

Tabla 2.

PATOLOGÍA	E. Movilización más utilizado	Nº Pac./ Nº aféresis	
Mieloma	G-CSF: 10 µgr/kg/12 horas (35 p)	26	1
		6	2
		1	3
LNH	G-CSF 10 µgr/kg /12 horas + Plerixafor (11p)	8	1
		3	2
		10	1
LH	G-CSF: 10 µgr/kg/12 horas (4p)	4	2
		5	1
		1	2
LAM	G-CSF: 10 µgr/kg/12 horas (1p)	4	1
		1	1
Tumores Sólidos	G-CSF: 10 µgr/kg/12 horas (3p)	3	1
		2	1
		1	2

**Métodos:** Se realizaron un total de 145 aféresis de PHSP (Spectra Cobe®) en 108 pacientes (68 varones y 40 mujeres) cuya mediana de edad fue de 57 años (19-72 años). La patologías de base fueron 60 Mielomas, 31 LNH (14 LBDCG, 7 Linfomas del manto, 5 Linfomas T, 2 LPSNC, 2 Linfomas linfoblásticos y 1 Linfoma de Burkitt), 7 LH, 5 LAM y 5 tumores sólidos (1 osteosarcoma de células pequeñas, 2 tumores germinales no seminomatosos, 1 meduloblastoma cerebeloso y 1 seminoma testicular). Se recogieron los datos según tabla 1. Protocolos de movilización más utilizados en el periodo de 10 años, tabla 2.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes sometidos a aféresis de PHSP presentaban como patología de base Mieloma Múltiple (60) y dentro del mismo los que recibieron >4 ciclos de quimioterapia movilizaron peor (11) y necesitaron >1 aféresis de PHSP. Dentro de los Linfomas no Hodgkin (31), los que recibieron >2 líneas de tratamiento precisaron un mayor número de aféresis, así como un 60% de los casos de tumores sólidos; sin embargo, las LAM sólo precisaron un procedimiento. Si revisamos por fecha; de los 46 pacientes sometidos a aféresis antes del 2013, 24 necesitaron >1 aféresis para conseguir el número adecuado de CD34 y de los 62 pacientes después del 2013, 22 precisaron añadir al esquema de GCSF el Plerixafor y únicamente 7 de éstos necesitaron >1 aféresis (71.4% mielomas).

**Conclusiones:** Uno de los pilares para un procedimiento de aféresis de PHSP satisfactorio depende de la adecuada movilización de CD34. El uso de GCSF ha sido el protocolo de base de movilización; sin embargo, en aquellos pacientes con dificultades para la misma, al añadir Plerixafor en madrugada de día + 5 como estandarizamos desde el 2013 a la pauta de GCSF se mejoran estos resultados además de disminuir el número de aféresis requeridas para obtener niveles de CD34 óptimos; permitiendo que sea un procedimiento bien tolerado que no suele presentar complicaciones en manos de personal cualificado.

#### PC-050

##### PLAQUETAS CRIOPRESERVADAS COMO ALTERNATIVA EN SITUACIONES ESPECIALES EXPERIENCIA EN EL CENTRO DE TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA DE GRANADA

Hernández Vidaña A.M., García Bautista J.A., Delgado Calvo Flores C., López Berrio A., Oyonarte G.S.

Centro De Transfusión Sanguínea De Granada

**Introducción:** El uso de plaquetas criopreservadas y conservadas a -80°C supone una alternativa útil para la transfusión en aquellos casos en los que no se dispone de unidades de plaquetas frescas o se necesitan plaquetas con un fenotipo específico. El objetivo de este trabajo es describir la experiencia de 8 años y medio en el Centro de Transfusión de Granada en relación a la criopreservación de plaquetas y la distribución a los distintos centros hospitalarios. Analizaremos el número total de pooles distribuidos según grupo sanguíneo y los distintos hospitales y/o centros de transfusión sanguínea donde fueron enviados.

**Resultados:** Desde enero del 2009 hasta junio de 2017 se ha realizado la distribución de 1447 pooles de plaquetas criopreservadas. Se ha comprobado mediante control de calidad de todas las unidades, que cumplen los requisitos establecidos en los estándares del Consejo de Europa. La distribución por grupos ha sido la siguiente: 702 unidades A+, 18 A-, 4 B+, 2 B-, 707 O+ y 14 O-. Los centros a los que se les ha distribuido han sido: Centro de transfusión de área de Almería (CAT de Almería) 626 (326 A+, 10 A-, 2 B+, 1B-, 280 O+ y 7 O-), CRTS Sevilla 20 (9 A+ y 11 O+), Hospital Virgen de las Nieves (Granada) 155 (64 A+, 4 A-, 1B-, 84 O+ y 2 O-), Hospital Traumatología (Granada) 24 (8 A+ y 16 O+), Hospital San Cecilio (Granada) 41 (18 A+, 1 A- y 22 O+), Hospital de Baza (Granada) 187 (78 A+, 1 A-, 2 B+, 103 O+, 3 O-), Hospital Santa Ana de Motril (Granada) 388 (196 A+, 2 A-, 188 O+ y 2 O-), Clínica La Salud (Granada) 3 O+ y Hospital Campus de la Salud (Granada) 6 (3 A+ y 3 O+). Actualmente criopreservamos plaquetas de grupo A y O, siendo aproximadamente un 50% de ellas irradiadas. Mantenemos un stock de seguridad de 100 unidades. La distribución se ha realizado en dos modalidades: 1) Criopreservadas: Transportadas en nieve carbónica hasta su recepción y almacenamiento en el lugar de destino a -80°C para los hospitales o centros alejados. 2) Descongeladas, resuspendidas en solución salina, con caducidad de 6 horas para uso inmediato en Hospitales cercanos.

**Conclusiones:** La experiencia de estos casi 9 años en la elaboración y distribución de plaquetas criopreservadas ha sido muy satisfactoria porque ha supuesto las siguientes ventajas: 1) En los hospitales comarcales

con una cierta distancia al centro de transfusión, donde la transfusión de plaquetas no es regular, se han disminuido los transportes urgentes y la caducidad de las mezclas de plaquetas frescas, a la vez que les ha permitido disponer de un stock permanente de las mismas. 2) Ha permitido ajustar el número de plaquetas almacenadas en los Servicios de Transfusión que disponen de stock. 3) Asegurar en nuestro centro un stock de seguridad de plaquetas constante en fechas con días festivos donde es difícil conseguir un número elevado de donaciones 4) Mantener la disponibilidad de mezclas de plaquetas ante un aumento puntual e inesperado del consumo.

#### PC-051

##### MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE LA HEMORRAGIA MASIVA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

Álvarez Juárez M.Á.<sup>1</sup>, Chica Gullón E.<sup>1</sup>, Galán Vega J.<sup>1</sup>, Carmona Zabala I.<sup>1</sup>, Escolano Escobar C.<sup>1</sup>, Sayalero Rodríguez P.<sup>2</sup>, Somolinos de Marcos N.<sup>1</sup>, Thuissard Vasallo I.<sup>1</sup>, Oña Compán F.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología - Hospital Universitario Getafe, <sup>2</sup>Servicio Anestesia, Hospital Universitario Getafe, <sup>3</sup>Universidad Europea Madrid

**Introducción:** La hemorragia masiva se define como la pérdida del 50% de la volemia en menos de 3h o la administración de más de 4 CH en un periodo inferior a 1h. Es una de las causas de muerte potencialmente controlable más importante en el paciente politraumatizado y/o sometido a cirugía mayor. Conlleva una coagulopatía de difícil reversión, a la que se sumarán la hipotermia y la acidosis (tríada letal), que influirá de forma decisiva en la supervivencia del paciente. Su abordaje multidisciplinar necesita un protocolo de actuación que permita un manejo rápido para controlar la hemorragia y restaurar el volumen sanguíneo circulante lo antes posible. En nuestro centro, contamos con un protocolo en el que marcamos como objetivos analíticos mantener durante el episodio Hb7-9 g/dL, plaquetas >75000/ $\mu$ L, AP y TTPa <1.5 normalidad, fibrinógeno 1,5-2 g/dL y pH >7.2.

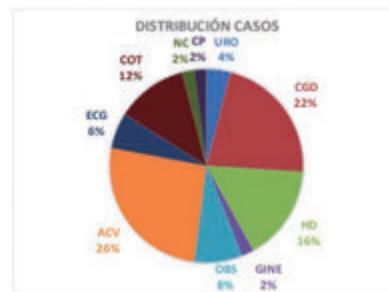


Figura 1.

Tabla 1.

Hemoderivado	Total Tx	Media (IC 95%)
CH	418	8.36 $\pm$ 1.11
PFC	154	3.08 $\pm$ 0.68
PP	40	0.8 $\pm$ 0.29

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los episodios de hemorragia masiva desde enero 2016 a mayo 2017. Las variables recogidas fueron: hemoderivados transfundidos, datos analíticos previos y posteriores al episodio (Hb, Plaquetas, Calcio iónico, pH, láctico...), fármacos empleados en el manejo y posibles eventos trombóticos posteriores.

**Resultados:** Se recogieron 50 casos, de los que 38 se dieron en contexto quirúrgico (26% cirugía vascular, de los que el 46% fueron en aneurisma de aorta abdominal (AAA), 22% cirugía general, 12% cirugía ortopédica), 8 (16%) en hemorragias digestivas y 4 (8%) en partos. La edad media fue de 59 años (17-83), 54% varones y 46% mujeres. La mortali-

dad directa fue del 26%, siendo el 46% en cirugías vasculares y el 30% en intervenciones de C. General. La media de transfusión de hemoderivados fue de 8.36±1.11 CH, 3.08±0.68 PFC y 0.8±0.29 PP para IC del 95%, siendo el Ratio Transfusional CH:PFC:PP 14:6:1 (media) y 5:3:0 (moda). Los datos analíticos medios se muestran en la tabla 1. Sólo se ha empleado FVII recombinante activado en 2 pacientes y CCP en 3. El Ac. Tranexámico se ha utilizado en cirugías ortopédicas y complicaciones obstétricas principalmente. El fibrinógeno fue administrado en 22/50 casos, con total de 85g y una media a IC 95% de 4±0.8. Ninguno de los pacientes tuvo eventos trombóticos a los 3 meses de seguimiento.

Tabla 2.

	Hb (g/dL)	Hto (%)	Plaq (10 <sup>9</sup> /L)	AP (%)	TTPa (seg)	Fib (mg/dL)	Ca <sup>++</sup> (mg/dL)	pH	Lact (mmol/L)	Cr (mg/dL)
PreTx (IC 95%)	10±65	31.5±2	235±46	75±7	38±7	229±30	4±0.15	7.21±0.15	3.6±2.6	1.2±0.2
PostTx (IC 95%)	8.2±0.5	24±1.5	139±27	64±7	46±5	165±21	4±0.2	7.3±0.05	7.6±2	1.3±0.3

**Conclusiones:** Los casos de hemorragia masiva en nuestro centro se dan principalmente en contexto quirúrgico, siendo el consumo de hemoderivados y la mortalidad asociados muy elevados (observamos en la mayoría de casos con desenlace fatal una situación de acidosis con incremento de lactato). Aunque el ratio transfusional utilizado queda lejos del sugerido en la literatura, cumplimos nuestros objetivos establecidos. No obstante, realizamos una lectura crítica y consideramos que debemos aumentar esfuerzos en formación multidisciplinar para mejorar su abordaje.

**PC-052**

**ACTUALIZACIÓN EN EL CONTROL INMUNOHEMATOLÓGICO DE LA GESTANTE CASUÍSTICA DEL HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO DURANTE 2016**

Moreno Ramirez S.<sup>1</sup>, Daza Pozo S.<sup>1</sup>, Rodriguez Hidalgo A.<sup>1</sup>, Parrilla Navamuel L.<sup>1</sup>, Eguia Lopez B.<sup>1</sup>, Coello De Portugal Casana C.<sup>1</sup>, Rodriguez Gambarte J.D.<sup>2</sup>, Flores Sanz V.<sup>1</sup>, Gomez Roncero M.<sup>1</sup>, Pison Herrero C.<sup>1</sup>, Pajares Herraiz A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen De La Salud Toledo, <sup>2</sup>Centro De Transfusion De La Comunidad De Madrid, <sup>3</sup>Centro De Transfusión De Toledo

El **objetivo principal** del seguimiento inmunohematológico de la gestante es **detectar precozmente embarazos con riesgo de enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN)**. Además, identificar a mujeres RhD negativo no sensibilizadas, candidatas a profilaxis con inmunoglobulina anti-D, así como detectar aloimmunizaciones tardías o asociaciones de anticuerpos en el tercer trimestre (3ºT) de gestación. El estudio inmunohematológico comprende distintas pruebas básicas que se realizan en todas las gestaciones y además, otras técnicas más específicas que pueden solicitarse dependiendo del caso. En primer lugar, el estudio comprende la realización del **grupo sanguíneo ABO y RhD** materno.

**Grupos Sanguíneos en gestantes con EAI positivo (Toledo 2016)**

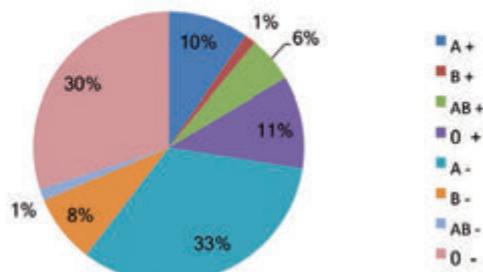


Figura 1.

Tabla 1.

ESTUDIO INMUNOHEMATOLÓGICO DE LA GESTANTE	
GRUPO SANGUÍNEO ABO/RhD	<b>Prueba globular y sérica</b> <b>Tipificación Rh (D):</b> ✓ Reactivo monoclonal (IgM) que no detecten las variantes D ✓ Variantes D débiles: - 1, 2, 3, 4.0 y 4.1 se consideran positivos, no desarrollan aloanti-D. No precisan profilaxis antenatal. (Resto sí) ✓ Resultados dudosos: Rh(D) Negativo provisional y remitir a laboratorio de referencia ✓ Informar a la gestante RhD negativo
	<b>Si EAI positivo:</b> ✓ Identificar Ac (IAI), IgG/ IgM, significado clínico, potencia del Ac (título)
EAI	<b>PRIMER TRIMESTRE</b> 10-16 semanas EG
	<b>TERCER TRIMESTRE</b> Gestante RhD positivo: 24-34 semanas EG Gestante RhD negativo: antes de 28 semanas EG
VALORACIÓN DEL FENOTIPO PATERNO (Homo/Heterocigoto)	
GENOTIPO FETAL EN PLASMA MATERNO	
VALORACIÓN FETAL POR GINECÓLOGO	

En segundo lugar, se realiza **escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI)** y si es positivo se identifica el anticuerpo (Ac), su naturaleza IgG o IgM, significado clínico y potencia. Este EAI se realizará en el 1ºT de gestación (10-16 semanas) y en el 3ºT de gestación tanto si la gestante es RhD positivo (entre la semana 24 a 34) o RhD negativo (antes de la semana 28 para inclusión en el programa de profilaxis antenatal). Debemos valorar el **significado clínico del Ac**.

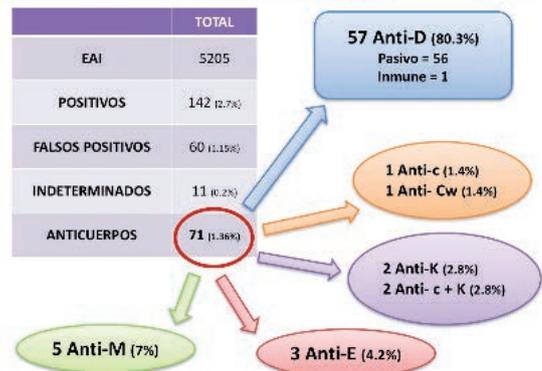
Tabla 2.

**ESTUDIO DE GESTANTES TOLEDO 2016**

	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
TOTAL EAI	491	531	413	439	435	470
POSITIVOS	12	19	6	15	10	12
FALSOS POSITIVOS	6	10	4	11	4	4
INDETERMINADOS	0	2	0	1	2	0
ANTICUERPOS	5 Anti-D 1 Anti-c	7 Anti-D	1 Anti-D 1 Anti-M	2 Anti-D 1 Anti-M	3 Anti-D 1 Anti-K	8 Anti-D

	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DECIEMBRE
TOTAL EAI	384	403	436	425	369	409
POSITIVOS	5	18	18	7	9	11
FALSOS POSITIVOS	1	6	6	2	1	5
INDETERMINADOS	0	3	1	0	1	1
ANTICUERPOS IDENTIFICADOS	3 Anti-D 1 Anti-E	8 Anti-D 1 Anti-M	10 Anti-D 1 Anti-K	1 Anti-D 1 Anti-M 1 Anti-Cw 1 Anti-E 1 Anti-c + K	4 Anti-D 1 Anti-M 1 Anti-M 1 Anti-E 1 Anti-c + K	5 Anti-D



Mostramos una clasificación de los Ac en función del riesgo de EHFRN. Alto riesgo: Anti-D (diferencias entre anti-D pasivo o inmune), anti-K, anti-c (importancia de la estrategia transfusional en mujeres en edad fértil). Riesgo intermedio (hablaremos del anti-G). Ac contra antígenos de alta o baja incidencia o sin riesgo de EHFRN. Mediremos la **potencia el Ac** con la titulación para valorar aumentos significativos, títulos críticos y ver la periodicidad del estudio. En tercer lugar, podemos estudiar el **fenotipo paterno (zigosidad)** para calcular el genotipo más probable de acuerdo con la prevalencia de los diferentes haplotipos del Rh. En la actualidad contamos con la posibilidad de estudiar el **genotipo fetal en plasma materno** para individualizar el programa de profilaxis antenatal sólo en aquellas gestantes RhD negativo portadoras de fetos RhD positivos. Y finalmente, es fundamental un **seguimiento fetal conjunto por parte Ginecología. La mejor prevención de la EHFRN es evitar la aloimmunización materna** cumpliendo estrictamente el programa de profilaxis con inmunoglobulina anti-D y siguiendo la estrategia transfusional en mujeres en edad fértil. La **Ig anti-D** es un producto de origen humano bastante seguro pero no exento de riesgos. Debe administrarse a mujeres RhD negativo cuya pareja es RhD positivo o dudoso (si no disponemos del genotipo fetal) y en aloimmunizaciones anti-G sin anti-D. La **dosis estándar en España es de 300 mcg en la semana 28 y en las 72 horas postparto** si se confirma que le recién nacido es RhD positivo. A veces, hay que administrar alguna dosis extra si se produce algún evento inmunizante. **Casuística del Hospital Virgen de la Salud de Toledo durante el año 2016.**

### PC-053

#### TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PREOPERATORIA CON DOSIS ALTAS DE HIERRO IV

Ávila Idrovo L.F., García Gala J.M., Arias Fernández T., Martínez Revuelta E., Morais Bras L.R., Zanabali Al Sibai J., Castañón Fernández C., Solé Magdalena A., García Menéndez Tevar F.  
Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** Uno de los pilares de Patient Blood Management (PBM) es la detección y el tratamiento de la anemia preoperatoria. Por otro lado es bien conocido que la cifra de hemoglobina (Hb) pre quirúrgica es un factor predictivo de transfusión por lo que su corrección se relaciona con una disminución de la tasa de transfusión.

**Objetivos:** Presentamos los resultados de un circuito desde julio hasta mayo de 2017, diseñado para la corrección de la anemia en pacientes que se encuentren en lista de espera quirúrgica en nuestro Centro que permite la detección y tratamiento de la misma en una sola visita al Hospital.



Figura 1.



Figura 2.

**Métodos:** Los pacientes enviados desde preanestesia que presenten una cifra de Hb <12013g/dl son remitidos a la consulta del Servicio de Transfusión para valoración y tratamiento con Hierro intravenoso (I.V.) (hierro isomaltósido). En todos los casos se amplió la determinación de hierro sérico, ferritina, IST, vitamina B12 y ácido fólico. La dosificación de hierro I.V. se realizó en función de la cifra de Hb y peso. La dosis máxima administrada en una sesión es de 1.500mg. Las reacciones alérgicas o infección activa fueron criterio de exclusión para la administración del tratamiento.

Tabla 1. Evolución de los parámetros analíticos tras el tratamiento con hierro IV.

variable	previo al tratamiento	post tratamiento
Hemoglobina g/dl	10,5	11,5
Hierro µg/dl	39	75
IST %	11	24
Ferritina ng/ml	58,5	422
Ácido fólico ng/ml	5,29	12,4

**Resultados:** Se analizaron 81 pacientes (29.6% de cirugía cardíaca; 24.6% de cirugía general 18,5% de traumatología, y de otras 27.16%). El 51.9% eran mujeres, la mediana de edad fue de 72 años (31-85). La cifra media de Hb fue de 10,5g/dl (7.70-12,8). En todos los pacientes el IST era <20%. Se encontró, además, 3 casos de déficit de vitamina B12 y 18 (22%) con déficit de ácido fólico. 65 pacientes (80.25%) se trataron con Hierro I.V. (hierro isomaltósido), de los cuales 3 recibieron una dosis total de 2.000 mg (en 2 días) y 4 en dos semanas, 24 recibieron 1.500 mg (21 en 1 sólo día). El resto recibió 1.000 mg en un solo día. En todos los casos, el tratamiento fue bien tolerado. De los 65 pacientes, 43 fueron intervenidos. La media de días entre el tratamiento y la cirugía fue de 25 días (1-129). En todos los casos, a las 4 semanas el IST era >20%. El mayor incremento de Hb se observó en pacientes con Hb <10 con un incremento de Hb de 1gr. De los pacientes intervenidos, 22 (51%) precisaron transfusión durante la cirugía.

**Conclusiones:** Los pacientes con cifras de hemoglobina < 12g/dl presentan en un porcentaje muy alto de casos ferropenia y hasta un tercio de los mismos déficits vitamínicos asociados. El tratamiento con hierro IV (hierro isomaltósido) es eficaz en la repleción de los depósitos de hierro y disminución de los requerimientos transfusionales permite administrar de forma segura hasta 1.500mg/día lo que permite disminuir el número de visitas al hospital.

### PC-054

#### ESTUDIO SOBRE LOS CASOS DE POLITRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS DURANTE 2016 POR SERVICIOS EN CHN

Rodríguez Segura E., García Erie J.A., Rodríguez Wilhelmi P., Aranguren A., Espeleta I., Antelo Cataño M.L.

Complejo Hospitalario de Navarra (CHN)

**Introducción:** Siguiendo las directrices de Patient Blood Management PBM y las nuevas Guías Británicas de Transfusión Sanguínea (Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK 8 th edition. hemos querido revisar la práctica transfusional de nuestro centro (CHN) ante el aumento del consumo de plasma, concentrados de hematíes y plaquetas observado durante los últimos años, centrándonos en el consumo de productos plaquetarios (indistintamente pool/ aféresis). Tras observar el incremento de transfusión de productos plaquetarios que se muestra en la tabla siguiente, nuestra hipótesis es valorar si este incremento pudiera deberse a posible sobretransfusión *versus* otros factores (como incremento de la actividad asistencial). Los objetivos de nuestro estudio se centrarán básicamente en: Revisar la práctica transfusional de más de un producto plaquetario/día en los distintos servicios hospitalarios. Identificar factores de riesgo de transfusión de 2 o más productos plaquetarios.

**Métodos:** Se considera el periodo de estudio el año 2016. Se pretende acotar: Servicio Hospitalario, patología de base, procedimiento, patología concomitante que puede influir en trombocitopenia, edad, sexo, peso, tratamiento antiagregante y/o anticoagulante, tratamiento con antifibrinolíticos o factores de la coagulación, evolución del proceso, evolución del paciente a más largo plazo. Para ello disponemos del programa de medicina transfusional e-Delphyn y de la historia clínica informatizada de los pacientes transfundidos.

**Resultados:** Del total de transfusiones de plaquetas realizadas en 2016 que ascienden a 3076 unidades ( se contabilizan conjuntamente tanto aféresis como pooles plaquetarios constituídos por 5 buffy coats), 2170 el 70.54% corresponden a unidades transfundidas de manera unitaria, mientras que podría resumirse en tramos de productos transfundidos en más de 1 unidad/día.

Tabla 1.

Plaquetas transfundidas:	2016	2015
Dosis Terapéuticas de Adulto:	3076	2602
U. Irradiadas:	396	279
Nº de Pacientes:	510	149
Dosis Terapéuticas Pediátricas:	38	79
U. Irradiadas:	4	1
Nº de Pacientes:	11	1

Tabla 2.

Tramo por nº de unidades	Número de unidades empleadas en politransfusión	Porcentaje
2 unidades/día	706	22,95%
3 unidades/día	120	3,9%
4 ó más unidades/día	80	2,6%

Por Servicios Hospitalarios podemos establecer la siguiente tabla:

Tabla 3.

Servicios Hospitalarios	% politransfusión plaquetaria
Cirugía cardiaca/UCI	48
Urología Digestivo	13
UCI/Cirugía general	7
Oncología	5
Neurocirugía/UCI Hematología	5
Cirugía Vasculat	4
Neurocirugía/UCI	4
Urología	3
Medicina interna Interna	2
Traumatología	2
Urgencias	2
Cirugía torácica	1
Neonatología	1
Anestesia/ UCI	1
Cirugía torácica torácica	1
Obstetricia	1

**Conclusiones:** De manera preliminar en este estudio se pueden extraer las siguientes conclusiones: Los Servicios Hospitalarios con un mayor porcentaje de politransfusión de plaquetas y en qué contexto clínico. La mortalidad asciende a un 27,5% tanto en el ingreso (19,5%) como a medio plazo del paciente politransfundido (8%) de estos pacientes que son politransfundidos. No obstante hemos de tener en cuenta que son pacientes con patología grave, paciente politraumatizado, hemorragias masivas. Se observa un hecho curioso, la mayoría de pacientes politransfundidos son varones (70%), frente a un 30% de mujeres. (Esto podría

dar lugar, si realmente se reproduce en otros estudios realizados sobre otros años a una posible diferencia diferente tipo de patología relacionado con el sexo. El uso de fármacos coadyuvantes para control de la hemorragia ha podido constatarse en 11.34% de los casos.

**PC-055**

**UNA DÉCADA EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN: NUESTRA EXPERIENCIA**

González P., Rondón F., Vidán J., Ahmadi A., Urrutia S., González P., Macho A., Prado A., De la Puente A., Rodríguez J.A.

Complejo Asistencial Universitario de León

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) permite sustituir la hemopoyesis del paciente tras administrar tratamiento quimioterápico lo suficientemente intenso como para destruir la médula ósea. El TASPE es un procedimiento terapéutico eficaz en el tratamiento de hemopatías malignas. Exponemos la experiencia de nuestro hospital de los TASPE realizados desde nuestros inicios en el 2007.

**Objetivos:** Presentamos un análisis retrospectivo, descriptivo de los pacientes sometidos a TASPE en nuestro centro en los últimos 10 años, entre Julio de 2007 y Mayo de 2017. Se recogen los datos de sexo, edad y patología de base del paciente; número de sesiones de aféresis realizadas, líneas de quimioterapia previas, tipo de movilización y valores de CD34+.

**Métodos:** Se realizaron un total de 145 procedimientos de aféresis de PHSP de los cuales correspondían a mieloma múltiple 51.5%, a Linfoma no Hodgkin 28.7%, a Linfoma Hodgkin 6.48%, a LMA 4.62% y a tumores sólidos 4.62%. Para la movilización de progenitores se usó factor estimulante de colonias (G-CSF) en 56.4% de pacientes, G-CSF + Plerixafor en 22.3% y QT+GCSF en 3.5%. En 67% de pacientes fue suficiente una única sesión de aféresis mientras que en un 32.9% se necesitaron 2 o más, siendo la mediana de CD34 recolectadas de 4.9x10<sup>6</sup>/kg (2.08-100.5x10<sup>6</sup>/kg). Del total de pacientes que finalmente se sometieron a trasplante (85), 50 correspondían hombres y 35 a mujeres con una media de edad de 57 años (26-72 años). En el acondicionamiento se emplearon los siguientes protocolos MEL200 en MM; BEAM en LNH y LH; Carboplatino y Etopósido para los tumores sólidos. En cuanto al número de CD34+ infundidas en la mayoría de los pacientes (92.9%) fue >2x10<sup>6</sup>/kg y solamente un 7% >4x10<sup>6</sup>/kg. La mediana de estancia hospitalaria fue de 25 días y la recuperación hemoperiférica se llevó a cabo en el día +10 para neutrófilos >500/mm<sup>3</sup> y en el día +12 para Plaquetas >20000/mm. No hubo ninguna muerte en relación con el procedimiento ni de aféresis ni de infusión aunque si fallecieron 3 pacientes por infecciones antes de la recuperación hematológica post-TASPE y se trataban de pacientes cuya patología de base era una LMA (1) y Linfoma no Hodgkin (2).

**Conclusiones:** El procedimiento de TASPE, es un procedimiento bien tolerado con escasa morbimortalidad y nuestros resultados, en cuanto a protocolos de movilización así como recuperación hemoperiférica son similares a los descritos en la literatura. Nuestra experiencia en LMA no fue muy buena, dado el éxito de la paciente por una sepsis, si bien aunque hemos realizado aféresis a más pacientes con diagnóstico de LMA, solo hemos trasplantado uno. Habrá que revisar en un futuro, si realmente este tipo de pacientes se beneficiarían de un TASPE.

**PC-056**

**ESTUDIO DE LA PRACTICA TRANSFUSIONAL Y MANEJO DEL PACIENTE ANÉMICO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Subirà Caselles M.<sup>1</sup>, Julià Arenas M.<sup>2</sup>, Heredia González Á.<sup>3</sup>, Jaramillo Rodríguez A.<sup>1</sup>, Campoy Castaño D.<sup>1</sup>, Ene G.<sup>1</sup>, Olivera Sumire P.L.<sup>1</sup>, Artaza Miñano G.<sup>1</sup>, Pero Silva A.<sup>1</sup>, Velasquez Escandon C.<sup>1</sup>, Pujol Balaguer M<sup>3</sup>.M.<sup>1</sup>, Salinas Argente R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Banc de Sang i Teixits, <sup>2</sup>Hospital Universitari Mútua de Terrassa, <sup>3</sup>Banc de Sant i Teixits

**Introducción:** La anemia es una de las patologías más atendidas en la práctica médica, siendo imprescindible para su correcto manejo una aproximación especializada multidisciplinar y coordinada entre niveles asistenciales. Con frecuencia el servicio hospitalario de urgencias (SHU) es la puerta de entrada de los pacientes con anemia. El objetivo del estudio es evaluar el manejo de la anemia y la práctica transfusional en los

pacientes atendidos en el SHU de un hospital de tercer nivel y detectar oportunidades de mejora.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes atendidos por una urgencia médica en el SHU durante el primer semestre de 2016 y que recibieron una transfusión de concentrados de hematíes (CCHH). Del total de pacientes (n=230) se obtuvo una muestra aleatoria y representativa con margen de error del 5% y nivel de confianza del 92% (n=131). Se registraron los datos demográficos, el diagnóstico, la hemoglobina (Hb) previa y posterior a la transfusión, los estudios realizados, el seguimiento posterior y número de re-consultas al SHU. En aquellos pacientes que presentaron más de un episodio, se registraron los datos del primero de ellos.

**Resultados:** De los pacientes analizados, 65 eran varones y 66 mujeres con mediana de edad de 71 (16-98) años. El motivo más frecuente de visita fue la derivación por anemia detectada en analítica de rutina (27%), seguido de astenia (18%) y disnea (15%). En el 51% de los pacientes no constaba ninguna transfusión previa a la del 2016 y en el 47% no se conocía ninguna patología que explicara la anemia. La Hb media previa a la transfusión fue de 7,2 (2,9-11,4) g/dL. El 77% de los pacientes se transfundieron por Hb <8,0g/dL. En el 79% de los pacientes se determinó la Hb posterior a la transfusión con media de 9,3 (4,9-13,2) g/dL. Se realizó estudio básico de anemia (EBA) previo a la transfusión en el 39% de los pacientes. En aquellos pacientes sin patología previa conocida se realizó el EBA en el 56% de ellos, mientras que en los que se conocía una posible causa de anemia se realizó en el 20% de ellos. 70 (53%) pacientes recibieron el alta hospitalaria y 61 (47%) ingresaron. De los pacientes que recibieron el alta, en 25 (36%) no se estudió la Hb previa al alta. De los pacientes dados de alta, el 49% fueron remitidos para seguimiento a su médico de cabecera, el 43% al especialista y el 8% no fueron remitidos. 22 (17%) pacientes acudieron de nuevo durante el 2016 al SHU por el mismo motivo y precisaron de transfusión de CCHH.

**Conclusiones:** El estudio permite detectar puntos de mejora: incrementar el número de EBA previa a la transfusión, reducir el número de visitas al SHU por hallazgo de anemia en análisis de rutina y reducir el porcentaje de reconsultas. Se propone la realización de un procedimiento transversal entre niveles asistenciales que incluya un circuito para la detección y manejo precoz de la anemia desde la asistencia primaria.

## PC-057

### EXPERIENCIA EN EL USO DE PLERIXAFOR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Castañón Fernández C., Zanabili Al Sibai J., Villegas J.A., Martínez Revuelta E., Morais Bras L.R., Arias Fernández T., Palomo Moraleda M.P., Ávila Idrovo L.F., Solé Magdalena A., González Muñoz S., García Gala J.M.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** La combinación de Plerixafor con G-CSF ha demostrado ser eficaz en la movilización de progenitores hematopoyéticos. Existen pocos estudios que describan su empleo en pacientes pediátricos. En base a nuestra experiencia en adultos, empleamos el Plerixafor en 4 pacientes pediátricos por escasa movilización de PH.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de datos referidos a la movilización e injerto de pacientes pediátricos que recibieron trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TAPH) entre 2007 y 2016. Las sesiones de aféresis se programaron en el día +5. Desde junio de 2014 se instaura en nuestro centro un algoritmo para el uso de Plerixafor. Se asoció Plerixafor (0,24mg/Kg) si la cifra de células CD34+ en el día +4 era <10 o 20/ $\mu$ l según se solicitasen 2 o 4x10<sup>6</sup> CD34/Kg de peso respectivamente; o bien si la cifra de CD34+ en el producto de la 1ª aféresis era <50% de la cifra solicitada.

**Resultados:** Se realizó un estudio retrospectivo en donde se analizaron 21 pacientes, 12 eran varones (57,1%) y la media de edad era 10,33 años (rango: 1-18). Las indicaciones para el TAPH se observan en la tabla 1. En los que se movilizaron únicamente con G-CSF (n=17), la mediana de dosis de G-CSF fue de 12 $\mu$ g/kg/24h (rango:10-30) durante una mediana de 4,57 días (rango:4-7). La media de sesiones de aféresis fue 1,33 (rango:1-3). La mediana de células CD34+ obtenidas fue 4,72x10<sup>6</sup> CD34/Kg (rango:3-14,3). La mediana de CD34+ infundidas fue de 4,17x10<sup>6</sup> CD34/Kg (rango: 2,09-9,75). En cuanto al injerto, alcanzaron neutrófilos >500/ $\mu$ l el día +11, >1.000/ $\mu$ l el día +13. Alcanzaron plaquetas >20.000/ $\mu$ l el día +16 y >50.000/ $\mu$ l el día +23. La mediana de días de hospitalización fue 30,9 días (rango:14-68). **Sólo 4 pacientes precisaron el uso de Plerixafor, sin observarse reacciones adversas**

**atribuibles en ninguno de ellos.** Las enfermedades de base eran: 3 neuroblastomas en 1<sup>o</sup> RC y 1 linfoma de Burkitt en progresión en SNC. La media de CD34+ en el día +4 era de 7,5/ $\mu$ l (rango:1-17). La mediana de dosis de G-CSF fue de 12,5 $\mu$ g/kg/24h (rango:10-19) durante una media de 5,5 días (rango:5-7). Sólo un paciente precisó 3 sesiones de aféresis, el resto 2. La mediana de células CD34+ obtenidas fue 3,9x10<sup>6</sup> CD34/Kg (rango: 1,69-5,72). La mediana de CD34+ infundidas fue de 3,75x10<sup>6</sup> CD34/Kg (rango: 3,08-4,72). En cuanto al injerto, alcanzaron neutrófilos >500/ $\mu$ l el día +12, >1.000/ $\mu$ l el día +14. Alcanzaron plaquetas >20.000/ $\mu$ l el día +30 y >50.000/ $\mu$ l el día +37. La mediana de días de hospitalización fue de 38 (rango: 22-68). Hubo 2 casos de fracaso a la movilización, uno de ellos bajo tratamiento con Plerixafor. Se trataba del paciente con linfoma de Burkitt que se movilizó tras los 6 ciclos del BUR-KIMAB y en progresión en SNC.

Tabla 1.

ENFERMEDAD DE BASE	SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ACONDICIONAMIENTO
• Neuroblastoma (8)	• 1 <sup>o</sup> RC (6)	• BUMEL (10)
• LAP (4)	• 2 <sup>o</sup> RC (6)	• BEA (4)
• Sar. de Ewing (3)	• RP (8)	• BEAM (3)
• L. Hodgkin (2)	• Progresión (1)	• ICT-Cy (2)
• Meduloblastoma (1)		• Carbo-Tiotepa-VP16 (1)
• LAL (1)		• CEM (1)
• LNH Burkitt (1)		

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el 9% de los pacientes pediátricos fracasaron en la movilización de PH. Desde la implantación del algoritmo de uso del Plerixafor, lo usamos en 4 de 8 pacientes por demostrar mala movilización en el día +4; siendo eficaz en el 75% de los casos, incluidos tumores sólidos.

## PC-058

### INCIDENCIA DE ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA EN NUESTRO CENTRO HOSPITALARIO

Gómez Toboso D., Cánovas V., Carrera M.D., Martí J., Valero M., Sancho Tello R., López A., Benet C., Alonso C., Mas C., Panero M., Lorente P., López F.

Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

**Introducción:** La formación de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, es una complicación frecuente de la transfusión de concentrados de hematíes (CH) y un obstáculo que nos encontramos en las pruebas pretransfusionales. Dentro de los objetivos de la hemovigilancia está conocer las aloinmunizaciones secundarias al proceso transfusional. La aloinmunización tiene gran importancia clínica, ya que puede producir reacciones hemolíticas severas si no se respeta la compatibilidad. La realización de las pruebas pretransfusionales en pacientes con aloanticuerpos ocasiona una demora transfusional y estos anticuerpos disminuyen la disponibilidad de CH compatibles.

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

**Métodos:** Hemos analizado de forma retrospectiva los EAI positivos identificados en el periodo de Junio 2015 a Diciembre 2016, las diversas características clínicas: edad, sexo, diagnóstico, anticuerpo identificado e historia transfusional. El número total de CH transfundidos en ese periodo ha sido de 6358 unidades (1473 receptores) y se ha realizado un total de 6545 escrutinios de anticuerpos irregulares (EAI) como parte del estudio pretransfusional. Del total de los 6545 EAI, se ha identificado un 3,9% de EAI positivos, que corresponden a 126 pacientes. De estos pacientes, hemos descartado 30 pacientes (23,8%) por administración de gammaglobulina anti-D, 17 pacientes (13,5%) por crioprecipitinas y 7 pacientes (5,5%) por panaglutininas. Finalmente hemos analizado 72 pacientes (57,2%) que presentan aloinmunizaciones. De éstos, 23 (32%) son varones y 49 (68%) son mujeres, con una media de edad de 72 años aproximadamente (3 pacientes <45 años: 2 mujeres y 1 varón sin antecedentes de transfusión en nuestro centro). En estos 72 pacientes se han identificado un total de 106 anticuerpos irregulares diferentes: 30 (28,3%) ya conocidos previamente y 76 (71,7%) identificados por pri-

mera vez en el periodo analizado. De estos 106 anticuerpos, existen 43 anticuerpos identificados (40,6%) sin historia previa de transfusión en nuestro centro. En los pacientes con registro transfusional, el número de transfusiones previas a la aloinmunización ha presentado una media de transfusión de 10,4 CH ( $\sigma=14,6$ ; n° mínimo=1; n° máximo=85). La mayoría de anticuerpos detectados pertenecen al sistema Rh-Kell (69,81%) (Tabla 1).

Tabla 1.

AC CONOCIDOS	Mujer		Varón		AC NUEVOS	Mujer		Varón		N° AC	% AC
Anti-D	5	1	Anti-D	9	3	18	16,98%				
Anti-C	0	2	Anti-C	3	3	8	7,55%				
Anti-c	2	4	Anti-c	5	2	13	12,26%				
Anti-E	3	3	Anti-E	11	7	24	22,64%				
Anti-K	2	1	Anti-K	7	1	11	10,38%				
Anti-Fya	0	1	Anti-Fya	3	2	6	5,66%				
Anti-M	1	1	Anti-M	2	0	4	3,77%				
Anti-Jka	0	0	Anti-Jka	1	4	5	4,72%				
Anti-Jkb	0	1	Anti-Jkb	1	1	3	2,83%				
Anti-Kpa	1	0	Anti-Kpa	1	0	2	1,89%				
Anti-Lua	1	1	Anti-Lua	4	2	8	7,55%				
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	Anti-S	1	0	1	0,94%				
			Anti-Lub	1	0	1	0,94%				
			Anti-Bga	2	0	2	1,89%				
			<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>25</b>	<b>106</b>	<b>100,00%</b>				

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

**PC-059**

**PLAQUETAS CRIOPRESERVADAS DESDE 2009 A 2016 EN EL CENTRO DE TRANSFUSIÓN DE GRANADA. ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD**

Hernández Vidaña A.M., García Bautista J.A., Delgado Calvo Flores C., Oyonarte Gomez S.

Centro De Transfusión De Granada

**Introducción:** El Centro de Transfusión Sanguínea de Granada dispone en su cartera de Servicios de la producción, almacenamiento y distribución de mezclas de plaquetas criopreservadas para su uso transfusional. Este procedimiento se implantó en el año 2009 para dar respuesta a eventuales situaciones de desabastecimiento de plaquetas, así como proveer a centros hospitalarios cuyas características no les permiten disponer de stock permanente de plaquetas frescas. Sus principales inconvenientes son la pérdida de capacidad hemostática in vivo, y el coste y complejidad del proceso de elaboración.

**Métodos:** El método utilizado en nuestro centro parte de una mezcla de plaquetas recuperada leucodepleccionada de menos de 24 horas, en pool de 5 unidades, al que se somete a pasos sucesivos de resuspensión en ACD y mezcla con solución de criopreservación compuesta de albúmina y dimetilsulfóxido, el cual se elimina por centrifugación antes de su almacenamiento a -80°C. Se seleccionan mezclas con recuento superior a  $1.000 \times 10^9/\mu\text{l}$ , y se ajusta el volumen a 200 ml. Este producto puede distribuirse congelado a -80°C para almacenamiento, o bien descongelado y resuspendido para su uso en las primeras 6 horas. Presentamos la evolución de la producción en nuestro centro y de los parámetros de control de calidad de las mezclas de plaquetas criopreservadas, desde el inicio en 2009 hasta el 2016. Se analizan los datos anuales y medias ponderadas de volumen, recuperación de plaquetas (calculada a partir del recuento de plaquetas iniciales y finales) y recuento de leucocitos residuales. Además se realizó un control de esterilidad previo a la criopreservación.

**Resultados:** En el periodo revisado hemos producido un total de 1.503

mezclas de plaquetas criopreservadas. Todas ellas se han controlado antes de su uso, como se describe anteriormente, lo que nos permite comprobar el cumplimiento de los estándares en cuanto a la recuperación de plaquetas (>40% de las iniciales) y contenido de leucocitos residuales (< $1 \times 10^6$ / unidad).

Tabla 1. Resumen de actividad en control de calidad.

	Producción (unidades)	Volumen medio final (ml)	Plaquetas en producto inicial ( $\times 10^{11}$ )	Plaquetas en producto final ( $\times 10^{11}$ )	Recuperación de plaquetas (%)	Leucocitos residuales ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )
2009	63	199	4,16	3,05	74,4	0,22
2010	121	200	4,31	3,34	77,7	0,14
2011	120	200	4,49	3,17	74,3	0,16
2012	240	200	4,52	3,01	67,4	0,13
2013	331	200	4,39	2,89	67,1	0,07
2014	254	200	4,08	3,00	73,7	0,04
2015	153	200	4,03	3,13	77,8	0,05
2016	221	200	3,94	2,82	71,62	0,03
<b>Totales</b>	<b>1503</b>	<b>199,8</b>	<b>4,24</b>	<b>3,05</b>	<b>73</b>	<b>0,21</b>

**Conclusiones:** La producción y el consumo de mezclas de plaquetas criopreservadas mantienen una línea ascendente, lo que refleja su demanda por los Servicios de Transfusión y las ventajas logísticas que ofrece. Hemos conseguido unos valores medios muy por encima de los estándares en cuanto a la recuperación de plaquetas (73%), un contenido en plaquetas ( $3.05 \times 10^{11}$ / unidad), y leucocitos residuales de  $0,21 \times 10^6$ / unidad. Destacar también que estos buenos resultados se han mantenido constantes a lo largo de estos años, independientemente del aumento de la producción.

**PC-060**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA LESIÓN PULMONAR ASOCIADA A TRANSFUSIÓN (LPAT) EN LA COMUNIDAD CANARIA**

Fumero Guersi S.<sup>1</sup>, González del Castillo L.M.<sup>2</sup>, Guerra Domínguez L.<sup>2</sup>, López Hernández R.<sup>2</sup>, López Brito J.<sup>2</sup>, Geijo Rodríguez A.<sup>3</sup>, Martínez Laso J.<sup>4</sup>, Pecos Dorta P.<sup>5</sup>, Marrero Quintana M.<sup>4</sup>, Herrero E.<sup>4</sup>, Oliva A.<sup>6</sup>, Ojeda Betancor N.<sup>2</sup>, Molero Labarta T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>3</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>4</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, <sup>5</sup>Hospital Universitario de Canarias, <sup>6</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

**Introducción:** La LPAT es una complicación importante, potencialmente fatal de la transfusión, frecuentemente infradiagnosticada, se asocia a la presencia de anticuerpos antileucocitos en el plasma de donante. Los programas de hemovigilancia han permitido establecer su incidencia y poner en marcha medidas preventivas. El empleo exclusivo de plasma masculino para uso transfusional se ha mostrado eficaz en su reducción pero no ha eliminado los casos diagnosticados.

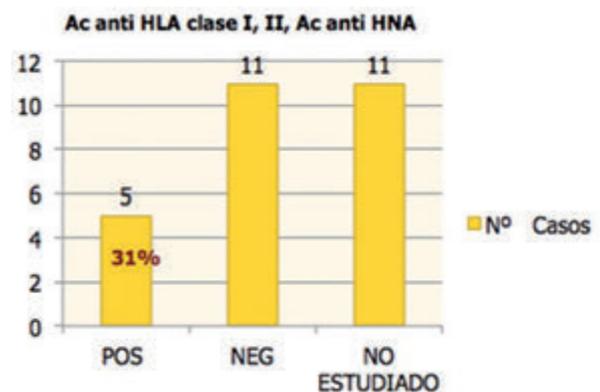


Figura 1.

**Métodos:** Se realiza revisión de historia clínica y se describen los casos comunicados en Canarias de LPAT durante el periodo 2008-2016. El estudio inmunológico se realiza con tecnología Luminex (ver tabla 1 adjunta).

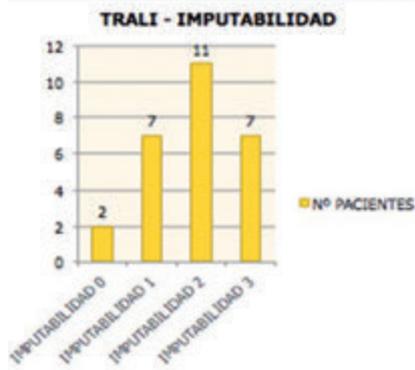


Figura 2.

**Resultados:** De los 28 casos comunicados, se disponen de los datos demográficos completos de 23, de los cuales, 12 son varones y 11 mujeres, con edades comprendidas entre el periodo neonatal hasta los 97 años (Me de 60). La patología de base fue heterogénea, primando el postoperatorio (10 casos), enfermedad (enf) infecciosa activa (7) y enf. hematológica (5). El 89% de casos comunicados presenta cuadro clínico-radiológico compatible, con una gravedad de 2 y una imputabilidad de 2-3 en un 66% de casos. El 64% de los componentes relacionados con LPAT fueron concentrados de hematíes. Al realizar el estudio de anticuerpos (Ac) antiHLA y antiHNA en receptores, se encontró que sólo en 5 casos (31%) existía positividad en al menos uno de ellos, demostrándose una correlación del 100% con los donantes implicados. Están implicados 76 donantes, completándose el estudio solo en 37 (49%), con estudio de Ac antiHLA y/o antiHNA en 6 de ellos (25%).

Tabla 1.

Donante	Edad	Sexo	Situación de base	Gravedad	Imputabilidad	Relación con LPAT	Componentes transfundidos	Ac antiHLA	Ac antiHNA	Correlación	Comentarios
1	60	M	Postoperatorio	2	2	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: -	Ac antiHNA: -	100%		
2	65	F	Enfermedad infecciosa	2	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
3	70	M	Enfermedad hematológica	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
4	75	F	Postoperatorio	2	2	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: -	Ac antiHNA: -	100%		
5	80	M	Enfermedad infecciosa	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
6	85	F	Enfermedad hematológica	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
7	90	M	Postoperatorio	2	2	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: -	Ac antiHNA: -	100%		
8	95	F	Enfermedad infecciosa	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
9	97	M	Enfermedad hematológica	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
10	70	F	Postoperatorio	2	2	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: -	Ac antiHNA: -	100%		
11	75	M	Enfermedad infecciosa	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
12	80	F	Enfermedad hematológica	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
13	85	M	Postoperatorio	2	2	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: -	Ac antiHNA: -	100%		
14	90	F	Enfermedad infecciosa	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
15	95	M	Enfermedad hematológica	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
16	60	F	Postoperatorio	2	2	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: -	Ac antiHNA: -	100%		
17	65	M	Enfermedad infecciosa	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
18	70	F	Enfermedad hematológica	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
19	75	M	Postoperatorio	2	2	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: -	Ac antiHNA: -	100%		
20	80	F	Enfermedad infecciosa	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
21	85	M	Enfermedad hematológica	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		
22	90	F	Postoperatorio	2	2	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: -	Ac antiHNA: -	100%		
23	95	M	Enfermedad infecciosa	3	3	Concentrado de hematíes	Ac antiHLA: +	Ac antiHNA: +	100%		

**Conclusiones:** La incidencia de LPAT en Canarias es de 0,003%. La mayoría de casos del HUGCDN se justifica por la realización de un programa formativo multidisciplinar en esta patología a través del Comité de Transfusión y de disponer de personal de enfermería asignado a funciones de hemovigilancia. Existe una limitación del estudio, ya que sólo se ha podido estudiar al 49% de los donantes, ocasionando la exclusión definitiva en 6 como donantes habituales, portadores de anticuerpos anti leucocito. El 30% de los receptores estudiados presenta Ac antiHLA, pudiendo establecer una correlación antígeno/anticuerpo (Ag/Ac). La correlación Ag/Ac se ha podido establecer en el 50% de receptores con donantes portadores de Ac antiHLA (3/6 pacientes). A pesar de la gravedad del cuadro, el 89% de los pacientes tuvo una evolución clínica favorable. Es recomendable el establecimiento de programas formativos, de hemovigilancia activa y el escrutinio de receptores en riesgo.

**PC-061**  
**REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS HAPLOIDÉNTICO: EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO**

Oarbeascoa G.<sup>1</sup>, Pascual C.<sup>2</sup>, Perez Corral A.<sup>2</sup>, Balsalobre P.<sup>2</sup>,

Kwon M.<sup>2</sup>, Gayoso J.<sup>2</sup>, Serrano D.<sup>2</sup>, Diez Martin J.L.<sup>2</sup>, Anguita J.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

**Introducción:** El Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) es el tratamiento de elección de múltiples hemopatías malignas, siendo el TPH haploidéntico una alternativa en pacientes que no disponen de un donante idéntico. Durante este procedimiento, la práctica totalidad de los pacientes precisarán de un soporte con hemocomponentes. El objetivo de este trabajo fue comparar los requerimientos transfusionales entre las diferentes modalidades de TPH y el TPH haploidéntico.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo de los TPH de Donante Emparentado (DE) HLA idéntico, Donante No Emparentado (DNE) HLA idéntico y Haploidéntico realizados en la Unidad de Trasplante de un hospital terciario español, comprendidos entre 2011 y 2016. Se analizaron un total de 180 TPH, de los que 51 (28%) fueron DE, 18 (10%) fueron DNE y 111 (62%) fueron haploidénticos. Todos los TPH haploidénticos fueron no manipulados y recibieron profilaxis para EICR basada en ciclofosfamida post-TPH, mientras que en el resto de TPH se utilizaron profilaxis basadas en inhibidores de la calcineurina y metotrexate, añadiéndose ATG en los TPH DNE. Las transfusiones recibidas fueron contabilizadas como Nº de unidades (Concentrado de Hematíes -CH- y concentrado de 5 unidades de plaquetas o bien Aféresis de Plaquetas -Pool-) empleando los registros disponibles en el banco de sangre hasta los días +0 a +30 y +0 a +100 post-trasplante. En el análisis descriptivo se utilizaron media, mediana, percentiles, desviaciones estándar y porcentajes. Para la comparativa de proporciones en las características de los grupos se empleó el test de Chi cuadrado. Para la comparativa de medias, se emplearon ANOVA y el test de Kruskal Wallis. Los análisis a posteriori se realizaron con la corrección de Bonferroni. Se consideró estadísticamente significativa una p<0.05.

**Resultados:** Los pacientes sometidos a TPH haploidéntico precisaron un soporte transfusional superior para CH hasta el día +30 y +100 comparado con el TPH de DE (mediana 14 vs 9 CH hasta +30 y 13 vs 4 CH hasta +100, p<0.001 para ambos). También precisaron un soporte transfusional de plaquetas superior los pacientes que recibieron un TPH haploidéntico frente a los receptores de un TPH DE hasta los días +30 (14 vs 3 CP, p<0.001) y +100 (18.5 vs 3, p<0.001). En la Tabla 1 se muestran las medianas de consumo de hemocomponentes para cada tipo de trasplante. La mediana de tiempo hasta prendimiento leucocitario y plaquetario fue superior en el grupo de TPH haploidéntico frente a los pacientes sometidos a TPH DE (17d vs 15d, p=0.002 para leucocitos, y 28d vs 11d, p<0.001 para plaquetas) y frente al TPH DNE (17d vs 14d, p<0.001 para leucocitos, y 28d vs 12d, p<0.001 para plaquetas).

Tabla 1.

	DE 51 (28.3%)	DNE 18 (10%)	Haplo 111 (61.7%)	P
	N(N) / Mediana ± SD	N(N) / Mediana ± SD	N(N) / Mediana ± SD	
Seguimiento (días)	531 ± 632.62	591 ± 679.36	366 ± 518.29	0.144
	Mediana Nº [p25-p75]	Mediana Nº [p25-p75]	Mediana Nº [p25-p75]	P
Consumo de concentrados de hematíes hasta +30 (ud)	4 [2-7]	5.5 [4-8.75]	9 [6-12]	<0.001
Consumo de concentrados de hematíes hasta +100 (ud)	4 [2-14]	8.5 [4-19.5]	13 [8-21]	<0.001
Consumo de pools de plaquetas hasta +30 (ud)	3 [1.5-7.5]	7.5 [4-16.25]	14 [8-23]	<0.001
Consumo de pools de plaquetas hasta +100 (ud)	3 [2-15.5]	7.5 [4.25-37]	18.5 [8.25-35.75]	<0.001

Pool: 5 unidades de plaquetas / aféresis de plaquetas  
 DE: Donante Emparentado, DNE: Donante No Emparentado, Haplo: Donante Haploidéntico.  
 SD: Desviación Estándar.

**Conclusiones:** El TPH haploidéntico requiere un mayor consumo de hemocomponentes en los primeros 30 y 100 días post-TPH frente a los TPH de DE y DNE. El tiempo hasta prendimiento, mayor en el TPH haploidéntico, es una de las causas que podría justificar estas diferencias en el consumo. No obstante, se necesitan realizar más estudios con grupos más homogéneos en cuanto a las características de los pacientes para confirmar estos resultados.

**PC-062**

**IMPACTO DE LA INCOMPATIBILIDAD ABO EN EL CONSUMO DE HEMOCOMPONENTES EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO**

Oarbeascoa G.<sup>1</sup>, Pascual C.<sup>2</sup>, Perez Corral A.<sup>2</sup>, Balsalobre P.<sup>2</sup>, Kwon M.<sup>2</sup>, Gayoso J.<sup>2</sup>, Serrano D.<sup>2</sup>, Diez Martin J.L.<sup>2</sup>, Anguita J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

**Introducción:** El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) es el tratamiento de elección de múltiples hemopatías malignas. El TPH es una de las pocas modalidades de trasplante en las que no es necesaria la compatibilidad ABO. El objetivo de este trabajo ha sido analizar el consumo transfusional durante los primeros 100 días post-trasplante en los trasplantes alogénicos con incompatibilidad ABO y su impacto sobre el tiempo hasta prendimiento leuco-plaquetario.

**Métodos:** Se analizaron 206 TPH en el periodo comprendido entre 2011 y 2016: 61 (29.6%) Donante Familiar Idéntico, 34 (16.5%) Donante No Emparentado y 111 (53.9%) haploidénticos. Se realizaron 129 TPH ABO compatibles (62.6%), 37 con incompatibilidad menor (18%), 32 con incompatibilidad mayor (15.5%) y 8 con incompatibilidad mixta (3.9%). Para comparar las transfusiones recibidas, fueron contabilizadas como Nº de concentrados de hematíes (CH) y 5 unidades de plaquetas / aféresis de plaquetas (CP), empleando los registros informáticos del banco de sangre. Se emplearon media, mediana, cuartiles, desviación estándar y porcentajes en el análisis descriptivo. Para la comparativa de proporciones en las características de los grupos se utilizó el test de Chi cuadrado. En la comparativa de medias se emplearon ANOVA y el test de Kruskal Wallis. Los análisis a posteriori se realizaron con la corrección de Bonferroni. Para el análisis estadístico se utilizó R 3.3.3, considerándose significativa una p<0.05.

Tabla 1.

Tabla 1. Consumo de hemocomponentes por tipo de incompatibilidad ABO.

	No incompatible 129 (62.6%)		Menor 37 (18%)		Mayor 32 (15.5%)		Mixta 8 (3.9%)		p
	Nº	Mediana ± SD	Nº	Mediana ± SD	Nº	Mediana ± SD	Nº	Mediana ± SD	
Seguimiento (días)	376	536.24	521	611.7	636	670.45	579	729.52	0.192
	Mediana Nº [p25-p75]		Mediana Nº [p25-p75]		Mediana Nº [p25-p75]		Mediana Nº [p25-p75]		0
CH hasta +30 (ud)	7	[4-11]	6	[4-10]	8.5	[3.75-10.25]	7	[4.75-8.75]	0.796
CH +31 a +60 (ud)	0	[0-4]	1	[0-4]	4	[0-7]	2	[0.75-2.5]	0.1
CH hasta +100 (ud)	10	[4-18]	9	[4-17]	16	[5-22.5]	12	[6.25-21.5]	0.841
CP hasta +30 (ud)	8	[4-19]	11	[4-14]	12.5	[4-25.25]	7.5	[3-18]	0.399
CP hasta +31 a +60 (ud)	0	[0-3.75]	0	[0-5]	0	[0-8.5]	0	[0-3.25]	0.768
CP hasta +100 (ud)	20	[13-29]	23	[12-29.5]	25	[13.75-34.75]	19	[11.75-40.5]	0.791
Tiempo hasta PMN>500 (días)	16	[15-18]	16	[15-17.5]	17	[14.5-19.5]	15.5	[14-16.5]	0.507
Tiempo hasta plaquetas>20k (días)	20	[13-29]	21	[12-29]	25	[13-34.5]	19	[11.75-40.5]	0.723

CH: Concentrados de Hematíes  
SD: Desviación Estándar.

CP: 5 unidades de plaquetas / aféresis de plaquetas

**Resultados:** No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las características clínicas pre-trasplante más habituales en los grupos estudiados. Se observó una tendencia a un mayor consumo de concentrados de hematíes entre los días +31 a +60 post-TPH en los pacientes con incompatibilidad ABO mayor frente a los pacientes que no la presentaron (mediana 4 vs 1, p=0.09). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados respecto al consumo de concentrados de hematíes y plaquetas durante los primeros 100 días post-TPH. A partir del día +100, cuando se compararon los grupos con presencia de incompatibilidad ABO mayor o mixta frente al resto, se observó una mayor dependencia transfusional en los trasplantes ABO incompatibles mayores y bidireccionales frente a los demás (36.8% vs 13.9%, p=0.002), a expensas fundamentalmente del desarrollo de Eritroblastopenias Selectivas (7/40 casos, 17.5%). Nuestro análisis no mostró diferencias en el tiempo hasta prendimiento leucoplaquetario entre los diferentes grupos. Se describen de los 4 grupos en la Tabla 1.

**Conclusiones:** La presencia de incompatibilidad ABO mayor en el TPH alogénico se asocia a una mayor dependencia transfusional tras los primeros 100 días post-TPH, debida fundamentalmente al desarrollo de la eritroblastopenia selectiva. También se observa unas mayores necesidades de transfusión de hemocomponentes en el segundo mes post-trasplante en el ABO mayor, aunque estos resultados precisan ser confirmados en cohortes de mayor tamaño. La incompatibilidad ABO no supone un mayor tiempo hasta prendimiento leucoplaquetario en el TPH alogénico en nuestro estudio.

**PC-063**

**REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Herruzo Delgado B., Muñoz García M.C., Jiménez Moya M., Domínguez Velasco N., Montero Benítez J., Kestler González K.E., Manzanera Pérez M., Rodríguez Fernández A.

Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** La refractariedad plaquetaria (RP) es una de las complicaciones posibles en la transfusión de plaquetas. No existe un índice establecido para definirla, pero se acepta como paciente refractario aquel que, pese a dos transfusiones seguidas, no consigue el incremento esperado en el recuento plaquetario. Existen diversos mecanismos que pueden ser causa de RP, siendo dependientes del paciente o del producto transfundido. Dentro de los dependientes del paciente, diferenciamos los factores inmunitarios (formación de Ac frente a antígenos específicos) y los no inmunitarios (fiebre, esplenomegalia, CID...). En los inmunitarios están involucrados principalmente los Ac de los sistemas HLA, HPA y ABO.

**Objetivos:** Análisis descriptivo de cuatro casos de RP acontecidos nuestro centro en los dos últimos años.

**Resultados:** **Paciente 1:** Mujer. 47 años. Leucemia Mieloblástica Aguda en agosto de 2015. Ac Anti-HLA no antiplaquetarios específicos. Hija donante compatible. 20 transfusiones plaquetarias. Actualmente en remisión completa tras auto-TPH. Sin requerimientos transfusionales desde abril de 2016. **Paciente 2:** Mujer. 58 años. Síndrome Mielodisplásico Tipo AREB-2 en abril de 2015 con transformación a Leucemia Mieloblástica Aguda en abril de 2016. Ac Anti-HLA multiespecíficos y una panaglutinina plaquetar gp IIb/IIIa gp Ia/IIa. No familiares compatibles. 194 transfusiones plaquetarias. Fallecida en abril de 2016 por hemorragia cerebral. **Paciente 3:** Mujer. 68 años. Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico de bajo riesgo con Trombopenia Severa en mayo de 2008. Ac Anti-HLA no específicos. Hijos y hermana compatibles. 80 transfusiones plaquetarias. Actualmente con demandas transfusionales semanales. **Paciente 4:** Mujer. 61 años. Leucemia Mieloblástica Aguda en marzo de 2017. Ac Anti-gp IIb/IIIa (anti-HPA 1a) y genotipo plaquetario HPA 1b1b. No familiares compatibles. 8 donantes compatibles de 500 estudiados. 34 transfusiones plaquetarias. Reacciones transfusionales muy graves sin rendimiento transfusional. Fallecida en mayo de 2017 por hemorragia cerebral.

Tabla 1.

	EDAD	DIAGNÓSTICO	GRUPO	INMUNOHEMATOLOGÍA	FAMILIAR COMPATIBLE	PLAQUETAS TRANSFUNDIDAS	PLAQUETAS RECIBIDAS	CH
PAC 1	47	LMA	A+	Ac Anti-HLA no antiplaquetarios específicos	SI	20	16	20
PAC 2	58	SMD	A+	Ac Anti-HLA multiespecíficos. Panaglutinina Plaquetar gp IIb/IIIa gp Ia/IIa	NO	194	172	37
PAC 3	68	SMD	A-	Ac Anti-HLA no específicos	SI	80	51	10
PAC 4	61	LMA	B+	Ac Anti-gp IIb/IIIa (anti-HPA 1a) y HPA 1b1b	NO	34	24	16

**Conclusiones:** La RP es una complicación de la transfusión de plaquetas que puede resultar muy grave. 3 de nuestras pacientes presentaban RP por el sistema HLA y una de ellas presentaba Ac antiplaquetarios específicos. La plaquetopenia sostenida junto con la ausencia de plaquetas compatibles supuso el exitus de dos de nuestras pacientes, ambas por hemorragia cerebral. En nuestra experiencia, supone un problema considerable de manejo terapéutico que precisa una planificación importante tanto con el Banco de Sangre como con el CRTS de cara a las elevadas demandas transfusionales que requieren nuestros pacientes.

**PC-064****ALOINMUNIZACIÓN Y TRANSFUSIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE**

Morello D., Pastor I., Teruel A., Gómez M., Benzaquen A., Solano C., Goterris R.

Hospital Clínico, Valencia

**Introducción:** Desde la reciente introducción del anticuerpo monoclonal anti-CD38 como tratamiento del mieloma múltiple las pruebas pretransfusionales de estos pacientes conllevan una complicación técnica y de interpretación de resultados debido a la unión del anticuerpo monoclonal con el antígeno CD38 de la membrana del hematíe, que puede durar hasta 6 meses después de la última infusión del fármaco. En el caso de pacientes con un escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) positivo este estudio se prolonga y a la vez se complica su interpretación. Nuestro objetivo es analizar la tasa de aloinmunización así como la frecuencia de transfusiones en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de nuestro centro.

**Métodos:** Entre enero/2000 y diciembre/2016 hubo un total de 245 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. La mediana de edad fue de 69 años (extremos, 35-92) y el 51% fueron varones (N=124). Recibieron un trasplante autólogo (TASP) 75 pacientes (46%) y un trasplante alogénico 6 pacientes (4%). En este periodo de tiempo fallecieron 143 pacientes.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 35 meses (extremos 1-206) el 66% de la serie (N=162) recibieron transfusión de al menos un concentrado de hematíes (CH); se transfundió una mediana de 6 CH (extremos 1-77) y 57 pacientes recibieron al menos 10 CH. El momento de la transfusión fue: al diagnóstico (N=62), en el TASP (N=68), en la progresión de enfermedad (N=38) y en el trasplante alogénico (N=6). Una paciente sin transfusión previa presentó el EAI positivo en la muestra pretransfusional identificándose un aloanticuerpo anti-Kell, probablemente desarrollado en el transcurso de dos gestaciones. De todos los pacientes analizados únicamente un paciente presenta aloinmunización tras la transfusión de 11 CH, identificándose un anti-Jka. Desde diciembre/2016 tres pacientes han recibido tratamiento con daratumumab. El EAI fue positivo en los tres casos, uno de ellos es el paciente con el anticuerpo anti-Jka, no detectable desde julio/2015. Tras el tratamiento de los hematíes con DTT se resuelve la interferencia en todos los casos. Estos pacientes han recibido transfusión de 5, 4 y 2 CH respectivamente, sin presentar incidencias asociadas.

**Conclusiones:** La tasa de aloinmunización en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple es inferior al 1% (66% de la serie recibe transfusión) probablemente debido a la inmunosupresión asociada a la propia enfermedad y al tratamiento recibido. Por tanto, la interferencia en el EAI de los pacientes tratados con anti-CD38 no parece representar un problema frecuente añadido a la propia técnica de tratamiento con DTT de los hematíes del EAI y de las unidades a transfundir.

**PC-065****GENERACIÓN DE UN ALGORITMO DE PREDICCIÓN DE VOLEMIA A PROCESAR PARA LA COLECTA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA MEDIANTE AFÉRESIS**

Lozano M.L.<sup>1</sup>, Morillas Franco M., Rosafalco M.<sup>2</sup>, Iniesta Lopez Matencio P.<sup>1</sup>, Revilla N.<sup>1</sup>, Pérez Pérez E.<sup>3</sup>, Soler M.H.<sup>3</sup>, Plaza E.<sup>3</sup>, Heras I.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arraxaca, CIBERER, Murcia, <sup>2</sup>Instrumentation Laboratory, <sup>3</sup>Centro Regional de Hemodonación, Murcia

**Introducción:** La predicción exacta de la eficiencia de colecta de progenitores hematopoyéticos (PHs) puede contribuir a optimizar la planificación y calidad de la recolección. Diferentes fórmulas han determinado una correlación entre el recuento de células CD34 de sangre periférica (SP) preaféresis y el número final de células CD34 recogidas. Con la introducción de una nueva generación de separadores celulares, es necesario definir nuevas fórmulas predictivas que estimen de manera adecuada la colecta de PHs.

**Objetivos:** (1) Desarrollar un algoritmo personalizado de volumen a procesar para recolectar un número específico de células CD34 empleando el separador celular Spectra Optia; y (2) simplificar y automatizar la incorporación de los algoritmos.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente los datos de 91 colectas de PHs autólogas y 27 alogénicas de 102 pacientes realizadas durante 2015 y 2016 de un único centro. Examinamos la exactitud de las predicciones de eficiencia generadas por fórmulas descritas en la literatura. Los datos se emparejaron en un análisis de regresión lineal estándar y de mínimos cuadrados y se calculó un nuevo algoritmo. En entorno Android se creó una aplicación que incorpora la fórmula personalizada.

**Resultados:** El análisis mostró que las predicciones de células autólogas CD34 recolectadas/kg presentaban altos niveles de correlación ( $R^2=0,906$ ). Considerando fórmulas anteriores que incorporan eficiencias de recolección de 30% y 40%, respectivamente, la mediana de la relación de los valores reales (r) y los estimados (e) (r:e) de CD34/kg en material de aféresis era de 1,55 y 1,16 respectivamente. Cuando se emplea nuestra fórmula nueva generada para aparejar 1:1 rendimientos reales y estimados, se obtuvo una mediana de relación r:e de 0,99. De forma similar, la correlación entre las células CD34/kg/volumen procesado reales y estimadas en colectas alogénicas fue  $R^2=0,872$ , pero la relación r:e con la fórmula considerando una eficiencia de recolección del 30% fue 1,56. Al realizar la regresión estándar con la fórmula ajustada, la mediana de relación r:e fue 1,03. Con estos datos, se crearon dos algoritmos (colectas autólogas y alogénicas) para individualizar el volumen sanguíneo a procesar con el fin de lograr un objetivo específico deseado células CD34/kg. Considerando que la complejidad de los algoritmos generados dificulta su empleo en la práctica clínica rutinaria, se ha desarrollado una nueva aplicación de calculadora de Android que de forma automatizada realiza el cálculo y que potencialmente podría ser integrada en otros centros para su posterior validación.

**Conclusiones:** Se ha implementado una fórmula con una fuerte capacidad para predecir el volumen de sangre a procesar para la recolección de PHs autólogos y alogénicos empleando el separador celular Spectra Optia. La herramienta desarrollada pretende redundar en la mejora de la colecta de PHs, y en hacer un uso más eficiente de los recursos de salud. Este enfoque puede ser aplicado en otros centros y ser validado en series más amplias.

**PC-066****EXPERIENCIA DE IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA INTEGRAL DE SEGURIDAD TRANSFUSIONAL ELECTRÓNICA A NIVEL PROVINCIAL**

García Ruiz M.A., Morente Constantín E., Rivera Ginés A.B., Pérez Zenni F.J., Hernández Mohedo F., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen De Las Nieves

**Objetivos:** Incorporación de un sistema multicentro para la trazabilidad del circuito de Seguridad Transfusional a nivel provincial, integral y corporativo que gestiona todos los procesos inherentes a la transfusión sanguínea en un área de salud con base de datos única, que almacena los datos centralizadamente, de manera que el paciente queda unívocamente definido en todos los centros, que facilita adicionalmente el envío y recepción de unidades entre centros y adaptado a normativas estatales.



Figura 1.

**Métodos:** Hemos implantado un dispositivo de Seguridad transfusional integrado dentro del sistema de gestión del Servicio de Transfusión (ST) que soporta varios sistemas de identificación del paciente y de la muestra: Petición de transfusión electrónica desde la aplicación de Diraya y solicitud del consentimiento informado. Además de los datos obligatorios en la solicitud se ha incluido el plan de uso Type and Screening hasta 1 año para realizar en consulta de anestesia para cirugía programada sin fecha, permite "Guardar" la petición y se imprime la solicitud al ingreso

del paciente. Pulsera de identificación única, que contiene un código de barras (NUHSA), y Pulseras de seguridad transfusional + etiquetas preimpresas. Dispositivos ESTACIÓN CLÍNICA MÓVIL y PDA CON LECTOR DE CÓDIGO DE BARRAS para lectura de ambas pulseras, petición y muestra a cabecera de paciente, con funcionamiento offline para zonas sin cobertura wifi y acceso desde estaciones clínicas móviles (Figura 1). Registro control transfusional y de Cierre Transfusional. Se incrementa la seguridad con el módulo de Identificación Positiva tanto en la fase de extracción de la muestra pre-transfusional (Figura 2), como en la de transfusión (Figura 3). Información clínica: desde la aplicación clínica corporativa (Diraya) se tiene acceso al historial transfusional del paciente, unidades reservadas, alertas, incidentes. Servicio Transfusión: reserva, prueba cruzada y entrega de unidades. Control de compatibilidades ABO/Rh(D) para cada producto. Limitación de validez de la muestra pre-transfusional. Impresión de etiquetas. Funcionalidad especial para la extrema urgencia y peticiones especiales. Albarán electrónico emitido por el CRTS para la introducción de los datos de los hemoderivados en el stock electrónicamente. Hemovigilancia: Formularios de notificación estatales. Los datos del paciente y/o la unidad se transcriben automáticamente al formulario. El registro del incidente queda asociado al paciente y/o la unidad implicados.



Figura 2.

**Resultados:** Se ha realizado el proyecto su implantación en varias fases. En un hospital comarcal, en la unidad de hospitalización de Hematología, en las unidades de Reanimación, Hemodiálisis y UCI de los hospitales de referencia de la provincia. Se obtiene la trazabilidad completa del proceso, identificando fechas, horas y personal responsable en cada paso: Petición al ST, Confirmación de petición, Recepción en el ST, Pruebas de compatibilidad, Transfusión en destino y finalización del proceso (cierre de transfusión y Hemovigilancia). Actualmente se continúa su implantación en el resto de unidades clínicas a nivel provincial.

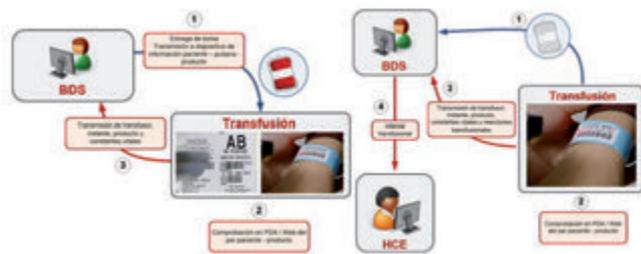


Figura 1.

**Conclusiones:** La automatización de cada eslabón del proceso reduce el riesgo de posibles errores. Se conoce en cada momento el estado de las transfusiones que se realizan en el centro. Se registra Consentimiento Informado y el 100% del cierre transfusional y si ha habido algún incidente transfusional. Todo el proceso queda registrado en la Historia Clínica del paciente.

## Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

PC-067

### ESTUDIO MUTACIONAL EN 12 PACIENTES CON MELOFIBROSIS TRATADOS CON RUXOLITINIB

Cabezón M.<sup>1</sup>, Xicoy B.<sup>2</sup>, Marcé S.<sup>2</sup>, Estrada N.<sup>3</sup>, Dominguez D.<sup>4</sup>, Xandri M.<sup>4</sup>, Navarro J.T.<sup>4</sup>, Feliu E.<sup>4</sup>, Zamora L.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ICO Badalona- Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras., <sup>2</sup>ICO Badalona - Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras., <sup>3</sup>Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol., <sup>4</sup>ICO Badalona - Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras.

**Introducción:** Ruxolitinib es un potente inhibidor de la vía JAK/STAT, a nivel del dominio ATP-cinasa tanto de JAK1 como de JAK2 y, por lo tanto, su efecto en el control de la semiología mieloproliferativa de la mielofibrosis (MF) primaria y secundaria es independiente del estado mutacional de JAK2. Un estudio reciente ha demostrado la importancia de los marcadores moleculares en la respuesta al tratamiento con Ruxolitinib y el tiempo hasta la discontinuación, pero no existe mucha más información al respecto. El objetivo de este trabajo es analizar a nivel molecular las distintas alteraciones de la MF y poder determinar si existe alguna variable implicada en la respuesta al tratamiento con Ruxolitinib.

Tabla1. Número de mutaciones y su relación con la respuesta y la mediana de tiempo hasta la suspensión del tratamiento (TST).

	No respuesta	Respuesta	TST	TST NO respondedores	TST respondedores
0-1 mutación (n=2)	0	2	8 meses	-	8 meses
2 mutaciones (n=4)	2	2	11 meses (2-50)	3 meses (2-4)	34 meses (18-50)
33 mutaciones (n=6)	2	4	34 meses (8-60)	9,5 meses (8-11)	43,5 meses (27-60)

\*No hay NO respondedores en este grupo

Tabla 2. Grupos de riesgo molecular y su relación con la respuesta y la mediana de tiempo hasta la suspensión del tratamiento (TST).

	No respuesta	Respuesta	TST	TST NO respondedores	TST respondedores
No mutación ASXL1, EZH2 o DNMT3A (n=6)	3	3	8 meses (2-46)	4 meses (2-8)	18 meses (8-46)
Mutación en ASXL1, EZH2 o DNMT3A (n=4)	1	3	45,5 meses (11-60)	11 meses	50 meses (41-60)

**Métodos:** Se han estudiado 12 pacientes con MF tratados con Ruxolitinib mediante un panel comercial de 50 genes a una profundidad media de 1448x. Ocho pacientes presentaban MF primaria (MFP), tres mielofibrosis post-policitemia vera (MFPV) y un paciente MF post-trombocitemia esencial (MFPTE). Se han recogido los datos de respuesta global (esplénica y síntomas constitucionales) y también el tiempo hasta la suspensión del tratamiento (TST), calculado desde el primer día de tratamiento hasta el último día del mismo o hasta la fecha de muerte. Los pacientes que siguen en tratamiento en el momento del análisis han sido censurados en la fecha del último seguimiento.

**Resultados:** Se han descrito 27 alteraciones en total. El gen más frecuentemente alterado ha sido JAK2 (9/12) seguido de ASXL1 (3/12), DNMT3A (2/12) y TET2 (2/12). La mediana de alteraciones en MFP fue de 2.5 (1-3), y en MFPV y en MFPTE fue de 2 (1-3) y 3 respectivamente. La mediana de TST en los 8 pacientes que responden al tratamiento es de 34 (8-60) meses, mientras que en aquellos 4 que no responden es de 6 (2-11) meses. En la Tabla 1 se describe el tipo de respuesta y el TST de la serie en función del número de mutaciones y en la tabla dos en función de si los pacientes presentan o no alguna mutación en ASXL1, EZH2 o DNMT3 (consideradas de alto riesgo según la literatura).

**Conclusiones:** En esta serie de pacientes con MF los genes más frecuentemente alterados además de JAK2 (9/12) fueron ASXL1 (3/12), DNMT3A (2/12) y TET2 (2/12). Los resultados descritos en esta pequeña serie de pacientes no sugieren una relación entre el número de mutaciones o el tipo de mutaciones y la respuesta a Ruxolitinib ni el TST.

## PC-068

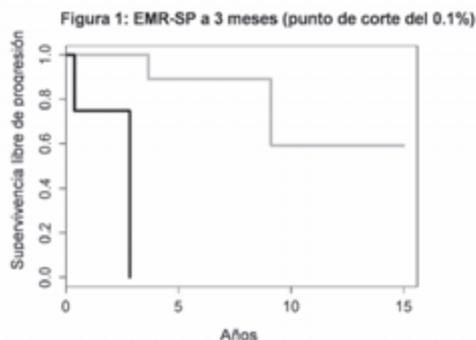
**¿TIENE PAPEL LA MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN EL MANEJO DE PACIENTES CON TRICOLEUCEMIA?**

Ortiz Maldonado G.V., Villamor N., Baumann T., Aymerich M., Magnano L., Mozas P., Rivas Delgado A., Martínez Trillos A., Giné E., López Guillermo A., Delgado J.

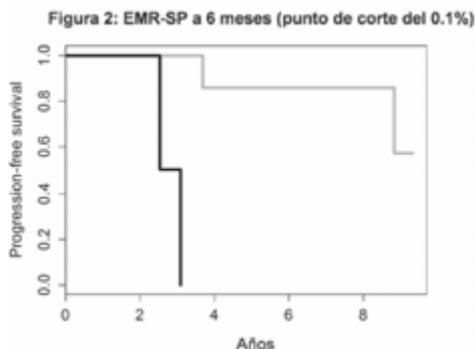
Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** La asociación entre la enfermedad mínima residual (EMR) y la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) ha sido difícil de demostrar en la tricoleucemia probablemente debido a la rareza de dicha enfermedad. El papel de la EMR no está bien establecido debido a resultados contradictorios obtenidos de pequeñas cohortes de pacientes, con calendarios poco claros de determinaciones de EMR, con distintas fuentes de muestra y distinto nivel de corte para la positividad de la EMR. El objetivo de este estudio fue evaluar los patrones de EMR en sangre periférica (EMR-SP) y su asociación con el pronóstico en nuestra cohorte de pacientes consecutivamente tratados en primera línea con análogos de purinas.

**Métodos:** Los criterios de inclusión para este estudio retrospectivo fueron: (1) diagnóstico de tricoleucemia, excluyendo la tricoleucemia variante, (2) tratamiento de primera línea con análogos de purinas y (3) resultados de EMR-SP disponibles tras la primera línea de tratamiento. La EMR fue evaluada mediante citometría de flujo. Evaluamos separadamente 4 puntos temporales a partir del fin del tratamiento (1, 3, 6 y 12 meses) y 3 puntos de corte diferentes para positividad (0.01%, 0.1% y 1%). Los objetivos del estudio fueron el análisis de la SLP y la SG. Las curvas de SLP y SG se trazaron usando el método de Kaplan-Meier y los grupos se compararon usando la prueba log-rank. Todos los análisis se realizaron utilizando R (versión 3.2.2) con el nivel de significación del 5%.



**Figura 1.** SLP según los niveles de EMR-SP (punto de corte del 0.1%) determinada a 3 meses del fin del tratamiento de primera línea ( $p < 0.001$ ).



**Figura 2.** SLP según los niveles de EMR-SP (punto de corte del 0.1%) determinada a 6 meses del fin del tratamiento de primera línea ( $p < 0.001$ ).

**Resultados:** Identificamos a 32 pacientes que cumplían los criterios mencionados, en los cuales realizaron 230 determinaciones de EMR-SP. La edad mediana fue de 53 años (rango: 28-70), y el 66% eran varones. Realizaron tratamiento con pentostatina (30) y cladribina (2). Todos los

pacientes alcanzaron una respuesta completa, la cual se asoció a negatividad en la EMR-SP en 23/32 (72%). La SG y SLP a los 15 años del tratamiento de primera línea fueron del 86% (95% IC: 71-100%) y del 57% (95% IC: 36-91%), respectivamente. Con una mediana de seguimiento desde la primera línea de tratamiento de 100 meses (rango: 10-250), 5/23 (22%) pacientes positivizaron su EMR-SP, aunque hasta el momento solo 6/32 (19%) de los pacientes del total de la cohorte han requerido tratamiento de rescate. La EMR-SP no fue predictiva para la SG en nuestra cohorte. Sin embargo, la positividad de la EMR-SP tanto a los 3 meses (punto de corte del 0.1%) (Figura 1) como a los 6 meses (punto de corte del 0.01%) (Figura 2) después de terminar el tratamiento de primera línea sí fueron predictivos de una SLP significativamente menor ( $p=0.003$  y  $0.002$ , respectivamente).

**Conclusiones:** La positividad de la EMR-SP a los 3 y 6 meses tras el fin de tratamiento de primera línea se asocia a una menor SLP. A pesar de realizar un seguimiento relativamente prolongado, no pudimos identificar una asociación entre EMR-SP y SG, probablemente por el pequeño número de pacientes. Será necesario un esfuerzo colaborativo internacional para establecer finalmente el verdadero valor de la evaluación de la EMR-SP en pacientes con tricoleucemia.

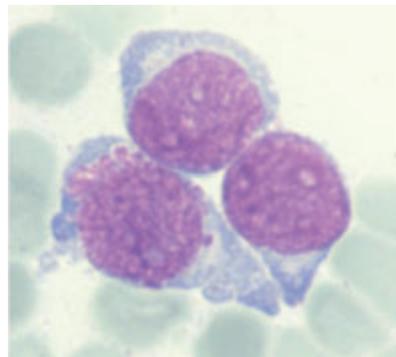
## PC-069

**DESCRIPCIÓN MORFOLÓGICA DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA CON TRISOMÍA 13 AISLADA. EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO**

Cruz García D.<sup>1</sup>, Coll Jordà R.<sup>1</sup>, Tuset Andújar E.<sup>1</sup>, Zamora Plana L.<sup>2</sup>, Lloveras Guelque N.<sup>1</sup>, Santos Carvajal N.<sup>3</sup>, Cisneros Sala A.<sup>2</sup>, Ruiz Xivillé N.<sup>2</sup>, Grau Cat J.<sup>2</sup>, Xandri Puig M.<sup>2</sup>, Cabezón M.M.<sup>2</sup>, Marcé Torra S.<sup>2</sup>, Guàrdia Sanchez R.<sup>1</sup>, Vives Polo S.<sup>4</sup>, Talam Forcadell C.<sup>5</sup>, Arnan Sangerman M.<sup>6</sup>, Brunet Mauri S.<sup>7</sup>, Moret Puig C.<sup>1</sup>, Gallardo Giralt D.<sup>1</sup>, Granada Font I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia Girona. Hospital Universitario Josep Trueta de Girona., <sup>2</sup>Sección de Citogenética y Biología Molecular. Institut Català d'Oncologia Badalona. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Instituto de investigación contra la leucemia Josep Carreras. Universidad Autónoma. Barcelona., <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia Girona. Hospital Universitario Josep Trueta de Girona., <sup>4</sup>Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia Badalona. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol., <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia Tarragona. Hospital Universitario Joan XIII., <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia Bellvitge. Hospital Duran i Reynals., <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital Sant Pau.

**Introducción:** Según la clasificación de la European LeukemiaNet, la Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) con trisomía 13 aislada como única alteración citogenética (+13) se clasifica como de riesgo intermedio-II, con una incidencia del 0,7% de las LAM, actualmente no reconocida como entidad de la OMS. Dicha leucemia se asocia frecuentemente a unas características morfológicas y fenotípicas (IMF) de LAM indiferenciada. Es típico en ellas los blastos "en espejo de mango", hecho que puede generar cierta confusión con linfoblastos. Suele observarse sobreexpresión de FLT3. Recientemente se han asociado mutaciones de RUNX1 (80%-100%) y de SRSF2 (81%).

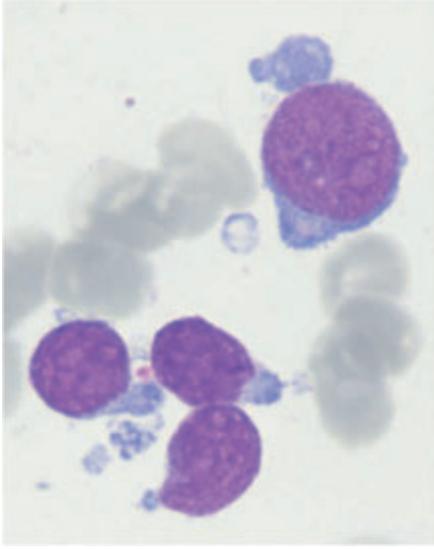


**Figura 1.**

**Objetivos:** Analizar las características clínico-biológicas, citomorfológicas y de IMF de 9 pacientes diagnosticados de LAM con +13 entre sep-

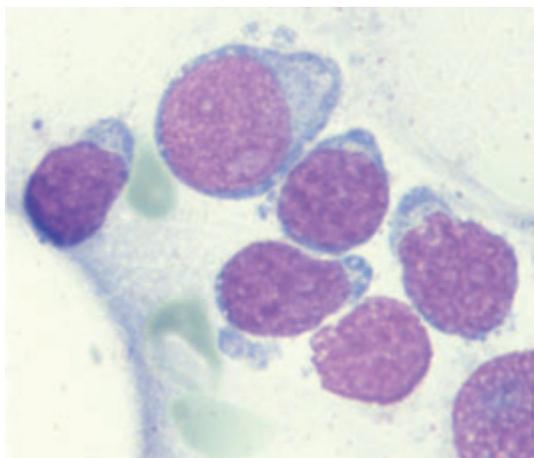
tiembre de 2013 y mayo de 2017, y correlacionar los resultados con la serie publicada por el grupo de Metha *et al.*

**Métodos:** En todos los casos incluidos se analizaron retrospectivamente los datos clínicos, citomorfológicos e inmunofenotípicos en médula ósea. Para el estudio comparativo se utilizó la Chi-cuadrado de Pearson, el test exacto de Fisher y la prueba de Mann-Whitney.



**Figura 2.**

**Resultados:** Los resultados obtenidos tras comparar nuestra cohorte vs la cohorte descrita en el estudio de Metha *et al.* se detallan a continuación: edad media 72 años (57-89 años) vs 66 (16-92 años) ( $p=0,718$ ), relación hombre:mujer 8:1 vs 17:6 ( $p=0,640$ ), presencia de blastos "en espejo de mango" 89% vs 52% ( $p=0,100$ ), presencia de blastos de tamaño pequeño 78% vs 71% ( $p=1,000$ ) y clasificación FAB: 4 M0, 4 M1, 1 M2 vs 11 M0, 6 M1, 2 M2, 2 M4, 1 M5, 1 M6 ( $p=0,803$ ). En nuestra cohorte no se evidenció displasia significativa en ningún caso. En 3 pacientes se detectó mutación del FLT3 (2 duplicaciones internas en tándem (DIT) y 1 puntual en el codón 841 del dominio TKD). Se trató a 6/9 con quimioterapia a altas dosis y 3/9 con tratamiento de soporte. Sólo 1/9 recibió trasplante alogénico. Fueron éxitos 8/9 por progresión de la enfermedad y 1/9 por causa infecciosa. La supervivencia media fue de 8,1 meses (0,16-33 meses), similar a la de otras series. Un paciente está recibiendo quimioterapia activa en la actualidad.



**Figura 3.**

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en nuestra cohorte son comparables a la cohorte descrita por Metha *et al.* Esta entidad presenta una morfología característica y un pronóstico adverso con una supervivencia inferior al resto de LAM con citogenética intermedia-II, por lo que deberían realizarse estudios más amplios para considerarla como posible entidad a incluir dentro de la clasificación OMS.

## PC-070

### VALOR PRONÓSTICO DE LA PRESENCIA DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS MÁS INMADUROS AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Pérez López O., Caballero Velázquez T., Hernández Díaz P., González Campos J., Martínez Ramos R., Morales Camacho R., Bernal Ruíz R., Pérez Simón J.A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** Existen diversos estudios sobre la posible implicación pronóstica de la presencia de precursores hematopoyético más inmaduros (stem cells inmaduros -SCi-), CD34+CD38- Lin-, en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica (LAM). Por otra parte, es controversia la diferenciación de patrones asociados a leucemia en las SC (denominadas leukemic SC -LSC-), ya que no hay estudios concluyentes sobre el fenotipo que caracterizaría a estas células.

**Métodos:** Se evalúa prospectiva y consecutivamente por citometría de flujo la presencia de SC y LSC (según su expresión de CD123 y/o LEUC y/o marcadores linfoides) en médula ósea en 70 pacientes con LAM entre mayo'13-febrero'17. Todos reciben QT con intención curativa según PETHEMA. Se evalúan respuesta, recaída y supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE), tanto en grupo global como según riesgo genético/molecular.

**Resultados:** De los 70 pacientes, 61 (87.1%) presentan SC al diagnóstico. De ellos 21 (44.7%) alcanzan remisión inmunofenotípica (RI) vs 7/9 pacientes (77.8%) sin SC al diagnóstico ( $p=0,036$ ). Considerando sólo a los pacientes que alcanzan remisión completa (RC), ( $n=42$ ), ninguno recae (0/7) en el grupo sin SC vs 9/35 en el grupo que sí las presentaba ( $p=0,1$ ). Valorando la presencia o no de LSC al diagnóstico, no encontramos diferencias entre los 2 grupos con respecto a respuesta ni respecto al riesgo de recaída. Analizando únicamente aquellos pacientes con blastos CD34+, observamos una RI superior (6/8, 75%) en aquellos sin SC, frente a 17/47 (36.2%) en aquellos con SC ( $p=0,09$ ). La distribución por grupos de riesgo genético/molecular fue: 28% vs 44.4% para riesgo intermedio y 41% vs 22.2% para riesgo alto en pacientes con o sin SC al diagnóstico respectivamente ( $p=0,2$ ). La SG a 2 años es del 67% vs 37% entre los que no vs los que sí presentaban SC al diagnóstico ( $p=0,041$ ). La SLE a dos años es superior en ausencia de SC (67% vs 31%,  $p=0,05$ ).

**Conclusiones:** Se detectan SC y LSC en un grupo importante de pacientes con LMA al diagnóstico. La presencia de SC es un factor pronóstico en términos de respuesta y supervivencia global y libre de evento.

## PC-071

### ACTIVIDAD TRANSCRIPCIONAL DE PROMOTOR INTRAGÉNICO DEL GEN RUNX1 SE CORRELACIONA CON DAÑO EN EL ADN POR TRATAMIENTO CON ETOPÓSIDO

Schnake Mamut N., Gutiérrez Gallegos S.

Universidad de Concepción, Chile

**Introducción:** El gen *RUNX1*, regulador maestro de la hematopoyesis, participa en condiciones patológicas como *partner* de distintos genes en translocaciones cromosómicas, siendo una de las más frecuentes en pacientes de leucemia mieloide aguda la t(8;21), asociado al gen *ETO*. Dentro del gen *RUNX1*, los quiebres en el ADN que dan origen a la t(8;21) se producen en el intrón 5 del gen. En particular, en 3 regiones designadas como BCR1, BCR2 y BCR3. Sin embargo, qué determina que estas regiones sean más susceptibles a quiebres en el ADN no es del todo claro. Recientemente en nuestro laboratorio se identificó una región con características de promotor ubicada en la región BCR3, por lo que es posible que la actividad de este promotor determine una mayor exposición de la cromatina. En ese sentido, la hipótesis que se plantea es que la actividad del promotor identificado en la región BCR3 del intrón 5 del gen *RUNX1* en células de tipo mieloide, hace más susceptible esa región a quiebres en la doble hebra del ADN.

**Métodos:** Para analizar actividad del promotor, se recopilaron datos bioinformáticos que sugirieran la expresión de un transcrito de ARN a partir de la región BCR3. Datos de ESTs provenientes de la base de datos ENCODE fueron seleccionados y alineados para obtener una predicción de secuencia de ARN. Posteriormente se evaluó la expresión de este ARN, realizando un mapeo del intrón 5 del gen *RUNX1* para así corroborar la localización de la secuencia predicha mediante RT-PCR, en líneas celulares mieloides y no mieloides. Finalmente se realizó un ensayo de generación de quiebres en la doble hebra del ADN utilizando la droga etopósido, analizando el daño generado en la región BCR3 mediante qPCR.

**Resultados:** Del análisis de ESTs se obtuvo una predicción de secuencia de ARN, antisentido respecto al ARNm del gen *RUNX1*. Se observó expresión de esta secuencia solo en células KG-1 y su localización coincide con la predicción bioinformática. Aún más, se encontró que en las mismas células KG-1 se generan quiebres en la doble hebra del ADN en la región BCR3 por tratamiento con etoposido, y no así en células colo320, independiente de la expresión del gen *RUNX1*.

**Conclusiones:** Nuestros resultados dan cuenta de la expresión de un transcrito de ADN no caracterizado previamente, cuyo promotor se localiza en la región BCR3 del gen *RUNX1*, en una línea celular de tipo mielóide, y sugieren que al ser activo este promotor, la cromatina estaría más expuesta, ayudando a explicar la mayor susceptibilidad a daño en el ADN en esa región del gen *RUNX1*.

## PC-072

### UTILIDAD DEL DIAGNÓSTICO POR CITOMETRÍA DE FLUJO A PARTIR DE MUESTRAS EN FRESCO Y SU CORRELACIÓN CON LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

Domínguez Velasco N., Rodríguez Fernández A., García Donas Gabaldón G., Pérez López O., Kestler González K., Herruzo Delgado B., Montero Benítez J.

UGC Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** El diagnóstico de los Síndromes Linfoproliferativos (SLP) se fundamenta en la biopsia tisular, sin embargo, la muestra en fresco puede ser estudiada mediante Citometría de Flujo (CMF), lo que se apunta como una herramienta rápida y eficiente con un protocolo de actuación adecuado.

**Objetivos:** Analizar los resultados del estudio de CMF de muestras tisulares remitidas a nuestro laboratorio y su correlación diagnóstica con la Anatomía Patológica (AP), técnica gold estándar.

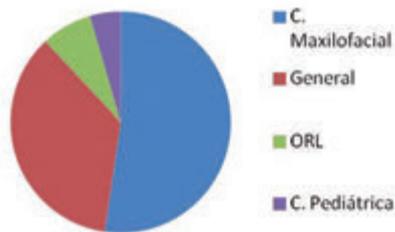


Figura 1.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo entre mayo de 2015 y abril de 2017. Se analizaron un total de 67 muestras de pacientes con sospecha de SLP. Las muestras procedían de adenopatías y tejidos blandos. Dichas muestras se remitían a AP, y a nuestro laboratorio, donde la muestra era estudiada mediante CMF.

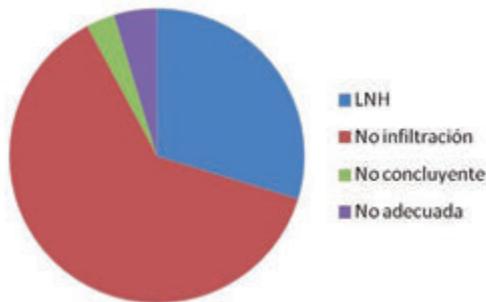


Figura 2.

**Resultados:** En cuanto al tipo de muestra: 66 eran adenopatías, y una era tejido blando laríngeo. Todas las muestras fueron biopsias, el 32.8% era de adenopatías cervicales (22), 25.3% inguinales (17), 23.8% supraclaviculares (16), 9% axilares (6), 4.5% submaxilares (3), y 1.5% retroauriculares y peripancreáticas (1 cada una). Una era tejido blando laríngeo. Los servicios que nos remitieron la muestra eran: el 52.5%

procedían de Cirugía Maxilofacial (35), el 35.8% de Cirugía General (24), 7.5% de Otorrinolaringología (5) y el 4.5% de Cirugía Pediátrica (3). Figura 1. De los 67 casos, mediante la CMF, en el 28.4% (19) obtuvimos el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (LNH), de los cuales en 8 fueron Linfomas foliculares, 4 Linfomas B Difusos de Células Grandes y uno Linfoplasmocítico; en 6 de ellos se identificaron como LNH pero no se pudo identificar el tipo. En el 59.7% (40) se obtuvo el diagnóstico de no infiltración por LNH. En el 3% (2) el resultado fue no concluyente, y en el 4.5% (3) la muestra no fue adecuada para el estudio. Figura 2. En cambio, mediante AP, se obtuvieron los siguientes diagnósticos: en el 35.8% (24) fue de LNH, de los cuales 10 fueron Linfomas Foliculares, 9 Linfomas B Difusos de Células Grandes, 2 Linfoplasmocíticos, uno Linfoma de Manto y uno Linfoma de la zona Marginal. En el 28.4% (19) fue de Linfoma de Hodgkin (LH), en el 34.3% (23) fueron adenopatías reactivas y en el 3% (2) restante, el material fue inadecuado. Todos los linfomas diagnosticados por CMF se confirmó posteriormente por AP, sin embargo, en 5 casos sólo fue posible el diagnóstico por AP (en dos casos por estudio no concluyente por CMF y en un caso por muestra inadecuada). Figura 3. En cuanto a los días necesarios para obtener el diagnóstico, mediante CMF la media fue de 1.87 días, mientras que para la AP fue de 10.91 días.

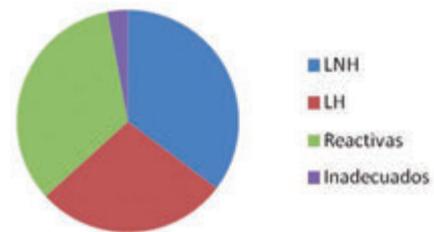


Figura 3.

**Conclusiones:** En el análisis de nuestra serie comprobamos la elevada rentabilidad diagnóstica del estudio de tejido sólido en fresco para los LNH mediante la CMF, con una buena correlación diagnóstica con la AP, aportando rapidez en la orientación diagnóstica. Sin embargo, no es útil para el diagnóstico de los LH.

## PC-073

### SEGUIMIENTO DE LAS PETICIONES DE DESPISTAJE DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN) POR CITOMETRÍA DE FLUJO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DURANTE LOS DOS ÚLTIMOS AÑOS

Ruiz Nuño M<sup>a</sup>C., Ortiz Pareja M., Muñoz Perez M.I., Heiniger Mazo A.I.  
HRU General Malaga

**Introducción:** La HPN es una enfermedad rara caracterizada por una expansión clonal no maligna de células hematopoyéticas que han adquirido una mutación somática en el gen *PIG A*. Esto implica una deficiencia de proteínas de membrana unidas por enlace fosfatidil inositol (GPI) que afecta entre otras a las proteínas reguladoras del complemento CD59 y CD55. El diagnóstico se debe realizar por Citometría de Flujo (CF), testando la ausencia de estas proteínas en la membrana de las células afectadas. Es importante un diagnóstico certero y rápido para iniciar un tratamiento correcto evitando secuelas.

**Objetivos:** Valorar las peticiones enviadas a nuestra Unidad de CF durante los años 2015 y 2016 con esta sospecha diagnóstica, su procedencia, datos clínicos aportados y resultados obtenidos por grupos de riesgo.

**Material y Métodos:** Se testaron 128 muestras con sospecha de HPN (67 en 2015 y 61 en 2016). Encontramos 124 con resultado negativo (96.8%) y 4 con resultados positivos (3.2%). Además, en el seguimiento de los casos positivos se realizaron 8 estudios más. Todos fueron realizados siguiendo las guías nacionales de HPN, en muestras de sangre periférica con EDTA, valorando en un primer paso poblaciones de granulocitos y monocitos, con estudios de baja sensibilidad. Utilizamos como reactivos ligados a GPI: FLAER, CD157, CD24 Y CD14 y como marcadores localizadores de poblaciones CD45, CD10 y CD64. El citómetro utilizado fue un FACSCanto II y el programa de adquisición y análisis FACSDiva.

**Resultados:** Todos los estudios recibidos procedían del Servicio de Hematología y Hemoterapia de nuestro Centro y de los Comarcales para

los que somos referencia . En cuanto a la sospecha diagnóstica , si nos ajustamos a los grupos definidos en las guías nacionales encontramos: Anemia aplásica (AA) 10 muestras (7.8% del total) , 2 con detección de clona HPN (20% de muestras positivas en AA). SMD: 6 muestras (4.7% del total) con 1 positiva (16.6% de muestras positivas en SMD). Anemia hemolítica CD negativo: 17 (13.3%) con una positiva (5.8% de las muestras de anemia). Trombosis inexplicada: 44 muestras (34.3% del total) con ninguna positiva. Citopenia inexplicada: 35 muestras (27.3% del total) con ninguna positiva. No se recibió ninguna muestra por hemoglobinuria. Otras: 9 muestras (9% del total) sin datos clínicos, ninguna con resultados positivos. En cuanto a los casos detectados y su seguimiento observamos: Un caso era AA con 4 muestras todas con clona >50% Otro otra AA con 2 muestras todas con clona <1% El tercer caso era una anemia con datos de hemólisis inexplicada: 4 muestras todas >50%. Diagnosticada de HPN clásica SMD hipocelular con una clona situada entre 1-49% con dos muestras estudiadas.

**Conclusiones:** Confirmamos en nuestro medio la rareza de esta patología y como la sospecha diagnóstica es clave para encontrar mayor proporción de casos positivos en los subgrupos propuestos por las guías clínicas . Llama la atención como no se recibió ninguna muestra por Hemoglobinuria, pocas en caso de SMD , así como ningún caso positivo en los enviados por trombosis. Además siguen existiendo casos enviados sin ningún tipo de dato clínico de sospecha.

**PC-074**

**ONTOGENIA DE LOS LINFOCITOS B DE MEMORIA Y LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS POR ISOTIPOS (IGM, IGD, IGG1-4, IGA1-2) Y SU CORRELACIÓN CON LOS NIVELES SÉRICOS**

Blanco Álvarez E.<sup>1</sup>, Pérez A.M.<sup>1</sup>, De Arriba Méndez S.<sup>2</sup>, Contreras Sanfeliciano T.<sup>3</sup>, Criado I.<sup>1</sup>, Puig N.<sup>4</sup>, Romero Furones A.<sup>5</sup>, Remesal A.<sup>2</sup>, Pelak O.<sup>6</sup>, Serra Caetano A.<sup>7</sup>, Torres Canizales J.<sup>8</sup>, López Granados E.<sup>8</sup>, Kalina T.<sup>6</sup>, Sousa A.E.<sup>7</sup>, Van Dongen Jacques J.M.<sup>9</sup>, Orfao A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina-Serv. Citometría (NUCLEUS), Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL), Universidad de Salamanca e IBSAL, Salamanca, España, <sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica clínica, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, <sup>5</sup>Centro de salud Miguel Armiño, Salamanca, España, <sup>6</sup>Dept of Haematology/Oncology, Charles University, Prague, República Checa., <sup>7</sup>Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal., <sup>8</sup>Departamento de inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, <sup>9</sup>Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

**Introducción:** Los linfocitos B son vitales para la defensa frente a patógenos y la desregulación en su constitución conlleva distintas patologías. Los métodos disponibles para estudiarlos no permiten diseccionar este compartimento de acuerdo al isotipo de inmunoglobulina (Ig), por lo que la información sobre su constitución con la edad se obtiene de los niveles de Ig sérica. Por ello, nos planteamos como objetivo analizar la formación de linfocitos B de memoria (MemB) y células plasmáticas (CP) según su isotipo de Ig.

**Métodos:** Se estudiaron 16 sangres de cordón y 184 sangres periféricas (SP) de donantes sanos (0-89 años), empleando por primera vez un método que permite cuantificar MemB y CP por isotipos: IgM, IgD, IgG<sub>1,4</sub> e IgA<sub>1,2</sub>, mediante citometría de flujo de 12 colores. Además se midieron los valores de Ig solubles mediante nefelometría.

**Resultados:** MemB con cambio de isotipo (IgG<sub>1,3</sub> e IgA<sub>1,2</sub>) eran detectables en sangre de cordón y de recién nacidos, pero a niveles extremadamente bajos (<3 células/µl), aumentando hasta alcanzar su nivel máximo: 1) a los 2-4 años en el caso de IgM<sup>+</sup>D<sup>+</sup>, IgD<sup>+</sup>, IgG<sub>1</sub><sup>+</sup>, IgG<sub>3</sub><sup>+</sup> e IgA<sub>1</sub><sup>+</sup> (70±66, 3±2, 52±31, 8±5 y 15±7 células/µl respectivamente), disminuyendo posteriormente con la edad; y 2) en la edad adulta para IgG<sub>2</sub><sup>+</sup>, IgG<sub>4</sub><sup>+</sup> e IgA<sub>2</sub><sup>+</sup> (18-39 años: IgG<sub>2</sub><sup>+</sup> e IgA<sub>2</sub><sup>+</sup>, 40-59 años: IgG<sub>4</sub><sup>+</sup>; 7±6, 5±4 y 1±1 células/µl respectivamente), permaneciendo estables hasta >60 años. El fenotipo de las MemB variaba con la edad, siendo CD27 negativas en sangre de cordón y recién nacidos y mayormente positivas a partir de un mes de vida. Por otro lado, se observó un incremento de MemB negativas para CD21 entre 1-12 meses. Las CP no fueron detectadas en ninguna muestra de sangre de cordón pero si en recién nacidos, en su mayoría IgM<sup>+</sup> (68-90%). Las CP de distintos isotipos alcanzaron sus máximos niveles

a edades muy tempranas: 6-11 meses para IgG<sub>1</sub><sup>+</sup>, IgA<sub>1</sub><sup>+</sup> e IgA<sub>2</sub><sup>+</sup> (11±5, 24±14 y 5±3 células/µl respectivamente), 12-23 meses para IgM<sup>+</sup>, IgG<sub>2</sub><sup>+</sup>, IgG<sub>3</sub><sup>+</sup> e IgG<sub>4</sub><sup>+</sup> (11±11, 1,2±1,3, 0,8±1,0 y 0,1±0,1 células/µl respectivamente) y 2-4 años para IgD<sup>+</sup> (0,6±0,7 células/µl), disminuyendo posteriormente. Las Ig solubles alcanzaron sus máximos niveles más tarde que sus correspondientes compartimentos celulares.

**Conclusiones:** El pico máximo producción de CP precede al de MemB e Ig solubles en varios años (o incluso décadas) según el isotipo. Los distintos isotipos aparecen a lo largo de la edad siguiendo la secuencia de la región C del gen de Ig (M/D/G3/G1/A1/G2/G4/A2). Todo ello sugiere que los niveles de CP y MemB pueden tener un valor clínico complementario a los niveles séricos de anticuerpo en la evaluación de pacientes con alteraciones de la respuesta inmune. B-A E. ha sido financiada por una beca de la Junta de Castilla y León, cofinanciada por el Fondo Social Europeo, ORDEN EDU/346/2013.

**PC-075**

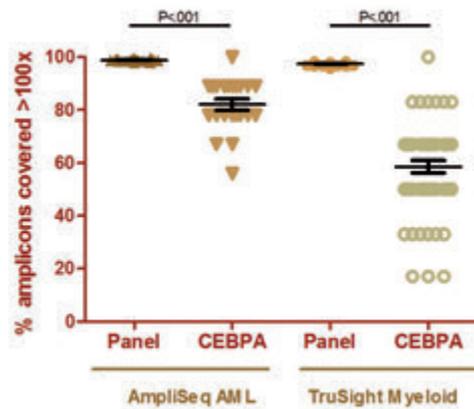
**¿ES POSIBLE DETECTAR VARIANTES BIALÉLICAS DE CEBPA EMPLEANDO PANELES NGS?**

Fernandez Mercado M.<sup>1</sup>, Larrayoz Ilundain M.J.<sup>2</sup>, Vázquez Urio I.<sup>2</sup>, Mañu Arruti A.<sup>2</sup>, Gracia Aznarez F.J., Prosper Cardoso F.<sup>3</sup>, Calasanz Abinzano M.J.

<sup>1</sup>Hemato-Oncología, CIMA, Universidad de Navarra, <sup>2</sup>Unidad de Diagnóstico Genético Hematológico, CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra, <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, CUN, Universidad de Navarra

**Introducción:** Las variantes bialélicas de CEBPA (biCEBPA) se asocian con un pronóstico favorable en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), por lo que el correcto análisis molecular de este gen es crucial en el contexto clínico. El análisis de este gen presenta dificultades técnicas debido a que está contenido en una región rica en GC. Es cada vez más común el uso de tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS) en los laboratorios de diagnóstico genético, y de hecho el gen CEBPA está incluido en la mayoría de los paneles NGS comerciales disponibles para patología mieloide. Nuestro objetivo en el presente trabajo fue comparar cuatro métodos para detectar alteraciones moleculares en CEBPA: tres paneles NGS con distintas aproximaciones técnicas, y el método clásico de secuenciación Sanger.

**Métodos:** ADN procedente de 197 casos diagnosticados con patología mieloide fueron secuenciados por Sanger (n=92) o NGS (n=105): 22 con un panel de amplicones desarrollado por una comunidad de usuarios; 59 con un panel comercial (también basado en amplicones); y 24 con otro panel comercial basado en captura por hibridación con sondas.



**Figura 1.**

**Resultados:** En nuestro estudio hemos encontrado en CEBPA 27 variantes en 18 casos detectadas con NGS, y 26 variantes en 20 casos de LMA detectadas con secuenciación Sanger. En el caso de los paneles NGS basados en amplicones (6 o 9 para cubrir CEBPA), encontramos que un promedio de 3.5 amplicones fueron secuenciados a menos de 500x, y aún más preocupante, al menos uno de los amplicones se cubría deficientemente (<100x) en el 97% de los casos. De hecho, en ambos paneles la profundidad de secuenciación media fue significativamente más baja en

este gen en comparación con el panel en su conjunto (Figura 1). Por lo tanto, ambos diseños NGS basados en amplicones son propensos a perder variantes. En contraste, tanto el panel basado en captura por hibridación con sondas como el protocolo de secuenciación de Sanger lograron cubrir toda la región codificante (Figura 2). En los 6 casos que presentaron dos variantes, éstas se localizaron en diferentes amplicones, lo que hizo imposible concluir unívocamente si eran bialélicos. Estos casos no concluyentes fueron sometidos a PCR-Pfu-DMSO con el fin de amplificar toda la longitud de la región codificante de *CEBPA*, para ser a continuación clonados y secuenciados diez colonias por Sanger.

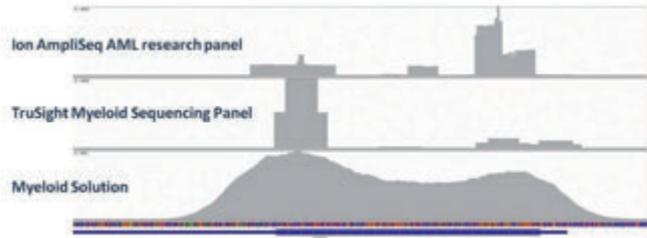


Figura 2.

**Conclusiones:** Dado que en los pacientes con LMA con variantes de bi-*CEBPA* tienen una supervivencia global relativamente favorable, es importante en el ámbito clínico evaluar con precisión el estado molecular de *CEBPA*. En nuestro estudio, hemos probado la capacidad de cuatro ensayos diferentes para detectar variantes en *CEBPA* en 197 casos con patología mieloide. Únicamente la secuenciación Sanger y el panel NGS basado en sondas consiguieron secuenciar la totalidad de la región codificante de *CEBPA*. Por el contrario, los dos paneles NGS basados en amplicones no lograron cubrir toda la región codificante del gen y, por lo tanto, es posible que no hayan detectado alguna variante. Ninguno de los métodos basados en análisis de fragmentos de secuencias (como son los cuatro que hemos utilizado en este trabajo) puede determinar de forma concluyente si múltiples variantes afectan a dos alelos diferentes: las variantes bi-*CEBPA* todavía necesitarían confirmación adicional a través de la clonación. Será interesante ver en el futuro si los métodos de secuenciación basados en lecturas largas que se encuentran actualmente en desarrollo pudieran llegar a constituir un método alternativo a la clonación para el análisis molecular de este gen.

## PC-076

### MUTACIONES MYD88L265P Y CXCR4 EN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

Simoes A.T.<sup>1</sup>, Mota D.<sup>1</sup>, Almeida Santos S.<sup>2</sup>, Coucelo M.<sup>1</sup>, Galdes C.<sup>1</sup>, Duarte M.<sup>1</sup>, Gomes M.<sup>1</sup>, Almeida J.C.<sup>1</sup>, Araújo L.F.<sup>1</sup>, Paiva A.<sup>2</sup>, Ribeiro L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE - PORTUGAL, <sup>2</sup>Unidade de Gestão Operacional de Ciometria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE - PORTUGAL

**Introducción:** La mutación *MYD88L265P* ha sido descrita recientemente en 80-100% de pacientes con Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) y parece conferir ventaja proliferativa por activación de la vía BTK/IRAK/NF-kB. Estudios posteriores demostraron la presencia de esta mutación en 50-80% pacientes MGUS IgM y en una minoría de pacientes con Linfoma de Zona Marginal (LZM) (7%), siendo muy rara en Leucemia Linfática Crónica B (LLC) y negativa en Mieloma Múltiple (MM), incluso secretor de IgM. En aproximadamente 30% de las MW *MYD88L265P* se identificaron mutaciones somáticas del gen *CXCR4*, que aparentan conceder disminución de sensibilidad a fármacos que actúan en la vía BTK/IRAK. Son objetivos de este trabajo determinar la prevalencia de mutaciones *MYD88L265P* y *CXCR4* en un grupo de pacientes con neoplasia de células B maduras sugestiva de MW e establecer una correlación entre la presencia de mutaciones, características laboratoriales (edad, parámetros hematológicos y niveles de IgM) y clínicas (síndrome de hiperviscosidad y terapéutica).

**Pacientes y Métodos:** Se estudiaron 28 pacientes: 13 MW, 7 LZM, 4 LLC-B, 1 LLP, 1 MGUS IgM, 1 MM-IgM y 1 Tricoleucemia (OMS 2008). Pesquisa de *MYD88L265P* efectuada por ASO-PCR en DNA de médula

ósea/sangre periférica. En los pacientes *MYD88L265P* se han pesquisado mutaciones del dominio C-terminal en *CXCR4* por secuenciación de Sanger.

**Resultados:** Mutación *MYD88L265P* identificada en 14/28 (50%) de los pacientes: 11/13 (84,6% MW), 2/7 (28,6% LZM), 1/1 MM-IgM. Ningún de los otros grupos estudiados presentaba mutación. Sólo 1/1 MW *MYD88L265P* presentaba mutación *CXCR4*(S338fs\*28). En las características laboratoriales no se han identificado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos *MYD88L265P* vs *MYD88* wild-type, MW *MYD88L265P* vs MW *MYD88* wild-type y LZM *MYD88L265P* vs LZM *MYD88* wild-type. Dos pacientes presentaban hiperviscosidad, ambos *MYD88L265P* (1 MW y 1 MM-IgM) y 9 han iniciado terapéutica, siete de los cuales *MYD88L265P* (5 MW, 1 MM-IgM, 1 LZM).

**Conclusiones:** La mutación *MYD88L265P* ha sido más prevalente en MW, se detectando en 84,6% de los pacientes, de acuerdo con lo que ha sido publicado por otros grupos, e en 28,6% de los LZM. En las publicaciones no hay referencia a MM IgM *MYD88L265P*, pero que podrá existir un pequeño clone MW *MYD88L265P* en este paciente. Conforme reportado en estudios publicados, no hay diferencias estadísticamente significativas para datos laboratoriales en la presencia de mutación *MYD88L265P*. Únicamente 1 MW *MYD88L265P* presentaba mutación *CXCR4*. El diagnóstico diferencial entre MW y otras neoplasias de células B maduras con diferenciación de células plasmáticas es muchas veces complejo, pero que la identificación de la mutación *MYD88L265P* podrá ser útil como marcador diferencial entre patologías que cursan con componente monoclonal IgM.

## PC-077

### DETECCIÓN DE NUEVAS MUTACIONES MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA (NSG) EN EL DIAGNÓSTICO DE POLICITEMIA VERA (PV)

Lacalle L.<sup>1</sup>, Espinosa N.<sup>1</sup>, Segura A.<sup>1</sup>, Arenillas L.<sup>2</sup>, Florensa L.<sup>3</sup>, Larrayoz M.J.<sup>3</sup>, Vázquez I.<sup>3</sup>, Fernández Mercado M.<sup>3</sup>, Calasanz M.J.<sup>3</sup>, Delgado P.<sup>1</sup>, Martínez R.<sup>1</sup>, Montañés M.A.<sup>1</sup>, Recasens M.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza., <sup>2</sup>Lab. Citología Hematológica, Servicio Patología, Hospital del Mar., <sup>3</sup>Unidad de diagnóstico Genético Hematológico, CIMA LAB diagnostics, Universidad de Navarra.

**Introducción:** En el diagnóstico de PV, las mutaciones en *JAK2* están presentes en el 98% de los pacientes (95% mutación del V617F y 2-3% mutaciones exón 12) y ausentes en las eritrocitosis secundarias. Aun así, existe un grupo de pacientes con alta sospecha de PV, que no cumplen todos los criterios según la OMS 2016 para establecer el diagnóstico, obligando a profundizar el estudio molecular en busca de otras posibles mutaciones, aún no vinculadas al diagnóstico de PV

**Objetivos:** Estudiar mutaciones mediante secuenciación de próxima generación (NGS) en aquellos pacientes con eritrocitosis y alta sospecha de PV y *JAK2* no mutado (estudio de BCR/ABL, CALR y MPL negativos).

**Material:** Se estudiaron 7 pacientes (6:1) con alta sospecha de PV con gen *JAK2* no mutado (ni V617F ni en el exón 12) y presencia de otros criterios de PV. A partir del ADN extraído de la muestra de sangre periférica, se realizó la secuenciación NGS utilizando el panel de genes "TruSight Myeloid Sequencing Panel" (Illumina), que analiza de manera simultánea mutaciones en 54 genes seleccionados. Los genes incluidos en el panel son: Región codificante completa: *BCOR*, *BCORL1*, *CDKN2A*, *CEBPA*, *CUX1*, *DNMT3A*, *ETV6/TEL*, *EZH2*, *IKZF1*, *KDM6A*, *PHF6*, *RAD21*, *RUNX1*, *STAG2*, *ZRSR2*. Regiones de hotspot: *ABL*, *ASXL1*, *ATRX*, *BRAF*, *CALR*, *CBL*, *CBLB*, *CBLC*, *CSF3R*, *FBXW7*, *FLT3*, *GATA1*, *GATA2*, *GNAS*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *JAK3*, *KIT*, *KRAS*, *MLL*, *MPL*, *MYD88*, *NOTCH1*, *NPM1*, *NRAS*, *PDGFRA*, *PTEN*, *PTPN11*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SMC1A*, *SMC3*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF1*, *WT1*. Nota: El análisis de *FLT3*-ITD no está incluido en el panel.

**Resultados:** Los pacientes incluidos en el estudio presentaban una mediana de edad de 59 años (53-84), Hb > 18 g/dL, *JAK2* no mutado y niveles de EPO normales, pero con otros datos clínicos sugestivos de PV (ver tabla). Se descartaron otras posibles causas de eritrocitosis secundaria. Tras el análisis de los datos de secuenciación, se filtraron las variantes detectadas con una frecuencia superior al 10% y con una profundidad de lectura de 500x. Se incluyeron variantes subclonales, detectadas en <10% de las lecturas, cuya presencia pudiera tener importancia clínica (diagnóstico, pronóstico o tratamiento). Siguiendo estos criterios, se identificaron variantes genéticas en 4 pacientes (57%), y en 2 de ellos se encontraron dos variantes diferentes.

Tabla 1.

Resumen de la muestra	Subgrupo	Características clínicas	Sexo	Edad (media)	Localización	Origen de la muestra	Fecha de diagnóstico	Fecha de ingreso	Tratamiento	Supervivencia al alta (%)	Supervivencia a 1 año (%)
Resumen de la muestra (n=55)	No	Mediana	Mujeres	67,0	Recto y faringeo	40 (72,7%)	01-01-2016	01-01-2017	Tratamiento empírico	80%	50%
Subgrupo 1	Si	Mediana	Mujeres	70,0	Recto y faringeo	30 (54,5%)	01-01-2016	01-01-2017	Tratamiento empírico	70%	40%
Subgrupo 2	No	Mediana	Hombres	64,0	Recto y faringeo	20 (36,4%)	01-01-2016	01-01-2017	Tratamiento empírico	90%	60%

**Conclusiones:** La elevada cantidad de nuevos datos moleculares disponibles, junto con la accesibilidad de la NGS, ha abierto una nueva puerta a la descripción e implementación de nuevos marcadores genéticos en los protocolos de los laboratorios diagnósticos de patología molecular. En nuestro estudio hemos detectado variantes genéticas en más de la mitad de los pacientes estudiados, lo que nos lleva a pensar que el diagnóstico de PV podría establecerse en aquellos pacientes con eritrocitosis sin mutaciones JAK2, pero con otras mutaciones detectadas con NGS permitiendo un adecuado tratamiento y seguimiento evolutivo de los pacientes. Conviene realizar estudios en cohortes más extensas para poder establecer conclusiones significativas.

**PC-078**

**ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR GÉRMESES MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS**

Cánovas Giménez V., Valero Núñez M., Lorente Alegre P., Mas Ochoa C., Gómez Toboso D., Martí de Talavera J., Sancho Tello de Carranza R., Carrera Merino M<sup>o</sup>D., López Martínez A., Benet Campos C., Alonso Prieto C., Panero Ruiz M., López Chuliá F. Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

**Introducción:** El incremento del aislamiento de gérmenes multirresistentes en los últimos años constituye un importante problema de salud pública en nuestro país. La importancia clínica viene determinada por la morbimortalidad causada y las limitaciones terapéuticas con un impacto negativo en los tratamientos empíricos. La importancia epidemiológica está relacionada con la rápida extensión de los diferentes mecanismos de resistencia y el establecimiento de reservorios de microorganismos resistentes en los hospitales. Es por ello, que la vigilancia epidemiológica y la adopción de medidas que eviten la contaminación y extensión al entorno son aspectos claves para su control.

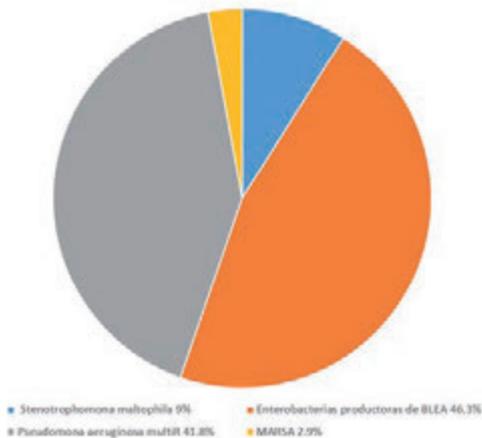


Figura 1.

**Métodos:** Realizamos un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los cultivos de vigilancia realizados para la detección de la colonización por gérmenes multirresistentes en frotis rectal y faríngeo desde la puesta en marcha de este procedimiento en febrero de 2016 hasta mayo de 2017; con un total de 378 muestras analizadas en 55 pacientes. Los cultivos se realizaron de manera sistemática con periodicidad semanal a todos los pacientes hospitalizados que cumplían los siguientes criterios: reingresos frecuentes, diagnóstico de leucemia aguda, programa

de trasplante autólogo y antecedentes de toma de múltiples fármacos antimicrobianos. El objetivo es analizar la frecuencia de colonización por gérmenes multirresistentes entre nuestros pacientes y su relación con el desarrollo de una infección activa por dichos gérmenes.

Tabla 1.

Patología de base	% y N
Síndrome linfoproliferativo crónico	43.6% (24/55)
Leucemia mieloide aguda	16.4% (9/55)
Leucemia linfoblástica aguda	7.3% (4/55)
Gammapatía monoclonal	16.4% (9/55)
Síndrome mielodisplásico	9% (5/55)
Otros diagnósticos	7.3% (4/55)

**Resultados:** Se analizaron todos los cultivos de vigilancia realizados desde febrero 2016 hasta mayo 2017 con un total de 378 muestras analizadas correspondientes a 55 pacientes, con una media de 6.87 muestras por pacientes (mínimo de 2 y máximo de 32). En la tabla 1 se muestra el diagnóstico de los pacientes: De las 378 muestras analizadas un 17.7% resultaron positivas (67/378) en un total de 18 pacientes (el 32.7%). El aislamiento por gérmenes multirresistentes se muestra en la Figura adjunta: De los 18 pacientes colonizados un 38.9% (7) desarrollaron una infección por el mismo germen por el que habían estado colonizados previamente. Tres por *Enterobacterias productoras de BLEA*, tres por *Pseudomonas aeruginosa multiresistentes* y uno por *Stenotrophomonas maltophilia*. De estos siete pacientes tres tuvieron un desenlace fatal relacionado con el proceso infeccioso. En la tabla 2 se muestran las características resumidas.

Tabla 2.

Paciente	Microorganismo	Muestra colonización	Muestra infección	Evolución
Paciente 1	S. Maltophilia	Rectal y faríngeo	Hemocultivos	Fatal
Paciente 2	E. Coli productor de BLEA	Faringeo	Urocultivo	Evolución favorable
Paciente 3	Enterobacteria productora de BLEA	Rectal y faríngeo	Tejido úlcera MNI	Evolución favorable
Paciente 4	E. Coli productor de BLEA	Rectal	Tejido úlcera ano-rectal	Evolución favorable
Paciente 5	Ps. Aeruginosa multiR	Rectal	Esputo	Fatal
Paciente 6	Ps. Aeruginosa multiR	Rectal y faríngeo	Esputo	Evolución favorable
Paciente 7	Ps. Aeruginosa multiR	Rectal	Esputo/Urocultivo/Hemocultivos	Fatal

**Conclusiones:** El aumento de los gérmenes multirresistentes en el entorno hospitalario constituye un importante problema de salud pública y atañe a la práctica habitual de todos los profesionales sanitarios. De los 32.7% (18/55) pacientes con al menos un cultivo de colonización positivo, un 38.9% (7/18) desarrollaron una infección por el mismo microorganismo, y de ellos un 42.9% (3/7) tuvieron un desenlace fatal relacionado con el proceso infeccioso. Disponer de cultivos de vigilancia de colonización para estos gérmenes supone una ventaja que permite anticipar y optimizar la terapéutica antibiótica de los pacientes en caso de infección activa. Es importante diseñar estrategias multidisciplinares de prevención involucrando a los Servicios de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva para intentar solucionar este creciente y grave problema.

**PC-079**

**POLIMORFISMOS DEL GEN DE PENTRAXINA-3 Y RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS**

Herrero Sánchez M.<sup>1</sup>, Angomás Jiménez E.B.<sup>2</sup>, De Ramón Sánchez C.<sup>3</sup>, Tellería Orriols J.J.<sup>3</sup>, Peñarubia Ponce M.J.<sup>3</sup>, García Frade L.J.<sup>2</sup>, Sánchez Crespo M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biología y Genética Molecular, <sup>2</sup>Hospital Universitario Río Hortega, <sup>3</sup>Hospital Universitario de Valladolid

**Introducción:** Los pacientes oncohematológicos tienen un alto riesgo de infecciones, siendo las micosis invasivas una de las mayores amenazas, especialmente tras el trasplante de células hematopoyéticas (TPH). Estudios previos han mostrado como los factores genéticos influyen en la función del sistema inmune. Polimorfismos que afectan a un solo nucleótido (SNPs) en los receptores de reconocimiento de patrones o en proteínas opsonizantes, se han estudiado principalmente en pacientes trasplantados. SNPs en pentraxina-3, una opsonina que favorece la fagocitosis de microorganismos a través del sistema del complemento e interacciona con las conidias de *Aspergillus*, se han asociado con riesgo

de aspergilosis en pacientes trasplantados. Sin embargo, no se ha estudiado su asociación con la defensa frente a otros patógenos ni su papel en pacientes oncohematológicos de alto riesgo no trasplantados. En el presente estudio se ha planteado un abordaje sistemático en pacientes oncohematológicos de alto riesgo para discriminar el riesgo de infección asociado con tres SNPs de pentraxina-3 (rs3816527, rs2305619 y rs1840680) de los que existía información disponible en los registros.

**Métodos:** Se realizó el genotipado de 189 pacientes con hemopatías malignas utilizando la tecnología KASP™ Genotyping Chemistry, específica de alelo, para los SNPs mencionados. En el total de pacientes y en los grupos sesgados con (N=75) y sin TPH (N=114), se analizó la asociación de los SNPs con el riesgo de infección, con especial atención a la incidencia de aspergilosis y candidemias. Dentro de cada grupo, se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg y la frecuencia alélica y genotípica de los SNPs, utilizando el test de la 2 sobre tablas de contingencia.

**Resultados:** Todos los SNPs se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg en cada grupo. En el total de los pacientes se comprobó una tendencia a la asociación con el riesgo de micosis. Sorprendentemente, cuando se sesgaron los grupos en pacientes trasplantados (39,7%) y no trasplantados (60,3%), en los pacientes no trasplantados los SNPs sí reflejaron una asociación significativa con el riesgo de micosis, especialmente el SNP rs3816527 (OR<sub>CC</sub>=14, 95%IC 2,66-73,65; OR<sub>alelo C</sub>=2,45, 95%IC 1,29-4,68). Aunque no se pudo concretar si ese mayor riesgo de micosis se debía a las infecciones producidas por *Candida* o por *Aspergillus*, los estudios mostraron una mayor tendencia de asociación al riesgo de aspergilosis. En el grupo TPH, sólo se observaron diferencias significativas entre los individuos con infección vs no infección para los SNPs rs3816527 y rs2305619, en los que la asociación de riesgo fue OR<sub>CC+CA</sub>: 5,2; 95%IC: 1,36-19,91 y OR<sub>AA+AG</sub>: 5,09; 95%IC: 1,28-20,25, respectivamente.

**Conclusiones:** Comprobamos que los SNPs de pentraxina-3 se comportan como factor de riesgo de infección bacteriana o fúngica en el grupo de TPH. Además, en pacientes no trasplantados, los polimorfismos se asociaron fuertemente con el riesgo de micosis. Estos datos permiten concluir que el estudio de los SNPs no debería limitarse sólo a pacientes que vayan a someterse a un TPH, si no que también al resto de pacientes hematológicos con el fin de anticipar una estrategia de profilaxis adecuada en estos individuos de alto riesgo.

## PC-080

### ANÁLISIS DE NGS EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN TRATAMIENTOS DE INTENSIDAD REDUCIDA

Bienert García A.<sup>1</sup>, Ayala Díaz R.<sup>1</sup>, Rapado Martínez M.I.<sup>1</sup>, Martínez Sánchez M.P.<sup>1</sup>, Montesinos Fernández P.<sup>2</sup>, Pérez Oteyza J.<sup>3</sup>, Navas Elorza B.<sup>4</sup>, Lorza Gil L.<sup>1</sup>, García Sánchez C.<sup>1</sup>, Castro Quismundo N.<sup>1</sup>, Gutierrez López de Ocariz X.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital 12 De Octubre, <sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, <sup>3</sup>Hospital Universitario HM Sanchinarro, <sup>4</sup>Hospital Universitario Moncloa

**Introducción:** Los beneficios del tratamiento con quimioterapia no intensiva o hipometilantes, en pacientes mayores de 65 años, asociados a alteraciones moleculares de mal pronóstico, son inciertos. Por ese motivo hemos analizado los factores moleculares de un grupo de pacientes tratados con tratamiento de intensidad reducida.

**Métodos:** Se analizaron 25 pacientes mayores de 65 años con Leucemia Mieloide Aguda (LMA), en tratamiento con esquema FLUGA; que consiste en Fludarabina oral (40 mg/m<sup>2</sup>/d, días del 1 al 5), y Citarabina subcutánea (75mg/m<sup>2</sup>/d), días del 1 al 5) vs esquema AZA; que consiste en Azacitidina subcutánea (75 mg/m<sup>2</sup>/d, días del 1 al 7). Se analizaron los reordenamientos PML/RARA, CBF/MYH11, AML1/ETO, la duplicación interna en tándem en FLT3 (DIT), codón 835 de FLT3 (Asp835) y exón 12 de NPM1. Posteriormente se han secuenciado las regiones codificantes y los sitios de splicing de 32 genes implicados en la patología mielóide. La secuenciación masiva se ha realizado mediante amplificación clonal por PCR en emulsión, seguida de secuenciación en Ion Torrent Proton (Thermo Fisher Scientific) y posterior análisis bioinformático de las secuencias (Torrent Suite 4.4). Para el análisis de las variantes se utilizó Ion Reporter software 4.6. Este test detecta el 100% de las variantes de tipo sustitución (95%CI=82-100) y el 95% de las pequeñas deleciones e inserciones (95%CI=98.5-100).

**Resultados:** La media de edad de los pacientes fue de 73.8 años. La mediana de supervivencia global fue de 4.8 meses. Trece pacientes (52%), tenían un riesgo genético bajo o moderado, mientras que 12 pacientes

(48%) tenían un riesgo genético alto; de los cuales 5 pacientes (20%) presentaban mutación en TP53. Con una mediana de supervivencia global en los pacientes sin mutación en TP53 de 5.5 meses, frente a 2.4 meses en los pacientes con mutación en TP53 (P=0.038). No se observaron diferencias significativas en cuanto al tipo de tratamiento utilizado; en el esquema FLUGA se observó una mediana de supervivencia global de 5.5 meses, mientras que en el esquema AZA la media de supervivencia global fue de 3.4 meses (P=0.98). No se observaron diferencias significativas en el estudio de otras mutaciones en cuanto a la supervivencia global, como AXL1, CALR, CBL, DNMT3A, EPOR, ETV6, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2 y U2AF1. Además se realizó un análisis por agrupación de genes como proteínas de señalización que incluyen las tirosín-quinasas, factores de transcripción, supresores de tumor, modificadores epigenéticos y factores del splicing pre-mRNA; sin obtener diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global.

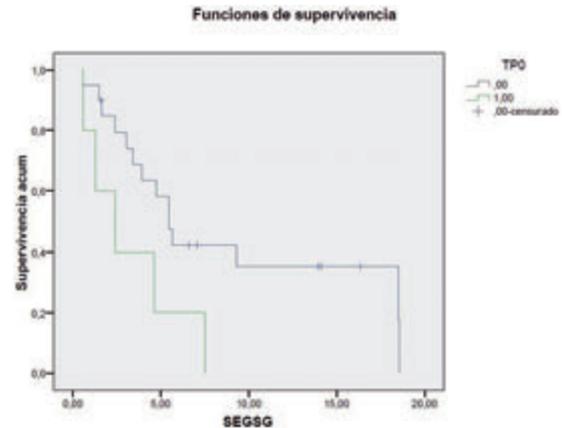


Figura 1.

**Conclusiones:** En adultos mayores con LMA que tienen anomalías moleculares de mal pronóstico, como la mutación de TP53, tratados con quimioterapia no intensiva como el esquema con FLUGA, o tratados con hipometilantes como el esquema AZA, se observó una supervivencia global baja. En estos pacientes, los esquemas de tratamiento de baja intensidad no aportan un claro beneficio en aumentar la supervivencia global.

## PC-081

### IMPORTANCIA DE LOS CAMBIOS INMUNOFENOTÍPICOS EN LA ESTIMACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica B EN LA ERA DE LA ESTANDARIZACIÓN

Sarmiento Palao H.<sup>1</sup>, Martirena F.<sup>2</sup>, Manresa Manresa P.<sup>1</sup>, Lopez Castaño F.<sup>1</sup>, García Hernandez C.<sup>1</sup>, Arranz E.<sup>1</sup>, Díaz Rodriguez V.<sup>1</sup>, Taso M.<sup>3</sup>, Lopez Iniesta S.<sup>3</sup>, Moscardó C.<sup>3</sup>, Fernandez Abellan P.<sup>1</sup>, Gil Cortes C.<sup>1</sup>, Botella C.<sup>1</sup>, Mauricio A.<sup>4</sup>, Verdú Belmar J.<sup>1</sup>, De Paz F.<sup>1</sup>, Lucas J.<sup>1</sup>, Marco P.<sup>1</sup>, Tarín F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante, Servicio de Hematología, <sup>2</sup>Hospital Virgen de la Salud de Elda, <sup>3</sup>Hospital General Universitario de Alicante, Servicio de Pediatría, <sup>4</sup>Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy

**Introducción:** La modulación inmunofenotípica es un fenómeno por el cual la expresión de determinados antígenos del clon leucémico puede modificarse por efecto del tratamiento o de la selección clonal, dificultando la identificación de la población aberrante. Para investigar su trascendencia en los estudios de enfermedad mínima residual por citometría de flujo (CF-EMR) hemos revisado nuestra experiencia desde la implementación de los protocolos diagnósticos Euroflow en nuestra unidad.

**Métodos:** **Pacientes:** 41 pacientes con LAL-B (mayo 2012 -diciembre 2016). **Paneles de diagnóstico:** Panel BCP-ALL estandarizado por Euroflow. **Creación de bases de datos:** Médulas óseas normales de 15 pacientes sin patología hematológica. Se crearon bases de datos para cada estadio de la maduración B normal. Médulas óseas patológicas para cada paciente con archivos de las poblaciones leucémicas originales. **Estrategia de estudio:** Los marcadores con mayor poder de discrimina-

ción fueron identificados comparando la población original con su contrapartida madurativa normal (APS Infinicyt 1.8). Se crearon plantillas individualizadas de seguimiento que permitieron comparar las poblaciones residuales tanto con su contrapartida normal como con el clon leucémico original. **Evaluación de la EMR:** La CF-EMR fue considerada positiva cuando un mínimo de 50 eventos fueron detectados sobre 5 millones analizados (sensibilidad de  $10^{-5}$ , CV 15%) y determinada los días +15, +33, +78 y +180.

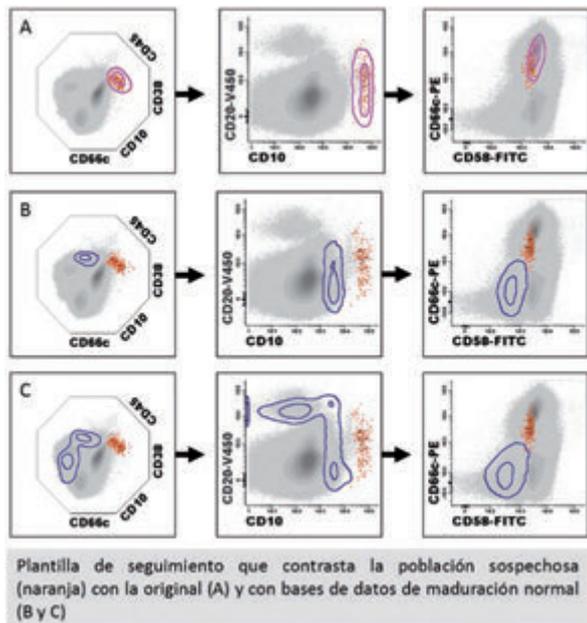


Figura 1.

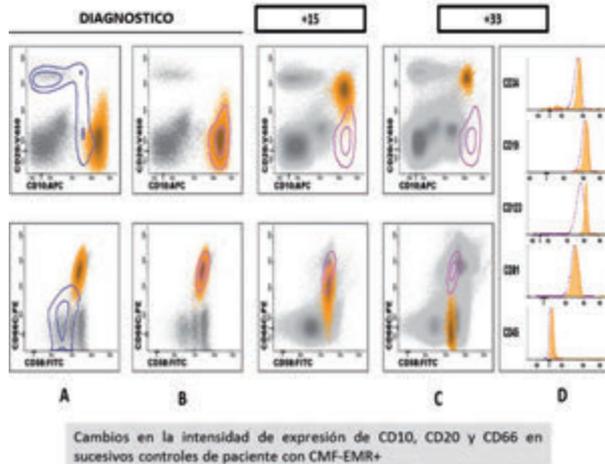


Figura 2.

**Resultados:** Sobre 134 determinaciones se registraron 31 CF-EMR+ positivos, siendo CD10, CD38, CD123, CD66c, CD45, CD58 y CD34 los marcadores que más diferencian las poblaciones patológicas de las normales. Los cambios inmunofenotípicos del clon leucémico ya son evidentes en el día +14 destacando aumento de expresión de CD20 (85% de los casos) y disminución de CD10 (70%), CD66c (75%), CD34 (30%) y CD123 (25%) (fig. 2). Las poblaciones residuales siguieron mostrando patrones de expresión aberrantes al compararlas con la maduración linfóide normal.

**Conclusiones:** La identificación de la población residual por criterios de similitud con la original está expuesta a importantes errores en pacientes con LAL-B. El estudio del día +14 resulta clave para identificar precozmente los cambios en el inmunofenotipo leucémico. El empleo de herramientas basadas en la estandarización y en el contraste de resultados con datos normales y patológicos es crucial en la interpretación correcta de los resultados.

**PC-082**

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN MÉDULA ÓSEA EN 105 PACIENTES CON CITOPENIA Y SOSPECHA DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: FUERTE CORRELACIÓN CON EL RIESGO DE EVOLUCIÓN A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y LA SUPERVIVENCIA**

Uriarte Elguezabal J.<sup>1</sup>, Marco De Lucas F.<sup>1</sup>, Díez Gallarreta Z.<sup>1</sup>, Blázquez Ríos B.<sup>1</sup>, Isusi Gorbea P.<sup>1</sup>, Dávila De las Fuentes B.<sup>1</sup>, Barrenetxea Lekue C.<sup>1</sup>, Blanco González Á.<sup>1</sup>, Barreña Oceja B.<sup>2</sup>, Hernández Vazquez L.<sup>1</sup>, Atutxa Fernandez J.A.<sup>1</sup>, Arce Fernandez O.<sup>1</sup>, Pujana Zaldegi Miren I.<sup>1</sup>, Rodríguez Gutiérrez J.I.<sup>1</sup>, Capel Rekalde I.<sup>3</sup>, Márquez Navarro J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología (H.U. Basurto), <sup>2</sup>Genética (H.U. Basurto), <sup>3</sup>Facultad Medicina UPV-EHU

**Introducción:** El diagnóstico del Síndrome Mielodisplásico (SMD) es un reto, especialmente en pacientes con escasa displasia morfológica o sin alteraciones citogenéticas. La citometría de flujo multiparamétrica (CFM) se reconoce como co-criterio para el diagnóstico de SMD, pero no está integrada en el estudio del SMD en muchos centros.

**Objetivos:** Evaluar de forma prospectiva los resultados de la CFM en el diagnóstico de SMD en nuestro centro y correlacionarlos con la evolución clínica en términos de supervivencia global, requerimientos transfusionales, riesgo de hospitalización y riesgo de evolución a Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

**Métodos:** Hemos estudiado muestras de médula ósea de 105 pacientes derivados al H.U.Basurto entre Junio de 2013 y Abril de 2015 por citopenia con sospecha de SMD. El análisis morfológico de las muestras concluyó en: SMD-confirmado, SMD-excluido o SMD-no concluyente. La CFM se realizó empleando un citómetro de al menos 5 colores, y se calculó un score numérico siguiendo los criterios definidos por Ogata *et al* (Blood. 2006 Aug 1; 108(3):1037-44), considerando el score  $\geq 2$  sugestivo de SMD. Se realizó también cariotipo convencional y FISH para detección de 5q-, 7q-, +8, 20q- y delección de TP53.

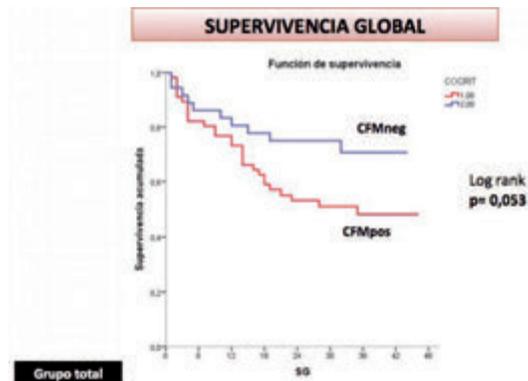


Figura 1.

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 73.5 años. Presentaron anemia 88, neutropenia 36 y trombopenia 49. El diagnóstico morfológico fue de SMD-confirmado (60), SMD-excluido (22) y morfología no concluyente (23). Los subtipos de SMD fueron Displasia Multilínea (14), Displasia Unilínea con Sideroblastos en Anillo (4), Exceso de Blastos (14), Displasia Multilínea con Sideroblastos en Anillo (9), Síndrome del 5q- (3), e Inclasificable (2), y 4 Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC). La CFM fue sugestiva de SMD en 56 casos, no sugestiva en 36, y en 13 no se calculó a la vista de los hallazgos morfológicos. La sensibilidad del score por CFM fue del 77% y la especificidad del 88%, con valores predictivo positivo y negativo de 96% y 56%. El score evidenció una correlación significativa con la presencia de displasia morfológica granulocítica, eritroide y megacariocítica y tendencia a la significación estadística en la correlación con la del7q por FISH. En el subgrupo de pacientes con morfología de MO no concluyente, la presencia de un score  $\geq 2$  por CFM se asoció de forma significativa ( $p < 0.015$ ) con una menor supervivencia, tras una mediana de seguimiento de 35 meses. Analizando el grupo global de pacientes, vimos tendencia a la asociación estadística entre la CFM y la supervivencia global y también se objetivó una diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) en el riesgo de evolución a LMA en función del score por CFM.

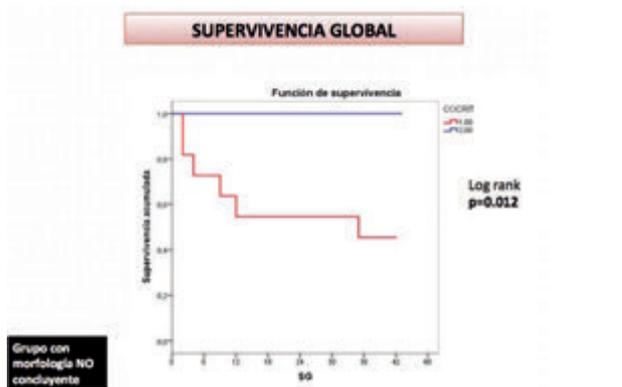


Figura 2.



Figura 3.

**Conclusiones:** El análisis de la médula ósea por CFM aporta información útil en el diagnóstico del SMD, especialmente en aquellos casos con morfología no concluyente, mostrando aquí una fuerte correlación con la supervivencia global. En el análisis del grupo global de pacientes se observó también un aumento significativo del riesgo de evolución a LMA. Nuestra experiencia apoya la implementación de estos estudios para el diagnóstico y pronóstico de los SMD en la práctica clínica habitual.

#### PC-083

##### LOS MODELOS CELULARES DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA GENERADOS CON CRISPR/CAS9 PERMITEN PREDECIR LA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO DETERMINADA POR LAS MUTACIONES DE TP53 DETECTADAS POR SECUENCIACIÓN MASIVA

Quijada Álamo M.<sup>1</sup>, Hernández Sánchez M., Rodríguez Vicente A.E., Ordóñez J.L., Alonso Pérez V., García Tuñón I., Martín Izquierdo M., Hernández Sánchez J.M., Robledo C., Montaña A., Benito R., Martín A.Á., Vidal Manceñido M.J.<sup>2</sup>, García de Coca A.<sup>3</sup>, Dávila Valls J.<sup>4</sup>, Martín Núñez G.<sup>5</sup>, Aguilar C.<sup>6</sup>, García Malo M.D.<sup>7</sup>, Ferrer Garrido G.<sup>8</sup>, Sierra M.<sup>9</sup>, Hernández J.Á.<sup>10</sup>, González M., Hernández Rivas J.M.

<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, Salamanca, España; <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen Blanca, León, España; <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España; <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España; <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, España; <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, España; <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España; <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España; <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

**Objetivos:** 1) Analizar la presencia de alteraciones en TP53 mediante secuenciación masiva de alta sensibilidad (NGS) y FISH con el fin de re-

finar su impacto en los pacientes de diferentes subgrupos citogenéticos de leucemia linfática crónica (LLC). 2) Profundizar en las implicaciones biológicas de las mutaciones identificadas en un modelo celular mediante la tecnología CRISPR/Cas9.

**Métodos:** Se analizó el estado mutacional de TP53 mediante un panel de amplicones de NGS en 248 LLCs (caracterizadas por FISH: del13q (73,4%), del11q (19,8%), tris12 (7,3%), del17p (4,4%)) en el momento del diagnóstico o previo al tratamiento. Se generaron mutaciones frameshift del gen TP53 en la línea celular HG3 (derivada de LLC) por transducción lentiviral de los componentes del sistema CRISPR/Cas9. La eficiencia de la edición se analizó por secuenciación Sanger y confirmó por Western Blot. Se realizaron ensayos de MTT para estudiar la resistencia al tratamiento con fludarabina de las líneas TP53 wild-type (TP53wt) y TP53mut.

**Resultados:** 1) 8,5% de los pacientes de la serie presentaron TP53mut. La frecuencia alteraciones en este gen (mutaciones o del17p; TP53alt) fue un 11,3%, y se relacionó con una reducción significativa de la supervivencia global (SG) de estos pacientes ( $p=0,001$ ). Analizando los diferentes subgrupos citogenéticos, los enfermos con del11q ( $N=49$ ) mostraron menor SG y tiempo hasta primer tratamiento ( $p<0,001$ ;  $p=0,027$ ). Además, 9/49 (18,4%) casos con del11q presentaron TP53alt. Estos casos mostraron una reducción de la SG en comparación con los enfermos del11q-TP53wt ( $p=0,001$ ). Un 9,9% ( $n=18$ ) de los pacientes con del13q presentaron TP53mut, que se asoció con una menor SG con respecto a los casos del13q-TP53wt ( $p=0,016$ ). El 59,7% ( $n=148$ ) de los pacientes presentaban del13q como única alteración citogenética (del13qU), y cabe destacar que los pacientes del13qU-TP53mut-IGHVmut mostraron una supervivencia mayor que los pacientes con del13qU-TP53wt-IGHVunmut, e incluso que los enfermos del13qU-TP53wt independientemente del estatus de IGHV ( $p<0,001$ ). 2) Las mutaciones de TP53 detectadas mediante NGS fueron de tipo missense (81%) o frameshift (19%). Los pacientes con mutaciones frameshift presentaron una SG significativamente menor que aquellos con mutaciones missense ( $p=0,033$ ). Además, los casos con TP53alt tratados mostraron una mayor tasa de progresión que los casos TP53wt tratados (90,9% vs 60%,  $p=0,046$ ). 3) Teniendo en cuenta los resultados de NGS se generaron tres líneas celulares HG3 (que presenta del13q) con mutaciones frameshift de TP53. Los ensayos de MTT revelaron que las líneas HG3-TP53mut presentaban una alta resistencia al tratamiento con fludarabina en comparación con las líneas HG3-TP53wt ( $p<0,001$ ).

**Conclusiones:** 1) Las mutaciones de TP53 detectadas por NGS permiten definir mejor el pronóstico de los distintos subgrupos citogenéticos de la LLC. 2) El subgrupo de pacientes del13qU-TP53mut-IGHVmut presenta un pronóstico favorable a pesar del estado mutacional de TP53. 3) Las mutaciones de tipo frameshift en el gen TP53 definen un grupo de peor pronóstico en de los pacientes con TP53alt. 4) Los modelos celulares con CRISPR/Cas9 permiten reproducir las mutaciones identificadas mediante NGS en los pacientes con LLC y son una herramienta rápida y económica para estudiar el impacto clínico-biológico de estas alteraciones.

**Financiación:** PI15/01471;FEHH-Janssen(MHS);SA085U16-JCyL-Consejería-de-Educación.

#### PC-084

##### NIVELES DE EXPRESIÓN DE REGULADORES EPIGENÉTICOS EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Sánchez Sosa S.<sup>1</sup>, Bilbao Sieyro C.<sup>1</sup>, Florido Ortega Y.<sup>2</sup>, Mouhaffel Rivero N.<sup>1</sup>, González Martín J.M.<sup>1</sup>, González Pérez E.<sup>3</sup>, Sáez Perdomo M.N.<sup>1</sup>, Perera Álvarez M.<sup>1</sup>, Santana Santana G.<sup>1</sup>, Galindo Rodríguez M.d.C.<sup>1</sup>, Molero Labarta T.<sup>1</sup>, Loro Ferrer J.F.<sup>4</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>2</sup>Morfología, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, <sup>3</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>4</sup>Ciencias Clínicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

**Introducción:** La trombocitemia esencial (TE) pertenece al grupo de neoplasias mieloproliferativas (NMP) filadelfia negativas, caracterizadas por la presencia de mutaciones en los genes JAK2, CALR y MPL implicados en la vía JAK/STAT. Aunque en un gran porcentaje de las TE la alteración molecular subyacente es la presencia de una mutación en uno de los tres genes citados, en aproximadamente el 20-30% de las trombocitosis crónicas clasificadas como ET no existe una causa genética conocida. Recien-

temente se ha demostrado la implicación de genes que producen y modulan cambios epigenéticos en el genoma en el desarrollo de las NMPs.

**Objetivos:** En el presente estudio se pretende analizar el perfil de expresión de ARNm de los reguladores epigenéticos EZH2, ASXL1 y TET2 en una serie de pacientes con TE.

**Métodos:** Nuestra serie se compone de 90 muestras de pacientes con ET, 67 mujeres y 23 hombres, con una edad media de 59 años (rango 42-76) diagnosticada y tratada entre 1996 y 2016 en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. El 49% de los pacientes presentaron la mutación JAK2V617F, el 16% mutaciones en CALR y un 1% en MPL, siendo el 34% triple negativos. El análisis de los niveles de expresión de los genes se llevó a cabo mediante PCR a tiempo real en un LightCycler 480 II (Roche) utilizando GUS como gen control. Los resultados se normalizaron con un calibrador interno formado por un pool cDNAs obtenido a partir de sangre periférica de 10 donantes sanos que se introdujo en cada experimento. Para llevar a cabo la estadística del estudio se utilizó el software R (2016).

**Resultados:** Se observó una asociación positiva marginalmente significativa entre los niveles de expresión del gen EZH2 y ASXL1 ( $p=0.057$ ). Los niveles de expresión de EZH2 fueron significativamente inferiores en los casos triple negativos respecto a aquellos que presentaban alguna mutación (media  $0,75 \pm 0,3$  SD vs  $1,03 \pm 0,53$  SD respectivamente,  $p=0,003$ , test t de Student).

**Conclusiones:** Dado que EZH2 trabaja en el complejo silenciador PRC2 que trimetila la H3K27 en cooperación con ASXL1, no es de extrañar que se observe una correlación positiva en sus niveles de expresión. Por otro lado, que los casos triple negativos presenten niveles de expresión de EZH2 marcadamente inferiores, podría implicar la expresión anormal de alguna diana implicada en la vía JAK/STAT y reprimida en condiciones normales por el complejo PRC2. Estudios futuros en esta línea están asegurados.

**PC-085**

**ESTUDIO DE GANGLIO LINFÁTICO MEDIANTE CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Diez Gallarreta Z., Marco De Lucas F., Blázquez Ríos B., Isusi Gorbea P., Dávila De Las Fuentes B., Blanco González A., Barrenetexea Lekue C., Herráez Rodríguez S., Márquez Navarro J.A., Arce Fernández O., Rodríguez Gutiérrez J.I., Atucha Fernández J.A., Hernández Vázquez L., Uriarte Elguezábal J., Leal Martínez I., Alonso Caballero C., Arbide Del Río N., Cancho Galán G.

Hospital Universitario Basurto

**Introducción:** El estudio histopatológico se considera la técnica de elección para el diagnóstico de la patología de ganglio linfático. Sin embargo, tiene sus limitaciones: análisis subjetivo, reproducibilidad limitada, batería reducida para la determinación de expresión antigénica y consumo considerable de tiempo y recursos humanos. El examen citológico y la citometría de flujo multiparamétrica (C-CFM) pueden ayudar a solventar algunos de estos obstáculos: diagnóstico más rápido y análisis multiparamétrico con caracterización cuantitativa y cualitativa de expresión y coexpresión de diferentes antígenos celulares. Las limitaciones de esta técnica son: imposibilidad de evaluar la arquitectura ganglionar, pérdida de células durante el procesamiento y relativa complejidad del análisis. Nuestro objetivo es evaluar en nuestro centro el valor diagnóstico en procesos neoplásicos de la C-CFM en tejido linfóide, valorar la eficiencia para subclasificar adecuadamente los Linfomas No Hodgkin (LNH) e indicar en qué condiciones resulta insuficiente.

**Métodos:** Entre julio de 2015 y marzo de 2017, analizamos prospectivamente mediante C-CFM 190 muestras de tejido linfóide, excluyéndose 14, por lo que finalmente tuvimos una serie de 176 muestras, obtenidas mayoritariamente (76.7% (135/176)) mediante BAG de ganglio linfático. Cada muestra se evaluó mediante citología, empleando una tinción de May-Grunwald-Giemsa sobre improntas de tejido, y CFM, empleando un panel extenso de anticuerpos monoclonales para estudio de poblaciones linfoides. En paralelo, se remitió siempre parte de la misma muestra para el estudio anatomopatológico. La edad media fue de 60 años (rango 1-91): 94 varones (53.4%) y 82 mujeres (46.6%). 54 (31%) tenían historia previa de linfoma. El análisis estadístico se realizó con el programa G-STAT (versión 2.0.1, Departamento de Biometría de GlaxoSmithKline S.A).

**Resultados:** La C-CFM detectó neoplasia en 120 (68.2%) de 176 muestras: 82 LNH (67.8%), 11 Enfermedad de Hodgkin (EH) (9%), 26 neo-

plasias hematológicas (21.5%) y 1 LMA (0.8%). La sensibilidad y especificidad fueron del 85% y 83%, respectivamente. El VPP y el VPN fueron del 94.2% y 63.6%. La sensibilidad y el VPN aumentaron a 93% y 86% cuando se excluyeron los diagnósticos de EH, neoplasias no hematológicas y Linfoma B Rico en Células T (LBRCT). De los 82 LNH, 71 (86.6%) pudieron ser definidos según la clasificación OMS 2008, con concordancia del 78% respecto al diagnóstico anatomopatológico.

**Tabla 1.**

Clasificación OMS	C-CFM	Confirmación histopatológica	Concordancia (%)	Discordancia
Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG)	30	22	73.4	7 LF, 1 Linfoma B Inclasificable
Linfoma de Burkitt	3	3	100	Ninguna
Linfoma Linfocítico de Célula Pequeña	10	7	70	1 EH, 1 LZM, 1 Linfadenopatia dermatopática?
Linfoma Folicular (LF)	19	14	73.7	4 LBDCG, 1 hiperplasia linfóide reactiva
Linfoma del Manto	4	4	100	Ninguna
Linfoma de la Zona Marginal (LZM)	3	3	100	Ninguna
Linfoma T Angioinmunooblástico	2	2	100	Ninguna

**Conclusiones:** La C-CFM aporta información diagnóstica muy valiosa en el diagnóstico de la patología de los ganglios linfoides, mostrando una alta sensibilidad y especificidad al comparar sus resultados con los de Anatomía Patológica. La C-CFM es especialmente útil en LNH, permitiendo la subclasificación de los mismos de acuerdo a los criterios de la OMS con una concordancia del 78% respecto al diagnóstico anatomopatológico. Además, al ser un estudio más rápido que el estudio histopatológico, con un alto VPP, permite tomar decisiones terapéuticas rápidas en cuestión de horas, lo cual puede ser clínicamente relevante en pacientes con patologías agresivas. En los casos con neoplasias extrahematológicas, EH, LBRCT y Linfoma B Primario de Mediastino, la utilidad de la C-CFM reside únicamente en su capacidad para excluir el diagnóstico de los LNH más habituales, resultando en estos casos esencial el estudio histopatológico para poder establecer un diagnóstico.

**Referencias**

- De estos 7 LF, hay 4 en los que posteriormente se confirmó por otras técnicas LBDCG (PET con SUV con captaciones muy elevadas).
- Se trata de un ganglio linfático en el que coexisten LLC y EH, ya que se trata de un Síndrome de Richter Variante Hodgkin y 3En una muestra posterior del mismo paciente se confirmó LLC también histopatológicamente.

**PC-086**

**DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE UN PANEL DE SECUENCIACIÓN DE 42 GENES PARA MEJORAR EL PRONÓSTICO EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA**

Rodríguez Vicente A.E.<sup>1</sup>, Hernández Sánchez M.<sup>1</sup>, Pérez Carretero C.<sup>1</sup>, Benito B.<sup>1</sup>, Hernández Sánchez J.<sup>1</sup>, Martín Izquierdo M.<sup>1</sup>, Quijada Álamo M.<sup>1</sup>, Montaña A.<sup>1</sup>, González Briones S.<sup>1</sup>, Rodríguez Iglesias I.<sup>1</sup>, Vidal Manceño M.J.<sup>2</sup>, García de Coca A.<sup>3</sup>, Delgado Beltrán M.P.<sup>4</sup>, Rodríguez J.N.<sup>5</sup>, Vargas M.<sup>6</sup>, Alonso J.M.<sup>7</sup>, Queizán J.A.<sup>8</sup>, De la Fuente I.<sup>9</sup>, Labrador J.<sup>10</sup>, Hernández Rivas J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, IBSAL, IBMCC, CIC Universidad de Salamanca-CSIC, Hospital Universitario, Salamanca, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen Blanca, León, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Jario, Asturias, <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Río Carrión, Palencia, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital General, Segovia, <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital Río Hortega, Valladolid, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario, Burgos

**Objetivos:** 1. Diseñar un panel de genes y regiones cromosómicas para el estudio mutacional de los genes y alteraciones asociados con leucemia linfática crónica (LLC) mediante secuenciación masiva (NGS) de captura. 2. Determinar la incidencia de las mutaciones en estos genes y las variaciones en el número de copias (CNV) en los subgrupos citogenéticos de

LLC y su correlación con las características clínico-biológicas.

Tabla 1.

Tabla 1. 42 genes analizados mediante NGS		
ARID1A	DDX3X	NXF1
ASXL1	EGR2	PIK3CD
ATM	FBXW7	PLCG2
ATRX	FUBP1	POT1
BAX	HIST1H1	PTPN11
BAZZA	IGLL5	RPS15
BCL2	IKFZ3	SAMHD1
BCOR	IRF4	SF3B1
BIRC3	KRAS	STED2
BRAF	MAP2K1	TP53
BTK	MGA	TRAF3
CARD11	MYD88	XPO1
CCDN2	NFKBIE	ZMYM3
CHD2	NOTCH1	ZNF292

**Pacientes y Métodos:** Se diseñó un panel de genes y regiones cromosómicas mediante el software SureDesign en el que se incluyeron 42 genes y 15 regiones de CNV, seleccionados por su frecuencia e implicación en la patogenia de la enfermedad (Tabla 1). El tamaño total del panel fue de 416 Mb y se emplearon 8951 sondas para capturar las regiones de interés. Se secuenciaron mediante NGS 200 pacientes de LLC al diagnóstico con datos clínicos (del13q como alteración única= 76%; del11q= 24%). Se generaron las librerías mediante el sistema SureSelect<sup>XT</sup> (Agilent), que tras su purificación fueron secuenciadas en la plataforma MiSeq (Illumina). El análisis de los resultados se realizó mediante un pipeline diseñado en el laboratorio (Tabla 2).

Tabla 2.

Tabla 2. Herramientas informáticas utilizadas para el análisis	
Nombre	Función
Burrows-WheelerAligner	Alineación, análisis y anotación de las variantes genéticas.
VariantStudio	
ANNOVAR	
IntegrativeGenomicsViewer (IGV)	Revisión del alineamiento de las lecturas

**Resultados:** 1. Se validó el panel de genes y regiones cromosómicas en 70 pacientes de LLC para comprobar el correcto funcionamiento de nuestro diseño. La mediana de lecturas fue 343 y el 98% de las regiones tenía una cobertura mínima de 100X. La sensibilidad de la técnica permitió la detección de variantes presentes en 3% de las células. El diseño del panel permite también la detección de las CNVs (actualmente en proceso). 2. El análisis preliminar de 70 LLCs reveló la presencia de 110 mutaciones en 34 genes. El 70% de los pacientes (49/70) presentaba al menos una mutación. Los genes más frecuentemente mutados fueron *ATM* (18,57%), seguido de *SF3B1* (10%), *NOTCH1*, *BIRC3*, *TP53*, *RPS15*, *ASXL1* e *IGLL5* (7,14%), la mayoría ya descritos como *drivers* de la enfermedad. 3. Teniendo en cuenta la alteración citogenética, en las LLCs del(11q) *ATM* presentó la mayor frecuencia de mutaciones (47%), seguido de *NOTCH1* (17%), frente a *SF3B1*(11.5%), *IGLL5* (9.6%) y *RPS15* (7.7%) en los pacientes con del(13q), que mostraron frecuencias significativamente menores en todos los genes. 4. De manera interesante, los pacientes con un número más alto de mutaciones presentaban una reducción significativa del tiempo hasta el primer tratamiento (TFT) ( $p=0.001$ ).

**Conclusiones:** Nuestra estrategia de secuenciación masiva permite analizar en un mismo experimento el estado mutacional y las alteraciones cromosómicas en LLC. Los pacientes de LLC y del(11q) (con una enfermedad más agresiva) presentan una mayor frecuencia mutacional que el grupo de LLCs y del(13q). Por tanto se observa una mayor inestabilidad genética en el grupo de enfermos con alteraciones de *ATM* (delección y/o mutación). Un mayor número de mutaciones se relaciona con un menor TFT, sugiriendo que una mayor heterogeneidad intratumoral se asocia con peor pronóstico.

PC-087

**ESTUDIO DE LA DINÁMICA DE ADQUISICIÓN DE MUTACIONES MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL EXOMA COMPLETO EN CUATRO CASOS DE NEOPLASIAS MIELOIDES EN CÉLULAS DEL DONANTE POST-TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO**

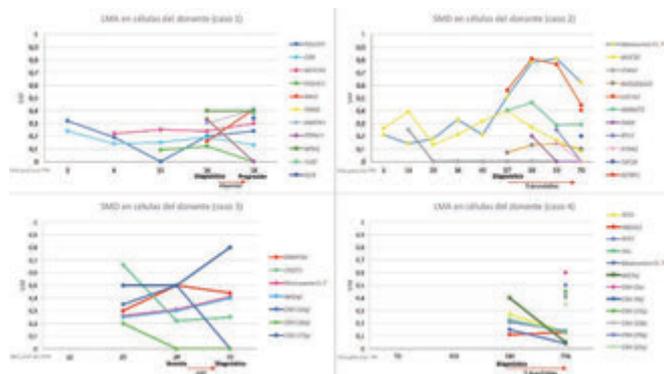
Suárez González J.1, Martínez Laperche C.1, Triviño J.C.2, Kwon M.1,

Rodríguez Macías G.3, Balsalobre P.1, Serrano D.1, Figuera A.4, Balas A.5, Martínez N.6, Piris M.A.6, Vicario J.L.5, Guiomar B.7, Jose Antonio García M.7, Ortuño F.8, Teruel R.8, Álamo J.M.9, Gayoso J.1, Díez Martín J.L.1, Buño I.1

*1Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, 2Sistemas Genómicos, Valencia, 3Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, 4Hospital de La Princesa, Madrid, 5Centro Regional de Transfusiones, Madrid, 6IDIVAL, Santander, 7Hospital Puerta de Hierro, Madrid, 8Hospital Morales Meseguer, Murcia, 9CIALAB, Alicante*

**Introducción:** La transformación leucémica de las células del donante post-trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) proporciona un excelente modelo *in vivo* para el estudio de la leucemogénesis. Presentamos 4 casos de neoplasias hematológicas en células del donante, en los cuales se realizó la secuenciación del exoma completo en muestras de médula ósea (MO) del receptor a diferentes tiempos post-alo-TPH, con el fin de estudiar la dinámica de aparición de mutaciones que preceden al desarrollo de una neoplasia hematológica.

**Pacientes y Métodos:** 1) Mujer, 43 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica B (LLA-B) t(1;19), 16 meses post-trasplante de cordón umbilical de donante no emparentado desarrolló una leucemia mieloide aguda (LMA), cariotipo normal, *NPM1+* en las células del donante. 2) Varón, 63 años con diagnóstico de linfoma de células del manto, 57 meses post-trasplante alogénico de MO de hermano HLA-idéntico desarrolló un síndrome mielodisplásico (SMD), 45,XX,-7,del(12)(p12) en las células del donante. 3) Mujer, 27 años con diagnóstico de LLA-B IgH+; 34 meses post alo-TPH de padre HLA-idéntico desarrolló un SMD, 45,XY,del(5q)-7 en las células del donante. 4) Varón, 39 años con diagnóstico de leucemia mieloide crónica Ph+; 20 años post alo-TPH de hermano HLA-idéntico desarrolló plasmocitosis y SMD que evolucionó a LMA en las células del donante. Se analizó el exoma (SureSelect-XT Human-exon 50Mb, Agilent) por secuenciación masiva (HiSeq2000, Illumina) de las muestras de los donantes y de muestras de MO del receptor post alo-TPH (n=26). Se compararon los exomas de las muestras post-trasplante con los de las muestras de los donantes con el fin de identificar las variantes adquiridas.



**Figura 1. Adquisición de mutaciones probablemente relacionadas con el desarrollo de neoplasia mieloide en las células del donante. (VAF: variant allele frequency, LMA: Leucemia mieloide aguda, SMD: Síndrome mielodisplásico).**

**Resultados:** Se detectaron variantes en los donantes que podrían estar relacionadas con una susceptibilidad aumentada al desarrollo de leucemia o cáncer (Caso 1: *SH2B3*, caso 2: *KMT2A*, *ARHGAP26* y monosomía Cr.7, caso 3: *IRAK2*, *PALB2*, *PMS2*, *KLLN*, caso 4: *HOXD4*, *PMS2*, *ELAC2*). El estudio del exoma completo reveló la aparición progresiva de alteraciones somáticas probablemente relacionadas con el desarrollo de leucemia en las muestras de MO post alo-TPH (Figura 1 y 2). Se detectaron mutaciones somáticas en genes con funciones claramente establecidas en rutas de señalización celular conocidas por su implicación en cáncer. Se identificaron subclones leucémicos que desaparecen tras la quimioterapia, así como la adquisición de nuevas mutaciones en subclones resistentes. Se propone un posible modelo de leucemogénesis para cada caso (Figura 3).

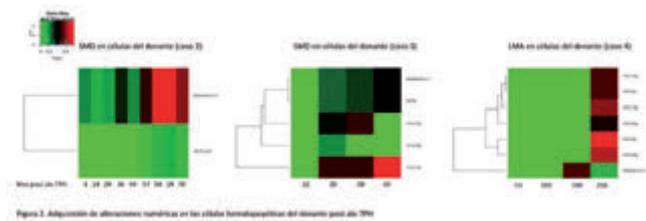


Figura 2.

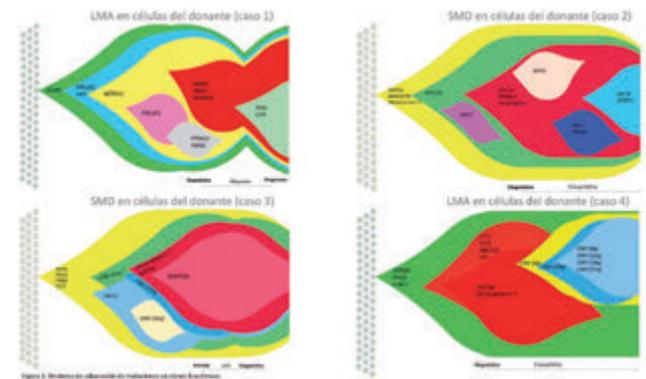


Figura 3.

**Conclusiones:** El estudio revela un proceso secuencial de expansiones clonales, promovidas por la adquisición de mutaciones en las células hematopoyéticas del donante. La detección en el donante de mutaciones (heredadas o adquiridas) relacionadas con predisposición al desarrollo de neoplasias hematológicas podría tener implicaciones clínicas para los pacientes que se someten a alo-TPH. Aunque la causa de la aparición de neoplasia hematológica en las células del donante parece ser multifactorial, en estos casos, la infusión de progenitores hematopoyéticos con un potencial pre-leucémico, en un receptor con una toxicidad residual como consecuencia de la quimioterapia y en un periodo post-trasplante caracterizado por una vigilancia inmune disminuida, parecen tener un papel importante. El estudio de un mayor número de casos mediante secuenciación masiva podría ayudar a entender este proceso, así como a la detección de nuevas mutaciones implicadas en la leucemogénesis.

**PC-088**  
**ESTUDIO FUNCIONAL DEL SILENCIAMIENTO DEL GEN HMGCR EN LÍNEAS CELULARES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

De Matteo B.<sup>1</sup>, Sargas Simarro C.<sup>1</sup>, González Romero E.<sup>1</sup>, Tamaño Macchiavello M.N.<sup>2</sup>, Cordon Gallego L.<sup>3</sup>, Boluda Navarro M.<sup>1</sup>, Llop Garcia M.<sup>4</sup>, Liquori A.<sup>5</sup>, Sanjuan Pla A.<sup>1</sup>, Neef A.<sup>1</sup>, Ibañez Company M.<sup>6</sup>, Such Taboada E., Barragan González E.<sup>4</sup>, Sanz Alonso M.A., Sanz Santilla G., Cervera Zamora J.V.

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia, <sup>2</sup>Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, CBIT, Universitat Politècnica de València, Valencia, <sup>3</sup>Lab. Citometría de Flujo, Servicio de Hematología, IISLAFE, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>4</sup>Unidad de Biología Molecular. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>5</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>6</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

**Introducción:** El gen 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reductase (HMGCR) codifica la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa que cataliza una reacción irreversible al inicio de la ruta del mevalonato, metabolito intermedio en la biosíntesis del colesterol y de proteínas que regulan importantes procesos celulares. Las estatinas, inhibidores de la enzima HMGCR, limitan la producción de los intermediarios de la vía y muestran ciertas propiedades anticancerosas. Se ha visto que el tratamiento con estos inhibidores en líneas celulares de leucemia mieloide aguda (LMA), resistentes al ácido trans-retinoico (ATRA) inductor de la dife-

renciación hematopoyética, induce la diferenciación celular y la apoptosis *in vitro*. Este estudio pretende determinar los efectos del silenciamiento del gen HMGCR, realizando ensayos funcionales en líneas celulares de LMA.

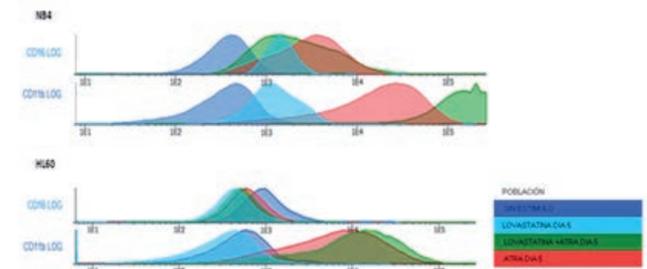


Figura 1. Diferenciación celular. Las células de NB4 y HL60 fueron tratadas con Lovastatina (2,5µM y 5µM respectivamente) y/o ATRA (1µM). Tras 5 días de cultivo se analizó la expresión de los marcadores moleculares de superficie CD11b y CD16 por citometría de flujo. Histograma azul: células control sin estímulo, histograma celeste: tratamiento con Lovastatina, verde: tratamiento con Lovastatina y ATRA, histograma rojo: tratamiento con ATRA. Se muestra un experimento representativo de 3 experimentos independientes.

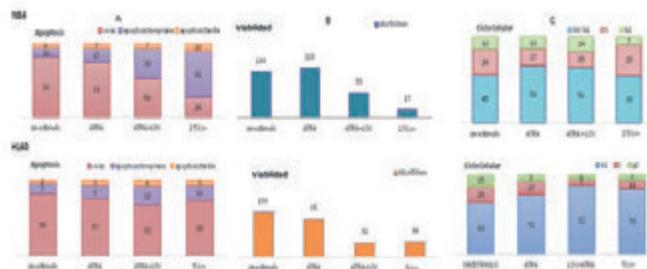
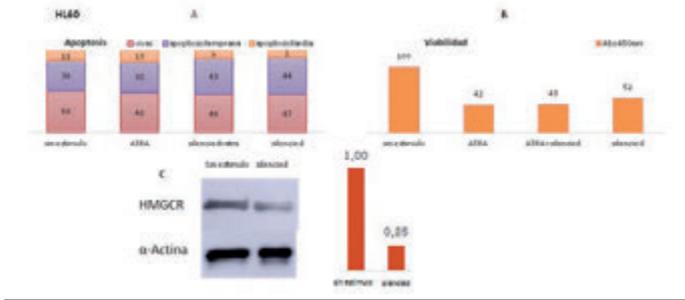


Figura 2. Efecto de Lovastatina (2,5µM y 5µM) y/o ATRA (1µM) en las líneas celulares NB4 y HL-60. Las líneas NB4 y HL-60 fueron tratadas con Lovastatina y/o ATRA y cultivadas durante 72 horas. A. Para detectar apoptosis las células fueron marcadas con Annexin V-FITC y 7-AAD y analizadas por citometría de flujo. B. La viabilidad celular fue medida mediante el ensayo MTS. C. Para el estudio del ciclo celular las células fueron marcadas con PI y analizadas por citometría de flujo. Se muestra un experimento representativo de 3 experimentos independientes.

**Métodos:** Se utilizaron diferentes líneas celulares de LMA, NB4 y HL-60. La línea HL-60 se silenció con un siRNA para el gen HMGCR. Las líneas no silenciadas fueron tratadas con Lovastatina a distintas concentraciones. Todas las líneas fueron tratadas con una concentración establecida de ATRA [1µM]. Se estudió la proliferación celular (ensayo MTT), el ciclo celular (PI), la apoptosis (Annexin V) y la diferenciación celular tras 72 horas en cultivo. Para confirmar el silenciamiento, se comprobó el nivel de expresión del gen por Q-PCR y la expresión de la proteína por WB.

**Resultados:** La exposición de la Lovastatina a las células NB4 y HL-60 dio lugar a una disminución en las células viables del 80% y 60%, respectivamente. Para determinar si la disminución de las células viables es debido a un efecto apoptótico, las células se analizaron con Annexin V. Se observó un aumento en el porcentaje de células apoptóticas de un 70% (NB4) y 20% (HL-60). Incubando las células con ATRA se observó diferenciación celular con un aumento de la fase G1 del ciclo celular del 15% (NB4) y 10% (HL-60). También se observó un aumento en la expresión de marcadores moleculares de superficie como el CD11b tras 5 días de cultivo. La interacción farmacológica de los compuestos en las células induce un efecto diferenciador sinérgico. Sin embargo, mientras que en la línea NB4 se observó un efecto anti-apoptótico, en la línea HL-60 el efecto era pro-apoptótico. El efecto del silenciamiento con siRNA en la línea HL-60 se mantuvo a las 72 horas y simuló el efecto de la Lovastatina, con o sin ATRA, induciendo un efecto anti-proliferativo confirmado por una disminución de la viabilidad celular del 50% y un aumento de la apoptosis del 10%.



**Figura 3. Efecto del silenciamiento del gen HMGCR en la línea HL-60.** Las células silenciadas y no silenciadas fueron tratadas con ATRA (1 $\mu$ M). **A.** Para detectar apoptosis las células fueron marcadas con Annexin V-FITC y 7-AAD y analizadas por citometría de flujo. **B.** La viabilidad celular fue medida mediante el ensayo MTS. **C.** Western Blot para la proteína HMGCR. Se muestra un experimento representativo de 3 experimentos independientes.

**Conclusiones:** Nuestros estudios confirman que en las líneas celulares NB4 y HL-60 el ATRA determina diferenciación celular y la Lovastatina induce un efecto diferenciador similar seguido de un efecto anti-proliferativo y apoptótico. El silenciamiento del gen *HMGCR* degrada el ARNm y es responsable de la pérdida temporal de la expresión de la enzima HMGCR. Este efecto simula la inhibición competitiva inducida por la Lovastatina determinando un efecto anti-proliferativo.

**Ayudas:** Estudio financiado por la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RETICC) (RD12/0036/0014); CIBER de Cáncer (CIBERONC) CB16/12/00284; el Instituto de Salud Carlos III (ISC III) AC15/00068, PI12/01047, PI13/01640, PI13/02837, PI14/0164, PI16/01113, PI16/00665, PIE13/00046, PT13/0010/0026; Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport Grisolia/2014/037, PROMETEOII/2015/008.

## PC-089

### SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y MIELOMA MÚLTIPLE TIENEN EL MISMO ORIGEN CLONAL EN PACIENTES QUE LOS PRESENTAN CONCOMITAMENTE

Carreño Gómez Tarragona G.<sup>1</sup>, Rapado I.<sup>1</sup>, Díaz Rueda T.<sup>1</sup>, Zafra Torres D.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** Numerosos estudios han demostrado un incremento del riesgo de padecer un síndrome mielodisplásico (SMD) en pacientes con gammapatía monoclonal y viceversa. Existen muy pocos datos sobre la arquitectura clonal de los pacientes que padecen SMD y mieloma múltiple (MM) concomitantemente. Algunos estudios concluyen que ambas enfermedades proceden del mismo clon mientras que otros afirman que proceden de clones diferentes. Mediante secuenciación masiva de nueva generación (NGS) hemos intentado caracterizar los clones presentes en dos pacientes con SMD y MM.

**Métodos:** Se seleccionaron muestras de médula ósea de dos pacientes con MM y SMD concomitante. Uno de ellos presentaba antecedente de mieloma múltiple en progresión (paciente 1) y el otro debutó con un MM y un SMD (paciente 2). Se realizó separación de células plasmáticas mediante columnas y se realizó NGS con un panel para estudio de patología mielóide (33 genes completos) y otro para mieloma (73 genes completos o regiones hotspot). Se analizaron dos muestras del primer paciente (células plasmáticas y células totales), y otras dos de la paciente que debutó con ambas enfermedades (células plasmáticas y la fracción negativa obtenida en la separación)

**Resultados:** Se encontraron un total de siete mutaciones diferentes (4 en el paciente 1 y 3 en el paciente 2). En el panel mielóide se encontraron mutaciones en TP53 y ZRSR2 (paciente 1) y RUNX1 y EZH2 (paciente 2). El panel de MM mostró mutaciones DIS3, IKZF3 (paciente 1) y en IL6ST (paciente 2). Todas las mutaciones se encontraron en ambos tipos de muestras de cada paciente, indicativo de que ambas enfermedades proceden del mismo clon. En cuanto a las frecuencias alélicas del panel mielóide, TP53 se encontraba en una proporción similar en células plasmáticas y totales (35 vs 31%), al igual que ZRSR2 (68 vs 57%) mientras que las mutaciones en RUNX1 y EZH2 se encontraban más representadas en la población mielóide que en las células plasmáticas (39 vs 15% y 85 vs 34% respectivamente). Respecto al panel de mieloma, IKZF3

se encuentra representado en una misma proporción en células totales y plasmáticas (47%, podría ser un polimorfismo raro) mientras que la mutación en DIS3 presenta mayor frecuencia alélica en células plasmáticas que en totales (2,75 vs 0,34%). Esto podría indicar que las mutaciones características de patología mielóide (TP53, ZRSR2) aparecen previamente a las típicas de mieloma múltiple como DIS3. Por último, en el paciente 2 se encontró una mayor frecuencia alélica de la mutación en IL6ST en células mieloides que en células plasmáticas a pesar de ser ésta una mutación característica de MM.

**Conclusiones:** Existe una asociación entre las gammapatías monoclonales y los SMD aunque todavía no se conoce completamente la relación clonal entre ambas entidades. Nuestro estudio representa una de las primeras aproximaciones a este problema e indica que ambas enfermedades emergen de un mismo clon siendo probable que las mutaciones características de patología mielóide aparezcan antes que las típicas en MM.

## Eritropatología

### PC-090

#### RESULTADOS: DE UN PROGRAMA DE SCREENING DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Martínez Marín A., Cabañas Perianes V., Blanquer Blanquer M., Salido Fiérez E., Berenguer Piqueras M., Moya Arnao M., Fernández Poveda E., Navarro Almenzar B., García Candel F., Labbadia F., Pérez López R., Cerezo Manchado J.J., García Hernández A.M., Moraleda Jiménez J.M.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB. Universidad de Murcia

**Introducción:** La esferocitosis hereditaria (EH) es la anemia hemolítica por alteraciones en la membrana más frecuente. Se produce por un defecto intrínseco del hematite, habiéndose encontrado variaciones moleculares en diferentes proteínas que conforman el esqueleto de la membrana eritrocitaria, generando hematíes osmóticamente frágiles. Estos son selectivamente atrapados por el bazo, quedando acortada su vida media. Un 75% de los casos se presentan de forma autosómica dominante. El resto son autosómicas recesivas o mutaciones “de novo”. La severidad clínica de la EH varía desde la forma asintomática hasta la hemólisis severa extravascular.

**Material y Métodos:** El Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca dispone de un sistema de screening para el diagnóstico precoz de anemias hereditarias. Se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo entre 2014 y 2017 para valorar la eficacia de nuestra estrategia en la detección de EH. Se estableció un despistaje para esferocitosis en base a: concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) >34.5 g/dL, tiempo de lisis en glicerol (TLG) aumentado, Coombs directo negativo, esferocitos >3% en la morfología de sangre periférica y ADE >12%. En los pacientes en los que se cumplieron todos estos criterios se realizó además el test de resistencia globular osmótica (RGO). Se analizaron los datos biológicos, clínicos y analíticos en pacientes con EH al diagnóstico.

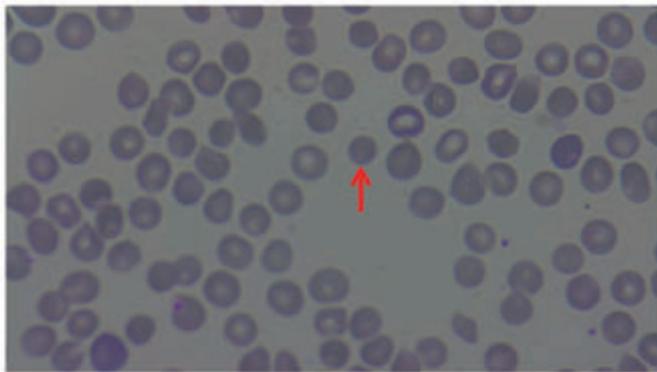


Figura 1. Morfología de sangre periférica donde se observan esferocitos.

Tabla 1. Datos al diagnóstico.

Diagnóstico	Sexo	Edad	ADE	CHCM	BT	Hb	AF	% Esferocitos	% Retis	RGO	Haptoglobina	TLG
2014	M	68	19.1	35.6	2.14	13.2	No	68	8.03	Hipo	118	23
2014	H	1	19.8	32.5	33	9.1	No	8	9.3	Hipo	7	35
2014	H	0	20.7	36.1	0.65	10.4	Si	25	11.2	Hipo	29	21
2015	H	75	12.8	33.5	0.25	9.3	No	1	2.4	Hipo	462	24
2015	M	7	12.3	35.5	2.66	12.9	Si	1	3.8	Hipo	59	22
2016	H	11	14.6	34.9	1.46	11.9	Si	1	6.3	Hipo	17	15
2016	H	53	15.3	37	1.77	14.5	Si	1	5.3	Hipo	6	19
2016	H	0	21.9	34.7	19.23	16.1	Si	13.5	10.05	Hipo	21	32
2016	M	0	17.2	37.6	23.52	14.4	Si	30	8.77	Hipo	7	41
2016	M	8	11.5	34.8	0.45	14.1	Si	3	2.14	Hipo	55	25
2017	H	0	15.6	36.7	3.32	6.2	Si	2	6.53	Hipo	45	25

**Resultados:** Se han realizado un total de 1600 estudios de anemia. Once pacientes (7 hombres y 4 mujeres) fueron diagnosticados de EH. La incidencia en nuestro centro fue de 0,60 casos por cada 100.000 habitantes y año. Esto supone 1 caso por cada 12500 habitantes. Ocho de ellos (72%) tenían antecedentes familiares. La mediana de edad al diagnóstico fue de 7 años (0-68), siendo un 45% neonatos. La mediana de hemoglobina (Hb) fue de 12,9 g/dL (6.2-16.1), la mediana de Bilirrubina total (BT) fue 2.14 (0.45-33) correspondiendo los valores más altos a pacientes con crisis hemolíticas. El 45% de nuestros pacientes (n=5) debutaron con síndrome hemolítico. La mediana de esferocitos en la morfología de sangre periférica fue del 2.5% (1-68) y de reticulocitos 6.53% (2.14-11.2). El 55% tuvo valores de haptoglobina por debajo de 30 mg/dL. Las curvas de RGO mostraron hiporesistencia en el 100%, y el TLG estaba acortado en 8 pacientes (72%). El 45% (5) de los pacientes tenían esplenomegalia al diagnóstico, y sólo uno de ellos tenía colelitiasis.

**Conclusiones:** Atendiendo a los datos publicados de prevalencia de la EH de 1 caso cada 2000 habitantes no hemos encontrado diferencias significativas con nuestros datos (p=ns). Gran parte de los pacientes de nuestra serie se presentaron con poca expresividad clínica. Esto podría deberse a la precocidad del diagnóstico. De esta manera podemos realizar un diagnóstico de casos leves, estudio familiar y diagnóstico precoz de EH a menor edad. Por otra parte, podemos decir que el TLG y la RGO junto a los valores clínicos y analíticos muestran una elevada sensibilidad para el diagnóstico de EH, que podría mejorar con la implantación de técnicas como la criohemólisis hipertónica o la citometría de flujo con 5'eosina maleimida (EMA).

### PC-091

#### HEMÓLISIS INTRAVASCULAR MASIVA POR CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Robado Juez N., Gonzalez Gonzalez C., Uranga Aguirregomez corta A., Furundarena Salsamendi J.R., Araiz Ramirez M.

H.U. Donostia

**Introducción:** La hemólisis intravascular masiva en relación a sepsis por *Clostridium Perfringens* (CP) es una causa conocida de hemólisis intravascular, pero de muy baja prevalencia. CP es un bacilo anaerobio Gram positivo que secreta una  $\alpha$ -toxina con actividad fosfolipasa que produce la hemólisis intravascular mediante la destrucción de la membrana eritrocitaria. La septicemia por CP ocurre habitualmente en pacientes inmunodeprimidos y suele estar asociada a una translocación bacteriana gastrointestinal. Su evolución suele ser fatal si no se detecta y trata de una forma precoz.

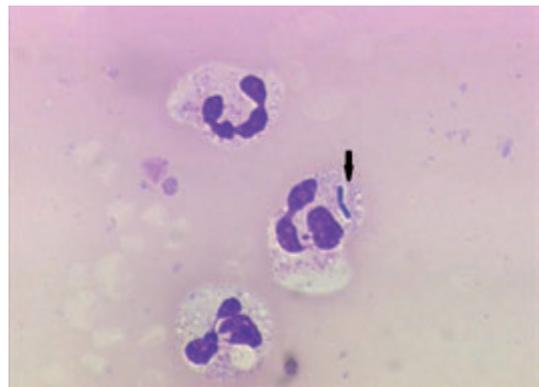


Figura 1.

**Métodos:** Se han recogido los datos de los 2 casos de hemólisis intravascular masiva detectados en el laboratorio de forma consecutiva entre Octubre 2015 y Marzo 2016.

**Resultados:** Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1. Ambos pacientes cursaron con clínica abdominal, detectándose mediante técnicas de figura un absceso hepático como foco de la septicemia. La hemólisis intravascular en los dos pacientes era severa (Hb < 6g/dL). La morfología de sangre periférica era sugestiva de una hemólisis masiva objetivándose policromasia, eritroblastosis y marcado descenso de la serie roja. En uno de los casos se visualizan bacilos tanto intracelulares (Polimorfonucleares) como extracelulares. En ambos pacientes se obtuvo una

muestra de orina de aspecto colúrica y la muestra de suero estaba hemolizada. Fue aislado el CP en los hemocultivos de los dos los pacientes.



Figura 2.

Tabla 1.

Caso	Edad	Antecedentes	Foco	Datos laboratorio	Evolución
1	64	4 anastomosis yeyuno-duodenales por úlceras intestinales.	Digestivo	-Muestra EDTA muy hemolizada. Hb 5.6 g/dl, leucos 9.900, plaq 17.000, INR>5 -BT 5.71, RD 1.26, LDH 9824, haptoglobina 0.85 -Hemólisis masiva. Eritroblastos, policromasia. Presencia de bacilos intra y extracelulares. -Orina colúrica	éxito en 24h
2	66	Adenocarcinoma proceso uncinado páncreas	Digestivo	- Muestra EDTA muy hemolizada. Hb 3.5 g/dl, plaq 343000, leucos 30.000, INR 3.5 -BT 5.5, RD 0.6, LDH 7458, haptoglobina 1.07 -Orina colúrica	éxito en 72h

**Conclusiones:** La sepsis por *Clostridium Perfringens* suele tener una evolución fatal. La detección y el inicio de antibioterapia precoz con Penicilina G y Clindamicina es vital. Se debe sospechar una sepsis por *Clostridium Perfringens* siempre que estemos ante un cuadro séptico asociado a hemólisis intravascular masiva. La revisión del frotis sanguíneo puede ayudar en su diagnóstico.

## PC-092

### ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO INMUNE INDUCIDA POR SUPLEMENTO NATURAL CRANBERRY

Costa Pavão C., Oliveira F., Moreira A., Viveiros C., Araújo A.L., Fraga C. *Serviço de Hematologia do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE*

**Introducción:** Son varias las causas de anemia hemolítica, ya sea intrínsecas a la estructura del glóbulo rojo, o extrínsecas. En las anemias hemolíticas extrínsecas, la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) inducida por fármacos es una de las etiologías posibles, siendo generalmente difícil de diagnosticar, permaneciendo su verdadera incidencia incierta.

**Métodos:** Mujer de 77 años, natural de China, con los antecedentes personales de microlitiasis de la vía biliar principal, hipotiroidismo, hipertensión arterial y dislipidemia, medicada habitualmente con levotiroxina sódica 0,025 mg y telmisartán + hidroclorotiazida 80/12,5 mg, recurrió al servicio de urgencia por un cuadro clínico con un mes de evolución de astenia y palidez progresivas, sin pérdidas hemáticas visibles, sin síntomas constitucionales asociados. En el examen objetivo se presentaba ligeramente ictericia, sin otras alteraciones renales. De los exámenes complementarios de diagnóstico realizados a resaltar anemia macrocítica con hemoglobina 6,7 g/dL, Volumen Globular medio 113,5 fl, reticulocitosis del 9,96%, TAD (prueba antiglobulina directa) positivo IgG, LDH levemente elevada 367 U/L e hiperbilirrubinemia por el aumento de la bilirrubina indirecta (Bil.Total 3,42mg/dl, Bil. Directa 0,56mg/dL). Por cuadro sugestivo de anemia hemolítica inició Prednisona 1mg/Kg. Dosis de piruvato-cinasa y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa normales. Después de aclaración de la historia clínica, se constató tomando regularmente con dos meses de evolución de suplementos na-

turales de Cranberry para prevención de infecciones del tracto urinario. Por sospechosos de AHAI secundaria a suplementos de Cranberry suspendió ingestión definitivamente, con recuperación posterior progresiva y total de la hemoglobina hasta los valores normales.

**Resultados:** Por sospechosos de AHAI secundaria a suplementos de Cranberry se realizó una investigación de anticuerpos anti-medicamentos que resultó positiva.

**Conclusiones:** La AHAI inducida por fármacos es rara y las pruebas de laboratorio específicas son a menudo necesarias para la obtención del diagnóstico. Un número determinado de fármacos está ya comprobadamente asociado a AHAI, pero la aparición de nuevos casos con otros fármacos e incluso suplementos naturales es frecuente, siendo importante su divulgación y documentación. El papel de una historia clínica detallada es fundamental, con el enfado en la investigación de introducción reciente no sólo de nuevos fármacos, sino también de suplementos naturales.

## PC-093

### DETECCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN NUESTRO LABORATORIO

Otamendi Goicoechea I., Zabalegui Goicoechea A., Sala Pericas F., Martín Rodríguez E., Zalba Marcos S., Popova Katsarova R., Burguete Vidondo Y.

*Complejo Hospitalario De Navarra*

**Introducción:** Las hemoglobinopatías (HbP) son el trastorno hereditario, recesivo, autosómico y monogénico más común en el hombre. Las formas graves se manifiestan en niños nacidos de dos portadores sanos. Las HbP están causadas por mutaciones en las secuencias codificantes, no codificantes o reguladoras de los genes de la globina. Cuando la mutación reduce o suprime la expresión de la globina  $\alpha$  o  $\beta$  se denomina  $\alpha$  o  $\beta$  talasemia y si origina cambios estructurales en los genes, da lugar a las Hemoglobinas (Hb) variantes.

**Objetivos:** El objetivo del estudio es determinar la incidencia de las HbP (talasemias y estructurales) detectadas en nuestra Comunidad.

**Métodos:** Se revisaron los estudios de HbP realizados en nuestro laboratorio en 2015 y 2016. Las peticiones provenían de: solicitudes clínicas de Atención Primaria (AP) y Atención Especializada (AE) por sospecha o antecedente familiar ampliaciones del Laboratorio tras la detección de pacientes con microcitosis sin ferropenia en analíticas de rutina. Las muestras proceden de los Laboratorios de dos Hospitales Comarcales y uno del Complejo Hospitalario de referencia, que atienden a una población de 619900 habitantes. Los estudios se realizan por electroforesis capilar en un MINICAP de Sebia.

**Resultados:** Se realizaron electroforesis de Hb a 650 nuevos pacientes de los cuales 627 presentaron alguna alteración en los resultados, lo que supone una incidencia 1,02 por mil. Los datos obtenidos quedan reflejados en las siguientes tablas:

Tabla 1. HbA<sub>2</sub> y HbF aumentadas y combinaciones.

AÑO	HbA <sub>2</sub>	HbF	HbA <sub>2</sub> F	HbA <sub>2</sub> S	HbA <sub>2</sub> C	HbA <sub>2</sub> E	HbA <sub>2</sub> SF	TOTAL
2015	78	14	8	3	1		1	105
2016	69	1	17	5	1	1		94
TOTAL	147	15	25	8	2	1	1	199

Tabla 2. HbA<sub>2</sub> y HbF disminuidos y normales.

AÑO	HbA <sub>2</sub> ≤2,5	HbF<0,5	Normal
2015	98	85	13
2016	109	79	10
TOTAL	207	164	23

Tabla 3. Hemoglobinopatías estructurales.

AÑO	HbS	HbC	HbJ	HbSF	HbCF	HbSC	HbVariantes	TOTAL
2015	12	4	2	2	1		5	26
2016	16	5		8		1	1	31
TOTAL	28	9	2	10	1	1	6	57

En el caso de la HbS los porcentajes encontrados oscilan entre 25,2% y 63,6% (mediana 35%) y en HbC entre 24,8% y 38,2% (mediana 36%). 194 peticiones procedían de ampliaciones del Laboratorio por hallazgos patológicos en la hematimetría. 7 de ellas no presentaban ningún parámetro alterado.

**Conclusiones:** Podemos destacar que en 49 pacientes se detectan distintas combinaciones de Hb variantes, y en 23 casos los resultados hallados cumplen los criterios de normalidad de electroforesis Hb consultados en la bibliografía. En 147 pacientes (22,6%) se sospecha  $\beta$ -talasemia por HbA<sub>2</sub> elevada. En 207 pacientes (31,8%) podríamos sospechar una  $\alpha$ -talasemia o  $\delta\beta$ -talasemia por presentar HbA<sub>2</sub>  $\leq$ 2.5%. Sería necesario establecer criterios de decisión para ampliar el estudio genético y confirmar el diagnóstico. La información, el diagnóstico de portadores y el asesoramiento de los pacientes son elementos básicos para desarrollar programas sanitarios de prevención primaria de HbP. Para ello, la colaboración y comunicación entre médicos, analistas de laboratorio y asesores genéticos resulta primordial.

**PC-094**

**PROPORCIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO-MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE TALASEMIAS Y OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS**

Espinosa Lara N.<sup>1</sup>, Pinzon Mariño S., Lacalle Aicua L., Segura Díaz A., García Otero A., González A.<sup>2</sup>, Ropero P.<sup>2</sup>, Delgado P.<sup>1</sup>, Martínez R.<sup>1</sup>, Montañés M.A.<sup>1</sup>, Recasens V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos

**Objetivos:** Descripción del espectro mutacional de talasemias y otras hemoglobinopatías en un hospital de tercer nivel.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal. Cuarenta y un pacientes remitidos para estudio con sospecha de talasemia (menor, intermedia, mayor) y otras hemoglobinopatías a la consulta de Eritropatología de un hospital de tercer nivel. Periodo de estudio: octubre 2016 - mayo 2017. Estudio molecular realizado en Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Las  $\alpha$  talasemias fueron estudiadas mediante PCR-Gap y secuenciación de ambos genes alfa, en el caso de las  $\beta$  con secuenciación automática del gen HBB. Las grandes deleciones, tanto del gen HBB como de los genes HBA1 y HBA2 fueron identificadas por MLPA de ambos clúster. Recopilación de datos y tabulación en Excel 2017. Análisis estadístico: SPSS Versión 22 para Windows.

**Tabla 1.**

Talasemia	Frecuencia
$\alpha$	23 (69,7%)
$\beta$	6(18,2%)
$\alpha\beta$	2(6,1%)
$\alpha + \beta$	1(3%)
$\alpha 0$	2(6,1%)
TOTAL	33 (100%)

**Resultados:** 41 pacientes estudiados de los que 33 (80,4%) resultaron afectados de talasemia (menor, intermedia, mayor), y 11 pacientes (26,8%) mostraron otras hemoglobinopatías. 4 pacientes (9,7%) presentaron ambos diagnósticos. En los pacientes con diagnóstico de talasemia, se observó que la más frecuente en esta muestra fue la  $\alpha$ -talasemia, con una mayor prevalencia en el sexo femenino (58,8%). Situación similar se ve en las demás talasemias, excepto en la  $\beta$ -talasemia, donde el 100% de la población era de sexo masculino. Los pacientes con hemoglobinopatía mostraron distribución similar por sexos, siendo más frecuente la hemoglobinopatía E y S, siendo también las que más se asocian a talasemia. En cuanto al espectro mutacional, se identificaron 4 diferentes tipos de mutaciones para  $\alpha$ -talasemia, la más frecuente es la deleción  $-\alpha_3$ , en un 88,2% de los casos. Para  $\beta$ -talasemia se identificaron 6 tipos de mutaciones, una diferente en cada paciente.  $\delta\beta$  y  $\delta 0$  talasemia se diagnosticaron en 3 pacientes, 2 pacientes con  $\delta 0$  talasemia y 1 con  $\delta\beta$  talasemia. Dada la poca muestra, estos resultados son poco extrapolables a la población general. Para  $\delta\beta$  se identificó la deleción DE 90-110KB en el clúster B y para  $\alpha 0$  se identificó la deleción de pseudozeta;  $\alpha 1-\alpha 2$ .

**Tabla 2.**

Hemoglobinopatía	Frecuencia
C	1 (9%)
C + S	1 (9%)
E	4 (36,2%)
S	3 (27,1%)
Sendegi	2 (18,7%)
TOTAL	11 (100%)

**Conclusiones:** Partiendo de una serie corta de pacientes, se identifica la  $\alpha$ -talasemia como la más prevalente y  $\alpha_3$ , la deleción más frecuente encontrada en estos. La  $\beta$ -talasemia, en esta serie, presenta mutaciones distintas en cada caso, presentándose en uno solo, la mutación CD39 (C-T). Los datos de nuestro estudio coinciden con estudios de prevalencia realizados a nivel nacional. El estudio de estas mutaciones tiene importancia para el diagnóstico, pronóstico clínico individual y planificación futura del manejo de posibles complicaciones así como del adecuado consejo genético.

**PC-095**

**CARACTERIZACIÓN DE LAS ENZIMOPATÍAS ERITROCITARIAS EN UN PERÍODO DE TRES AÑOS EN LA REGIÓN DE MURCIA**

Martínez Marín A., Cabañas Perianes V., Blanquer Blanquer M., Berenguer Piqueras M., Moya Armao M., Fernández Poveda E., Labbadia F., Navarro Almenzar B., Pérez López R., Salido Fiérez E., García Candel E., Cerezo Manchado J.J., Moraleda Jiménez J.M.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB. Universidad de Murcia

**Introducción:** Los defectos enzimáticos más relevantes por su frecuencia son el déficit de glucosa -6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) y el déficit de piruvato kinasa (PK). La deficiencia de G6PDH es la más frecuente. Es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, con una alteración vinculada a la protección del hematíe frente al estrés oxidativo. Clínicamente, se asocia con cuadros de hemólisis desencadenados por ciertos fármacos, alimentos (habas), y por infecciones. La deficiencia de PK, es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen PKLR (1q22), que altera la generación de ATP. Los hematíes no pueden mantener su contenido de agua y de potasio, volviéndose rígidos y dando lugar a un síndrome hemolítico crónico.

**Objetivos:** En el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) se han estudiado las anemias hereditarias desde el año 1978. Nuestro objetivo es analizar las características de los pacientes con enzimizopatías en un periodo de 3 años (2014-2017).

**Tabla 1. Valores hematimétricos y bioquímicos de los pacientes diagnosticados de déficit de G6PDH.**

	Paciente A	Paciente B	Paciente C
Hb [g/dl]	7.2	7.9	6.6
VCM fl.	93.6	103.4	89.2
CHCM [g/dl]	35.3	32.8	36.3
ADE %	14.8	11.6	12.2
TCd	NEG	NEG	NEG
LDH	202	724	338
Haptoglobina	6	7	6
Hemopexina	33	5.2	21.7
Reticulocitos %	2.2	5.38	4.1
Glucosa6PDH u/gr de Hb	1.8	4.8	7
Lisis en glicerol (seg)	120	34	22

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes diagnosticados de déficit de PK y de déficit de G6PDH en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca entre los años 2014-2017. Se analizó la base de datos de estudios de anemia de nuestro servicio. El despistaje de eritroenzimizopatías se realizó en los pacientes con anemia hemolítica no inmune, en recién nacidos con hemólisis no aclarada y en pacientes con familiares afectados.

**Resultados:** Se diagnosticaron un total de 3 déficit de G6PDH. La mediana de edad al diagnóstico fue de 1 año (rango 0-37), siendo el 100% varones. Los pacientes fueron españoles, salvo uno de etnia africana. La mediana de hemoglobina (HB) fue de 7.2 g/dL (rango 6.6-7.9). Los datos hematimétricos y bioquímicos se muestran en la tabla 1. Se diagnosticaron un total de 6 anemias hemolíticas por déficit de PK. La mediana de edad fue de 45 años (rango: 0-56). La distribución por sexos fue de 4 mujeres y 2 hombres. Todos los pacientes eran de origen español y de etnia caucásica. La mediana de HB al diagnóstico fue de 9.8 g/dL (rango: 6.6-13.7) con VCM normales/elevados y reticulocitos elevados. Los datos analíticos obtenidos de los pacientes se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Valores analíticos en los pacientes con déficit de PK.**

	Paciente1	Paciente2	Paciente3	Paciente4	Paciente5	Paciente6
HB (g/dL)	8.64	7.9	10.4	9.39	11.7	13.7
VCM fL	125	105	87.4	122	99.4	99
CHCM (g/dL)	31.4	34.2	34.2	33.7	33.3	33.6
ADE %	12.3	14.4	15.1	12.4	12.4	13.2
TCO	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
LDH	268	815	393	227	134	230
Haptoglobina	6	8	6	7	63	146
Hemopexina	60	24.2	65.4	60	101	88.5
Reticulocitos %	50	6.63	4.7	48.3	4.91	7.6
Piruvatoquinasa U/gr.Hb	1.6	1.76	0.6	0.9	1.26	1.9

**Conclusiones:** En nuestro estudio, el déficit de G6PDH se presentó en todos casos en pacientes varones, lo cual es esperable, ya que se trata de una patología ligada al cromosoma X. Diagnosticamos 3 pacientes de déficit de G6PDH, pero cabe destacar que este estudio se ha realizado de manera retrospectiva, y en el contexto de estudios de anemia generales, algunos con escasa información clínica, por lo que es muy posible que esta patología esté infradiagnosticada. Por otra parte, podemos decir que el déficit de PK fue la enzimopatía eritrocitaria más frecuente. No se observó anemia severa y el nivel de reticulocitos fue elevado en todos los casos, a pesar de presentar una actividad enzimática muy baja, hecho concordante con lo descrito en la literatura, en la que el nivel de actividad enzimática no se correlaciona con el grado de anemia o de hemólisis.

## PC-096

### VARIANTES DE HEMOGLOBINA

Azevedo A., Brás G., Oliveira A.C., Relvas L., Bernardo P., Cunha E., Oliveira J., Bento C., Magalhães M.T., Ribeiro M.L.

Centro Hospitalar de Coimbra

**Introducción:** Las variantes de hemoglobina, dependiendo de la ubicación y el tipo de cambio genético, pueden caracterizarse por cambios de solubilidad, fenotipo talasémico, anemia hemolítica por inestabilidad de la hemoglobina y erythrocytosis o anemia por hemoglobinas de alta o baja afinidad respectivamente. La cromografía líquida de alta presión (High performance liquid chromatography - HPLC) es la prueba de oro en el rastreo de variantes de hemoglobina, la cual puede ser complementada con el enfoque isoelectrico (IEF). Los estudios moleculares son esenciales para el diagnóstico de: 1) hemoglobinas inestables; 2) casos con cuadro clínico sugestivo de hemoglobinopatía variantes no clasificadas/no detectadas por HPLC o IEF y 3) consejo genético. Las variantes de hemoglobina más frecuentes en nuestra población son la Hemoglobina S, la Hemoglobina D y la Hemoglobina Lepore Baltimore

**Métodos:** Caracterizar el conjunto de variantes de hemoglobina menos frecuentes, detectadas en nuestro centro en los últimos 3 años por HPLC (variante II, Bio-Rad) y IEF. Hemos recogido datos en las consultas de hematología clínica, rastreo preconcepción o control de la diabetes. Posteriormente se procedió a la investigación de mutaciones por secuenciación de los genes de las cadenas globínicas alfa, beta y gamma. Se excluyeron del análisis las hemoglobinas más frecuentes (hemoglobinas S, D y Lepore).

**Resultados:** Se detectaron 67 casos de individuos con variantes de hemoglobina. Las principales características de las variantes de hemoglobina detectadas se encuentran representadas en la tabla 1.

**Conclusiones:** Ante la presencia de microcitosis y hipocromía sin evidencia de sideropenia que no presenten alteración en el HPLC/ IEF, es importante la realización de la secuenciación de los genes HBB e HBA. Como detecta os en nuestro estudio detectamos cerca de 30% de va-

riantes de Hb que no lo serían de otro modo; La poliglobulia es una causa frecuente de consulta em Hematología. Ante la exclusión de causas adquiridas como lo son los síndromes mieloproliferativas y causas secundarias de hipoxia, es importante plantear la posibilidad de un cuadro de hemoglobinas de alta afinidad. En nuestro estudio hemos detectado ~20% de estas variantes. Las variantes de hemoglobina pueden cursar de forma silenciosa, ocasionalmente apenas detectadas por la presencia de una banda anómala en el estudio de hemoglobina A1c. La investigación de variantes de hemoglobina debe realizarse en presencia de un cuadro clínico no aclarado de poliglobulia, cianosis, anemia, anemia hemolítica, hipocromía y microcitosis, estando indicada la caracterización molecular ante una fuerte sospecha clínica y analítica, con particular interés en los casos de rastreo preconcepción.

**Tabla 1: Las principales características de las variantes de hemoglobina identificadas.**

Tipo de Hb	Total de variantes	Perfil HPLC/ IEF		% variante (media)	Fenotipo	Total individuos (n=67)
		Con variante	Sin variante			
Baja afinidad	3	6	1	48,8	anemia	7
Alta afinidad	7	10	3	27,7	poliglobulia	13
Múltiple	1	0	1	NA	hipocromia / microcitosis	1
Inestable	4	0	5	NA	hemólisis	5
Sin alteraciones hematológicas (variantes β)	7	7	8	19,5	normal	15
Sin alteraciones hematológicas (variantes α)	3	3	2	15,5	normal / anemia ligera	5
Sin alteraciones hematológicas (variantes δ)	2	2	0	35,5	normal / hipocromia / microcitosis	2
Talasémicas α	4	11	4	30,8	hipocromia / microcitosis	15
Talasémicas β	2	4	0	31,5	hipocromia / microcitosis	4

IEF: Enfoque isoelectrico

HPLC: Cromatografía líquida de alta presión

## PC-097

### ERITROAFÉRESIS AUTOMATIZADA COMO PROFILAXIS DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AGUDO (ACVA) EN UN NIÑO DE 6 AÑOS CON DREPANOCITOSIS

Flores Ballester E., Lopez Rubio M., Vecilla C., Calviño E., Espinola A., Oyola J., Cintora M.J., Cabezas I., Saget M.C., Romero C., Pascual GT.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias

**Introducción:** La anemia falciforme es la hemoglobinopatía estructural más frecuente y de distribución mundial, debido a la migración desde áreas de alta prevalencia. Cursa con anemia hemolítica crónica, eventos vasooclusivos e infecciones. Tanto las formas homocigotas (SS) como las dobles heterocigotas Sβ<sup>0</sup> talasemia, tienen un alto riesgo de ACVA isquémico en los primeros 20 años de vida, pudiendo detectarse los pacientes de alto riesgo mediante doppler transcraneal (DTC), en cuyo caso está indicado un régimen transfusional para mantener una HbS<30%. Las transfusiones simples y exanguinotransfusiones manuales son técnicas sencillas, pero conllevan riesgo de aloinmunización y hemocromatosis secundaria, teniendo además el inconveniente de la larga duración del procedimiento. La eritroaféresis es un procedimiento automatizado que permite el recambio aislado de hematíes conservando el plasma del paciente, evitando la sobrecarga férrica y obteniendo una cifra de Hb S menor que con los procedimientos manuales. El inconveniente es que precisa un acceso venoso adecuado, equipos y personal especializado.

**Objetivos:** Valorar la respuesta a la transfusión crónica como profilaxis primaria de ACVA, así como comparar los parámetros tanto hematológicos como técnicos, obtenidos con exanguinotransfusión manual versus eritroaféresis automatizada.

**Métodos:** Se analizan los resultados de 5 procedimientos de exanguinotransfusión manual, comparándolos con 16 procedimientos de eritroaféresis realizados secuencialmente, en un niño de 6 años con velocidad aumentada del flujo sanguíneo de arteria cerebral media, estudiado por DTC, como profilaxis de ACVA. Las transfusiones de sangre se realizan valorando la compatibilidad con fenotipo eritrocitario extendido. Como accesos venosos se ha utilizado portacath unicameral de sa-

lida y vía periférica de retorno. Utilizamos uroquinasa previo al proceso y lavados periódicos con suero fisiológico, durante el proceso para evitar la obstrucción del sistema.

**Resultados:** Paciente de origen africano, diagnosticado de drepanocitosis-SS en cribado neonatal en 2009. Se realizan estudios seriados de DTC, objetivando en 2015 velocidades altas y Angio-Resonancia (ARM) con estenosis vascular cerebral. Se inicia régimen hipertransfusional mediante exanguinotransfusión parcial manual (5 procedimientos), seguido de eritroaféresis automatizada (Spectra Optia) completando 16 procedimientos. En la Tabla 1 se muestran los resultados comparativos de los dos procedimientos. La eritroaféresis resultó ventajosa en cuanto a la duración del procedimiento, con cifras de Hb S significativamente menores consiguiendo un mejor control de la cifra de Hb S durante todo el seguimiento. A los 9 meses de iniciada la eritroaféresis se normalizaron las pruebas de figura y en el momento actual el paciente no presenta sobrecarga férrica ni aloimmunización.

**Tabla 1. Resultados exanguinotransfusión manual versus eritroaféresis.**

	Nº procedimientos	Duración (horas)	Extracción (ml)	Transfusión (ml)	HbS pre (%)	HbS post (%)
<b>MANUAL</b>						
Mediana	5	7,5 (7,0-7,5)	490 (350-500)	250 (250-260)	45 (41-51)	31,8 (30-42)
<b>AFÉRESIS</b>						
Mediana	16	5,0 (4,5-5,5)	2411 (2215-2531)	2159 (2010-2294)	30,5 (27,9-36,2)	4,3 (3,8-5,8)
p		0,007	0,001	0,001	0,003	0,001

**Conclusiones:** La eritroaféresis automatizada es factible en niños de corta edad. En nuestro paciente ha resultado eficaz como profilaxis primaria de ACVA virviendo la estenosis vasculocerebral. La eritroaféresis consigue la cifra objetivo de Hb S <30%, sin aloimmunización ni sobrecarga férrica tras 12 meses de tratamiento. Los accesos venosos en estos procedimientos en pacientes pediátricos son muy importantes, pues son más pequeños y tienen más problemas de obstrucción. La elaboración de protocolos para el cuidado de la vía de acceso permite acortar la duración del procedimiento y optimizar el resultado.

**PC-098**

**CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DEL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA Y MUTACIONES GENÉTICAS EN BETA TALASEMIA. ESTUDIO DE 164 CASOS**

Boianelli Martín D.<sup>1</sup>, Blas López C.<sup>1</sup>, Alonso Domínguez J.M.<sup>1</sup>, Mata Serna R.<sup>1</sup>, Soto de Ozaeta C.<sup>1</sup>, De la Plaza Rodríguez R.<sup>1</sup>, Mínguez Mínguez D.<sup>1</sup>, García López A.<sup>1</sup>, Pérez Sáenz M.A.<sup>1</sup>, Velasco Rodríguez D.<sup>1</sup>, Prieto Pareja E.<sup>1</sup>, Velasco Valdazo A.<sup>2</sup>, Askari E.<sup>1</sup>, Pascual Martínez A.<sup>3</sup>, Morillo Giles D.<sup>4</sup>, Llamas Sillero P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IIS Fundación Jiménez Díaz, <sup>2</sup>Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles, <sup>3</sup>Hospital Infanta Elena. Valdemoro, <sup>4</sup>Hospital General de Villalba

**Introducción:** la gran variedad de mutaciones causantes de beta talasemia contribuye a que la secuenciación automática se utilice habitualmente en su diagnóstico genético. Sin embargo, el hecho de que exista un pequeño número de mutaciones recurrentes en cada grupo de población permite diseñar técnicas de diagnóstico dirigido.

**Objetivos:** estudiar retrospectivamente, en pacientes con diagnóstico genético de beta talasemia, si existe alguna asociación entre valores del laboratorio de hematología y la presencia de una mutación concreta o de un tipo de mutación.

**Métodos:** se estudiaron los pacientes con una mutación de beta talasemia diagnosticada en nuestro laboratorio por secuenciación automática desde enero de 2014 a diciembre de 2016. Descartados los pacientes menores de 12 años y los ferropénicos, se recogieron los valores de hemoglobina, número de hematías, VCM, HCM, CHCM, hematocrito y amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) (Advia 2120, Siemens), así como la hemoglobina F, A2 y A obtenida con un equipo de HPLC G7 (Tosoh Laboratories) en un total de 164 pacientes. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS versión 23. Se analizó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se analizó la diferencia de medias de las variables en la mutación de interés frente al resto de pacientes mediante un test T de student con un nivel de con-

fianza del 95% (significativo p<0.05). En los casos con diferencias significativas en alguna de las variables analizadas, se desarrolló un método de predicción a partir de un punto de corte con curvas ROC para inferir qué mutación o tipo de la misma es más probable que presente un paciente a partir de su analítica

**Resultados:** De los 164 pacientes, 36 (21,95%) procedían de fuera de Europa, y 16 (9,75%) de Europa del Este. Las mutaciones más frecuentes fueron codón 39 CàT (52 pacientes -31,7%-), la IVS I 110 GàA (18 -10,97%), IVS-I GàA (16-9,75%-) y codón 5 (-CT) (10 -6,1%-). Se encontraron diferencias significativas en los valores de VCM entre la mutación cd 39 CàT frente a las demás, pero no con suficiente validez para un uso predictivo, así como entre mutaciones beta+ y beta0 en la ADE y HbA<sub>2</sub> para establecer puntos de corte de 14.75% y 5.55% respectivamente, a partir de los cuales se podría predecir con un valor predictivo positivo (VPP) de 93.55% la presencia de una mutación beta0.

**Conclusiones:** Hemos podido encontrar unos puntos de corte de ADE 14,75 y Hb A2 5,5% que, presentándose simultáneamente, permiten inferir la presencia de una mutación beta 0 en un 93,55% de los casos. Esto puede contribuir a realizar una búsqueda de la mutación beta 0 más frecuente con un método directo.

**PC-099**

**EXPERIENCIA EN LA DETECCIÓN DE ERITROCITOSIS CONGÉNITA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON (ABRIL DE 2015 A ABRIL DE 2017)**

Blanco Álvarez A., Altimiras Vasco L., Arenas Santos P., Beneitez Pastor D., Tazón Vega B., Roué G., Ortega Blanco M., Fox L.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron

**Introducción:** La eritrocitosis se define por el incremento absoluto de la masa eritrocitaria. La causa de la poliglobulia puede ser intrínseco por un problema de la médula ósea, o bien extrínseco, no debido a la eritropoyesis. A su vez puede ser adquirido o por un defecto genético. El objetivo del estudio fue diagnosticar pacientes con eritrocitosis congénita cuya sospecha inicial es de neoplasia hematológica o causa secundaria.

**Métodos:** La cohorte a estudio fueron pacientes con presencia de poliglobulia aislada menores de 50 años que llegaron a la Unidad de Genética Molecular Hematológica del Hospital Universitario Vall d'Hebron desde abril de 2015 a abril de 2017 para estudio de las mutaciones del gen JAK2 por sospecha de neoplasia mieloproliferativa. Se estudiaron las mutaciones V617F y el exón 12 del gen JAK2 como causa principal de Policitemia Vera. A los pacientes que no presentaron mutaciones en JAK2 se amplió el estudio a los genes más frecuentemente implicados en eritrocitosis congénita, los genes de las hemoglobinopatías (HBB, HBA1 y HBA2), el gen de receptor de eritropoyetina (EPOR) y el gen supresor de tumor von Hippel-Lindau (VHL). El estudio de JAK2 V617F se realizó mediante reactivo comercial Ipsogen MutaQuant Kit de Qiagen. El resto de genes fueron estudiados por secuenciación Sanger. Se excluyeron los pacientes en los que la eritrocitosis podía estar claramente relacionada a causas secundarias como por ejemplo pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, pacientes fumadores importantes y aquellos en los que se demostró posterior normalización de la cifra de hemoglobina.

**Resultados:** Desde abril 2015 a abril 2017 llegaron a la Unidad para el estudio de mutaciones del gen JAK2 264 muestras por eritrocitosis, de ellas un 25,76% presentaban poliglobulia aislada de los cuales un 83,82% eran menores de 50 años. Se detectaron 4 pacientes con la mutación de JAK2 V617F, ninguna de ella en los menores de 50 años. No se detectaron mutaciones en el exón 12 del JAK2. Los genes de las hemoglobinopatías mostraron ser los genes con mayor frecuencia implicados en eritrocitosis en nuestra serie. De los 42 pacientes con poliglobulia menores de 50 años sin causa secundaria, se detectaron un 7,14% de portadores de hemoglobinopatía de cadena beta, descritas como causantes de eritrocitosis. No presentando la mayoría alteraciones de el estudio bioquímico de las hemoglobinas.

**Conclusiones:** Los pacientes con poliglobulia menores de 50 años en los que se haya descartado causas secundarias y neoplasia mieloproliferativa, deberían considerarse para el diagnóstico de eritrocitosis congénita. Basándonos en nuestros resultados el estudio de los genes de las hemoglobinopatías sería mandatorio, independientemente del estudio convencional de las hemoglobinas. El estudio del resto de genes implicados en eritrocitosis congénita debería orientarse según los datos clínicos y biológicos del paciente.

**PC-100****DETECCIÓN PRECOZ DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN "GESTANTES DE RIESGO"**

Fernández Fernández M.T., Noya Pereira M.S., García Iglesias L., Salido Toimil F., Lorenzo Pérez M., Martínez Señaris D., López Fernández M.F.

*Servicio Hematología-Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)*

**Introducción:** La incidencia de las hemoglobinopatías en nuestro medio se ha incrementado como consecuencia de la inmigración de áreas geográficas en las que tienen alta prevalencia. Dada la repercusión clínica de algunas hemoglobinopatías es importante la existencia de un programa de detección precoz.

**Métodos:** En el área sanitaria de A Coruña, de manera multidisciplinar con Médicos de Primaria y Obstetras, en el año 2013 se puso en marcha un programa de detección precoz de hemoglobinopatías en gestantes <12 semanas de gestación, de áreas geográficas de alta prevalencia de las mismas (África, Latinoamérica, India, Paquistán, Extremo Oriente, Oriente Medio). Se realiza un Estudio de Hemoglobinas (electroforesis capilar Capylaris 2 Sebia), con el objetivo de identificar precozmente hemoglobinopatías, realizar consejo genético y diagnóstico prenatal en caso de mutaciones en ambos progenitores. Hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo entre los años 2013-2016, con el objetivo de analizar la importancia de este programa de detección precoz.

**Resultados:** Durante los cuatro años (2013-2016) se han realizado 1007 Estudios de Hemoglobinas en gestantes de alto riesgo de hemoglobinopatías, detectándose 62 gestantes portadoras, procedentes de África (56%), Latinoamérica (35%), India (6%), Extremo oriente (3%); con identificación de a-Talasemia del 3.7 (31%), b-Talasemia por mutación codón 39 (34%), Rasgo Falciforme (30%), HbC (3%), HbD (2%). Doce gestantes (19%) presentaban parejas con hemoglobinopatías en estado de portador, se procedió a la realización del consejo genético; 5 parejas (41%) accedieron al diagnóstico prenatal, la mayoría con biopsia corial (88%) y el resto amniocentesis; el estudio genético fetal tuvo como resultado 1 interrupción voluntaria del embarazo por feto afecto (homocigoto) (20%); en 2 embarazos los fetos fueron normales (40%) y los 2 casos restantes resultaron portadores heterocigotos (40%).

**Conclusiones:** Un programa de detección de hemoglobinopatías en gestantes de áreas geográficas de alta prevalencia de las mismas, con un coste <11€/estudio, permite su identificación precoz, el estudio familiar y de la pareja; y si procede, realizar consejo genético y diagnóstico prenatal, con el objetivo de plantear la prevención de hemoglobinopatías con importante repercusión clínica.

**PC-101****MUJER CON ANEMIA SIDEROBLÁSTICA CONGÉNITA POR MUTACIÓN DE ALAS2 HETEROCIGOTA**

Arzuaga Méndez J.<sup>1</sup>, Morán Jiménez M.J.<sup>2</sup>, Moreno Carralero A.I.<sup>2</sup>, Horta Herrera S.<sup>2</sup>, Méndez M.<sup>2</sup>, Posada L.<sup>1</sup>, Gómez Pérez C.<sup>1</sup>, Martín X.<sup>1</sup>, Erkiaga S.<sup>1</sup>, Arrabalaga B.<sup>1</sup>, García Ruiz J.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia., <sup>2</sup>Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid

Las Anemias Sideroblásticas (AS) componen un grupo de anemias asociadas a trastornos de la síntesis del grupo Hem en las mitocondrias. La causa más frecuente es el Sd. Mielodisplásico con Sideroblastos en Anillo (SMD-SA), que se caracteriza por una proliferación clonal de las células hemopoyéticas asociada a mutaciones adquiridas en el gen SF3B1, pero existen otras causas tanto adquiridas como congénitas que pueden causar AS. Las AS congénitas son enfermedades raras, la forma más frecuente se observa en varones, en relación a mutaciones del gen ALAS2 (Xp11.21), que se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X. El objetivo de esta Comunicación es describir un caso de anemia sideroblástica de larga duración y difícil diagnóstico. Mujer de 20 años que comenzó seguimiento en Consultas de Eritropatología del Hospital de Cruces en 1989 por una anemia macrocítica (Hb 11 gr/dl VCM 108 fl) asociada a sobrecarga férrica, sin datos de hemolisis, esplenomegalia ni otra clínica acompañante. Se realizó aspirado de médula ósea en el que se observaron un 20% de sideroblastos en anillo y rasgos disritropoyéticos. Desde entonces la anemia presenta evolución lenta pero progresiva (2017: Hb 8.5 gr/dl VCM110 fl). No respuesta al tratamiento con pirido-

xina. En 2016 se realizó estudio de mutaciones del gen SF3B1, resultando negativo. Ante la sospecha de una AS congénita se estudió en un Panel de genes de anemia congénitas, mediante New Generation Sequencing (NGS) y se encontró en el gen ALAS2 la variante c.1094A>G(p. Tyr365Cys) en heterocigosis. Esta variante había sido previamente descrita como causante de anemia disritropoyética macrocítica ligada a X. La AS por mutaciones en ALAS2 se comporta como una enfermedad ligada a X recesiva, en el caso de nuestra paciente, al ser heterocigota para la mutación, no debería presentar la enfermedad. Por este motivo se continuó el estudio realizando análisis de metilación del gen del receptor de andrógenos humano (HUMARA) para establecer el patrón de inactivación de cromosomas X de la paciente. Este estudio puso de manifiesto una inactivación altamente sesgada del cromosoma X, 95:5 a favor de la variante mutada, lo que ratifica el diagnóstico de Anemia Sideroblástica congénita por mutación del gen ALAS2. Estudio familiar: hijo sano no portador de la mutación en ALAS2: hija portadora heterocigota de la mutación en ALAS2 con inactivación al azar del cromosoma X (53:47) y niveles normales de Hb. Este caso describe a una mujer que presenta de forma sintomática una enfermedad recesiva ligada al Cr. X por una inactivación sesgada de los mismos.

**PC-102****ANEMIA FERROPENICA**

Ibáñez Espacio F.<sup>1</sup>, Caceres Hernandez S.<sup>1</sup>, Arcos Carmona M.J.<sup>1</sup>, Suarez Varela S.<sup>1</sup>, Casas Aviles I.<sup>2</sup>, Francisco De Asis Perez L.<sup>1</sup>, Cardesa R.<sup>1</sup>, Martin Mateos M.L.<sup>1</sup>, Carnicero Gonzalez F.<sup>1</sup>, Bermejo Vega N.<sup>1</sup>, Cabrera S.C.<sup>1</sup>, Bañas Llanos M.H., Prieto Gonzalez J.<sup>2</sup>, Bergua Burgués J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital San Pedro De Alcántara, <sup>2</sup>Hospital San Pedro De Alcantara

**Introducción:** El descubrimiento de los mecanismos moleculares de absorción, liberación de hierro celular y su homeostasis ha avanzado mucho en los últimos años. Se han identificado nuevas proteínas (hepcidina, HFE, TFR2, ferroportina) que juegan un papel básico en la regulación del hierro y alteraciones genéticas que justifican anemia por déficit de hierro como es el caso de la mutación del Gen TMPRSS6 que se asocia a anemia por deficiencia de hierro refractario al hierro (IRIDA).

**Métodos:** Descripción de un caso clínico.

**Resultados:** Mujer 42 años con anemia microcítica e hipocromía. No exteriorización de sangrado, ciclos cortos sin sangrado abundante. La analítica muestra hierro (Fe) sérico bajo, ferritina baja e índice de saturación de transferrina baja (IST), negativo para hemoglobinopatías, no evidencia de patología inflamatoria crónica, estudio digestivo negativo para pérdidas (gastroscopia, colonoscopia, capsula endoscópica, gammagrafía con hematíes marcados, Test HP). Se detecta HLA compatible con celiaquía y se retira el gluten de la dieta sin conseguir mejoría ni recuperación de cifras no pudiendo ser confirmada Celiaquía (ausencia de clínica y biopsia negativa). El estudio ginecológico mostró miomas y se extirparon para profilaxis de sangrado. El estudio medular presentó disritropoyesis sin criterios de SMD y ausencia de depósitos de hierro. Tras transfusiones y un curso de administración de suplementos de Fe, los síntomas mejoraron levemente hasta 2 meses después donde recayó. Buena tolerancia a Fe oral. La ferritina e IST permanecían bajos con lo que se inicia tratamiento con Fe endovenoso y experimentaron una subida de la Hb hasta 10g/L con la normalización de la VCM. El IST y la ferritina se normalizaron. Se reinició tratamiento con Fe oral, tras 6 meses recayó iniciándose entonces administración de Fe IV de forma regular. Ampliamos el estudio a hepcidina que estaba elevada y se solicitó estudio de enfermedades del metabolismo del hierro detectándose mutación heterocigota del gen TMPRSS6. IRIDA es autosómica recesiva causada por mutación del gen proteasa 6 serina de membrana (TMPRSS6) que codifica la matriptasa 2 (MT2); una proteasa esencial para la regulación a la baja de la hepcidina. La mutación MT2 produce una disminución de la actividad de MT2 en hepatocitos y aumenta la hepcidina dando una disminución de la absorción del hierro intestinal y hepcidina inapropiadamente alta o normal para la anemia. Se han descrito más de 30 mutaciones de dicho gen. Encontramos la variante del Gen TMPRSS6: NM\_153609:3:c.[15C>T];[=].NP\_705837.1:p.[(Phe=)]; [(=)] y NM\_153609:3:c.[1224-18G>T]; [(=)] que se describen con relevancia clínica y/o consecuencias fenotípicas desconocidas descritas en las bases de datos rs115270691 y rs9610642 respectivamente.

**Conclusiones:** La anemia por déficit de Fe es común sin embargo la prevalencia de IRIDA es desconocida. Alrededor de 50 casos hay descritos en la literatura. El diagnóstico es por exclusión y fracaso en la respuesta al tratamiento con hierro oral y de confirmación por presencia de hepcidina elevada y presencia de mutaciones del Gen Tmprss6. Los individuos con IRIDA típicamente no responden al tratamiento con hierro oral, pero pueden responder parcialmente a la administración parenteral de hierro.

**PC-103**

**ESTUDIO DEL CONTROL METABÓLICO EN PRESENCIA DE ANEMIA FERROPÉNICA: ¿INTERFIERE EN LOS RESULTADOS DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA?**

Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Morales Indiano C.<sup>1</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>1</sup>, Sala Sanjaume A.<sup>1</sup>, Nieto Moragas J.<sup>1</sup>, Orna Montero E.<sup>2</sup>, Navarro Ferrando T.<sup>2</sup>, Juncà Piera J.<sup>2</sup>, Dueñas Márquez A.<sup>1</sup>, Lema Puñal T.<sup>1</sup>, Llopis Díaz M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català de la Salut), <sup>2</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català d'Oncologia)

**Introducción:** La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es el producto de una reacción lenta no enzimática e irreversible que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas. Presenta una correlación positiva con las concentraciones de glucosa sérica i la vida media de los eritrocitos, de tal manera que tiene una clara utilidad en el control diabético. Sin embargo, se han documentado casos de pacientes con anemia ferropénica, sin historial de diabetes, con valores elevados de HbA1c.

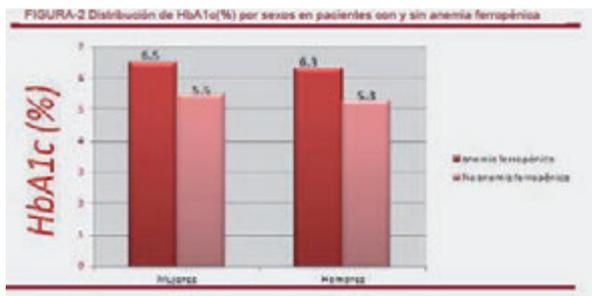


Figura 1.

**Objetivos:** Valorar la influencia de parámetros como hemoglobina y ferritina en los valores plasmáticos de HbA1c de pacientes adultos no diabéticos, de cara a consensuar un posicionamiento entorno a la utilidad de este parámetro en presencia de anemia ferropénica (AF).

**Métodos:** Estudio transversal retrospectivo en el que se estudiaron simultáneamente 70 pacientes de ambos sexos con AF y 70 individuos sanos también de ambos sexos como grupo control. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con algún trastorno en el metabolismo de la glucosa; pacientes con insuficiencia renal crónica; pacientes con hepatopatía crónica; pacientes con cualquier entidad que supusiera una reducción en el tiempo de vida media de los eritrocitos. Se obtuvieron de todos ellos datos referentes al metabolismo del hierro, hemograma completo, valores de HbA1c i niveles de glucosa basal.

Tabla 1.

	Mujeres (n=75)		Hombres (n=65)		Total (n=140)	
	AF	No AF	AF	No AF	AF	No AF
Edad (años)	58.5±8.5	58.4±8.1	57.8±9.1	59.0±7.8	58.2±9.5	58.7±8.3
HbA1c (%)	6.5±1.53*	5.5±0.42	6.3±1.05*	5.3±0.85	6.4±1.4*	5.4±0.9
Glucosa basal (mg/dL)	95.6±14.6	94.8±13.8	91.4±12.5	92.3±13.1	93.9±12.5	93.55±12.8

AF: anemia ferropénica  
Los valores de HbA1c son significativamente más elevados en sujetos con anemia ferropénica. Los valores con (\*) son estadísticamente significativos (P<0.05).

**Resultados:** En la Figura 1 se muestran las características de los sujetos participantes en el estudio: destaca que los sujetos con AF presentan valores significativamente más elevados de HbA1c. En la Figura 2 se representa en un diagrama de barras la distribución de HbA1c por sexos en pacientes con y sin AF, en la que destaca los valores de HbA1c superiores en pacientes con AF en ambos sexos.

**Conclusiones:** La anemia ferropénica, con alta prevalencia en nuestro entorno, es uno de los múltiples factores que puede interferir la correcta interpretación de los valores de HbA1c, llevando a una sobreestimación de este parámetro. En estos casos se debería pensar en formas alternativas de monitorización, al menos hasta que el tratamiento de la ferropenia se hubiera resuelto satisfactoriamente.

**PC-104**

**¿ES REALMENTE ÚTIL LA NUEVA CLASIFICACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE POLICITEMIA VERA? EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Pérez Ortiz L., Rodríguez Vega M.R., Gonzálvez Hernández J.A., Acosta Fleitas C., González Pinedo L., Saez Salinas A., Gómez Casares M.T., Lemes Castellano A., Fiallo Suarez D.V., Molero Labarta T.

HUGC Dr. Negrín

**Introducción:** La poliglobulia se define como un aumento de la masa eritrocitaria. Entre sus causas destaca la policitemia vera (PV), trastorno mieloproliferativo crónico. La enfermedad se desarrolla como resultado de la proliferación neoplásica de un clon mutado proveniente de una célula madre pluripotencial de la médula ósea, produciéndose, asimismo, un incremento en la producción de leucocitos y plaquetas. El objetivo de este trabajo es comprobar la incidencia de PV en pacientes con poliglobulia; comparando los nuevos criterios (WHO 2016) con los antiguos criterios (WHO 2007) y analizar sus repercusiones.

**Métodos:** Se revisaron las historias de todos los pacientes registrados en nuestra base de datos afectos de poliglobulia en los últimos 10 años (2007-2017), recogiendo los resultados analíticos utilizados para el diagnóstico diferencial de las mismas (hematocrito, hemoglobina, eritropoyetina, biopsia MO, mutaciones genéticas).

**Resultados:** Se estudiaron un total de 92 pacientes con diagnóstico de poliglobulia, en los que se calcularon las medias de hemoglobina (17,56g/dL) y hematocrito (51.66%). La edad media de los pacientes afectos de poliglobulia fue de 47 años, existiendo un claro predominio en el sexo masculino (90,3%). Por otro lado la edad media de los pacientes afectos de PV fue de 60 años, de los cuales un 80% de pacientes, eran varones. Se calculó el rango de cada uno de estos valores para obtener la dispersión de los mismos, obteniendo los siguientes resultados: Hb(16-20,8); Hcto(30,24-63,5). A continuación se hizo una agrupación de datos por sexos. En aquellos pacientes varones con poliglobulia la media de Hb y Hcto fueron respectivamente de 17,55g/dL y 51,6%; con los siguientes rangos: Hb(16,5-20,8), Hcto (30,24-63,5). En las pacientes de sexo femenino la media de Hb y Hcto fue de 17,33g/dL y 52,6%; siendo los rangos de Hb(16-19,4) y Hcto(48,2-61,2). Sólo un 8,4% de los varones con poliglobulia fueron diagnosticados de PV, frente a un 11% en el caso de las mujeres. Finalmente se revisó el diagnóstico de los pacientes afectos de PV, observándose que únicamente un 66% de los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de la antigua clasificación, frente a un 100% según la nueva clasificación. Concluimos, por tanto, que un alto porcentaje (33%) de pacientes con PV no habrían sido diagnosticados sin la reciente actualización.

**Conclusiones:** La PV es un SMPC de etiología desconocida con baja incidencia, que se ha de sospechar, y descartar, ante la presencia de poliglobulia. La actualización de los nuevos criterios para el diagnóstico de PV, son imprescindibles para evitar el infradiagnóstico, además de para poder iniciar su tratamiento precoz y evitar la aparición de cuadros trombohemorrágicos y su transformación en LMA, fundamentalmente.

**PC-105**

**HEMOGLOBINA MONCLOA UNA NUEVA VARIANTE DE HEMOGLOBINA QUE INTERFIERE EN LA CUANTIFICACIÓN DE LA HB A1C**

Ropero Gradilla P.<sup>1</sup>, Torrejón M.J.<sup>2</sup>, Ortíz Cabrera N.V.<sup>2</sup>, Nieto J.M.<sup>1</sup>, González Fernando A.<sup>1</sup>, Villegas A.<sup>1</sup>, Martínez Rafael B.<sup>1</sup>, Bobes A.<sup>1</sup>, Trelles R.<sup>1</sup>, Vicente M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia., <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Análisis Clínicos

**Introducción:** Las hemoglobinopatías estructurales constituyen una de las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo. La mayoría son clínicamente silentes y su identificación puede ser de forma casual durante el screening neonatal, estudios poblacionales y actualmente durante la cuantificación de la hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>). La HbA<sub>1c</sub> es ampliamente aceptada como el marcador más fiable para el seguimiento de control de la glucosa a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus. El método más utilizado para su determinación es la cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico (HPLC) y una inspección cuidadosa del cromatograma 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 HbA<sub>1c</sub> 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 una nueva variante de la hemoglobina denominada Hb Moncloa, la cual fue detectada durante un control de glicemia en una una mujer rumana de 45 años de edad.

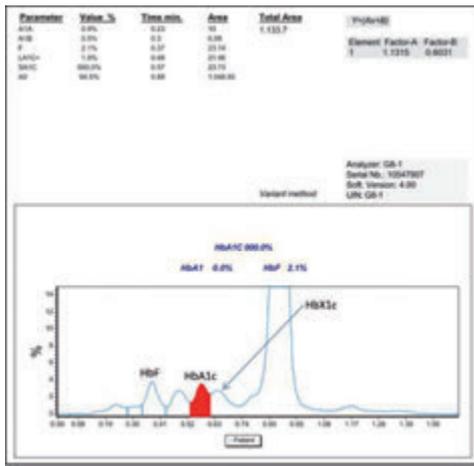


Figura 1.

**Métodos y Resultados:** Cromatograma obtenido en la cuantificación de la Hb A1c por HPLC de intercambio iónico (Tosoh G8) (Figura 1). El recuento de células sanguíneas del paciente no fue notable (Hb 14,4 g/dL, VCM 89,5 fL, HCM 29,3 pg y RDW 13,6%). Estudio de hemoglobinas mediante Electroforesis capilar (Sebia Capillarys Flex) y HPLC de intercambio iónico (Variant de Bio-Rad) (Figura 2). La caracterización molecular del gen β mediante secuenciación automática mostró una nueva mutación en el codón 80 del exón 2 en el estado heterocigótico [β80 (EF4) Asn>Ser; HBB: c.242A>G].

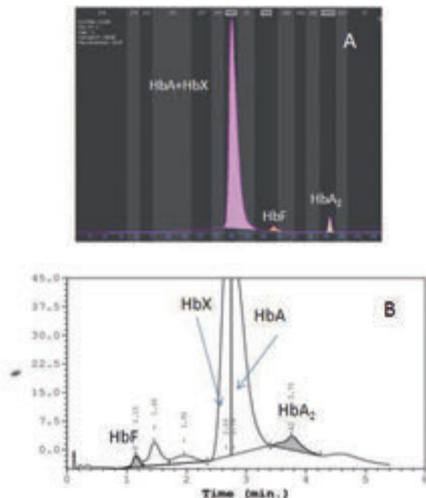


Figura 1.

**Conclusiones:** Hb Moncloa es el primer cambio descrito en la segunda base de este codón 80 (AAC>AGC) y la quinta variante de hemoglobina descrita en la posición 80 del gen β globina. Al igual que las otras variantes descritas anteriormente, desde el punto de vista hematológico, es silente. La importancia de conocer su existencia probable se deba a la interferencia durante la monitorización del control a largo plazo de la glucosa por HPLC (Tosoh G8) porque aunque esta variante coeluye con HbA0, la Hb Moncloa glicosilada se resuelve de HbA1c, impidiendo la estimación de HbA1c. Por lo tanto, cuando la Hb Moncloa está presente, esta técnica no es la más apropiada para cuantificar la HbA1c y controlar el control glicémico. En estos casos, puede ser útil elegir un método alternativo, tal como cromatografía de afinidad, un ensayo inmunológico o LC-MS/MS. Cuando no hay correlación entre la condición clínica, el estado glicémico y la hemoglobina glicosilada del paciente, el cromatograma de HbA1c debe ser cuidadosamente revisado para detectar la posible presencia de variantes que causan una interferencia de medición.

**PC-106**

**EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE LA ALFA TALASEMIA DELECCIÓN. ANÁLISIS DE 174 CASOS**

Velasco Rodríguez D., Blas C., Alonso Domínguez J.M., Soto C., Llamas P. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** La α-talasemia es la alteración monogénica más frecuente en el mundo. La gran mayoría se produce por la delección de uno o varios genes que codifican las cadenas de α-globina. Aunque para su diagnóstico es imprescindible el estudio molecular, dichas técnicas no están disponibles en todos los centros y habitualmente se tardan varios días en tener los resultados. Para un diagnóstico de presunción pueden ser útiles parámetros del hemograma, ya que se ha visto mayor microcitosis e hipocromía a medida que aumenta el número de genes alfa delecionados (Villegas et al., 1998).

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los parámetros del hemograma (número total de hematíes, hemoglobina, VCM, HCM, CHCM, ADE) de todos los casos de alfa talasemia delección diagnosticados en la Fundación Jiménez Díaz entre abril 2012 y mayo 2017 (n=174). El hemograma de todos los casos se realizó en un analizador ADVIA 2120 (Siemens®). Los niveles de Hb A<sub>2</sub> y Hb F, determinados por HPLC, fueron normales en todos ellos. En todos ellos se realizó estudio molecular mediante GAP-PCR de las delecciones —SEA, —FIL, —MED, -α<sup>20.5</sup>, -α<sup>3.7</sup> y -α<sup>4.2</sup>. Los casos con ferropenia asociada (ferritina <20ng/ml y/o IST <18%) no fueron incluidos en el análisis, y tampoco se incluyeron los casos con edad ≤2 años. Ningún paciente había recibido transfusión en los 3 meses anteriores. No se incluyeron pacientes con α-talasemia asociada a otra hemoglobinopatía. El estudio estadístico que se llevó a cabo fue: t de Student para comparar las medias de los parámetros y curva ROC de todas las poblaciones.

Tabla 1. Parámetros del hemograma en los diferentes subgrupos.

	Subgrupos por edad y sexo	-α/αα	-α/-α	-/-αα	-/-α
Hematíes (x10 <sup>9</sup> /L)	Male	5.9 ± 0.49	6.1 ± 0.35	6.5 ± 0.43	6.6 ± 0.84
	Female	5.2 ± 0.44	5.3 ± 0.50	5.6 ± 0.46	5.8 ± 0.65
	Children 3-16 years	5.4 ± 0.25	5.7 ± 0.15	6.4 ± 0.57	5.2
	Children <2 years	5.5 ± 0.53		5.9 ± 0.70	
Hb (g/L)	Male	14.9 ± 1.22	14.1 ± 1.15	14.3 ± 1.00	9.8 ± 0.28
	Female	13.2 ± 0.91	12.1 ± 0.80	11.8 ± 0.73	9.4 ± 0.14
	Children 3-16 years	12.8 ± 0.64	11.5 ± 0.54	12.6 ± 1.46	9.2
	Children <2 years	12.3 ± 1.11		11.3 ± 0.84	
VCM (fL)	Male	79.3 ± 2.94	74.3 ± 2.85	67.9 ± 2.12	60.4 ± 8.34
	Female	78 ± 2.85	73.5 ± 2.93	68.8 ± 3.74	64.2 ± 5.94
	Children 3-16 years	74.5 ± 3.82	65 ± 3.79	62.4 ± 4.19	67.7
	Children <2 years	71.7 ± 4.35		60.5 ± 4.95	
HCM (pg)	Male	25.7 ± 1.81	23 ± 0.95	22.1 ± 1.04	15 ± 1.41
	Female	25.2 ± 1.37	23 ± 1.08	21.1 ± 1.05	16.3 ± 1.89
	Children 3-16 years	23.9 ± 1.45	20.1 ± 0.98	19.8 ± 0.67	17.7
	Children <2 years	22.6 ± 1.29		19.4 ± 0.92	
CHCM (g/L)	Male	32.4 ± 1.86	31 ± 1.12	32.2 ± 2.26	25 ± 1.06
	Female	32.3 ± 1.39	31.2 ± 1.20	30.7 ± 1.12	25.4 ± 1.74
	Children 3-16 years	32.1 ± 1.10	30.9 ± 0.59	31.7 ± 1.06	26.2
	Children <2 years	31.6 ± 1.35		32 ± 1.06	
ADE (%)	Male	13.52 ± 0.84	14.63 ± 1.14	14.9 ± 1.48	22.2 ± 1.63
	Female	13.86 ± 0.78	14.82 ± 1.15	16 ± 2.27	22.9 ± 2.18
	Children 3-16 years	14.33 ± 1.05	14.62 ± 0.47	14.8 ± 0.33	22.8
	Children <2 years	13 ± 0.92		17.15 ± 0.85	

**Resultados:** Se observaron 91 casos con pérdida de 1 gen α (α<sup>+</sup> talasemia heterocigota) (-α/αα): 90 con -α<sup>3.7</sup> y 1 con -α<sup>4.2</sup>. Hubo 76 casos con pérdida de 2 genes α: 39 α<sup>+</sup> talasemia homocigota (-α/-α) [36 con -α<sup>3.7</sup>/-α<sup>3.7</sup>, 2 con

$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$  y 1 con  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$  y 34  $\alpha^0$  talasemia heterocigota ( $-/\alpha\alpha$ ) [20 —  
SEA/ $\alpha\alpha$  y 14 —<sup>FIL</sup>/ $\alpha\alpha$ ]. Además, en 9 casos se observó pérdida de 3 genes  $\alpha$   
o enfermedad de la Hb H: 5 —<sup>SEA</sup>/ $-\alpha^{3.7}$  y 4 —<sup>FIL</sup>/ $-\alpha^{3.7}$ . Los parámetros del  
hemograma según el número de genes alfa delecionados se resumen en  
la tabla 1. Se observaron diferencias estadísticamente significativas  
( $p < 0.05$ ) en todos los parámetros entre portadores de  $\alpha^0$ -talasemia y aque-  
llos con  $\geq 2$  genes alfa delecionados. El área bajo la curva de HCM para  
diferenciar entre pérdida de 1 gen alfa vs pérdida de 2 o más genes alfa  
fue de 0.900, siendo el mejor punto de corte 23.15 (S=86%, E=86%).

**Conclusiones:** En un paciente con microcitosis no ferropénica y niveles  
normales de Hb A<sub>2</sub> y Hb F, la presencia de una HCM < 23.15 pg obliga a  
descartar la deleción de al menos 2 genes alfa, lo cual tiene gran trascen-  
dencia en el consejo genético. En este contexto clínico, si el ADE  $\geq 20\%$   
y HCM < 19 pg el diagnóstico más probable es Enfermedad de la Hb H.  
Estos resultados deberán ser validados de forma prospectiva en series  
más amplias.

**PC-107**

**ELEVACIÓN DEL ÁCIDO METILMALÓNICO SIN AUMENTO DE LA HOMOCISTEÍNA EN  
SUERO ES UN SIGNO DE TRATAMIENTO INADECUADO DEL DÉFICIT DE VITAMINA B12**

Remacha Angel F., Serra M., Zapico E., Sardà M.P., Queraltò Josep M.,  
Remacha J., Payán S., Sánchez García J., Criado V.

Hospital de Sant Pau

**Introducción:** Los marcadores metabólicos, ácido metilmalónico (AMM)  
y homocisteína (HCY), permiten demostrar la presencia de un déficit de  
cobalamina (Cbl, vitamina B12) (1) diferencian los casos con déficit real  
de los casos con niveles bajos de vitamina B12 sin déficit. En la práctica,  
la determinación de Hcy está automatizada, es sencilla y está disponible  
en muchos laboratorios; en cambio, la del AMM es más complicada y  
se circunscribe a algunos laboratorios (1,2). Dada la buena concordancia  
entre los valores de ambos metabólicos (2), muchos laboratorios utilizan  
rutinariamente la determinación de la Hcy en el estudio del déficit de  
Cbl. Sin embargo, se ha reportado que en un 26,5% de los pacientes con  
déficit de Cbl los niveles de Hcy eran normales, mientras que los de  
AMM estaban elevados (2).

**Objetivos:** Evaluar las características de los pacientes con vitamina B12  
sérica baja, HCY normal y AMM elevado.

**Métodos:** De forma prospectiva, durante 18 meses consecutivos, se de-  
terminó la HCY en suero a todos los casos con vitamina B12 baja (B12  
sérica < 150 pmol/l) y con parámetros fólicos normales. A todos en los  
que la HCY sérica era < 17 μmol/l, se les determinó en la misma muestra,  
la concentración de AMM. La vitamina B12, el folato sérico, el folato  
eritrocitario y la HCY se determinaron mediante métodos comerciales  
automatizados. Se consideró hiperHCY cuando su nivel sérico era  
> 17 μmol/l. El AMM se determinó mediante espectrometría de masas y  
se consideró una elevación de AMM si el nivel era > 0,4 nmol/l.

**Resultados:** Un total de 237 casos tuvieron niveles bajos de B12 con ni-  
veles de HCY < 17 μmol/l. En 27 (11,4%) el AMM no pudo ser determi-  
nado. En el resto, los niveles de AMM fueron normales en 147 pacientes  
(70%). En cambio, en 63 (30%) el AMM estaba elevado, incluyendo 25  
casos (12%) con niveles > 0,8 nmol/l. Al estudiar las características clínicas  
de estos casos, se observó que en 48 de los 63 (76%) había datos tera-  
péuticos disponibles. De los 48, 40 habían recibido tratamiento inapropi-  
ado para su déficit de Cbl (83,3%). Destacando que el 40% habían  
recibido tratamiento con folato y 5 (10,5%) sin tratamiento previo con  
Cbl. Sólo 3 pacientes (6,25%) habían sido tratados con una dosis ade-  
cuada de Cbl.

**Conclusiones:** El AMM estuvo elevado en un 30% de los pacientes con  
nivel bajo de B12 y HCY normal. La mayoría estaban recibiendo un tra-  
tamiento erróneo (83%), un 40% recibían sólo folato. Como consecuen-  
cia los niveles de HCY eran normales, pero elevados los de AMM. Es  
decir, el déficit de Cbl estaba enmascarado y puede deteriorarse cuando  
al tratamiento con folato no se añade Cbl.

**Referencias**

- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014;166: 496-513.
- Remacha AF, Sardà MP, Canals C, et al. Role of serum holotranscobalamin (holoTC) in the diagnosis of patients with low serum cobalamin. Comparison with methylmalonic acid and homocysteine. Ann Hematol 2014; 93:565-9.

**PC-108**

**ANEMIA FERROPÉNICA RESISTENTE AL HIERRO ADQUIRIDA ASOCIADA A TUMORES**

Remacha A.F., Payán S., Remacha J., Serra M., Criado V., Cerdá N.,  
Sánchez García J., Pérez Cases A., Torres J., Freixa J.

Hospital de Sant Pau

**Introducción:** Las mutaciones en el gen de la matriptasa 2 (TMPRSS6)  
se han asociado a una forma más o menos grave de anemia ferropénica  
refractoria al tratamiento con Fe oral conocida como IRIDA (iron-refrac-  
tory iron deficiency anemia). La anemia microcítica característica del  
IRIDA es el resultado de una hiperproducción de hepcidina. Una forma  
similar de anemia microcítica con similares alteraciones del metabolismo  
férico, causada por el aumento de producción de hepcidina, se ha ob-  
servado en algunas situaciones clínicas. Como por ejemplo, en tumores  
benignos (1), malignos (1) y tratamiento con inhibidores la vía m-TOR,  
sobre todo tras trasplante renal, donde un porcentaje importante pre-  
sentan anemia microcítica (3).

**Objetivos:** Evaluar la prevalencia/incidencia de este tipo de anemia mi-  
crocítica adquirida.

**Métodos:** Durante un año se recogieron los datos clínicos de los pa-  
cientes con anemia microcítica con datos bioquímicos similares al IRIDA  
que fueron estudiados en la sección de Eritropatología.

**Resultados:** De un total de 3911 pacientes con anemia estudiados en  
un año, en 882 (22,5%) se objetivó anemia microcítica. Sólo en 9 de los  
882 está anemia presentaba características similares al IRIDA, lo que su-  
ponía un 1% de todas las anemias microcíticas y un 0,2 el total de ane-  
mias. Los principales datos analíticos y clínicos de los 9 casos están  
reflejados en la tabla siguiente.

**Table 1.**

Pc	Hb	VCM	HCM	PLQ	Leu	VSG	FE	TIBC	SAT	Ft	RCTF
51/H	93	69	20	590	10	90	3	44	6	849	7
71/H	119	76	24	552	9	80	2	27	8	927	5,4
69/H	98	75	24	454	15	84	1	25	4	1827	5,5
35/H	97	74	23	546	9	90	5	39	13	835	5,8
69/M	73	74	23	157	5	90	5	38	14	2097	4
55/M	87	77	24	473	5	87	7	42	17	635	4,4
78/H	116	74	25	117	13	92	15	51	29	1127	3,6
58/M	70	72	22	452	14	87	2	29	2	294	7,6
85/H	95	71	23	393	7	64	2	30	8	571	5,1

Pc. Paciente (edad en años; H: hombre, M: mujer). Hb en g/l, VCM en fl, PLQ: plaquetas, Leu: leucocitos, VSG: velocidad de sedimentación en mm Hg, FE: sideremia en μmol/l, TIBC: total iron binding capacity μmol/l, SAT: índice de saturación en%, Ft, ferritina sérica. RCTF: receptor soluble de la transferrina en mg/l (normal: 1,5-3,5).

La anemia microcítica presentaba un patrón mixto, inflamatorio (ele-  
vación de VSG y Ft) y ferropénico (SAT baja y RCTF elevado). En todos  
los casos el diagnóstico de anemia microcítica se efectuó al comienzo  
de la enfermedad causante, que en 8 de los 9 fue una neoplasia (2 carci-  
nomas renales, una carcinomatosis peritoneal de origen vesical, un me-  
sotelioma diseminado, un carcinoma de vejiga asociado a un cáncer de  
pulmón, un linfoma renal, una neoplasia diseminada de probable origen  
vesical, un adenocarcinoma de colon con una masa perirenal). 6 de ellos  
fallecieron poco después del diagnóstico. El caso restante era un paciente  
HIV con una neumonía por pneumocystis jirovecii, tras el tratamiento  
de la neumonía la anemia desapareció.

**Conclusiones:** Este tipo de anemia microcítica es infrecuente y se rela-  
ciona casi siempre con un tumor maligno de mal pronóstico, principal-  
mente afectando riñón y vías urinarias. A pesar de su rareza, se debe  
realizar pronto su diagnóstico dado su mal pronóstico. Se propone el  
término de IRIDA adquirido para este tipo de anemia microcítica adqui-  
rida.

**Referencias**

- Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. Blood 2002;100:3776-81.
- Kamai T, Tomosugi N, Abe H, Arai K, Yoshida KI. Increased serum hepcidin-25 level and increased tumor expression of hepcidin mRNA are associated with metastasis of renal cell carcinoma. BMC Cancer 2009, 9:270
- Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. Transplant Rev (Orlando) 2014;28:126-33.

**PC-109**

**COMPARACIÓN ENTRE DOS METODOLOGÍAS (ELECTROFORESIS CAPILAR Y HPLC) PARA EL ESTUDIO DE HEMOGLOBINAS. HALLAZGO DE UN CASO DE HB J-PONTOISE**

Payán Pernía S.<sup>1</sup>, Serra Ferrer M.<sup>1</sup>, Awol R.<sup>1</sup>, Rojas Rodríguez E.<sup>2</sup>, Bernal Noguera S.<sup>2</sup>, Remacha Sevilla Á.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), <sup>2</sup>Servicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

**Introducción:** Más de 1000 variantes de la hemoglobina (Hb) han sido descritas. Las técnicas más utilizadas en el estudio automatizado y rutinario de las hemoglobinas son la electroforesis capilar (EC) y la *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC).

**Objetivos:** Comparar cuantitativamente y cualitativamente los resultados obtenidos por HPLC y EC en el estudio de hemoglobinas.

**Métodos:** Se estudió mediante HPLC (*D10 Hemoglobin Testing System, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA*) y EC (*Capillarys 2 Flex Piercing; Sebia, Lisses, France*) el perfil de hemoglobinas de 23 pacientes. En los 8 pacientes con un perfil normal (grupo 1), se compararon los resultados mediante la prueba t de Student. Los 15 pacientes restantes presentaban alguna variante de la Hb (grupo 2).

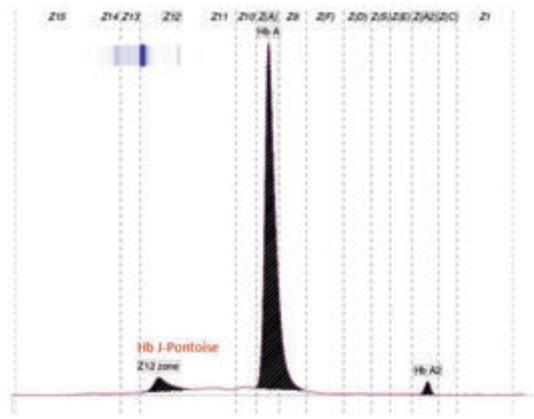
**Resultados:** Valoración cuantitativa. Grupo 1:

**Tabla 1.**

n = 8	Media EC	Media HPLC	p
Hb A (%)	97,4375	83,8625	1,85E-09
Hb A <sub>2</sub> (%)	2,35	2,7125	2,5E-06

Estas diferencias, aunque significativas, carecen de trascendencia clínica.

**Valoración cualitativa.** Grupo 2: En un caso se observó en la EC presencia de Hb E (25,5%) y se detectó también Hb A<sub>2</sub> (3%) y Hb A (71,5%). Sin embargo, en HPLC la Hb A<sub>2</sub> y la E coeluyen, ofreciendo un único pico del 23,5% en este caso. Otras variantes β se identificaron adecuadamente por ambos métodos: Hb J, S, C y D. En cuanto a las variantes α, en uno de los sujetos se objetivó por EC un pico del 4,7% en la zona 12 (Z12), correspondiente a una Hb Agririo. Este pico resultaba menos perceptible mediante HPLC (área del 3,1%, tiempo de retención 1.3 s). Asimismo, en el escrutinio con EC se detectó un caso con un pico del 5,3% en Z12; el estudio molecular demostró que correspondía a la Hb J-Pontoise<sup>1</sup> -sustitución de alfa63 (E12) Ala por Asp-, ya descrita en nuestro país.



**Figura 1.**

**Conclusiones:** Los valores de Hb A son mayores por EC que por HPLC; ocurre al contrario para la Hb A<sub>2</sub>. Estas diferencias carecen de relevancia diagnóstica. HPLC y EC no son métodos superponibles, sino que pueden complementarse para la resolución de resultados ambiguos o identificar hemoglobinas no detectadas por el otro. La EC identifica con mayor claridad algunas variantes α con retención en la Z12, y en relación a ello se describe el hallazgo un caso de Hb J-Pontoise.

**Referencias**

- Hb J-Pontoise or alpha 2(63)(E12)Ala - Asp beta 2 in four members of a Spanish family. Gonzalez Redondo JM et al. Hemoglobin. 1987;11(1):47-50.

**PC-110**

**IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN LA REGIÓN 3' UTR DEL GEN BETA-GLOBINA [HBB: C.\*56 A>G]**

Ropero P.<sup>1</sup>, Recasens V.<sup>2</sup>, Montañés M<sup>a</sup>Á.<sup>2</sup>, Rodríguez Vigil C.<sup>3</sup>, Nieto J.M.<sup>1</sup>, González F.A.<sup>1</sup>, González Salina A.<sup>1</sup>, Ibarra M.<sup>4</sup>, López González A.<sup>4</sup>, Moreno N.<sup>4</sup>, Villegas A.<sup>1</sup>, Martínez R.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos. Hematología, <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Hematología, <sup>3</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Pediatría, <sup>4</sup>Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.

**Introducción:** La región 3' UTR es bien conocida por estar asociada con a la estabilidad del ARNm, ya que interviene en el procesamiento y maduración del ARNm (mRNA *capping*, poliadenilación y *splicing*). Las mutaciones localizadas en esta zona originan una β-talasemia, fenotípicamente compatible con una β<sup>+</sup>-talasemia.

**Material y Métodos:** Una familia procedente de Ghana, formada por tres hijos y sus progenitores. El propositus era un niño de 5 años de edad que presentaba signos de anemia drepanocítica. El gen β globina (HBB) fue secuenciado desde la región promotora hasta la 3' UTR utilizando el kit de secuenciación BigDye Terminator V3.1 y un analizador ABI prism 3130 y la alfa talasemia fue descartada mediante múltiplex PCR (Alpha-globin *StripAssay*).

**Resultados:**

**Tabla 1.**

Sexo	Edad (años)	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	RDW (%)	Retis (x10 <sup>9</sup> /L)	Ferritina (ng/mL)	Hb A <sub>2</sub> (%)	Hb F (%)	Hb C (%)	Hb S (%)	Genotipo	
I1	V	32	11.9	70.3	22.4	18.2	1.57	N.D.	4.8	0.6	94.6	0.0	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup>
I2	F	28	10.3	86.7	28.0	15.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.0	(β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup> )*
II1	V	5	12.3	71.2	24.6	13.4	2.96	N.D.	4.1	3.1	43.7	49.1	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup>
II2	V	3	10.8	75.5	25.9	13.2	1.94	41.3	3.7	0.6	35.3	0.0	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup>
II3	F	2	12.7	63.4	21.7	15.3	1.25	21.4	3.9	0.4	31.2	0.0	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup>

La secuenciación del gen HBB mostró en II2 y II3, la sustitución del residuo Adenina, ubicado en el nucleótido 1532, por una Guanina. Esta posición corresponde al nucleótido 56 de la región 3'UTR, desde el codón de terminación (3' UTR nt 1532 A>G; HBB:c.\*56 A>G).

**Conclusiones:** La adenina en la posición +1532 está altamente conservada entre los primates y los mamíferos placentarios, ya que está situada entre el sitio Poly (A) Signal (PAS) y poli (A) Cleavage (PAC). Dada su ubicación, es probable que esta mutación interfiera en el proceso madurativo del ARNm; sin embargo, tanto los datos clínicos de la madre (probable doble heterocigota de Hb S y β-talasemia) como los de los hijos II2 y II3 (portadores de Hb C y β-talasemia) son menos severos de lo que cabría esperar de este tipo de asociaciones. Por lo tanto, sugerimos que el impacto en el reconocimiento CstF [ubicado en el dominio CTD (Carboxi Terminal Dominio) de la RNA-polimerasa II] de la secuencia de mRNA sería mínimo y no alteraría significativamente, el proceso de poliadenilación. Por lo tanto, el ARNm es probablemente lo suficientemente estable como para que la síntesis de la cadena β globina no se vea afectada sustancialmente. Basándonos en los fenotipos observados y los índices sanguíneos, pensamos que esta nueva mutación en la región 3'UTR del gen β globina se asocia con el fenotipo leve de β-talasemia.

\*Pendiente de confirmar la caracterización molecular

β<sup>+</sup> (3' UTR β nt 1532 A>G; HBB:c.\*56 A>G)β<sup>s</sup> (CD6 GAG>GTG; Glu>Val; HBB:c.20 A>T)β<sup>c</sup> (CD6 GAG>AAG; Glu>Lys; HBB:c.19 G>A)

**PC-111**

**CRIOHIDROCITOSIS CON DEFICIENCIA EN ESTOMATINA Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Morais Bras L.R., Gonzalez Muñoz S., Fonseca Mourelle A., Castañon Fernandez C., Avila Idrovo L.F., Arias Fernandez T., Zanabili Al Sibai J., Sole Magdalena A., Bernardo Gutierrez A., Palomo Moraleda P.

Hospital Universitario Central De Asturias

**Introducción:** La Criohidrocitosis (CHC) es un tipo de estomatocitosis hereditaria a su vez dividida en dos subtipos: uno no asociado a clínica neurológica (mutaciones en SLC4A1, 17p21.31) y la CHC con deficiencia en estomatina y alteraciones neurológicas (mutaciones en SLC2A1, 1p34.2) que está asociada con el Síndrome de deficiencia de GLUT1.

**Caso clínico:** Varón de 12 años en el que solicitan interconsulta desde pediatría por anemia hemolítica en el contexto de una neumonía. Ante-

cedentes familiares: sin interés. Antecedentes personales: anemia sin datos de hemólisis que precisó soporte transfusional en el primer mes de vida, diagnosticados a los 2 años de edad de epilepsia parcial compleja del lóbulo frontal y retraso psicomotor (cariotipo y RMN normales), diagnosticado e intervenido de cataratas congénitas bilaterales a los 5 años, ingreso en pediatría por pancitopenia secundaria a Parvovirus B19 a los 11 años de edad con reingreso reciente por crisis de dolor abdominal secundaria a infarto esplénico y esplenomegalia. Analítica: Hb 8,5g/dL, reticulocitos 214350/ $\mu$ L, leucocitos 3700/ $\mu$ L, RAN 2300/ $\mu$ L, plaquetas 86000/ $\mu$ L, Bilirrubina total 2.44mg/dL, D0.55mg/dL, LDH 655UI/L, haptoglobina indetectable e hiperpotasemia. Frotis linfocitos estimulados, anisocitosis moderada y hematíes normocrómicos sin esquistocitos ni eritroblastos. TAD negativo. Los estudios de Hemoglobiopatías, Déficit de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa, Déficit de piruvato quinasa, Hemoglobinuria paroxística y Esferocitosis Hereditaria fueron negativos. Recibió tratamiento antibiótico sistémico con buena evolución y recuperación hematológica y diagnóstico de anemia hemolítica Coombs negativa no filiada. Durante el seguimiento en consulta externa mantiene tratamiento con valproato y folato, presenta datos de hemólisis compensada sin anemia, con reticulocitosis, hiperbilirrubinemia y elevación de LDH, así como haptoglobina indetectable. Llama la atención la hiperpotasemia persistente asintomática. Presenta crisis de anemia hemolítica en relación con infecciones.

**Resultados:** Se reevalúa el caso en febrero de 2016, a los 16 años de edad, ante todos los hallazgos (cataratas congénitas bilaterales, epilepsia, trastornos del aprendizaje, anemia hemolítica, esplenomegalia e hiperpotasemia) se sospecha CHC y se realiza estudio mediante secuenciación del gen SLC2A1 identificando la presencia en heterocigosis de la mutación c.857G>A (p.Gly286Asp) descrita asociada a CHC con deficiencia de estomatina.

**Conclusiones:** El caso descrito y el diagnóstico definitivo tardío reflejan la dificultad diagnóstica de estas entidades extremadamente infrecuentes y la importancia de una elevada sospecha clínica. En este caso lo más probable es que se trate de una mutación *de novo* ante la ausencia de antecedentes familiares. Es importante ofrecer un adecuado consejo genético al paciente y realizar estudio genético en la familia.

## PC-112

### POLICITEMIAS PRIMARIAS FAMILIARES: IDENTIFICACIÓN DE DOS NUEVAS MUTACIONES DEL GEN EPOR EN LAS ISLAS BALEARES

Lo Riso L.<sup>1</sup>, Bellosillo B.<sup>2</sup>, Robredo B.<sup>1</sup>, Arenillas L.<sup>2</sup>, Ballester C.<sup>1</sup>, García Recio M.<sup>1</sup>, Lopez Andrade B.<sup>1</sup>, Perez Montaña A.<sup>1</sup>, Sampol A.<sup>1</sup>, Flores L.<sup>2</sup>, Duran Pastor M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Son Espases, <sup>2</sup>Hospital Del Mar

**Introducción:** La eritrocitosis o policitemia se caracteriza por el incremento de la Hemoglobina(Hb), del Hematocrito (Hto) y de la masa eritrocitaria. Al detectar una policitemia, el diagnóstico diferencial tiene que ser entre trastornos primarios, congénitos o adquiridos. Entre los trastornos congénitos (Policitemias primarias familiares) se identifica un grupo relacionado con mutaciones del receptor de la Eritropoyetina (EPOR). Analizamos dos casos de diagnóstico reciente en nuestro centro en los que se han detectado dos mutaciones del gen EPOR no descritas hasta la fecha.

**Métodos:** Se han estudiado dos casos de eritrocitosis en el que se descartó diagnóstico de Policitemia Vera (PV) y de policitemia secundaria adquirida; el primer caso corresponde a una mujer de 17 años de origen español con Hb 18.6g/dl y Hto 62% con cefaleas severas y un hermano mayor que había recibido flebotomías en el pasado. El segundo a un varón de origen sirio de 57 años de edad con Hto 52.6%, Hb de 17.4g/dl, ferropenia severa y clínica de astenia; su padre presentaba historial de sangrias. Ambos presentaban niveles de EPO sérica <1.5mU/mL y ausencia de mutaciones en los genes JAK2 (V617F y exón 12); las biopsias de médula ósea mostraron ausencia de panmielosis, siendo incompatible el diagnóstico de PV por no cumplir criterios según la clasificación OMS 2016. Se procedió por lo tanto a descartar causas de trastornos congénitos y se realizó estudio de cultivos de colonias eritroides y estudio de mutaciones del gen EPOR en un hospital de referencia.

**Resultados:** En ambos casos se observó crecimiento endógeno de colonias eritroides en ausencia de estimulación con EPO y se realizó a continuación la secuenciación del exón 8 del gen EPOR, observándose en el primer caso la mutación c.1275\_1290dup, pPro431Valfs\*19 (figura 1) y

en el segundo caso la mutación c.1346delC, pPro449Hisfs\*4 (figura 2). Tras el hallazgo de la mutación decidimos estudiar al hermano mayor de nuestro primer caso que también mostraba policitemia y en cual se identificó la misma mutación observada en la paciente. En el segundo caso, no pudimos estudiar a los progenitores fallecidos ni a los hermanos residentes todos en el extranjero.

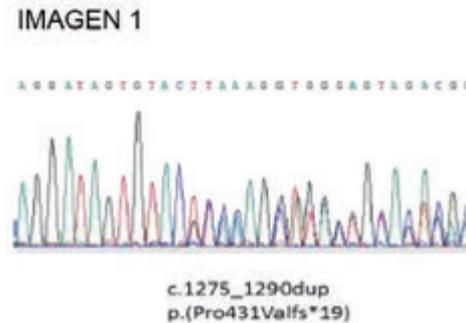


Figura 1.

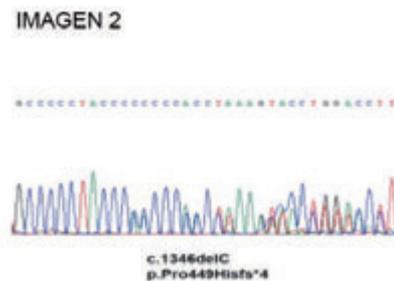


Figura 2.

**Conclusiones:** Las Policitemias Congénitas Familiares (PF) son trastornos genéticamente heterogéneos en los que se puede identificar mutaciones en los genes EPOR, VHL, EGLN1, EPAS1 o mutaciones somáticas del gen JAK2; en 2008 se habían descrito 11 mutaciones en el gen EPOR relacionadas con PF. Nuestros casos amplían el listado de las mutaciones descritas hasta ahora. Al tratarse de trastornos benignos que suelen responder bien a las flebotomías si es necesario, es importante un correcto diagnóstico para no catalogar erróneamente de "neoplásico" al paciente. En los raros casos de policitemia en niños o adolescentes siempre hay que llevar a cabo una exhaustiva anamnesis familiar que pueda orientarnos hacia el diagnóstico de trastorno congénito, así como en casos de adultos en los que los estudios iniciales excluyen las causas más frecuentes de policitemia.

## PC-113

### EL POTENCIAL DE SECUENCIACIÓN GENÉTICA MASIVA EN EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS POCO FRECUENTES - UN CASO CLÍNICO CON MUTACIÓN EN EL GEN DE LA GLUTATIÓN SINTETASA

Nascimento T., Bernardo P., Bras G., Azevedo A., Oliveira A., Relvas L., Pereira J., Cunha E., Bento C., Magalhaes M.T., Ribeiro M.L.,

Centro Hospitalar Universitário Coimbra

**Introducción:** El déficit del glutatión sintetasa (GSS) es una enfermedad rara autosómica recesiva, originada por una mutación en el gen GSS ubicado en el cromosoma 20q11. La reducción de los niveles de glutatión causa hemólisis crónica por la mayor susceptibilidad que los hematíes presentan al estrés oxidativo. El diagnóstico de una anemia hemolítica (AH) siempre se basa en la clínica, la historia familiar, los datos del hemograma y la observación del frotis de sangre periférica. Esta estrategia nos permite definir que pruebas de *screening* elegir para hacer el diagnóstico. Sin embargo hay casos en los que el diagnóstico puede ser difícil. Cuando la evaluación inicial es inconclusa, el empleo de técnicas de secuenciación masiva (Next Generation Sequencing - NGS) puede facilitar el diagnóstico de anemias hemolíticas congénitas poco frecuentes,

al posibilitar el estudio de varios genes en simultáneo. Describimos un caso clínico de anemia hemolítica debido a la deficiencia de glutatión sintetasa.

**Caso Clínico:** Varón de 46 años, referenciado a la consulta de hematología por episodios repetidos de ictericia y coluria desde la infancia, desencadenada por infecciones, sus padres eran primos. A la exploración física, además de la ictericia de escleróticas, presentaba esplenomegalia de 3 cm arc. En la analítica presentaba anemia hemolítica coombs negativa (Hb 12,7g/dL, VGM 102fL, HGM 34,5 pg, CHCM 34,1g/dL, reticulócitos  $372 \times 10^9/L$ , Bilirrubina total 36,6Umol/L y frotis de sangre periférica sin alteraciones morfológicas diagnósticas. Teniendo en cuenta el cuadro clínico de anemia hemolítica macrocítica con un frotis sin alteraciones morfológica significativas, se procedió a la dosificación de las enzimas más frecuentes (PK, HK, TPI, GPI) y *scan* de los nucleótidos de la pirimidina – todos normales. Con coloración supravital se han observado cuerpos de Heinz, por lo que, aunque el frotis no tuviera alteraciones y el HPLC era normal, se procedió a la secuenciación de los Genes HBA e HBB – sin alteraciones. Posteriormente se procedió al estudio por NGS de panel de anemias hemolíticas, habiéndose detectado la presencia de la mutación c657T>G, Phe218cys en homocigosis en el gen GSS. Se ha confirmado la mutación por secuenciación por Sanger. Se han convocado a la consulta los padres del propósito.

**Conclusiones:** El diagnóstico diferencial de una AH suele ser un desafío diagnóstico en una parte de los casos. Sin embargo, el primer abordaje de una AH debe de ser siempre basado en la clínica, la evaluación de índices eritrocitarios que en asociación con el frotis de sangre periférica nos permiten dirigir el estudio para las pruebas de screening más adecuadas para su diagnóstico. En nuestro caso, el NGS nos ha permitido identificar una homocigocia para la mutación c657T>G, Phe218cys del gen GSS, que solo ha sido descrita en la literatura en heterocigocia compuesta que podría justificar la causa del cuadro anemia hemolítica en este paciente. En casos de difícil diagnóstico, la utilización de NGS puede ser un arma importante permitiendo el diagnóstico de anemias hemolíticas más raras o entender la modulación de los fenotipos.

#### PC-114

##### ERITROCITOSIS CONGÉNITA: IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN LOS GENES EGLN1 (PHD2), VHL Y HBB EN UN ESTUDIO UNICENTRICO DE 50 PACIENTES

Lopes A., Nascimento T., Brás G., Azevedo A., Oliveira A.C., Relvas L., Pereira J., Cunha E., Bento C., Magalhães M.T., Ribeiro M.L.

Centro Hospitalar de Coimbra

**Introducción:** La Eritrocitosis Congénita (EC) puede ser primaria o secundaria. La única forma conocida de EC primaria es causada por mutaciones en el receptor de la Eritropoetina (EPOR). La EC secundaria puede ser causada por defectos congénitos que incrementan la afinidad por el oxígeno, como las Hbs de alta afinidad, debido a mutaciones en el gen HBB, HBA o déficit de 2,3 bi-fosfoglicerato mutasa (BPGM), o por defectos en los componentes de la vía de detección del oxígeno, a saber mutaciones en EGLN1, EPAS1 y VHL. A pesar de que ya se han identificado las causas que están en la base de la EC, cerca del 70% de los individuos aún permanecen sin diagnóstico.

**Métodos:** Se estudiaron 50 sujetos con eritrocitosis en la que habíamos ya excluido las causas secundarias y primarias adquiridas, seguidos en nuestro hospital o remitidos de otros hospitales, durante los últimos 2 años. Las pruebas de laboratorio se basaron en la historia clínica y los niveles de Epo e incluyeron secuenciación de Sanger de los genes: HBB, HBA, BPGM, EPOR, SH2B3, VHL, EGLN1 y EPAS1.

**Objetivos:** Pesquisar moleculares en pacientes con sospecha de EC.

**Resultados:** En este estudio hemos identificado: 2 mutaciones en heterocigocia en EGLN1, p.Phe366Leu que causa una sustitución en una región altamente conservada de la PHD2 y se encontró en un padre y su hijo (64 y 39 años), y la p.Arg227Alafs \* 20 que se observó en un hombre de 34 años. En VHL se encontraron 2 mutaciones: p.Pro25Leu, en heterocigocia, en un hombre de 55 años. Esta mutación que se clasifica como una variante no patogénica. La segunda mutación encontrada fue p.Glu52 \*, que a pesar de ya estar descrita, su papel aún no está claro cuando asociada a eritrocitosis y en heterocigocia. Esta mutación se observó en un hombre de 63 años. Por fin, en HBB identificamos una variante de Hb - Hb de San Francisco - en una niña de 16 años.

**Conclusiones:** En nuestro estudio identificamos la probable causa genética de la EC en 5/50 pacientes. Mientras, 45 pacientes permanecen sin

diagnóstico, lo que demuestra que se necesitan más estudios para comprender mejor esta enfermedad. El uso de la tecnología NGS puede ser útil en el estudio de EC, lo que permitirá establecer una conexión con otros genes que pueden estar implicados en EC y que no han sido estudiados hasta el momento.

#### PC-115

##### ANÁLISIS DEL REGISTRO DE HEMOGLOBINOPATÍAS CON REPERCUSIÓN CLÍNICA EN PACIENTES ADULTOS DEL GRUPO DE ERITROPATOLOGÍA: DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA ASÍ COMO DE LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES Y SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PACIENTES

Beneitez Pastor D.<sup>1</sup>, De la Iglesia S.<sup>2</sup>, Muñoz Muñoz J.A.<sup>3</sup>, López Rubio M.<sup>4</sup>, Luts I.<sup>4</sup>, Raheja Makhija P.<sup>1</sup>, Roldán Galván E.<sup>1</sup>, Ancochea Serra A.<sup>1</sup>, Morado Arias M.<sup>5</sup>, Vagace Valero J.M.<sup>6</sup>, Arribalaga Amuchastegui B.<sup>7</sup>, Groiss J.<sup>8</sup>, Urquía Plazaola A.<sup>9</sup>, Lo Riso L.<sup>10</sup>, Ballester C.<sup>10</sup>, Recasens V.<sup>11</sup>, Herrera A.<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona., <sup>2</sup>H. Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria., <sup>3</sup>H.U. Puerta del Mar. Cádiz., <sup>4</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid., <sup>5</sup>Hospital Universitario la Paz. Madrid., <sup>6</sup>Hospital Materno Infantil de Badajoz., <sup>7</sup>H. Universitario de Cruces. Barakaldo. Bizkaia., <sup>8</sup>H. Universitario de Badajoz., <sup>9</sup>Hospital Universitario de Donostia., <sup>10</sup>Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares, IdisBA., <sup>11</sup>Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza., <sup>12</sup>Hospital Virgen del Rocío

**Introducción:** El grupo de eritropatología ya realizó un registro hace años de las hemoglobinopatías consideradas graves como son las talasemias mayor e intermedias, así como de la anemia y enfermedad de células falciformes, pero solo se incluían datos demográficos de la población. Se ha propuesto desde el grupo realizar un registro de las hemoglobinopatías con repercusión clínica, que incluye además de las comentadas talasemias y falciformes, aquellas con alteración de la funcionalidad de la hemoglobina, pero en esta ocasión se han incluido datos clínicos de los pacientes para poder conocer como se encuentran estos pacientes en edad adulta en nuestro entorno, que complicaciones suelen presentar con más frecuencia y situación actual de los mismos.

**Métodos:** Se ha preparado una hoja de recogida de datos (codificada para mantener anonimato) estructurada en una parte de datos demográficos y situación actual, otra de datos complementarios (medicación, ...) y otra con las complicaciones más frecuentes codificadas y se ha difundido entre los miembros del grupo de eritropatología.

**Tabla 1. principales características entre anemia células falciformes y enfermedad de células falciformes en nuestra población.**

	N	Exitos	Perdidos	Hb media	Transfusión	Hydrea	CVO	STA	AVC
ACF	91	0	26	9.5	52	45	67	32	12
ECF	30	1	14	11.24	7	3	11	1	0

**Tabla 2. principales características entre beta talasemia mayor y beta talasemia intermedia en nuestra población.**

	N	Exitos	Hb preT(x)	Ferritina	GHb	Afect Cardíaca	TPI	CCHb medio	Quelante
BTM	21	3	8.1	413	98.9	0	1	28.6/año	11 DFX 2 DFP 4 DFO
BTI	30	3	8.8	448	128	2	1	8 / año	11 DFX 3 DFP 1 DFO

**Resultados:** Ya se han incluido 9 Hospitales (3 centros más han enviado datos recientemente) con un total de 169 pacientes (186 en total). Se han estudiado los datos demográficos generales y posteriormente se han separado por grupo de patología para analizarlos más en detalle para ver como están estos pacientes. La distribución por sexos es de 91/77 (V/M) pero variando el ratio según la patología, siendo más frecuente en hombres la talasemia mayor (3,4/1) e intermedia (1,57/1) y más en mujeres en la patología de la Hb S (0,92/1). Se han recogido 21 casos de Talasemia mayor, 30 de talasemia intermedia, 9 casos de enfermedad por Hb H, 30 casos de enfermedad de células falciformes, 91 casos de anemia de

células falciformes, 4 casos de Hemoglobinopatías inestables y 2 casos de Hb con alta afinidad por el oxígeno. Se aportan unas tablas para ver las principales características de la beta talasemia mayor y de la intermedia como Hb pre-transfusional, niveles de ferritina y de sobrecarga hepática y férrica, tratamiento quelante y dosis empleadas en nuestro entorno, llamando la atención el buen control de la siderosis en la forma mayor, también en la intermedia pero siendo está más complicada de tratar desde el punto de vista de la siderosis. Así mismo se analizan los grupos de falciforme, con genotipo SS y con genotipo doble heterocigoto para ver cuáles son las complicaciones más frecuentes, cuál es el manejo habitual (hydreia, transfusión, TPH, ...), llamando la atención en estos grupos la baja mortalidad aunque sí se observan pérdidas de seguimiento, que es habitual en este grupo de pacientes, y que presentan número considerable y variado de complicaciones.

**Conclusiones:** Disponemos de un buen registro para ver la situación de estos pacientes y se observa que el manejo de las talasemias mayor e intermedias es muy bueno en la siderosis, con baja mortalidad y que en las falciformes que seguimos a pesar de las numerosas complicaciones, no vemos mortalidad que podría ser debido al buen manejo preventivo. Se seguirán recogiendo más casos en más centros.

**PC-116**

**CRIBADO NEONATAL DE ANEMIA FALCIFORME: EXPERIENCIA EN LAS ISLAS BALEARES TRAS UN AÑO DESDE EL INICIO DEL PROGRAMA**

Lo Riso L., Ortuño A., Robles Bauzá J., Vila Vidal M., Garcia Recio M., Robredo B., Lopez Andrade B., Pérez Esteban G., Sanchez Raga J.M., Sampol A., Duran Pastor M.A.

Hospital Universitario Son Espases

**Introducción:** En el entorno mediterráneo el panorama de las Hemoglobinopatías con significación clínica ha sufrido un cambio importante en los últimos decenios, principalmente debido a los fenómenos migratorios. El diagnóstico de Anemia Falciforme (AF) actualmente predomina sobre la Beta y la Alfa Talasemia Mayor, típicas del mediterráneo. El aumento de la incidencia de AF y la necesidad de instaurar un tratamiento temprano por las frecuentes complicaciones en los primeros años de vida, ha determinado la implantación, por parte del Sistema Nacional de Salud, de un programa de diagnóstico precoz de AF como parte del cribado neonatal (CN) obligatorio de enfermedades endocrino-metabólicas (BOE, Núm. 269 Jueves 6 de noviembre de 2014 Sec. I). A pesar de esto, a fecha de hoy disponemos de pocos datos sobre los resultados del CN en las distintas Comunidades Autónomas (tabla 1). El objetivo del trabajo es presentar los resultados de los primeros 13 meses de implantación del CN en Baleares.

Gráfico1. Nacionalidad de origen de los RN diagnosticados de hemoglobina variante FAS y FAC.

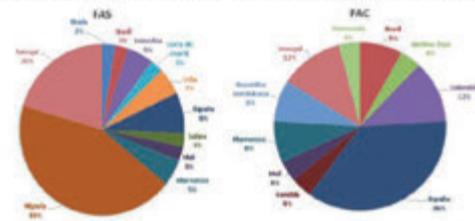


Figura 1.

**Métodos:** Las muestras de sangre se obtienen a través de punción del talón de los recién nacidos (RN) entre las 48 y 72h de vida, y se analizan en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Son Espases (HUSE), mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio catiónico, equipo VARIANT NBS Hemoglobin Testing System (BioRad). Los casos positivos para variantes de hemoglobina (Hb) se comprueban mediante estudio de ambos padres (en caso de heterocigosis FAS, FAC, FAX) y de padres y RN afecto (en caso de fenotipo homocigoto FS o doble heterocigoto FSC o FSβ). Las muestras son analizadas en el Laboratorio de Eritropatología del HUSE, mediante la técnica de HPLC (Biorad-10) y Electroforesis Capilar (Sebia Minicap). Tras la comprobación, se cita en consulta de Hemoglobinopatías pediátricas del HUSE o de Hematología de su hospital de referencia, donde se informa a la familia acerca de la enfermedad, se realiza consejo genético y

se dan recomendaciones de la guía de la SEHOP; en caso de RN afectos se instaura tratamiento profiláctico con penicilina y seguimiento. Para analizar la experiencia del CN de AF en Baleares, hemos extraído los datos del Programa de detección neonatal de la Consejería de Salud.

**Resultados:** En nuestro centro se han analizado un total de 11.114 muestras de toda la comunidad autónoma, obtenidas entre el 25/04/2016 y el 25/05/2017. Se han detectado 81 casos con alguna variante de Hb, siendo sólo 1 de ellos homocigoto FS (tabla 2 y figura 1). Gracias al estudio familiar se ha detectado otro caso homocigoto no diagnosticado (hermana de un portador de 4 años) y un caso homocigoto CC. Además se han detectado 3 familias en las que ambos eran heterocigotos para variantes HbS o HbC.

Tabla 1.

Tabla1. Incidencia de hemoglobinopatías en Islas Baleares entre el 25/04/2016 y el 25/05/2017

Nº MUESTRAS CRIBADAS: 11.114			
	Número de casos	%	1 de cada
FAS	56	0,49	202
FAC	22	0,20	505
FAD	2	0,02	5557
Hb Bart	1	0,01	11114
FS	1	0,01	11114
FSC	0	0,00	-
FSβ	0	0,00	-
Total	81	0,73	137

Tabla 2. Estudios realizados en España sobre cribado universal de hemoglobinopatías estructurales

Autor y año	Localización	Tamaño muestral	Incidencia hemoglobinopatía heterocigota	Incidencia hemoglobinopatía homocigota	Observaciones
Castilla, 2010	País Vasco	9.728	1/232 (4,3/1.000)	1/2.432 (0,41/1.000)	Estudio piloto en recién nacidos
López-Escribano, 2009	Baleares	6.756	1/289 (5/1.000)	1/6.756 (0,15/1.000)	Estudio piloto en recién nacidos
Alonso, 2009	Castilla-León	2000	1/400 (2,5/1.000)	0	Estudio piloto en recién nacidos
Cela De Julián, 2007	Madrid	190.238	1/259 (3,8/1.000)	1/7.336 (0,14/1.000)	Estudio prospectivo de los 32 primeros meses de implantación del programa de cribado neonatal
Dulín, 2006	Madrid	154.149	1/294 (3,4/1.000)	1/6.165 (0,16/1.000)	Estudio prospectivo de los 24 primeros meses de implantación del programa de cribado neonatal
Dulín, 2003	Madrid	29.253	1/412 (2,4/1.000)	1/5.851 (0,17/1.000)	Estudio piloto en recién nacidos

**Conclusiones:** La incidencia de Hb variantes heterocigotas en Baleares es comparable a la publicada en otras comunidades, mientras que la incidencia de AF (FS, FSC y FSβ) actualmente es inferior; suponemos que un próximo futuro y con más nacimientos registrados esta cifra también será comparable. El CN ha resultado ser útil para la detección y tratamiento precoz de casos de AF a partir del estudio familiar, además de en el RN afecto.

**PC-117**

**INFLUENCIA DE LA HEMOGLOBINA F Y LAS VARIANTES DE LA HEMOGLOBINA EN LA DETERMINACIÓN DE HBA1C POR HPLC Y EIA**

Payán Pernía S.<sup>1</sup>, Canyelles Vich M.<sup>2</sup>, Serra Ferrer M.<sup>1</sup>, Cerdà Gordillo N.<sup>1</sup>, Guerrero López L.<sup>1</sup>, Remacha Sevilla Á.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona),

<sup>2</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

**Introducción:** La American Diabetes Association establece el uso de la HbA<sub>1c</sub> en el diagnóstico y el manejo de la diabetes. La International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) determinó los métodos de referencia utilizados para la calibración. Se conocen múltiples factores clínicos y analíticos que interfieren en los niveles de la HbA<sub>1c</sub>. Entre ellos se encuentran la cantidad de HbF y las variantes de la Hb<sup>1</sup>. En nuestro medio, las formas más prevalentes son los estados heterocigotos de HbS y HbC (HbAS, HbAC).

**Objetivos:** Estudiar la interferencia sobre la cifra de HbA<sub>1c</sub> en HPLC y EIA en pacientes con HbAS, HbAC y aumento de la HbF.

**Métodos:** Se estudiaron 17 pacientes con HbAS (grupo 1), 10 pacientes con HbAC (grupo 2), y 41 pacientes con aumento de la HbF, definido éste como HbF>1,5%. En cada sujeto se determinó, a partir de una única muestra, la HbA<sub>1c</sub> mediante cromatografía líquida de alta resolución (*high-performance liquid chromatography, HPLC*) de intercambio iónico, mediante el sistema Variant II Turbo 2.0 (*Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA*), y mediante enzimoimmunoanálisis (EIA) en el módulo ARCHITECT c16000 (*Abbott, Abbott Park, Illinois, U.S.A.*). Para los pacientes con aumento de la HbF se establecieron dos grupos: HbF <5% (grupo 3) y HbF ≥5% (grupo 4). De acuerdo con las recomendaciones del College of American Pathologists y otros estudios previos, se estableció la relevancia clínica en un ±7% (\*). Los valores obtenidos se compararon mediante la prueba *t* de Student.

Hb anómala	HbA <sub>1c</sub> (n (pacientes))	Media HPLC (a)	Media EIA (b)	a-b e intervalo de confianza del 95%	p	Proporción que supone la diferencia (a-b) sobre el total de la media en HPLC (a) - relevancia clínica
HbAS	17	6,771	6,176	0,594 (-0,139 - 1,327)	0,105	-
HbAC	10	6,280	6,070	0,210 (-0,039 - 0,459)	0,089	-
HbF<5%	23	6,709	6,970	-0,261 (-0,104 - -0,041)	0,02	3,9% (0,7 - 7,1)
HbF≥5%	18	7,372	6,750	0,622 (0,167 - 1,078)	0,010	8,4% (2,3 - 14,6)

Figura 1.

**Resultados:** Los datos obtenidos y la comparación entre ellos se recogen en la siguiente tabla: En presencia de HbAS y HbAC no existe diferencia estadísticamente significativa en la cifra de HbA<sub>1c</sub> medida por HPLC y EIA; En el grupo 3, existe diferencia significativa entre ambos métodos, pero esta diferencia carece de relevancia clínica. Sin embargo, en el grupo 4, la diferencia entre ambos métodos es estadística y clínicamente significativa.

**Conclusiones:** En presencia de HbAS y HbAC, la cifra de HbA<sub>1c</sub> obtenida por HPLC y EIA resulta intercambiable. Al contrario, cuando existe HbF≥5% el resultado es diferente con ambos métodos, y mayor en HPLC.

## Referencias

1. Penttilä I, et al. Methods, units and quality requirements for the analysis of haemoglobin A1c in diabetes mellitus. *World Journal of Methodology*. 2016;6(2):133-142.

## PC-118

### ESTANDARIZACIÓN DE LA MORFOLOGÍA ERITROCITARIA UTILIZANDO UNA TECNOLOGÍA DE DIGITALIZACIÓN MORFOLÓGICA

Serra M., Sánchez García J., Sales X., Cerdá N., Escudero E., Guerrero L., Awol R., Pagán S., Remacha A.F.

Hospital de Sant Pau

**Introducción:** El estudio de la morfología eritrocitaria es una prueba de laboratorio de ejecución lenta que requiere personal entrenado y que está sujeta a una marcada variabilidad interobservador. La utilización de la tecnología de digitalización morfológica celular puede facilitar la estandarización de la prueba.

**Objetivos:** Evaluar la morfología eritrocitaria por un método de digitalización morfológica.

**Material y Método:** Con el sistema Advanced RBC asociado a Cella Vision DM96 (Cella Vision AB, Lund Sweden distribuido por ROCHE), se ha estudiado: La reproducibilidad interdía (realizando 5 extensiones de la misma muestra el mismo día) e intradía (una extensión de una misma

sangre realizada el mismo día, al día siguiente y a las 48 horas). Se ha calibrado el intervalo de referencia de tamaño de hematíes utilizando muestras con micro y macrocitosis. Se estableció la normalidad con 67 muestras, pertenecientes a 34 mujeres y 33 varones, de edades comprendidas entre 19-90 años, con los parámetros de serie roja, reticulocitos y metabolismo férrico normales. Para su estudio se realizó de forma automática una extensión de sangre y tinción de la laminilla en Sysmex SP-10 (Sysmex Corporation, Chuo-ku kobe Japan), y posteriormente se analizaron en Cella Vision DM96. Se realiza la estadística de todos los resultados encontrados. Se calcula la  $x + \sigma$  de los diferentes parámetros, así como el intervalo de referencia del 95% central de los valores (percentiles 2.5 y 97.5). Se realiza una comparación según el sexo de los pacientes utilizando el test de la t-Student.

**Resultados:** En la Tabla 1 se refleja los resultados encontrados:

Tabla 1.

Parámetro a estudio	Media	Percentil 2.5	Percentil 97.5
Anisocitosis	11.47 + 0.68	10.30	13.16
Policromatófilos	0.34 + 0.28	0.0	1.33
Hipocromía	0.13 + 0.18	0.0	0.66
Microcitosis	0.79 + 0.63	0.10	2.70
Macrocitosis	4.58 + 4.06	0.27	13.60
Poiquilocitosis	3.36 + 1.33	1.12	5.89
Dianocitos	0.03 + 0.06	0.0	0.20
Esquistocitos	0.02 + 0.047	0.0	0.20
Sickle cell	0 + 0.0	0.0	0.0
Eliptocitos	0.03 + 0.07	0.0	0.30
Ovalocitos	0.08 + 0.17	0.0	0.40
Dacriocitos	0.22 + 0.226	0.0	0.97
Acantocitos	0.09 + 0.14	0.0	0.70
Helmet cell	0.41 + 0.27	0.07	1.3
Esferocitos	0.37 + 0.533	0.0	2.17
Estomatocitos	1.877 + 1.315	0.168	4.93
Equinocitos	0.18 + 0.23	0.0	0.80

Se encontró una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) según el sexo para las poblaciones de dacriocitos y macrocitosis. Se estudió la reproducibilidad de los resultados. No se observaron diferencias intradías, pero sí interdías, destacando la disminución de la estomatocitosis y el incremento de los equinocitos.

**Conclusiones:** La evaluación de la morfología eritrocitaria mediante el sistema Advanced RBC asociado a Cella Vision DM96 ofrece unos resultados reproducibles intradía (5 extensiones de la misma muestra el mismo día), pero no interdía (extensiones realizadas a las 0, 24 y 48 h de la misma sangre). Se ha calculado la normalidad de las diferentes poblaciones a utilizar en estudios posteriores.

## PC-119

### VALOR DE LA HbA2 EN EL DIAGNÓSTICO DE BETA-TALASSEMIA MINOR. "ATENCIÓN A LA ZONA GRIS"

Magalhães M.T., Relvas L., Oliveira A.C., Cunha E., Pereira J., Bento C., Ribeiro M.L.

Centro Hospitalar de Coimbra

**Introducción:** La homocigosis para la mutación de splicing alternativo HBB: IVSI-6 (C>T) es el genotipo más frecuente de beta-talasemia intermedia en nuestra población. Los portadores de esta mutación IVSI-6 (C>T) (heterocigotos) presentan una hipocromía y microcitosis ligera, con cifras de HbA2 moderadamente elevadas, que incluso pueden ser inferiores al 3,5%. La identificación correcta de estos portadores es importante, especialmente cuando se enfrenta a una pareja que tiene la intención de tener hijos.

**Objetivos:** Evaluar el porcentaje de individuos con hipocromía y microcitosis y cifras de Hb A2 entre el 3,2% y el 3,4%, que son portadores de beta talasemia, alertando a la necesidad de adaptar las cifras de HbA2 a las alteraciones genéticas en el gen HBB típicos de nuestra población.

**Material y Métodos:** Investigación parametrizada en el Clinidata XXI de todos los individuos consecutivos evaluados en nuestro laboratorio desde enero de 2007 hasta enero de 2016. Los criterios de inclusión fue-

ron la presencia simultánea de hipocromía y microcitosis (ajustada por edad) y cifras de HbA2 entre 3,2% y 3,4% inclusivo. Los criterios de exclusión fueron la información clínica de sideropenia o la presencia la sideropenia o anemia sideropénica, la presencia de una variante de hemoglobina o alfa talasemia.

**Resultados:** Respecto a los criterios de inclusión y exclusión mencionados en la sección de métodos, se han identificado 43 individuos con anemia hipocrómica y microcítica, HbA2 de 3,2% a 3,4%, en los que se estudió el gen HBB para la detección de beta talasemia según indicación clínica. De los 43 sujetos identificados, diecinueve presentaron HbA2=3,2% (19/43), once con HbA2 de 3,3% (11/43) y trece tenían HbA2 de 3,4% (13/43). La mutación IVSI-6 (T>C) fue identificada en 2 sujetos con HbA2=3,2% (10%), 5 con HbA2=3,3% (45%) y 7 con HbA2=3,4% (54%). No se detectaron otras mutaciones del gen HBB. Los restantes individuos fueron clasificados como probable alfa talasemia y se sugirió la continuación del estudio, si justificado.

**Conclusiones:** Hemos identificado un 32% (14/43) de individuos que según las cifras convencionales de HbA2 ( $\geq 3.5\%$ ) para el diagnóstico de beta talasemia menor, no hubieran sido diagnosticados correctamente. Con base en estos datos, se propone que en individuos con hipocromía y microcitosis, con RDW normal o ligeramente elevado, sin sideropenia, con HbA2 entre 3,2-3,4%, se haga búsqueda de mutaciones en el gen HBB con el fin de descartar beta talasemia menor debido a mutaciones Beta+. Como esta es una de las formas más frecuentes de talasemia en nuestra población, hay que tener en cuenta que la regla clásica de HbA2 $\geq 3.5\%$  para el diagnóstico de beta talasemia menor tiene al menos una excepción que no puede ser ignorada, ya que confiere un riesgo de aconsejamiento genético incorrecto.

## Laboratorio Básico y Automatización en Hematología

### PC-120

#### CELL POPULATION DATA™: NUEVOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN LA PREDICCIÓN DE BACTERIEMIA/SEPSIS

Fernández del Pozo A., Gómez Rojas S., Pérez Segura G., Gómez Crespo M.J., González Medina J., Martínez López J.

HU Doce de Octubre

**Introducción:** Dentro de los nuevos parámetros de hematimetría se encuentra "Cell Population Data" (CPD). Para cada población leucocitaria (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos) se obtiene la media (M) y desviación estándar (DE) del 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) según sus coordenadas. Durante la sepsis bacteriana formas más inmaduras de neutrófilos se encuentran en sangre periférica, esta población presenta un volumen celular mayor. Diversos estudios apuntan que la medición de la media y la desviación estándar(DS) del volumen de éstos podría ofrecer un alto valor predictivo positivo en el diagnóstico precoz de la sepsis. Nuestro objetivo es analizar los valores de la media y la desviación estándar del volumen de neutrófilos en pacientes con hemocultivos positivos comparado con un grupo control de pacientes sanos, para poder establecer puntos de corte que permitan discriminar el posible estado séptico de un paciente con rapidez.

**Métodos:** Estudio retrospectivo analizando los resultados del hemocultivo, y la media y DS del volumen de neutrófilos en el hemograma de pacientes mayores de 18 años, de las unidades de cuidados intensivos (UCIs) de nuestro centro, durante Marzo de 2017. Como grupo control se utilizaron pacientes con hemograma de rutina, exentos de episodios sépticos u otras patologías inflamatorias que pudiesen interferir en la población de neutrófilos. Se incluyeron aquellos casos en los que se extrajo simultáneamente muestra para hemocultivo y para hemograma (en pacientes con sepsis) y solamente hemograma en el caso de los controles. El hemocultivo se realizó mediante el sistema automático BacT/ALERT 3D (BioMerieux). La identificación se realizó mediante el sistema MALDI-TOF (Bruker Daltonics). El hemograma y los datos del volumen de neutrófilos se obtuvieron mediante la tecnología AIM de Beckman-Coulter, en el analizador DxH-800.

**Resultados:** Se analizaron un total de 90 hemogramas: 63 pacientes con hemocultivos positivos y 27 controles sanos. El valor de la mediana de la media del volumen de neutrófilos fue de 155, rango intercuartílico (IQR) (148-163) y para los controles de 142, IQR (139-144). El valor de la mediana de la desviación estándar del volumen de neutrófilos fue 19.9, IQR (18.5-21.7), y para los controles 17.2, IQR (16.7-17.7). Del análisis de las curvas ROC se obtuvo como mejor punto de corte para discriminar entre pacientes sépticos y controles: una media de volumen de neutrófilos >145 (sensibilidad 87.3/ especificidad 88.9).  $p < 0,0001$ . Desviación estándar >18.2 (sensibilidad 74.6/ especificidad 100).  $p < 0,0001$ .

**Conclusiones:** Los Cell Population Data, en concreto la media y la desviación estándar del volumen de neutrófilos, podrían ser un parámetro útil para predecir el estado séptico de forma precoz. Estas consideraciones podrían ser relevantes a la hora de instaurar las medidas de soporte y el tratamiento antibiótico necesario en pacientes con sepsis. Hacen falta más estudios para establecer puntos de corte y ver si además de sensibles, estos parámetros puedan ser específicos para el diagnóstico de sepsis.

### PC-121

#### PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. INFORME ANUAL DE RESULTADOS: DE LOS MÓDULOS DE COAGULACIÓN EN 2016

Molina Borrás A., Segurana I Ferre A., Perez Dominguez A., Tassies Perella D., Jou Turallas J.M., Reverter Calatayud J.C.

Hospital Clínic de Barcelona. Comité de estandarización en Hematología de SEHH

Se resumen los resultados obtenidos en 2016 en los siguientes módulos del Programa de Evaluación Externa de la Calidad. **Tiempo de protrombina (TP):** Los 3 niveles de plasma enviados tuvieron valores medios de ratio de 1,01; 3,31 y 5,07; y cada nivel presentó un CV medio

de 4,2%; 6,8% y 7,9% respectivamente. El grupo con imprecisión más baja para el nivel 1 se obtuvo con Innovin (Siemens) con CV de 2,97%, mientras que para los niveles 2 y 3, los CV más bajos se obtuvieron con STA-Neoplastine CI Plus (Stago) con unos CV de 5,25% (nivel 2) y 5,75% (nivel 3). **Tiempo de trombolastina parcial (TTP):** Se consideraron 5 grupos en el que se evaluaron 3 niveles de control. El grupo Hemosil Synthasil (IL) obtuvo los valores de imprecisión más bajos para todos los niveles: 4,4% (nivel 1); 4,1% (nivel 2) y 4,3% (nivel 3). **Fibrinógeno:** Los 3 niveles de control tuvieron unos valores de medida entre 2,11 y 2,98 g/L. El grupo con la imprecisión más baja en el nivel 1 se obtuvo con ACL TOP/Recombiplastin (IL) con un CV de 6,15%. En el resto de niveles, la imprecisión más baja se obtuvo con STA LIQUID FIB, con CV de 5,38% para el nivel 2 y 5,15% para el nivel 3. **Factor VIII:** De los 84 inscritos, 71 (85%) utilizaron un método coagulativo y 13 (15%) cromogénico para determinar FVIII. Los CV para los métodos coagulativos fueron de 10,2% (nivel 1) y 13% (nivel 2). Para los métodos cromogénicos los CV fueron de 12,4% (nivel 1) y 13,7% (nivel 2). **Antitrombina:** Se enviaron plasmas liofilizados de 2 niveles, con valores medios de actividad de antitrombina de 32% y 97%. Lo CV medios obtenidos fueron de 12,6% y 6,7% respectivamente. **TAO (Tratamiento Anticoagulante Oral):** Se enviaron 5 niveles de plasmas diferentes. Sus CV fueron de 3,95% para el nivel 1 (promedio de INR=1,00) y 13,7% para el nivel 5 (promedio de INR=4,93). **Dímero D:** Los laboratorios deben valorar de forma cualitativa si el resultado obtenido con las muestras excluye o no el tromboembolismo venoso. Se enviaron 5 muestras negativas (exclusión) y 3 positivas (no exclusión). El promedio de resultados correctos fue de 96%, lo que indica un alto grado de acierto en general. **Anticoagulante lúpico (AL):** En este programa los participantes deben indicar de forma cualitativa la presencia o ausencia de AL, siguiendo sus protocolos habituales. Se enviaron 8 muestras de 3 niveles: negativo, positivo bajo y positivo alto. Con los plasmas positivos bajos solo el 80% de participantes informó que eran positivos. Para las muestras negativas y positivas altas, los porcentajes de respuestas correctas fueron superiores al 95%. **FV Leiden / G30210A FII:** Se enviaron 8 muestras en las que el laboratorio debe determinar la presencia de mutaciones (wild type, heterocigoto u homocigoto) para el Factor V Leiden y para la mutación G20210A del gen de la Protrombina. Los promedios de respuestas correctas para el FV y FII fueron de 96 y 93% respectivamente.

## PC-122

### PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. INFORME ANUAL DE RESULTADOS: DE LOS MÓDULOS DE HEMATOLOGÍA EN 2016.

Molina Borrás A., Segurana I Ferre A., Perez Dominguez A., Merino A., Florensa L., Beneitez D., Tassies Penella D., Jou Turallas J.M., Reverter Calatayud J.C.

Hospital Clínic de Barcelona. Comité de estandarización en Hematología de SEHH

Se resumen los resultados obtenidos en 2016 en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad en los siguientes módulos de hematimetría: **Hemograma:** Los 789 analizadores dados de alta se dividieron en 11 grupos de intercomparación de resultados. Los coeficientes de variación (CV) promedio para las diferentes magnitudes estudiadas fueron las siguientes: Leucocitos: 4,89%; Hematíes: 1,77%; Hemoglobina: 1,52%; Hematocrito: 2,37%; VCM: 1,93%; HCM: 1,99%; CHCM: 2,55%; Plaquetas: 7,81. **Recuento diferencial leucocitario:** Los resultados se comparan entre analizadores de la misma marca debido a que se utilizan muestras específicas para cada uno. Los distintos modelos de analizador que utilizan la misma matriz de muestra se evalúan conjuntamente, excepto los Sysmex XE, XN y XT; y los Coulter LH y DXH, para los que se hace la estadística por modelos. Los coeficientes de variación medios (en%) más bajos para cada mesurando fueron: Neutrófilos: 1,9% (Sysmex XT); Linfocitos: 4,6% (Siemens); Monocitos: 5,5% (Siemens); Eosinófilos: 3,0% (Sysmex XT); Basófilos: 1,4% (Sysmex XT). **Recuento Automático de Reticulocitos** Los 3 niveles de controles tuvieron valores de 1%, 4% y 7,5% de reticulocitos. Se constituyeron 5 grupos de comparación: Siemens, Sysmex XE-XN, Sysmex XT, Coulter y Horiba ABX-Abbott. Los CV% medios más bajos para el nivel 1 se obtuvo en el grupo Sysmex XE-XN (14,5%), para el nivel 2 el CV más bajo se obtuvo en el grupo Coulter (7,3%) y para el nivel 3 en el grupo Sysmex XT (13,7%). **VSG** Los analizadores Alifax se controlan con kits propios de la casa comercial, que consisten en suspensiones de partículas

de látex. Los CV% medios para los 3 niveles de control fueron: 19%, 16% y 11%. Para el resto de analizadores de VSG se envían suspensiones celulares estabilizadas. Se constituyeron 4 grupos de comparación de resultados en los cuales los CV% oscilaron entre el 11% y el 35% para los niveles normal y patológico respectivamente. **Hemoglobinas A<sub>2</sub> y fetal** Los resultados se valoran diferenciando 2 grupos de comparación. Los CV% medios para Hb fetal fueron de 9,7% (nivel normal) y 6,9% (nivel patológico) y los de Hb A<sub>2</sub> de 11,4% (nivel normal) y 8,8% (nivel patológico).

## PC-123

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE RESULTADOS DE 100 HEMOGRAMAS EN DOS ANALIZADORES DE DIFERENTE TECNOLOGÍA: SYSMEX XN-2000 VS ADVIA 2120I

Bardán Rebollar D., Gallardo Escribano C.C., Muñoz Mérida M.L., Prieto Bonilla M.d.R., Rodríguez Jiménez A.I., Pascual Martínez A.I., Butrón Vila R., Rodríguez Fernández M.J., Palomo Bravo Á., Ruiz Sánchez P.L., Heiniger Mazo A.I.

Hospital Regional Málaga

**Introducción:** El hemograma es uno de los elementos diagnósticos básicos en Hematología. Hoy día existen en el mercado gran variedad de contadores automatizados que utilizan diferentes tecnologías para la biometría hemática. Cuando en el laboratorio se implanta un nuevo hemoc contador es preciso valorar las posibles diferencias de resultados debidas a los diferentes métodos de medida. En este estudio comparativo hemos querido contrastar los resultados de dos analizadores: SysmexXN-2000 vs Advia 2120i.

**Métodos:** Para nuestro estudio comparativo se estudiaron 100 muestras de hemograma de pacientes recibidas en el laboratorio de urgencias del Hospital Materno-Infantil de Málaga entre los meses octubre y noviembre de 2016. Se seleccionaron las muestras de pacientes tanto niños como adultos de ambos sexos con hemogramas dentro de la normalidad. Las muestras fueron recibidas tubos con EDTA como anticoagulante y procesadas directamente. Se analizadas las muestras en paralelo en ambos analizadores: Advia 2120i (Siemens Medical Healthcare) y Sysmex XN-2000 (TOA Medical Electronics Co), siguiendo las instrucciones de cada fabricante. Se realizó una comparación de los siguientes parámetros: Recuento de hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), recuento de plaquetas, volumen plaquetar medio (VPM), recuento y porcentaje de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. El análisis estadístico de los datos de llevó a cabo empleando el programa RStudio (Versión 1.0.136) y siguiendo las instrucciones del CLSI EP09-A2 se realizó una regresión de Deming.

**Resultados:** De todos los parámetros estudiados, la mayoría de ellos presentan una correlación aceptable entre ambos analizadores, cabiendo destacar diferencias significativas en el VCM y en el recuento absoluto y porcentaje de monocitos. Para el valor del VCM existe una diferencia media de 3 fl IC 95%(2.44-3.56) entre ambos analizadores, siendo Sysmex XN-2000 el que da un valor más bajo. En el caso de monocitos existe una diferencia media del 2.3% IC 95%(2.69-1.98) y de  $0.232 \times 10^9/l$  IC 95%(0.26-0.20) en el porcentaje y recuento respectivamente. La diferencia en el valor del VCM debe estar relacionada con la tecnología de recuento de hematíes utilizada en ambos analizadores: mientras que en el Advia 2120i el VCM es una medida directa obtenida del histograma de Volumen de eritrocitos, en el Sysmex XN-2000 el VCM es un cálculo entre el hematocrito y el recuento de eritrocitos (ambos obtenidos por medición directa mediante impedancia). En el caso de los monocitos la diferencia de tecnologías es más importante ya que Sysmex XN-2000 usa citometría de fluorescencia para discriminar a los diferentes leucocitos y Advia 2120i utiliza una tinción de peroxidasa que se fija a la granulación de los leucocitos. Esto hace que existe una población celular que el Advia 2120i denomina células LUC (large unstained cells) que en el caso del Sysmex no está categorizada.

## PC-124

### ¿CAMBIOS EN LOS VALORES DE CELL POPULATION DATA (CPD) EN LOS HEMOCITÓMETROS DE LA SERIE SYSMEX XN?

Maglio L.A.<sup>1</sup>, Teixidó Amorós M.<sup>1</sup>, Gómez Arbonés J.<sup>2</sup>,

Gallart Blanco M.A.<sup>1</sup>, Picó Forniés S.<sup>1</sup>, Galán Lacoba B.<sup>1</sup>, Criado Lleullas A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio ICS. Hospital Arnau de Vilanova. IRBLLLEIDA, <sup>2</sup>Departament de Medicina. Universitat de Lleida. IRBLLLEIDA

**Introducción:** Los hemocitómetros Sysmex XN analizan la serie blanca mediante el canal WDF que proporciona parámetros de investigación (Cell Population Data o CPD) relacionados con la posición (ch) y dispersión (W) de los neutrófilos (NEUT), linfocitos (LY) y monocitos (MO) según dispersión lateral de luz (SSC), contenido en ácidos nucleicos y proteínas (SFL) y dispersión frontal de luz (FSC). Recientemente se han publicado estudios en los que se valoran NEUT-X y NEUT-Y en la diferenciación de sepsis y shock séptico.

**Objetivos:** Establecer y comparar los valores de normalidad de CPD y analizar la concordancia entre NEUT-X y NEUT-Y entre diferentes equipos y versiones de software.

**Material y Métodos:** Hemos analizado 2704 muestras normales con el software v16 (Sv16) y 761 con la v21 (Sv21) para establecer los intervalos de normalidad (no paramétricos). Hemos analizado 20 muestras heterogéneas por 5 aparatos Sysmex XN diferentes (4 con Sv16, y uno con Sv21) para analizar la concordancia de resultados (R de Pearson y rectas de regresión).

**Resultados:** Los valores de normalidad se muestran en la tabla:

**Tabla 1.**

parámetro	Sv21	Sv21	Sv16	Sv16	parámetro	Sv21	Sv21	Sv16	Sv16
	P 2,5	P 97,5	P 2,5	P 97,5		P 2,5	P 97,5	P 2,5	P 97,5
NE-SSC(ch)	143,6	159,7	141,6	157,9	NE-WX	284,0	343,0	288,0	349,0
NE-SFL(ch)	43,5	53,1	42,2	52,1	NE-WY	554,0	659,9	558,0	676,0
NE-FSC(ch)	84,0	96,9	82,3	96,0	NE-WZ	550,0	679,9	551,6	691,4
LY-X(ch)	73,5	79,8	73,5	80,3	LY-WX	448,0	636,9	442,6	627,4
LY-Y(ch)	64,8	76,8	63,4	75,6	LY-WY	744,2	1031,9	738,0	1030,4
LY-Z(ch)	56,3	60,4	56,1	60,2	LY-WZ	485,0	594,9	463,6	583,7
MO-X(ch)	112,8	119,2	112,0	118,9	MO-WX	225,0	300,0	223,0	300,4
MO-Y(ch)	99,1	121,9	97,8	119,4	MO-WY	549,0	875,7	557,0	882,4
MO-Z(ch)	62,4	69,2	61,8	68,5	MO-WZ	488,1	696,9	488,0	690,4

Los rangos de normalidad son un poco superiores con Sv21 en algunos parámetros pero se puede considerar que su modificación no es significativa desde punto de vista clínico. Los valores de NEUT-X y NEUT-Y entre diferentes equipos y versiones de software han mostrado una correlación excelente con R superiores a 0,98 y pendientes de rectas cercanas a 1,0, si bien el equipo con Sv21 proporciona valores un poco superiores que el resto, sin relevancia clínica.

**Conclusiones:** Los valores de CPD se muestran como parámetros estables e intercambiables entre los hemocitómetros XN con diferente versión de software, si bien es recomendable analizar en cada laboratorio si hay variación significativa de los valores de normalidad al actualizar el programa y comprobar la correcta e igual configuración de los equipos. Los valores de NEUT-X y NEUT-Y muestran una excelente correlación entre los equipos y pueden considerarse clínicamente similares entre los distintos hemocitómetros.

**PC-125**

**EVALUACIÓN DEL PARÁMETRO IPF (FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS) EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS. ASOCIACIÓN CON FACTORES DE MAL PRONÓSTICO**

Larruzea Ibarra A., Muñoz Marín L., Perea Durán G., Segura De La Torre L., Obiols Alderius J., Guiu Anfruns J., Torra Puig M. Servei de Laboratori. Parc Taulí Hospital Universitari

**Introducción:** Las plaquetas reticuladas (IPF) son plaquetas inmaduras ricas en RNA y su presencia en sangre periférica (sp) es un buen indicador indirecto de la capacidad megacariocítica medular. Este parámetro se obtiene por citometría de flujo en el autoanalizador Sysmex XN, siendo un análisis rápido y útil a la hora de valorar pacientes con trombopenia en la rutina diaria, puesto que está aumentado en la trombopenia periférica y es normal o disminuido en la trombopenia central. Sin embargo, se han descrito pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) con aumento del %IPF incluso en ausencia de trombopenia por lo que en esos casos el IPF no se asociaría a aumento de la megacariopoyesis. Además, en la literatura se relaciona el aumento de IPF a mal pronóstico en pacientes con SMD.

**Objetivos:** Evaluar %IPF en pacientes diagnosticados de SMD en nuestro centro junto con los parámetros clásicos de mal pronóstico en esta patología, como el porcentaje de blastos (%B) en médula ósea (mo), la morfología megacariocítica, la citogenética, la cifra de plaquetas (pq) y la presencia de citopenias en sp.

**Métodos:** Estudio prospectivo a partir de la revisión de hemogramas de rutina realizados durante 4 meses en nuestro hospital. Se estudiaron 26 pacientes con SMD detectados durante este periodo. El parámetro %IPF fue obtenido al analizar las muestras por el autoanalizador Sysmex XN (Roche Diagnostics). De estos 26 pacientes, también se examinó la morfología del frotis de sp así como de la mo y se valoró específicamente la displasia de los megacariocitos. También se analizó el %B en mo, la citogenética y la presencia de citopenias en el momento del diagnóstico. Todos estos datos fueron comparados utilizando la prueba t de Student y la correlación lineal de Pearson.

**Resultados:** El %IPF de estos pacientes osciló entre 2,5 % y 33,9 % (media, 10,66%). Respecto a la morfología megacariocítica, en 10 pacientes fue normal (media %IPF: 6,22%) y en 16 se observó displasia (media %IPF: 13,43%), (p=0,003). En cuanto a la citogenética, 21 tenían citogenética de pronóstico favorable o cariotipo normal (media %IPF:10,46%) y 5 citogenética desfavorable (media %IPF:11,28%) (p=0,783). Tras el análisis de las citopenias, se observó la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre presentar menos de 2 citopenias y presentar 2 o más (media %IPF=7,609% y media %IPF=12,893%, respectivamente, p=0,043). En cuanto al %B, el estudio de regresión mostró una asociación significativa pero débil (pendiente=0,204, p=0,046, r (Pearson) = 0,395, R cuadrado ajustado=0,121).

**Conclusiones:** Nuestro estudio confirma la existencia de %IPF elevados en algunos pacientes con SMD, a pesar de que la trombopenia en esta patología es central. Por ello, en estos casos no sería un buen indicador de la capacidad megacariocítica. Sin embargo, el %IPF elevado en esta patología podría relacionarse con mal pronóstico, al estar asociado a displasia megacariocítica, presencia de blastos y mayor % de citopenias. Se recomienda la realización de estudios con mayor número de pacientes y con mayor poder estadístico para confirmar esta asociación.

**PC-126**

**COMPARACIÓN DEL MÉTODO DE FLUORESCENCIA, IMPEDANCIA Y MICROSCOPIA ÓPTICA EN EL RECUENTO DE PLAQUETAS EN DISTINTOS GRUPOS DE PACIENTES**

Meana I., Pérez Segura G., Gómez Rojas S., Gómez Crespo M.J., Martín Clavero E., Martínez López J.

HU Doce de Octubre

**Introducción:** La trombocitopenia es uno de los criterios fundamentales en la selección de hemogramas para revisión de frotis de sangre periférica (SP), método considerado de confirmación de alteraciones morfológicas. Es conocida la limitación en el recuento plaquetario de los analizadores hematológicos basados en la impedancia. Por ello se han introducido nuevas metodologías más precisas como la fluorescencia que ayudan a evitar recuentos de plaquetas artefactados en pacientes que, por diversas patologías, presentan alteraciones morfológicas y de tamaño de las plaquetas. Nuestro objetivo es evaluar la transferibilidad y concordancia de resultados del recuento de plaquetas en distintos grupos de pacientes con patologías conocidas obtenidos con el analizador LH780 (Beckman Coulter®) mediante impedancia, con el analizador Sysmex XN (Roche diagnostics®) mediante fluorescencia (método de referencia) y manualmente mediante microscopía óptica con tinción panóptica.

**Métodos:** Se seleccionaron 95 muestras de pacientes con trombocitopenia (<100 10<sup>3</sup> plaquetas/μL), de los cuales el 53,65% tenían patologías conocidas (14,7% hepatopatías, 12,6% púrpura trombocitopénica autoinmune (PTT), 5,3% síndromes mielodisplásicos, y 21,05% procesos hemato-oncológicos. El 46,35% de pacientes no tenían patologías conocidas. Se procesaron en paralelo las muestras de sangre (EDTA-K3): el recuento de plaquetas se realizó por impedancia en el analizador LH780 y mediante fluorescencia en el canal PLT-F del analizador Sysmex XN. En todos los casos, se realizó el recuento manual de plaquetas por microscopía óptica del frotis de SP. Análisis estadístico: los resultados obtenidos se analizaron realizando regresión lineal (Passing-Bablok), análisis de las diferencias de Bland-Altman y el coeficiente de correlación intraclass (CCI), utilizando el programa MedCalc® 16.4.3.

**Resultados:** Tomando las 95 muestras, se observa error sistemático de tipo proporcional (Passing Bablock) tanto en la impedancia como en el

recuento manual de plaquetas. La impedancia tiende a infraestimar los resultados respecto a la fluorescencia (media de 5473,7 plaquetas), mientras que el recuento manual tiende a supraestimarlos (media de 19568,4). No obstante, el análisis de las diferencias de Bland-Altman determina que no se observan diferencias constantes entre los resultados obtenidos por ambos métodos, con respecto al de referencia. El grado de concordancia del método de impedancia respecto al de fluorescencia es mayor que la del recuento manual: CCI 0.96 (IC 95% 0.92 a 0.97) y CCI 0.89 (IC 95% 0.3 a 0.96) respectivamente. Un 4,2% de los valores obtenidos se situaron fuera de las 2 desviaciones estándar del intervalo de confianza, siendo esto clínicamente relevante. Estas muestras presentaban todas ellas en el frotis una morfología y tamaño plaquetares muy alterados. Los resultados en las poblaciones con hepatopatía y PTI han sido superponibles a los obtenidos del total de muestras, no observándose diferencias entre los grados de concordancia entre métodos para estas poblaciones.

**Conclusiones:** Los métodos de impedancia y fluorescencia pueden ser intercambiables de forma general aunque en pacientes con alteraciones morfológicas plaquetarias importantes hemos detectado diferencias clínicamente significativas (>50.000 plaquetas/ $\mu$ L), por lo que recomendamos tener disponible en el laboratorio una tecnología adicional a la impedancia para el recuento de plaquetas. Con el fin de ofrecer un resultado fiable y menos subjetivo es recomendable prescindir del recuento manual de plaquetas.

### PC-127

#### EVALUACIÓN DEL CONTADOR HEMATOLÓGICO BECKMAN COULTER DXH500 Y COMPARACIÓN RESPECTO AL BECKMAN COULTER DXH800

Nieto Moragas J., Torres Romero S., Tejedor Ganduxé X., Morales Indiano C., Martínez Iribarren A., Sala Sanjuan M<sup>a</sup>À., Parejo Preciado I., Puigdefabregas L., Llopis Díaz M<sup>a</sup>A.

Laboratori Core d'Hematologia. Laboratori Unificat Metropolitana Nord (LUMN). Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Gerencia Territorial de la Metropolitana Nord

**Introducción:** Algunas pruebas de laboratorio están cada vez más descentralizadas por su papel dentro de las emergencias médicas, donde el tiempo de espera para la toma de decisiones debe ser lo más acotado posible, minimizando el riesgo vital de un paciente, como sucede sobre todo en unidades de cuidados intensivos (UCI), centros de urgencias de Atención Primaria (CUAP) o en consultas externas hospitalarias. Por este motivo es de especial interés disponer de analizadores compactos con calidad y tecnología propia del laboratorio clínico que aporten parámetros básicos del hemograma como leucocitos, hemoglobinas o plaquetas en un tiempo mínimo y que no requieran de mantenimientos que obliguen a tener conocimientos avanzados.

Tabla 1.

	WBC	RBC	HB	PLT
Límite del blanco	0.01x10 <sup>9</sup> / $\mu$ l	0x10 <sup>12</sup> / $\mu$ l	0 g/dl	0.84x10 <sup>9</sup> / $\mu$ l
Arrastre (%)	0.036	0.198	0.046	0.064
Variabilidad intraensayo para valores normales (%)	1.47	1.15	0.98	3.82
Variabilidad intraensayo para valores bajos (%)	1.98	1.80	1.12	4.88
Variabilidad interensayo para valores normales (%)	1.46	2.03	0.71	4.29
Variabilidad interensayo para valores bajos (%)	3.23	1.65	1.62	5.63
Linealidad (r)	1.000	1.000	1.000	1.000

**Objetivos:** Validar y comparar el DxH500 (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) respecto al analizador DxH800 (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) que servirá como referencia en cuanto a la determinación de parámetros de importancia clínica que puedan hacer variar la orientación diagnóstica.

**Métodos:** Se evaluó el límite del blanco, carryover, la reproducibilidad, linealidad, límite de detección, límite de cuantificación y la correlación tomando como referencia los resultados del DxH800 siguiendo la guía del *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) H26-A2*. Las muestras que se utilizaron fueron sangre con anticoagulante EDTA-K<sub>3</sub> que provenían de pacientes de primaria y consultas externas enviados al laboratorio durante el último trimestre de 2016. La correlación se evaluó

siguiendo los métodos de Passing-Bablok y la correlación de Pearson. P-valores inferiores a 0.05 fueron considerados significativos en todas las comparaciones. El análisis estadístico se llevó a cabo con los paquetes estadísticos IBM SPSS (v.20) y Medcalc (v.9.4.2).

Tabla 2.

	WBC	RBC	HB	PLT
Coefficiente de correlación de Pearson	0.984	0.997	0.998	0.994
Pendiente de Passing-Bablok ( $\pm$ CI 95%)	0.9913 (0.9654 - 1.0093)	1.0067 (0.9951 - 1.0213)	1.023 (1.013 - 1.033)	1.095 (1.068 - 1.124)
Intercepción de Passing-Bablok ( $\pm$ CI 95%)	0.0554 (-0.05442 - 0.2463)	-0.046 (-0.1083 - 0.0)	-0.178 (-0.303 - 0.0501)	8.198 (3.548 - 12.703)

**Resultados:** Los resultados de la determinación del límite del blanco, carryover y reproducibilidad cumplieron los criterios de las guías (tabla 1). La correlación entre los dos analizadores Dxh500 e DxH800 presentaron una distribución normal y pasaron de forma correcta la evaluación de los dos métodos estadísticos (tabla 2).

**Conclusiones:** La evaluación del DXH500 cumple con los criterios de reproducibilidad, linealidad, arrastre y límite de blanco, definidos a priori, presentando también una correlación satisfactoria con el DxH800 para el conteo de CBC, por lo que genera resultados válidos y fiables para los parámetros estudiados del hemograma.

### PC-128

#### FIBRINÓGENO DERIVADO: ESCASA UTILIDAD CLÍNICA FRENTE AL FIBRINÓGENO COAGULATIVO

Vilalta N.<sup>1</sup>, Jimenez A.<sup>1</sup>, Tirado I.<sup>1</sup>, Cuevas B.<sup>1</sup>, Oliver A.<sup>2</sup>, Fontcuberta J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>2</sup>Fundació Puigvert

**Introducción:** El fibrinógeno es un componente esencial en el proceso hemostático. Su determinación es básica para detectar defectos cuanti y cualitativos. La determinación mediante el método Clauss es la técnica más empleada y considerada de referencia. En algunos laboratorios aún se practica la determinación del fibrinógeno derivado (FD) basado en el tiempo de protrombina (TP) por su asequibilidad y bajo precio. Sin embargo, la estimación de la concentración del fibrinógeno a partir del TP no es una técnica exenta de problemas. Es necesario que se disponga de metodologías que puedan evaluar los niveles de esta proteína y que nos permitan obtener resultados precisos y reproducibles. Dado que, nuestro centro es de referencia para algunos laboratorios que determinan el FD, nos propusimos comparar FD y el fibrinógeno Clauss (FC) siendo éste nuestro método de referencia.

**Material y Métodos:** Se determinó el FD (STA-PTF; Stago) y el FC (STA LIQFIB, Stago) de 112 muestras consecutivas a las que se les solicitaba la determinación de fibrinógeno y a 80 muestras de pacientes con tratamiento anticoagulante (Tabla 1). El método de referencia fue el método Clauss.

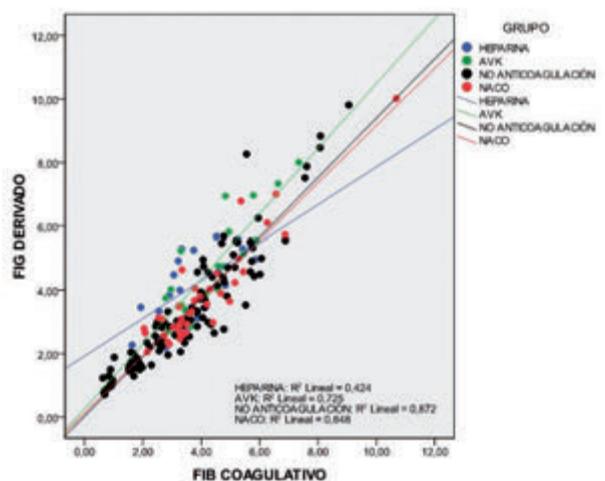


Figura 1.

Figura 2. Diferencias FC - FD entre diferentes NACOs

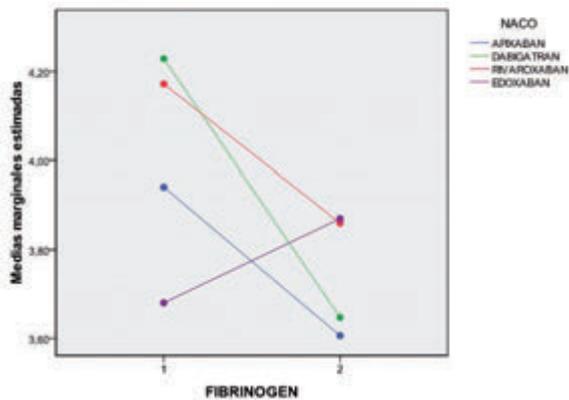


Figura 2.

Tabla 1. Clasificación de las muestras.

Estratos de fibrinógeno	N	Tratamiento anticoagulante	N
<1g/l	12	Heparina sódica	20
1-2g/l	20	Antivitamina K	20
2-3g/l	20	Apixaban	10
3-4g/L	20	Dabigatran	10
4-5g/l	20	Rivaroxaban	10
>5g/l	20	Edoxaban	10
TOTAL	112		80

Se utilizó un modelo de regresión lineal para la correlación de los dos métodos incluyendo el valor de INR como covariable de ajuste. Para valorar las diferencias entre los dos métodos respecto a los distintos grupos de muestras se utilizó un análisis de la varianza para datos apareados.

**Conclusiones:** Se observa una alta correlación entre los dos métodos ( $R=0.91$ ). La variabilidad explicada ( $R^2$ ) por el modelo de los niveles de FD en función de los de FC varía dependiendo de las muestras analizadas (fig. 1), siendo más alta para las muestras sin anticoagulantes ( $R^2=0.87$ ) y NACOs ( $R^2=0.85$ ) y más baja para las muestras con heparina ( $R^2=0.42$ ). En las muestras de pacientes no anticoagulados, a pesar de una buena correlación global, se observa una interacción significativa según los diferentes niveles de FC (tabla), siendo los valores de FC por inferiores a 1 g/L en los que se observa una discreta sobreestimación de la concentración de fibrinógeno (FD), mientras FD infraestima en concentraciones de Fibrinógeno por encima de 3g/L. En el análisis de las muestras con **antivitamina K (AVK)** la variabilidad del FD explicada por el FC es del 78.9% (ajustando por INR). En el rango de INR analizado, la correlación entre ambos métodos es buena, aunque al no haber analizado muestras con INR elevados, no podemos conocer el comportamiento del FD en estos casos. UN 21% de la variabilidad de los niveles de FD no es explicada por el FC. La **heparina** probablemente interfiere en ambas técnicas a pesar que el reactivo para la determinación de FC contiene un inhibidor específico de la heparina. La débil correlación entre ambas determinaciones hace que el 58% de la variabilidad del FD no puede ser atribuida al FC. En el grupo con **anticoagulantes directos (ADs)** la correlación global entra ambas técnicas es alta ( $R^2=0.85$ ). Se observa un comportamiento algo distinto entre edoxaban y el resto de ADs, en que este fármaco sobre-estima discretamente FD, especialmente respecto a dabigatran que lo infra-estima (Fig. 2). En condiciones de rutina diaria creemos que la determinación de FD no aporta ningún valor añadido a la técnica coagulativa clásica. A pesar de tu teórico bajo costo, no es coste-eficiente. En los pacientes anticoagulados, el FD puede verse interferido por diferentes causas, por lo que no es una buena técnica para evaluar los niveles de esta proteína. Aunque no hemos analizado en esta serie plasmas de pacientes con distintos tipos de disfibrinogenemias, la técnica del FD no es un buen método para estimar la funcionalidad del fibrinógeno.

**PC-129**

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ELEVACIÓN DE TRIPTASA SÉRICA COMO MARCADOR INDEPENDIENTE PARA EL ESTUDIO DE LA BMO Y DIAGNÓSTICO DE MASTOCITOSIS SITÉMICA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Muñoz Novas C.<sup>1</sup>, Gonzalez I.<sup>1</sup>, Penalva M.J.<sup>2</sup>, Infante M.S.<sup>1</sup>, Heras C.<sup>1</sup>, Foncillas M.A.<sup>1</sup>, Marín K.<sup>1</sup>, Hernández J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, <sup>2</sup>Hospital Universitario Alcorcón

**Introducción:** Las mastocitosis son un subtipo de enfermedades raras, clásicamente incluídas dentro de las neoplasias mieloproliferativas, se caracterizan por la proliferación clonal de mastocitos (MT) en uno o más órganos. En la clasificación OMS2016 constituyen una entidad aparte. Existen distintas formas, la cutánea (MC) exclusiva de la piel y la sistémica (MS) que afecta principalmente la medula ósea (MO) entre otros órganos. Las manifestaciones clínicas son debidas a la liberación anómala de mediadores mastocitarios (M<sub>dM</sub>) o a la infiltración de MT en los tejidos. Los MT liberan gran cantidad de mediadores durante su activación, siendo los más específicos y medibles en el laboratorio convencional: triptasa, histamina y heparina. La triptasa es producida casi exclusivamente por los MT, aunque también puede elevarse en anafilaxia, neoplasias mieloides y fallo renal severo. Los niveles normales son casi indetectables en individuos sanos, siendo normal hasta 11,4µg/l. Niveles >20µg/l constituyen uno de los criterios menores para el diagnóstico de MS según la OMS.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad diagnóstica de la elevación de triptasa como marcador independiente en el diagnóstico de MS.

**Métodos:** Se revisaron retrospectivamente todas las peticiones de BMO solicitadas al servicio de Hematología de nuestro hospital entre marzo 2008 y febrero 2017 y se seleccionaron aquellas cuyo motivo de petición eran niveles elevados de triptasa.

**Resultados:** Se realizó una BMO en 14 pacientes, donde se solicitaba descartar MS por triptasa elevada. Hubo 6 hombres y 8 mujeres con una mediana de edad de 57 años. Al revisar las historias clínicas, el 35% de los pacientes (5/14) no presentaron ningún otro dato sugestivo de MS. El 65% restante presentaba antecedentes alérgicos: medicamentosa (4), urticaria crónica (1), himenópteros (1), alimentaria (1), eritema solar (1), metal (1). Además estos pacientes presentaron algún tipo de lesiones cutáneas. Los niveles de triptasa séricas oscilaron entre 18,4-156µg/l (media 32,7) y 6/14(43%) presentaron niveles >20µg/l. La BMO fue diagnóstica de MS en 3/14 (21%). En estos casos en el AMO se observaron MT atípicos, positivos para la mutación KIT D816V y citometría de flujo CD59+, CD25+ y/o CD2+. Sólo 2/3 presentaron niveles de triptasa >20µg/l. Estos 3 casos además de la triptasa elevada asociaron: componente monoclonal IgG kappa y lesiones óseas; un diagnóstico de MC previo al de MS y un caso con alteraciones en el hemograma. Ningún caso con triptasa elevada como único marcador fue diagnosticado de MS.

**Conclusiones:** a la luz de nuestros resultados podemos concluir que la triptasa es un marcador sensible pero no específico para el diagnóstico de MS. En ausencia de cualquier otra clínica y niveles de triptasa levemente elevados el riesgo de tener una MS es muy bajo, por lo que no es útil el estudio de la BMO y podría evitarse, mientras que la asociación de otros datos sugestivos de MS o elevación de otros M<sub>dM</sub> confiere alto riesgo para padecer una MS.

**PC-130**

**VERIFICACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS: EN HEMATIMETRIA**

Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Morales Indiano C.<sup>1</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>1</sup>, Sala Sanjaume A.<sup>1</sup>, Nieto Moragas J.<sup>1</sup>, Orma Montero E.<sup>2</sup>, Navarro Ferrando T.<sup>2</sup>, Juncà Piera J.<sup>2</sup>, Espinosa Nieto M.<sup>1</sup>, Dueñas Márquez A.<sup>1</sup>, Llopis Díaz M<sup>a</sup>A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català de la Salut), <sup>2</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català d'Oncologia)

**Introducción:** El principal objetivo del laboratorio clínico es proporcionar resultados de utilidad clínica, de manera que es fundamental demostrar la comparabilidad de los resultados siempre que un analito pueda ser medido en más de un sistema analítico como ocurre en muchos laboratorios, que utilizan distintos instrumentos en serie para la determinación de los hemogramas. Deben garantizar en todo momento la intercambiabilidad de los resultados a lo largo de intervalos apropiados, para asegurar su correcta interpretación.

**Objetivos:** Verificar la comparabilidad de resultados entre 5 analizadores de hematimetría, para los parámetros de medida directa en el canal Cell Blood Count (CBC).

**Tabla 1.**

MUESTRA 1									
Parámetro	Replic.	DxH1	DxH2	DxH3	DxH4	DxH5	Rango	Diferencia crítica	Estatus
WBC (x10 <sup>9</sup> /µl)	6	3,81	3,76	3,95	3,88	3,78	0,12	0,145	✓
RBC (x10 <sup>12</sup> /µl)	10	4,42	4,34	4,31	4,37	4,38	0,11	0,150	✓
Hb (g/dl)	10	11,60	11,65	11,58	11,59	11,63	0,07	0,091	✓
VCM (fl)	10	77,40	77,38	77,50	77,45	77,58	0,20	0,221	✓
PLT (x10 <sup>9</sup> /µl)	5	74,1	73,2	74,8	73,8	74,5	1,6	2,386	✓

MUESTRA 2									
Parámetro	Replic.	DxH1	DxH2	DxH3	DxH4	DxH5	Rango	Diferencia crítica	Estatus
WBC (x10 <sup>9</sup> /µl)	6	16,21	16,44	16,54	16,25	16,51	0,33	0,499	✓
RBC (x10 <sup>12</sup> /µl)	10	5,17	5,15	5,28	5,21	5,19	0,13	0,325	✓
Hb (g/dl)	10	15,14	15,21	15,18	15,34	15,16	0,10	0,121	✓
VCM (fl)	10	91,21	91,18	91,32	91,43	91,35	0,25	0,274	✓
PLT (x10 <sup>9</sup> /µl)	5	425,4	434,2	426,1	424,8	429,8	9,40	13,85	✓

**Material y Métodos:** En base al protocolo EP31-A-IR (*Verification of Comparability of Patient Results Within One Health Care System*) del *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) se realizó la comprobación en 5 analizadores DxH800 (Beckman Coulter) con 2 series analíticas en las que se utilizaron muestras de pacientes a valores representativos para cada uno de los parámetros evaluados. Como material de control se utilizaron los 3 niveles de control interno (QCI) suministrado por el fabricante (*Coulter 6C Cell Control*) asegurándose en todo momento su conmutabilidad. Siguiendo las directrices del protocolo, se procedió de la siguiente manera: Estimación de la imprecisión a partir de los datos de un determinado lote de QCI. Selección de las muestras de pacientes, calculando el rango de concentración dónde debe situarse la media del material a evaluar (+20% Gran Media). Aplicación de criterios de aceptabilidad basados en la variabilidad biológica intraindividual (1/3VBi). Determinación de número de replicados, rango y diferencia crítica. Comparación de datos (Ver tablas en los resultados)

**Resultados:** En la siguientes tablas se comparan los resultados para las muestras 1 y 2 analizadas en los 5 equipos. Se muestra en la primera de las columnas el número de replicados (replic.) necesario en función del parámetro calculado. A continuación se muestra para cada instrumento la media de los resultados por parámetro y finalmente los cálculos correspondientes a rango y diferencia crítica, en los que se puede observar que en ningún caso el rango calculado es superior a la diferencia crítica.

**Conclusiones:** En todos los parámetros estudiados, el rango calculado ha sido inferior a la diferencia crítica por lo que todos los instrumentos utilizados en hematimetría de nuestro laboratorio proporcionan resultados comparables a la concentración evaluada.

**PC-131**

**ESTUDIO DE LÍQUIDOS BIOLÓGICOS MEDIANTE LOS HEMOCITÓMETROS SYSMEX XE-5000 Y SYSMEX XN-350**

Gómez Arbonés J.<sup>1</sup>, Teixidó Amorós M.<sup>2</sup>, Gallart Blanco M.A.<sup>2</sup>, Picó Forniés S.<sup>2</sup>, Galán Lacoba B.<sup>2</sup>, Criado Lluellas A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina. Universitat de Lleida. IRBLLEIDA, <sup>2</sup>Laboratorio ICS. Hospital Arnau de Vilanova. IRBLLEIDA

**Introducción:** Los autoanalizadores hematológicos permiten una rápida identificación y recuento de la celularidad de sangre periférica. Algunos, cuentan con la opción de analizar líquidos biológicos, por lo que pueden ser utilizados para el estudio de celularidad hematológica en líquido pleural, ascítico y otros. El resultado proporciona importante y rápida información para orientar la etiología y establecer un diagnóstico.

**Objetivos:** Estudiar los resultados de dos hemocitómetros (Sysmex XE-5000 y Sysmex XN-350) en el estudio citológico de líquidos biológicos y comprobar la concordancia de los resultados.

**Métodos:** Hemos analizado 120 muestras de líquidos ascíticos, 102 de líquidos pleurales y 16 muestras de líquidos sinoviales procedentes de urgencias, hospitalización y consultas externas de nuestro hospital. Todas las muestras fueron analizadas en los hemocitómetros Sysmex

XE-5000 y Sysmex XN-350 (Roche®). Los parámetros estudiados fueron: hematíes (HEM), leucocitos totales (LEU), polimorfonucleares (PMN), mononucleares (MN), tanto en valor absoluto (#) como porcentaje (%).

**Resultados:** Los resultados de los coeficientes de correlación (R), la pendiente de la recta de regresión (m) y el IC95% de m para cada uno de los parámetros estudiados se muestra en las tablas:

**Tablas 1.**

Parámetro	Total (n=238)		Sinovial		Ascítico		Pleural	
	R	m	R	m	R	m	R	m
LEU	1,00	1,02	0,99	1,03	0,98	1,05	0,99	1,01
MN (#)	0,98	1,01	0,96	0,90	0,87	0,95	0,99	1,04
MN (%)	0,98	0,99	1,00	1,02	0,95	0,94	0,99	0,99
PMN (#)	1,00	1,02	0,99	1,03	1,00	1,06	1,00	0,96
PMN (%)	0,98	0,99	1,00	1,02	0,95	0,94	0,99	0,99
HEM	0,98	1,01	1,00	0,91	1,00	0,98	0,98	1,06

Parámetro	IC 95% para m			
	Total (n=238)	Sinovial	Ascítico	Pleural
LEU	1,00-1,03	0,96-1,10	1,01-1,09	0,98-1,03
MN (#)	0,99-1,04	0,75-1,05	0,85-1,05	1,01-1,08
MN (%)	0,97-1,02	0,99-1,06	0,88-0,99	0,96-1,01
PMN (#)	1,01-1,03	0,97-1,09	1,04-1,07	0,94-0,97
PMN (%)	0,97-1,02	0,99-1,06	0,88-0,99	0,96-1,01
HEM	0,98-1,03	0,89-0,93	0,97-0,98	1,01-1,11

Se obtuvo una excelente correlación para todos los parámetros con R >0,95 (excepto en los monocitos, probablemente por una incorrecta manipulación de 3 muestras). En todos los casos, los valores de la m son muy cercanos a 1,00, y el IC95% proporcionado se mantiene dentro de los intervalos clínicamente aceptables.

**Conclusiones:** Existe una excelente correlación estadística y clínicamente significativa entre los parámetros estudiados en XN-350 y XE-5000. Los resultados obtenidos por ambos hemocitómetros serían intercambiables para todos los parámetros y los líquidos estudiados. Sysmex XN-350 posee una favorable practicabilidad, dado que es un analizador de sobremesa de dimensiones reducidas que utiliza poco volumen de aspiración y es de fácil manejo.

**PC-132**

**¿SON TODOS LOS COAGULÓMETROS IGUAL DE EFICACES?**

Robles Marinas V., De Brabandere C., Sarasa Valdés M., Estévez Rodríguez R., Chamorro Chamorro P., Fernandez Canal C., Sánchez Matías S., Torres Varona J., Ordoñez Fernández B., Fernández Álvarez C.R., Sánchez Argüello D.

Hospital Universitario de Cabueñes

**Introducción:** actualmente la oferta de coagulómetros disponibles en el mercado es muy amplia, resultando cada vez más difícil la elección del más adecuado a las necesidades de cada centro. No existe demasiada evidencia científica al respecto, por lo que nos propusimos comparar dos equipos de casas comerciales diferentes.

**Objetivos:** comparar los resultados de los controles de calidad externos (CCE) del estudio básico de coagulación (ratio TP, ratio TTPA y fibrinógeno) de dos equipos diferentes: Sysmex-CS-5100 y el ACL-TOP-750-CTS, realizados en el mismo laboratorio, por el mismo personal.

**Material y Métodos:** Para realizar el CCE recibimos doce envíos anuales de dos especímenes cada uno. Se compararon los índices de desviación (ID) de nuestros equipos con respecto a la media de los resultados obtenidos en el CCE de todos los centros participantes, desde enero del 2016 hasta enero del 2017. Clasificamos los resultados en función de su exactitud en: excelente ID 0-0,5, bueno ID 0,5-1, satisfactorio ID 1-2 y no aceptables ID >2.

**Resultados:** Durante el primer semestre se obtuvieron los siguientes resultados: Sysmex-CS-5100: excelentes 10(33,33%). Bueno 6 (20%). Satisfactorio 12 (40%). No aceptables 2 (6,67%). No enviados 6 (16,67%). ACL-TOP-750-CTS: excelentes 10 (33,33%). Bueno 12 (40%). Satisfactorio 7 (23,33%). No aceptables 1 (3,33%). No enviados 6 (16,67%). Durante este periodo, ambos equipos son similares siendo la suma de excelentes y buenos de un 53% en el Sysmex y 73% en el ACLTOP, aun-

que el Sysmex-CS-5100 tiene más resultados no aceptables (6.67% frente a 3.33%). En el segundo semestre se obtuvieron los siguientes resultados: Sysmex-CS-5100: excelentes 1(3.33%). Bueno 7(23.33%). Satisfactorio 13(43.33%). No aceptables 9(30%). No enviados 6(16.67%). 21/30. ACL-TOP-750-CTS: excelentes 12(40%). Bueno 10(33.33%). Satisfactorio 8(26.67%). No aceptables 0(0%). Por tanto, durante el segundo semestre los resultados del ACL-TOP-750-CTS son superiores ya que la suma de excelentes y buenos suponen el 73.33% frente al 26.66% del Sysmex, teniendo además este último más resultados inaceptables. En global sumando ambos periodos, la suma de excelentes y buenos resultados supone un 40% en el caso del Sysmex-CS-5100 y un 73.33% en el caso del ACL-TOP-750-CTS. Aunque no ha sido el objetivo del estudio, durante la realización del mismo, hemos observado que las muestras rechazadas por ictericia, hemólisis o volumen inadecuado han sido menores debido a las características técnicas (fase preanalítica) del ACL-TOP-750-CTS.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos por el ACL-TOP-750-CTS son claramente superiores a los del Sysmex CS 5100, estas diferencias no pueden ser atribuibles al factor humano, ya que el personal del laboratorio es el mismo. La mejora de los resultados a lo largo del tiempo, demuestra la importancia de la curva de aprendizaje al introducir un nuevo equipo.

### PC-133

#### UTILIDAD DE LOS CELL POPULATION DATA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LINFOCITOSIS

Nieto Moragas J.<sup>1</sup>, Morales Indiano C.<sup>1</sup>, Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>1</sup>, Sala Sanjuan M<sup>a</sup>.<sup>1</sup>, Sarrate García E.<sup>2</sup>, Triguero Moreno A.<sup>2</sup>, Dueñas Marquez A.<sup>1</sup>, Juan Lizana C.<sup>1</sup>, Espinosa Nieto M.<sup>1</sup>, Orna Montero E.<sup>2</sup>, Junca Iera J.<sup>2</sup>, Navarro Ferrando T.<sup>2</sup>, Llopis Díaz M<sup>a</sup>.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori Core Hematologia. Laboratori Unificat Metropolitana Nord (LUMN). Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. Gerència Territorial Metropolitana Nord., <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Badalona. Josep Carreras Leukemia Research Institut. Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

**Introducción:** La leucemia linfática crónica (LLC) y la mononucleosis infecciosa (MI), causada tanto por el virus Epstein-Bar como el Citomegalovirus, son dos de las principales causas de linfocitosis que se detectan en la práctica habitual del laboratorio clínico. Su identificación celular por microscopía es importante para el diagnóstico definitivo y requiere de experiencia por parte del personal del laboratorio. Actualmente, los contadores hematológicos disponibles en los laboratorios permiten la detección tanto de la variación en el recuento de linfocitos como de la identificación de atipias morfológicas reportadas en forma de alarmas cualitativas. El analizador Beckman Coulter DxH800 aporta datos morfológicos denominados Cell Population Data (CPD). Su tecnología AIM permite la determinación del volumen (V), conductividad (C), y dispersión láser en 5 ángulos diferentes ((MALS(9-43°), UMALS(20-43°), LMALS(9-19°), LALS(5°) y AL2(0°)) de cada población leucocitaria informando sobre sus características cualitativas en forma de media (M) y desviación estándar (SD). El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad de los CPDs de los linfocitos para diferenciar entre las causas de linfocitosis de origen clonal (LLC) e infeccioso (MI).

**Métodos:** Se estudiaron 59 pacientes con linfocitosis (recuento de linfocitos  $>5.0 \times 10^9/L$ ) y 63 pacientes control. De los 59 casos, 41 (69.5%) linfocitosis fueron diagnosticadas como LLC y 18 (30.5%) de MI (12 VEB and 6 CMV). El recuento de elementos celulares en sangre periférica (CBC) y los CPDs fueron obtenidos del UniceL DxH800 (Beckman Coulter, Miami, FL, USA). Se calculó la M y SD de los CPD para realizar estudios estadísticos. Los datos se compararon mediante una ANOVA de un factor con test de comparaciones múltiples. El rendimiento diagnóstico de los CPDs se evaluó con el análisis de las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Los p-valores  $<0.05$  fueron considerados significativos en todas las comparaciones. Los test estadísticos se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS (v.20.0).

**Resultados:** La ANOVA de un factor mostró diferencias significativas entre los CPD de los 3 grupos ( $p < 0.001$ ). Los pacientes con MI presentaron linfocitos con mayor volumen [**M-V-Li** (MI:101.58 $\pm$ 6.98 vs LLC:83.92 $\pm$ 10.35) y **SD-V-Li** (MI:23.70 $\pm$ 3.50 vs LLC:18.83 $\pm$ 6.20)] y un mayor tamaño [**M-AL2-Li** (MI:79.9 $\pm$ 8.69 vs LLC:70.87 $\pm$ 7.83) y **SD-**

**AL2-Li** (MI:15.42 $\pm$ 2.96 vs LLC:11.89 $\pm$ 2.35)] respecto a los pacientes diagnosticados de LLC ( $p < 0.001$ ). La estructura del núcleo [**M-SA-Li**: (MI:38.53 $\pm$ 6.56 vs LLC:28.38 $\pm$ 4.97) y **SD-SA-Li** (MI:12.80 $\pm$ 1.75 vs LLC:9.64 $\pm$ 2.35)] de los linfocitos presentó diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Los CPDs de volumen y tamaño (**M-V-Li**, **SD-V-Li**, **M-AL2-Li**, **SD-AL2-Li**), y de estructura nuclear (**M-SA-Li**, **SD-SA-Li**) presentaron buenos rendimientos discriminatorios (AUC $>0.800$ ) en la diferenciación entre MI y LLC. Los parámetros **M-V-Li** and **M-SA-Li** fueron los que mayor valor discriminatorio obtuvieron para diferenciar entre MI y LLC, según el análisis de las curvas ROC (AUC=0.924 y 0.904, respectivamente), con una sensibilidad y especificidad de 89.5%, 76.9% y 89.5%, 74.4%, respectivamente.

**Conclusiones:** Los parámetros CPDs V y SA, que informan sobre el volumen y la dispersión de la luz láser a 5° (estructura nuclear) de la población de linfocitos, podrían ayudar en el cribado inicial de las linfocitosis siendo de utilidad en el diagnóstico diferencial entre MI y LLC.

### PC-134

#### VALOR DIAGNOSTICO DE LOS NUEVOS PARAMETROS LINFOCITARIOS PROPORCIONADOS POR EL AUTOANALIZADOR SYSMEX XN 2000 EN EL ESTUDIO DE LAS LINFOCITOSIS

Awol R., Oñate G., Santaliestra M., Payan S., Serra M., Sanchez Garcia J., Criado V., Pérez Cases A., Úbeda J., Nomdedeu J., Remancha A.F.

Hospital Sant Pau

**Introducción:** La presencia de linfocitosis y su distinción entre procesos neoplásicos y linfocitosis reactivas requieren, frecuentemente, además de un experto en morfología experimentado, incorporar técnicas de inmunofenotipo. Los nuevos analizadores XN-2000 incorporan los canales WDF, WPC que generan una serie de parámetros de alarma y otros resultados que pueden orientar en el diagnóstico de una linfocitosis antes de realizar un inmunofenotipo de sangre periférica.

**Objetivos:** Analizar el valor diagnóstico de los parámetros obtenidos con los Sysmex XN en el estudio de las linfocitosis.

**Métodos:** Se recogieron 223 casos que presentaron linfocitosis  $>4,0 \times 10^9/L$ . A todos se les realizó un inmunofenotipo (IF) de sangre periférica y se catalogaron en: linfocitosis policlonal (n=64), linfocitosis policlonal con inversión CD4/CD8 (n=41), IF de leucemia linfática crónica (LLC) (n=69), IF de LLC zap70+ (n=31), IF de linfoma marginal (n=18). Todos fueron analizados con el XN-2000 por sus canales WDF y WPC, de estos canales se recogieron los datos medios de esas nubes linfocitarias en unidades de canal (LX-X, LX-Y y LX-Z; LX-WX, LX-WY y LX-WZ; respectivamente). Correspondiendo el eje X a características nucleares, Y a complejidad celular y Z a tamaño celular. También se analizaron las alarmas (QFLAG) que proporciona el autoanalizador (Blast, Atyp Lymph y Abn Lymph) y el valor de los linfocitos de alta fluorescencia (HFLC). Se analizaron los datos de forma descriptiva, después se compararon los grupos con un ANOVA usando la corrección de Scheffé. También se estudió el valor diagnóstico de las variables significativas mediante una regresión logística y curvas ROC con un paquete de SPSS.

**Resultados:** En la tabla 1 (Se adjunta) se muestran los resultados obtenidos (media +/- desviación estándar). Se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en: Edad (IF sin inversión CD4/CD8 es superior a IF LLC ( $p < 0,0001$ ), IF LLC Zap 70 ( $p < 0,0001$ ), IF linfoma marginal ( $p < 0,000$ ). Qflag linfocitos atípico+anormal en IF sin inversión CD4/CD8 presenta valor significativo comparado con IF LLC ( $p < 0,0001$ ), IF LLC Zap70 ( $p < 0,0001$ ), IF linfoma marginal ( $p = 0,0001$ ). En LY-Y (complejidad nuclear) IF linfoma marginal presenta un valor inferior a IF sin inversión CD4/CD8 ( $p < 0,0001$ ), IF LLC ( $p < 0,0001$ ), IF LLC Zap70 ( $p = 0,008$ ). En LY-Z (tamaño celular) en IF sin inversión CD4/CD8 presenta valor significativo superior comparado con IF LLC ( $p = 0,034$ ), IF LLC Zap70 ( $p = 0,0001$ ), IF linfoma marginal ( $p = 0,002$ ). En LY-WZ (área de dispersión del tamaño celular) IF linfoma marginal presenta un valor inferior a IF sin inversión CD4/CD8 ( $p = 0,001$ ), IF LLC ( $p < 0,0001$ ), IF LLC Zap70 ( $p < 0,0001$ ). Las Qflags: Linfocitos anormales son superiores en IF sin inversión CD4/CD8 comparado con IF LLC ( $p < 0,0001$ ), IF LLC Zap70 ( $p < 0,0001$ ), IF linfoma marginal ( $p = 0,018$ ). Linfocitos atípicos son superiores en IF linfoma marginal comparado con IF sin inversión CD4/CD8 ( $p < 0,0001$ ), IF LLC ( $p < 0,0001$ ), IF LLC Zap70 ( $p = 0,008$ ). Con los resultados se realizó un estudio de regresión logística y curvas ROC que evidenciaron el valor diagnóstico de esas variables. Es de destacar, su valor en la diferenciación de los IF policlonales de los monoclonales (síndromes linfoproliferativos, SLP) ver Figura 1. También fueron útiles en la di-

ferenciación entre las formas policlonales sin/con inversión cociente CD4/CD8 (la mayoría con presencia de células linfomonocitarias) entre sí, con los SLP y entre los propios SLP (datos no representados).

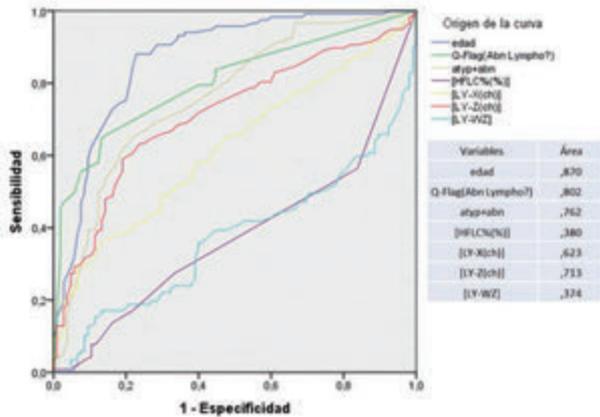


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Resultados obtenidos con el XN 2000 en diferentes poblaciones linfocidas.

Edad	Qing	Qing	Qing	Atp	MPFC	MPFC	LY-N	LY-N	LY-	LY-	LY-	LY-
Meses	Abn	Inf.Lim	Inf.Lim	+ Anm	IF-9L	(%)			Z	WN	WN	WZ
Pub.	16	16,4	16,4	12,3	44	0,02	0,19	79,1	45,1	45	76,2	80,2
	+1	148,3	1	=	71	0,83	+0,6	2,3	+3,8	7x1	+0,2	101,8
	5,8			71,8	1							46,3
Pub. con CD4/CD8	16	17,7	121,7	21,6	86	0,05	0,21	79,1	43,9	42	71,4	81,8
	+1	49,6	118,3	=	191	0,33	=	3,8	+6,4	8x2	+0,2	117,7
	8,9	7		83,7	3	0,4						44,8
IF	77	41,3	178,3	43,9	71	0,11	0,23	82,4	68,6	64	67,0	80,8
L.L.C.	+1	49,6	118,3	=	229	0,46	=	5,2	+10	2x2		45,7
	3,2	4		96,3	7	0,39		4				47,5
IF 70%	75	33,5	122,8	127,8	17	0,06	0,23	82,4	78,9	84	121,1	102,1
	8	+71	118,8	=	237	0,67	+0,3	4,7	+10	2,7	+0,1	102,1
	14	1		113,8	7	0,38		4				82,4
IF Inf. marginal	48	16,4	118,3	46,3	181	0,07	0,23	89,4	68,4	65	70,3	82,1
	8	+46	113	=	9,21	=	3,8	+10	8x2		+0,2	110,9
	16	8		83,8	118	0,38		4				31,8
	4				2							

Qing+Anemia: suma de Qing. Inf atp+ anemia. Pub: Linfocitosis policlonal sin inversión cociente CD4/CD8. Pub con CD4/8: Linfocitosis policlonal con inversión cociente CD4/CD8. IF L.L.C: Linfocitosis monoclonal con inmunofenotipo de L.L.C. ZAP 70 negativo. IF ZAP70: Linfocitosis monoclonal con inmunofenotipo de L.L.C. ZAP 70 positivo. IF marginal: Linfocitosis monoclonal con inmunofenotipo de linfoma tipo marginal.

Conclusiones: En este estudio se observa que los nuevos parámetros linfocitarios y las alarmas del Sysmex- XN son útiles para orientar el diagnóstico de las linfocitosis previo al inmunofenotipado. Destaca la posibilidad de distinguir las linfocitosis policlonales de las monoclonales (SLP) con un valor global diagnóstico del 87%.

**PC-135**  
VALIDACIÓN AUTOMÁTICA DE LOS HEMOGRAMAS - IMPLEMENTACIÓN Y IMPACTO EN EL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA DEL CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA OCCIDENTAL (CHLO)

Batalha Reis A.<sup>1</sup>, Henriques J.<sup>1</sup>, Silva C.<sup>1</sup>, Azevedo A.P.<sup>1</sup>, Matos S.<sup>2</sup>, Meireles F.<sup>1</sup>, Ferreira K.<sup>3</sup>, Oliveira L.<sup>2</sup>, Antunes C.<sup>2</sup>, Barros I.<sup>2</sup>, Pinto T.<sup>1</sup>, Viana J.<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Laboratório de Hematologia, SPC, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, <sup>2</sup>Laboratório de Hematologia, SPC, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, <sup>3</sup>Laboratório de Hematologia, SPC, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, <sup>4</sup>Diretor del Servicio de Patología Clínica, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Introducción: La validación/verificación de los resultados de los análisis constituye uno de los procesos más importantes y determinantes en el trabajo diario del laboratorio, pues permite señalar e identificar una variedad de errores de la fase preanalítica y analítica, impidiendo la transmisión de resultados erróneos. Los avances tecnológicos de los analizadores hematológicos con mejor desempeño analítico, asociados a nuevas herramientas informáticas y tecnologías de información, permiten cada vez más la automatización del proceso de validación de los

resultados. Siendo el hemograma el análisis más solicitado por los clínicos, implementamos un sistema de autovalidación para obtener una mayor eficiencia del trabajo, con resultados de confianza y mayor disponibilidad de los profesionales para dialogar con los clínicos, competencia fundamental de la medicina de laboratorio.

Métodos: Laboratorio de Hematología del CHLO. 2 UniCel® DxH 800 Beckman Coulter. Sistema informático Hemagest. Evaluación del proceso de autovalidación de los hemogramas de rutina durante un año (2/5/2016 a 2/5/2017). Criterios establecidos por los médicos del laboratorio, basados en los valores de referencia, críticos, delta-checks, alarmas sospechosas de los equipos, patologías, edad, y aún criterios descritos por sociedades científicas. Criterios generales de invalidación automática: pacientes de primera vez, edad <18 años, servicios de Hematología, Trasplantes y Unidades de Cuidados Intensivos, 3 hemogramas consecutivos autovalidados.

Resultados: Total de hemogramas 120.210, con 24,6% autovalidados (Consulta-58.543, 41,6% autovalidados; Internamiento-44.137, 10,7% autovalidados). Estos resultados reflejan la mayor uniformidad de los valores del hemograma en los pacientes de consulta, que presentan patologías más estables, llevando por ello a una mayor probabilidad de tener valores dentro o cerca de los intervalos de referencia y con variación del delta check obedeciendo a la condición de validación. No se observaron no conformidades por parte de los clínicos durante este período.

Conclusiones: La autovalidación del hemograma contribuye a reducir los errores inherentes a la validación manual, actividad muy repetitiva, consumiendo tiempo, a menudo subjetiva y arbitraria, pudiendo originar errores post analíticos. Este sistema retira un gran volumen de trabajo al Patologista Clínico (los hemogramas constituyen el 89% de los análisis de rutina) y permite mayor disponibilidad para los resultados más patológicos, promoviendo el diálogo con el clínico y valorizando su competencia de medicina de laboratorio. La autovalidación del hemograma es así una más valia en el Laboratorio de Hematología y ante los buenos resultados obtenidos en la rutina, el Laboratorio ampliará la autovalidación para los hemogramas de urgencia.

**PC-136**  
UTILIZACIÓN DE LA MAGNITUD NE-SSC (SYSMEX XN) COMO ALARMA DE SOSPECHA DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DURANTE LA VALIDACIÓN DE HEMOGRAMAS

García Miralles C., Muñoz Marín L., Segura De La Torre L., Perea Durán G., Obiols Alderius J., Guiu Anfruns J., Torra Puig M. Parc Taulí Hospital Universitari

Introducción: La magnitud NE-SSC del analizador hematológico Sysmex XN (Roche Diagnostics) informa sobre la granulación de los neutrófilos. Valores bajos de NE-SSC se asociarían a hipogranularidad, anomalía relacionada a síndromes mielodisplásicos (SMD) y a algunos mieloproliferativos (SMP). La presencia de citopenias es un criterio de alarma de un posible SMD, pero esto es muy frecuente y poco específico. Son necesarias otras magnitudes que nos ayuden a seleccionar aquellos hemogramas con elevada sospecha de SMD para la revisión del frotis de manera más selectiva. El objetivo del estudio es evaluar NE-SSC como alarma en la sospecha de SMD durante la validación de hemogramas.

Métodos: Estudio prospectivo realizado de Enero a Marzo de 2017. Durante este periodo se incorporó NE-SSC en los datos del hemograma y se consideró como alarma un valor inferior a 139,8 (este valor se obtuvo en un estudio previo con pacientes (pts) con SMD e hipogranulación realizado en nuestro centro y que concordaba con lo descrito en la literatura). Se revisó la morfología del frotis, así como el diagnóstico principal del pt y se estudió la presencia de citopenias. Se calculó el valor predictivo positivo (VPP) de NE-SSC como alarma para sospecha de SMD en pts con citopenias.

Resultados: Fueron validados 30.000 hemogramas, y se detectaron 81 pts con NE-SSC bajo (48% hombres y 52% de mujeres), con una media de edad de 74 años. De estos, 62 tenían citopenias: 37 pts ya estaban diagnosticados de una enfermedad hematológica: 1 LMA, 3 LMMC y 33 SMD. Otros 20 pts tenían citopenias sin sospecha de patología hematológica por el contexto clínico: 8 tenían una infección, 2 insuficiencia renal crónica (IRC), 7 eran pts oncológicos en tratamiento quimioterápico (QT), 2 con cirrosis hepática (CH) y 1 con intoxicación medicamentosa. Los 5 pts restantes con citopenias y NE-SSC bajo, fueron

diagnosticados finalmente con estudio medular de 1 LMMC y 3 SMD. Solo un caso fue un falso positivo. El diagnóstico de los pts sin citopenias y NE-SSC disminuido fue: 7 en tratamiento QT, 3 infecciones, 3 IRC, 3 trastornos autoinmunes (TA), y otros (3). El VPP del algoritmo NE-SSC interior a 139 junto con citopenias para la sospecha de SMD durante la validación de los hemogramas fue del 97,6%. En cuanto a la morfología del frotis, en 51 casos se observó hipogranulación, en 14 casos la granulación fue normal y en 16 se observó granulación tóxica. La relación NE-SSC disminuido y granulación tóxica no ha sido reportada en la literatura. Podría deberse a que la granularidad heterogénea de estas células provocaría una disminución de la cantidad de luz dispersada lateralmente, donde se encuentra el detector SSC dando un valor falsamente disminuido de NE-SSC.

Tabla 1.

Tabla de pacientes con NE-SSC disminuido y la granularidad observada.

	SMD	LMMC	LMA	QT	Infecciones	IRC	TA	Otros	Total
(n)	36	4	1	14	11	5	3	7	81
Hipogranulado	32	3	1	7	3	2	0	3	51
Normal	4	1	0	2	2	3	0	2	14
Granulación tóxica	0	0	0	5	6	0	3	2	16

SMD: Síndrome Mielodisplásico.  
 LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica.  
 LMA: Leucemia Mieloide Aguda.  
 QT: Pacientes oncológicos que reciben tratamiento quimioterápico.  
 IRC: Insuficiencia Renal Crónica.  
 TA: Trastorno autoinmune.

**Conclusiones:** La incorporación de la magnitud NE-SSC en el hemograma fue de gran utilidad como parámetro de sospecha de SMD, cuando se asociaba a la presencia de citopenias. El algoritmo NE-SSC disminuido y citopenias en el contexto clínico adecuado tiene una elevada especificidad para la sospecha de SMD. Esto apoya la utilidad de éste parámetro en la validación de rutina para seleccionar de manera más selectiva aquellos hemogramas que son necesarios revisar al microscopio.

**PC-137**

**ANÁLISIS DE LOS CELL POPULATION DATA (CPD) EN PERSONAS SANAS Y EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD)**

Morales Indiano C.<sup>1</sup>, Nieto Moragas J.<sup>1</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>1</sup>, Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Triguero Moreno A.<sup>2</sup>, Sarrate García E.<sup>2</sup>, Díaz Martínez Y.<sup>1</sup>, Rodríguez Hernández I.<sup>2</sup>, Sierra Martínez I.<sup>1</sup>, Galiano Alcalá L.<sup>1</sup>, Sala Sanjaume M.<sup>3</sup>, Orna Montero E.<sup>2</sup>, Navarro Ferrando J.T.<sup>2</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>2</sup>, Llopis D.<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratori Core-Hematologia. Laboratori Unificat Metropolitana Nord (LUMN). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ICS Gerencia Territorial Metropolitana Nord., <sup>2</sup>Servicio Hematología. Institut Català d'Oncologia, Badalona. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona

**Objetivos:** El hemograma es la prueba guía ante la sospecha de la presencia de una hemopatía y el estudio de parámetros hematimétricos adicionales pueden ayudar a la detección precoz de posibles SMD, hemopatías malignas que se caracterizan por citopenias y displasia en sangre periférica. Los "Cell Population Data (CPD)" son datos numéricos proporcionados por el analizador hematológico DxH-800 que definen características cualitativas de diferentes poblaciones celulares, mediante la tecnología AIM de Beckman Coulter. En ella se combina Volumen (V), Conductividad (C) y Dispersión de la luz láser (DLL) en 5 ángulos distintos (MALS (9-43°), UMALS (20-43°), LMALS (9-19°), LALS (5°) y AL2 (0°)) proporcionando una media (M) y desviación estándar (DE) de cada población analizada. El objetivo de este estudio fue describir y comparar la concentración absoluta de neutrófilos, el valor de los CPD de los neutrófilos y su rendimiento diagnóstico en personas sanas (PS) y en pacientes diagnosticados de SMD mediante el autoanalizador DxH-800 (Beckman Coulter).

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 60 PS y 54 pacientes con SMD (Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea (CRDM) (n=18), SMD con delección 5q- (n=11), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB)

(n=11) y Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillos (ARSA) (n=14). Los hemogramas se procesaron con el analizador DxH-800 (Beckman Coulter, Miami, USA). Se analizó la M y SD para los CPD (V y C y DLL) de la población leucocitaria de neutrófilos. Se comparó la diferencia de medias de la concentración absoluta de neutrófilos con la prueba *t-student* y de los CPD con la prueba U-Mann Whitney, considerándose significativa una p<0,05. Se calculó el rendimiento diagnóstico de los CPD mediante el área bajo la curva (AUC) de las curvas Receiver Operating Characteristic (ROC), con un intervalo de confianza del 95% (IC95) considerándose significativos aquellos con una AUC ≥0,75.

**Resultados:** Los pacientes con SMD presentaron significativamente, una concentración absoluta de neutrófilos inferior a la de las PS (2,4±2,1x10<sup>9</sup>/µL vs. 3,7±1x10<sup>9</sup>/µL, p<0,001). Los neutrófilos de pacientes con SMD presentaron un menor V y C respecto a las PS (tabla 1). Además, en pacientes con SMD la M para la DLL en la mayoría de ángulos fue significativamente menor, con mayor DE en estos mismos parámetros (tabla 1). Cinco CPD presentaron un óptimo rendimiento (AUC>0,75) para diferenciar pacientes con SMD y PS (tabla2).

**Conclusiones:** Los neutrófilos de pacientes con SMD presentaron menor concentración absoluta y menor valor en los CPD (V, C y DLL en la mayoría de ángulos) respecto a las PS. Algunos CPD del hemograma presentaron un óptimo rendimiento para diferenciar PS y pacientes con SMD.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

Tabla 1. Comparación de medias de los diferentes parámetros entre los grupos estudiados.

Parámetro	PS=60 M (IQ)	SMD=54 M (IQ)	Z	P
M-V-NE	156 (151,2-162,8)	147 (139-156)	-4,459	<0,001*
DE-V-NE	20,2 (19,2-21,9)	18,5 (17,6-21,5)	-2,565	0,010
M-C-NE	148 (144-149,8)	141 (138-143)	-6,476	<0,001*
DE-C-NE	6,2 (5,6-7,0)	5,3 (4,7-6,0)	-4,030	0,001*
M-SM-NE	135 (131-137,8)	133 (127,5-137)	-1,492	0,136
DE-SM-NE	10,0 (9,6-10,4)	11,7 (10,4-13,0)	-6,148	<0,001*
M-SU-NE	139 (136-142)	134 (130-138,2)	-3,703	<0,001*
DE-SU-NE	10,5 (10,1-11,0)	13,2 (11,3-14,4)	-6,728	<0,001*
M-SL-NE	129 (124,6-133,0)	129 (124,0-134,0)	-0,125	0,901
DE-SL-NE	13,8 (13,0-14,4)	14,0 (13,0-16,1)	-1,669	0,095
M-SA-NE	163 (157-169)	157 (147,5-168,5)	-1,945	0,052
DE-SA-NE	30,1 (28,9-33,1)	30,2 (27,8-33,9)	-0,485	0,628
M-AL2-NE	153 (150-156,8)	144 (138,5-155)	-4,678	<0,001*
DE-AL2-NE	11,2 (10,5-12,4)	11,5 (10,3-13,7)	-0,899	0,368

\*: Diferencias significativas (p<0,05). PS: personas sanas. SMD: Pacientes con síndrome mielodisplásico. Z: estadístico U-Mann Whitney. M: mediana. IQ: intervalo intercuartil. DE: desviación estándar. NE: neutrófilos. V: volumen. C: conductividad. SM: ángulo medio (9-43°). SU: ángulo alto (20-43°). SL: ángulo bajo (9-19°). SA: ángulo axial (5°). AL2: ángulo a 0°.

Tabla 2. AUC para los CPD estudiados.

Fórmula	AUC	IC 95%	p
M-V-NE	0,750	0,648-0,844	<0,001
M-C-NE	0,857	0,784-0,930	<0,001
DS-SM-NE	0,840	0,760-0,919	<0,001
DS-SU-NE	0,872	0,797-0,946	<0,001
M-AL2-NE	0,758	0,656-0,860	<0,001

\*: Diferencias significativas (p<0,05). M: media. SD: desviación estándar. NE: neutrófilos. V: volumen. C: conductividad. SM: ángulo medio (9-43°). SU: ángulo alto (20-43°). AL2: ángulo a 0°. AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.

**PC-138**

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LAS VARIABLES PREANALÍTICAS SOBRE LA ESTABILIDAD DEL TIEMPO DE PROTROMBINA Y TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO EN HEMOSTASIA**

Morales Indiano C.<sup>1</sup>, Sorigue T.M.<sup>2</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>1</sup>,

Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Nieto Moragas J.<sup>1</sup>, Sarrate García E.<sup>2</sup>, Triguero Moreno A.<sup>2</sup>, Sala Sanjaume À.<sup>1</sup>, Expósito Anchuela P.<sup>1</sup>, Canovas M<sup>a</sup>J.<sup>1</sup>, Orma Montero E.<sup>2</sup>, Díaz Martínez Y., Moreno Flores F., Gómez Gómez C., Rodríguez Hernández I.<sup>2</sup>, Malumbres Serrano S., Navarro Ferrando J.T.<sup>2</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>2</sup>, Feliu Frasnado E.<sup>2</sup>, Llopis Díaz M<sup>a</sup>A.

<sup>1</sup>Laboratori Core-Hematologia. Laboratori Unificat Metropolitana Nord (LUMN). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ICS Gerencia Territorial Metropolitana Nord., <sup>2</sup>Servicio Hematología. Institut Català d'Oncologia, Badalona. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona

**Introducción:** La estabilidad de las muestras de hemostasis depende de un gran número de variables preanalíticas. El volumen de muestra, su conservación, o el tiempo hasta su procesamiento son algunas variables que pueden condicionar la valoración de determinadas pruebas de hemostasia, comprometiendo la exactitud de los resultados, así como la seguridad del paciente. Las guías internacionales (CLSI H21-A5) recomiendan procesar las muestras de hemostasia en menos de 4h, no reflejando la realidad de muchos laboratorios. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue comprobar la estabilidad de las pruebas de hemostasia en función de distintas variables y condiciones preanalíticas.

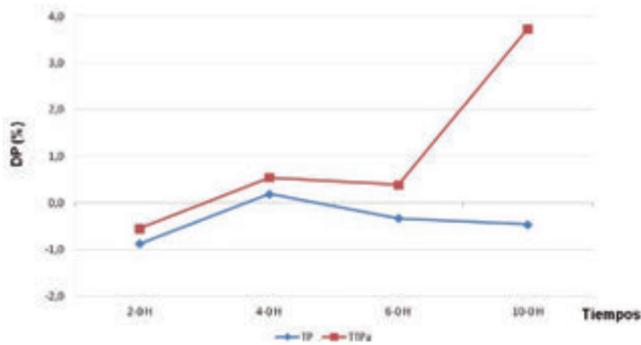


Figura 1: Diferencia porcentual en función del tiempo transcurrido hasta la centrifugación

Figura 1.

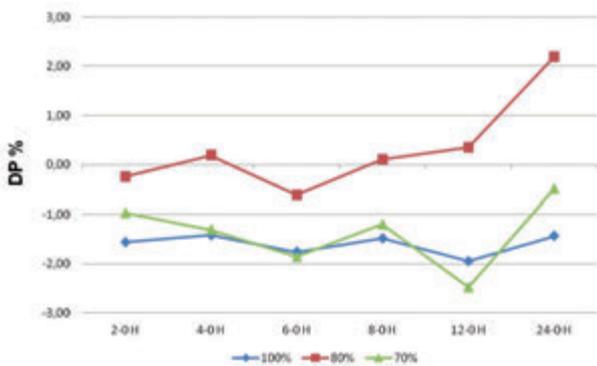


Figura 2: Diferencia porcentual del TP en función del tiempo transcurrido y el volumen de muestra

Figura 2.

**Métodos:** Realizamos 3 estudios para evaluar la estabilidad de las muestras de hemostasia (tubos de citrato sódico 3.2%) para las pruebas del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Las pruebas se procesaron por el analizador ACLTOP-750 (Instrumentation Laboratory). **Estudio 1.** En función del tiempo transcurrido hasta su centrifugación. Se analizaron el TP y TTPa en 5 tubos diferentes de 21 voluntarios a los tiempos basales, 2h, 4h, 6h y 10h post-extracción, conservando el tubo a temperatura ambiente (TA). **Estudio 2.** En función del volumen de muestra. Se analizaron el TP y TTPa en 3 grupos de muestras de pacientes (n=36), según el volumen fuera 100% (n=12), 80% (n=12) o 70% (n=12) en los tiempos basales, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h y 24h post recepción de la muestra. El plasma citrato se conservó a TA. **Estudio 3.** En función del proceso congelación/descongelación. Se estudiaron 30

muestras: 10 con TP y TTPa dentro de la normalidad (TPratio:0.8-1.2 y TTPa ratio:0.7-1.3), 10 con TP alterados (ratio >1.2) y 10 con TTPa alterados (ratio >1.3) hasta 4 descongelaciones de la muestra. El plasma citrato se conservó a -70°C. Se calculó la media de la diferencia porcentual (%DP) entre los diferentes tiempos estudiados respecto al tiempo basal [(Tx-Tb)/Tbx100)]. La imprecisión para el TP y TTPa fue <5%. Se consideró pérdida de estabilidad un %DP >10%, según bibliografía publicada. Se analizó una comparación de medias para muestras relacionadas (SPSS-Statistics,v21.0).

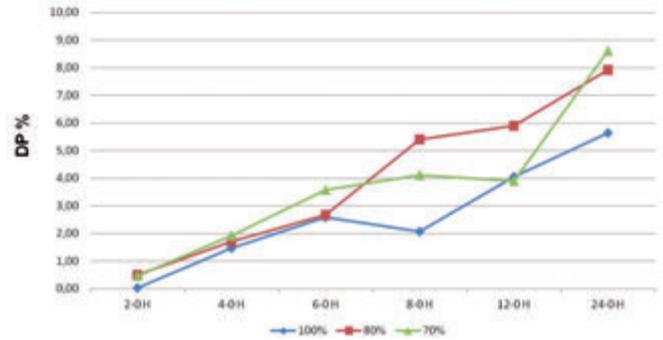


Figura 3: Diferencia porcentual del TTPa en función del tiempo transcurrido y el volumen de muestra.

Figura 3.

**Resultados: Estudio-1.** Los resultados del TP y TTPa permanecieron estables a las 10h sin centrifugar las muestras. A pesar de la diferencia de TTPa 10h-basal (P<0.04), el %DP fue inferior al 10% (3.8%) (Figura 1). **Estudio-2.** El TP permaneció estable a todos los tiempos y volúmenes estudiados (p>0.500) (figura 2). Por el contrario, el TTPa mostró un incremento progresivo de la %DP para todos los volúmenes, a pesar de mantener la estabilidad hasta las 24h (figura 3). **Estudio-3.** Valores normales para TP, TTPa y patológicos de TTPa fueron estables hasta 3 congelaciones, en la 4 su %DP fue >10%. En cambio, para TP patológicos únicamente se mantuvo en la primera congelación.

**Conclusiones:** Nuestros resultados aseguran unos intervalos de estabilidad, tanto para el TP como el TTPa, más alargados que los recomendados por la CLSI(H21-A5), independientemente del volumen de muestra y tiempo sin centrifugación. El proceso de congelación/descongelación es la variable que más afecta a la estabilidad de las pruebas en hemostasia.

## PC-139

### CRITERIOS DE LA OMS 2016 PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA POLICITEMIA VERA: APROXIMACIÓN DESDE EL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA

Remigia M<sup>a</sup>J.<sup>1</sup>, Gómez M.<sup>2</sup>, Amat P.<sup>1</sup>, Martí E.<sup>1</sup>, Pérez A.<sup>1</sup>, Ferrer B.<sup>1</sup>, Navarro B.<sup>1</sup>, Hernández Boluda J.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario De Valencia, <sup>2</sup>Hospital Clínico Univesitario De Valencia

**Introducción:** La nueva clasificación de la OMS reduce de forma significativa el dintel de hemoglobina (Hb) y de hematocrito (Hto) necesarios para establecer el diagnóstico de policitemia vera (PV). En hombres, el nuevo dintel se sitúa en un valor de Hb >16,5g/dl (previamente, >18,5g/dl) o de Hto >49%. En las mujeres, el dintel se sitúa en una Hb >16,0g/dl (previamente, >16,5g/dl) o de Hto >48%. Nuestro objetivo es analizar en qué medida estas modificaciones pueden afectar al proceso diagnóstico de PV desde el laboratorio de Hematología.

**Métodos:** Se han analizado todos los hemogramas solicitados en el año 2016 desde Atención Primaria del área de Salud del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que comprende una población de 330.000 habitantes. A partir de ellos, se ha procedido a distribuir la población general en grupos en función del sexo y los niveles de Hb y Hto. Se revisaron los hemogramas de seguimiento del subgrupo de varones con Hb entre 16,6-18,5g/dl en febrero de 2016, de cara a confirmar la poliglobulia y evaluar la presencia de otras alteraciones hematológicas que pudieran sugerir el diagnóstico de PV.

**Resultados:** En el año 2016 se solicitaron un total de 76.387 hemogramas a mujeres y 46.081 a hombres desde los ambulatorios de nuestra

área de Salud. La distribución de la población en función del sexo y los niveles de Hb y Hto se muestra en la figura 1 (1A, 1B) y en la tabla 1, respectivamente. Como puede verse, solo un 0,2% de los hemogramas practicados a hombres mostraron una Hb >18,5g/dl, mientras que un 8,6% tenía una Hb entre 16,6-18,5g/dl y un 13,7% tenía un Hto >49%. En cuanto a las mujeres, el 0,25% tenía una Hb >16,5g/dl y el 0,46% tenía una Hb entre 16,0-16,5g/dl. De los 271 hombres con Hb entre 16,6-18,5g/dl en febrero de 2016, en 150 casos (55%) se normalizó la Hb espontáneamente en controles posteriores. Cinco de los 121 casos con poliglobulia confirmada tenían otras alteraciones hematológicas (neutrofilia: 3, trombocitosis: 1, ambas: 1). Durante el año 2016 se diagnosticaron 10 nuevos casos de PV en el Servicio de Hematología, de los cuales solo 3 fueron remitidos de Atención Primaria tras la detección de poliglobulia en un hemograma de control.

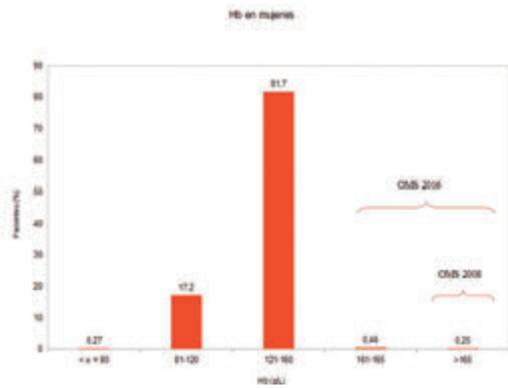


Figura 1. Distribución de la población general en función del nivel de hemoglobina en hombres (1A) y mujeres (1B).

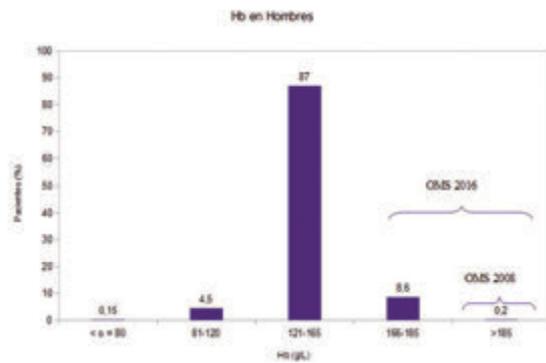


Figura 2.

Tabla 1. Distribución de la población general en función del sexo y de los niveles de hematocrito.

Hombres	Hto, %	>49 y <52	>52
	Nº		5045
	%	10,9	2,8
Mujeres	Hto, %	>48	
	Nº	1288	
	%	1,7	

**Conclusiones:** El descenso del dintel de Hb para establecer el diagnóstico de PV en hombres multiplica por 44 el número de potenciales candidatos de la población general. Esta cifra se reduce a la mitad si se realiza un hemograma de control para confirmar la poliglobulia. En las mujeres, el cambio de criterios diagnósticos multiplica por 2,8 las potenciales candidatas a tener una PV. En una minoría de casos existen otras alteraciones hematológicas que permiten alertar acerca de la posibilidad de un diagnóstico de PV. Por tanto, los dinteles de Hb y Hto definidos por la OMS 2016 para el diagnóstico de PV no pueden ser utilizados para el cribado de sujetos con poliglobulia de la población general.

## Leucemias

### PC-140

#### INCIDENCIA DE RECAÍDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE ALTO RIESGO TRATADOS CON PROTOLOS PETHEMA DE 2003 Y 2011. EXPERIENCIA EN UN CENTRO A LO LARGO DE 10 AÑOS

Fernández Poveda E., Blanquer Blanquer M., Rosique Cortina P., Cabañas Perianes V., Martínez Marín A., Navarro Almenzar B., Moya Amao M., Labbadia F., Moreno Belmonte M.J., García Hernández A., Gómez Espuch J., Rubio Tejero A., Berenguer Piqueras M., Pérez López R., Cerezo Manchado J.J., García Candel F., Salido Fierrez E., Monserrat Coll J., Sánchez Salinas A., Moraleda Jiménez J.M.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

**Introducción:** En 2011 Pethema actualizó el protocolo de tratamiento para leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo de 2003, introduciendo cambios relevantes en las dosis de fármacos para reducir toxicidades. También se incorporó la enfermedad mínima residual (EMR) como herramienta para decidir el tratamiento. Nos proponemos analizar si estos cambios han mejorado los resultados obtenidos en nuestros pacientes.

**Métodos:** Analizamos retrospectivamente la incidencia de recaídas, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en los pacientes de entre 15 y 65 años con Leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo diagnosticados en nuestro centro desde 2007 hasta 2017 y tratados con protocolos Pethema LAL AR 2003 o 2011. Utilizamos los test de t-Student y Chi cuadrado para estimar las diferencias entre las características basales de los grupos y la regresión logística para los análisis multi y univariante. La regresión de Cox se utilizó para estimar la SG y SLP.

**Resultados:** Un total de 15 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Las características basales se muestran en la tabla 1. El grupo de pacientes tratados con el protocolo de 2003 presentó una incidencia de recaída del 72% y del 25% el tratado con el de 2011. La mediana de SLP y SG con el de 2003 fue de 13 y 23 meses, mientras que con el de 2011 fue de 25.5 y 35 meses respectivamente. No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros.

Tabla 1.

Características	AR'11	AR'03	P
N	4	11	N.S.
Sexo F/M (%)	25/75	64/36	N.S.
Edad mediana (Rango)	36.5 (21-50)	41 (16-64)	N.S.
Leucocitos mediana (Rango)	24100 ( 2100-140000)	5300 (1000-260000)	N.S.
Fenotipo B (%)	75	72	N.S.
Fenotipo T (%)	25	19	N.S.
Fenotipo NK (%)	0	9	N.S.
Citogenética alto riesgo (%)	25	9	N.S.

**Conclusiones:** En nuestro centro los pacientes de alto riesgo tratados con protocolo de 2011 presentaron una menor tasa de recaídas, SLP y SG que los de 2003, a pesar del menor tiempo de seguimiento. El reducido tamaño muestral, sin embargo, impide que los resultados alcancen significación estadística. Nuestra experiencia apoya la efectividad de los cambios introducidos por Pethema en 2011.

### PC-141

#### INHIBIDORES DE BCR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA LLC: EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL

Vidal Manceñido M.J., Vidan Estévez J., Fernández Ferrero S., Martínez Robles V., Cerdá Rodríguez S., Sánchez Real Linacero J., Rondón García F., González Carmona P., Yacoubi S., Ramos Ortega F.

Hospital Universitario de León

**Objetivos:** describir las características clínicas, eficacia y tolerancia de

este grupo de fármacos en los pacientes con LLC atendidos en nuestro servicio.

**Material y Métodos:** Desde Octubre/2015 a Febrero/2017 hemos iniciado tratamiento con inhibidores de BCR en 12 pacientes (5-6% de los pacientes con LLC seguidos en nuestra consulta).

**Resultados:** la mediana de edad fue de 75.5 años (46-85 años) y 3 son mujeres y 9 hombres. CIRS >6 en 5; En los pacientes >65 años la estimación del riesgo de mortalidad a 4 años por causas diferentes a la LLC era <15% en 10/12 pacientes (Lee SJ; JAMA, 2006). Estratificación de riesgo genético por FISH: alto riesgo (del17p/mutación TP53)-6 pacientes, mediana de porcentaje de núcleos con delección: 90% (18-96%); riesgo intermedio (IgVH no mutado y/o del 11q/mut ATM)- 4 pacientes; En los 2 pacientes restantes no se realizó estudio mutacional de IgVH. Tratamiento: 9 pacientes recibieron Ibrutinib y 3 Idelalisib; 3 pacientes se trataron en 1º línea por delección 17p/mutTP53 (Ibrutinib); en el resto la mediana de tratamientos previos fue de 3 (3-5). Solamente 1 paciente estaba anticoagulado (AVK) (Idelalisib) y ninguno estaba antiagregado. Todos los pacientes recibieron profilaxis con cotrimoxazol. Respuesta: Con una mediana de seguimiento de 7.5 meses (1-16 meses), excepto un paciente que falleció por probable transformación linfomatosa de alto grado al mes de iniciado el tratamiento, el resto han respondido al tratamiento con al menos RP en adenopatías y visceromegalias (ICLLWG-2008) y rápida mejoría de los síntomas constitucionales; Las citopenias infiltrativas al inicio del tratamiento responden más lentamente sin haber alcanzado por el momento el grado de RP en ninguno. Toxicidad: 2 pacientes han fallecido de forma inesperada; muerte súbita en 1 paciente con Ibrutinib en 1º línea portador de marcapasos sin otra comorbilidad a los 8 meses de iniciado el tratamiento; 1 paciente con Idelalisib presentó una sordera súbita y deterioro cognitivo rápido falleciendo 1 mes después. Se descartó infección típica y atípica (incluido poliomavirus JC) y autoinmunidad en LCR y la autopsia fue inespecífica, descartando infiltración por LLC y enfermedad por priones. Ninguno de los dos había presentado previamente otra toxicidad al tratamiento. En el resto, las complicaciones más frecuentes han sido: Ibrutinib: 1 neumonía; 1 neutropenia febril sin focalidad clínica ni documentación microbiológica, sin respuesta a antibioterapia IV de amplio espectro y resolución con Caspofungina; 1 celulitis; 1 hidros-adenitis purulenta. Idelalisib: 2 neumonías y 1 colecistitis aguda en un mismo paciente. Otras complicaciones: Pancitopenia grado 4 (1 paciente con Ibrutinib); Neutropenia grado 2 (2 Ibrutinib y 1 Idelalisib); artralgias grado 2 y cuadro petequial grado 1 (1 Ibrutinib); diarrea tardía grado 2 (1 Ibrutinib y 1 Idelalisib).

**Conclusiones:** Los inhibidores del BCR son una alternativa de tratamiento para pacientes sin otra posibilidad de tratamiento eficaz, bien por la biología de su enfermedad o por su situación clínica. Por lo general son fármacos bien tolerados, pero hay que prestar especial atención a las complicaciones infecciosas y realizar un seguimiento cuidadoso del paciente en vista de efectos secundarios no esperados que se están observando con el uso extendido.

## PC-142

### IMPLEMENTACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA A LA DETECCIÓN DE MUTACIONES EN EL DOMINIO ABL QUINASA DEL REORDENAMIENTO BCR-ABL

Sargas Simarro C.<sup>1</sup>, Sánchez Pérez R.<sup>2</sup>, Llop García M.<sup>3</sup>, Ayala Díaz R.<sup>2</sup>, Martínez López J.<sup>2</sup>, Regadera González A.<sup>4</sup>, Sanz Caballer J.<sup>4</sup>, Mora Casterá E.<sup>4</sup>, Díaz González A.<sup>4</sup>, Cervera Zamora J.V.<sup>4</sup>, Ibañez Company M.<sup>5</sup>, Such Taboada E.<sup>4</sup>, Liquori A.<sup>6</sup>, Boluda Navarro M.<sup>1</sup>, González Romero E.<sup>1</sup>, De Matteo B.<sup>1</sup>, Sanz Alonso M.A.<sup>4</sup>, Barragán González E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia., <sup>2</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>3</sup>Unidad de Biología Molecular. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>4</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia., <sup>5</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>6</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

**Introducción:** La proteína de fusión BCR-ABL, característica de los pacientes con LMC, presenta una actividad tirosina quinasa desregulada, cuyo efecto en la proliferación celular puede revertirse mediante los inhibidores tirosina quinasa (ITKs) (Soverini, 2014). Desde la aparición de los ITKs de 1ª generación se detectaron mutaciones de resistencia en el dominio ABL quinasa de BCR-ABL. Las nuevas técnicas de secuenciación masiva (NGS) han permitido detectar mutaciones en baja propor-

ción, así como mutaciones compuestas, que parecen surgir como consecuencia del tratamiento secuencial con ITKs (Shah, 2007). El objetivo fue implementar la tecnología de secuenciación masiva para la detección de mutaciones en el dominio ABL quinasa de BCR-ABL.

**Métodos:** Se estudió el dominio ABL quinasa en 26 SP de 21 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica con: 1. Fallo al tratamiento con ITKs en primera línea; 2. Pérdida de Respuesta Molecular Mayor (RMM) con cualquier ITK; 3. No alcanzar respuesta Hematológica o Citogenética durante tratamiento en segunda línea. El estudio de mutaciones se realizó sobre cDNA obtenido con el kit *High-Capacity cDNA Reverse-Transcription Kit*. La secuenciación se llevó a cabo mediante una PCR anidada amplificando el dominio ABL quinasa del reordenamiento BCR-ABL. La secuenciación se realizó en el *Personal Genome Machine* (PGM) y el análisis de los resultados en el programa *Integrative Genomics Viewer* (IGV).

**Resultados:** Por NGS se obtuvieron un promedio de 907.000 lecturas por muestra. De los 21 pacientes, 16 (76.19%) presentaron variantes genéticas en el dominio ABL quinasa. Se detectaron 71 variantes, de las cuales 6 (8.45%) presentaban una frecuencia superior al 15% (detectadas también por Secuenciación Sanger (SS)). El 91.55% restante presentaban una frecuencia entre 1%-12% y fueron detectadas exclusivamente por NGS. De las variantes encontradas, 8 (11,27%) habían sido descritas previamente como resistentes a ITKs; 24 (33,80%) habían sido descritas, pero no asociadas con resistencia, mientras que 39 (54,93%) no habían sido descritas (Figura 1). Uno de los casos estudiados fue una paciente tratada inicialmente con imatinib en la que el estudio de mutaciones por SS tras pérdida de RMM (ratio=13.1024%), mostró dos mutaciones: p.Leu248Val (resistente a Dasatinib y moderadamente resistente a Imatinib, Nilotinib, Bosutinib y Ponatinib) y p.Tyr253His (Resistente a Imatinib y Nilotinib, moderadamente resistente a Dasatinib y Ponatinib). El estudio retrospectivo por NGS de las muestras correspondientes al diagnóstico, pérdida de RMM, RCC y RHC y post-Alo-TPH mostró que la paciente, en el momento de pérdida de RMM, RCC y RHC, presentaba un único clon con la mutación p.Tyr253Val (frecuencia=99.51%). Posteriormente, adquirió la p.Leu248Val (frecuencia=99.61%) dando lugar a un clon mayoritario con mutaciones compuestas (p.Tyr253Val+p.Leu248Val) y un clon residual con la mutación p.Tyr253Val (frecuencia=0.5%). Tras el Alo-TPH, el clon mayoritario (p.Tyr253Val+p.Leu248Val) desapareció pero persistía el clon primario con la mutación p.Tyr253Val (frecuencia=99.59%).

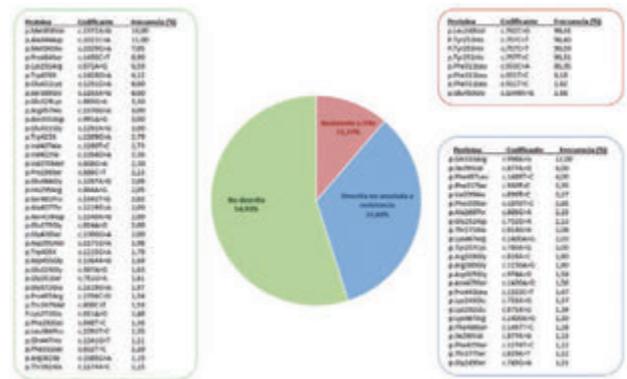


Figura 1

**Conclusiones:** El estudio del dominio ABL quinasa de BCR-ABL mediante secuenciación masiva permite un análisis exhaustivo de mutaciones de resistencia a ITKs en baja proporción, así como la detección de mutaciones compuestas. Además, ha puesto de manifiesto un alto porcentaje de variantes de significado incierto que deberían ser estudiadas con el objetivo de detectar su posible implicación en el desarrollo de resistencias a ITK.

## Bibliografía

- Soverini *et al.*, 2014. Drug Resistance and BCR-ABL Kinase Domain Mutations in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia From the Imatinib to the Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor Era.  
 Khorashad *et al.*, 2006. The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib. Leukemia.  
 Shah *et al.*, 2007. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compounds drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. The Journal of Clinical Investigation.

## PC-143

## ESTUDIO DE VALIDACIÓN CLÍNICA DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LOS TELÓMEROS COMO BIOMARCADORES PRONÓSTICO EN LLC

García M.J.A.<sup>1</sup>, Alegre Amor A.<sup>2</sup>, Baltasar P.<sup>3</sup>, Loscertales J.<sup>2</sup>, Hernández Rivas J.A.<sup>4</sup>, Martínez R.<sup>5</sup>, Sánchez Godoy P.<sup>6</sup>, De la Serna J.<sup>7</sup>, García Vela J.A.<sup>8</sup>, De Pedro N.<sup>9</sup>, García I.<sup>9</sup>, Esteban Lafuente L.<sup>10</sup>, Otero L.<sup>9</sup>, Estrada J.<sup>9</sup>, García J.<sup>9</sup>, Díez M.<sup>9</sup>, González R.<sup>9</sup>, García B.<sup>9</sup>, Higuera R.<sup>11</sup>, Segovia E.<sup>11</sup>, Fernández L.<sup>11</sup>, Najarro P.<sup>10</sup>, On behalf of GMLLC<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Puerta de Hierro, <sup>2</sup>Hospital de la Princesa, <sup>3</sup>Hospital La Paz, <sup>4</sup>Hospital Infanta Leonor, <sup>5</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>6</sup>Hospital Severo Ochoa, <sup>7</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>8</sup>Hospital de Getafe, <sup>9</sup>Life Length, R&D, <sup>10</sup>Life Length, Clinical Department, <sup>11</sup>Life Length, IT & Data Management, <sup>12</sup>AMHH

**Introducción:** Los mecanismos moleculares que determinan la evolución de la leucemia linfocítica crónica (LLC) no se conocen en profundidad. Los telómeros son generalmente cortos en pacientes con LLC y su atrición puede contribuir a la evolución de la enfermedad. Adicionalmente, los niveles de actividad telomerasa (AT) se han asociado con el pronóstico y la respuesta al tratamiento de dicha enfermedad. Las variables asociadas a los telómeros (VAT) se han evaluado mayoritariamente en estudios retrospectivos, con un tamaño muestral reducido y con tecnologías de análisis de precisión y exactitud limitadas. Con el objetivo de mejorar la gestión de la LLC, se requiere de nuevos estudios con metodologías robustas. La finalidad de este proyecto, LL-RLLC-ONC001, es demostrar el valor clínico de las VAT como biomarcadores de pronóstico en LLC. Este estudio forma parte del proyecto ONCOCHECK, financiado por el programa Horizon 2020 de la Unión Europea, que incluye un total de 6 estudios en diferentes enfermedades oncológicas. El estudio LL-RLLC-ONC001 se lleva a cabo en colaboración con 29 hospitales de la Comunidad de Madrid asociados con el Registro Regional de LLC de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH).

**Métodos:** Se incluirán en el estudio todos aquellos pacientes de nuevo diagnóstico de LLC de la Comunidad de Madrid diagnosticados entre enero de 2017 y diciembre de 2018, y se realizará un seguimiento a 5 años de los participantes. Serán evaluados diferentes biomarcadores moleculares, principalmente la longitud telomérica (LT), el porcentaje de telómeros cortos y la AT, en muestras de sangre extraídas al diagnóstico y en visitas de seguimiento de la enfermedad. Adicionalmente, el estudio incluye la recopilación de información detallada y relevante de la patología para permitir un análisis de minería de datos en gran escala y profundidad. En paralelo se incluirán controles sanos pareados por edad para normalizar los resultados de los pacientes con LLC. El estudio es ciego e incluye análisis iniciales e interinos que garantizan el aprendizaje automático (*machine learning*) de la base de datos.

**Resultados:** La validación analítica de la LT indica que la hibridación cuantitativa de fluorescencia *in situ* de alto rendimiento (HT-Q-FISH) es una metodología robusta, precisa y reproducible con un valor clínico significativo, siendo capaz de aportar información relevante en comparación con otras tecnologías, como el número de telómeros cortos y la dispersión de la LT de la muestra. Adicionalmente, la AT se evalúa en este estudio por medio del protocolo cuantitativo de amplificación de repeticiones teloméricas (Q-TRAP), que ha sido también validado como una tecnología sensible para determinar la actividad enzimática con valor pronóstico.

**Conclusiones:** La utilización de tecnologías de alta calidad y procesamiento consiguen datos fiables de VAT que, junto con la recopilación de otras variables de conocido valor clínico y biológico en LLC, hacen que este estudio prospectivo, multicéntrico y con una amplia muestra poblacional, pueda traducirse en nuevos algoritmos que permitan mejorar el manejo de pacientes con LLC.

## Leucemias Agudas

## PC-144

## REACCIONES CUTÁNEAS A CITARABINA INCIDENCIA DESDE EL AÑO 2012 HASTA HOY

López Riñón M.M.<sup>a</sup>, López de la Guía A., Nieto Rodríguez D., Alba Valdivia Lázaro I., Fabra Urdiola M., Canales Albendea M., Jiménez Yuste V.

Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** La citarabina (ARA-C) es un análogo de la pirimidina que actúa en el ciclo celular durante la fase S de la división utilizado en el tratamiento de las leucemias agudas mieloides (LAM), tanto en inducción como en consolidación, y otras neoplasias hematológicas. Están descritos múltiples efectos adversos como mielosupresión, toxicidad neurológica, hepática, del tracto gastrointestinal, ocular o cutánea. La toxicidad cutánea es habitual, aunque hay diferencias en la incidencia reportada en la literatura (2-72%). En este trabajo se analiza la incidencia de las reacciones cutáneas producidas por citarabina en pacientes con LAM.

**Métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva los pacientes con LAM tratados con ARA-C desde el año 2012 hasta marzo de 2016. Además se analizó la incidencia de las reacciones cutáneas tras el cambio de marca comercial de ARA-C en junio de 2013.

**Resultados:** Se analizaron los datos de 44 pacientes con una edad media de 57 años, 21 varones, 23 mujeres. La incidencia de reacciones cutáneas en nuestro estudio fue de un 23% (22 pac). Todos los pacientes recibieron inducción, siendo la incidencia de un 40% (18 pac), 31 pacientes recibieron una 1ª consolidación presentando reacción cutánea el 9,6% (3 pac) y 21 pacientes recibieron una 2ª consolidación, siendo la incidencia de un 4,76% (1 pac). No encontramos relación con la edad, sexo, ni tipo de LAM. Respecto del análisis según la marca comercial del fármaco, se vio que el anterior a junio de 2013 presentaba entre sus excipientes Ácido clorhídrico 10%, Hidróxido de sodio 10% y una ampolla con disolvente de 10 ml de agua para preparaciones inyectables, siendo Macrogol 400, Trometamol y agua para preparaciones inyectables los excipientes del producto. No se ha objetivado que ninguno de ellos esté relacionado con aumento de toxicodermia. 15 pacientes habían recibido citarabina antes de junio de 2013 y 29 posteriormente. Se observó que antes de junio de 2013, el número de reacciones fue de 13,33% (2 pac), aumentando la incidencia a un 55,17% (16 pac) después del cambio de marca comercial.

**Conclusiones:** La incidencia de reacciones cutáneas por ARA-C en pacientes con LAM en nuestro hospital fue de un 23% global. No hemos encontrado relación con la dosis, tipo de LAM, la edad o el sexo. Las reacciones cutáneas se produjeron de forma más frecuente en la inducción con la administración en infusión continua y tras el cambio de marca comercial, sin poder determinar la causa.

## PC-145

## LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON INV(16) A TRATAMIENTO CON 5-AZACITIDINA A PROPÓSITO DE UN CASO

López Díaz M., Cuenca Aprell C.A., Iglesias Varela R., Albors Ferreiro M., Sastre Moral J.L.

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad genéticamente heterogénea que puede ocurrir *de novo*, como consecuencia de un tratamiento previo o como consecuencia de la evolución de una enfermedad hematológica. Es el tipo de leucemia más frecuente en la población adulta (80%), y su incidencia aumenta con la edad. A pesar de los múltiples avances en el tratamiento, aproximadamente un 70% de los pacientes mayores de 65 años fallece dentro del primer año del diagnóstico. La LMA con inv(16) representa del 5 al 7% de todos los casos de LMA *de novo*, habitualmente asociado con el subtipo mielomonocítica de la OMS o M4 de la FAB. Se puede presentar a cualquier edad, aunque se observa con más frecuencia en pacientes jóvenes. La inv(16) resulta de la fusión del gen CBFβ con el gen MYH11 formándose dos nuevos genes CBFβ/MYH11 y MYH11/CBFβ. La LMA inv(16) tiene un pronóstico favorable en ausencia de mutaciones de c-Kit. En los ensayos clínicos AZA-AML-001 (AZA) y DACO16 (Decitabina), no se han incluido pacientes con inv(16) ya que su tratamiento habitual sería quimioterapia estándar. Presentamos una paciente con LMA inv(16) tratada

con 5-AZA dado que sus comorbilidades no la hacían candidata a quimioterapia estándar. *Descripción del caso:* Mujer de 78 años con antecedentes de dislipemia, hipertensión, fibrilación auricular e insuficiencia mitral moderada con FE 65%; neoplasia de endometrio resuelta quirúrgicamente. Se presenta con anemia, neutropenia febril y 27% de blastos en sangre periférica. Se diagnostica en la primera semana de ingreso de LMA con maduración, infiltración del 23% por células blásticas; cariotipo 46,XX,inv(16)(p13q22)[10]/46,XX[15]; FISH con presencia de un 25% de células con traslocación del gen CBFβ(16q22) y ausencia de mutaciones de c-Kit analizadas por PCR. Dada la situación basal y comorbilidades de la paciente y tras explicar los riesgos y beneficios de las diferentes opciones terapéuticas, se acuerda inicio de tratamiento con 5-Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>, SC, d 1-7/28 días al no considerarla candidata ideal para la quimioterapia intensiva. Realizamos el primer control medular tras 6º ciclo objetivándose remisión morfológica completa (blastos <2%), cariotipo normal (46,XX) y ausencia de células con inv(16). El tratamiento fue administrado por la propia paciente en su domicilio. No ha requerido ingresos hospitalarios y alcanzó independencia transfusional al mes del inicio del tratamiento. Esta respuesta la ha mantenido hasta el presente tras 22 ciclos en los diferentes estudios medulares.

*Conclusiones:* El interés de nuestro caso radica en que la paciente ha obtenido un beneficio óptimo con hipometilantes, no existiendo bibliografía al respecto del empleo de 5-Azacitidina en pacientes con LMA inv(16). Sería interesante recoger otros casos, así como considerar estudios que analicen el beneficio de los hipometilantes en pacientes con alteración inv(16) y comorbilidades/no candidatas a quimioterapia.

**PC-146**

**PAPEL DE LOS GENES KIR Y SUS LIGANDOS HLA CLASE I EN SUSCEPTIBILIDAD A LEUCEMIAS AGUDAS**

Navarro Egea G.<sup>1</sup>, Pascual Cascon M.J.<sup>1</sup>, Torio Ruiz A.<sup>2</sup>, Mendez Lopez I.<sup>1</sup>, Gonzalez Espinosa M.<sup>1</sup>, Jimenez Velasco A.<sup>1</sup>, Cabrera Morales C.<sup>1</sup>, Caballero Gonzalez A.<sup>1</sup>, Heiniger Mazo A.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hru De Malaga, <sup>2</sup>Hu De Albacete

*Introducción:* Las células NK (*Natural Killers*) desempeñan un papel clave en la inmunidad innata al reconocer y eliminar células malignas, infectadas o transformadas por virus. Así, se ha sugerido que el perfil genético del paciente, y en particular de los genes *KIR* y *HLA*, pueden influir en la etiología de las Leucemias.

*Métodos:* Hemos investigado la asociación de genes *KIR* y sus ligandos en Leucemias Agudas (8 LLA y 10 LMA) y 40 controles sanos del Bio-banco del HRU de Málaga analizando la distribución de genes *KIR* y genotipos *KIR*, grupos HLA-C, -Bw4, -Bw6 y combinaciones de genes *KIR* y sus ligandos. Los genotipos *HLA* clase I se realizaron mediante PCR-SSO (Micro SSPT<sup>TM</sup> Allele Specific Trays y *KIR* SSO Genotyping Test, One Lambda) con ADN genómico purificado de muestras de sangre periférica (QIAamp DNA Blood mini kit, Qiagen). Se consultaron <http://www.allelefreqencies.net/> y <http://www.ebi.ac.uk> para determinar los grupos HLA-C, genotipos *KIR* y sus ligandos.

**Tabla 1. A) Ligandos HLA clase I en pacientes y controles.**

Ligandos HLA	LLA (n=8)		LMA (n=10)		CN (n=40)	
	Presente	%	Presente	%	Presente	%
HLA-B*01:01	7/8 (87.5)	87.5	8/10 (80)	80	34/40 (85)	85
HLA-B*02:01	6/8 (75)	75	9/10 (90)	90	30/40 (75)	75
HLA-B*07:01	2/8 (25)	25	2/10 (20)	20	10/40 (25)	25
HLA-B*08:01	4/8 (50)	50	4/10 (40)	40	15/40 (37.5)	37.5
HLA-B*09:01	3/8 (37.5)	37.5	3/10 (30)	30	10/40 (25)	25
HLA-B*39:01	2/8 (25)	25	2/10 (20)	20	8/40 (20)	20

**Tabla 1. B) Asociaciones KIR-HLA clase I en pacientes y controles.**

Asociaciones KIR	LLA (n=8)		LMA (n=10)		CN (n=40)	
	Presente	%	Presente	%	Presente	%
B2DM1	7/8 (87.5)	87.5	9/10 (90)	90	33/40 (82.5)	82.5
B2DM2	6/8 (75)	75	8/10 (80)	80	28/40 (70)	70
B2DM3	5/8 (62.5)	62.5	7/10 (70)	70	25/40 (62.5)	62.5
B2DM4	4/8 (50)	50	6/10 (60)	60	22/40 (55)	55
B2DM5	3/8 (37.5)	37.5	5/10 (50)	50	18/40 (45)	45
B2DM6	2/8 (25)	25	4/10 (40)	40	15/40 (37.5)	37.5

*Resultados:* A pesar del reducido tamaño muestral estudiado, hemos encontrado significación estadística al analizar la presencia de los ligandos HLA-Bw6 (70% vs 97.5%; *p*=0.022) y HLA-Bw4-80T/Bw4-80T (20% vs 100%, *p*=0.037) en LMA; de la combinación *KIR3DL1*-Bw4-80T/Bw4-80T (20% vs 0%; *p*=0.037) en LMA y de las combinaciones *KIR2DL3*+HLA-C1 (77.8% vs 47.5%, *p*=0.045) y *KIR3DS1*+HLA-Bw4 (16.7% vs 52.5%, *p*=0.02) en Leucemias Agudas. En el resto de variables estudiadas no encontramos significación estadística.

*Conclusiones:* Nuestros resultados muestran que las combinaciones: *KIR3DL1*+HLA-Bw4-80T/Bw4-80T; *KIR2DL3*+HLA-C1 y *KIR3DS1*+HLA-Bw4 pueden conferir susceptibilidad en LMA y en Leucemias Agudas, respectivamente. Deberíamos realizar estudios con un mayor número de muestras para confirmarlo.

*Este estudio fue financiado parcialmente por Roche Diagnóstica (España).*

**PC-147**

**LEUCEMIA MONOCÍTICA AGUDA CON ENVOLVIMIENTO CUTANEO: UN REPORTE DE TRES CASOS**

Castro M.<sup>1</sup>, Cabral R.<sup>1</sup>, Seabra P.<sup>1</sup>, Fernandes I.<sup>2</sup>, Regadas L.<sup>1</sup>, Gonçalves C.<sup>1</sup>, Costa F.<sup>3</sup>, Lau C.<sup>1,4</sup>, Lima M.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Hematologia, Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal, <sup>2</sup>Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal, <sup>3</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal, <sup>4</sup>Laboratório de Citometria, Serviço de Hematologia, Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal

*Introducción:* La leucemia cutis (LC) es una de las manifestaciones cutáneas de la leucemia mielóide aguda (LMA). Surge con más frecuencia en las formas monocítica y mielomonocítica de LMA y puede manifestarse previamente, concomitantemente o después del diagnóstico de leucemia en sangre periférico (SP) o médula ósea (MO). Nuestro objetivo fue describir tres pacientes con LMA con LC, con enfoque en el perfil inmunofenotípico de las células leucémicas evaluado por citometría de flujo (CF).

*Métodos:* Los datos clínicos y analíticos fueron recogidos retrospectivamente utilizando la base de datos hospitalaria. Las muestras de SP, MO y piel fueron revisadas para identificar características comunes a los tres casos.

*Resultados:* Caso 1 – Hombre de 29 años, con nódulos en el cuero cabelludo y tronco con 3 meses de evolución. Estudio inmunofenotípico por CF de las células de la piel mostró la presencia de monocitos aberrantes CD14+, CD64+ y CD56+, que por histopatología infiltraban la dermis profunda. En este momento, hemograma y aspirado de MO no tenían alteraciones. Dos meses después el paciente fue admitido por síntomas generales, se alcanzando el diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda (FAB AML-M4) con involucramiento del sistema nervioso central. El paciente hizo quimioterapia de inducción con remisión cutánea y hematológica completa. Aunque recayó en la segunda consolidación y fue refractario a la reinducción. Falleció 9 meses después del diagnóstico. Case 2: Mujer de 59 años, con pápulas infiltradas en el cuero cabelludo y tronco, síntomas B y parálisis facial periférica. Hemograma presentaba pancitopenia con 70% de monocitos. Estudio inmunofenotípico por CF de las células de la piel reveló la presencia de una población de monocitos grandes, con expresión heterogénea de CD14, CD64+ y CD56+. Se detectarían los mismos monocitos en la MO y en el líquido cefalorraquídeo. El diagnóstico fue de leucemia monocítica aguda (FAB AML-M5). El paciente recibió quimioterapia de inducción con remisión cutánea completa, pero, falleció 2 meses después consecuencia de una intercorriencia aguda. Case 3: Hombre de 39 años, con pápulas infiltradas eritematosas en los 4 miembros, nódulos subcutáneos en el abdomen, hepatosplenomegalia y síntomas generales. Hemograma con bicitopenia y 13% de monocitos. La biopsia de piel no fue conclusiva. El aspirado medular mostró displasia trilineal y 20.3% de mieloblastos y la inmunofenotipaje por CF de las células de la MO y SP reveló una población de monocitos displásicos, CD14+, CD64+ y CD56-. Después del diagnóstico de SMD-LMA, el paciente inició azacitidina y tuvo respuesta cutánea completa al primer ciclo. Sin embargo, no consiguió atingir remisión hematológica con múltiples líneas de tratamiento, y falleció 10 meses después del diagnóstico.

*Conclusiones:* Estos casos ilustran las dificultades del diagnóstico de LC, que puede ser la primera manifestación de leucemia, y está asociada a

bajas tasas de respuesta al tratamiento y sobrevida global. La pérdida de expresión de CD14 y/o fuerte positividad de CD56 alertan para el origen neoplásico de los monocitos que infiltran la piel.

**PC-148**

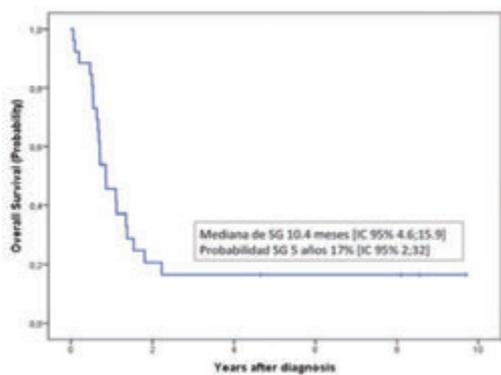
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA CON t(3;3)(Q21;Q26.2)/INV(3)(Q21Q26.2) EXPERIENCIA DEL GRUPO CETLAM**

Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Vives Polo S.<sup>1</sup>, Morgades Delafe M.<sup>1</sup>, Garrido Diaz A.<sup>2</sup>, Arnán Sangerman M.<sup>3</sup>, Tormo Diaz M.D.M.<sup>4</sup>, Salamero García O.<sup>5</sup>, Bataller Torralba À.<sup>6</sup>, Coll Jordà R.<sup>7</sup>, Martí Tutusaus J.M.<sup>8</sup>, Sampol Mayol A.<sup>9</sup>, Brunet Mauri S.<sup>2</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Sarrate Garcia E.<sup>1</sup>, Triguero Moreno A.<sup>1</sup>, Abril Sabater L.<sup>1</sup>, Maluquer Artigal C.<sup>1</sup>, Linares Alberich M.<sup>1</sup>, Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Santos Gómez M.<sup>1</sup>, Gener Ricós G.<sup>1</sup>, Esteve Reyner J.<sup>6</sup>, Sierra Gil J.<sup>2</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>3</sup>ICO-Hospital Duran i Reynals, Barcelona, <sup>4</sup>Hospital Clínic Universitario de Valencia, Valencia, <sup>5</sup>Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, <sup>6</sup>Hospital Clínic, Barcelona, <sup>7</sup>ICO-Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, <sup>8</sup>Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, <sup>9</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) con t(3;3)(q21;q26.2)/inv(3)(q21q26.2) es desfavorable por una alta tasa de resistencia al tratamiento y una elevada frecuencia de recaídas. El objetivo de este estudio fue analizar las características clínico-biológicas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de una serie de pacientes con LMA con t(3;3)/inv(3) tratados con protocolos del grupo CETLAM.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMA de novo con t(3;3)(q21;q26.2)/inv(3)(q21q26.2) registrados y tratados intensivamente según los protocolos de LMA del grupo CETLAM. Los pacientes recibieron tratamiento de inducción según esquemas 3+7 con idarubicina intravenosa (12 mg/m<sup>2</sup>, días 1 a 3) y citarabina intravenosa (pauta variable, días 1 a 7). Se registraron las características clínicas y biológicas al diagnóstico y se analizó la respuesta al tratamiento de primera línea, la SG y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).



Gráfica 1: Supervivencia global de pacientes con LMA con t(3;3)(q21;q26.2)/inv(3)(q21q26.2).

Figura 1.

**Resultados:** Entre 2003 y 2016, 1378 pacientes menores de 70 años se trataron con protocolos del grupo CETLAM. De ellos, 26 (1.9%) presentaban t(3;3) o inv(3). Los principales datos clínicos y biológicos se resumen en la Tabla 1. Dieciséis pacientes (61%) obtuvieron una remisión completa (RC) en algún momento del tratamiento: 8 pacientes (31%) alcanzaron una primera RC tras el tratamiento de inducción, 1 (3%) tras tratamiento de reinducción, 2 (4%) tras tratamiento de consolidación con citarabina a dosis altas, 2 (4%) tras tratamiento de segunda línea con FLAG-IDA (fludarabina 3mg/m<sup>2</sup> y citarabina 2000mg/m<sup>2</sup> días 1-4, e idarubicina 10 mg/m<sup>2</sup> días 1-3) y 3 (11%) tras trasplante alogénico de pro-

genitores hematopoyéticos (TPH). Dieciséis pacientes (9 en RC y 7 con enfermedad activa) recibieron un TPH. Después del TPH se evidenció RC en 8/9 pacientes sin enfermedad previa y en 4/7 con enfermedad previa. Veintiún pacientes fallecieron (80%), siendo la progresión de la LMA la principal causa de muerte (10 pacientes, 47.5%). Las medianas de SG y SLE fueron de 10.3 meses y 7.4 meses respectivamente (mediana de seguimiento de 6.38 años [extremos 0.76-9.69 años]).

Tabla 1.

Características		N=26
Edad (mediana [extremos], años)		47.5 (18,60)
Sexo	Variante	16 (62%)
	Mujer	10 (38%)
ECOG	0	11/26 (44%)
	1	12/26 (48%)
	2	1/26 (4%)
	3	1/26 (4%)
Datos analíticos		Mediana [extremos]
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)		7.2 [0.47;157.3]
Hemoglobina (g/L)		86 [31.8;156]
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)		132 [10;602]
Blastos en SP <sup>+</sup> (%)		20 [0.93]
Blastos en MO <sup>+</sup> (%)		60 [18;92]
Citogenética		N (%)
inv(3)		11(42%)
t(3;3)		15 (58%)
-7(q21)		8 (31%)
Cariotipo complejo		1 (4%)
Cambios displásicos		N (%)
Displasia en al menos una línea hematopoyética		16 (62%)
Diagnóstico de mielodisplasia		12/16 (75%)
Diseritropoyesis		8/16 (53%)
Dismegacariopoyesis		14/16 (88%)

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de los 26 pacientes con LMA con t(3;3)(q21;q26.2)/inv(3)(q21q26.2) (n=26).

**Conclusiones:** 1. Los resultados de este estudio confirman el mal pronóstico de este subgrupo de pacientes con LMA, lo que hace necesaria la búsqueda de tratamientos complementarios o alternativos al tratamiento estándar. 2. El TPH alogénico puede ser útil para rescatar a una proporción de pacientes, incluso con enfermedad activa.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

**PC-149**

**EXPERIENCIA DE UN CENTRO TERCIARIO EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA**

Martin Martitegui X., Balerdi Malcorra A., Amutio Diez E., Gomez Perez C., Posada Alcon L., Arzuaga Mendez J., Garcia Ruiz J.C. H.U. Cruces

**Introducción:** La leucemia mieloides aguda (LMA) presenta mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada. Su tratamiento supone un reto clínico y los resultados del mismo se encuentran comprometidos por la fragilidad, comorbilidad y especial toxicidad hallada en este subgrupo de pacientes. Mediante esta revisión retrospectiva presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes mayores de 65 años.

**Materiales y Métodos:** Entre los años 2011 y 2016, 54 pacientes mayores (>) de 65 años (masculino/femenino 29/25, mediana de edad 75.5 años [66-88]) han sido diagnosticados de LMA en nuestro hospital (descartando LMA M3). El tratamiento recibido se ha dividido en quimioterapia intensiva (esquemas tipo 3+7) en 9 pacientes, quimioterapia semi-intensiva (FLUGA, azacitidina) en 19 y soporte transfusional en 26 pacientes. Se han considerado para los grupos pronósticos las recomendaciones de la ELN 2017. La mediana de SG ha sido estimada por el método de Kaplan-Meier mediante SPSS. Se han estimado desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento por cualquier causa. Se han considerado 2 grupos en función de la edad >71 años (43) y menores o iguales (<=) a 70 años (11).

**Resultados:** La mediana de SG de la población estudiada fue de 3 meses, sin embargo, en el análisis por subgrupos, la mediana de SG en >de 71

años fue de 2 meses frente a 29 meses en los  $\leq$  de 70 años. La mediana de SG en función del tratamiento recibido, es decir, soporte transfusional, QT semi-intensiva o QT intensiva, fue de 1, 5 y 29 meses respectivamente, siendo de nuevo los más favorecidos los pacientes  $\leq$  de 70 años (0, 5 y 29 meses) frente a los  $>$  de 71 años (1, 5 y 2 meses). Por último, la mediana de SG según grupo pronóstico favorable, intermedio o adverso fue de 11, 4 y 0 meses; para los  $>$  de 71 años 8, 3 y 0 meses y en los  $\leq$  de 70 años 29, 30 y 0 meses.

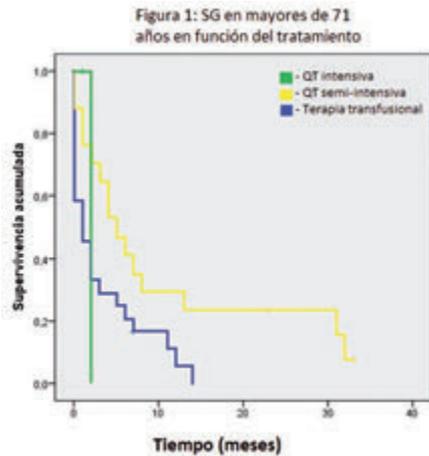


Figura 1.

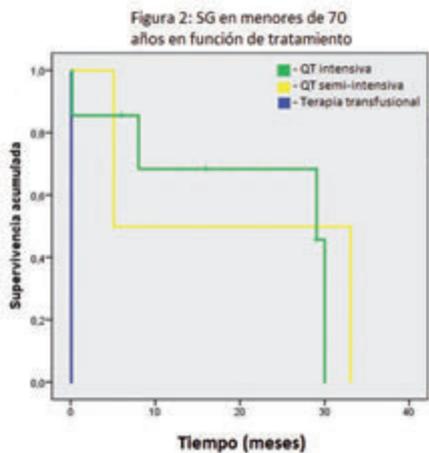


Figura 2.

**Conclusiones:** La LMA en el paciente de edad avanzada continua siendo un reto terapéutico en el s. XXI. Los pacientes entre 65 y 70 años obtienen un claro beneficio con los tratamientos intensivos, especialmente aquellos con pronóstico favorable e intermedio (mediana de SG de 0, 5 y 29 meses y  $p$  0.041). Los pacientes  $>$  de 71 años tienen peor pronóstico y, en general, no se benefician de tratamientos intensivos. Se necesitan nuevos estudios que aporten datos del tratamiento óptimo en los pacientes con LMA de edad avanzada.

#### PC-150 CLOROMA ORBITARIO Y t(8;21)

Martínez Señarís D., Noya Pereira M.S., Lorenzo Pérez M., Salido Toimil E., Martínez Gómez C.M., García Iglesias L., Fernández Fernández M.T., González Rodríguez M.R., López Fernández M.F.

Hospital Universitario de A Coruña, INIBIC A Coruña

**Introducción:** El sarcoma granulocítico o cloroma es diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y consiste en una tumoración formada por mieloblastos con o sin maduración que pueden aparecer en cualquier localización anatómica. Su prevalencia es baja (2.5-9%) y en el 55% de los casos se asocia a anomalías cromosómicas, en especial a la t(8;21)

(hasta en un 20% de los casos). Ésta es más frecuente en niños, asocia buen pronóstico y muestra un inmunofenotipo y citomorfología característicos. CASOS Presentamos a cuatro pacientes diagnosticados de cloroma orbitario y t(8;21) entre los años 2006 y 2016 en nuestro centro, tres de ellos en edad pediátrica – una niña de 6 años y dos niños de 3 y 6 años-, y un adulto de 65 años. Todos presentaron al diagnóstico al menos un cloroma orbitario, siendo bilaterales en ambos niños y unilateral en la niña, quien presentaba otros cloromas subcutáneos. En sangre periférica dos pacientes presentaban  $>$ 20% de blastos con morfología propia del subtipo M2 de la FAB; los dos restantes tenían  $<$ 20% de blastos en sangre periférica. En todos se realizó estudio de médula ósea con hallazgo de t(8;21) por FISH, e inmunofenotipo aberrante característico en los mieloblastos: coexpresión de marcadores de línea mieloide, CD19 en los tres y CD56 en los niños de 6 años. El varón de 3 años, diagnosticado en 2006 recibió tratamiento según esquema SEHOP-LANL-2001 con posterior consolidación con auto trasplante de progenitores de sangre periférica. Recaída de la enfermedad en 2007, recibiendo quimioterapia de rescate y consolidación con trasplante alogénico de donante no emparentado. Actualmente en remisión completa. Los niños de 6 años, se diagnosticaron en noviembre de 2016, recibiendo ambos quimioterapia según protocolo SEHOP-LAM-2007, con evolución favorable en el varón (remisión completa tras 2º ciclo) y con refractariedad en 3ª línea de tratamiento en la niña. El varón de 65 años, diagnosticado Neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) JAK+ desde 2002, presenta en el año 2016 diplopía, descubriéndose una lesión orbitaria, 6% de blastos en sangre periférica y 9% en médula, con inmunofenotipo similar al de los niños, aunque ausencia de expresión de CD56; y t(8;21). Por tanto, LMA secundaria a NMPc, recibe tratamiento quimioterápico de primera línea, actualmente en remisión completa.

**Conclusiones:** Tanto el hallazgo de sarcoma granulocítico como de t(8;21) son diagnósticos de LMA, independientemente del número de blastos en médula ósea o sangre periférica. El hallazgo de un sarcoma granulocítico, debe hacernos sospechar la existencia de t(8;21), en especial si se acompaña de rasgos fenotípicos y morfológicos característicos.

#### PC-151

#### SÍNDROME DE SWEET ASOCIADO A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214. A PROPÓSITO DE UN CASO

Arenas Santos P., Montoro Gómez J.

Hospital Universitario Vall d'Hebron

**Introducción:** Se presenta la coexistencia de dos enfermedades raras; un síndrome de Sweet (SS) y una leucemia mieloide aguda (LMA) con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214. Caso clínico: Mujer de 28 años que consulta por astenia, fiebre y aparición súbita de lesiones pápulo-nodulares y placas eritematosas en rostro que se orientaron inicialmente como acné pustuloso. Estas lesiones se extendieron rápidamente a pabellones auriculares, cuello y brazos. En la analítica se observó una hemoglobina de 6.7g/dL, leucocitos de  $4.89 \times 10^9/L$  y plaquetas de  $22 \times 10^9/L$ . En el frotis de sangre periférica se observó un 49% de blastos y en el estudio medular se evidenció un 90% de blastos mieloperoxidasas positivos, disgranulopoyesis del 100% y 2% de basófilos. El estudio citogenético mostró un cariotipo 46, XX, t(6;9)(p23;q34)[20] por citogenética convencional, mutación FLT3-ITD por PCR y presencia del oncogen DEK-NUP214 por FISH. La biopsia cutánea objetivó un infiltrado inflamatorio de neutrófilos en la dermis compatible con SS. Se inició tratamiento corticoideo endovenoso y quimioterapia de inducción con idarrubicina y citarabina alcanzando una respuesta completa (RC) con resolución de las lesiones de la piel. Actualmente se encuentra a un año del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y se mantiene en RC.

**Resultados:** La LMA con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 es un subtipo muy poco frecuente ( $<$ 2%) de leucemias que se incluye dentro de las LMAs con anomalías genéticas recurrentes. Se caracteriza por la presencia de la mutación de la proteína nucleoporina de fusión DEK-NUP214. Es más frecuente en gente joven y se suele presentar con basofilia medular (30-60%), y displasia multilinea. Además, además la mutación FLT3-ITD está presente en un 70% de los casos. Tiene un pronóstico desfavorable con una supervivencia global a los 5 años del 9% en adultos, aunque esta ha mejorado con el TPH. El SS se clasifica en 3 formas clínicas: clásico o idiopático, asociado a enfermedades malignas (paraneoplásico) e inducido por drogas. Las enfermedades hematológicas representan el 15% de los SS asociados a enfermedades malignas y dentro de las hematopatías la LMA es la más común, aunque solo se presenta en

el 1% de los pacientes con LMA. Las lesiones cutáneas pueden presentarse antes, durante o después del diagnóstico de la enfermedad. La asociación entre estas dos entidades es muy rara y se han descrito hasta el momento solo dos casos. Este caso muestra que la aparición súbita de lesiones cutáneas con una evolución clínica rápidamente progresiva en personas jóvenes nos obliga a descartar un posible síndrome paraneoplásico secundario a una enfermedad hematológica.



Figura 1.



Figura 2.

**Conclusiones:** LMA con t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214 corresponde a menos del 2% de todas las LMA y está asociada a un pronóstico desfavorable. La presencia de lesiones cutáneas de aparición súbita y rápidamente progresivas nos obliga a descartar la posibilidad de un SS secundario a una LMA. La asociación de SS y LMA con t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214 es muy rara. Al diagnóstico Post-tratamiento.

**PC-152**  
**INCIDENCIA DE INFECCIONES POR VIRUS HERPESVIRIDAE EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE ALTO RIESGO (LAL-AR). COMPARACIÓN ENTRE LOS PROTOCOLOS PETHEMA LAL-AR/2003 Y LAL-AR/2011**

Cladera Serra A., Amer Salas N., Mascaró Riera M., Del Campo García R.,

Guerra Hernando J.M., Gómez Pérez D., González Bachs E., Domínguez Esteve J., Herráez Balanzat I., Bargay Lleonart J.

Hospital Son Llàtzer

**Introducción:** El grupo PETHEMA dispone de protocolos terapéuticos adaptados al riesgo y al subtipo de LAL del adulto. Para el tratamiento de la LAL-AR, ha habido tres esquemas terapéuticos (LAL-AR/93, 2003 y 2011). En el protocolo de 2003 hubo un 9% de muertes en la inducción y un 5% en las consolidaciones por toxicidad, sobre todo sepsis bacterianas. Para reducir esta toxicidad, en el de 2011 se han reducido algunos quimioterápicos, aumentando la dosis de asparaginasa y en el caso de las LAL-T también de MTX. En nuestro Centro, hemos observado un aumento de las infecciones herpéticas con el protocolo LAL-AR 2011, por lo que hemos revisado nuestra casuística. En ninguno de los protocolos se sugiere profilaxis antiherpética.

**Objetivos:** Valorar la incidencia de infecciones víricas por herpesviridae en los pacientes con LAL-AR tratados con los protocolos PETHEMA LAL-AR/2003 y 2011.

**Material y Métodos:** Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes incluidos en los protocolos de PETHEMA LAL-AR 2003 y 2011 en el Hospital de Son Llàtzer, mirando la incidencia de infecciones víricas tipo virus herpes simple (VHS), herpes zoster (VHZ) o citomegalovirus (CMV). Asimismo, se ha revisado el grado de linfopenia que presentaban los pacientes durante el tratamiento con ambos protocolos.

Tabla 1.

Paciente (Año)	Fecha diagnóstico	Tip. LAL	No Tx	Infección herpética	Mantenim.	Estado actual
1	14/2005	LAL-T Típico coronal	NO	NO	-	RC
2	23/2005	LAL-T Típico coronal	NO	NO	-	RC
3	18/2005	LAL-AR	SI	NO	-	RC
4	27/2005	LAL-AR Típico coronal	NO	NO	-	RC
5	26/2007	LAL-AR	NO	NO	-	RC
6	24/2007	LAL-AR	NO	NO	-	RC
7	12/2008	LAL-T Típico coronal	NO	NO	-	RC
8	20/2008	LAL-AR	NO	NO	-	RC
9	17/2011	LAL-AR	SI	NO	-	RC
10	40/2011	LAL-AR	NO	NO	-	RC
<b>Profilaxis</b>						
Paciente (Año)	Fecha diagnóstico	Tip. LAL	No Tx	Infección herpética	Mantenim.	Estado actual
1	54 (2013)	LAL-AR	NO	VHS generalizado (severas lesiones generalizadas + dolor abdominal, fiebre postiva VHS)	Práct. mantenimiento	RC
2	54 (2013)	LAL-AR	NO	VHS central (op. en base de cráneo)	Práct. mantenimiento	RC
3	58 (2014)	LAL-AR	NO	Reactivación por CMV (lesión pulmonar)	Práct. mantenimiento	RC
4	58 (2014)	LAL-T Típico coronal	NO	Infección por VHS bronc. + VHS labial	Práct. mantenimiento	RC
5	28 (2015)	LAL-AR	NO	VHS labial	Práct. mantenimiento	RC

**Resultados:** Desde enero de 2004 hasta abril de 2017, diez pacientes fueron tratados con el esquema de LAL-AR2003 y cinco pacientes con el esquema LAL-AR/2011. Las características de los pacientes se resumen en la tabla I. De los diez pacientes del esquema de 2003 (inclusión 2005-2011), ocho están vivos y en remisión completa (RC) y dos fallecieron durante el alotrasplante (uno en la recaída y otro por refractariedad). Ninguno de ellos ha presentado infecciones herpéticas ni por CMV. En los cinco pacientes del esquema 2011 (inclusión 2013-2015), todos en RC, ha habido cinco episodios por VHS, tres por VHZ y uno por CMV. Se ha administrado valaciclovir profiláctico en dos casos tras el primer episodio, presentando una nueva infección al disminuir la dosis o suspenderlo. En un mismo paciente ha habido hasta cuatro episodios de infección (dos por VVZ y dos por VHS). El 80% de las infecciones se han producido durante el 2º año de mantenimiento. No se han observado diferencias en el grado de linfopenia a lo largo del tratamiento con ambos protocolos.

**Conclusiones:** Aunque nuestra casuística es muy pequeña, resulta llamativa la incidencia de infecciones por herpesviridae en los pacientes incluidos en el protocolo de LAL-AR/2011, dado que el 100% las han presentado. Habrá que analizar si nuestros resultados se reproducen en otros centros y si se verifican, plantearse realizar profilaxis en estos pacientes.

**PC-153**  
**LEUCEMIAS AGUDAS DE LINAJE AMBIGUO, EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO**

Pedrote Amador B., Falantes González J., Prats Martín C.,

Montero Cuadrado I., Caballero Velázquez T., Morales Camacho R., Martino Galiana M.L., Espigado I., Pérez Simón J.A., González Campos J.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** Las leucemias agudas de linaje ambiguo son aquellas que no muestran clara evidencia de diferenciación hacia un determinado linaje. Suponen menos del 4% de leucemias agudas. Se dividen en leucemias agudas indiferenciadas (AUL) sin antígenos específicos de linaje y leucemias agudas de fenotipo mixto (MPAL) con para más de una línea.

**Objetivos:** Analizar las características clínico-biológicas de los pacientes diagnosticados en nuestro centro de leucemia aguda de linaje ambiguo.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de leucemia aguda en nuestro centro entre enero de 2008 y marzo de 2017. Identificación de los pacientes con leucemia de linaje ambiguo según los criterios WHO 2016.

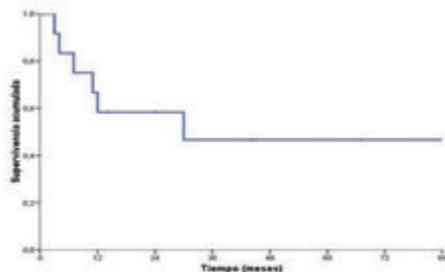


Figura 1. Análisis de supervivencia.

Tabla 1. Datos analíticos al diagnóstico según subgrupo de leucemias de linaje ambiguo.

Parámetro	MPAL T/mieloide (N=7)	MPAL B/mieloide (N=6)	AUL (N=2)
Leucocitos (x10e9/L)	62,9 x10e9/L	66,4x10e9/L	189,3 x10e9/L
Hemoglobina (g/L)	107,83 g/L	78,8 g/L	83 g/L
Plaquetas (x10e9/L)	133 x10e9/L	60,8x10e9/L	45,5 x10e9/L
% blastos SP	43,7 %	60,4 %	84 %
% blastos MO	68,3 %	74,6 %	89%
Cariotipo adverso	42 %	50%	-
Afectación extramedular	14%	50%	-

SP: sangre periférica, MO: médula ósea.

**Resultados:** Un total de 359 pacientes fueron diagnosticados en nuestro centro de leucemia aguda, de ellos 15 (4.2%) cumplían criterios de linaje ambiguo. Ocho de ellos fueron varones y 7 mujeres, con una mediana de edad de 29 años (rango 1-86). Se dividieron en 3 subgrupos: Siete pacientes (47%) se identificaron como MPAL T/mieloide, 6 (40%) como MPAL B/mieloide y 2 (13%) como AUL. El 47% de los pacientes (7) presentaron cariotipo adverso, definiéndose como tal aquellos con más de 3 de alteraciones citogenéticas, translocación (9;22) o reordenamiento MLL/11q23. Cuatro pacientes (27%) presentaban afectación extramedular al diagnóstico, 3 en sistema nervioso central y 1 en líquido ascítico. De los 15 pacientes, 7 (47%) recibieron esquemas quimioterápicos para leucemia aguda linfoblástica (LAL), 2 (13%) para leucemia mieloblástica aguda (LAM), 5 (33%) esquemas combinados y 1 (7%) tratamiento paliativo. Del total de pacientes tratados, 7 (50%) consiguieron remisión completa (RC) y de ellos 3 (42%) recayeron tras la primera línea de tratamiento, con una mediana de tiempo de recaída de 8 meses. 5 pacientes obtuvieron respuesta parcial (RP) y 2 fueron refractarios al tratamiento de inducción. Finalmente, 9 pacientes (69%) recibieron trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 6 de ellos en RC previa al trasplante y 3 en RP. Con un seguimiento medio de 44 meses la mediana de supervivencia del grupo global es de 30 meses, con 7 pacientes vivos (47%) a los 2 años. Analizando por subgrupos diagnósticos, la mediana

de supervivencia del subgrupo MPAL mieloide/T fue de 54 meses, MPAL mieloide/B 12 meses y AUL 11 meses. La mediana de supervivencia según el tratamiento recibido fue de 15 meses para los pacientes tratados con esquema de linfoblástica, 17 meses para los esquemas con mielooblástica y 13 para el tratamiento combinado.

**Conclusiones:** Las leucemias agudas de linaje ambiguo son una entidad clínica inusual. En nuestra serie, se asociaron con frecuencia a citogenética de alto riesgo y, desde el punto de vista pronóstico, las leucemias de fenotipo mixto T/mieloide tuvieron una mediana de supervivencia mayor al resto.

#### PC-154

#### PRESENCIA DE UN MICROAMBIENTE OXIDATIVO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA Y PROFILAXIS ANTIFÚNGICA FRENTE A HONGOS FILAMENTOSOS

Zabalza San Martín A.<sup>1</sup>, García Ramirez P.<sup>1</sup>, Alvarellos Outerio M.<sup>1</sup>, Alves Polo D.<sup>2</sup>, Ardaiz Labairu M<sup>a</sup>.Á.<sup>1</sup>, Mansilla Puerta C.<sup>2</sup>, Soria Saldise E.<sup>2</sup>, Vallejo Ruiz M.<sup>2</sup>, Mateos Rodríguez M<sup>a</sup>C.<sup>1</sup>, Rodríguez Calvillo M.<sup>1</sup>, Ramirez Huerto N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), <sup>2</sup>Grupo Oncohematología, Navarrabiomed, IDISNA

**Introducción:** Los pacientes diagnosticados de Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) sometidos a tratamiento quimioterápico intensivo de inducción tienen alto riesgo de sufrir una infección fúngica invasiva (IFI), siendo el Aspergillus (AG) el agente causal más frecuente. Los neutrófilos tras fagocitar las esporas germinadas de AG producen moléculas reactivas de oxígeno (ROS). A pesar de que en los últimos años la introducción de la profilaxis antifúngica primaria frente a hongos filamentosos ha disminuido significativamente el riesgo de infección, la mortalidad asociada sigue siendo alta. La efectividad de la profilaxis podría estar condicionada por los fármacos antifúngicos y por el tratamiento de inducción, parámetros que han mostrado experimentalmente relación con la modulación del estado redox. El análisis del equilibrio oxidativo durante el tratamiento de inducción permitirá conocer el papel biológico que desempeña.

**Pacientes y Métodos:** Entre mayo 2016 y febrero 2017, se analizó el estado redox de 10 pacientes con diagnóstico de LMA y que recibían profilaxis antifúngica durante el tratamiento de inducción. Para ello, se estudió el potencial oxidativo de los neutrófilos tras exponer sangre heparinizada a estímulos de diferente intensidad (E. Coli, fLMP, PMA). Tras añadir el sustrato fluorogénico dihidrorodamina se transforma a la molécula fluorescente rodamina en presencia de ROS producidas intracelularmente por los neutrófilos. Tras lisar las células y teñir el DNA estas son adquiridas en un Citómetro de flujo FACSCanto II 3 láseres. De forma paralela se realizó una cuantificación absoluta de los niveles séricos de enzimas oxidantes (MDA, XO) y antioxidantes (SOD, GST, GPX3) mediante técnica de ELISA.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	n= 10 (%)
<b>Sexo, varones</b>	7 (70%)
<b>Edad, mediana (rango)</b>	60,5 (37-84)
<b>Tratamiento quimioterápico</b>	
Idarrubicina/ara-C (3+7)	6 (60%)
Fludarabina/citarabina (FLUGA)	4 (40%)
<b>Remisión completa</b>	5 (50%)
<b>Recuperación neutropenia (N≥0,5 x 10<sup>9</sup>/L)</b>	9 (90%)
<b>Días neutropenia, mediana (rango)</b>	21 (15-35)
<b>Días profilaxis voriconazol, mediana (rango)</b>	29 (2-38)
<b>IFI</b>	
Posible	1 (10%)
Probable/probada	0

**Resultados:** Las características clínicas de los pacientes son mostrados en la tabla 1. Tras realizar un análisis descriptivo de los datos globales, en primer lugar se detectó que los neutrófilos tienen capacidad de producir ROS tras exponerlos a los 3 tipos de estímulos, presentando dentro de la normalidad los niveles más bajos con el péptido formilado fMLP. Concretamente muestran las siguientes medianas (rango) de oxidación: E.Coli 48,7% (4,1-84,3), fLMP 5,9% (1,1-15,6) y PMA 34,3% (2,1-90,5) (Figura 1). Asimismo en los pacientes se observa que los niveles más ele-

vados son los de la enzima oxidante MDA 39,3 ng/mL (3,7-130,7) si se compara con el resto de enzimas analizadas: XOx 1,1 ng/mL (0,3-27,7), SOD 0,05 ng/mL (0,05-0,1), SGT 3,1 ng/mL (2,5-5,9) y CPX3 3,6 ng/mL (0-21,9)(Figura 2).

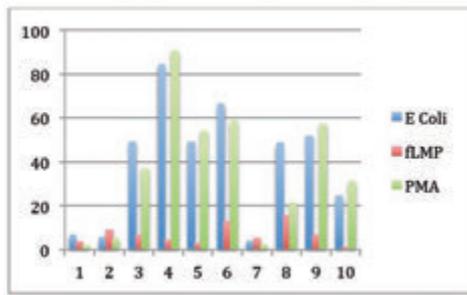


Figura 1. Estallido oxidativo medido por citometría de flujo (%) producido por los neutrófilos de cada uno de los 10 pacientes analizados tras exponer su sangre a E.coli, fMLP y PMA.

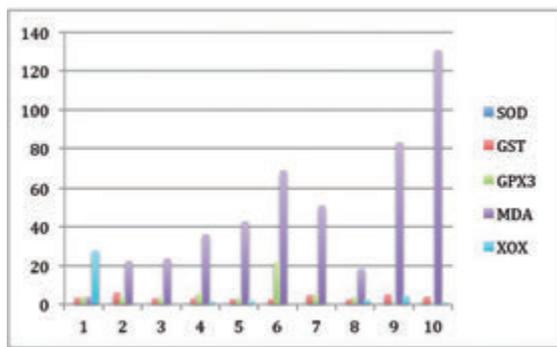


Figura 2. Niveles de enzimas oxidantes (MDA, XOx) y antioxidantes (SOD, GST, GPX3) (ng/mL) cuantificados en el suero de los 10 pacientes analizados

**Conclusiones:** Los pacientes con LAM estudiados muestran un predominio de la enzima oxidante MAD, con niveles muy superiores al del resto de las enzimas estudiadas. Este dato junto con el hecho de que los pacientes muestren potencial oxidativo tras exponer sus neutrófilos a diferentes estímulos, describe la presencia durante el tratamiento de inducción de un microambiente oxidativo, favorecido probablemente por la propia neoplasia y por la administración de los fármacos antifúngicos. Son necesarios más estudios que permitan describir la interrelación que existe entre estos factores y la susceptibilidad de sufrir IFI.

**PC-155**

**CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE MODELOS CELULARES DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA**

Boluda Navarro M.<sup>1</sup>, Ibáñez M.<sup>2</sup>, Such E., De Matteo B.<sup>1</sup>, Neef A.<sup>1</sup>, Llop M.<sup>3</sup>, Sargas C.<sup>1</sup>, Liquori A.<sup>4</sup>, González E.<sup>1</sup>, San Juan Pla A.<sup>1</sup>, Cervera M.<sup>1</sup>, Barragán E.<sup>3</sup>, Sanz M.Á., Sanz G., Cervera J.

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia., <sup>2</sup>Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>3</sup>Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)., <sup>4</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

**Introducción:** Los estudios *in vitro* con líneas celulares establecidas a partir de células leucémicas humanas constituyen una herramienta esencial para dilucidar la patogénesis de las diferentes neoplasias hematológicas. Una exhaustiva caracterización molecular es esencial para poder seleccionar el modelo apropiado para la realización de estudios funcionales.

**Objetivos:** Analizar mediante NGS el perfil mutacional de algunas de las líneas celulares más utilizadas como modelos de LMA.

**Métodos:** Se estudiaron 8 líneas celulares de LMA (EOL, HEL, HL-60, Kasumi-1, KG-1, KG-1a, MOLM-13 y NB4) mediante un panel (Ampli-

seq, Life Technologies) que incluía la región codificante completa de los genes: *BCOR, BRAF, CDKN2A, CEBPA, DNMT3A, ETV6, EZH2, GNAS, LUC7L2, NF1, PHF6, PTPN11, RAD21, RPS14, SF1, SF3A1, SMC3, SPARC, SRSF2, STAG2 y ZRSR2* y regiones de *hotspot* de los genes: *ASXL1, MPL, NPM1, JAK2, KRAS, NRAS, TET2, U2AF1, KIT, IDH1, RUNX1, IDH2, SETBP1, TP53, WT1, CBL, SF3B1 y FLT3*. Las variantes obtenidas se seleccionaron en función de la cobertura media ( $\geq 100$ ), VAF $\geq 3\%$ , su ausencia en la población sana (UCSC Common SNPs; MAF $< 0,01$ ) y su efecto putativo en la proteína.

**Resultados:** Se obtuvo una cobertura media de 3.214 lecturas (rango 132-4.000). Todas las líneas celulares presentaron al menos una alteración en 12 de los 39 genes estudiados. En total se detectaron 26 mutaciones (12 *missense*, 2 *non-frameshift insertion*, 5 *nonsense*), con una media de 3 mut/línea (2-6) que afectaban a los genes *TP53* (n= 6), *NF1* (n= 4), *BCOR* (n= 4), *SETBP1* (n= 2), *NRAS* (n= 2), *CDKN2A* (n= 2), *JAK2* (n= 1), *SPARC* (n= 1), *CBL* (n= 1), *FLT3* (n= 1), *CEBPA* (n= 1) y *KRAS* (n= 1). La línea celular que más mutaciones presentó fue MOLM-13 afectando a 6 genes distintos (*SPARC, CBL, FLT3, NF1, SETBP1 y CEBPA*). EOL albergó mutaciones en *NF1, BCOR y TP53*, mientras que HEL portaba mutaciones en *JAK2, TP53, SETBP1 y BCOR*. En HL-60 los genes *NRAS* y *CDKN2A* estaban mutados, al igual que Kasumi-1, aunque también mostró una mutación en *TP53*. KG-1 y KG-1a compartieron las mismas alteraciones en los genes *TP53, NF1 y BCOR*. Finalmente, en NB4 se detectaron mutaciones en *TP53 y KRAS*. Se identificaron 6 alteraciones *missense* no descritas previamente.

**Conclusiones:** Las líneas celulares analizadas en este estudio, presentan mutaciones en los genes *TP53, NF1, BCOR, JAK2, SETBP1, NRAS, CDKN2A, SPARC, CBL, FLT3, CEBPA y KRAS*. La caracterización molecular de estas líneas permitirá una selección más adecuada para la realización de estudios funcionales.

*Estudio financiado por CIBERONC CB16/12/00284, PI12/01047, RD12/0036/0014, PIE13/00046, PI13/01640, PI13/02837, PT13/0010/0026, PI14/01649, PI16/011113 y PI16/00665.*

**PC-156**

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL PRETRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA**

Pérez López O., Caballero Velázquez T., González Campos J., Rodríguez Torres N., Prats Martín C., Vargas de los Monteros M.T., Pérez Simón J.A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** La presencia de enfermedad mínima residual (EMR) detectada por citometría de flujo (CMF) tras el tratamiento de inducción es un factor pronóstico en pacientes con LMA. EL valor de la EMR pretrasplante se ha descrito en algunos estudios aunque su impacto pronóstico no está tan definido. Además, los estudios en los que se han llevado a cabo estos análisis no han empleado los protocolos de EuroFlow para diagnóstico y seguimiento de LMA con citometría de flujo de alta sensibilidad.

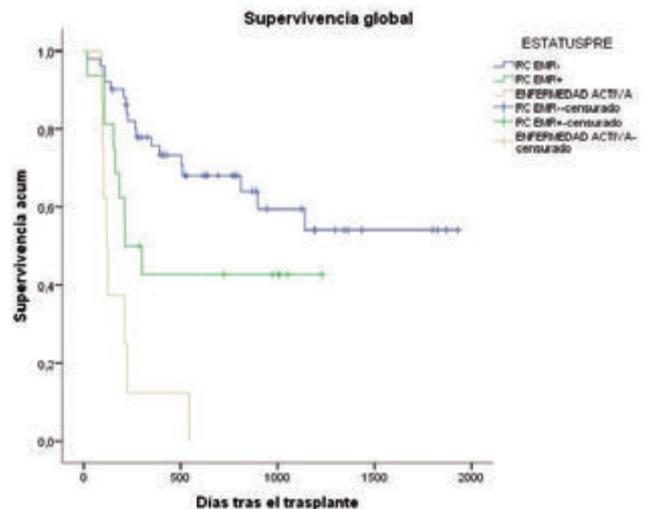


Figura 1. Supervivencia global.

**Objetivos:** Analizar el valor pronóstico de la EMR detectada por CMF de nueva generación en pacientes con LAM y sometidos a aloTPH.

**Métodos:** Analizamos de forma retrospectiva una cohorte de 77 pacientes con LAM, sometidos a aloTPH de forma consecutiva entre los años 2012 y 2016, cuyos estudios de EMR se han realizado en un mismo centro mediante paneles diseñados de forma individualizada y analizados por citometría multiparamétrica de 8 colores en muestras adquiridas en un citómetro FACSCanto II de BD.

**Resultados:** De los 77 pacientes analizados, 51 pacientes se trasplantaron en remisión completa (RC) con EMR-, 16 pacientes en RC morfológica con EMR+, 8 pacientes con enfermedad activa y 2 pacientes no fueron valorables por encontrarse en aplasia pretrasplante. Ocho de los 51 (15.7%) de los pacientes con EMR- recayeron vs 7/16 (43.8%) de los que tenían EMR positiva, p=0.02. La supervivencia global al año post-trasplante fue de 76% vs 43% vs 12% para los pacientes con EMR- vs RC con EMR+ vs enfermedad activa, respectivamente (p<0.001), y la supervivencia libre de evento fue de 74% vs 37 vs 13, respectivamente (p<0.001).

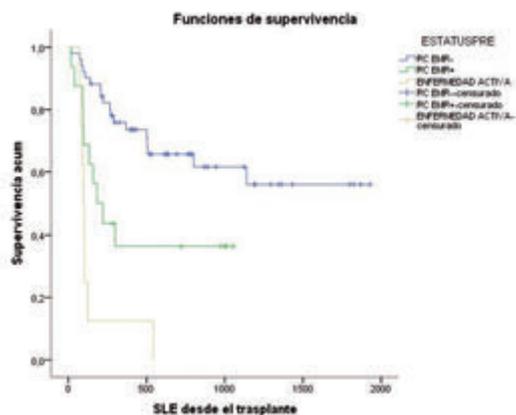


Figura 2. Supervivencia libre de evento.

**Conclusiones:** Los datos analizados sugieren que la presencia de enfermedad mínima residual pretrasplante allogenico, medida mediante citometría multiparamétrica de nueva generación, es un factor pronóstico en pacientes con LMA sometidos a trasplante.

**PC-157**

**ESTUDIO DE MUTACIONES Y REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA**

Prieto Conde M.I.<sup>1</sup>, Hernández Ruano M.<sup>1</sup>, Gutiérrez N.C.<sup>1</sup>, Sarasquete M.E.<sup>1</sup>, Alcoceba M.<sup>2</sup>, Pérez E.<sup>1</sup>, Jiménez C.<sup>1</sup>, García Álvarez M.<sup>1</sup>, Maldonado R.<sup>1</sup>, Medina A.<sup>1</sup>, Arnés E.<sup>1</sup>, Corral R.<sup>1</sup>, Marín L.<sup>1</sup>, Ramos F.<sup>3</sup>, García Sanz R.<sup>1</sup>, González Díaz M.<sup>1</sup>, Chillón M.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) Hospital Universitario de Salamanca-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), <sup>3</sup>Complejo Hospitalario de León-Ibiomed, Universidad de León

**Introducción:** Cada vez son más los laboratorios que están implantando la secuenciación masiva en la rutina clínica para el diagnóstico genético de la LMA. Sin embargo, todavía existen limitaciones técnicas para la detección de reordenamientos, por lo que los métodos convencionales continúan siendo imprescindibles. Es necesario mejorar el diseño de los paneles y simplificar el análisis informático.

**Objetivos:** 1) Identificar mediante secuenciación masiva (NGS) basada en captura las alteraciones genéticas más frecuentes en las LMA (sustituciones, inserciones/delecciones y traslocaciones/inversiones), así como nuevas alteraciones no detectadas por técnicas convencionales. 2) Demostrar la utilidad de la NGS para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con LMA en la práctica clínica.

**Métodos:** Se estudiaron mediante NGS muestras de ADN de MO al diagnóstico de 32 pacientes (28 LMA, 3 LMC, 1 LLA) y un donante como control. Se diseñó un panel a medida basado en captura (Nextera Enri-

chment, Illumina) en el que se incluyeron: 1) 32 genes recurrentemente mutados en neoplasias mieloides (exones completos y/o hotspot). 2) Zonas de rotura intrónicas o exónicas previamente identificadas en cada traslocación (BCR-ABL1, PML-RARA, CBFb-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, KAT6A-CREBBP, DEK-NUP214). 3) Zonas de rotura en genes con varios partners como MLL, PDGFR, NUP98 y EVI1. Las librerías de ADN se secuenciaron en un equipo MiSeq (Illumina). Las secuencias se analizaron mediante un pipeline que incluye el algoritmo 'Manta Structural Variant Caller' para la detección de traslocaciones y el software VariantStudio v3.0 para la detección de mutaciones somáticas. Se empleó una tarjeta microfluídica de expresión génica diseñada por nuestro grupo (TaqMan Array MicrofluidicCards, ThermoFisher) que estudia en cada paciente: 38 genes de fusión y 58 genes con valor diagnóstico/pronóstico en LMA. FLT3-ITD se estudió por técnicas convencionales.

**Resultados:** Se identificaron 41 mutaciones (34 sustituciones y 7 indels) en 22/32 pacientes con una cobertura media de 818X (Tabla 1). En un paciente con t(8;21) se detectó la mutación p.Asp816His en KIT, de mal pronóstico y no identificada por técnicas convencionales. Todas las variantes de 9 pacientes fueron validadas con un panel de NGS de amplicones (Illumina) (concordancia: 100%). Además, mediante NGS, se identificaron 19 de los 26 (73%) reordenamientos detectados por cariotipo/FISH y/o RQ-PCR: t(15;17) (4/4), t(1;17) (1/1), inv(16) (4/5), t(8;21) (1/3), t(9;22) (4/5), MLL-PTD (2/2), t(6;9) (0/1) y fusiones de MLL (3/5). Además, se identificó una t(3;21) no detectada por otras técnicas. De los 7 casos discordantes negativos por NGS, dos t(8;21), una inv(16) y una t(6;9) fueron también negativos por citogenética/FISH. Estos 4 casos fueron detectados en ARN mediante RQ-PCR, tanto el transcrito de fusión como un patrón de expresión específico de estas alteraciones. No se analizaron alteraciones numéricas con este panel.

Tabla 1.

Nº	Sexo	Edad (años)	EMR pre-trasplante	Trasplante	Alteraciones NGS	Alteraciones NGS validadas	Alteraciones NGS no validadas	Alteraciones NGS no validadas por FISH	Alteraciones NGS no validadas por RQ-PCR
1	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
2	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
3	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
4	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
5	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
6	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
7	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
8	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
9	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
10	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
11	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
12	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
13	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
14	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
15	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
16	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
17	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
18	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
19	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
20	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
21	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
22	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
23	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
24	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
25	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
26	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
27	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
28	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
29	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
30	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
31	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)
32	Uña	46	Negativa	RC	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)	t(8;21)

**Conclusiones:** El estudio de simultáneo de mutaciones y reordenamientos en las LMA mediante paneles de captura de NGS, permite detectar un alto porcentaje de alteraciones, especialmente la t(15,17), la inv(16), la t(9;22) y MLL-PTD. Además, el algoritmo empleado en este estudio para analizar los datos es sencillo y puede ser aplicable en la práctica rutinaria. Sin embargo, es necesario optimizar el diseño y programas de análisis para detectar ciertas alteraciones como los reordenamientos de 11q23.

**PC-158**

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL LACTANTE: RESULTADOS: DEL PROTOCOLO INTERFANT- 2006 EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Molinos Quintana A., Pérez De Soto C., Pérez Simón J.A., Pérez Hurtado De Mendoza J.M.

Hhuu Virgen Del Rocío

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda en lactantes es una enfermedad infrecuente, caracterizada por el reordenamiento MLL y un pronóstico peor que en niños mayores. La SG con protocolos diseñados para este subgrupo de pacientes varía entre el 20 y el 75% a los 4 años en función del grupo de riesgo.

**Métodos:** Evaluamos características clínicas, respuesta al tratamiento, complicaciones infecciosas y supervivencia de los pacientes menores de 1 año diagnosticados de LLA en nuestro centro e incluidos en el protocolo INTERFANT-06 en los últimos 3 años. Los pacientes se estratificaron en 3 grupos de riesgo: bajo (MLL negativo), alto (MLL + en menores de 6 meses al diagnóstico y leucocitosis superior a 300.000x10<sup>9</sup>/l e intermedio (MLL desconocido o MLL + en mayores de 6 meses o MLL + en menores de 6 meses y con leucocitosis menor 300.000). La EMR se realizó por citometría de flujo y por PCR en aquellos casos MLL +.

**Resultados:** se incluyeron 6 lactantes diagnosticados de LLA en el periodo comprendido entre mayo-12 hasta diciembre-16, con edades comprendidas entre 2-12 meses. Al diagnóstico presentaban una media de leucocitos de 36x10<sup>9</sup>/L (12-42x10<sup>9</sup>/L), hemoglobina 88g/L (46-129g/L), plaquetas 119x10<sup>9</sup>/L (22-579x10<sup>9</sup>/L). Cariotipo 46 XY (2) ,46 XX(1) 46 XY t(14;15) (1), no crecimiento (2); los reordenamientos BCR/ABL , E2A/PBX y TEL/AML1 fueron negativos en todos los pacientes. Dos presentaban reordenamiento MLL/ENL, en el resto fue negativo. Un paciente presentaba infiltración de SNC. Se incluyeron en bajo riesgo 4 y riesgo intermedio 2. Han finalizado la quimioterapia 3 de ellos, el resto se encuentra en mantenimiento (2 pacientes) y consolidación (uno). Hemos evaluado las complicaciones infecciosas en los 5 pacientes que han finalizado la quimioterapia intensiva: 14 episodios de neutropenia febril sin foco, 8 bacteriemias (5 Gram negativos y 3 Gram positivos), 3 neumonías (una de ellas aspergilosis probable) y otras (6 episodios). La media de días de ingreso durante la administración de la quimioterapia intensiva (inducción y consolidación) o ingresos por complicaciones infecciosas ha sido de 6.5 meses de un periodo de 9.5 meses (67%). Ningún paciente ha necesitado ingreso en UCI, tampoco ninguno de ellos ha tenido indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Todos consiguieron RC con EMR negativa tras la inducción. Ningún paciente ha recaído. No se ha producido ninguna muerte por toxicidad. La supervivencia global y libre de enfermedad con una media de seguimiento de 27 meses (5-60 meses) es del 100%

**Conclusiones:** En nuestra experiencia el protocolo Interfant-2006 consigue unos magníficos resultados en este grupo de pacientes de mal pronóstico. El tratamiento es casi siempre hospitalario y con una alta frecuencia de complicaciones asociadas por lo que deben ser tratados en centros de referencia con experiencia en esta patología.

## PC-159

### EVALUACIÓN DEL EFECTO DE DIFERENTES LIGANDOS DE TLRs EN LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

González Fernández J.<sup>1</sup>, Such Taboada E.<sup>2</sup>, Martín Castillo I.<sup>3</sup>, Navarro Cubells B.<sup>3</sup>, Cervera Zamora J.V.<sup>2</sup>, Gozalbo Flor D.<sup>1</sup>, Gil Herrero M.L.<sup>1</sup>, Villamón Ribate E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dpto. Microbiología y Ecología y Estructura de Recerca Interdisciplinaria en Biotecnología i Biomedicina (ERI BIOTECMED), Universitat de València, Valencia, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe y CIBERONC, Valencia, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia

**Introducción:** La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es el tipo de leucemia más frecuente en adultos y se caracteriza por la expansión clonal de las células blásticas mieloides inmaduras. El descubrimiento de que las células madre y progenitores hematopoyéticos (HSPCs) expresan los receptores de tipo Toll (TLRs) abrió un nuevo campo de estudio en la interacción patógeno-hospedador, ya que podrían participar en la modulación de la hematopoyesis durante la infección. Se ha descrito que el reconocimiento de los agonistas de los TLRs por parte de las HSPCs induce su diferenciación hacia el linaje mieloides. Dado que los TLRs se expresan en las HSPCs y también en distintos tipos de líneas celulares de LMA, los agonistas de los TLRs podrían representar una nueva aproximación terapéutica en esta patología.

**Métodos:** La línea celular de LMA utilizada fue la HL-60. El estudio la expresión de los TLRs en las células leucémicas se realizó con el "Human TLR RT-primers kit" (Invivogen). Los ligandos incluidos en el estudio fueron: Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> (TLR1/2); HKML (TLR2); Polyl:C (TLR3); LPS (TLR4);

Flagelina (TLR5); FSL-1 (TLR6/2); Imiquimod (TLR7); R848 (TLR7/8); TL8-506 (TLR8); y ODN2006 (TLR9). El efecto de los diferentes ligandos en la proliferación se analizó con "Cell Titer 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay" (Promega). El estudio de apoptosis y ciclo celular se realizó por citometría de flujo con el "Annexin V Apoptosis Detection Kit" (Santa Cruz Biotechnology) y "DNA-Prep kit" (Beckman-Coulter). El análisis de la diferenciación celular se efectuó con el panel de marcadores del Consorcio Euroflow™.

**Resultados:** El estudio de la expresión de los diferentes TLRs demostró que la línea HL-60 expresa los 10 TLRs conocidos en humanos. Tras la incubación de las células leucémicas en presencia de los agonistas de los TLRs se observó que el porcentaje de células viables disminuía significativamente con imiquimod (38%) y R848 (82%). El estudio del efecto del imiquimod en la apoptosis celular demostró, comparado con el grupo control, un aumento significativo de células en apoptosis temprana (4,7% vs 16,3%), apoptosis tardía (11,7% vs 23,1%) y necróticas (0,7% vs 2,2%). Además, el tratamiento con imiquimod provocó un aumento del porcentaje de células en fase S (22,3% vs 29,95%) y una disminución de las células en las fases G0/G1 y G2/M (53,95% vs 35,9%; 17,4% vs 6,85% respectivamente). El R848 generó efectos similares pero menos acusados. El imiquimod y el R848 fueron los únicos agonistas que provocaron aumento de la expresión de marcadores mieloides (HLADR, CD64 y CD33) en las células leucémicas.

**Conclusiones:** La línea celular HL-60 expresa los TLRs conocidos en humanos. La incubación de las células leucémicas en presencia de imiquimod y R848 provoca una disminución en la proliferación celular con aumento en la apoptosis y bloqueo del ciclo celular. Además, se observa una ligera diferenciación celular a serie mieloides. Los resultados obtenidos deben completarse con estudios en otras líneas celulares y en células procedentes de pacientes, lo que podría abrir una vía para el desarrollo de una terapia innovadora en el tratamiento de las LMAs.

Proyecto financiado por la Universitat de València y el IIS la Fe (VLC-BiO-MED 06\_LMAANDPRRS\_GOZALBO\_CERVERA\_2014 y VLC-BIOMED 03-LMA&PRRS-GOZALBO-CERVERA-2015-B).

## PC-160

### TOXICIDAD DE TERAPIA DE INDUCCIÓN EN 98 PACIENTES CONSECUTIVOS (<75 AÑOS) CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN VIDA REAL ¿DIFIERE DE LO CLÁSICAMENTE DESCRITO?

Castillo Rodríguez M., Amigo Lozano M., Perez Ceballos E., Heras Fernando I., Lopez Godino O.J., Vicente Garcia V.

Hospital Morales Meseguer

**Introducción:** La toxicidad de la quimioterapia (QT) de inducción de las leucemias agudas mieloblásticas (LMA) es bien conocida desde hace años y se han producido pocas modificaciones. Sin embargo, la mayor parte de los datos disponibles provienen de ensayos clínicos y estudios multicéntricos. La incorporación de nuevas medidas terapéuticas y de soporte no han sido consideradas detenidamente.

**Objetivos:** Conocer la toxicidad de la QT de inducción en pacientes diagnosticados de LMA en la práctica clínica habitual de un único centro.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes consecutivos diagnosticados de LMA "de novo" <70 años en nuestro centro entre enero/07 y diciembre/16 que recibieron QT de inducción. Se recogieron datos clínicos y analíticos. Se utilizaron los criterios del National Cancer Institute Therapy Evaluation Program (NCI-TEP) El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.2.

**Resultados:** Se incluyeron 98 pacientes, 54 hombres y 44 mujeres, con una mediana de edad de 54 años (12-72). En 43, el tratamiento de inducción se realizó con el esquema IDICE (Idarrubicina, 12mg/m<sup>2</sup> días 1, 3 y 5, citarabina 500mg/m<sup>2</sup>/12 h días 1, 3 y 5 y etopósido 100mg/m<sup>2</sup> días 1-3) y en 55 con idarrubicina más citarabina (IC), pauta estándar. La toxicidad más frecuente fue la hematológica con neutropenia y trombopenia grado 4 en el 100% de los casos. La mediana de días con neutrófilos <500/mm<sup>3</sup> y plaquetas <20.000/mm<sup>3</sup> fue de 24 (7-43) y 18 (2-33) respectivamente. El 100% de los pacientes presentó fiebre. En 17 (16.9%) se objetivó una infección respiratoria. Se documentó infección fúngica en 10 (10.2%) casos. Apareció erupción cutánea por citarabina en 52 casos (53.1%) La mucositis oral se observó en 29 pacientes (29.6%). La incidencia fue superior en los que recibieron QT con IDICE (46.5% vs 16.4%; p=0.03). Hubo vómitos en 11 (11,2%) pacientes, grado 3 en 2 casos y en el resto grado 1-2. Diarrea grados 1-2 se objetivó en 34 (35%) y grado 3 con enteritis neutropénica en 17 (17,3%). Se registraron ele-

vaciones sobre el límite alto de la normalidad en las cifras de creatinina bilirrubina y transaminasa en 4%, 3% y 8% de los casos. Fallecieron 6 pacientes (6.1%), entre los días +1 y +24 (dos casos no completaron la QT de inducción) La causa fue shock séptico y fallo multiorgánico secundario a infección respiratoria en 5 e ictus isquémico en 1.

**Conclusiones:** Las toxicidades encontradas tras QT de inducción en LMA en nuestra serie coinciden en características y frecuencia con las comunicadas en ensayos clínicos, a diferencia de la toxicidad gastrointestinal que fue superior a la recogida en otros estudios (4-16%)<sup>1,2</sup>. Sin embargo, la mortalidad es inferior posiblemente por una mejora de los tratamientos de soporte en los últimos años. El impacto de la mejora de las medidas de soporte puede tener efecto relevante en la aparición de complicaciones por toxicidad. Estudios como este pueden ser de interés para conocer los datos del propio centro como control de calidad interna de la práctica habitual.

## Referencias

Atallah *et al.* Blood 110: 3547-3552.2007.  
Weick *et al.* Blood 88: 2841-2851. 1996.

## PC-161

### LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA, EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS CON LOS DOS ÚLTIMOS PROTOCOLOS PETHEMA EN UN CENTRO

Penedo Coello A.<sup>1</sup>, Arquero Portero T.<sup>1</sup>, Yuste Platero M.<sup>1</sup>, Gómez M.J.<sup>1</sup>, Plaza Meneses C.<sup>1</sup>, Terán Bezaquén C.<sup>1</sup>, Prieto Pareja E.<sup>1</sup>, Pérez Sáez M.Á.<sup>1</sup>, Askari Askari E.<sup>1</sup>, Alonso Domínguez J.M.<sup>1</sup>, Velasco Valdazo A.<sup>2</sup>, Beltrán Álvarez P.<sup>3</sup>, Pascual Martínez A.<sup>3</sup>, Morillo Giles D.<sup>4</sup>, Soto de Ozaeta C.<sup>1</sup>, Blas López C.<sup>1</sup>, Llamas Sillero P.<sup>1</sup>, López Lorenzo J.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HU Fundación Jiménez Díaz, <sup>2</sup>HU Rey Juan Carlos, <sup>3</sup>HU Infanta Elena, <sup>4</sup>Hospital General de Villalba

**Introducción:** La evolución de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) ha cambiado dramáticamente en los últimos 25 años. El ácido holo transretinoico (ATRA) combinado con quimioterapia (principalmente antraciclinas) permite una respuesta completa en la gran mayoría de los pacientes. La muerte precoz es un problema difícil de resolver principalmente debido a hemorragia al diagnóstico. Conocer los entresijos de la LPA y cómo usar el ATRA ha llevado tiempo, especialmente por ser esta leucemia una enfermedad rara. En nuestro centro y la mayoría de los hospitales españoles, hemos usado diferentes protocolos PETHEMA basados en el AIDA italiano con excelentes resultados. Con la llegada de un nuevo agente llamado trióxido de arsénico (ATO), el tratamiento futuro se basará en la combinación de ATRA con ATO (resultados del ensayo aleatorizado italo-alemán APL0406), descartando la quimioterapia, al menos para la mayoría de los pacientes.

**Material y Métodos:** se describen los 24 adultos con LPA tratados con los protocolos PETHEMA 2005 y 2012 en los últimos 10 años (2006-2016) en el servicio de Hematología y Hemoterapia del HU Fundación Jiménez Díaz.

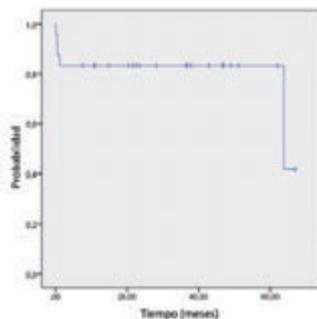


Figura 1. Supervivencia global de los 24 pacientes con LPA tratados con los protocolos PETHEMA 2005 y 2012.

## Figura 1.

**Resultados:** La supervivencia global (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) fue del 87.5%. No se han presentado recaídas hasta ahora. Todos los pacientes estaban en remisión molecular al finalizar la fase de consolidación. La supervivencia libre de eventos (EFS) fue del 83.3%. La

muerte tardía se debió a un tumor sólido con metástasis cerebrales. Un paciente falleció por hemorragia intracraneal el primer día después del diagnóstico. Dos pacientes más murieron durante la inducción, uno por insuficiencia hepática en el contexto de hepatocarcinoma y otro por probable aspergilosis pulmonar durante pancitopenia prolongada. La toxicidad observada fue principalmente cefalea, sequedad de piel y labios, estomatitis, fiebre con o sin documentación de infección, efectos secundarios hepáticos y cardíacos y miositis. La tolerancia al mantenimiento ha sido buena. Sin embargo, este es un aspecto polémico cuyo futuro no está claro. La mayoría de los pacientes recibieron dexametasona en algún momento, como profilaxis según protocolo o para tratar síntomas inflamatorios.

## Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados.

N	24	Protocolo PETHEMA	
Edad, mediana	61	*2005	10
Sexo, M/F	10/14	*2012	14
Puntaje de Sanz		LPA de novo	21
*Riesgo bajo	8	LPA secundaria	3
*Riesgo intermedio	12	Muerte precoz	3
*Riesgo alto	4	Muerte tardía	1

**Conclusiones:** se han hecho grandes avances en el tratamiento de la LPA en las últimas tres décadas. La resistencia y la recaída son eventos raros en el contexto del tratamiento combinado con ATRA y quimioterapia. La evolución es muy buena con PFS por encima del 80%. El problema de la muerte precoz es difícil de evitar por las características de la enfermedad. Dados los nuevos datos de los ensayos que muestran que la combinación ATO y ATRA tienen resultados superiores, el tratamiento con ATRA y quimioterapia está a punto de desaparecer como muestra el nuevo protocolo de tratamiento de PETHEMA 2017.

## PC-162

### CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA SEGÚN EL GRUPO DE RIESGO

Prieto Conde M.I.<sup>1</sup>, Jiménez C.<sup>1</sup>, Alcoceba M.<sup>1</sup>, García Álvarez M.<sup>1</sup>, Sarasquete M.E.<sup>1</sup>, Hernández Ruano M.<sup>1</sup>, Balanzategui A.<sup>1</sup>, Maldonado R.<sup>1</sup>, Antón A.<sup>1</sup>, Arnés E.<sup>1</sup>, Medina A.<sup>1</sup>, Corral R.<sup>1</sup>, Marín L.<sup>1</sup>, Ramos F.<sup>2</sup>, Salvador Osuna C.<sup>3</sup>, Báez A.<sup>4</sup>, Gutiérrez N.C.<sup>1</sup>, García Sanz R.<sup>1</sup>, González Díaz M.<sup>1</sup>, Chillón M.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), <sup>2</sup>Complejo Hospitalario de León-Ibiomed, Universidad de León, <sup>3</sup>Hospital Miguel Servet de Zaragoza, <sup>4</sup>Hospital Nuestra Sra. de Sonsoles de Ávila

**Introducción:** Además del oncogén de fusión PML-RARA, responsable de iniciar el desarrollo de la leucemia promielocítica aguda (LPA), se han descrito otras mutaciones cooperadoras que podrían estar implicadas en su patogénesis. Sin embargo, no se conoce la firma mutacional de cada uno de los tres grupos de LPA con distinto riesgo de recaída (clasificación basada en cifras de leucocitos y plaquetas al diagnóstico).

**Objetivos:** Identificar en los tres grupos de riesgo de LPA: 1) Las alteraciones genéticas que podrían cooperar con PML-RARA en el desarrollo de la leucemia; 2) La existencia al diagnóstico de mutaciones de mal pronóstico comparando pacientes que recaen vs. pacientes que permanecen en primera remisión.

**Pacientes y Métodos:** Se estudiaron mediante secuenciación masiva 91 pacientes con LPA (PETHEMA LPA99/2005/2012) (Tabla 1). Los pacientes fueron clasificados en los 3 grupos de riesgo según las cifras de leucocitos y plaquetas (score Sanz *et al.* 2000). Las librerías de ADN se prepararon con el panel de 54 genes *TruSight Myeloid Panel* (Illumina), basado en tecnología de amplicones. Las secuencias se analizaron con Variant Studio v3.0, fijando umbrales de cobertura y frecuencia alélica de 100X y 5% respectivamente.

**Resultados:** La distribución de los 91 pacientes con LPA en los 3 grupos de riesgo fue: 28 de bajo riesgo (31%), 48 riesgo intermedio (53%) y 15 alto riesgo (16%). Se identificaron 150 mutaciones en 31 genes (mediana: 1 mutación/paciente (rango:0-5) con una profundidad de lectura media

de 10360x. Dieciocho pacientes no presentaron mutaciones en ninguno de los genes analizados (Figura 1). Sólo uno de estos pacientes recayó (5%). La mayoría de los pacientes que no tenían mutaciones pertenecían a los grupos de riesgo intermedio (13/48, 27%) y bajo (4/28, 14%). FLT3 fue el gen más frecuentemente afectado en el grupo de LPA de alto riesgo (10/15): 8 FLT3-ITD y 2 mutaciones puntuales (codón 835). Siete pacientes de riesgo intermedio recayeron (7/38, 18%). Todos excepto uno tenían al menos una mutación en genes de mal pronóstico en LMA (FLT3, PTEN, ASXL1, CUX1 y WT1). En cambio, los pacientes de este grupo que permanecían en remisión completa, carecían de mutaciones con una alta frecuencia (12/31, 39%). Por último, en el grupo de bajo riesgo 3 pacientes sufrieron recaída (3/27;11.5%) y todos ellos presentaban mutaciones *missense* en el dominio Ras de NRAS en el momento del diagnóstico (p.Ser65Arg & p.Gln61Arg). El valor pronóstico de estas variantes en las LPA se correlacionó con una supervivencia libre de recaída más corta (5 años, 25% vs 100%, p<0.001).

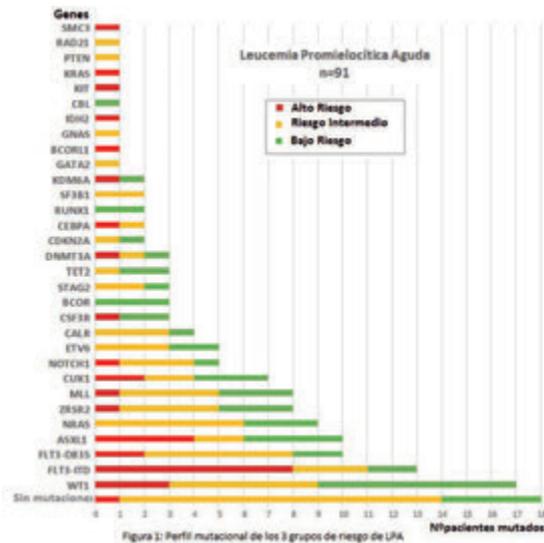


Figura 1. Perfil mutacional de los 3 grupos de riesgo de LPA.

Figura 1.

Tabla 1.

	Serie global N=91	Bajo Riesgo n=28	Riesgo Intermedio n=48	Alto riesgo n=15
Edad (años)	49.6±19.4	52.7±23.4	50.7±16.8	47.4±21.5
Blastos MO (%)	75±18	70±19	75±17	83±15
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	8.7±18.3	2±1.5	2.6±2.6	37.4±24.8
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	38.9±32.4	73.3±33	19.6±9.4	27.8±19.6
Hemoglobina (g/dL)	9.9±2.3	10.3±2.4	9.4±2.2	10.8±2.4
FLT3 mutado, N(%)				
ITD	14(15)	2(7)	4(9)	8(53)
D835	10	2(7)	6(14)	2(2)
Tasa RC, N(%)	78/85(90)	27/28(96)	38/43(88)	13/15(86)
Tasa Recaída, N(%)	12/78(15)	3/27(11)	7/38(18)	2/13(15)
PML-RARa isoforma				
bcr1	60	20	31	9
bcr2	6	2	4	0
bcr3	25	6	13	6

Tabla 1: Características clínicas y biológicas de 91 pacientes con LPA.

**Conclusiones:** El estado mutacional de los genes NRAS y FLT3 podría emplearse como marcador pronóstico en la LPA, especialmente en los grupos de intermedio y bajo riesgo, permitiendo una clasificación más precisa de estos pacientes. Estos datos sugieren la necesidad de estudios más amplios para búsqueda de nuevas mutaciones en LPA, y así beneficiar a los pacientes de nuevos enfoques en el tratamiento post-remisión.

**PC-163**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE AZACITIDINA (AZA) VERSUS TRATAMIENTO CONVENCIONAL (TC) EN PACIENTES ≥75 AÑOS CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA (LMA) EN EL ESTUDIO FASE III AZA AML001**

Bargay Lleonat J.<sup>1</sup>, Seymour J.F.<sup>2</sup>, Buckstein R.<sup>3</sup>, Santini V.<sup>4</sup>,

Döhner H.<sup>5</sup>, Stone R.M.<sup>6</sup>, Minden M.D.<sup>7</sup>, Kuo Ching Y.<sup>8</sup>, Ben Yehuda D.<sup>9</sup>, Songer S.<sup>10</sup>, Weaver J.<sup>10</sup>, Beach C.L.<sup>10</sup>, Dombret H.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Son Llatzer, Palma de Mallorca, España, <sup>2</sup>Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia, <sup>3</sup>Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada, <sup>4</sup>University Of Florence, Florence, Italia, <sup>5</sup>Universitätsklinikum, Ulm, Germany, <sup>6</sup>Department of Medical Oncology, DanaFarber Cancer Institute, Boston, MA, <sup>7</sup>Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, <sup>8</sup>Department of Internal Medicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung City, Taiwan, <sup>9</sup>Hematology Department, HadassahHebrew University Medical Centre, Jerusalem, Israel, <sup>10</sup>Celgene Corporation, Summit, NJ, <sup>11</sup>Hôpital Saint Louis, Institut Universitaire d'Hématologie, University Paris Diderot, Paris, France

**Introducción:** La mediana supervivencia global (SG) en pacientes (pacs.) con LMA >65 años es de aproximadamente 3 meses (m) y disminuye con la edad. Los tratamientos (Tx) para estos pacs. son limitados. El estudio randomizado Fase 3 AZA-AML-001 comparó AZA vs TC en pacs. con LMA (65-74 años). El objetivo es evaluar los resultados globales del estudio AZA-AML-001 (AZA vs TC) así como del subgrupo de pacientes con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRM) y compararlos con los resultados obtenidos en el grupo de pacientes 65 a 74 años de edad.

**Métodos:** Pacs. ≥65 años con LMA (>30% blastos) de nuevo diagnóstico, ECOG ≤2, citogenética de riesgo intermedio/alto, y recuento leucocitario ≤15x10<sup>9</sup>/L. fueron aleatorizados a AZA (75mg/m<sup>2</sup>/día x7d/28d) versus TC: dosis bajas citarabina (20mg SC dos veces al día [BID] x10d/28d), quimioterapia intensiva (7+3), o mejor tratamiento de soporte. Se analizaron los resultados de poblaciones entre 65-74 (<75 años) y ≥75 años. El diagnóstico LMA-CRM (OMS) se confirmó mediante revisión por laboratorio central. Se analizó la SG mediante Kaplan-Meier a los 3, 6, 9, y 12m, con hazard ratio (HR) e intervalo de confianza de 95% (IC 95%) mediante un modelo de regresión Cox no estratificado y usando el valor de p obtenido por Log-rank test. La ORR incluyó respuesta completa (RC) y RC con recuperación hematológica incompleta (RCi). Se comunicaron las tasas de incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tto (AAET) e infecciones de los pacientes evaluables para seguridad.

Tabla 1. Características de los pacientes en situación basal.

Parámetro	Edad < 75 años		Edad ≥ 75 años	
	AZA (n=103)	CCR (n=120)	AZA (n=138)	CCR (n=127)
Esquema CCR, n (%)				
Dosis bajas de Ara-C	--	75 (63)	--	83 (65)
Quimioterapia intensiva	--	32 (27)	--	12 (9)
Solo Mejor tratamiento de soporte	--	13 (11)	--	32 (25)
Edad (años), mediana (min, max)	71,0 (64-74)	71,0 (65-74)	78,0 (75-91)	79,0 (75-89)
Género masculino, n (%)	57 (55)	67 (56)	82 (59)	82 (65)
Historia previa de SMD, n (%)	21 (20)	20 (17)	28 (20)	18 (14)
Estado funcional ECOG, n (%)				
0-1	86 (83)	94 (78)	100 (72)	95 (75)
2	17 (17)	26 (22)	38 (28)	32 (25)
Estatus riesgo citogenético NCCN, n (%)				
Intermedio	67 (65)	74 (62)	88 (64)	86 (68)
Adverso	36 (35)	45 (38)	49 (36)	40 (32)
% Blastos en MO, mediana (min, max)	65,5 (3,0-100)	74,0 (3,5-100)	73,0 (2,0-100)	73,5 (5,5-100)
Hematología, mediana (min, max)				
Leucocitos, (10 <sup>9</sup> /L)	2,7 (0,3-26,5)	2,1 (0,4-72,9)	3,3 (0,6-32,7)	2,4 (0,5-89,7)
RAN, (10 <sup>9</sup> /L)	0,3 (0,0-11,6)	0,2 (0,0-19,7)	0,4 (0,0-5,3)	0,4 (0,0-8,7)
Hb, (g/L)	9,3 (5,0-12,9)	9,2 (6,0-14,4)	9,5 (5,4-13,4)	9,3 (5,0-13,9)
Plaquetas, (10 <sup>9</sup> /L)	48 (5-541)	62 (6-327)	55,5 (3-585)	47,5 (6-312)

AZA=azacitidina; CCR=esquemas de tratamiento convencional; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Hb=hemoglobina; MO=médula ósea; NCCN=National Comprehensive Cancer Network; RAN=recuento absoluto de neutrófilos; SMD=síndromes mielodisplásicos

**Resultados:** Se incluyeron 488 pacs. (Tabla 1). La SG fue mayor en brazo AZA vs TC en pacs. <75 años (14,2 vs 9,6m HR 0,73, IC 95% 0,54, 0,99 P=0,042) y en ≥75 años, aunque no fue estadísticamente significativa (7,0 vs 4,9 m HR 0,91, IC 95% 0,69, 1,2 P=0,46). La proporción de pacs. vivos cada 3 meses fue mayor en el grupo de AZA en ambas cohortes (tabla2). La ORR fue similar en los grupos AZA y TC en ambos grupos: <75 años (32% y 30%) y ≥75 años (25% y 21%), con una tendencia mayor de tasas de RCi superiores en el grupo AZA >75 años (8% vs 2% P=.054). En el subgrupo de LMA-CRM (n=262), la SG media en pacs. <75 años fue significativamente mayor con AZA (n=52) vs TC (n=64) (14,2 vs 7,3 m; HR 0,64, IC 95% 0,42-0,97) así como con AZA (n=77) vs TC (n=69) en pts ≥75a (5,9 vs 3,8m; HR 0,77, IC 95% 0,54, 1,09). La incidencia de AAET hematológicos grado 3-4 fue menor con AZA vs TC en ambos grupos de edad (Tabla 3).

**Tabla 2. Tasas de supervivencia a 3, 6, 9 y 12 meses por categoría de edad.**

	Edad < 75 años			Edad ≥ 75 años		
	AZA (n=103)	CCR (n=120)	AZA vs. CCR	AZA (n=138)	CCR (n=127)	AZA vs. CCR
Pacientes vivos a 3 meses, n (%)	89 (86)	89 (74)		99 (72)	84 (66)	
KM estimada a 3 meses de supervivencia	86,3%	73,9%	+12,4%	71,4%	64,7%	+6,7%
(IC 95%)	(79,7%, 93,0%)	(66,0%, 81,8%)	(2,1%, 22,8%)	(63,9%, 79,0%)	(56,2%, 73,2%)	(-4,7%, 18,1%)
Pacientes vivos a 6 meses, n (%)	80 (78)	72 (60)		72 (52)	62 (49)	
KM estimada a 6 meses de supervivencia	77,5%	59,5%	+18,0%	51,5%	46,5%	+5,0%
(IC 95%)	(69,4%, 85,6%)	(50,6%, 68,3%)	(6,1%, 30,0%)	(43,1%, 59,9%)	(37,6%, 55,4%)	(-7,2%, 17,3%)
Pacientes vivos a 9 meses, n (%)	69 (67)	63 (53)		62 (45)	47 (37)	
KM estimada a 9 meses de supervivencia	66,7%	51,8%	+14,9%	44,1%	34,0%	+10,0%
(IC 95%)	(57,6%, 75,9%)	(42,8%, 60,8%)	(2,1%, 27,7%)	(35,7%, 52,4%)	(25,6%, 42,5%)	(-1,9%, 21,9%)
Pacientes vivos a 12 meses, n (%)	60 (58)	52 (43)		54 (39)	38 (30)	
KM estimada a 12 meses de supervivencia	57,8%	42,2%	+15,6%	38,1%	26,6%	+11,5%
(IC 95%)	(48,2%, 67,4%)	(31,3%, 53,2%)	(2,4%, 28,7%)	(29,9%, 46,3%)	(18,7%, 34,4%)	(0,2%, 22,9%)

**Tabla 3. Tasas de incidencia[TI] de los AAET grado 3-4 (>10% de pacientes globales con AZA) más frecuentes\*.**

AAET grado 3-4	Edad < 75 años		Edad ≥ 75 años	
	AZA (n=103) 97,3 años-paciente de exposición n (TI)	CCR (n=117*) 60,2 años-paciente de exposición n (TI)	AZA (n=133*) 81,2 años-paciente de exposición n (TI)	CCR (n=118*) 46,1 años-paciente de exposición n (TI)
Neutropenia febril	27 [28,8]	41 [68,1]	39 [48,0]	29 [62,5]
Neutropenia	33 [35,2]	31 [51,5]	29 [35,7]	23 [49,6]
Trombocitopenia	23 [24,5]	28 [46,5]	33 [40,6]	24 [51,7]
Anemia	17 [18,1]	23 [38,2]	20 [24,6]	20 [43,1]
Neumonía	15 [16,0]	20 [33,2]	30 [36,9]	13 [28,0]

\* Población de seguridad (≥1 dosis del fármaco del estudio y ≥1 evaluaciones de seguridad post-dosis)  
 [TI] se comunicaron como 100 años-paciente de exposición, calculado para cada subgrupo de paciente como el número de pacientes con un acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) (n) dividido por la exposición total de años-paciente (Tpy), multiplicado por 100: n/Tpy x 100

**Conclusiones:** De forma general, las tasas de respuestas y la SG fueron inferiores en pacs. de edad avanzada vs pacs más jóvenes. La SG fue significativamente mayor en el grupo de AZA vs TC (+4,6m; pacs. 65-74años). Este beneficio relativo (+2,1m, pacs. ≥75años) también se observó en el grupo LMA-MRC, aunque con SG (media) menor que el resto de grupos (subtipo más difícil de tratar). Con AZA, la proporción de pacs. vivos en cada periodo de 3 meses resultó mayor. Dado el mayor riesgo de infecciones en el grupo de edad avanzada con AZA, se podría considerar el uso de profilaxis antibiótica.

**PC-164**

**VALIDACIÓN DE UN PANEL DE 52 GENES PARA EL ESTUDIO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA**

Montaño A.<sup>1</sup>, Forero M.<sup>2</sup>, Hernández Sánchez J.M.<sup>1</sup>, Martín M.<sup>1</sup>, Robledo C.<sup>1</sup>, Lumbreras E.<sup>1</sup>, Riesco S.<sup>1</sup>, Hernández Rivas J.M.<sup>1</sup>, Benito R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Hematología, IBSAL, IBMCC, CIC Universidad de Salamanca-CSIC, Hospital Universitario, Salamanca, España., <sup>2</sup>IBSAL, IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC, Salamanca, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC).

**Introducción:** La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es una enfermedad que afecta tanto a adultos como niños, siendo más frecuente en la infancia (80%). Puede afectar tanto al linaje de células B, como al de T, este último menos frecuente. A pesar del precoz diagnóstico de la enfermedad y del desarrollo de nuevos fármacos que han permitido aumentar la supervivencia de los pacientes, no están totalmente definidos los motivos por los que algunos de ellos recaen o no responden al tratamiento. Es necesario identificar nuevos marcadores que permitan estratificar mejor a los pacientes y así diseñar terapias personalizadas.

**Objetivos:** 1) Validación de un panel de amplicones específico para LAL-B. 2) Correlación de los datos clínicos con el perfil mutacional de estos pacientes.

**Métodos:** Se analizaron un total de 22 muestras, el proyecto contará con más de 110 secuenciadas de pacientes con LAL-B al diagnóstico o previo tratamiento de niños y adultos. Las muestras se secuenciaron utilizando un panel proporcionado por Illumina que permite analizar 52 genes con importancia en LAL-B, analizando más de 140kb y 577 ampli-

cones. La secuenciación se realizó en el MiSeq (Illumina) y los datos obtenidos fueron analizados mediante un pipeline propio. Se estableció un punto de corte del 3% para las variantes detectadas.

**Resultados:** 1) Los resultados obtenidos en este trabajo fueron consistentes con otro publicado recientemente en nuestro laboratorio, del cual disponemos de datos de 14 de los 22 pacientes ya analizados. Estos fueron secuenciados mediante la tecnología GS Junior(Roche), utilizando para ello un panel de 19 amplicones dirigidos a: *TP53, PAX5, CRLF2, LEF1, IL7R y JAK2*. El 100% de las mutaciones detectadas mediante GS Junior también lo fueron con este panel, además de otras nuevas variantes localizadas en exones que no se incluían en nuestro estudio anterior. 2) La mediana de secuenciación por muestra fue de 2.877.394[4.484.356-1.819.097]. El 95% de los amplicones se secuenciaron con una cobertura mayor de 500 lecturas, mediana 4227[6907-971]. La sensibilidad de esta técnica permitió de manera precisa la detección de variantes presentes en ≥3% de las células, las variantes en menor porcentaje deben ser validadas mediante otra metodología. 3) El análisis preliminar de 22 pacientes reveló la presencia de 107 mutaciones en 39 genes. El más frecuente de ellos fue *NF1*, detectado en el 30% de los pacientes, seguido por *CRLF2, JAK2, KRAS y PTPN11* (20%), *JAK1, IDH2, TP53 y CREBBP* (15%). 4) Por otro lado, se han detectado mutaciones recurrentes en *CRLF2* (NM\_001012288:c.T359G:p.F120C) (18%), *NF1*(NM\_000267:c.T4498C:p.Y1500H) y *JAK2*(NM\_004972:c.A2047G:p.R683G) (14%).

**Conclusiones:** Mediante el presente trabajo se valida el uso de este panel específico de LAL-B, ya que es capaz de detectar un gran número de variantes en los genes más importantes relacionados con la enfermedad y permitirá, con la inclusión de más pacientes, tener una visión del perfil mutacional de pacientes con LAL-B, tanto niños como adultos. Este estudio está actualmente ampliándose para el total de 110 muestras, por ello se aportarán nuevos datos como la detección de posibles nuevas variantes y su correlación con los datos clínicos.

**Financiación:** SA085U16, JCyL, Consejería de Educación. Beca pre-doctoral (Montaño A.) por la JP-AECC (Salamanca).

**PC-165**

**ESTUDIO DE MUTACIONES PREEXISTENTES EN CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON LA TERAPIA**

Ibáñez M.<sup>1</sup>, López Pavía M.<sup>2</sup>, Such E.<sup>1</sup>, Navarro B.<sup>3</sup>, Neef A.<sup>4</sup>, Boluda Navarro M.<sup>4</sup>, Llop M.<sup>5</sup>, Sargas C., De Matteo D.M.<sup>4</sup>, Liquori A.<sup>6</sup>, González Romero E.<sup>4</sup>, Company D.<sup>4</sup>, Jerez A.<sup>7</sup>, Varcancel D.<sup>8</sup>, Montoro J.<sup>8</sup>, Diez Campelo M.<sup>9</sup>, Hernández Rivas J.M.<sup>9</sup>, Hernández Sánchez J.M.<sup>9</sup>, Bernal T.<sup>10</sup>, San Juan Pla A.<sup>4</sup>, Montesinos P.<sup>1</sup>, Barragán E.<sup>5</sup>, Sanz M.A.<sup>1</sup>, Cervera J.<sup>1</sup>, Sanz G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>2</sup>Hospital General Valencia, <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, <sup>4</sup>Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia., <sup>5</sup>Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>6</sup>Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>7</sup>UH Morales Meseguer, <sup>8</sup>University Hospital Vall d Hebrón, <sup>9</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>10</sup>Hospital Central de Asturias

**Introducción:** Estudios recientes sugieren que algunas clonas de células madre hematopoyéticas (CMH) tienen mutaciones genómicas preexistentes que podrían ser seleccionadas por los tratamientos antineoplásicos recibidos para una primera neoplasia (1ª neo) y eventualmente conducir al desarrollo de una neoplasia mielode relacionada con la terapia (NMRT).

**Objetivos:** Analizar el perfil mutacional en una cohorte de pacientes con NMRT procedente de diferentes centros nacionales. Determinar la presencia de mutaciones preexistentes en clonas de CMH, su composición genética y su comportamiento evolutivo por secuenciación masiva profunda.

**Métodos:** Se estudiaron 103 pacientes con NMRT procedentes de 6 hospitales nacionales. La mediana de edad fue de 62 años (31-89); 45% hombres; 1ª neo: 36% neo de mama, 34% linfoma, 5% mieloma múltiple y 25% otras neoplasias. En 18 pacientes se dispuso de muestra pareada de médula ósea en el momento de la 1ª neo [enfermedad previa: linfoma (n=13), mieloma múltiple (n=4), neo de mama (n=1)]. Se secuenció la región codificante completa de los genes: *BCOR, BRAF, CDKN2A, CEPA, DNMT3A, ETV6, EZH2, GNAS, LUC7L2, NF1, PHF6, PTPN11, RAD21, RPS14, SF1, SF3A1, SMC3, SPARC, SRSF2, STAG2 y ZRSR2* y

las regiones de *hotspot* de los genes: *ASXL1*, *MPL*, *NPM1*, *JAK2*, *KRAS*, *NRAS*, *TET2*, *U2AF1*, *KIT*, *IDH1*, *RUNX1*, *IDH2*, *SETBP1*, *TP53*, *WT1*, *CBL*, *SF3B1* y *FLT3* con un panel de amplicones (Ampliseq). Las variantes se seleccionaron en base al VAF $\geq$ 1%, MAF $<$ 0,01 y su efecto en la proteína. La profundidad de lectura media para muestras de la 1<sup>o</sup> neo fue de 10.000x y para la NRMT 2.000x.

**Resultados:** El 98% (n=101) de los pacientes con NMRT presentaron al menos una alteración en los genes estudiados [321 mutaciones (263 missense, 58 indels); 3,2 mut/pa (0-12)]. Los genes más frecuentemente mutados fueron *TP53* (35%), *TET2* (32%), *DNMT3A* (17%), *RAD21* (14%), *SETBP1* (12%), *IDH2* (8%), *SF3B1* (8%) y *SRSF2* (7%). En 14/18 pacientes con muestra pareada se observaron mutaciones en el momento de la 1<sup>a</sup> neo. En total se detectaron 27 variantes patológicas (24 SNV, 3 indels), que en 4 casos (22%) persistieron tras la evolución. En todos estos casos se produjo un incremento de la frecuencia alélica (VAF) (Tabla 1), sugiriendo la selección de una clona preexistente.

**Tabla 1. Variaciones detectadas en los 18 pacientes con NMRT y muestra pareada de médula ósea normal en la 1<sup>a</sup> neoplasia.**

ID	Genes con variaciones en la 1 <sup>a</sup> neo (VAF%)	Genes con variaciones en la NMRT (VAF%)
#1	EZH2 p.Tyr646Phe (55%); NF1 p.Trp2712Cys (3%)	NRAS p.Gln61Arg (32%)
#2		BCOR p.Ser1604 (35%); DNMT3A p.Gly76 (45%)
#3	EZH2 p.Ala692Val (1%)	TET2 p.Cys1221Tyr(6%); SETBP1 p.Asp868Asn (12%); KRAS p.Gly13Asp, 16%; ASXL1 p.Val388fs (6%)
#4	TET2 p.Tyr1902fs (8%)	TP53 p.Tyr220Cys (38%); TET2 p.Tyr1902fs (49%)
#5	NF1 p.Trp2712Cys (4%); ZRSF2 p.Gly438_Ser439insSerArg (7%)	ZRSF2 p.Gly438_Ser439insSerArg (21%)
#6	BRAF p.Gly30fs (3%); DNMT3A p.His789fs (13%); TET2 p.Ser1848Ter (7%); p.Tyr867His (51%); p.Pro1723Ser (48%)	SPARC p.Ile105fs (10%); TET2 p.Ser1848Ter (39%); U2AF1 p.Ser34Phe (39%); DNMT3A p.His789fs (50%)
#7	GNA5 p.Pro308Leu (4%); NF1 (p.Leu190Ter; 3%); TET2 p.Tyr867His (50%); p.Pro1723Ser (47%)	TP53 p.Thr211Pro (38%)
#8		
#9	SPARC p.Asp219Glu (5%)	SPARC p.Asp219Glu (10%)
#10		TP53 p.Arg282delinsGlnGly (8%); p.Arg175His (16%); p.Arg273Cys (47%)
#11	SETBP1 p.Lys585fs (1%); TP53 p.His178Arg (4%); p.Pro190Thr (22%)	CBL p.Phe418Leu 40%
#12	SF3A1 p.Arg599Pro (6%)	TP53 p.Val147Gly (7%)
#13	JAK2 p.Val617Phe (54%); SETBP1 p.Glu863Gln (5%); PTPN11 p.Thr468Met (3%)	SMC3 p.Ser864Ala (6%)
#14	ZRSF2 p.Arg437Pro (3%)	BCOR p.Lys839fs (6%)
#15	CEBPA p.Arg300Leu (49%); DNMT3A p.Cys562Tyr (99%); IDH2 p.Arg140Gln (48%)	CEBPA p.Pro189del (7%); TP53 p.Arg273His (41%)
#16	SETBP1 p.Arg615Gln (50%)	DNMT3A p.Cys562Tyr (92%); IDH2 p.Arg140Gln (44%); RUNX1 p.Arg201Gln (8%) y p.Arg166Ter (15%); STAG2 p.Arg259Ter (17%)
#17		TP53 p.Leu145Gln (44%)
#18	FLT3 p.Phe594Ser (42%)	SETBP1 p.Arg615Gln (6%); TP53 p.Ala138Pro (25%)

**Conclusiones:** El 98% de los pacientes con NMRT presentaron al menos una alteración en los genes estudiados, siendo las más frecuentes las mutaciones de *TP53* (35%). En el 22% de los casos con muestra pareada se pudo comprobar la expansión de una clona presente en la médula ósea aparentemente normal en el momento de la primera neoplasia, sugiriendo un posible mecanismo de presión selectiva en el contexto de la terapia antineoplásica recibida.

*Estudio financiado por CIBERONC CB16/12/00284, PI12/01047, RD12/0036/0014, PIE13/00046, PI13/01640, PI13/02837, PT13/0010/0026, PI14/01649, AC15/00068, PI16/01113 y PI16/00665.*

**PC-166**

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICO VS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. REVISIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS (LA) ERITROIDES TRAS LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2016. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO**

Amat Martínez P.<sup>1</sup>, Navarro Cubells B.<sup>2</sup>, Calabuig Muñoz M.<sup>2</sup>, Remigia Pellicer M.J.<sup>2</sup>, Ferrer Lores B.<sup>2</sup>, Perez Martínez A.<sup>2</sup>, Gomez Calafat M.<sup>2</sup>, Marti Saez E.<sup>2</sup>, Solano Vercet C.<sup>2</sup>, Tormo Diaz M.D.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario De Valencia.Incliva, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario. Incliva

**Introducción:** En la clasificación de la OMS 2016 el recuento de blastos en la LA eritroide se realiza sobre la celularidad total y no sobre la celu-

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

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

**Resultados:** De los 179 pacientes con LMA, 16 (8.9%) fueron diagnosticados de LAM M6 (FAB) y 12 (6.7%) cumplían criterios de LA eritroide (OMS 2008). La mediana de edad fue de 55 años [28-68]. En la valoración medular se objetivó displasia en el 88% de los casos (unilínea 38%, bilínea 19% y trilínea 31%). La cifra mediana de blastos fue del 19% [6-47] en el recuento global y de 53% [9-91] excluyendo la serie eritroide. Según las alteraciones citogenéticas, 68% fueron de pronóstico intermedio, 18% de mal pronóstico y 12% no valorables. El estudio molecular se realizó en 12 pacientes con un caso *NPM1* mutado y otro con *FLT3-ITD*. Según los criterios del IPSS-R 6% de los pacientes eran de bajo riesgo, 24% de riesgo intermedio, 12% alto riesgo y 38% muy alto riesgo. El 56% de los pacientes pasaron a cumplir criterios de SMD según los criterios de la OMS 2016, 19% como SMD con exceso de blastos (SMD-EB) tipo I y 37% como SMD-EB tipo II. En el análisis estadístico comparativo entre el grupo de LA eritroide y el reclasificado como SMD objetivamos diferencias estadísticamente significativas en el número de blastos y en la cifra de hemoglobina. Existen diferencias aunque no significativas en la presencia de displasia trilínea. Siete pacientes recibieron trasplante (44%), 1 autólogo y 6 alogénicos. La mediana de supervivencia de la serie global fue de 16 meses. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos grupos.

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

**PC-167**

**EL ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN DE COMPARTIMENTOS CELULARES DE MÉDULA ÓSEA PUEDE CONTRIBUIR AL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA VS LEUCEMIA AGUDA MONOBLÁSTICA/MONOCÍTICA**

Leoz P., Berkovits A., Guerri V., Fernández C., Barrena S., López A., Ciudad J., Fierro M., Rivas R., Santos M., Orfao A., Matarráz S.

*Servicio de Citometría (NUCLEUS) y Departamento de Medicina, Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC), Universidad de Salamanca-CSIC) e IBSAL, Salamanca, España*

**Introducción:** El diagnóstico diferencial de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y las leucemias agudas monoblástica/monocítica (LMMA) puede ser complejo, principalmente en casos con un porcentaje de blastos cercano al 20% y en ausencia de alteraciones recurrentes. En este trabajo estudiamos el índice de proliferación (IP) de distintas poblaciones de médula ósea (MO) de pacientes con LMMA y LMMC mediante citometría de flujo (CMF) y su utilidad en el diagnóstico de estas patologías.

**Métodos:** Estudiamos 146 muestras de MO de sujetos sanos (MON; n=67) y pacientes con LMMC (n=34; LMMC-1, n=25 y LMMC-2, n=9) y LMMA (n=45; leucemia aguda (LA) monoblástica, n=34 y LA monocítica, n=11). En todos los casos analizamos el IP (porcentaje de células S+G2/M) en diversas poblaciones celulares, incluyendo el componente celular más inmaduro de MO (células CD34+ y/o células leucémicas), línea de neutrófilo, monocítica y eritroide mediante CMF de 5 colores, incluyendo el marcador DRAQ5 para la identificación de células en proliferación.

**Resultados:** En MON, la serie eritroide y los precursores CD34+ mieloides mostraron el mayor IP, seguido por las líneas de neutrófilo y monocítica (IP de 28%, 15%, 5% y 4%, respectivamente). El análisis de la proliferación del componente celular más inmaduro de MO reveló que las células CD34+ de LMMC mantienen un IP normal (IP=15%), mientras que el IP disminuye significativamente en los blastos (CD34+) de

LMMA vs MON (7% vs 15%;  $p < 0.001$ ). El IP de las células CD34+ de CMML-1 fue significativamente superior que el IP de los blastos de LA monoblástica y monocítica (IP de 16% vs 7% y 4%, respectivamente;  $p < 0.001$ ), no encontrándose diferencias con respecto a CMML-2 (IP=9%). Además se observa una tendencia a un IP de blastos inferior en LA monocítica vs monoblástica (4% vs 7%, respectivamente;  $p = 0.117$ ). Los blastos en LMMA presentan un IP significativamente aumentado vs las células de línea monocítica en MON y LMMC (IP de 7% vs 4% y 4%, respectivamente;  $p \leq 0.006$ ), principalmente atribuido a los blastos de LA monoblástica (IP=7%;  $p \leq 0.032$ ). Por el contrario, no se observaron diferencias en el IP de la línea neutrófila entre los grupos estudiados. Finalmente, la proliferación de línea eritroide disminuye significativamente en la LA monocítica, cuyo IP fue significativamente inferior a los otros grupos (LA monoblástica, LMMC-1 y LMMC-2; 14% vs 27%, 30% y 24%, respectivamente;  $p \leq 0.045$ ).

**Conclusiones:** La detección de niveles bajos de proliferación, particularmente de serie eritroide, podría ser útil en el diagnóstico diferencial de LMMC-2 vs LA monocítica, mientras los blastos de LA monoblástica muestran una mayor tendencia proliferativa.

## PC-168

### PERFIL DE EXPRESIÓN DE MODULADORES EPIGENÉTICOS EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE RIESGO INTERMEDIO

Bilbao Sieyro C.<sup>1</sup>, Florido Ortega Y.<sup>1</sup>, Rodríguez Medina C.<sup>1</sup>, Sánchez Sosa S.<sup>1</sup>, Gamrani S.<sup>1</sup>, Molina Hoyo E.<sup>2</sup>, González Martín J.M.<sup>3</sup>, Santana Sanatana G.<sup>1</sup>, De la Iglesia Íñigo S.<sup>1</sup>, Molero Labarta T.<sup>1</sup>, Perera Álvarez M.<sup>4</sup>, Bravo de Laguna Jiménez S.<sup>1</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>2</sup>Departamento de Señalización Molecular y Celular, Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria, Santander, <sup>3</sup>Unidad de Investigación, HUGCDN, <sup>4</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

**Introducción:** Entre los genes implicados en el desarrollo de la leucemia mieloide aguda (LMA) están los responsables de generar e interpretar marcas epigenéticas como ASXL1, EZH2, TET2 y BRD4. Respecto al último, algunos trabajos han mostrado que la supresión de BRD4 con inhibidores (BET-i) tiene efecto antileucémico. Sin embargo, no se conocen aún marcadores moleculares que identifiquen en qué subgrupo de pacientes dicha terapia es efectiva, ya que los cambios en los niveles de ARNm de BRD4 son muy sutiles. Estudios recientes han sugerido que el efecto de BET-i puede deberse a la supresión de c-myc. Otros apuntan que los pacientes con altos niveles de Bcl-2 son los posibles beneficiarios de esta terapia dirigida.

**Objetivos:** Estudiar en una serie de pacientes de LMA con riesgo intermedio: 1) Los niveles de expresión de EZH2, ASXL1, BRD4, c-myc y Bcl-2; 2) La correlación entre los niveles de ARNm y proteína; 3) La unión BRD4 con el promotor de c-myc mediante inmunoprecipitación de al cromatina (CHIP).

miento de 12 meses. Los niveles de expresión génica se midieron mediante qrt-PCR en un LightCycler 480 II (Roche) empleando GUS y ABL como genes control. Los resultados se normalizaron con un calibrador interno formado por un pool cDNAs obtenido a partir de médula ósea de 10 donantes sanos que se introdujo en cada experimento. Los niveles de expresión de mRNA de BRD4, c-myc y Bcl-2 se contrastaron con los de proteína mediante western blot. La unión de BRD4 al promotor de c-myc se analizó mediante la técnica CHIP en una de las muestras. Para llevar a cabo la estadística del estudio se utilizó el software R (2016).

**Resultados:** Los niveles de expresión de ASXL1 se asociaron positivamente con EZH2 (Spearman's = 0.285,  $p = 0.021$ ), y los de BRD4 con c-myc (CS=0.420,  $p < 0.001$ ), Bcl2 (CS= 0.471,  $p < 0.001$ ), EZH2 (CS=0.4565,  $p = 0.008$ ) y ASXL1 (CS=0.949,  $p < 0.001$ ). Los niveles de proteína de Bcl2 y c-myc se correlacionaron bien con los respectivos de ARNm; para BRD4, sin embargo, es necesario testar más anticuerpos ya que la detección mediante western blot no resultó muy buena. Los análisis CHIP confirmaron la unión de BRD4 al promotor de c-myc.

**Conclusiones:** La asociación positiva observada entre EZH2 y ASXL1 concuerda con el hecho de que ambos cooperan en el funcionamiento del complejo PRC2 que promueve el silenciamiento mediante la marca epigenética H3K27. La asociación de los niveles de expresión de BRD4 con c-myc y Bcl2 armoniza con resultados de otros estudios que indican la unión del BRD4 a las regiones "superenhancer" de c-myc y Bcl2. El análisis de CHIP confirmó así mismo la unión de BRD4 al promotor de c-myc. A su vez, mayor expresión de BRD4 se asoció con niveles más elevados de EZH2 y ASXL1. Futuros análisis deben ser realizados para confirmar si efectivamente la caracterización de este perfil molecular identifica subgrupos de pacientes con mejor respuesta a los BET-i.

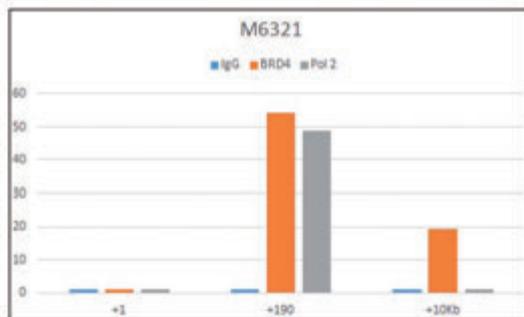


Figura 1. Resultados del CHIP de BRD4 sobre las regiones promotoras de c-myc (+1b y +190b) y sobre la región +10Kb como control negativo en la muestra M6321. Como control se realizó CHIP de la RNA polimerasa II sobre las mismas regiones.

## Figura 1.

**Métodos:** Nuestra serie retrospectiva consistió en 104 pacientes con una media de edad de 55.8 años (rango 15-79 años) diagnosticados y tratados entre 2005-2016 en el HUGC Dr. Negrín con una media de segui-

## Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

### PC-169

#### TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TASP) EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE MAYORES (MM) DE 65 AÑOS COMPARADO CON PACIENTES MENORES DE 65 AÑOS: EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

Domínguez Esteve J., Borrás Vives J., Del Campo García R., Cladera Serra A., Mascaró Riera M., Guerra Hernando J.M., Gómez Pérez D., González Bachs E., Herráez Balanzat I., Bargay Leonart J.

Hospital Son Llätzer, Palma de Mallorca, España

**Introducción:** En la mayoría de centros el límite de edad establecido para realizar TASP en pacientes con MM es 65 años. No obstante, en nuestro centro se valora por encima de esa edad, dependiendo de las comorbilidades del paciente. El objetivo es comparar los resultados del TASP en pacientes con MM en función de si la edad es mayor o menor de 65 años.

**Métodos:** Se ha realizado un estudio observacional de cohortes desde Marzo de 2003 hasta mayo de 2017, dividiendo la cohorte en dos grupos en función de si eran mayores o menores de 65 años en el momento del TASP. La información de los pacientes ha sido recogida de manera retrospectiva consultando las historias clínicas. Se ha creado una base de datos en Acces® con variables tanto demográficas o enfermedad al diagnóstico como variables del TASP (implantación injerto, toxicidades, respuesta post-TAS entre otras). Se analizaron los datos con IBM SPSS Statistics®. Se ha realizado análisis descriptivo de los datos y análisis de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier. El test Log-rank se utilizó para comparar grupos, siendo p<0.005 para determinar diferencias estadísticas.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Menores de 65 años	Mayores 65 años
N (%)	70 (80,4%)	17 (19,6%)
Mediana edad (años)	57,7 (40-64,7)	67,3 (65,3-73,1)
Sexo		
Masculino	45 (64,3%)	11 (64,7%)
Femenino	25 (35,7%)	6 (35,3%)
Mediana ECOG al TPH (rango)	0 (0-2)	0 (0-2)
Mediana HCT-CI al TPH (rango)	0 (0-6)	0 (0-6)
Mediana Hb (g/dl) (rango)	10,6 (4,8-15,4)	11,5 (7,4-14,6)
Mediana Cefr (rango)	9,3 (7-17,35)	9,7 (8,8-12,1)
Mediana Creatinina (mg/dl)	0,96 (0,51-20,5)	1,14 (0,6-9)
Mediana Ctr (ml/min)	72,6 (2,3-158,44)	65,7 (36,9-89,5)
Mediana β-2 microglobulina (mg/dl) (rango)	3,37 (1,27-43,81)	3,1 (2,3-7,1)
Mediana de % células plasmáticas al diagnóstico (rango)	40 (1-97)	36 (13-93)
Mediana de líneas de tratamiento previas al TPH (rango)	1 (1-2)	1 (1-4)
RC	13 (18,6%)	5 (29,4%)
RCs	7 (10%)	0
MBRP	30 (42,9%)	5 (29,4%)
EE	3 (4,3%)	1 (5,9%)
RP	13 (18,6%)	6 (35,3%)
No valorable	4 (5,7%)	0
Mediana días de ingreso (rango)	17 (13-109)	18 (11-63)
Mediana días con neutrófilos <0,5 x10 <sup>9</sup> /l (rango)	6 (2-15)	6,3 (3-9)
Mediana días con plaquetas <20 x10 <sup>9</sup> /l (rango)	5 (1-27)	9 (1-45)
Mediana de días a recuperación hematológica, días (rango)*	20 (11-139)	27 (4-246)
Media transfusión de Hematias (rango)	1 (0-10)	2 (0-15)
Media transfusión de Plaquetas (rango)	2 (0-32)	4 (1-33)
Pacientes con presencia de fiebre	55 (78,6%)	16 (94,1%)
Mediana de días con fiebre (rango)	1 (0-12)	1 (0-10)
RC	29 (41,4%)	3 (17,6%)
RCs	4 (5,7%)	0
MBRP	20 (28,6%)	7 (41,2%)
EE	1 (1,4%)	0
RP	10 (14,3%)	5 (29,4%)
PE	1 (1,4%)	0
No valorable/pérdida de seguimiento	5 (7,2%)	2 (11,8%)
Grado I	13 (21%)	2 (15,4%)
Grado II	27 (43,5%)	5 (30,5%)
Grado III	19 (30,6%)	3 (23,1%)
Grado IV	3 (4,8%)	3 (23,1%)
Mediana de SG desde el tratamiento (meses, IC95%) p=0,55	94,04 (57-131)	90,9 (54,8-143)
Mediana de SG (meses) [IC 95%] desde el TPH p=0,58	87,63 (56,5-118,7)	83,9 (34,6-133,2)
Mediana de supervivencia libre de evento, SLE (meses) [IC 95%] p=0,28	51,25 (37,1-65,3)	30,48 (14-62,8)
Mediana de supervivencia libre de progresión, SLP (meses) [IC 95%]	44,83 (29,7-59,9)	43,42 (29,7-6,7)

\*Definido como el tiempo transcurrido desde el día de la infusión de progenitores y la fecha con cifra de plaquetas >50 x10<sup>9</sup>/l y recu=0/litros >1,0 x10<sup>9</sup>/l

**Resultados:** Se han realizado 87 TASP con una mediana de edad de 59,4 años (40-73,1), durante un periodo de seguimiento 40,65 meses (3,62-181,61). De estos, 70 (80,4%) eran menores de 65 años y 17 (19,6%) mayores. La supervivencia global (SG) desde el inicio del tratamiento para el conjunto de pacientes fue de 94,04 meses (IC 95%: 68,79-

119,66). Se realizó un estudio descriptivo de la cohorte de pacientes menores de 65 años y de mayores. (Tabla 1). No se observan diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (SG) entre las dos cohortes, 94,04 (IC 95%:57,02-131,06) en menores vs 98,91 (IC 95%: 54,82-143) en mayores, p=0,55. 2 pacientes mayores de 65 años fueron exitos en relación con shock séptico en días +7 y +37 respectivamente.

**Conclusiones:** El autotrasplante como estrategia de consolidación en la primera línea en pacientes mayores >65 años diagnosticados de MM es factible. No hemos encontrado diferencias entre las dos cohortes en términos de respuesta, SG y supervivencia libre de evento (SLE), aunque si hemos visto una prevalencia mayor de fiebre (94.1 vs 78.6%) y dos casos de muerte relacionada con el tratamiento (MRT) por infección, si bien, debido al escaso número de pacientes en este grupo no es posible sacar conclusiones en este sentido.

### PC-170

#### ESTUDIO DE LAS POBLACIONES CELULARES INFUNDIDAS EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE HERMANO HLA-IDENTICO

Villalba A., Freiría C., Santiago M., Gómez Seguí I., Sanz J., Lorenzo I., Sempere A., Piñana J.L., Montoro J., Solves P., Carpio N., Sanz G., Sanz M.Á.

Hospital La Fe, Valencia

**Introducción:** Las dosis celulares óptimas a infundir en un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) todavía no están bien definidas. Se ha aceptado que la dosis mínima de células CD34+ debe ser >2x10<sup>6</sup>CD34+ por kg de peso del receptor para un correcto injerto del trasplante. Por el contrario, no existe una cifra máxima consensuada. Aunque algunos estudios reportaron mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica en aquellos pacientes que recibieron >8x10<sup>6</sup>CD34+/kg, este hecho no se ha reproducido en otras series. Nuestro objetivo fue estudiar la influencia de las dosis celulares infundidas en una serie de pacientes sometidos a TPH de donante HLA-identico.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes trasplantados en el hospital La Fe de donante HLA-identico desde 09/2007 hasta 05/2017. Los donantes recibieron G-CSF a 10 µg/Kg/d y el día 5 se realizaron las recolecciones mediante aféresis en equipo Cobe Spectra o Spectra Optia con la intención de alcanzar ≥2 x 10<sup>6</sup>CD34+/kg. Se analizaron celularidades de todas las donaciones (células CD34+, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ y CD16+) mediante citometría de flujo. Se analizaron datos de supervivencia, de injerto mieloide y plaquetar y de desarrollo de EICH aguda y crónica mediante incidencia acumulada.

Tabla 1. Características de la serie.

Características de la serie	n(%)
Sexo varón	123 (60)
Diagnóstico	
LLA	32 (16)
LMA	99 (49)
LNH y EH	34 (17)
SMD	10 (5)
MM	13 (6)
Otros	16 (7)
Estadio de la enfermedad	
Precoz	104 (51)
Intermedio	43 (21)
Avanzado	57 (28)
Acondicionamientos	
Mieloablatoivo	105 (52)
No mieloablatoivo	99 (48)
Profilaxis de EICH	
Ciclosporina + Metotrexate	187 (92)
Otros	17 (8)

Tabla 2. Celularidad infundida.

Celularidad	mediana (rango) x10 <sup>6</sup>	mediana (rango) x10 <sup>6</sup> /Kg
células CD34+	384,4 (79,9 - 1052,6)	5,4 (1,2 - 14,1)
células CD3+	13983,5 (1715 - 39460,4)	195,3 (20 - 631)
células CD4+	8666,2 (1357,6 - 22724,4)	119 (16 - 344,3)
células CD8+	4734,9 (279 - 16152)	64,8 (3 - 269,2)
células CD19+	2512,6 (212 - 10728,4)	34,9 (2 - 178,8)
células CD16+	1282 (126 - 5513,5)	17,8 (1 - 82,6)

**Resultados:** Se incluyeron un total de 204 pacientes con una mediana de edad de 48 años (rango 16-70). Las principales características se recogen en la Tabla 1. La mediana de edad de los donantes fue de 46 años (10-74). Cuatro donantes (2%) realizaron dos días de recolección. Dos de ellos no alcanzaron la cifra de  $2 \times 10^6$  CD34+/kg. Los recuentos celulares infundidos se detallan en la Tabla 2. A mayor dosis de células CD34+, también se observaron mayores dosis de linfocitos CD3+, CD4+, CD8+ y CD19+ (todas  $P < 0,05$ ), pero similares de células CD16+ ( $P = n.s.$ ). Los pacientes que recibieron  $> 7,2 \times 10^6$  CD34+/kg mostraron injerto mieloide antes que los que recibieron menor celularidad, con diferencias que tendieron a la significación estadística (12 vs 13 días;  $P = 0,052$ ). Aquellos que recibieron  $> 3,8 \times 10^6$  CD34+/kg mostraron un injerto plaquetar antes que los que recibieron menor dosis (15 vs 17 días;  $P = 0,029$ ). No se halló relación entre las dosis celulares infundidas y la supervivencia o la probabilidad de desarrollar EICH aguda ni crónica.

**Conclusiones:** La infusión de un mayor número de células CD34+ en el TPH HLA-idéntico no se asoció con desarrollo de EICH y favorecieron un injerto mieloide y plaquetar precoz, aunque con diferencias clínicamente poco relevantes.

#### PC-171

##### INCIDENCIA DE CISTITIS HEMORRÁGICA EN TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO ENTRE LOS AÑOS 2013 Y 2017 EN UN CENTRO

López González S., China Rodríguez A., Marquet Palomares J., Méndez Navarro G., Calbacho Robles M., Page Herraiz I., Ruiz Gómez F., Pinto Solano G., Velázquez Kennedy K., Martínez Geijo C., Sánz Rupérez A., López Jiménez J.

Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** La cistitis hemorrágica (CH) es una complicación del trasplante de médula ósea con importante morbilidad. Las principales causas son toxicidad farmacológica sobre todo por ciclofosfamida y vírica. En el análisis de nuestro centro, en los últimos años ha aumentado el número de trasplantes haploideénticos realizados, en los que el empleo de altas dosis de ciclofosfamida en algunos regímenes de acondicionamiento y sobre todo la profilaxis de la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) puede tener un papel relevante en la aparición de esta complicación.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de los casos de CH de un total de 41 trasplantes haploideénticos realizados en un centro entre abril de 2013 y enero de 2017. Se recogieron datos demográficos (edad, sexo), enfermedad de base, datos del trasplante (fecha, acondicionamiento -mieloablato (AMA) o intensidad reducida (AIR)- y profilaxis de EICR). De cada episodio de CH se recogió gradación según el EBMT<sup>1</sup> (I: hematuria microscópica; II: hematuria macroscópica sin coágulos; III: hematuria macroscópica con coágulos; IV: hematuria que requiere instrumentación para extracción de coágulos, provoca retención urinaria o requiere intervención quirúrgica), etiología (tóxica o infecciosa), si presentó coinfección por otros microorganismos, presencia de complicaciones como fracaso renal agudo (FRA) y tratamiento.

**Resultados:** Se recogen 12 casos de CH (29%). Género (M/F): 9/3. Mediana de edad: 46 (20-66). Diagnósticos: 6 Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMA), 2 Linfomas de Hodgkin (LH), 2 Linfomas no Hodgkin (LNH), 1 Leucemia Linfoblástica Aguda y 1 Leucemia Mieloide Crónica (LMC). 7 de 18 pacientes con AMA (39%) y 5 de 23 pacientes con AIR (21%) presentaron CH. Todos los AIR y 1 AMA incluían ciclofosfamida en el régimen. 11 de los pacientes recibieron ciclofosfamida como profilaxis de EICR los días +3 y +4 del trasplante. Todos los pacientes recibieron profilaxis con Mesna, hidratación y alcalinización urinaria según el protocolo del centro. Distribución según grados: I-II: 42%; III-IV: 58%.

En 4 pacientes se detectó PCR positiva para *Poliomavirus* BK en plasma. El resto se atribuyó a causa tóxica. 1 paciente presentó infección de tracto urinario por *S. epidermidis*. 8 pacientes presentaron FRA, en 4 de ellos concomitante a otras causas. Ningún paciente desarrolló complicaciones graves. 2 pacientes fallecieron por causas ajenas a la CH. Como tratamiento se empleó hidratación, alcalinización urinaria y profilaxis antibiótica en todos los casos, transfusión de plaquetas para cifras  $> 50.000/\text{ul}$  (50%), sondaje vesical (58%), tratamiento sintomático con espasmolíticos, anticolinérgicos o agonistas selectivos beta-3 (58%). 1 paciente recibió instilaciones vesicales con prostaglandinas, 1 paciente realizó 15 sesiones en cámara hiperbárica y 2 pacientes recibieron instilaciones con ácido hialurónico, 6 y 9 sesiones respectivamente.

**Conclusiones:** En nuestra serie la incidencia global de CH (29%) es algo menor a la descrita en otras series, que alcanzan hasta el 50%<sup>1</sup>. Esto puede ser debido a una mayor proporción de AIR, observándose diferencias de CH según el acondicionamiento (AMA 39% vs AIR 21%). El manejo de CH grado III-IV que, si bien precisó hospitalización, en todos los casos resultó abordable con tratamientos de primera línea, no presentando ninguno de ellos complicaciones graves.

#### Referencias

1. The EBMT Handbook 2012 Revised Edition 2012.

#### PC-172

##### TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Benzo Callejo G., Requena Rodríguez M.J., Condori Arenas M., Sánchez Fontarigo N., Ríaza Grau R., Berberana Fernández M., Rodríguez García R., Díaz Goizueta M., Amores Contreras G., Sánchez Godoy P.

Hospital Severo Ochoa

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) con altas dosis de quimioterapia está considerado el tratamiento estándar en pacientes con mieloma múltiple (MM). Clásicamente se ha considerado 65-70 años como la edad límite para su indicación. Exponemos nuestra experiencia en cuanto a eficacia y seguridad en la población mayor de 65 años y la comparamos con la población más joven.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico y retrospectivo sobre la cohorte de pacientes con diagnóstico de MM a los que se ha realizado TAPH en nuestro centro. Se realizaron 48 procedimientos, de los cuales 10 fueron en pacientes mayores de 65 años. La relación hombre/mujer fue de 38/10, con distribución homogénea entre los dos grupos. Se infundieron una mediana de  $2,99 \times 10^6$  (1,5-6,21) células CD34+/Kg. Como acondicionamiento se usó Melfalán 200 en 39 casos (81,25%), BUMEL en 6 (12,5%) y Melfalán 140 en 1 (6,25%). En todos se hizo profilaxis antiviral y antifúngica con aciclovir y fluconazol, respectivamente, y soporte con G-CSF desde el día +5. Se evaluó la incidencia de neutropenia febril, mucositis, el tiempo hasta el injerto y la necesidad de transfusión de hematíes y plaquetas, así como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

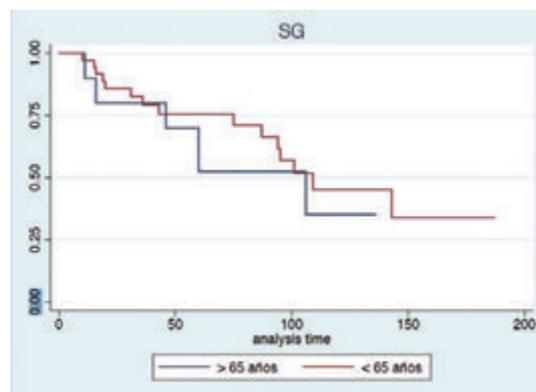


Figura 1.

**Resultados:** No se produjeron muertes relacionadas con el procedimiento en ninguno de los dos grupos. En cuanto a la incidencia de neu-

tropenia febril no hubo diferencias significativas en menores y mayores de 65 años (100% de los casos). La incidencia de mucositis (mayor de grado III) fue de 3% en mayores y de 18% en menores de 65 años. La mediana de injerto leucocitario (>500 neutrófilos) en los mayores fue de 11 días, exactamente igual que en menores de 65 años, y del injerto plaquetario (>20.000 plaquetas) 11 días, siendo incluso mayor en los menores de 65 años, 12 días. La población mayor necesitó una mediana de 2 (0-10) transfusiones de concentrados de hematíes y 2,5 (1-4) de plaquetas durante el ingreso, y la población joven una mediana de 2 (0-17) concentrados de hematíes y 2 (0-32) de plaquetas, sin existir tampoco diferencias significativas entre los dos grupos. La mediana de la SLP fue de 49'5 (4-105) meses en los mayores de 65 años y de 37 (3-173) meses en los menores, y la mediana de SG fue de 59 (11-136) meses en los mayores y de 54 (3-187) en los menores. En las tablas 1 y 2 se observan las curvas de supervivencia según el estimador estadístico Kaplan-Meier, no encontrando diferencias significativas en la SLP y SG según el método de Log-Rank.

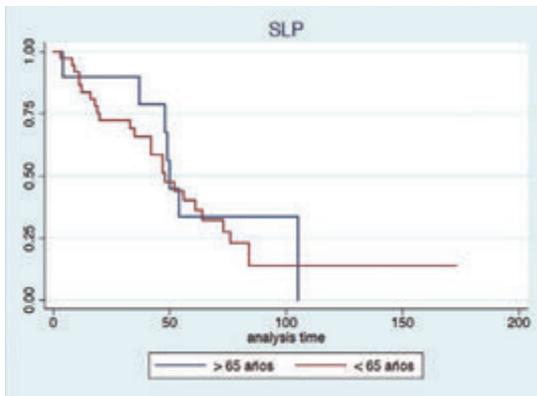


Figura 2.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en nuestra cohorte indican que el TAPH en mayores de 65 años ofrece resultados similares en cuanto a seguridad y/o toxicidad, no habiendo encontrado tampoco diferencias significativas en cuanto a la SLP y SG con respecto a la población joven. Por tanto, sugiere que la edad no es un factor determinante en los resultados de seguridad y eficacia del procedimiento.

**PC-173**

**EXPERIENCIA DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN LA MICROANGIOPATÍA POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Carrillo Checa J., Avendaño Pita A., Rivera Esteban D., Baile González M., Arratibel Zalacain N., Veiga Vaz Á., Joao Mendes M., López Corral L., Pérez López E., Martín López A.Á., Vázquez López L., Sánchez Guijo F., Redondo Guijo A., Caballero Barrigón M.D., Cabrero Calvo M.

Hospital Clínico de Salamanca

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento curativo en multitud de hemopatías, sin embargo, asocia importantes complicaciones y morbimortalidad. La microangiopatía trombótica asociada al trasplante (MAT-AT) es una complicación con una incidencia variable (3-29%) asociada principalmente con los inhibidores de calcineurina (ICN) utilizados en la profilaxis de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH). En caso de no haber respuesta tras retirada de inmunosupresión (IS), no existe un tratamiento establecido. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 Rituximab ha sido utilizado en series cortas de pacientes con alta tasa de respuesta.

**Material y Métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo descriptivo de los casos de MAT-AT tratados con Rituximab en nuestro centro entre 2011 y 2017.

**Resultados:** Encontramos 9 episodios de MAT-AT sistémica u orgánica en 8 pacientes. En el caso de la afectación orgánica fue digestiva (4/9) o neurológica (2/9). Las características de los pacientes y el trasplante se muestran en la tabla 1. Los datos de la MAT-TA se exponen en la tabla 2. Todos los pacientes recibieron Rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal tras no haber respondido a retirada de IS. El tratamiento incluyó

4 dosis en 6 episodios, 2 en 1, 3 en 1 y 6 en 1 caso. De los 9 episodios de MAT, 6 pacientes respondieron (66%). En 5 casos hubo respuesta hematológica y mejoría de los datos de hemólisis. En 3/5 casos con afectación orgánica observamos respuesta, con resolución de la clínica neurológica o disminución del volumen de deposiciones en el caso de afectación digestiva (60% respuestas). La mediana de días hasta la respuesta fue de 15.5 (7-21). Tras una mediana de seguimiento de 7 meses desde el TPH, 5 pacientes están vivos. No se produjo ninguna muerte como consecuencia de la MAT-AT en los pacientes tratados con Rituximab.

Tabla 1.

<b>Edad (mediana, rango)</b>	46 (20-68)
<b>Sexo (masc/fem)</b>	6/3
<b>Diagnóstico (n, %)</b>	
1. LMA	3(33.3)
2. LLA	3(33.3)
3. LNH	1(11.1)
4. LH	1(11.1)
5. Beta-talasemia	1(11.1)
<b>Tipo de donante (n, %)</b>	
1. HLA idéntico	3(33.3)
2. Emparentado 7/8	1(11.1)
3. No emparentado 10/10	3(33.3)
4. No emparentado 9/10	2(22.2)
<b>Intensidad (n, %)</b>	
1. Mieloablativo	3(33.3)
2. Intensidad reducida	6(66.7)
<b>Profilaxis EICH (n, %)</b>	
1. Tacro y rapamicina	6(66.7)
2. Tacro y MTX	2(22.2)
3. Tacro, MTX, ATG y Rituximab	1(11.1)

Tabla 2.

MAT sistémica (n, %)	9 (100)
MAT digestiva (n, %)	4(44.4)
MAT neurológica (n, %)	2(22.2)
EICH concomitante (n, %)	9(100)
Día diagnóstico post-TPH (mediana, rango)	86(32-224)
Días diagnóstico-suspensión tacro (mediana, rango)	2,5(0-30)
Días diagnóstico-suspensión de rapamicina (mediana, rango)	6(6-173)
Día 1 dosis Rituximab tras diagnóstico MAT (mediana, rango)	8 (0-240)

**Conclusiones:** El Rituximab es opción de tratamiento en MAT-AT, con buena tasa de respuesta en pacientes que no responden a retirada de IS. Estudios prospectivos y series más largas de pacientes son necesarias para establecer claramente la indicación de este fármaco en MAT-AT.

**PC-174**

**ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Mendes M.J.<sup>1</sup>, Román C.<sup>2</sup>, Hidalgo C.<sup>3</sup>, Rivera D.<sup>1</sup>, Avendaño Pita A.<sup>1</sup>, Carrillo Checa J.<sup>1</sup>, Martín A.Á.<sup>1</sup>, Cabrero M.<sup>1</sup>, Pérez E.<sup>1</sup>, Redondo A.<sup>1</sup>, Sánchez Guijo F.<sup>1</sup>, Vázquez L.<sup>1</sup>, López O.<sup>1</sup>, López M.<sup>1</sup>, Cañizo M.C.<sup>1</sup>, Caballero M.D.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca,

<sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca,

<sup>3</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

**Introducción:** La Enfermedad Injerto contra Receptor crónica (EICRc) es la complicación tardía más frecuente del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) y condiciona significativa morbimortalidad. Su manejo es un desafío, por involucrar frecuentemente múltiples órganos, por el amplio abanico de opciones terapéuticas y por los efectos adversos de estas terapias. A pesar de las dificultades de la organización en nuestro sistema de salud, el abordaje multidisciplinar debe ser el objetivo para el adecuado manejo de estos pacientes.

**Objetivos:** Reportar la experiencia de la Consulta Multidisciplinar de Hematología, Dermatología y Reumatología instaurada en marzo de 2014 de pacientes con EICRc en un centro de trasplante alogénico.

**Material y Métodos:** Revisión de los registros clínicos de 49 pacientes sometidos a aloTPH en nuestro centro con EICRc, atendidos en consulta multidisciplinar entre marzo de 2014 y mayo de 2017. Clasificación de la EICRc según los criterios del *Consensus Response Criteria Working Group of the National Institutes of Health* (NIH2005/2014).

**Tabla 1. Características basales y relacionadas con el aloTPH de los pacientes.**

Variables	N =49 N (%) / Mediana (rango)
Edad al aloTPH (años)	48 (6 - 66)
Sexo (M/V)	24 (49%) / 25 (51%)
Diagnóstico • LMA/SMD; LLA; LNH; Otros	22 (45%); 7 (14%); 13 (27%); 7 (14%)
Tiempo desde el aloTPH - primera consulta (meses)	33 (1 - 297)
Tipo de acondicionamiento Mieloablativo / No Mieloablativo	18 (37%) / 31 (63%)
Régimen de acondicionamiento • Flu + Bu +/- Tiotepa +/- ATG • Flu + Mel +/- TT +/- RTX +/- Ofatumumab • RTCT + Cy • Otros	21 (43%) 15 (31%) 7 (14%) 6 (12%)
Donante • no emparentado (HLA 10/10; 9/10) • emparentado (HLA 10/10) • haploidéntico	15 (31%) / 1 (2%) 27 (55%) 1 (2%)
Profilaxis EICR • Inhibidor calcineurina + MTX • Tacrolimus-Rapamicina • Tacrolimus + MTX + ATG • Tacrolimus + MMF + Cy	21 (43%) 22 (45%) 2 (4%) 1 (2%)

**Tabla 2. Caracterización de EICR crónica.**

Variables	N=49 N (%) / Mediana (rango)
Edad a la primera consulta (años)	51 (18 - 74)
Días desde el aloTPH_1ª consulta (meses)	39 (4 - 170)
ECOG • 0-1 • 2-3	41 (84%) 8 (16%)
Grado EICR: • leve / moderado / severo	12 (24%) / 27 (55%) / 10 (20%)
Tipo de EICR: • progresivo / quiescente / de novo • síndrome de solapamiento	4 (8%) / 17 (35%) / 28 (57%) 3 (6%)
Tipo de órgano afecto • Piel • Mucosa Oral / Ocular • Gastrointestinal • Hígado / Pulmón • Músculo-esquelético • Genital	42 (86%) 23 (47%) / 28 (57%) 2 (4%) 11 (22%) / 11 23 (47%) 9 (18%)
Formas clínicas de afectación cutánea • Liquenóide • Esclerodermiforme • Mucitas • Paresis/crisis • Mito (liquenóide + esclerodermiforme) • Lipodermatosclerosis • Fascitis eosinofílica • Esclerodermiforme + fascitis eosinofílica	34 (69%) 28 (57%) 9 (18%) 1 (2%) 4 (8%) 2 (4%) 4 (8%) 8 (16%)
Nº de órganos afectados • 1 / 2 / 3	7 (14%) / 9 (18%) / 33 (67%)
Nº medio de órganos afectados	3 (1 - 6)
Nº líneas de tratamiento • 1 línea / 2 líneas / 3 líneas Mediana de líneas previas	5 (10%) / 15 (31%) / 29 (59%) 3 (1 - 6)
Tipo de tratamientos • corticosteroides sistémicos + inhibidor de calcineurina • Rapamicina • ECP • MMF / MTX • Inmunis / Rasitónib • terapias cutáneas localizadas • Salivina	49 (100%) 27 (55%) 22 (45%) 3 (6%) / 3 (6%) 7 (14%) / 4 (8%) 8 (16%) 10 (20%)
Nº pacientes con osteoporosis / osteonecrosis avascular	10 (20%) / 6 (12%)
Tiempo medio de seguimiento en consulta (meses)	15 (2 - 38)
Nº medio de consultas	4 (1 - 18)

**Resultados:** Las características basales y relacionadas con el trasplante están resumidas en la Tabla 1. Las características de la EICRc se indican

en la Tabla 2. La mayoría de los pacientes (27;55%) presentaba un grado moderado, siendo EICRc *de novo* en 28 (57%). El número medio de órganos afectados fue de 3 (1-6), siendo el más frecuentemente afectado la piel (42;86%), sobretodo formas esclerodermiformes (18;37%). El número medio de líneas de tratamiento fue de 3 (1-6) y la mayoría de los pacientes necesitaron  $\geq 3$  líneas de tratamiento durante su seguimiento en la consulta (29;59%), siendo las estrategias más frecuentemente utilizadas el corticoide +/- inhibidores de calcineurina (100%), seguido de rapamicina (27;55%) y fotoféresis extracorpórea (22;45%). Se diagnosticó osteopenia/osteoporosis en 10 pacientes (20%) y 6 pacientes (12%) presentaron lesiones óseas compatibles con osteonecrosis avascular. El tiempo medio de seguimiento en consulta fue de 15 meses (2-38), con un número medio de 4 consultas/paciente (1-18). Hasta la fecha, se mantienen en consulta 26 pacientes.

**Conclusiones:** La EICRc es una complicación multi-sistémica y de manejo complejo. La importancia de un adecuado diagnóstico, una correcta clasificación clínica y un seguimiento estrecho de la eficacia y toxicidad de los tratamientos empleados a corto y largo plazo, hace necesario una abordaje multidisciplinar.

**PC-175**

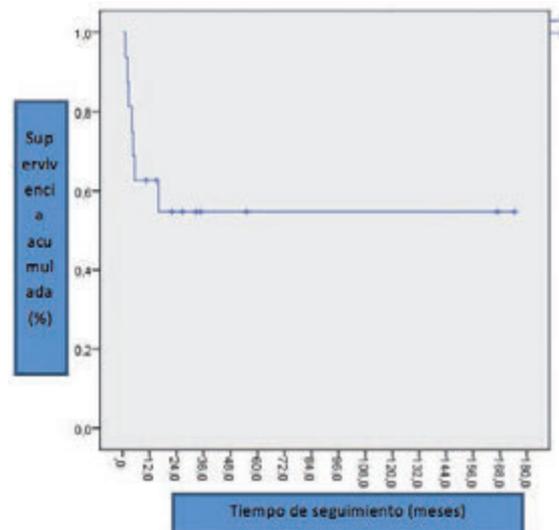
**EFFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO**

Ruiz Gómez F.A.<sup>1</sup>, Calbacho Robles M.<sup>1</sup>, Herrera Puente P.<sup>1</sup>, China Rodríguez A.<sup>1</sup>, García Gutiérrez V.<sup>1</sup>, Blanchard Rodríguez M.J.<sup>1</sup>, Page Herráez I.<sup>1</sup>, Pinto Solano G.A.<sup>1</sup>, Velázquez Kennedy K.<sup>1</sup>, Martínez Geijo C.<sup>1</sup>, Sanz Rupérez A.<sup>1</sup>, Posada Alcón L.<sup>2</sup>, Hernández Pérez P.<sup>3</sup>, López Jiménez J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal de Madrid, <sup>2</sup>Hospital de Basurto, <sup>3</sup>Hospital Virgen de la Candelaria

**Objetivos:** Las indicaciones para el empleo del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) en mieloma múltiple siguen sin estar bien definidas, empleándose como primera línea en pacientes jóvenes de alto riesgo, en trasplantes en tándem auto-alo TPH o como tratamiento de rescate. Describimos la experiencia de nuestro centro con el objetivo de estudiar la efectividad en supervivencia frente a las toxicidades y complicaciones que presenta.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de 16 pacientes sometidos a alo-TPH por mieloma múltiple en recaída o refractario entre 2002 y 2016, cuyas características basales quedan definidas en la tabla 1. La media de edad fue de 51.1 años. Todos habían sido trasplantados al menos una vez y 7 de ellos (43%) habían sido sometidos a 2 auto-TPH previos. Hubo mayoría de donante emparentado frente a no relacionado (87.5% vs 12.5%). Analizamos la aparición de EICH aguda y crónica en el seguimiento así como complicaciones de tipo infeccioso. Consideramos dosis elevadas de CD3 infundidas a aquellas superiores a 2.5x10<sup>6</sup>/Kg. Realizamos seguimiento hasta la fecha de última consulta o éxitus.



**Figura 1. curva supervivencia.**

Tabla 1. características basales.

	N (N)
Edad al trasplante (años)	Media 51.13 Mediana 49
Sexo	Varones: 7 Mujeres: 9
Número líneas recibidas	Media: 2.5 líneas Rango: 1-5 líneas
Número de TASPE previos	0: 0 pacientes 1: 9 pacientes 2: 7 pacientes
Genética	Cariotipo normal: 6 Alto riesgo (13q-, 1p-, 1p+, 1(4;14), t(2;4;16), t(14;20), hipoploidia, deleción p53): 4 Sin datos: 6
ISS	I: 6 pacientes II: 3 pacientes III: 7 pacientes
DURIE SALMON:	I: 4 pacientes II: 0 pacientes III: 12 pacientes
Acondicionamiento	Meftalán-fludarabina-bortezomib: 5/16 (31%) Meftalán-fludarabina: 9/16 (56%) Fludarabina-ATG-ICT: 1/16 (6%) Fludarabina-busulfán: 1/16 (6%)
Estado enfermedad al TPH	Enfermedad estable: 1 (6%) Remisión parcial: 8 (50%) Remisión completa: 6 (38%) Desconocido: 1 (6%)
CD3 infundidas (x10 <sup>6</sup> /kg)	Media: 2.11 Rango: 1.2-3.9
CD34 infundidas (x10 <sup>6</sup> /kg)	Media: 4.08 Rango: 1.6-5.9

Tabla 2. resultados.

Supervivencia (meses)	Media: 35.91 Mediana: 15
Supervivencia según estado al trasplante (media en meses)	Respuesta completa (6/16): 14.18 Resto (10/16): 48
Supervivencia por número de trasplantes previos (media en meses)	1: 43.13 2: 43.27
Supervivencia por CD3 infundidas (x10 <sup>6</sup> /kg) (media en meses)	>2.5 (4 pacientes): 9.20 <2.5 (7 pacientes): 24.68
Supervivencia según aparición de EICH (media en meses)	Con EICH: 28.6 Sin EICH: 51.6
Supervivencia libre de progresión (meses)	Media: 22.42 Mediana: 12.7 Rango: 1-125
Recaídas	4/16(25%) → 1/4 había alcanzado previamente la RC
Estado de la enfermedad post aloTPH	Progresión: 2/16 (12%) Remisión completa: 8/16 (44%) No evaluado [muerte en ingreso post TPH]: 5/16 (31%)
IFI	3
Viremia CMV	7
Enfermedad por CMV	4
EICH agudo grado III-IV	Piel: 2 (12%) Gastrointestinal: 3 (18%) Hepático: 1 (6%) ≥2 órganos afectados: 5 (31%) Sin EICH: 5 (31%)
Éxito	Relacionado con TPH: 5/16 (31%) Relacionado con enfermedad (recaída): 2/16 (12%)

**Resultados:** Se produjo injerto leucoplaquetar en el 100% de pacientes. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la supervivencia global fue de 57% con una media de 35.9 meses (1.2-174 meses). La incidencia de EICH agudo fue del 68% y de EICH crónico del 12.5% (tabla 2). La mortalidad relacionada con el trasplante fue del 43%, siendo a los 6 meses del 37.5% (Figura 1). La mortalidad relacionada con progresión fue de 12% (2 pacientes), con una supervivencia libre de progresión de 12.7 meses. La mortalidad no relacionada con recaída fue del 31% (5 pacientes) y se debió a EICH aguda (5 pacientes), enfermedad por CMV (3 pacientes) e infección fúngica invasiva (2 pacientes). La supervivencia media de los pacientes en respuesta parcial o enfermedad estable al trasplante es de 48 meses. La mortalidad en el subgrupo de pacientes que habían recibido 2 auto-TPH fue de 28.5%. En el grupo de pacientes con <2.5x10<sup>6</sup> CD3/kg linfocitos infundidos, la supervivencia media fue superior (24 vs 9 meses)

**Conclusiones:** el alo-TPH se puede considerar una buena estrategia de rescate en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario obteniendo una supervivencia global superior al 55% a los 5 años. Acorde con la literatura, la fusión de dosis elevadas de CD3 y la presencia de EICH agudo se relacionan con la mortalidad precoz en esta patología. En nuestra pequeña serie, la ausencia de respuesta completa al trasplante no parece ensombrecer el resultado del trasplante, lo que sugiere un posible papel inmunomodulador del mismo.

**PC-176**

**INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN UNA COHORTE DE 630 TRASPLANTES ALOGÉNICOS**

Fernández Martínez C.<sup>1</sup>, González Romero Y.<sup>1</sup>, Montes Gaisán C.<sup>1</sup>, Bermúdez Rodríguez A.<sup>1</sup>, Cabero Martínez A.<sup>1</sup>, López Duarte M.<sup>1</sup>, Colorado Araujo M.<sup>1</sup>, García Ávila S.<sup>1</sup>, Celis Álvarez M.<sup>1</sup>, Sánchez Escamilla M.<sup>1</sup>, Insunza Gaminde A.<sup>1</sup>, Richard Espiga C.<sup>2</sup>, Yáñez Sansegundo L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, <sup>2</sup>Hospital Universitario Marqués de Valcilla

**Introducción:** La incidencia de infección por *Clostridium difficile* (CD) en el trasplante alogénico (Alo-TPH), se sitúa entre el 15-30%. Entre los factores de riesgo para su desarrollo, destacan el uso de fármacos quimioterápicos, radiación, episodios de hospitalización previos y el uso de antibioterapia. Nuestro objetivo primario es analizar la incidencia y características de la infección por CD en nuestra unidad de trasplante alogénico. Como objetivos secundarios evaluamos si existen diferencias entre los pacientes que presentan una infección por CD y aquellos que no la desarrollan en cuanto a la toxicidad del tracto digestivo en la fase inicial del trasplante por medio del grado de mucositis y requerimiento de NPT, el desarrollo de EICH agudo y crónico y la mortalidad global.

**Pacientes y Métodos:** Analizamos retrospectivamente una cohorte de 630 Alo-TPH que se realizaron en nuestro centro, entre Enero del 2000 y Diciembre de 2016. Se consideró la gravedad del episodio como Leve (diarrea), moderada (diarrea y dolor abdominal), grave (dolor abdominal con repercusión clínica). Los estudios descriptivos y comparativos se analizan con SPSS.

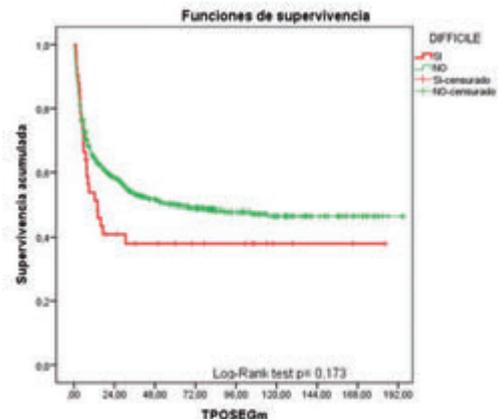


Figura 1.

**Resultados:** Cuarenta y dos pacientes (6,7%) presentaron infección por CD. La mediana de aparición fue el día +10, [4-70] y la mediana de neutrófilos al diagnóstico de 514/ $\mu$ l [134-1775]. El 78,6% de las infecciones fueron leves, 14,2% moderadas y 7,2% graves. Treinta y siete pacientes (88,1%) recibieron tratamiento con Metronidazol, 1 con Vancomicina y 5 pacientes no se trataron. Ningún paciente requirió ingreso en una unidad de cuidados intensivos y 38 (90,5%) no presentaron recurrencia. Las características de los 630 trasplantes se exponen en la Tabla 1. La infección por CD se asoció significativamente al cordón como fuente de CPH (7,1% vs 1,5%, p=0,029), la Leucemia Linfoblástica Aguda (38,1% vs 12,8%, p=0,007) y el uso de NPT (10,3% vs 3,9%, p<0,002). Los pacientes con CD presentaban en mayor porcentaje mucositis grave (51,2% vs el 44,1%) y EICH a III-IV (37,5% vs 28,5%), aunque estas diferencias no eran significativas, p=0,373 y p=0,352, respectivamente. Veinticinco pacientes (60%) con infección por CD fallecieron, 8 de ellos antes del día 100, pero en ningún caso relacionada con ella. Con una mediana de seguimiento de 21,4 meses [5,2-76,6], la supervivencia global (SG) a los 6 y 12 meses fue inferior en el grupo de CD (66,4%  $\pm$ 4,3 vs 73,6%  $\pm$ 1,8 y 53,7%  $\pm$ 7,8 vs 64,6%  $\pm$ 2,0), aunque esta diferencia no fue significativa (p=0,173), Figura 1. No hubo diferencias significativas entre las principales causas de mortalidad entre ambos grupos (EICH, Recaída e infección), Tabla2.

**Tabla 1. Características pacientes.**

CARACTERÍSTICAS PACIENTE	INFECCIÓN POR CD (%)	NO INFECCIÓN POR CD (%)	P
<b>SEXO</b>			
Hombre	21 (51,2%)	119 (45,7%)	0,791
Mujer	18 (42,8%)	268 (85,7%)	
<b>ENFERMEDAD</b>			
LMA	9 (21,4%)	187 (51,7%)	
LLA	18 (42,8%)	79 (32,8%)	0,007
SMD	3 (7,1%)	76 (32,9%)	
<b>COMPATIBILIDAD</b>			
Familiar HLA idéntico	14 (33,3%)	286 (95,7%)	
Familiar no idéntico	2 (4,8%)	27 (4,6%)	0,394
Don. idéntico	17 (40,5%)	179 (28,8%)	
Don. No idéntico	9 (21,4%)	92 (35,6%)	
<b>ESTATUS EMB</b>			
1, BC	9	21,4	
2, BC	11	26,2	
3 o + BC	3	7,1	
<b>FUENTE</b>			
MD	28 (67,6%)	183 (67,7%)	
CPSP	11 (26,2%)	186 (53,2%)	0,029
SC/ND	3 (7,2%)	9 (3,1%)	
<b>ACONDICIONAMIENTO</b>			
Microbiano	26 (62%)	148 (39,3%)	0,768
Otros	16 (37,8%)	236 (80,3%)	

**Tabla 2. Causas de mortalidad global.**

	(n)	Porcentaje (%)
EICH	2	8
EICH +infección	4	16
Recaída	9	36
Infección	6	24
Hemorragia	1	4
PTT	1	4
Otros	1	4

**Conclusiones:** La incidencia de infección por *Clostridium difficile* en el aloTPH de nuestro centro es inferior a otras reportadas, y la mayoría son episodios leves y únicos. La mayoría de las infecciones ocurrieron antes del día 30 y presentaron una evolución favorable con tratamiento con Metronidazol oral. Los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, la sangre de cordón umbilical como fuente de CPH y el uso de NPT fueron las principales causas asociadas a infección por CD.

**PC-177**

**ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Rodríguez N., Martín Rojas R., Falantes J., Márquez Malaver F., Barcia Villalobos M., González Campos J., Montero I., Martino M., Pérez Simón J.A., Espigado I.

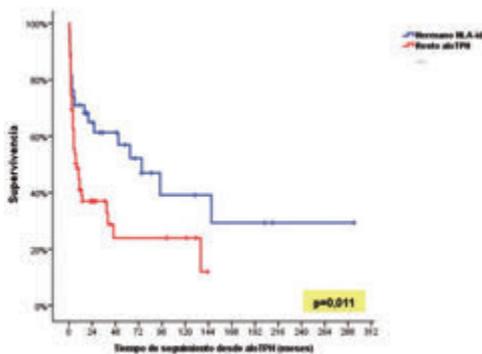
Hospital Virgen del Rocío

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) supone el único tratamiento con potencial curativo para el síndrome mielodisplásico (SMD). Sin embargo, la avanzada edad al diagnóstico y las comorbilidades de los pacientes limitan en gran medida la realización de este procedimiento, lo que hace necesario un mejor estudio y valoración de la posible existencia de factores pronósticos con impacto sobre la supervivencia. Analizamos los resultados clínicos de todos los pacientes sometidos a Alo-TPH por SMD en nuestro centro en los últimos 24 años e investigamos la existencia de factores pronósticos que puedan predecir la supervivencia post-trasplante.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente 99 pacientes diagnosticados de SMD que recibieron de forma consecutiva Alo-TPH en un único centro desde Julio de 1992 hasta Julio de 2016. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método Kaplan-Meier y la prueba de Log Rank en estudios univariantes y de regresión logística de Cox para análisis multivariante. Se utilizó el paquete estadístico SPSS version 24.0.



**Figura 1. Supervivencia global según la edad.**



**Figura 2. Supervivencia según tipo de donante.**

**Tabla 1. Características basales y clínicas de los pacientes.**

FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE		
<b>SEXO</b>		<b>CAROTIPO</b>			
HOMBRE	57	57,6%	NORMAL	48	48,0%
MUJER	42	42,4%	INTERMEDIO	13	13,1%
<b>EDAD</b>		ADVERSO	20	20,2%	
PREMATUREO	14	14,1%	SC/ND	28	28,2%
ADULTO	85	85,9%	<b>CLASIFICACIÓN</b>		
<b>SUBTIPO SMD</b>		DE NOVO	50	50,5%	
AREB-1	14	14,1%	SECUNDARIO	9	9,1%
AREB-2	29	29,3%	<b>EMBT SCORE</b>		
LMMC	6	6,1%	0-3	43	43,6%
LMA	17	17,2%	4-7	56	56%
CRDM	27	27,3%	<b>IPSS</b>		
INCLASIFICABLE	3	3%	BAJO	2	2,0%
PERDIDOS	3	3%	INTERMEDIO	37	37,5%
		ALTO	12	12,5%	

AREB: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos; LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea; SC/ND: Sin crecimiento/No disponible.

**Resultados:** La mediana de seguimiento fue de 49 meses (11-86). Las características basales y clínicas de los pacientes se detallan en la tabla 1. La mediana de tiempo desde el trasplante hasta la recaída o progresión fue de 111 días (15-1207). Las principales causas de muerte fueron las complicaciones infecciosas (20,2%) seguida de la recaída o la progresión de la enfermedad (16,2%), con una mediana de supervivencia global (SG) de 16 meses (0.5-43). En el análisis univariante, la edad < 40 años al trasplante (p=0,001) y la realización del procedimiento a partir de fuente de hermano HLA idéntico (p=0,011) mostraron diferencias con significación estadística sobre la supervivencia (Fig 1-2). En el análisis multivariante, ambas variables mantuvieron su significación estadística sobre la SG [HR=0.53(IC95% 0,30-0,94) p=0.039 y HR=1,87 (IC95% 1,03-3,38) p=0.03]; respectivamente).

**Conclusiones:** Los datos de nuestra serie, fundamentalmente la edad temprana en el momento del trasplante y el tipo de donante confirman los resultados previamente relacionados con impacto pronóstico en los pacientes con SMD sometidos a Alo-TPH.

**PC-178**

**ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS DE INSERCIÓN-DELECCIONES (INDEL) MEDIANTE PCR EN TIEMPO REAL (QPCR) COMO NUEVA ESTRATEGIA PARA MONITORIZAR EL QUIMERISMO HEMATOPOYÉTICO (QH) POST-ALO-TPH**

Signes Fort B., Galicia Flores T., Millacoy Austenrritt P., García Ramírez P., Alvarellos Outerio M., Montoya González M.C., Ardaiz Labairu M.Á., Arguñano J.M., Gorosquieta A., Goñi M.Á., Rodríguez Calvillo M., Pena E., Zabalza A., Mateos Rodríguez M.C., Antelo M.L., Sánchez Antón P., Viguria Alegría M.C., Zudaire Ripa M.T., Bandres E.  
Complejo Hospitalario de Navarra

**Introducción:** El análisis del QH es útil para monitorizar el injerto de las células infundidas y detectar recaídas. El método estándar utilizando STRs, tiene una sensibilidad de detección que no supera el 1%. La técnica de qPCR se presenta como la técnica de sustitución, aportando mayor sensibilidad. El objetivo de este estudio fue incorporar la tecnología qPCR mediante el análisis de polimorfismos InDel en el periodo post-alo-TPH y determinar su utilidad en la práctica clínica.

**Material y Métodos:** Se obtuvo DNA genómico a partir de leucocitos de 350 muestras procedentes de 44 pacientes. El *screening* y la cuantificación se realizaron con los reactivos KMR-GeneDx. La cuantificación se realizó mediante el método ddCt, normalizando con un gen constitutivo y calculando la cantidad del marcador informativo en la muestra post-TPH relativa a la presente en la muestra pre-TPH (100% DNA receptor).

**Tabla 1. Cálculos de conversión del ddCt a% de expresión del DNA del receptor utilizando la fórmula: % receptor=2<sup>(-ddCt)</sup>x100.**

Fila	ddCt	% expresión del receptor	Cambio respecto a la muestra previa
1	0	100	0
2	0.25	84.09%	15.91
3	0.50	70.71%	13.38
4	0.75	59.46%	11.25
5	1	50%	9.46
6	1.25	42.04%	7.96
7	1.50	35.36%	6.69
8	1.75	29.73%	5.63
9	2	25%	4.73
10	3	12.50%	12.50
11	4	6.25%	6.25
12	5	3.13%	3.13
13	6	1.56%	1.56
14	7	0.78%	0.78
15	8	0.39%	0.39
16	9	0.20%	0.19
17	10	0.10%	0.10
18	11	0.05%	0.5
19	12	0.02%	0.3
20	13	0.01%	0.1

**Resultados:** Se identificó al menos un locus informativo (presente en el R y ausente en el D) siendo 4 (1-8) la mediana de los marcadores identificados. La variación en la cantidad de DNA entre la muestra post-TPH y pre-TPH se determinó utilizando la fórmula: % receptor = 2<sup>(-ddCt)</sup>x100. Como se observa en la tabla 1, la utilización de dicha fórmula para convertir el ddCt a % de DNA del receptor en la muestra post-TPH, distorsiona la variabilidad de las muestras. Un cambio en el ddCt de 0 a 2 (filas 1-9),

detecta una variación en el % de DNA del receptor del 100% al 25%. Sin embargo, un cambio en el ddCt de 3 a 7 (filas 10-14), detecta una variación de 12.5% a 0.78%. Finalmente, si el cambio en el ddCt es de 8 a 13 (filas 15-20), se muestra tan sólo un cambio en el % de DNA del receptor del 0.39% al 0.01%. La información de estos resultados determina decisiones terapéuticas trascendentales, como realizar una retirada precoz de la inmunosupresión o infundir linfocitos del donante, sin embargo los datos no son comparables si el cambio ocurre entre valores de la fila 5-9 o entre la fila 13-14. Mientras que en ambas situaciones el cambio es de 1 ddCt, la variación en el % del QH es del 25% o del 0.78% respectivamente. En nuestra serie, con una mediana de seguimiento de 380 días, se detectaron 14 recaídas y 3 fallos de implante. El 84% de las muestras se identificaron como QM (<0.01%), según el criterio definido para la sensibilidad de la técnica. La dinámica del QH entre los pacientes que no han recaído sigue una tendencia descendente y se alcanza QC más precozmente en los alo-TPH MA que en los alo-TIR. En todos aquellos pacientes de los que se disponía dos muestras previas y próximas a la detección de la recaída se detectó un incremento del QH. En los pacientes que tuvo lugar un fallo de implante se detectó la existencia de QM ascendente y la técnica permitió monitorizar la dinámica del QH en relación con los niveles del tratamiento inmunosupresor.

**Conclusiones:** El método qPCR-InDel es informativo y sensible para su aplicación clínica. Sin embargo es fundamental en la interpretación de los resultados considerar que los datos se calculan en escala logarítmica y que los cambios entre 0.01% y 2% son los que pueden ser más útiles en la toma de decisiones clínicas.

**PC-179**

**SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DE 133 TRASPLANTES ALOGÉNICOS EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) DE ALTO RIESGO EN ADULTOS REALIZADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA**

González Ruíz N.<sup>1</sup>, González Ferrer B.<sup>1</sup>, Cornago Navascués J.<sup>2</sup>, Figuera Álvarez Á.<sup>2</sup>, De la Cámara Llanza R.<sup>2</sup>, Aguado Bueno B.<sup>2</sup>, García Noblejas Moya A.<sup>2</sup>, Arranz Sáez R.<sup>2</sup>, Gómez García de Soria V.<sup>2</sup>, Muñoz Calleja C.<sup>2</sup>, Arranz Muñoz E.<sup>2</sup>, Alegre Amor A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Madrid, <sup>2</sup>Hospital Universitario de La Princesa

**Introducción:** El trasplante alogénico (aloTPH) en pacientes adultos con LLA de alto riesgo y tras recidiva puede ser la única opción curativa, siendo necesario evaluar la experiencia de largas series de casos.

**Material y Métodos:** Entre 1990 y 2014 se han realizado en nuestro centro 133 aloTPH en 125 pacientes con LLA de alto riesgo (8 dobles aloTPH). Con una mediana de edad de 28 años (12-65 años), el 55,2% (n=69) eran varones y el 44,8% (n=56) mujeres. Un 30,8% de los casos eran Ph+ (n=38) y un 69,6% (n=87) Ph-. De los 133 aloTPH, el 40,6% (n=54) se realizaron en 1<sup>a</sup>RC, 24/38 (63,1%) de los Ph+ y 30/87 (34,4%) de los Ph-. El 59,4% se realizaron con enfermedad avanzada: ≥2<sup>a</sup>RC, enfermedad activa (EA) o EMR positiva. Entre ellos 14/38 (36,8%) de los Ph+ y 57/87 (65,5%) de los Ph-. La fuente de progenitores fue la médula ósea (MO) en el 67,7% (n=90) de los casos, sangre periférica en el 30,8% (n=41) y cordón en el 1,5% (n=2). El donante fue hermano HLA idéntico en un 75,9% de los casos (n=101), DNE HLA compatible en 21,1% (n=28) y familiar haploidéntico en el 3% (n=4).

**Resultados:** De los 125 pacientes, 53 (42,4%) permanecen vivos en el momento actual con una mediana de seguimiento de 11,38 años (30 d-26,55 años). 72 pacientes han fallecido (47,6%), con una SLE y SG actuarial de la serie global del 40% a los 10 años. La mediana de SLE tras el primer año es de 7,28 años (0,32-26,55) y tras el segundo año de 8,98 años (0,32-26,55). Analizada a los 5 años, las LLA Ph+ en 1<sup>a</sup>RC (n=24) tienen una SG y SLE del 70,8%, sin ninguna recaída tras dos años, mientras que los Ph+ en EA (n=14), SG 28,6% y SLE 19% (p=0,013 para SG y p=0,004 para SLE). Las LLA Ph- en 1<sup>a</sup>RC (n=30), SG y SLE del 46,1%, y LLA Ph- con EA (n=57) SG 29,8% y SLE 28,4% (p=0,253, NS). Es de destacar un 15,6% de SLE, estable a partir de los 2 años, de los pacientes trasplantados con leucemia detectable. 28 pacientes fallecieron en los 100 primeros días y 50/125 del total (40%) en el primer año post-trasplante, muertes que el 62% eran de causa no leucémica. El riesgo actuarial de recaída de la serie global es del 52% a los 5,93 meses de mediana. Sólo se produjeron 3 recaídas más allá del tercer año. En el análisis multivariante fueron significativos el status de la enfermedad al trasplante y la presencia de EICH crónico extenso. No se encontraron diferencias significativas en función de la edad al trasplante.

**Conclusiones:** El aloTPH ha logrado la curación del 40% de estos 125 pacientes adultos con LLA de alto riesgo, porcentaje que aumenta al 71% en los pacientes con LLA Ph+ y al 46,1% en los Ph- trasplantados en 1ºRC. Resaltar que, en esta serie, más del 20% de los pacientes con LLA avanzada Ph+ o -, también pueden curarse con un aloTPH.

#### PC-180

### TRASPLANTE ALOGÉNICO DE INTENSIDAD REDUCIDA CON ACONDICIONAMIENTO SECUENCIAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA REFRACTARIA O EN RECAÍDA PRECOZ POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO

Pascual Martínez A.I.<sup>1</sup>, Prieto Bonilla M.D.R.<sup>2</sup>, Rodríguez Jiménez A.I.<sup>3</sup>, Heiniger Mazo A.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Regional De Malaga, Hospital Materno-infantil, <sup>2</sup>Hospital Regional De Malaga, Hospital Materno-infantil., <sup>3</sup>Hospital Regional De Malaga. Hospital Materno-infantil

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes con leucemia refractaria o en recaída precoz tras trasplante alogénico es muy pobre tanto en adultos como en niños. El uso secuencial de quimioterapia y Alo-Trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida permite mejorar los resultados de estos pacientes con un pronóstico tan desfavorable. Presentamos nuestra experiencia con pacientes pediátricos con este esquema basado en la guía terapéutica del grupo español de Trasplante Hematopoyético (GETH).

**Pacientes y Métodos:** Desde Junio de 2014 hasta Mayo de 2017 se realizan un total de 4 procedimientos usando este esquema: Paciente 1: LAL-T quimiorrefractaria, Paciente 2: LAL-T en 2ª RC con recaída medular combinada (SNC) a los 6 meses post Trasplante alogénico de medula ósea familiar idéntico, Paciente 3: LAL-B MLL+ en 1ºRC con EMR+, Paciente 4: Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación (AREBT) con recaída precoz post Trasplante alogénico de medula ósea familiar idéntico en el día +137 y adquisición de monosomía 7 en la recaída. La media de edad es de 10 años (Rango 6-14 años) con predominio de sexo femenino (1/3). La quimioterapia de rescate utilizada fue: Clofarabina+Citarabina a altas dosis +G-CSF en 2 casos (50%) y Fludarabina+Citarabina a altas dosis +G-CSF en 2 casos (50%). En el 100% el donante fue emparentado haploideéntico (2 padres, 1 madre, 1 hermana). Acondicionamiento de intensidad reducida que incluye Tiotepa, Fludarabina y Busulfán. La fuente de progenitores es sangre periférica en el 100%. Profilaxis de Enfermedad injerto contra receptor (EICR) con Ciclofosfamida a altas dosis post-trasplante y Tacrolimus.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 12 meses (2,5 meses-3 años) 3 de los pacientes siguen vivos (75%). El 100% de los pacientes presentan injerto mieloide y plaquetar. La mortalidad relacionada con el procedimiento en el día +100 es del 0%. En el día +30 post-TPH el 100% de los pacientes se encuentran en remisión completa con EMR negativa y cariotipo normal. Quimera completa del donante en el 100% de los pacientes excepto el caso 4 que no se puede seguir por biología molecular al no presentar un locus informativo. Durante el seguimiento los pacientes 1 y 3 recaen (Tasa de recaídas del 50%): La LAL-T refractaria recae en el día +80 post-trasplante y fallece posteriormente por progresión leucémica y la LAL-B MLL+ con EMR+ recae en medula ósea en el día +232 post-TPH y se consigue rescatar con 2 ciclos de blinatumomab e infusión de linfocitos del donante (ILD). Incidencia de EICR crónico del 33%. El paciente 2 presenta EICR agudo Grado III (intestinal 3) y EICR crónica moderada y permanece actualmente con EICR crónico leve ocular y en 3ª RC tras 3 años de seguimiento. El paciente 4 sigue mantenimiento post-trasplante con azacitidina y se asocia ILD por adquisición de inversión del cromosoma 16.

**Conclusiones:** El tratamiento secuencial de quimioterapia y trasplante alogénico con donante familiar haploideéntico ofrece una oportunidad de curación a los pacientes pediátricos con Leucemia refractaria o con recidiva precoz post-trasplante alogénico pero se asocia con una alta tasa de recaídas.

#### PC-181

### IMPACTO DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA Y EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL PRONÓSTICO DE LA APLASIA MEDULAR

Alvarez Sanchez A.I., Vico Herrera I., Yebenes Ramirez M., Garcia Torres E., Martin Calvo C., Rojas Contreras R., Arqueros Martinez V., Serrano Lopez J., Herrera Arroyo C.

Hospital Universitario Reina Sofia

**Introducción:** La Aplasia Medular es una entidad caracterizada por disminución/desaparición del tejido hematopoyético. La Aplasia Medular Severa (AMS) es una enfermedad grave con elevada mortalidad, siendo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) la principal opción de tratamiento. En la Aplasia Medular Moderada (AMM) se plantea el Tratamiento Inmunosupresor (TIS) como la primera opción terapéutica.

**Objetivos:** Evaluar los resultados terapéuticos en los pacientes diagnosticados de AMS y AMM sometidos a Alo-TPH frente a los tratados con TIS en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 46 pacientes con AMS sometidos a Alo-TPH y 34 pacientes diagnosticados de AMS/AMM tratados sólo con TIS, desde Mayo 95-Diciembre 16. El 55% eran varones, con una mediana de edad al diagnóstico 34 años (6-84). El 90% de los casos eran de origen primario. En el grupo que recibió únicamente TIS, 17,6% fueron AMM y 82,3% AMS. Los esquemas empleados fueron: 59% ATG + Corticoides + Ciclosporina A; 15% sólo Ciclosporina A; 2,5% otros. El 29,4% recibió un segundo ciclo de TIS. Respuestas a TIS tras un ciclo y dos ciclos en tabla 1. En el grupo alo-TPH, 65% (n=30) recibieron Alo-TPH de hermano idéntico (Alo-TPH Herm-ID) y 35% (n=16) de donante no emparentado (Alo-TPH DNE). La fuente de progenitores fue medula ósea (MO) en 80% de los casos. El 59% recibieron previamente TIS.

Tabla 1. respuestas tras TIS tras 1 y 2 ciclos.

	1º ciclo TIS	2º ciclo TIS
RC	29,5 %	22,7 %
RP	44,3 %	54,5 %
NR/EE	19,7 %	22,7 %

Tabla 2. Complicaciones post-TPH.

Procesos infecciosos	30%
EiChA	20%
EiChC	15%
Fallo del injerto	5%
Cistitis Hemorrágica	15%
EVOH	10%
Otros	5%

Tabla 3. Causas de exitus.

	Alo-TPH		TIS
EVOH	10 %	NR/EE	46,1 %
EiChA	50 %	Infección	46,1 %
Infección CMV	10 %	Hemorragias	7,7 %
Fallo injerto	10 %		
Otros	20 %		

**Resultados:** Grupo TIS: la mediana tiempo del diagnóstico al TIS fue de 10 días (2-149). Mediana de seguimiento tras TIS 84 meses (1-241). La tasa de respuesta al tratamiento se muestra en la tabla 1. La Probabilidad de Supervivencia Global (SG) a los 15 años es de 49±10,7%. 13 pacientes fallecieron (38,2%); Las causas de éxitus se muestran en tabla 3. Grupo Alo-TPH: la mediana de tiempo desde el diagnóstico al Alo-TPH es 131 días (18-4.115). Las complicaciones post-TPH se muestran en tabla 2. Mediana de seguimiento post Alo-TPH 72 meses (12-187 meses), con una SG a los 15 años de 75±6,8%. El estudio univariante mostró: 1) Incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped aguda (EiChA) moderada-severa significativamente mayor en el grupo Alo-TPH DNE vs Herm-ID: 78% vs 23% (p=0,012). 2) Mayor SG en TPH de MO vs SP (SG a 8 años 84±6,5% vs 42±17,3%, p=0,009). 3) Mayor SG en Alo-TPH Herm-ID vs DNE (SG a 8 años de 96±4% vs 43±12,6%, p=0,01. En estudio multivariante el Alo-TPH Herm-ID es 18 veces factor protector frente al TPH DNE, p=0,006. Durante el seguimiento post Alo-TPH todos los pacientes alcanzaron RC y 3 pacientes (6,5%) sufrieron fallo

secundario del injerto al retirar la inmunosupresión, recibiendo un 2º Alo-TPH. Diez pacientes fallecieron (21,7%) tabla 3.

**Conclusiones:** El Alo-TPH (Herm-ID como DNE), es un tratamiento eficaz para pacientes diagnosticados de AMS, mostrando una supervivencia significativa mayor el Alo-TPH Herm-ID frente al Alo-TPH DNE. La TIS aporta buenos resultados en el colectivo de pacientes de edad avanzada, aquellos que no disponen de donante idéntico y en AMM.

### PC-182

#### EFICACIA DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIOS A TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Martínez Robles V., Ballina B., Cerdá S., González Carmona P., Rondón F., De las Heras N., Rodríguez García J.A., Escalante F.

Hospital de León

**Introducción:** El tratamiento de inducción óptimo para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (NDMM) está basado en esquemas que incluyen Bortezomib. En aquellos pacientes refractarios o con enfermedad rápidamente progresiva, el esquema Lenalidomida-Dexametasona (LenDex) ha sido ampliamente utilizado como rescate, hasta la reciente introducción de los tripletes que combinan dicho esquema con nuevos fármacos. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) ha demostrado ser eficaz en pacientes NDMM candidatos y que consigan al menos respuesta parcial (RP) tras la terapia de inducción. En la literatura, existen pocos datos en cuanto a tasas de respuesta y toxicidad de TASPE en pacientes refractarios primarios a inducción y que hayan conseguido ser rescatados con el esquema LenDex.

**Objetivos:** Analizar la respuesta, toxicidad y supervivencia global de aquellos pacientes refractarios a esquemas basados en Bortezomib, que han conseguido rescatarse y recibir un trasplante autólogo.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de nuestra base de datos desde 2010 a noviembre de 2016. Se incluyeron 53 pacientes candidatas a TASPE (para primer o segundo procedimiento). Mediana de edad al diagnóstico: 62 años (46-71). Mediana de edad al procedimiento de TASPE: 63 años (46-72). 12 de estos pacientes (22.6%) fueron considerados refractarios primarios y se rescataron con esquemas basados en Lenalidomida. 6 de ellos (50%) eran mujeres. Características de la enfermedad: IgG kappa (4), IgG-lambda (3), IgA kappa (3), IgA lambda (1), Light Chain lambda (1). ISS I/II/III: 5/2/5. Tratamiento de inducción: VelDex (4), VTD (6), VCD (2). Mediana de ciclos administrados: 6 (2-8). Mejor respuesta al tratamiento de inducción: >RP (6), respuesta mínima (1), enfermedad progresiva (5). Rescate basado en Lenalidomina (12). En 3 de ellos se añadió CFM para optimizar la respuesta. Mediana de ciclos administrados: 6 (3-12). 3 de ellos no obtuvieron respuesta. De los 9 restantes, 6 fueron candidatos a tratamiento intensivo con quimioterapia seguido de TASPE (2 de 6 a un segundo procedimiento). Los otros 3 pacientes se encuentran recibiendo tratamiento o pendientes de ser evaluados para TASPE. Características de los pacientes sometidos a TASPE: Mediana de edad al procedimiento: 62 años (49-70). Todos ellos recibieron Melfalán 200 mg/m<sup>2</sup> como tratamiento de acondicionamiento.

**Resultados:** La morbilidad y mortalidad (0%) del TASPE en pacientes refractarios a inducción es similar a aquellos pacientes no refractarios. Tras una mediana de seguimiento de 46 meses desde el diagnóstico para el grupo de candidatos a TASPE, los pacientes refractarios tienen una supervivencia global de 46.2 meses (3-72). 2 de ellos están en situación de recaída biológica, sin recaídas sintomáticas que hayan obligado a inicio de tratamiento.

**Conclusiones:** Los pacientes NDMM refractarios a tratamiento de inducción pueden beneficiarse de un TASPE eficaz tras ser rescatados con esquemas basados en Lenalidomida. Los nuevos esquemas de tripletes basados en LenDex mejorarán las tasas de respuesta y supervivencia global pre o post TASPE en este grupo de pacientes refractarios.

### PC-183

#### COMPLICACIÓN INUSUAL Y TARDÍA DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA

Sáez Salinas A., Bongiovanni D., López Brito J., Jiménez Bravo de La Laguna S., Perera Álvarez M., Guerra Domínguez L., Molero Labarta T.

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

**Introducción:** La enfermedad injerto contra receptor crónica (EiCRc) es la complicación más frecuente e importante del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico. Las principales manifestaciones de este síndrome son similares a procesos de origen autoinmune pudiendo ser objetivadas en localizaciones tales como piel, hígado, aparato digestivo, entre otras.

**Métodos:** Se presenta caso de paciente varón de 46 años diagnosticado de mieloma múltiple IgG Kappa III-A, ISS 2 de alto riesgo genético en el año 2014, que tras alcanzar remisión completa morfológica con esquema de tratamiento VTD + RT, se llevó a cabo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) con acondicionamiento según esquema BuMel seguido de trasplante alogénico de intensidad reducida (IR). Como complicaciones presentó a los dos meses EiCRc digestiva, hepática, ocular y pulmonar (motivo por el cual comenzó tratamiento esteroideo y más adelante fotoaféresis extracorpórea evolucionando de forma satisfactoria). En el mes de enero de 2017 (+ 26 meses post TPH) ingresó por cuadro de tres semanas de evolución de dolor óseo, mialgias y debilidad de la musculatura proximal en miembros superiores e inferiores, incapacidad para la marcha, astenia, anorexia y disfagia. No presentó fiebre así como tampoco alteraciones cutáneas, ni deterioro de la función renal.

**Resultados:** Los resultados de las diferentes pruebas diagnósticas que se llevaron a cabo durante su ingreso, evidenciaron niveles elevados de CPK de hasta 1667 U/L, sin causa farmacológica aparente que lo justificara, elevada captación muscular de predominio en extremidades en PET-TAC. En la biopsia muscular (realizada en el vasto externo del cuádriceps izquierdo) se observó un patrón endomisial en el contexto de miopatía inflamatoria. Estudios serológicos negativos. Tras estos hallazgos, se concluyó que todo ello era altamente sugestivo de polimiositis en el contexto de EiCRc. Una vez establecido lo anterior, el paciente recibió tratamiento esteroideo junto con inmunoglobulinas IV (para bloquear la posible presencia de anticuerpos contra el músculo), junto con bifosfonatos, calcio y vitamina D, produciéndose una mejoría espectacular del cuadro, pudiendo ser dado de alta y manejado de forma ambulatoria con pauta descendente de corticoides.

**Conclusiones:** La enfermedad injerto contra receptor puede tener manifestaciones tan poco habituales, como por ejemplo, poliserositis, síndrome nefrótico etc.. así como la expuesta en este caso. La mayoría de los pacientes suelen responder con tratamiento inmunosupresor (combinación de esteroides con, por ejemplo, ciclosporina, tacrólimus, inmunoglobulinas) no existiendo una terapia estándar para el mismo, mejorando la clínica y disminuyendo de forma progresiva los niveles de CPK.

### PC-184

#### LA OPINIÓN DEL DONANTE/PACIENTE COMO FUENTE DE MEJORA EN LA ASISTENCIA MÉDICA

López Parra M.<sup>1</sup>, Bastida J.M.<sup>1</sup>, Ramos Sevillano I.<sup>1</sup>, Oreja Martín B.<sup>1</sup>, Vicente N.<sup>1</sup>, Cambronero M.<sup>1</sup>, Baile M.<sup>1</sup>, Arratibel N.<sup>1</sup>, García L.<sup>1</sup>, Cabrero M.<sup>1</sup>, Pérez E.<sup>1</sup>, Redondo A.<sup>2</sup>, Vázquez L.<sup>1</sup>, Salinero M.<sup>1</sup>, Sánchez Guijo F.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>, Caballero D.<sup>1</sup>, Del Cañizo C.<sup>1</sup>, López Villar O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario De Salamanca, <sup>2</sup>Hospital Universitario De Salamanca

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tanto autólogo, como alogénico, es una opción curativa en muchas enfermedades hematológicas. La sangre periférica es en la actualidad la fuente de progenitores hematopoyéticos más usada en el TPH. Los donantes y pacientes, son sometidos a tratamiento movilizador y a la posterior leucoaféresis. Para su seguridad, deben ser informados de los riesgos que esto conlleva y de las medidas que pueden ayudar a evitar efectos secundarios y reacciones adversas. Por este motivo, en nuestro centro, quisimos evaluar el grado de información recibida por nuestros pacientes y donantes previo a la colecta.

**Métodos:** En enero de 2016, en el Hospital Universitario de Salamanca, se realizó un cuestionario para evaluar el grado de información de los pacientes y donantes previo al inicio de la colecta de progenitores hematopoyéticos. Durante un año, el equipo de aféresis ha entregado el cuestionario a pacientes y donantes, quienes voluntariamente lo han completado, el mismo día de la colecta, antes de iniciar ésta.

**Resultados:** Hemos analizado los resultados de 75 cuestionarios, 47 (63%) de pacientes y 28 (37%) de donantes, sometidos a leucoaféresis durante el año 2016. El 58% fueron hombres, con una mediana de edad

de 56 años (18-75). El 76% refiere haber recibido una información global del proceso adecuada y 5 pacientes, refieren haber sido mal informados. El 93% de los pacientes y donantes acudieron a la evaluación de valoración de vías. El 89% de los encuestados afirman conocer que el proceso puede durar más de un día, y el 91% conoce los posible efectos adversos del G-CSF. El 32% de los pacientes no sabía que es probable que la colecta no se inicie el primer día que acude para ello. En cuanto a las recomendaciones previas a la colecta, el 35% no había sido informado de que debía haber desayunado y el 51% no sabía las recomendaciones en cuanto a la ingesta de alimentos ricos en calcio. 47 (63%) pacientes y donantes se les recomendó la toma de un ansiolítico el día de la colecta, pero tan solo 22 (47%) lo tomaron. A pesar de ello, ninguno de los pacientes ni donantes presentó efectos adversos graves durante la leucoaféresis. Con estos resultados, hemos determinado la creación de una acción de mejora, por la cual, se ha iniciado la información de los pacientes y donantes acerca de todo el proceso cuando acuden a la valoración de vías en el Servicio de Transfusión.

**Conclusiones:** La opinión de pacientes y donantes acerca de la información recibida sobre el proceso de aféresis, puede evidenciar situaciones de mejora de la calidad asistencial que ayuden a minimizar los riesgos en los procedimientos.

### PC-185

#### EL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE NO EMPARENTADO Y HAPLOIDÉNTICO

Sanz Rupérez A., Velázquez Kennedy K., Martínez Geijo Román C., Ruiz Gómez F., China Rodríguez A., López Jiménez J.

Hospital Ramon y Cajal

**Introducción:** El síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOS) es una complicación del periodo precoz post trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, con incidencia estimada de 14% (0-62%). Se han descrito diversos factores de riesgo para su desarrollo, entre los cuales se encuentran hepatopatía previa, régimen de acondicionamiento, fuente de progenitores, edad, serología para CMV o situación basal del paciente<sup>1-2</sup>. El objetivo de nuestro estudio es analizar la relevancia de los distintos factores de riesgo ya descritos en el desarrollo de SOS en los trasplantes alogénicos de donante no emparentado y los haploideénticos, y su implicación pronóstica.

**Material y Métodos:** Estudiamos retrospectivamente un total de 90 pacientes sometidos a trasplante alogénico entre los años 2013 y 2017 en el hospital Ramón y Cajal. Se analizaron las variables sexo, edad, tipo de trasplante, intensidad del acondicionamiento, uso de radiación corporal total, serología CMV del donante y del receptor, bilirrubina y transaminasas previas al trasplante, el desarrollo de EICR agudo y su gravedad, y la incompatibilidad ABO. Se recogieron también datos sobre recaída de la enfermedad de base y supervivencia a los 6 meses y al año. Para el análisis estadístico se utilizaron los test Chi cuadrado y t de Student, utilizando el software SPSS.

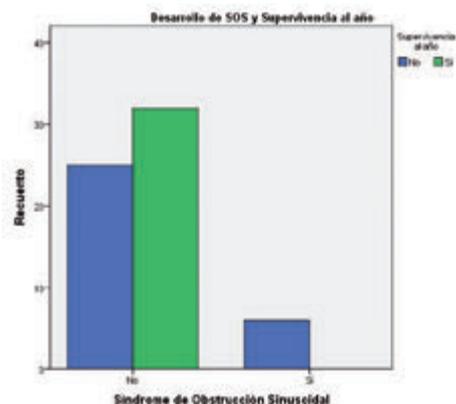


Figura 1. Diferencia de supervivencia al año post trasplante.

**Resultados:** Los datos clínico-demográficos de los 90 pacientes sometidos a trasplante alogénico (48 de donante no emparentado (DNE) y 42 de donante emparentado haploideéntico), vienen detallados en la tabla 1.

Del total de pacientes analizados, desarrollaron síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) en base a criterios clínicos 3 pacientes de trasplante haploideéntico (8.6%) y 3 pacientes de DNE (6.3%), sin diferencias significativas entre grupos. Aunque hubo una mayor tendencia para desarrollo de SOS con regímenes de acondicionamiento MA, ésta no fue estadísticamente significativa. Se encontraron diferencias en cuanto al sexo, objetivándose una mayor proporción de varones que desarrollaron SOS (6 vs 0 pacientes,  $p=0,016$ ). No se encontró una asociación entre la alteración de la bilirrubina o transaminasas basales pre-trasplante, y el desarrollo de SOS. Tampoco se encontró asociación entre la edad, patología de base, la incompatibilidad ABO, el uso de ciclofosfamida o TBI, la serología de CMV del receptor o el donante, o el desarrollo de EICR agudo o su gravedad, con el desarrollo de SOS. El SOS presentó implicación pronóstica en nuestro estudio, objetivándose una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global al año del trasplante (6 vs 0 pacientes,  $p=0,011$ ). No se encontró asociación entre el SOS y la recaída de la patología de base. El uso de defibrotide no se relacionó con una mayor supervivencia (75 vs 25% a los 6 meses,  $p=0,077$ ).

Tabla 1. Datos clínico-Demográficos.

Variable	DNE (n=48)	Haploideéntico (n=42)	Total (n=90)	Sig
<b>Sexo</b>				
- Varón	27 (56.3%)	24 (57.1%)	51 (56.6%)	
- Mujer	21 (43.8%)	18 (42.9%)	39 (43.3%)	0.551
Edad	48 (s12)	41 (s22)	49 (s13)	0.068
<b>Acondicionamiento</b>				
- MA	30 (62.5%)	17 (41.5%)	47 (52.8%)	
- RIC	18 (37.5%)	23 (56.1%)	41 (46.1%)	0.096
<b>Tratamientos</b>				
- Ciclofosfamida	8 (16.7%)	20 (57.1%)	28 (33.7%)	0.000*
- TBI	2 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.506
<b>Patología de base</b>				
- LMA	26 (52.1%)	27 (64.3%)	52 (57.8%)	
- LLA	7 (14.6%)	5 (11.9%)	12 (13.3%)	
- LMC	1 (2.1%)	0 (0%)	1 (1.1%)	
- Linfoma	4 (8.3%)	9 (21.4%)	13 (14.4%)	
- MM	2 (4.2%)	0 (0%)	2 (2.2%)	
- Otros	9 (18.8%)	1 (2.4%)	10 (11.1%)	0.044*
<b>Incompatibilidad ABO</b>				
- Sin incompat	19 (40.4%)	21 (50.0%)	40 (48.8%)	
- Menor	14 (29.8%)	4 (11.4%)	18 (22%)	
- Mayor	10 (21.3%)	9 (25.7%)	19 (23.2%)	0.118
- Bidireccional	4 (8.8%)	1 (2.9%)	5 (6.1%)	
<b>Serología CMV</b>				
- Receptor				
o Positivo	44 (91.7%)	30 (88.2%)	74 (90.2%)	0.713
- Donante				
o Positivo	24 (50%)	24 (70.8%)	48 (56.5%)	0.073

**Conclusiones:** En nuestro estudio se demuestra que el desarrollo de síndrome de obstrucción sinusoidal tiene valor pronóstico, habiéndose encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de esta complicación post trasplante y la supervivencia al año tras el mismo. También se demostró en nuestro estudio que el sexo masculino es factor de riesgo para el desarrollo de SOS (a diferencia de otras series publicadas), sin encontrarse asociación con el resto variables clínico-demográficas analizadas.

### Referencias

- Carreras E *et al.* Incidence and Outcome of Hepatic Veno-Occlusive Disease After Blood or Marrow Transplantation: A Prospective Cohort Study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cohort Study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. *Bone Marrow Transplantation* (2015) 50, 781-789.
- Mohty M *et al.* Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives - a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* (2015) 50, 781-789.

### PC-186

#### INFLUENCIA DEL FLUJO DE RECOLECCIÓN EN LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO DE AFÉRESIS DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS DE SANGRE PERIFÉRICA

Alonso E.<sup>1</sup>, Morgades M.<sup>2</sup>, Carbonell L.<sup>1</sup>, Ortiz M.<sup>1</sup>, Sancho JM.<sup>2</sup>, Vives S.<sup>2</sup>, Linio R.<sup>1</sup>, Ferra C.<sup>2</sup>, Ribera J.M.<sup>2</sup>, Grifols J.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Banc de Sang i Teixits, Badalona, <sup>2</sup>Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona

**Introducción:** La recolección de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) durante un proceso de aféresis está relacionada con el número de volemias procesadas. En estos procedimientos, además de CPH, el producto puede contaminarse indirectamente por otros componentes celulares presentes en sangre periférica por lo que suelen recomendarse

flujos estándares de recolección de 60mL/min para evitar dicho efecto. El objetivo de este estudio es evaluar la influencia del flujo de extracción en la contaminación y características del producto recolectado.

**Métodos:** Evaluamos retrospectivamente 204 procesos de recolección realizados entre 2010-2016 a pacientes candidatos a autotransplante de CPH. Los pacientes (n=183) evaluados fueron diagnosticados de linfoma no Hodgkin (LNH) o Hodgkin (LH) (n=65), mieloma múltiple (MM) (n=103) y otros (n=15) siendo movilizados según pautas habituales. Se excluyeron del análisis las segundas aféresis de los pacientes que se sometieron a más de un proceso de recolección (n=21). Se estableció como celularidad a conseguir en un proceso de recolección  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+/Kg. Las recolecciones se realizaron con un separador COBE Spectra (n=133) y con separador Spectra OPTIA (n=50) y como vía de acceso un catéter venoso central no tunelizado tipo Niagara Slim-Cath (12Fr). El recuento CD34+ pre- y post-aféresis se realizó según protocolo ISHAGE. La velocidad de recolección fue la máxima posible mediante cambios en la proporción ACD-A/flujo de entrada basal (1:12) hasta 1:26-28 y tolerancia del paciente complementándose, para ello la anticoagulación del sistema con la administración de heparina sódica (3000UI) al ACD-A utilizado. Se fijaron como indicadores de calidad del producto recolectado: viabilidad  $\geq 95\%$ , CMN  $\geq 70\%$  y CN  $\leq 200 \times 10^6$ /mL.

**Resultados:** Los parámetros de los procesos de recolección fueron (mediana; extremos): CD34+ pre-aféresis 37 (1.50;264), volumen sanguíneo procesado 22488mL (7526;35064) y flujo bomba de extracción 99mL/min (48;130). Las características del producto recolectado fueron: hematocrito (Hto) 4% (0.5;29), plaquetas  $1124 \times 10^9$ /L (131;4712), viabilidad 99% (83;100), CMN 84% (12;99) y CN  $143,50 \times 10^6$ /mL (42.7;266). En cuanto a los indicadores de calidad, el 97% de las CPH recolectadas presentaron una viabilidad  $\geq 95\%$ , el 87%, unas CMN  $\geq 70\%$  y el 93%, unas CN  $\leq 200 \times 10^6$ /mL. En los MM existió una correlación negativa significativa entre las CN-velocidad ( $\rho = -0.335$ ,  $p = 0.001$ ) y Hto-velocidad ( $\rho = -0.326$ ;  $p = 0.001$ ) a expensas de COBE Spectra, donde se objetivan menor porcentaje de pacientes en remisión completa ( $p = 0.049$ ). En el caso de los LNH/LH, la correlación fue positiva y significativa entre las CN-velocidad ( $\rho = 0.341$ ;  $p = 0.005$ ) y Hto-velocidad ( $\rho = 0.303$  ( $p = 0.014$ ), sin existir diferencias significativas en cuánto a flujo de extracción entre ambas patologías.

**Conclusiones:** La utilización de altos flujos de extracción es segura y efectiva garantizando una buena calidad y características del producto. Parece recomendable ajustar los flujos de extracción a la enfermedad de base del paciente pues pueden existir diferencias en las características del producto obtenido.

**PC-187**

**INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL HEPÁTICA EN PACIENTES RECEPTORES DE UN TPH. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Jiménez Lorenzo MJ., Morgades de la Fe M., Torrent Catarineu A., Xicoy Cirici B., Batlle Massana M., Vives Polo S., Moreno Velázquez M., Sancho Cia J.M., Ibarra Fernández G., Oriol Rocafiguera A., Ribera Satusasana J.M., Ferrà Coll C.

Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol Badalona

**Objetivos:** El síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOSH) es una complicación poco frecuente del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), que comporta una tasa de mortalidad elevada. Generalmente aparece en los primeros 20 días posteriores a la infusión de PH, aunque a veces puede aparecer más tarde. Clínicamente cursa con aumento de peso, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa y ascitis o retención de líquidos. Algunos de los factores de riesgo son: TPH previo, hiperferritinemia y tratamiento previo con gentuzumab ozogamicina o inotuzumab ozogamicina, entre otros. El objetivo del estudio fue describir la incidencia, tratamiento y evolución de los pacientes (pts) con SOSH en un centro.

**Pacientes y Métodos:** Entre enero de 2000 y enero de 2017 se realizaron 843 TPH en 777 pts. Se consideró SOSH temprano el que aparecía en los 21 días posteriores al TPH. Para la gradación de gravedad se emplearon los nuevos criterios de la EBMT (Mohty M, et al. BMT 2016).

**Resultados:** Veintinueve pts (3,4%) presentaron SOSH. Sus principales características figuran en la Tabla 1. Presentaban al menos un factor de riesgo 19/27 (70%) y 14/19 (74%) tenían más de uno. Recibieron profi-

laxis de SOSH 5/26 pts (19%) (4 heparina de bajo peso molecular y 1 ácido ursodesoxicólico). La incidencia acumulada de SOSH a los 30 días fue del 3,3% (IC 95%: 2,3%; 4,7%). La mediana de tiempo [extremos] desde el TPH hasta su aparición fue de 8,5 días [0; 29] y la mayoría (24/26 [92%]) fueron de aparición temprana. Cumplían criterios de SOSH grave/muy grave 19/27 pts (70%). En 5/11 pts (45%) la biopsia hepática confirmó el diagnóstico y en 4/10 (40%) el gradiente de presiones fue  $>10$ mmHg. Presentaron fallo multiorgánico 7/27 pts (26%). Recibieron tratamiento para el SOSH 25/27 pts (93%) (defibrotide 17/25 [68%] y tratamiento de soporte [TS] 8/25 [28%]). La mayoría de pts con SOSH grave/muy grave fueron tratados con defibrotide (13/19 [68%] frente a 6/19 [32%] que recibieron TS). Las tasas de respuesta del SOSH fueron de 10/17 (59%) para los tratados con defibrotide y 6/8 (75%) para los que recibieron TS. De los 21 pts con SOSH que recibieron un TPH-alogénico 14 (67%) presentaron EICR aguda, siendo en 3/14 pts (21%) hepática grado 4. El inicio de EICR fue posterior al de SOSH en 11/12 pts (92%). Fallecieron 25/29 pts (86%) y las principales causas fueron: SOSH 9/25 (36%), EICR (con o sin infección) en 7/25 (28%), recaída de la enfermedad hematológica 4/25 (16%), infección 3/25 (12%), fallo de injerto 1/25 (4%) y segunda neoplasia 1/25 (4%). La mediana de supervivencia global (SG) fue de 2 meses (IC 95%: 0; 4,6). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG según el número de factores de riesgo de desarrollo de SOSH ni el grado de gravedad del SOSH.

**Conclusiones:** La incidencia de SOSH en esta serie fue similar a la referida. A pesar de que el SOSH se resolvió en casi el 60% de los pts, la probabilidad de supervivencia de los pts con SOSH fue muy baja.

Financiado por la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias y RD12/0036/0029 del RTICC, Instituto Carlos III, 2014 SGR225(GRE), CERCA Program, Generalitat de Catalunya, España, y por "La Caixa" Foundation RD12/0036/0029 del RTICC-Instituto Carlos III

Tabla 1.

N= 29 (1%)	
<b>Variables demográficas</b>	
Edad al TPH (años)	
Mediana [extremos]	45 [15; 65]
Sexo	
Varón	20 (69)
<b>Diagnóstico</b>	
LA	13 (45)
SLP	7 (25)
SMPc	8 (10)
SMD/AMG	3 (10)
MM	3 (10)
<b>Tratamiento</b>	
Nº líneas previas al TPH	
0-1	16 (55)
$\geq 2$	13 (45)
<b>Estado de la enfermedad al TPH</b>	
RC	13 (45)
RP	6 (23)
En actividad	9 (33)
Fase crónica	1 (3)
<b>Datos del TPH</b>	
TPH previo	
Si	6 (23)
Tipo TPH	
Autólogo	8 (28)
Alogénico	21 (72)
DE	7/21 (33)
DNE	14/21 (67)
Acondicionamiento	
Mieloablatoivo	16/21 (76)
Fuente de progenitores	
Sangre periférica	23 (79)
Incompatibilidad HLA	
No	14/21 (67)
1 mismatch	3/21 (14)
$\geq 2$ mismatch	4/21 (19)

LA: leucemia aguda; SLP: síndrome linfoproliferativo; SMPc: síndrome mieloproliferativo crónico; SMD: síndrome mielodisplásico; AMG: aplasia medular grave; MM: mieloma múltiple; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; DE: donante emparentado; DNE: donante no emparentado.

**PC-188**

**COMPARACIÓN DE DOS ÍNDICES PREDICTIVOS PRE-TRANSPLANTE: PAM ES MEJOR PREDICTOR DE EICR AGUDA Y MORTALIDAD NO RELACIONADA CON RECAÍDA QUE EL HCT-CI**

Zanabili Al Sibai J., González Huerta A.J., Palomo Moraleda M.d.P., Arias Fernández T., Morais Bras L.R., Ávila Idrovo L.F., Castañón Fernández C., Solé Magdalena A., Zambrano Márquez J.W., González Muñoz S., González Rodríguez A.P.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es la única opción curativa de algunos trastornos hematológicos, pero se asocia a menudo con complicaciones importantes como la enfermedad del injerto contra receptor (EICR), recaída y la mortalidad relacionada con el procedimiento. Un enfoque equilibrado riesgo-beneficio de los candidatos es la clave para maximizar las posibilidades de curación manteniendo una calidad de vida aceptable.

**Objetivos:** Comparar la utilidad potencial de dos índices predictivos pretransplant: PAM (pretransplant assessment of mortality; Parimon et al, AIM 2006) y HCT-CI (HCT comorbidity index; Sorror et al, Blood 2005), en nuestra cohorte de pts.



Figura 1.

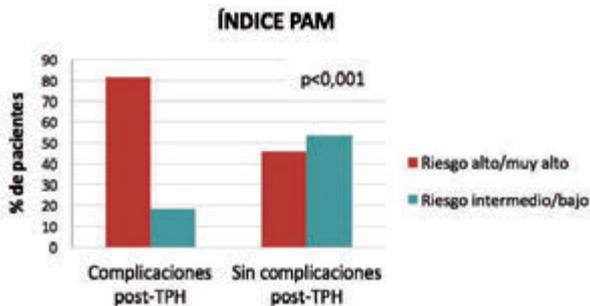


Figura 2.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se analizaron 154 pts, 55,8% varones con una mediana de edad de 51 años (rango: 15-68), quienes se sometieron alo-TPH en nuestro centro entre mayo de 2005 y diciembre de 2014. Las enfermedades basales se muestran en la siguiente Figura 1. Los donantes fueron: 51,9% de hermano HLA idéntico, 45,5% de donantes no emparentado y el resto haploidentico. La fuente de PH fue: sangre periférica (n=86), médula ósea (n=63) y cordón umbilical (n=5). Sólo 43 pts (27,9%) recibieron regímenes AIR. La mediana y máximo de seguimiento fueron 31 y 228 meses, respectivamente.

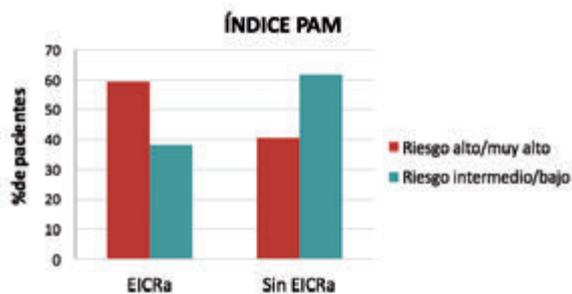


Figura 3.

**Resultados:** El 57,1% de los pacientes presentaron complicaciones post-TPH, siendo los más frecuentes: infecciones (45,5%), nefrototoxicidad (25,3%), hepatotoxicidad (12,3%), toxicidad pulmonar (9,7%) y cardiotoxicidad (3,9%). Ochenta y dos pts del grupo de riesgo alto/muy alto según PAM presentaron complicaciones frente al 46% de pts de riesgo

bajo/intermedio (Figura 2). En cuanto a la EICR, el 41,6% y el 31,2% de los pacientes desarrollaron EICRa (grados II-IV) y EICRc, respectivamente. El 38,1% de los pacientes del riesgo bajo/intermedio según el índice PAM tuvieron un EICRa frente al 59,3% de los pacientes del riesgo alto/muy alto (gráficas 3). La mortalidad no relacionada con recaída (MNR) fue del 26%. Las causas de MNR incluyeron infecciones (45,8%), hemorragia (10%), toxicidad pulmonar (16%), 2ª neoplasia (14,6%), EICR (6,25%), cardiotoxicidad (2%) y toxicidad hepática (2%). El índice PAM estratificó de manera eficaz el riesgo de MNR: 17%, 24,7%, 45,8% y 50% en los grupos de riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto ( $p=0,038$ ). Por otro lado, 44 pts (28,6%) recayeron. Ni PAM ni HCT-CI fueron buenos predictores de recaída. No encontramos buena correlación entre la estratificación según el índice HCT-CI y el riesgo de complicaciones post-TPH, EICR o MNR.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la estratificación basada en el índice PAM proporciona mejor discriminación del riesgo de complicaciones post-TPH, EICRa y MNR que el índice HCT-CI. Ninguno de los índices fue predictores aceptables de recaída. Se necesitan estudios más amplios para confirmar nuestros resultados.

### PC-189

#### SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POST-TRASPLANTE. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

Morello D.<sup>1</sup>, Pastor Galán I.<sup>1</sup>, Pérez A.<sup>1</sup>, Teruel A.I.<sup>1</sup>, Ferrer B.<sup>1</sup>, Navarro B.<sup>1</sup>, Amat P.<sup>1</sup>, Remigia M.J.<sup>1</sup>, Martí E.<sup>1</sup>, Hernández Boluda J.C.<sup>1</sup>, Poch M.<sup>1</sup>, Blanco S.<sup>1</sup>, Segado A.<sup>1</sup>, Ferrández A.<sup>2</sup>, Terol M.J.<sup>1</sup>, Solano C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Clínico Valencia. INCLIVA, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Valencia. INCLIVA

**Introducción:** El Síndrome Linfoproliferativo post-trasplante (SLPT) es una complicación poco frecuente en el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH). Está relacionado con la proliferación de linfocitos B (86%) asociada a la infección por virus de Epstein Barr (VEB) (90%) en el contexto de la inmunosupresión post-TPH. La incidencia depende del tipo de TPH, siendo mayor en el trasplante de órgano sólido. Presenta una incidencia acumulada de 1% a los 10 años. Es más frecuente durante el primer año post-TPH. El VEB está fuertemente asociado a su patogénesis, siendo en ocasiones difícil correlacionar la determinación en plasma de la viremia con las manifestaciones clínicas. Actualmente, se recomienda la monitorización semanal (mediante PCR cuantitativa) al menos durante 3 meses en TPH de alto riesgo. El diagnóstico causal requiere una morfología compatible asociada a la expresión inmunohistoquímica del fragmento EBER del virus en el núcleo de las células tumorales. Una opción terapéutica recomendada es iniciar un tratamiento anticipado con rituximab y/o reducción de la inmunosupresión. En el caso de SLPT establecido, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y la suspensión de la terapia inmunosupresora. La poliquimioterapia se considera segunda línea de tratamiento.

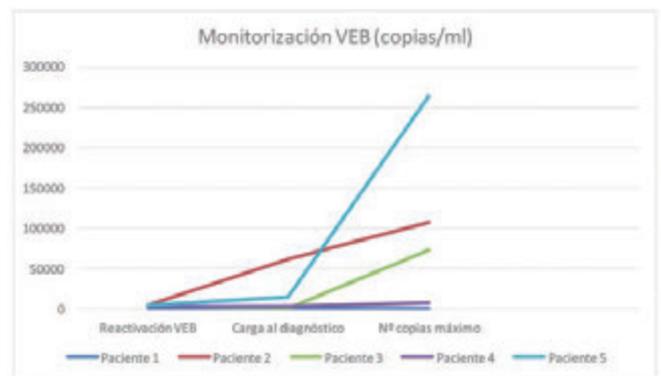


Figura 1. Monitorización copias VEB (PCR plasma copias/mL).

**Material y Métodos:** Sobre el total, 302 trasplantes alogénicos realizados en nuestro centro, desde enero 2007 hasta diciembre 2016, 5 pacientes fueron diagnosticados de SLPT probado que corresponden al 1,66%. En todos ellos se recogieron las características del trasplante, complicaciones inmediatas y las pruebas realizadas en el momento del diagnóstico de SLPT. (Tabla 1). La monitorización y cuantificación del VEB en plasma

se realizó mediante técnica de biología molecular, determinación de ADN por reacción en cadena de polimerasa (PCR).

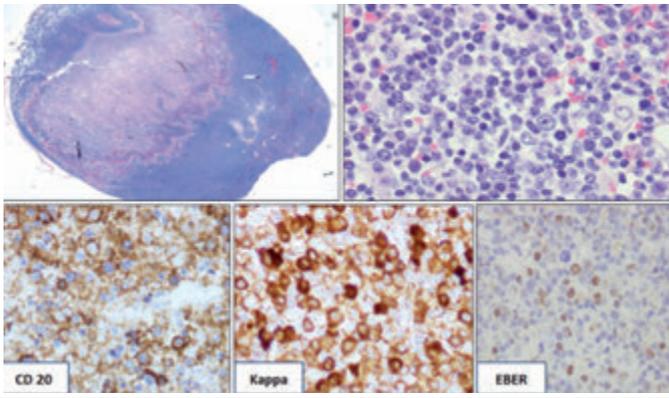


Figura 2. Biopsia diagnóstica de SLPT en paciente 2.

**Resultados:** El diagnóstico más frecuente de la enfermedad de base fue aplasia medular (3/5 pacientes). Distribución de la serie: sexo (V:M 2/3), edad mediana 37 años (32-55), la fuente de progenitores fue sangre periférica (N=1), médula ósea (N=2), sangre de cordón umbilical (N=1), uno de los pacientes fue sometido a dos TPH debido a un fallo de injerto primario. El acondicionamiento fue no mieloablativo en 3/5 pacientes, todos los pacientes recibieron ATG. La mayoría de los pacientes (4/5) en el momento del diagnóstico, presentaban un cuadro poliadenopático y 2/5 pacientes asociaban síntomas B. En todos los pacientes se constató una elevación en el número de copias de VEB previa o concomitante con el diagnóstico de SLPT. El diagnóstico morfológico fue de Síndrome polimórfico en 4 pacientes y monomórfico en uno con una mediana post-TPH de 135 días (69-163). A pesar de las medidas terapéuticas adoptadas, 4/5 pacientes fueron exitus en relación con el SLPT.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
<b>Características TPH</b>					
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad	46	32	32	55	37
Enfermedad de base	Aplasia Medular Sí/VE	AM	Aplasia Medular mixta (B/VE)	Aplasia Medular (B/VE)	Síndrome granulocítico
Línea pre-TPH	3	2	0	3	3
Tipo TPH	TALOG	TSCU	TALOG	TALOG	TSCU T.haplo
Fuente de PH	SP	SCU	MO	MO	SCU SP
Síndrome	DM	CU	Familiar	Familiar	CU Familiar
Serología VEB-D/R	ND/+	ND/+	+/+	+/+	ND/+
Diferencia HLA	5/9	2/6	0/6	0/9	2/6   4/9
Acondicionamiento	No mieloablativo CFM-FLU-ATG	Mieloablativo TT-FLU-BU-ATG	No mieloablativo CFM-FLU-ATG	No mieloablativo CFM-FLU-ATG	TT-FLU-BU-ATG CFM-FLU-ATG
Perfilado ECH	CyA,MTX, Prednisona	CyA,MMF	CyA,MTX	CyA,MTX	CyA, Prednisona, CyA
Presencia ECH agudo	No	ECH GI (-) grado 1	No	No	ECH cutáneo (+++) grado 1
<b>Características SLPT</b>					
Síntomatología B	Si	No	Si	No	No
Adenopatías palpables	Si	Si	Si	No	Si
Afectación extraganglionar	No	NO	No	SNC	No
<b>Características clínicas</b>					
Días post-TPH diagnóstico	69	163	98	137	135
<b>Monitoreo VEB</b>					
Días post-TPH hasta reactivación	60	141	53	131	135
Cifra diagnóstica * - Cifra máxima *	238 / 2.153	61.406 / 106.567	442 / 73.073	3.212 / 7.865	14.146 / 263.872
Días post-TPH hasta cifra máxima	89	177	62	215	158
<b>Tipo Histológico (OMS)</b>					
Anti-EBV, pol-clonal	Si (2)	Si (2)	Si (4)	Si	Si (1)
Poli-OT	No	Si	No	Si	Si
Muerte	Si	Si	No	Si	Si
Causa muerte	Muerte atribuible	Muerte atribuible	NA	Muerte atribuible	Muerte atribuible

\* PCR DNA (copias/mL en plasma)

D/R: donante/receptor, TALOG: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, PH: progenitores hematopoyéticos, TSCU: trasplante de cordón umbilical, T.haplo: trasplante haploide, PHSP: progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, ND: no disponible, CFM: ciclofosfamida, FLU: fludarabina, TT: Tiotepa, CyA: ciclosporina, MTX: metotrexate, MMF: Micofenolato, MO: médula ósea, SNC: sistema nervioso central, QT: quimioterapia, NA: no aplicable.

**Conclusiones:** La variabilidad clínica y patológica del SLPT, complica la capacidad para analizar esta enfermedad, identificar sus factores de riesgo así como establecer unas recomendaciones generales de tratamiento. A pesar del desarrollo de intervenciones tempranas, como el tra-

tamiento anticipado con rituximab o la reducción de la inmunosupresión, la supervivencia a largo plazo en pacientes con SLPT es subóptima. Se necesitan mejoras en la estratificación de riesgos, ventajas en el diagnóstico y opciones de tratamientos alternativos para mejorar la morbilidad y mortalidad.

**PC-190**

**UTILIDAD DE LOS ANÁLOGOS DE LA TROMBOPOYETINA EN EL MANEJO DE LA TROMBOCITOPENIA PERSISTENTE TRAS EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Bosch Vilaseca A.<sup>1</sup>, García Cadena I.<sup>1</sup>, Roldán E.<sup>2</sup>, Novelli S.<sup>1</sup>, Martino R.<sup>1</sup>, Barba P.<sup>2</sup>, Esquirol A.<sup>1</sup>, Orti G.<sup>2</sup>, Valcárcel D.<sup>2</sup>, Sierra J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>2</sup>Hospital de la Vall d'Hebron

La trombocitopenia persistente es una complicación frecuente y clínicamente relevante tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyético (aloTPH). Los análogos de la trombopoyetina (aTPO) se han mostrado eficaces para aumentar la cifra de plaquetas y reducir los requerimientos transfusionales en otras situaciones clínicas, pero la experiencia es limitada en el ámbito del aloTPH. Este estudio retrospectivo evalúa su uso en 18 pacientes adultos receptores de aloTPH tratados con aTPO por una trombocitopenia clínicamente relevante. Se recogieron de forma retrospectiva los datos de todos aquellos pacientes tratados con aTPO por una trombocitopenia persistente y grave (<20.000/μL) o moderada con clínica hemorrágica asociada entre agosto de 2009 y mayo de 2017, en dos centros hospitalarios de tercer nivel. Las características basales de los pacientes están en la *tabla 1*.

Tabla 1.

Paciente	Edad	Género	Enfermedad de base	Características del aloTPH	Indicación de aTPO	Respuesta a aTPO
1	66	F	MN	SP/DM	FRRP	No
2	46	M	LAC	MO/DM/MA	FRRP	No
3	36	F	DIC	MO/DM	FRRP	No
4	48	F	MM	SP/Hermano idéntico	FRRP	No
5	57	F	DM	SP/DM	FRRP	Si
6	44	F	DM	SP/Hermano idéntico	FRRP	No
7	42	F	UA	SP/Haplo	FRRP	Si
8	22	M	UA	SP/Haplo	FRRP	Si
9	64	M	UMA	SP/DM/MA	FRRP	Si
10	37	F	UMA	SP/Haplo	FRRP	Si
11	38	F	UMA	SP/Haplo	FRRP	Si
12	54	M	UMA	SCU/DM/MA	FRRP	Si
13	74	M	UMA	SP/DM	FRRP	Si
14	57	M	UMH	SP/DM/MA	FRRP	Si
15	38	F	UMH	SP/DM/MA	FRRP	Si
16	63	M	UMH	SP/Hermano idéntico	FRRP	No
17	30	F	UH	SP/DM/MA	FRRP	Si
18	22	F	UH	SP/DM/MA	FRRP	Si

Tabla 1. Características de los pacientes. F: Femenino, M: masculino, MN: mieloma múltiple, LAC: Leucemia aguda linfoide crónica, MM: mieloma múltiple, MO: médula ósea, MA: médula aósea, DM: síndrome de mielodisplasia, SP: sangre periférica, PH: progenitores hematopoyéticos, PHSP: progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, ND: no disponible, CFM: ciclofosfamida, FLU: fludarabina, TT: Tiotepa, CyA: ciclosporina, MTX: metotrexate, MMF: Micofenolato, MO: médula ósea, SNC: sistema nervioso central, QT: quimioterapia, NA: no aplicable.

Se diferenció entre aquellos casos con fallo primario de recuperación plaquetaria (FRRP; n=5, 28%) y aquellos con fallo secundario (FSRP), que incluía pacientes que alcanzaron cifras >50.000/μL sin transfusiones ≥7 días consecutivos con posterior disminución a <20.000/μL o requerimientos transfusionales (n=13, 72%). De éstos, la causa atribuible al FSRP fue la coexistencia de EICH y/o infección en 9 casos (69%), y PTI-like en 4 (31%). Todos los pacientes incluidos requerían inicialmente transfusiones de plaquetas (entre 1-5 veces/semana) y 10 de ellos (55%) tuvieron al menos un episodio hemorrágico relevante previo al inicio del aTPO. La mediana de inicio del tratamiento fue de 164 días post-aloTPH (rango 65-1041). Se usó romiplostim en 16 casos (89%), dosis mediana al inicio de 2μg/kg/semana (rango 1-5μg/kg) y diana de 4μg/kg/semana (rango 1-10μg/kg). Eltrombopag se utilizó en dos casos (11%) con una

dosis inicial de 50 mg/día y final de 100 y 150mg/día. Doce de los 18 pacientes (67%) respondieron (respuesta definida como recuento plaquetario  $\geq 30.000/\mu\text{L}$  mantenido  $>7$  días consecutivos sin soporte transfusional). La incidencia acumulada de recuperación plaquetaria  $\geq 30.000/\mu\text{L}$  y  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  a los 180 días fue del 66.7% (IC 95%: 44.5-88.9%) y del 51.4% (IC 95%: 27.2-75.6%); con recuentos alcanzados a una mediana de 31 y 127 días desde el inicio del aTPO. Seis de los 10 pacientes (60%) con sangrado previo, respondieron a aTPO y 5 de ellos no presentaron nuevos eventos hemorrágicos. Con una mediana de seguimiento de 352 días desde el inicio del aTPO, 3 de los 12 respondedores siguen con aTPO (25%), mientras que en 6 (50%) se pudo suspender el fármaco sin recurrencia de trombocitopenia. Un paciente perdió la respuesta tras 5 meses al desarrollar una microangiopatía trombótica asociada a EICR. De los 2 casos restantes, uno presentó recaída de la enfermedad de base y en el otro se suspendió el tratamiento por empeoramiento clínico secundario a una encefalitis. Entre los 6 no-respondedores, 1 sufrió recaída de su leucemia intra-tratamiento, en otro se cambió de romiplostim a eltrombopag sin éxito y el resto presentaban infecciones graves al inicio del aTPO (2 cistitis hemorrágicas y 1 colitis por CMV) o sangrado incontrolable secundario a EICR digestiva. Sólo 2 pacientes mostraron efectos adversos (toxicidad hepática grado 3 y fatiga grado 3), que en ningún caso fueron motivo de suspensión del fármaco. En seis (33%) se realizó una biopsia medular posterior al inicio del aTPO que en ningún caso objetivó aumento de fibrosis, incluyendo el paciente con mielofibrosis como enfermedad subyacente. Seis pacientes presentaban EICR activa al inicio del aTPO y ninguno mostró rebrotes. Los aTPO parecen ser seguros y efectivos para el manejo de las trombocitopenias clínicamente relevantes post-aloTPH. Son necesarios más estudios que identifiquen variables clínicas y analíticas para predecir la respuesta a esta nueva terapia.

**PC-191**

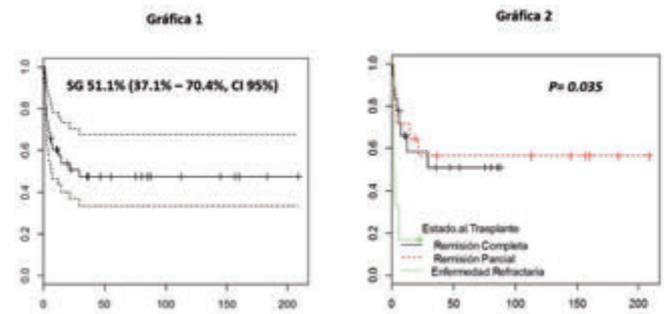
**TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LINFOMAS NO HODGKIN: FACTORES QUE INFLUYEN EN NUESTROS RESULTADOS**

Saldaña M.R., Madrigal Toscano M<sup>D</sup>., Ordoñez Vahi S., Salamanca Cuenca A., Ramírez Sánchez M<sup>J</sup>., Berrueto Salazar M<sup>J</sup>., Martín Chacón E., Rubio Sánchez V., Garzón López S.

Hospital de Jerez

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es actualmente una de las escasas terapias curativas en pacientes afectos de Linfomas No Hodgkin (LNH) refractarios a quimioterapia o en recaída. Los factores que pueden influir en la supervivencia global y resultados de este tipo de procedimiento son numerosos, motivo por el cual creemos necesario analizar nuestra experiencia con el fin de ayudarnos a seleccionar el momento y el paciente mas apropiado.

**Pacientes y Métodos:** Análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de LNH que recibieron un TPH Alogénico en nuestro Hospital desde Marzo de 2003 hasta Mayo de 2017. El análisis estadístico se hizo usando el R Commander.



**Figura 1. Curvas de Supervivencia. Supervivencia global (SG): 51.1% (37.1% – 70.4%, CI 95%).**

**Resultados:** Durante el periodo analizado 38 pacientes afectos de LNH se sometieron a alo-TPH en nuestro centro. Las características quedan recogidas en la tabla 1. La media de edad al trasplante fue de 50 años (rango 20-68 años). Los linfomas indolentes suponían el 26.31% de los pacientes (n=10) y los agresivos el 73.7% (n=18). Dentro de los Linfomas agresivos 7 eran LNH-T (18.42% del total). 27 pacientes habían reci-

bido Rituximab previamente (71% del total) y 30 (78.94%) un Auto TPH. La mediana de líneas de tratamiento previas fue 3 (rango 1-7). La mayoría de los pacientes entraron al TPH en RC (47.36%) o RP (36.84%) pero 6 (15.78%) tenían enfermedad refractaria en el momento del TPH. Con una mediana de seguimiento tras el TPH alogénico de 29.3 meses (0.4 -210 meses), la SG es del 51.1% (37.1%-70.4%, CI 95%) (Figura 1). En el análisis univariante (tabla 2) vemos como el estado de la enfermedad al TPH influye claramente en la SG (Figura 2). De los 6 pacientes que llegaron al TPH en refractariedad sólo 1 continúa vivo y en RC (22 meses post-TPH, tratándose éste de un TPH secuencial con clofarabina previa). Aunque la supervivencia es claramente mejor en pacientes jóvenes, con LNH de histología indolente y con menos de 3 líneas de tratamiento previas, estas diferencias no alcanzan significación estadística en nuestro estudio. De los 38 pacientes, 19 pacientes que siguen vivos; 2 de ellos recayeron post-trasplante pero alcanzaron de nuevo RC tras tratamiento de rescate (radioterapia, ILD, Rituximab). Otros 19 pacientes fallecieron: 16 por complicaciones relacionadas con el procedimiento (sobre todo infecciones pulmonares) y 3 por recaída del linfoma.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Variable	N	%
<b>Sexo</b>		
• Varón	23	60.53%
• Mujer	15	39.47
<b>Edad al diagnóstico (mediana)</b>	50 años (20-68)	
<b>Diagnóstico</b>		
• LNH Linfocítico/LLC	2	5.26%
• LNH Folicular	8	21.05%
• LNH de células del manto	7	18.42%
• LDCG-B	14	36.84%
• LNH células T	7	18.42%
<b>Líneas de QT previas</b>	3 (rango 1-7)	
• <3	13	34.21%
• ≥3	25	65.78%
<b>Auto-TPH previo</b>	30	78.94%
<b>Respuesta previa al TPH</b>		
• RC	18	47.36%
• RP	14	36.84%
• Enfermedad progresiva	6	15.78%
<b>Intervalo desde el Diagnóstico al TPH (mediana)</b>	37.4 meses (5.7-183.3)	
<b>Acondicionamiento</b>		
• Mieloablatoivo	2	5.26%
• A/R	36	94.74%
<b>Compatibilidad HLA</b>		
• HLA idéntico	31	81.58%
• Mismatch (1 o 2 dif HLA)	4	10.52%
• Haploidéntico	3	7.89%
<b>Donante</b>		
• Relacionado	30	21.05%
• DNE	8	78.95%
<b>Fuente de PH</b>		
• SP	37	97.37%
• MO	1	2.63%
<b>Rituximab previo</b>		
• Si	27	71.05%
• No	11	28.95%

**Tabla 2.**

Variable	Mediana de seguimiento (29.3 meses)	P (log-rank)
<b>Sexo</b>		
• Varón	46.7%	0.897
• Mujer	56.5%	
<b>Edad al TPH</b>		
• <60 años	54.4%	0.583
• ≥60 años	28.6%	
<b>Diagnóstico</b>		
• Agresivo	50%	0.404
• Indolente	57.1%	
<b>Líneas de QT previas</b>		
• <3	59.3% (37-95.1)	0.626
• ≥3	46.9% (30.7-71.7)	
<b>Auto-TPH previo</b>		
• Si	55.1% (39.5-76.9)	0.171
• No	37.5% (15.3-91.7)	
<b>Respuesta previa al TPH</b>		
• RC	58.5%	0.0358
• RP	56.2%	
• E. Refractaria	16.7%	

**Conclusiones:** En nuestra serie la mitad de los pacientes con LNH recaída-refractarios se rescatan con el Alo-TPH, y aunque podemos extra- pular que los factores que ejercen influencia en la supervivencia son la edad del paciente, el grado de agresividad de la enfermedad, el número de líneas previas de tratamiento, el que mayor influencia ejerce y el único con carácter estadísticamente significativo es el estado de la enfermedad al trasplante.

**PC-192**

**RECONSTITUCIÓN INMUNE Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES TRATADOS CON TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS A PARTIR DE FAMILIAR HAPLOIDÉNTICO CON CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO**

Pérez A.<sup>1</sup>, Amat P.<sup>1</sup>, Piñana J.L.<sup>2</sup>, Hernández Boluda J.C., Poch M., Calabuig M., Remigia M.J., Goterris R., Gómez M., Ferrer B., Navarro B., Martí E., Teruel A.I., Terol M.J., Tormo M., Solano C.

<sup>1</sup>Autoras que han contribuido por igual en la realización del trabajo. Servicio Hematología Hospital Clínico Universitario, INCLIVA. Valencia, <sup>2</sup>Servicio Hematología Hospital La Fe. Valencia

**Introducción:** Los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) experimentan un período prolongado de inmunodeficiencia celular y humoral asociado a un riesgo elevado de infecciones, con alta morbi-mortalidad. La actividad en Alo-TPH a partir de familiares haploidénticos (Alo-TPH-H) se ha incrementado significativamente en los últimos años. El objetivo del estudio ha sido describir los resultados del Alo-TPH-H en nuestro centro, con particular interés en el seguimiento de la recuperación inmune y la prevalencia de infecciones significativas (requirieron ingreso) en el primer año posttrasplante.

**Tabla 1 y 2.**

Tabla 1. Características pacientes N=42	
Sexo varón, N(%)	29 (69)
Edad *	54 (18-70)
Índice Serrini, N(%)	II 23 (55) III 19 (45)
Donante pariente(s), N(%)	Padre 4 (10) Hija 10 (24) Madre 4 (10) Hermano 11 (26) Hermana 9 (21)
Donante mujer/rescator varón	12 (29)
Enfermedad de base, N(%)	LMH 11 (26) LAL 2 (5) LI 11 (26) MNP 2 (5) LAM 8 (19) LLC 2 (5) MDS 5 (12) Leucemia 1 (2)
Respuesta pre-TPH hematológico, N(%)	RC 22 (52) RC dMR pos 3 (7) RP 7 (17) TC/RC 10 (24)
TPH previo, N(%)	21 (50)
Tipo TPH previo, N(%)	TALD 16 (38) TALOD 6 (14)
Esquema acondicionamiento, N(%)	CRF 32 (76) TRF 7 (17) SIC/CRF/AL 3 (7)
Pre-lasas VCB, N(%)	MMP-Ey6 84 (20) TACROLIMUS 7 (17) SARIC/MS/MSI 1 (2)
CD34+ x 10 <sup>6</sup> /kg *	5,97 (2,69-20,20)
CD34+ 10 <sup>6</sup> /kg *	23,66 (9,21-54,41)
Tabla 2. Evaluación y complicaciones, seguimiento días * 481 (30-848)	
Chv donante/receptor, N(%)	n/a 26 (62) / n/a 5 (12) n/a 8 (19) / n/a 3 (7)
Fallo injerto, N(%)	5 (12)
EICH agudo, N(%)	21 (50)
Grada EICH agudo, N(%)	G-I 2 (5) G-II 4 (10) G-III 18 (43) G-IV 2 (5)
EICH agudo, días *	43 (10-173)
EICH crónico, N(%)	5 (12)
Tipo EICH crónica, N(%)	leve 3 (6) Moderado 2 (5) Grave 2 (5)
EICH crónico, días *	182 (20-282)
CIEH hemorrágica, N(%)	14 (33)
Reactivación CMV, N(%)	21 (50)
Reactivación CMV, días *	48 (12-243)
Reactivación VZV, N(%)	15 (36)
Reactivación VZV, días *	141 (35-448)
Ingreso Hospitalario por fiebre >38,0 días post-TPH, N(%)	18 (43)
Ingreso Hospitalario por fiebre >38,0-90 días post-TPH, N(%)	7 (17)
Ingreso Hospitalario por fiebre >38,0-120 días post-TPH, N(%)	6 (14)
Ingreso Hospitalario por fiebre >38,0 más allá de 120 días post-TPH, N(%)	11 (26)
Resolución	10 (24)
Tiempo hasta la recaída *	116 (31-427)
Estado última visita, N(%)	RC 26(62) PE/EE 9(21) RP 1 (2) NA 6 (14)
Enfite, N(%)	21 (50)
Causa enfite, N(%)	PI 9 (21) MFI 10 (24) LCH 1 (2) NA 21 (50)

\* Mediana (rang). RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, PE: enfermedad estable, EE: progresión de enfermedad, CMV: citomegalovirus, leucemia, leucemia, TRF: trasplante, leucemia, leucemia, NA: no aplicable por mortalidad < 48 días post-TPH, MFI: mortalidad relacionada con el injerto.

**Material y Métodos:** Se incluyeron los pacientes que habían recibido Alo-TPH-H desde diciembre 2012 hasta enero 2017. El estudio de reconstitución inmune en el tiempo se realizó mediante la cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) y la determinación de subpoblaciones linfocitarias por técnicas de citometría de flujo (BD FACSCANTO II, y análisis por software Infinicyt™) en los días +30, +60, +90, +120 y +365 posteriores al Alo-TPH-H.

**Resultados:** Se incluyeron 42 pacientes sometidos a Alo-TPH-H, con una mediana de edad de 54 años (18-70). Las características clínicas se resumen en la tabla 1. Todos los pacientes recibieron ciclofosfamida posttrasplante y la fuente de progenitores fue sangre periférica. Se alcanzó injerto hematopoyético (N<sub>2</sub>0,5x10<sup>9</sup>/L) en el 93% de los pacientes, con una mediana de 19 días (11-34). Del total de pacientes, el 50% presentaron EICHa II-IV (N=19) y el 21%, EICHc. El 24% de los pacientes presentaron recaída de la enfermedad de base, y un 50% del total fueron exitos (6 pacientes en los primeros 60 días después de Alo-TPH-H) (Tabla

2). Tras una mediana de seguimiento de 36 meses (0,3-141), la supervivencia global fue del 50%. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la recuperación de la inmunidad celular en los pacientes con Alo-TPH-H respecto al grupo control histórico. Un 52% de los pacientes presentaron reactivación CMV y un 36% de VEB (5 pacientes recibieron anti-CD20), con una mediana de días de aparición de 44 y 141 respectivamente. En cuanto al desarrollo de infecciones significativas, la proporción de pacientes en los periodos 0-60, 60-90, 90-120 y 120-365 fue: 43%, 17%, 14% y 41%, respectivamente. La documentación durante el ingreso del episodio fue infección clínica durante los periodos 0-60 (47%), 60-90 (43%) y 120-365 (47%), y documentación microbiológica con bacteriemia en el periodo 90-120 (50%). No se ha objetivado asociación estadística entre el grado de recuperación de poblaciones linfocitarias y el desarrollo de infecciones significativas. La dosificación de IgG sérica en el día +365 mostró asociación con la reactivación de VEB (p=0,02). En la determinación de IgG en el día +365, 5/23 pacientes presentaron una cifra de IgG >1500mg/dL policlonal, sin repercusión clínica.

**Tabla 3.**

	Inmunoglobulinas (mg/dL)*				
	+30 N=30	+60 N=30	+90 N=27	+120 N=30	+365 N=23
IgG	654 (140-360)	491 (180-1328)	516 (243-869)	574 (197-1312)	1003 (309-3598)
IgM	19 (11-105)	15 (1-1241)	21 (6-111)	54 (6-183)	90 (8-434)
IgA	63 (6-219)	33 (7-193)	38 (3-205)	36 (5-218)	55 (16-252)
Poblaciones linfocitarias (valores absolutos x10 <sup>9</sup> /L) **					
	+30 N=12	+60 N=5	+90 N=5	+120 N=17	+365 N=17
CD3	0,22 (0,32)	0,28 (0,22)	0,63 (0,4)	1,01 (0,89)	1,84 (1,14)
CD4	0,05 (0,052)	0,12 (0,11)	0,16 (0,13)	0,26 (0,15)	0,4 (0,20)
CD8	0,15 (0,29)	0,17 (0,20)	0,45 (0,31)	0,78 (0,78)	1,37 (1,01)
CD19	0,001 (0,003)	0,03 (0,045)	0,04 (0,85)	0,09 (0,12)	0,23 (0,23)
CD56	0,20 (0,16)	0,16 (0,10)	0,58 (0,84)	0,19 (0,15)	0,34 (0,27)

\* Mediana (rang)  
\*\* Medias (desviación estándar)

**Conclusiones:** El Alo-TPH-H con ciclofosfamida posttrasplante es una alternativa factible y segura en aquellos pacientes sin donante HLA idéntico. No se han observado diferencias significativas en el grado y ritmo de recuperación inmune respecto al observado en Alo-TPH familiar HLA idéntico. La frecuencia de infecciones significativas y otros eventos posttrasplante es similar al observado en modalidades de Alo-TPH convencional.

**PC-193**

**FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE SÍNDROME DEL IMPLANTE**

Ávila Idrovo L.F, González Rodríguez A.P., González Huerta A.J., Palomo Moraleda P., Zanabali Al sabei J., Solé Magdalena A., Morais Bras L.R., Arias Fernández T., Castañón Fernández C., Zambrano Marquez J.W., González Muñoz S., Tevar García Menendez F. Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** El síndrome del implante (SI) es una complicación precoz del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), de elevada relevancia. La mayoría de los casos son leves y se resuelven espontáneamente o precisan corticoides. Generalmente se produce en los días cercanos al injerto de neutrófilos y se atribuye a la descarga de citoquinas súbita asociada con el prendimiento de los progenitores trasplantados. Los factores de riesgo para el SI dependen de las características propias de los pacientes, regímenes de acondicionamiento y tratamientos previos entre otros.

**Objetivos:** Determinar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de SI en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea en los últimos tres años.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo entre enero de 2013 y noviembre de 2016, se analizaron variables como características clínicas, infiltrados pulmonares, CD34, días de G-CSF; incremento de neutrófilos el día del injerto, aumento de transaminasas, PCR y PCT. Analizamos en paralelo con 19 controles pareados de la misma edad, sexo, diagnóstico y acondicionamiento. (Tabla 1).

**Resultados:** Analizamos 19 pacientes con SI (8% del total de trasplantes autólogos), 68% eran mujeres. La enfermedad más frecuente fue el mieloma (42%). Los regímenes de acondicionamiento fueron BEAM (52%) y Melfalan 200 (42%). Todos los pacientes presentaban fiebre, rash (79%), síntomas respiratorios (37%), infiltrados pulmonares (16%) y síntomas digestivos (9%). Al compararlos con los controles se encontró di-

ferencia significativa en el porcentaje de aumento de peso, aumento de transaminasas y con el número de CD34 infundidas, en nuestra serie se encontró una correlación inversa con el número de CD34 probablemente debido al pequeño número de la muestra. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los días de terapia con G-CSF, el incremento de neutrófilos el día del injerto. Ni el aumento de PCR ni PCT fueron útiles para el diagnóstico (Tabla 2).

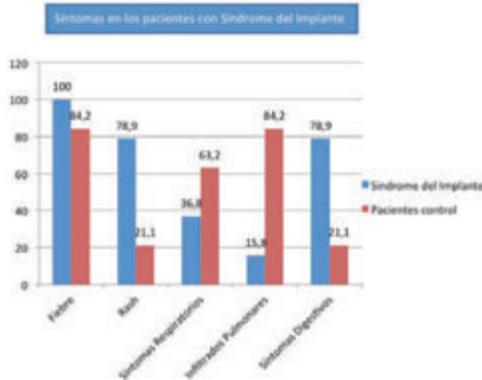


Figura 1.

Tabla 1. Características Síndrome del Implante.

Variable	Mediana	Rango
Edad (años)	59	(39-73)
Día del injerto	12	(11-23)
PMN: día antes del diagnóstico (x10 <sup>9</sup> /L)	300	(0-900)
PMN: día del diagnóstico (x10 <sup>9</sup> /L)	860	(10-2610)
PMN: día después del diagnóstico(x10 <sup>9</sup> /L)	2790	(220-10680)
Día de aparición de los síntomas	12	(8-17)
Días de terapia con G-CSF	7	(4-18)
Incremento TGO diagnóstico SI respecto a basal (%)	1,81	(0,11-15)
Incremento TGP diagnóstico SI respecto a basal (%)	1,81	(0-17,25)
Ganancia de peso (%)	8	(3-22)
CD 34 (nº CD34x10 <sup>-6</sup> /Kg)	2.49	(1,9-7,7)

Tabla 2. Comparación de parámetros clínicos y analíticos entre pacientes y control.

Características	Pacientes con Síndrome del Implante		Control		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Día del injerto	12	(11-23)	12	(10-15)	0,085
CD 34 (nº CD34x10 <sup>-6</sup> /Kg)	2,65	(1,90-7,22)	3,4	(2,03-10,40)	0,043
Día de aparición de la fiebre	12	(9-17)	7	(5-13)	0,0001
Terapia con G-CSF (días)	7	(4-18)	8	(5-11)	0,075
Ganancia de peso (%)	7,5	(3-17)	6	(2-14)	0,007
Incremento de TGO máxima (diagnóstico SI)	49,5	(16-272)	29	(8-70)	0,0001
Incremento de TGP máxima (diagnóstico SI)	66,5	(10-436)	43	(8-70)	0,001
PCR (mg/dl)	9,4	(0,20-25,40)	13,3	(2,20-27)	0,851
PCT (ng/ml)	0,62	(0,10-9,10)	0,45	(0,12-0,77)	0,251
PMN: Día antes del injerto (x10 <sup>9</sup> /L)	0,240	(0,11-0,46)	0,150	(0,30-0,43)	0,75
PMN: Día del injerto (x10 <sup>9</sup> /L)	0,780	(0,520-2,790)	0,940	(0,520-2580)	0,181
PMN: Día después del injerto (x10 <sup>9</sup> /L)	1,720	(0,790-7980)	3,280	(1,1-8)	0,096

Conclusiones: Necesitamos realizar más estudios para continuar caracterizando los factores de riesgo y los mecanismos subyacentes del SI, de

tal forma que podamos aplicar un método más uniforme para diagnosticar esta complicación y establecer estrategias profilácticas y terapéuticas tempranas y adecuadas.

Referencias

CK Lee *et al.* Engraftment Syndrome after Autologous Stem Cell Transplantation: An Update Unifying the Definition and Management Approach, *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015) 2061e2068.  
 C Lee *et al.* Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplantation* (2001) 27, 893-898.  
 Park Meerim *et al.* Pre-Engraftment Syndrome after Unrelated Cord Blood Transplantation: A Predictor of Engraftment and Acute Graft-versus-Host Disease, *Biol Blood Marrow Transplant* 19 (2013) 640e646.  
 Bone Marrow Transplantation, Post-autologous hematopoietic SCT engraftment syndrome: a single center experience, *Bone Marrow Transplantation* (2012) 47, 456-457.

PC-194

ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD ASOCIADA AL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON ALTAS DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DE ALTO RIESGO, EXPERIENCIA DE NUESTRA SERIE

Viedma J., Sáez Perdomo M.N., Perera M., Suárez A., López J., Rodríguez Medina C., Guerra L., Gómez Casares M.T., Luzardo H., Molero T., Jiménez S.

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín

Introducción: El TPH alogénico es un procedimiento habitual en el tratamiento de las neoplasias hematológicas y aunque la posibilidad de encontrar un donante HLA idéntico emparentado o no, supera el 95% la incorporación del TPH haploidéntico (Haplo-TPH) ofrece la oportunidad rápida y casi universal de encontrar un donante al resto de pacientes o realizarlo de forma urgente. Nuestro objetivo fue analizar la mortalidad de nuestra serie de Haplo-TPH e identificar factores asociados a la misma.

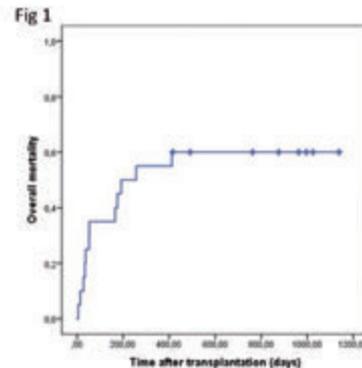


Figura 1.

Métodos: Se recogieron los datos de los pacientes que recibieron Haplo-TPH entre 2013 y 2016. Todos se acondicionaron según el protocolo Haplo-Hopkins, utilizándose altas dosis de Cy (50mg/kg) post-TPH como profilaxis de la EICH. Todos los pacientes fueron estratificados según los índices pronósticos de comorbilidad DRI, ECOG, Sorror y EBMT, correlacionando el estado físico y la situación de la enfermedad pretrasplante con la mortalidad (MG y MRT). El análisis se realizó con SPSS V.23 y por el test de Kaplan Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Realizamos 20 Haplo-TPH, 10 hombres y 8 mujeres con una media de edad de 40 (rango 16-64). Diagnósticos: LMA (10), LLA (1), EH (5), NHL (3), AM (1). El 45% estaba en remisión, 50% en enfermedad refractaria y 5% en primera línea. De los 20 pacientes de nuestra serie, 12 murieron post-trasplante (MG del 60%). El 15% de los pacientes falleció al mes (m), 35% a los 3 m, 45% a los 6 m, 55% al año y 60% a los 2 y 3 años (Fig1). Analizando la MG según el ECOG y el Sorror encontramos diferencias estadísticamente significativas con una p=0.028 y p=0.016 respectivamente (fig2). En un análisis pareado de la MG, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DRI bajo-alto (p=0.01), intermedio-alto (p=0.01), ECOG 0-1 (p=0.046) y Sorror 0-5 (p=0.003). El análisis multivariante demostró que el ECOG 2 vs 0 (p=0.013, HR=46.59), Sorror2-3 vs 0-1 (p=0.041, HR=19.55) y Sorror 4-5 vs 0-1 (p=0.005, HR=282.48) están significativamente relaciona-

dos con una mayor mortalidad. 12 pacientes fallecieron: 5 por infección (41.67%), 3 por progresión de su enfermedad (25%), 1 por recaída (8.33%) y 3 por otras causas (25%). De las 12 muertes, en 6 pacientes se relacionó con el procedimiento (MRT) (50%), el 10.5% en el primer mes, el 31.6% a los 3m, 6m, 1, 2 y 3 años. Analizando la MRT según los índices sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas con el ECOG (p=0.038) (Fig3). En el análisis pareado se evidenciaron diferencias significativas entre ECOG 1-2 (p=0.018) y EBMT 1-5 (p=0.046), siendo marginalmente significativa para el Sorror 0-1, 0-2 y 0-5 (p=0.052). En el análisis multivariante no encontramos una correlación estadísticamente significativa para la MRT.

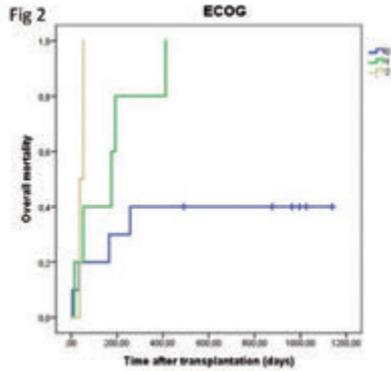


Figura 2.

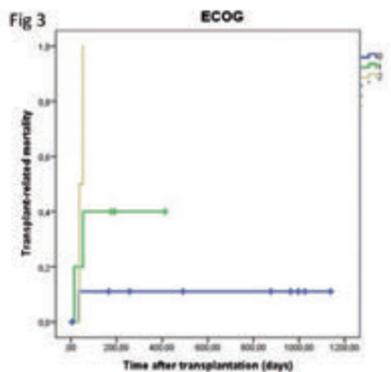


Figura 3.

**Conclusiones:** A pesar de que los índices Sorror, EBMT y DRI están ampliamente validados y se utilizan habitualmente para establecer el riesgo de los pacientes que van a someterse a un TPH, en nuestra experiencia las comorbilidades asociadas al paciente (ECOG) y no a la enfermedad permite establecer una clara relación con la MG en nuestra serie de haplo-TPH.

**PC-195**

**INFECCIÓN POR VIRUS HERPES HUMANO 6 TRAS TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Díaz Aizpún C.L., Benitez Hidalgo O., Márquez G., Barrios García M., Cuesta Casas M.A., Heiniger Mazo A.I.

Hospital Regional Universitario de Málaga

**Introducción:** Las infecciones virales son una importante causa de morbi/mortalidad en los pacientes con enfermedades hematológicas, siendo los virus de la familia Herpesvirus los más frecuentes. El virus herpes humano 6 (VHH6) es un betaherpesvirus, cuya primoinfección suele ser en la infancia de manera paucisintomática, persistiendo posteriormente latente en la población general. La reactivación en inmunocomprometidos es variable, oscilando del 35-72%, con formas de presentación diversas: neumonitis, exantema cutáneo, alteraciones intestinales, retraso o supresión del injerto, encefalitis. Esta última con una incidencia 0.96 -11.6%, más elevada en el caso de TPH SCU (4.9-21.4%). A diferencia de lo que ocurre con otros virus de la familia Her-

pesviridae tales como CMV o VEB, no existen recomendaciones para la profilaxis de VHH6 debido a su baja incidencia.

**Objetivos:** Describir la epidemiología, incidencia, espectro clínico, diagnóstico y tratamiento de la infección por VHH6 en una cohorte de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en nuestro centro.

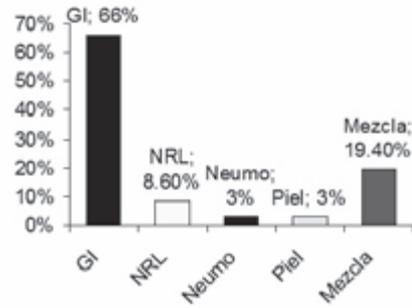


Figura 1. Manifestaciones clínicas.

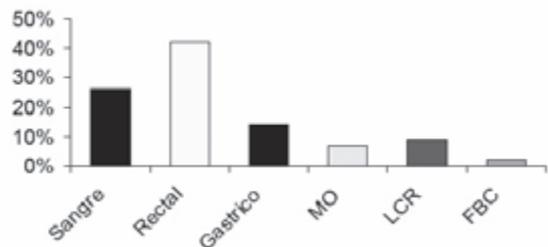


Figura 2. PCR positiva a VHH6 según localización.

**Material y Método:** Estudio descriptivo de corte transversal en el que se analizan 38 pacientes sometidos a TPH en nuestro centro con infección por VHH6 en el periodo comprendido entre Abril de 2011 y Mayo de 2017. El diagnóstico se realizó por PCR multiplex de las muestras biológicas correspondientes.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características	Número	Porcentaje
Edad, años		
Mediana (rango)	46 (1-69)	
Sexo		
Masculino	20	52.6
Femenino	18	47.4
Patología de base		
LMA	13	34
LLA	7	18.5
SMD	8	21
SLP	6	16
Otros	4	10.5
Status preTPH		
RC	23	65.7
RP	8	22.9
En progresión	4	11.4
Perdidos	3	

**Resultados:** Entre Abril 2011 y Mayo 2017, se realizaron un total de 641 trasplantes, de los cuales 38 pacientes (5.92%) presentaron reactivación del VHH6, con las características descritas en la tabla 1. El 97% de los pacientes había recibido un trasplante alogénico (15.5% de SCU, 46.5% haploidénticos, 5.2% con una diferencia y el resto idénticos familiares o de donante no emparentado (DNE). El 58% recibió un acondicionamiento mieloablativo y un 80% de los pacientes desarrolló Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH). La profilaxis antiviral recibida fue aciclovir en el 71% de los casos, recibiendo los restantes ganciclovir, foscarnet o valganciclovir. El 70% de los pacientes presentaron los síntomas en los primeros 100 días post trasplante, con manifestaciones clínicas y diagnóstico descritos en los gráficos 1 y 2. El 57% de los pacientes recibió como tratamiento valganciclovir/ganciclovir, 12% aciclovir, 11% foscarnet y 20% combinaciones diferentes de estos fáрма-

cos. De los 26 pacientes que completaron el tratamiento el 20% presentó recidiva de la infección. El 22% de los pacientes falleció durante el episodio, no pudiéndose atribuir en ningún caso este desenlace a la infección por VHH6.

**Conclusiones:** 1-La incidencia de VHH6 en pacientes sometidos a TPH en nuestra serie es baja igual que la descrita en la literatura. 2-La mayoría de las infecciones ocurren en los primeros 100 días postrasplante siendo la presentación gastrointestinal la más frecuente. 3-Aunque rara, la afectación del SNC cursa con importante morbilidad por lo que debemos incluir esta entidad en el diagnóstico diferencial de pacientes con TPH y manifestaciones neurológicas para así poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

**PC-196**

**RECAÍDA EXTRAMEDULAR POST TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN NEOPLASIAS MIELOIDES EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Avendaño Pita A.<sup>1</sup>, Carrillo Checa J.<sup>1</sup>, Rivera Delgado D.<sup>1</sup>, Martín López A.Á.<sup>1</sup>, López Godino O.<sup>2</sup>, Pérez López E.<sup>1</sup>, Veiga Vaz Á.<sup>1</sup>, Arratibel Zalacain N.<sup>1</sup>, Baile Gonzalez M.<sup>1</sup>, Mendes M.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>, Caballero Barrigon M<sup>o</sup>D.<sup>1</sup>, Cabrero Calvo M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una estrategia curativa en leucemia mieloblástica aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD). A pesar de ello, la recaída, continúa siendo la principal causa de fallo en el procedimiento, siendo la recaída extramedular (RE) una situación poco frecuente cuyo manejo no está claramente establecido.

**Métodos:** Se analizó retrospectivamente los pacientes sometidos a TAPH de 2006 a 2016 que presentaron RE en nuestro centro. Se realizó un análisis descriptivo sobre las características de dichos pacientes, estrategia terapéutica y supervivencia.

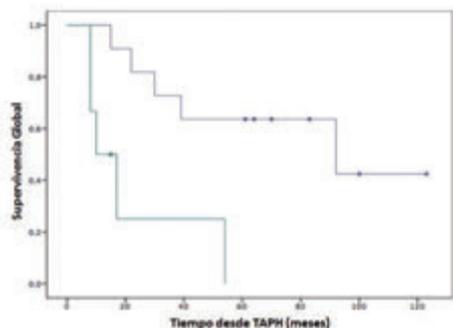


Figura 1. SG en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva (línea azul) vs otros tratamientos; p=0.005.

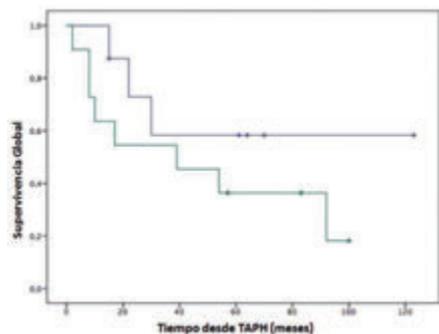


Figura 2. SG en pacientes con afectación medular a la recaída (línea azul) vs aquellos con RE pura; p=0.23.

**Resultados:** Se detectaron un total de 18 pacientes con RE, uno de ellos con 2 RE tras 2 TAPH consecutivos, así que se analizaron un total de 19 casos de RE. Las características de los pacientes y trasplante se resumen en Tabla 1. Al día +100, el 95% de los pacientes se encontraban en remisión completa (RC). En nuestra serie, la RE se desarrolla tras una

media de 13(2-98) meses post TAPH. Once pacientes (58%), presentaron recaída medular simultáneamente a la RE. En 7 pacientes (36.8%), la RE fue a nivel del sistema nervioso central (SNC), en 4 (21%) ósea, en 3 (15.8%) cutánea y partes blandas, mamaria en 2 (10.5%), en globo ocular 2 (10.5%) y testicular en otros 2 (10.5%). Dos de ellos desarrollaron RE en más de una localización. Entre los 7 pacientes que desarrollaron recaída a nivel del SNC, dos de ellos recibieron profilaxis intratecal. Por lo que respecta al manejo de la RE, la modulación del efecto inmune se llevó a cabo en 16 pacientes (descenso rápido de inmunosupresión en 9, infusión de linfocitos del donante en 4, y ambas estrategias en 3). Todos los pacientes excepto uno recibieron terapia sistémica (quimioterapia intensiva en 11, azacitidina en 5, Ara C a bajas dosis en 1 y ATRA en un paciente con LPA). De forma concomitante al tratamiento sistémico, 12 pacientes recibieron radioterapia y terapia intratecal en 7 pacientes con afectación del SNC. Respuesta: 12 (63.2%) de los 18 pacientes tratados alcanzaron RC y 6(31.6%) progresaron. Dos de los pacientes en RC fueron sometidos 2º TAPH. Después de una mediana de seguimiento de 67 meses (15-123), 8 pacientes sobrevivieron sin enfermedad, con una supervivencia global (SG) del 45% a los 5 años. Los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva seguida o no de 2º TAPH presentaron mayor SG que aquellos que recibieron otras alternativas (SG media 92 vs 10 meses; p=0.005). Los pacientes con recaída extramedular y medular presentaron peor pronóstico frente aquellos con RE aislada (SG media de 39 vs 54 meses; p=0.23) aunque sin alcanzar significación estadística (Figura 1). Diez pacientes (55.55%) murieron, todos debido a progresión de la enfermedad.

Tabla 1.

Características de los pacientes (n=18)	
Edad al diagnóstico (años), media (rango)	43,56 (24-62)
Mujeres (%)	12 (66.7%)
Diagnóstico	
- LMA (%)	17 (94.4%)
- SMD (%)	1 (5.6%)
Recaída extramedular previa* (%)	2 (11.1%)
Hiperleucocitosis al diagnóstico (%)	8 (44.4%)
FAB M4/M5 (%)	3 (16.7%)
FLT3+ (%)	4 (22.2%)
CD56 expresión (%)	7 (38.9%)
Características del trasplante (n=19)	
Situación al trasplante	
- Respuesta completa (%)	14 (73.7%)
- Otras (%)	5 (26.3%)
Tipo de trasplante	
- Donante Emparentado (%)	11 (57.9%)
- Donante no Emparentado (%)	8 (42.1%)
Fuente de progenitores	
- Sangre periférica (%)	18 (94.7%)
- Sangre de cordón (%)	1 (5.3%)
Régimen mieloablativo (%)	12 (63.2%)

\*Una infiltración cutánea y una afectación del SNC

**Conclusiones:** El manejo de la RE post TAPH no está claramente establecido. El tratamiento de rescate con quimioterapia intensiva seguida o no de 2º TAPH es una estrategia que ofrece buenos resultados en términos de SG. La afectación medular simultánea parece conferir peor pronóstico según nuestra serie.

**PC-197**

**ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA Y CAUSAS DE INGRESO EN UCI EN UNA AMPLIA COHORTE DE PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO**

Reinoso Segura M.<sup>1</sup>, Márquez Malaver F.J.<sup>2</sup>, Knight Asorey T., Corcia Palomo Y.<sup>3</sup>, Rodríguez Torres N.<sup>2</sup>, Montero Cuadrado I.<sup>2</sup>, González Campos J.<sup>2</sup>, Falantes González J.<sup>2</sup>, Garnacho Montero J.<sup>3</sup>, Pérez Simón JA.<sup>4</sup>, Espigado Tocino I.

<sup>1</sup>Unida Clínica de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla., <sup>2</sup>Unida Clínica de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla., <sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla., <sup>4</sup>Unida Clínica de Hematología. Universidad de Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es la principal opción curativa en muchas enfermedades hematológicas. Sin embargo, es un procedimiento asociado a complicaciones graves que en

muchas ocasiones requiere ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Existen escasos estudios publicados que analicen factores de riesgo para ingreso en UCI de pacientes trasplantados. El objetivo de este estudio fue analizar la incidencia de ingresos en UCI, describir las características clínicas de los pacientes e investigar los posibles factores de riesgo para ingreso en UCI.

**Métodos:** Se analizó retrospectivamente la base de datos prospectiva de todos los pacientes con edad igual o superior a 15 años sometidos a TPH en un único centro con seguimiento mínimo de un año y se analizó específicamente el evento "ingreso en UCI". Periodo de estudio: Febrero de 2013 a Septiembre de 2015. Se investigaron como posibles factores de riesgo para ingreso en UCI las características demográficas (edad y sexo), de la enfermedad de base (diagnóstico, estadio) y la modalidad de TPH, así como el tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante.

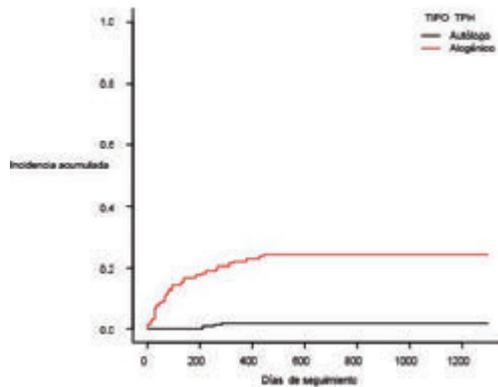


Figura 1. Probabilidad de ingreso en UCI (p<0.001).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 288 pacientes consecutivos, con edad media 47,3 años (15-71) y 46% (176) de sexo femenino. Los diagnósticos más frecuentes fueron Mieloma Múltiple (MM) (69, 23.9%), Linfoma No Hodgkin (LNH) (64, 22.1%) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (54, 18.7%); 156 (54%) sujetos recibieron trasplante autólogo, 122 (42.2%) alogénico de hermano HLA idéntico o donante no emparentado y 10 (3.5%) de donante haploidéntico. Al TPH la mayoría presentaba estadio intermedio de la enfermedad (121, 46.2%). La probabilidad de ingreso en UCI en el año posterior al TPH fue de 11.1% (IC:7.8%-15.1%) y 35 pacientes (12.2%) ingresaron en UCI durante el periodo de estudio. Ni la edad ni el sexo mostraron diferencias entre los pacientes que ingresaron y no ingresaron en UCI. Sin embargo, la probabilidad de ingresar fue 15 veces mayor en los pacientes que recibieron TPH alogénico no haploidéntico (sHR=15.2, p<0.001) y 12 veces mayor en los que recibieron TPH haploidéntico (sHR= 12.6, p= 0.007) considerando como referencia el TPH autólogo. Tampoco fue predictivo el diagnóstico ni el estadio de la enfermedad. El tiempo medio desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el TPH tampoco fue factor riesgo para ingreso (p=0.64).

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en la cohorte de estudio (Febrero 2013-Septiembre 2015).

INGRESO EN UCI	N=95	NO INGRESO EN UCI	N=253	P
EDAD:				
Mediana (RQ):	52 (34-59)	50 (39-58)		0.85
SEXO: n, %				
Hombres:	17 (18.4)	138 (54.5)		0.50
Mujer:	18 (51.4)	115 (45.4)		
DIAGNÓSTICO: n, %				
LMA	5 (5.3)	49 (19.4)		
LNA	6 (17.1)	32 (12.7)		
MM	9 (25.7)	17 (6.7)		
NHL	4 (11.4)	45 (17.7)		<0.001
LNH	3 (8.4)	41 (16.1)		
LH	2 (5.7)	31 (12.2)		
Otro	6 (17.1)	18 (7.1)		
ESTADIO ENFERMEDAD AL TRASPLANTE: n, %				
Temprano:	12 (34.2)	90 (35.4)		0.05
Intermedio:	12 (34.2)	118 (46.5)		
Tardío:	11 (31.4)	45 (17.8)		
TIPO DE TRASPLANTE: n, %				
Alogénico	30 (85.7%)	52 (20.5%)		<0.001
Donante no emparentado	11	43		
Donante emparentado	19	49		
Autólogo	3 (8.4%)	153 (60.3%)		
Haploidéntico	2 (5.7%)	8 (3.1%)		
TIEMPO DIAGNÓSTICO-TPH:				
Media días	842,6(106-2528)	796,5(118-4893)		0.64

Tabla 2. Probabilidad de ingreso modalidad TPH.

	sub-HR	IC 95%	p
Edad	1.008	0.98 - 1.03	0.5
Modalidad:			
-Autólogo	1		
-Alogénico	15.2	4.56 - 50.8	<0.001
-Haploidéntico	12.6	1.97 - 80	0.007

**Conclusiones:** 1. En el presente estudio los pacientes que recibieron un trasplante alogénico (de hermano HLA idéntico, donante no emparentado o haploidéntico) tuvieron un riesgo entre 15 y 12 veces mayor de ingresar en UCI que los pacientes que recibieron un trasplante autólogo. 2. Sin embargo, tanto en la modalidad autóloga como en la alogénica los factores conocidos de riesgo para mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) no fueron predictivos de ingreso en UCI. 3. Estos hallazgos sugieren que las causas de ingreso en UCI pueden ser distintas de los factores habituales de MRT y que por tanto su estudio requeriría de una metodología específica incluyendo el análisis de variables singulares.

PC-198

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA SOBRE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Zanabili Al Sibai J., Alonso Álvarez S., Arias Fernández T., Colado Varela E., Ávila Idrovo L.F., Morais Bras L.R., Palomo Moraleda M.d.P., González Huerta A.J., Castañón Fernández C., González Muñoz S., González Rodríguez A.P., Solé Magdalena A., Javier Walter Zambrano M., Bernal del Castillo T.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es un tratamiento potencialmente curativo para muchos pacientes (pts) con leucemia aguda mieloblástica (LAM). Actualmente, la LAM es la indicación más común para los pts sometidos a alo-TPH.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de la supervivencia global (SG) de 31 pts diagnosticados de LAM entre enero de 2010 y julio de 2016 en nuestro centro y sometidos a alo-TPH en 1ºRC. Se realizó el estadiaje de riesgo basado en el European LeukemiaNet. El 51,6% eran varones, la mediana de edad fue de 42 años (1-64). El seguimiento medio fue de 27 meses (5-75). Las características clínicas están representadas en la tabla 1.

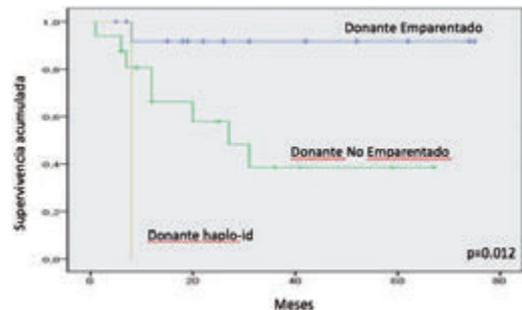


Figura 1.

**Resultados:** Considerando el tipo de donante, la SG al año fue mayor en los pacientes que recibieron trasplante de DE (91,8%) frente al DNE (66%) (Figura 1). En cuanto a la fuente de injerto, SG al año fue 88,9% en los que recibieron PHSP en comparación con el 48% en pts que reciben PHMO (p=0,012). El género de los pts también mostró una asociación significativa con la SG, pues al año fue mayor en varones (100% frente al 47,4% en mujeres; p=0,002). La presencia de enfermedad residual mínima (EMR) detectada por citometría de flujo se realizó prospectivamente después de la inducción y consolidación y antes del trasplante. Trece pts tuvieron una EMR negativa antes del trasplante. La mediana de SG fue mayor en pts con EMR negativa antes del trasplante en comparación con el grupo con EMR positiva (67 vs 27 meses, respectivamente) (p=0,24). Esta diferencia no alcanzó significación estadística probablemente debido al bajo número de la muestra. Trece pts desarro-

llaron **EICR aguda (II-IV)**. Sólo el 28,6% de los que recibieron PH de DE desarrollaron EICRa frente al 50% entre los de DNE. Sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,23$ ). Además, se observó una mayor incidencia de EICRa en los pts que recibieron PHMO que en los que recibieron PHSP (60% vs 36,8%), aunque no alcanzó la significación ( $p=0,2$ ). La SG al año fue del 59,8% en los pts que desarrollaron EICRa y el 87,1% en los que no (Figura 2). Todos los factores que tuvieron una influencia significativa en la SG se incluyeron en un análisis multivariante (modelo de regresión de Cox): fuente de injerto, tipo de donante, género y desarrollo de EICRa. El desarrollo de EICRa persiste como factor de riesgo independiente de mortalidad (OR 6,12, IC 95% 1,39-27,29,  $p<0,001$ ), mientras el género masculino se mantuvo como un factor de protección (OR 0,12, IC del 95%: 0,02-0,06,  $p=0,003$ ).

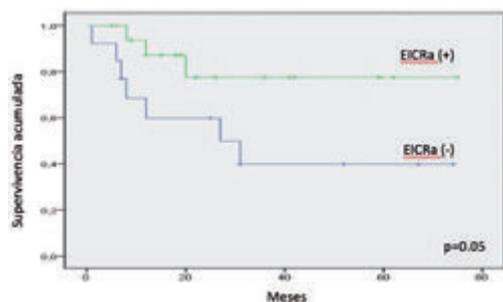


Figura 2.

Tabla 1.

Variable	Número de pacientes n=31 (%)
<b>Grupo de riesgo</b>	
Bajo	9 (29)
Intermedio	10 (32)
Alto	12 (38.7)
<b>Fuente de progenitores</b>	
Médula ósea (PHMO)	10 (32.3)
Sangre periférica (PHPB)	19 (61.3)
Cord umbilical (PHCU)	2 (6)
<b>Tipo de donante</b>	
Donante no emparentado (DNE)	16 (51.6)
Hermano HLAid (HmoD)	14 (45.2)
Haploidentical-HSCT	1 (3.2)

**Conclusiones:** En nuestra serie, desarrollar EICRa ha demostrado tener una asociación significativa e independiente con la SG sobre otros parámetros tales como la fuente de injerto, el tipo de donante o la EMR antes del trasplante. La identificación de factores predictores para el desarrollo EICRa, el control de los factores de riesgo conocidos para esta enfermedad y el mejor manejo del tratamiento inmunosupresor puede ser la clave para mejorar la SG en los pacientes con LAM.

## PC-199

### COMPARACION DE LAS MAQUINAS FENWAL CS-3000 Y SPECTRA OPTIA EN EFICACIA Y EFICIENCIA PARA LA RECOGIDA DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS (PH)

Gil Rodríguez A., Pereiro Sánchez M., Cuenca Aprell Carlos A., López Díaz M., Campoy García F., Albors Ferreiro M., Sastre Moral J.L., Del Río Garma J.

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

**Introducción:** Existen pocos estudios que comparen la eficacia y la eficiencia de distintas máquinas de aféresis en la recolección de PH. El objetivo de este trabajo es comparar la eficacia y eficiencia de las máquinas Fenwal CS-3000 y Spectra Optia en el mismo centro hospitalario durante años diferentes.

**Métodos:** Estudio retrospectivo sobre una base de datos elaborada prospectivamente. La máquina Fenwal se usó entre 1996-2010 y la Optia entre 2011-2015. Se estudiaron solamente los pacientes con Linfoma no Hodgkin y Mieloma múltiple. La eficacia para cada patología se estudió midiendo el número de células CD34/kg obtenidas y el porcentaje de procedimientos con  $\geq 2 \times 10^6$  CD34/kg. Se realizó un estudio univariante con las variables que pudiesen influir en las diferencias (demográficas, esquema de movilización, estadio, tratamientos recibidos y datos pre-aféresis de primer día del procedimiento). La eficiencia se estudió com-

parando el volumen de sangre (VSP) y nº de volemias procesadas, el tiempo de procesamiento (TP), el nº de sesiones por procedimiento y el "Collection efficiency (CE)": [(número de células CD34 obtenidas)/(número de CD34/ $\mu$ L) x volumen de sangre procesada ( $\mu$ L)].

**Resultados:** Se realizaron 72 procedimientos por cada patología (ver tablas). En los procedimientos de mieloma se obtuvieron más células  $\geq 2 \times 10^6$  CD34/kg con la máquina Optia que con la Fenwal [4,14(3,04-6,22) vs 3,71 (1,81-5,75);  $p=0,068$ ] a pesar de presentar un nº de células CD34/ $\mu$ L pre-aféresis menor [Optia 39,41 (23-57); Fenwal 58,92 (29,1-99,84);  $p=0,045$ ]. Con Optia se obtuvo  $\geq 2 \times 10^6$  CD34/kg en el 96% de los procedimientos y con Fenwal en el 66,6% ( $p=0,007$ ). En los pacientes con linfoma se obtuvieron más células CD34 $\times 10^6$ /kg con Optia que con Fenwal [3,95 (2,38-11,24) vs 2,07 (1,38-3,51);  $p=0,004$ ], aunque el número de células CD34 pre-aféresis fue también menor para Optia [29,7 (17,6-90,7) vs 41,9 (10,23-76,8);  $p=0,995$ ]. Con Optia se obtuvo  $\geq 2 \times 10^6$  CD34/kg en el 94,7% de los procedimientos y con Fenwal en el 58,5% ( $p=0,004$ ). En los pacientes con mieloma el CE fue 0,65 (0,44-0,76) para Optia y de 0,27 (0,15-0,4) para Fenwal ( $p<0,001$ ), a pesar de que la duración, el VSP y el nº de volemias procesadas fue bastante menor para Optia (ver tabla1). Con Optia se necesitó una única aféresis para conseguir  $\geq 2 \times 10^6$  CD34/kg en el 75% de los procedimientos y con Fenwal ocurrió en el 31%. Para los pacientes con linfoma el valor del CE fue del doble para Optia con respecto a Fenwal [0,67 (0,44-1,38) vs 0,31 (0,16-0,6);  $p<0,001$ ]; además, Optia fue más rápida y procesó menor VSP y menor nº volemias (ver tabla2). Con Optia se precisó una única aféresis para conseguir  $\geq 2 \times 10^6$  CD34/kg en el 73,7% de los procedimientos, mientras que con Fenwal se hizo en el 50,9%.

Tabla 1. Resultados obtenidos para Mieloma múltiple.

	Fenwal (n=48)	Optia (n=24)	p
CD34/ $\mu$ L pre-aféresis	58,92 (29,1-99,84)	39,41 (23-57)	0,045
Producto CD34/kg	3,71 (1,81-5,75)	4,14 (3,04-6,22)	0,068
%CD34 $\geq 2 \times 10^6$	32 (66,6%)	23 (95,83%)	0,007
CE	0,27 (0,15-0,40)	0,65 (0,44-0,76)	<0,001
Volumen aféresis (mL)	200 (149-255)	252 (216-304)	0,004
Duración aféresis (min)	465 (300-480,5)	213,5 (196,8-234,8)	<0,001
Volumen sangre procesado (L)	21,2 (17-24)	12,4 (10,7-15,3)	0,000
Volemias procesadas	5,07 (3,15-5,48)	2,92 (2,54-3,33)	0,010
Aféresis única	15 (31,25%)	18 (75%)	0,001

Resultados presentados como mediana y RIQ.

Tabla 2. Resultados obtenidos para Linfoma no Hodgkin.

	Fenwal (n=53)	Optia (n=19)	p
CD34/ $\mu$ L pre-aféresis	41,9 (10,23-76,8)	29,7 (17,6-90,7)	0,995
Producto CD34/kg	2,07 (1,38-3,51)	3,95 (2,38-11,24)	0,004
%CD34 $\geq 2 \times 10^6$	31 (58,5%)	18 (94,7%)	0,004
CE	0,31 (0,16-0,6)	0,67 (0,44-1,38)	0,001
Volumen aféresis (mL)	130 (80-195)	180 (126-252)	0,038
Duración aféresis (min)	297,5 (240-427,6)	213,5 (184,5-280,3)	0,001
Volumen sangre procesado (L)	15,5 (11,6-20,9)	12,9 (9,1-16,6)	0,065
Volemias procesadas	3,15 (2,5-4,9)	2,84 (2,4-3,4)	0,183
Aféresis única	27 (50,9%)	14 (73,7%)	0,209

Resultados presentados como mediana y RIQ.

**Conclusiones:** El estudio presente muestra diferencias a favor de la máquina Optia en comparación con la Fenwal, tanto en la eficacia como en la eficiencia. Esto ha repercutido en la reducción de tiempos para recoger la cantidad mínima de PH necesarios para poder realizar el trasplante y en la programación y aprovechamiento de los recursos humanos y materiales, así como en una mejor calidad de vida para los pacientes.

## PC-200

### ANÁLISIS PRELIMINAR DE UN PROTOCOLO PROSPECTIVO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO CON SELECCIÓN CD34+ PARA PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. COMPARACIÓN CON UNA COHORTE HISTÓRICA PAREADA

Roldán Galván E., Barba Suñol P., Orti Pascual G., Salamero García O., Ruiz Camps I., Bosch Albareda F., Valcárcel Ferreiras D.

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

**Introducción:** El aloTPH con selección CD34+ permite la depleción de células CD3 del producto de aféresis de hasta 4 log. Los potenciales beneficios en términos de reducción de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) pueden verse comprometidos por un mayor riesgo de infecciones y recaída, por lo que la utilidad de su uso está por establecer. El objetivo de este trabajo es evaluar la aplicabilidad de este tipo de tras-

plante y comparar la supervivencia libre de recidiva y EICR con un grupo control histórico pareado.

**Métodos:** Desde julio de 2016 se realiza en nuestro centro un protocolo asistencial de aloTPH con selección CD34+. En él se incluyen todos los pacientes sometidos a un primer aloTPH por LA o SMD en RC. Los pacientes <50 años con HCT-CI ≤3 reciben acondicionamiento mieloablatoivo basado en irradiación corporal total; los de 50-60 años o con HCT-CI >3, uno de intensidad reducida basado en quimioterapia (Tabla 1). Todos reciben ATG para favorecer el implante y ninguno recibe fármacos inmunosupresores post-TPH. Para este estudio se recogieron los pacientes incluidos en dicho protocolo y se seleccionaron controles históricos pareados consecutivos (1:2) por edad, donante, enfermedad, status al trasplante y fuente. Los controles recibieron un TPH no manipulado con profilaxis farmacológica de EICR según los estándares del centro. El seguimiento de los controles se censuró en el momento del seguimiento del caso correspondiente.

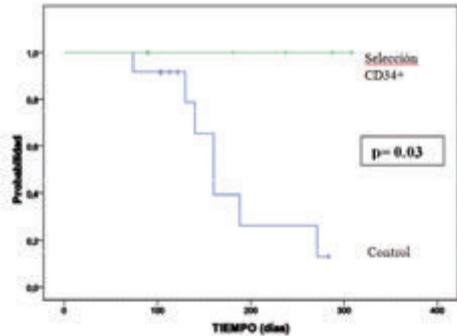


Figura 1. Supervivencia libre de progresión y de EICRc.

Figura 1. Supervivencia libre de progresión y de EICRc.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características	Pacientes n=24	Selección CD34+ n=8	Controles n=16
Edad media, años (rango)	44 (27-65)	42 (28-59)	45 (27-65)
Sexo masculino, n (%)	9 (37.5)	3 (37.5)	6 (37.5)
Enfermedad de base, n (%)			
LMA	15 (62.5)	5 (62.5)	10 (62.5)
SMD	6 (25)	2 (25)	4 (25)
LLA	3 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
Acondicionamiento			
CY-TBI-TTP	6 (25)	6 (75)	0 (0)
BUMELFLU	2 (8)	2 (25)	0 (0)
BUCY	7 (29)	0 (0)	7 (44)
TT-FLU-BU	6 (25)	0 (0)	6 (37.5)
CyTBI	3 (12.5)	0 (0)	3 (19)
Profilaxis EICR, n (%)			
CNI+MTX	10 (42)	0 (0)	10 (62.5)
CNI+Sirolimus	6 (25)	0 (0)	6 (37.5)
Seguimiento mediano, meses (rango)	6 (2-10)	6 (2-10)	6 (2-10)

\* Sin diferencias significativas entre los grupos.

**Resultados:** Se han realizado 8 aloTPH selección CD34+ con un seguimiento mínimo de 60 días. Los resultados se compararon con 16 controles pareados. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1. La mediana de células CD3+ y de CD34+ infundidas en los pacientes con selección CD34+ fue de  $0.53 \times 10^9/\text{kg}$  y  $6.19 \times 10^9/\text{kg}$ . El tiempo de recuperación de neutrófilos ( $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ ) y plaquetas ( $>50 \times 10^9/\text{L}$ ) fue de 11 vs.13.5 días ( $p=0.01$ ) y 15 vs.13 ( $p=0.5$ ) en selección CD34+ y los controles, respectivamente. Siete (88%) pacientes con selección CD34+ y 9 (56%) controles presentaron mucositis grado 3-4 ( $p=0.2$ ) y 3 (38%) vs ninguno (0%) precisaron nutrición parenteral ( $p=0.03$ ). La incidencia de EICRa grado 2-4 fue de 37% vs 44% ( $p=0.5$ ). Ningún paciente con selección CD34+ vs 4 (25%) controles requirió tratamiento sistémico para EICRa. La incidencia de EICRc fue de 84% en los controles y del 0% en selección CD34+ ( $p=0.03$ ). Los pacientes con selección CD34+ presentaron mayor número de infecciones, especialmente por CMV (tabla 2). En los pacientes con selección CD34+ se observó una tendencia a la reconstitución inmune más lenta (tabla 2). Ningún paciente de selección CD34+ vs 4 controles falleció durante el tiempo de seguimiento (3 re-

caídas y 1 TRM: shock séptico). La supervivencia global fue del 100% vs 55% (95%CI 22-78),  $p=0.03$ . La probabilidad de supervivencia libre de recaída y EICRc en los pacientes evaluables fue del 100% vs 13% (1-25) ( $p=0.02$ ), respectivamente (Figura 1).

Tabla 2. Comparativa de infecciones y reconstitución inmune entre grupos.

Infección*	Selección CD34+ n=8	Controles n=16	p
Infección CMV, n (%)	6 (75)	7 (44)	-
Enfermedad por CMV, n (%)	1 (13)	0 (0)	-
Otras infecciones virales, n (%)	5 (62.5)	7 (44)	-
Infección fúngica invasiva, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Infección bacteriana documentada, n (%)	4 (50)	8 (50)	-
Diarrea por <i>C.difficile</i> , n (%)	2 (25)	1(6)	-
Tuberculosis, n (%)	1 (13)	0 (0)	-
<b>Reconstitución inmune (<math>\times 10^9/\text{L}</math>), mediana (rango)</b>			
Linfocitos totales +60	0.6 (0-3.4)	4.5 (0.2-20.2)	0.1
CD4+ día +60	0.1 (0-0.8)	0.7 (0.1-2.5)	0.09
CD8+ día 60	0.4 (0-2.5)	1.9 (0-11)	0.5
Linfocitos totales +100**	0.5 (0.2-5.6)	1.4 (0.2-4.7)	0.8
CD4+ día +100**	0.2 (0.1-0.2)	0.3 (0.1-1.1)	0.3
CD8+ día 100**	0.3 (0-0.5)	0.9 (0.2-4.5)	0.3

\*Pacientes con la infección. \*\*Los pacientes que han alcanzado el día +100

**Conclusiones:** Pese al tiempo de seguimiento limitado, la plataforma de aloTPH selección CD34+ sin inmunosupresión post-TPH se asocia a una mayor supervivencia libre de recaída y EICRc comparado con controles pareados de aloTPH sin manipular.

**PC-201**

**EL ESTADO EN 1RC Y EL DIAGNÓSTICO DE NOVO SE ASOCIA A MAYOR SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO EN PACIENTES ALOTRASPLANTADOS POR LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE ALTO RIESGO**

Rodriguez N., Barcia Villalobos M., Máquez Malaver F, Martín Rojas R., Falantes J, González Campos J, Montero I, Martino M, Pérez Simón J.A., Espigado I.

Hospital Virgen del Rocío

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) se considera la única opción curativa para pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) de alto riesgo de recaída o refractaria a tratamiento. Sin embargo, son escasos los estudios de supervivencia con seguimiento a muy largo plazo. Analizamos los resultados clínicos de todos los pacientes sometidos a Alo-TPH por LMA en único centro e investigamos variables predictivas de resultados clínicos.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente todos los pacientes adultos consecutivos diagnosticados (LMA) que recibieron un primer Alo-TPH. Período de estudio octubre de 1994 a abril 2016. Las características de los pacientes y enfermedad se describen en la tabla 1. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método Kaplan-Meier y la prueba de Log Rank en los análisis univariantes y regresión de Cox para el análisis multivariante. Se utilizó el paquete estadístico SPSS.

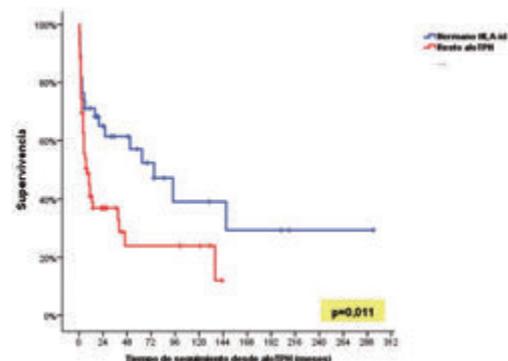


Figura 1.

**Resultados:** Se analizaron 171 pacientes. La mediana de seguimiento en pacientes vivos fue 5,5 años (IC-95%: 4,6-6,3). La supervivencia global (SG) de toda la cohorte fue del 50% a los 5 años [59% vs 36% vs 24% (p=0.004) para pacientes en RC1, RC2 y estadios más avanzados, respectivamente] (Fig-1). La SG a 5 años de los pacientes con LMA *de novo* fue de 52% y del 43% en LMA relacionada con la terapia/SMD (p=0,05). Los pacientes con un donante familiar (hermano HLA-idéntico o haploidéntico) tuvieron una SG de 53% y con un donante no emparentado (MO, SP y SCU) del 42% (p=0.13). No se observaron diferencias en SG estadísticamente significativas (p=0.06) entre pacientes de alto riesgo citogenético/molecular o intermedio. Las causas principales de muerte fueron la recaída o la progresión de la enfermedad (36%) seguida de las infecciones oportunistas (30%). En el análisis multivariante, sólo el estatus al trasplante [HR= 2,8 (IC-95%: 1.5-5.2) p=0.004] y el diagnóstico de *novo* [HR= 1.7 (IC-95%: 1.1-3.1) p=0.02], se asociaron con inferior SG, pero no el riesgo citogenético/molecular, ni tipo de donante.

Tabla 1.

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	88 (51%)
Femenino	83 (49%)
Etnia	
Española	142 (83%)
Otra	29 (17%)
Condiciones de la terapia	
Relacionada con la terapia	8 (5%)
SMD asociada	21 (12%)
Otra	142 (83%)
Estado de la enfermedad al momento	
Estatus completo	117 (68%)
Estatus parcial	28 (16%)
Estatus avanzado o refractario	26 (15%)
Riesgo citogenético/molecular	
Alto	4 (2%)
Intermedio	76 (44%)
Bajo	133 (78%)

**Conclusiones:** La supervivencia global a 5 años tras el alo-TPH fue 50% en una amplia cohorte de pacientes consecutivos con LMA de alto riesgo. Los factores predictivos de mayor supervivencia fueron la realización del trasplante en primera RC y el diagnóstico de LMA *de novo*, pero no el riesgo citogenético/molecular, ni el tipo de donante.

con un más riesgo de EICRha II-IV (p=0,01; HR 4,2; IC95% 1,4-12,6). Ni los niveles bajos de TCR, ni de SIR, ni ambos, se asociaron de manera significativa con el desarrollo de EICR agudo clásico (incluyendo el límite bajo considerado eficaz de TCR <5 +/- SIR <6). NIS+MAT: La incidencia de MAT en los pacientes con TCR/SIR fue 8% (n=11), con una mediana de aparición en el día +66 (23-405). En este estudio se analizaron los NIS en los días +21, +40 y +56, sin encontrarse diferencias significativas en la media entre pacientes con/sin MAT. No obstante, el 80% de los pacientes con MAT presentó un nivel medio de TCR en el +21 ≥8ng/ml. Si se considera este punto de corte, existen diferencias en el análisis univariante (p=0,031) el desarrollo de MAT y la incidencia de MAT en pacientes con una media al +21 de TCR ≥8 o <8 del 15% frente al 3% respectivamente (independientemente del valor de SIR). Si creamos una variable combinada con EICRa (TCR+21 ≥8 + EICHa II-IV), este grupo de pacientes tiene un riesgo de MAT más de cuatro veces mayor en análisis tanto uni (figura 3) como multivariante (p=0,03; HR 4,7; IC95% 1,21-18,01).

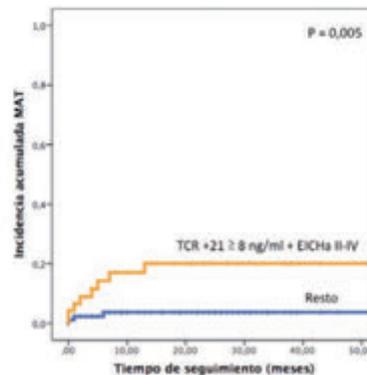


Figura 1.

Tabla 1.

**PC-202**

**PROFILAXIS DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR (EICR) CON TACRÓLIMUS/SIRÓLIMUS EN PACIENTES CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA (AIR): PAPEL DE LOS NIVELES DE AMBOS INMUNOSUPRESORES EN EL DESARROLLO DE EICR AGUDA Y MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA**

López Godino O.<sup>1</sup>, Pérez López R.<sup>2</sup>, Pérez López E.<sup>3</sup>, Labrador J.<sup>4</sup>, Alonso Álvarez S.<sup>5</sup>, Cabrero Calvo M.<sup>1</sup>, Vázquez L.<sup>2</sup>, Caballero M.D.<sup>3</sup>, López Corral L.<sup>4,1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, <sup>2</sup>a. Complejo Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación, <sup>3</sup>n Biome, <sup>4</sup>dica de Salamanca (IBSAL), <sup>5</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca.

**Introducción:** La profilaxis con Tacrólimus / Sirólimus (TCR/SIR) es una alternativa atractiva para reducir la toxicidad de otros fármacos utilizados en este contexto en el trasplante alogénico (TPH) con AIR como MTX o MMF; sin embargo se ha asociado con un aumento de complicaciones endoteliales como es la microangiopatía trombótica (MAT). El nivel plasmático óptimo para ambos fármacos cuando se utilizan en combinación todavía no está claramente establecido. Nuestro objetivo es determinar si los niveles de inmunosupresores (NIS) se asocian con una mayor incidencia de complicaciones post-TPH, fundamentalmente EICR aguda y MAT.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de los 135 pacientes que recibieron profilaxis con TCR/SIR en nuestro centro hasta el año 2014, valorando el impacto de los NIS en la EICR y MAT. Las concentraciones (ng/ml) de TCR/SIR se determinaron mediante inmunoensayo de micropartículas magnéticas quimioluminiscentes con Abbot ArchitectO y la estadística se ha realizado con SPSS.

**Resultados:** Las características clínicas de los pacientes con profilaxis TCR/SIR frente al resto (inhibidor de calcineurina + MTX o MMF) se especifican en la tabla 1. La media y desviación estándar de los NIS para cada momento post-TPH en la tabla 2. NIS + EICR: hubo asociación entre NIS precoces elevados y el EICR hiperagudo (EICRha): niveles en el +10 de TCR >11,5 y de SIR > 9,5 se asoció en el análisis multivariante

Tabla 1	TCR / SIR (n= 135)	Otros profilaxis (n=254)	p
<b>Del total de pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida</b>			
Mediana de edad (años)	55 (17 - 68)	55 (16-69)	0,08
Fármacos del acondicionamiento:			
• FluoU +/- Th	79 (61%)	97 (38%)	
• FluoMel	38 (30%)	117 (46%)	
• FluoMel + Bz	3 (2%)	4 (2%)	<0,001
• FluoMel + Th	5 (4%)	2 (1%)	
• FluoMel + antiCD20	9 (7%)	7 (3%)	
• FluoCy - protocolo haplo	---	11 (4%)	
• Otros	1 (1%)	16 (6%)	
Diagnóstico			
• LMA/SMD/Mielodistrofia	69 (53%)	98 (39%)	
• LLA	7 (5%)	10 (4%)	
• LL/L/LLN/LLC	41 (32%)	95 (37%)	0,04
• LMC	4 (3%)	8 (3%)	
• MM	9 (7%)	41 (16%)	
• AM	---	2 (1%)	
Estado de la enfermedad (EBMT)			
• Precoc	49 (38%)	82 (33%)	
• Intermedio	46 (36%)	122 (48%)	0,003
• Tardío	34 (26%)	38 (15%)	
Mismatch de sexo	30 (23%)	65 (26%)	0,61
Tipo de donante			
• DE	54 (42%)	193 (76%)	
• DNE 10/10	49 (38%)	20 (8%)	<0,001
• DNE con 1 ó 2 mismatch	26 (20%)	19 (8%)	
• Haploidentico	---	20 (8%)	
TASPF previo	39 (30%)	93 (37%)	0,21
Nº de líneas previas	2 (0-9)	2 (0-9)	0,76
Nº de CD34 infundidas	5,96 (1,2-16,3)	4,9 (1,3-16,6)	<0,001
SP como fuente de progenitores	121 (94%)	230 (91%)	0,33
EICR II-IV	89 (70%)	126 (51%)	<0,001
EICR III-IV	18 (14%)	36 (15%)	0,91
<b>Del total de pacientes con EICR</b>			
Tipo EICR			
• EICRha	28 (21%)	13 (5%)	
• EICRac	51 (37%)	102 (40%)	<0,001
• EICRta	10 (11%)	9 (7%)	
Tto de primera línea			
• Tópico	36 (40%)	62 (50%)	0,16
• Tópico + Sistémico	53 (60%)	62 (50%)	
RC con tto tópico	39 (44%)	38 (30%)	0,17
Córtico-retractario	12 (13%)	24 (19%)	0,29

Tabla 2.

Tabla2 Día post-TPH	TCR		SIR	
	Media	DS	Media	DS
+3	8,69 (0,6-18,4)	3,38 (0,1-18,6)	8,39 (2,5-24,2)	1,23 (0,1-8,4)
+10	9,02 (3,4-15,8)	3,57 (0,3-10,5)	8,36 (1,0-19,0)	2,47 (0,2-8,6)
+21	8,28 (3,7-14,7)	3,9 (1,3-11,7)	8,33 (4,1-13,0)	2,5 (0,1-8,1)
+40	7,5 (5,0-12,1)	3,81 (1,4-10,0)	8,0 (4,1-12,2)	2,7 (0,9-6,4)
+56	7,1 (5,0 - 10,8)	3,61 (1,3-6,3)	7,7 (4,7-10,8)	3,02 (0,9-5,6)

**Conclusiones:** Pacientes con profilaxis de EICR con TCR/SIR, NIS elevados en el post-TPH precoz se asocian en este estudio con una incidencia superior de EICRha y MAT. Puesto que la etiopatogenia de la EICRha no es bien conocida, nuestros datos podrían sugerir que un daño endotelial mediado por NIS elevados podría tener un importante rol para su desarrollo. Nuestros esfuerzos en futuros estudios deberían ir encaminados a encontrar el NIS ideal para intentar evitar las complicaciones post-TPH manteniendo el efecto injerto contra tumor.

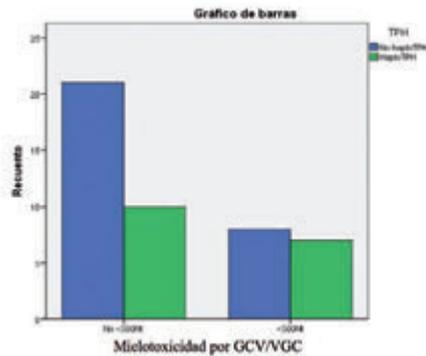
**PC-203**

**REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS HAPLOIDÉNTICO. ESTUDIO UNICÉNTRICO RETROSPECTIVO**

Martínez Geijo C., Velázquez Kennedy K., Page Herraiz I., Martín Moro F., García García I., Michael Fernández B., Sanz Rupérez A., Ruiz Gómez F., López Jiménez J.

Hospital Ramón y Cajal

**Introducción:** La reactivación de citomegalovirus (CMV) es una causa frecuente de infección oportunista en el periodo temprano posterior al trasplante alogénico. Estudios recientes sugieren una diferente incidencia y evolución de la reactivación de CMV en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) haploideéntico (1-4). El objetivo de este estudio unicéntrico retrospectivo consiste en estudiar, en la práctica clínica habitual, en pacientes sometidos a haplotrasplante utilizando ciclofosfamida postrasplante como profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR), la incidencia, factores de riesgo, actitud terapéutica (eficacia y complicaciones) y evolución de la primera viremia por CMV en los primeros 180 días postrasplante.



**Figura 1.** Mielotoxicidad por GCV/VGC en HaploTPH frente a TPH DNE y HLAid.

**Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de 130 pacientes trasplantados en nuestro centro entre 2013 y 2016: 39 haploideénticos, 47 de donante no emparentado y 43 de donante familiar HLA idéntico. Se analizaron diferentes variables en el grupo de trasplantes haploideénticos frente al resto de trasplantes. No existieron diferencias en cuanto a edad, sexo, serología de donante y receptor para CMV, patología del TPH, tipo de acondicionamiento (mieloablatoivo/no mieloablatoivo) ni presencia de EICR en el momento de la viremia. Los pacientes con haploTPH se encontraban con mayor frecuencia en fases avanzadas de la enfermedad (74% vs 52%; p=0.015). No se realizó profilaxis frente a CMV. La monitorización de la viremia por CMV se realizó 1-2 veces por semana por PCR hasta el día +100 (considerándose positiva  $\geq 400$  ui/ml). Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el test de la chi cuadrado de Pearson y la t de Student, mediante el software SPSS.

**Resultados:** La probabilidad actuarial de infección por CMV a 180 días fue similar en ambos grupos (64.1 vs 55.5%; p=0.333), siendo la media de días hasta la reactivación similar en ambos grupos (48 vs 51; p=0.296). La negativización de la viremia se consiguió en 96% de los haploTPH y 88% del resto, no existiendo diferencias en el tiempo hasta conseguir esta negativización, duración del tratamiento antiviral ni proporción de pacientes en tratamiento esteroideo en cada grupo. Se objetivó una recidiva de la viremia en 50 y 61% de los casos respectivamente. La incidencia de enfermedad por CMV, fundamentalmente intestinal, fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto al tratamiento administrado en ambos grupos (valganciclovir: 52 vs 64%; ganciclovir:

24 vs 20% y foscarnet: 24 y 10%), la duración del mismo y la proporción de pacientes que precisaron ingreso. De los pacientes tratados con ganciclovir o valganciclovir, más haploTPH desarrollaron neutropenia inferior a  $0.5 \times 10^3/mm^3$  y precisaron soporte con G-CSF, si bien la cifra previa al inicio de estos fármacos fue similar.

**Tabla 1.** Características demográficas de la población estudiada y variables analizadas.

Variables	TPH Haploideéntico n (%)	TPH DNE y DE HLA id n (%)	Total n	Sig
<b>Sexo</b>				
-Hombre	20 (51.3)	57 (62.6)	77	0.156
-Mujer	19 (48.7)	34 (37.4)	53	
<b>Edad</b>				
Media (DS)	48.18 (13.3)	48.98 (12.23)		0.428
<b>Enfermedad hematológica</b>				
-LMA	23 (59)	44 (48.4)	67	0.247
-LAL	4 (10.3)	14 (15.4)	18	
-SMD	1 (2.6)	6 (6.6)	7	
-LNH	6 (15.4)	9 (9.9)	15	
-Otros	5 (12.7)	18 (19.7)	5	
<b>Acondicionamiento</b>				
-Mieloablatoivo	17 (43.6)	49 (53.8)	66	0.529
-No mieloablatoivo	20 (51.3)	37 (40.7)	57	
<b>Enfermedad avanzada</b>				
-> 1 línea de tratamiento	29 (74.35)	47 (52.22)	76	0.015
<b>EICR agudo</b>	20 (51.28)	52 (57.7)	72	0.495
<b>Serologías</b>				
-D+/R+	24 (61.5)	51 (56)	75	0.333
-D+/R-	4 (10.3)	5 (5.5)	9	
-D-/R+	4 (10.3)	21 (23.1)	25	
-D-/R-	1 (2.6)	3 (3.3)	4	
<b>Reactivación CMV 180 días post-TPH</b>	25 (64.10)	50 (55.5)	75	0.333
<b>Tiempo hasta reactivación (X días)</b>	48	51		0.296
<b>Tratamiento inicial</b>				
-Valganciclovir	13 (52)	32 (64)	45	0.426
-Ganciclovir	6 (24)	10 (20)	16	
-Foscarnet	6 (24)	5 (10)	11	
<b>Mielotoxicidad</b>				
-Neutropenia < 500	7 (36.8)	8 (19)		0.241
<b>Enfermedad por CMV</b>	2 (2%)	7 (9%)	9	
-Intestinal	1	3	4	
-Hepática	0	1	1	
-Pulmonar	1	1	2	
-Retinitis	0	1	1	
-SVC	0	1	1	
<b>Total</b>	39	91	130	

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, la incidencia y evolución de la primera reactivación por CMV es similar en el haploTPH que en el resto de TPH alogénicos. El tratamiento con ganciclovir se asocia a una mayor mielosupresión en el grupo de haploideéntico.

**Referencias**

1. Ying-Jun Chang *et al.* Immune Reconstitution Following Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Transplantation Compared with HLA-Identical Sibling Transplantation. *J. Clin. Immunol.* 2012, Volume 32, pp 268–280
2. Teira P *et al.* Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 2016; 127: 2427-2438.
3. Slade M *et al.* Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2015, Volume 17: 242-49.
4. Baker M *et al.* Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (11):2047-2055.

**PC-204**

**LA INCOMPATIBILIDAD ABO EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO ESTUDIO UNICÉNTRICO RESTROSPECTIVO**

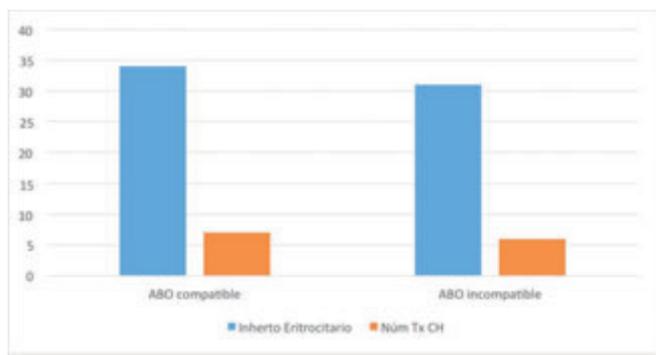
Velázquez Kennedy K., Page Herraiz I., Martín Moro F., García García I., Michael Fernández B., Martínez Geijo C., Sanz Rupérez A., Ruiz Gómez F., Moreno Jimenez G., López Jimenez J.

Hospital Ramón y Cajal

**Introducción:** Un porcentaje significativo de trasplantes alogénicos haploideénticos presentan incompatibilidad ABO donante-receptor. El impacto de la incompatibilidad ABO en los resultados post-trasplante alogénico no están bien definidos, y existe poca información publicada

acerca de su repercusión en el trasplante haploidéntico (1). En este estudio unicéntrico retrospectivo se analizó el impacto de la incompatibilidad ABO en el trasplante haploidéntico.

**Métodos:** Entre enero 2013 y abril 2017 se realizaron 41 trasplantes alogénicos haploidénticos en el hospital Ramón y Cajal. Se analizaron los casos de manera retrospectiva, recogiendo las siguientes variables: sexo, edad, patología de base, fecha del trasplante, acondicionamiento, profilaxis de EICR, número de células infundidas/Kg, grupo ABO del receptor y del donante, hemólisis objetivada en periodo post-trasplante, injerto leucocitario, plaquetario y eritrocitario (definido como una Hb>8g/dL durante 14 días sin soporte transfusional), número de transfusiones recibidas hasta el injerto eritrocitario, sensibilización post-transfusional, tiempo hasta cambio de grupo ABO transfusional, uso de Epo o agonistas del receptor de la trombopoyetina, desarrollo de EICRa y supervivencia global. Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS 22.0.



**Figura 1.** Injerto eritroide (Hb>8g/dl durante ≥14 días sin soporte transfusional) y número de transfusiones de CH precisadas hasta dicho injerto en función de compatibilidad ABO en trasplante haploidéntico. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 1.** Datos clínico-demográficos de los pacientes incluidos en el estudio. La comparación de las variables de sexo, patología de base y acondicionamiento recibido se realizó mediante la prueba de Chi2. La comparación entre grupos, de medias de edad y de células infundidas se realizó con la prueba de T Student. Todos los pacientes recibieron profilaxis de EICR con ciclosporina y micofenolato mofetil.

Variable	Haplo ABO compatible (n=26)	Haplo ABO incompatible (n=15)	Sig.
Edad	54 (±12)	42 (±15)	0.009*
Sexo			
- Varón	14 (53.8%)	9 (60%)	0.754
- Mujer	12 (46.2%)	6 (40%)	
Patología de base			
- LMA	18 (69%)	6 (40%)	0.161
- LLA	3 (12%)	1 (7%)	
- Linfoma	4 (15%)	6 (40%)	
- Otros	1 (4%)	2 (13%)	
Acondicionamiento			
- MA	11 (42%)	7 (47%)	0.521
- RIC	15 (58%)	8 (53%)	
Profilaxis EICR			
- Ciclofosfamida	22 (88%)	12 (80%)	0.654
- ATG	2 (8%)	1 (7%)	
Células infundidas (x10 <sup>6</sup> /Kg)	5.22 (±1.16)	5.25 (±0.74)	0.245

**Resultados:** Entre enero 2013 y abril 2017 se realizaron 41 trasplantes alogénicos haploidénticos, de los cuales el 36% (n=15) presentaban incompatibilidad ABO (10 con incompatibilidad ABO mayor, 4 con incompatibilidad menor y 1 con incompatibilidad bidireccional). Los datos clínico-demográficos de los pacientes se detallan en la tabla 1. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de hemólisis en periodo post-trasplante entre grupos (2/23 ABO compatibles vs 8/15 ABO incompatibles, p= 0.02). En el grupo de pacientes sin incompatibilidad ABO (n=23) la media de días hasta el injerto leucocitario fue de 20 (±5), 30 (±23) días para el injerto plaquetar, y 34 (±13) para el eritroide, con un número medio de transfusiones de concentrados de hemáties (CH) hasta dicho injerto de 7 (±6). De los 15 trasplantes con incompatibilidad ABO, la media de días hasta el injerto leucocitario fue de 17 (±3), 23 (±8) días para el injerto plaquetar, y 31 (±23) para el eri-

troide, con un número medio de transfusiones hasta dicho injerto de 6 CH (±5), sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos atendiendo a estos parámetros. Tampoco se encontró asociación entre la incompatibilidad ABO y el desarrollo de EICR agudo, o el desarrollo de EICR agudo grave (grados III-IV). La supervivencia global en el grupo de pacientes con compatibilidad ABO fue de 24.9 (15.8-34.0) meses, mientras que para los pacientes con incompatibilidad ABO fue de 30.6 (21.9-39.2) meses, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas.

**Conclusiones:** En nuestro estudio no se demostró que la incompatibilidad ABO en el trasplante haploidéntico ocasione un retraso en el injerto eritrocitario, ni que aumente la necesidad de soporte transfusional con concentrados de hemáties. Tampoco se relacionó con el desarrollo de EICR aguda ni supuso un factor pronóstico en la supervivencia global post-trasplante.

## Referencias

Canaani J, et al. Impact Of ABO Incompatibility On Patient Outcome In Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Acute Myeloid Leukemia - A Report From The Acute Leukemia Working Party Of The EBMT. Hematologica. Marzo 2017.

## PC-205

### IMPACTO DE LA COMPOSICIÓN LINFOCITARIA DEL INÓCULO EN LA RECONSTITUCIÓN INMUNE TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA

Muñoz Ballester J., Chen Liang T.H., Santos Rodríguez M., Hurtado A.M., Nieto J.B., De Arriba F., Revilla N., García Malo M.D., Ortuño F., López Godino O., Iniesta P., Vicente V., Heras I., Castilla Llorente C., Lozano M.L., Jerez A.

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia

**Introducción:** Numerosos estudios publicados muestran una asociación entre la composición linfocitaria del inóculo y la linfopenia absoluta al primer mes tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). El objetivo de este estudio es identificar si la composición linfocitaria del inóculo tiene repercusión en la reconstitución inmune post-aloTPH de cada una de las subpoblaciones linfocitarias.

**Métodos:** Para ello, incluimos aquellos pacientes adultos que recibieran un aloTPH de progenitores obtenidos de sangre periférica, no haploidentico, y que tuvieran cuantificados los compartimentos linfocitarios tanto en el inóculo como en sangre periférica post aloTPH los días +30, +100, +365 y +730. Se establecieron como valores normales de los subtipos linfocitarios aquellos descritos en población caucásica: (CD3+>536/uL, CD3+/CD8+>137/uL, CD3+/CD4+>309/uL, CD3-/CD56+>77/uL y CD19+>72/uL).

**Resultados:** Cumplieron criterios de inclusión 171 pacientes, 88 con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) y 83 con acondicionamiento mieloablatoivo (AM) entre 2004 y 2016. Con una edad mediana en la cohorte de 46 años (RIQ, 31-57) y un ligero predominio del genero masculino (55%). Una mayor concentración de linfocitos T CD3+ en el inóculo se relacionó con la consecución de cifras de linfocitos T normales en el día +30 (p=0.04), +100 (p=0.01), y +365 (p=0.04). Esa relación dejó de ser significativa a los dos años (p=0.6). Ni la cantidad de células NK ni B en el inóculo se relacionaron de manera estadísticamente significativa con la recuperación de cifras de linfocitos NK y B, respectivamente, en ninguno de los días post-aloTPH considerados. Recibir timoglobulina como profilaxis también se relacionó con no alcanzar reconstitución T o hacerlo de forma más tardía: el 10% de los que recibieron timoglobulina presentaron cifras normales de linfocitos T en el día +30; 26% en el día +100; y 63% en el día +365). Entre los pacientes que no recibieron timoglobulina, un 48% presentaron cifras normales de linfocitos en el día +30; 64% en +100, y 84% en el +365. La relación entre un mayor concentración de células CD3+ en el inóculo y la recuperación inmune, no fue significativa, para ninguno de los días considerados, entre los que recibieron timoglobulina en la profilaxis de EICH.

**Conclusiones:** En nuestra serie, tan solo la composición de linfocitos T del inóculo muestra relación con la recuperación de la correspondiente estirpe celular en el primer año post aloTPH. Dicha asociación se pierde en caso de que el paciente haya recibido timoglobulina como profilaxis de EICH.

**PC-206**

**RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA CRIOTERAPIA EN PROTOCOLOS DE PROFILAXIS DE MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Fernández Poveda E., Cabañas Perianes V., Sánchez Salinas A., Blaquer Blanquer M., Martínez Marín A., Navarro Almenzar B., Moya Arnao M., Moreno Belmonte M.J., García Hernández A.M., Labbadia F., Berenguer Piqueras M., Cerezo Manchado J.J., García Candel E., Pérez López R., Salido Fierrez E., Moraleda Jiménez J.M.  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

**Introducción:** La mucositis oral (MO) es una complicación determinante en el ámbito del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se han estudiado numerosas estrategias de prevención, todas ellas con bajos niveles de evidencia. La crioterapia se emplea para reducir la MO en acondicionamientos que emplean Melfalán, en nuestro centro, forma parte de nuestro protocolo de prevención de la MO.

**Métodos:** Análisis retrospectivo para comparar los resultados de incidencia y severidad de MO y la necesidad de utilizar morfina y nutrición parenteral en pacientes en los que se aplicó crioterapia y en los que no. De forma secundaria, analizar la aparición y duración de fiebre, la documentación de infección y la duración de la estancia hospitalaria. Utilizamos una cohorte de pacientes con discrasias de células plasmáticas sometidos a TPH autólogo acondicionados con esquemas basados en Melfalán. La crioterapia consistió en administrar polos de hielo que se deben masticar antes, durante y después de la infusión de Melfalán. La gradación de la mucositis se realizó mediante la escala de la organización mundial de la salud.

Tabla 1.

Características	NO CRIOTERAPIA	CRIOTERAPIA	P
N	37	45	
Género F/M (%)	40/60	60/40	0.23
Edad mediana (Rango)	59 (26-70)	57 (38-73)	0.99
Mediana líneas previas (Rango)	2 (1-4)	1 (0-5)	0.2
Respuesta (%)			
RC	27	46	0.2
RP	56	15	
MBRP	13	34	
EE/EP	2,7	5	
Acondicionamiento n (%)			
MEL200	78	73	0.2
MEL140	0	17	
BUMEL140	22	7	
MEL100HD	0	3	

**Resultados:** Las características de los grupos pueden observarse en la tabla 1. Todos los pacientes presentaron MO. Observamos una incidencia de MO severa (grado III-IV) mucho menor en el grupo de crioterapia que en el de no crioterapia (33 Vs 73% p=0.001). La necesidad de morfina también fue menor en la cohorte de crioterapia (46% vs 72% p=0.024). No se observaron diferencias en el uso de nutrición parenteral (11 vs 13.5%, p=0.7), tampoco en la aparición de fiebre (44 vs 43%, p=0.8). Sin embargo sí se observa en la incidencia de infecciones una tendencia mayor en el grupo de no crioterapia (35 vs 81%, p=0.06). No hubo diferencias en la mediana de días de hospitalización en ambos grupos (+14 vs +15 p=0.2). La severidad de la MO se asoció con la crioterapia en el análisis multivariante (p=0.004) y supuso una reducción del riesgo del 76% (HR 0.23 IC95% 0.09-0.62). También la necesidad de morfina presentó asociación en los análisis multivariante (p=0.01). El uso de crioterapia redujo un 78% el uso de morfina (HR 0.22 IC95% 0.09-0.07).

**Conclusiones:** En nuestro centro la crioterapia disminuye de forma significativa tanto la severidad de la mucositis como la utilización de morfina. Otras complicaciones no presentan un descenso tan drástico, probablemente debido a que en ellas influye la mucositis gastrointestinal, que no se combate con la crioterapia. Los resultados, nos animan a continuar incluyendo la crioterapia en nuestros protocolos.

**PC-207**

**TRATAMIENTO DE RESCATE DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA EN RECAÍDA DESPUÉS DE UN PRIMER TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO EN UN ÚNICO CENTRO**

Torrent Catarineu A., Morgades Delafe M., Ferrá Coll C., Jiménez Lorenzo M.J., Vives Polo S., Xicoy Cirici B., Moreno Velazquez M., Batlle Massana M., Sancho Cia J.M., Abril Sabater L., Ibarra Fernandez G., Oriol Rocafiguera A., Ribera Santasusana J.M.

Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el tratamiento post-consolidación más eficaz y la mejor opción curativa para los pacientes con leucemia aguda (LA). No obstante tras la recaída post-TPH la probabilidad de supervivencia es muy baja. El tratamiento de rescate en esta situación no está bien establecido, y varía en función del tipo de recaída y de las características de cada enfermedad, con resultados muy desalentadores. En este trabajo se pretende analizar la supervivencia global (SG), el tipo de tratamiento de rescate y la respuesta de las LA (linfoblásticas y mieloblásticas) recaídas después de un TPH alogénico en un único centro.

Tabla 1. Características de los 45 pacientes recaídos post TPH.

Característica	Mediana [extremos]	46 [18,69]
Edad (años)	Mediana [DE]	43,36 (15, 12)
Género	Varón	30 (67%)
Diagnóstico	LAM	33 (73%)
	LAL	12 (27%)
Líneas previas al primer TPH	1	27 (60%)
	≥2	18 (40%)
Estado de la enfermedad al TPH	RC1	26 (58%)
	RC>1	19 (42%)
Tipo TPH alogénico	DE	28 (62%)
	DNE	10 (22%)
	SCU	7 (16%)
Tipo de acondicionamiento	MA	27 (60%)
	No MA	18 (40%)
EICR aguda	SI	14 (31%)
EICR crónica	SI	7/44 (16%)
Actitud terapéutica tras la recaída	Retirada IS	25/43 (58%)
	Tratamiento paliativo	11/43 (26%)
	QMT	13/43 (30%)
	QMT + ILD	1/43 (2%)
	ILD	6/43 (14%)
	QMT + nuevo TPH	5/43 (12%)
	AcMo	2/43 (5%)
	QMT + AcMo	1/43 (2%)
	ITK	2/43 (5%)
	AcMo + QMT + ILD	1/43 (2%)
	QMT + ITK + nuevo TPH	1/43 (2%)
Segunda respuesta	NR/PR	16/27 (59%)
	RC2	10/27 (37%)
	RP	1/27 (4%)
Segunda recaída		6/10 (60%)

LAM: Leucemia aguda mieloblástica; LAL: leucemia aguda linfoblástica, RC1: primera remisión completa; DE: donante emparentado; DNE: donante no emparentado; SCU: sangre de cordón umbilical; MA: mieloablatoivo; IS: inmunosupresión; QMT: quimioterapia; ILD: infusión de linfocitos de donante; TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; AcMo: anticuerpo monoclonal; ITK: inhibidor tirosin-kinasa; NR: no respuesta; PR: progresión; RC2: segunda remisión completa; RP: remisión parcial.

**Pacientes y Métodos:** Se ha analizado la base de datos de pacientes con LA que recibieron un primer TPH alogénico y se han obtenido los datos de los pacientes que recayeron post-TPH. Como objetivo principal se ha estudiado la SG de esta población. Además se ha descrito el tratamiento administrado y la respuesta al mismo.

**Resultados:** Desde marzo de 2001 a diciembre de 2016 se realizaron 182 TPH alogénicos en pacientes con LA en RC, de los cuales 45 recaeron (25%). En la tabla adjunta se recogen las características de estos 45 pacientes y los diversos tratamientos de rescate utilizados. La me-

diana de tiempo entre el TPH y la recaída fue de 5,93 meses (extremos 0,97-101,17). En el momento del análisis 5 pacientes estaban vivos, de los cuales 4 estaban libres de enfermedad y 1 fue pérdida de seguimiento. La probabilidad de supervivencia global a los 6 meses después de la recaída fue de 28% (IC95%, 15%-41%) con una mediana de 2,73 meses (IC95%, 2,09-3,37). La probabilidad de supervivencia después del trasplante fue menor si la recaída se producía durante el primer año del TPH, especialmente si se observaba antes de los 6 meses, con diferencias estadísticamente significativas tanto a los 6 como a los 12 meses del TPH (figura 1A y 1B). En nuestra serie también se observó una tendencia a mayor supervivencia de las LA linfoblásticas recaídas post TPH respecto a las LA mieloblásticas, con una mediana de supervivencia de 2,53 meses (IC95%, 1,51-3,65) para las LA mieloblásticas y de 10,60 meses (IC95%, 3,48-17,72 meses) para las LA linfoblásticas (p=0,077).

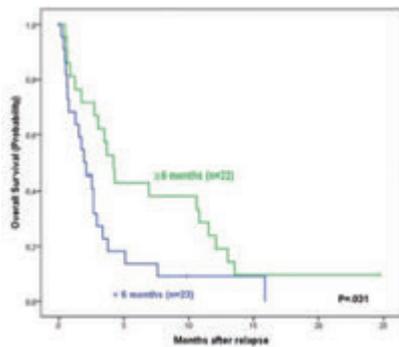


Figura 1A. Supervivencia según el tiempo entre el TPH y la recaída (<6 y ≥6 meses).

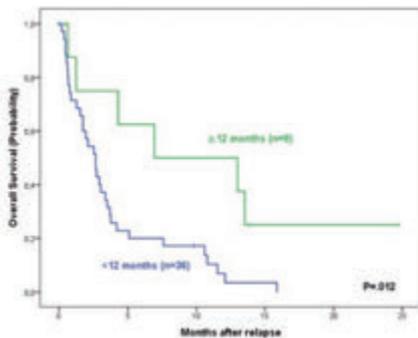


Figura 1B. Supervivencia según el tiempo entre el TPH y la recaída (<12 y ≥12 meses).

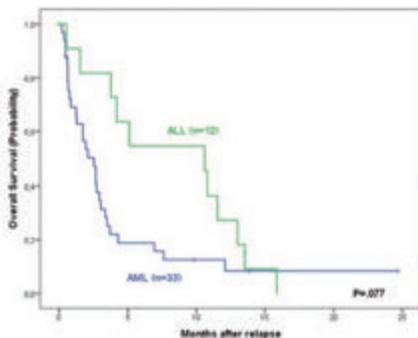


Figura 2. Supervivencia según el diagnóstico inicial (LAM vs LAL).

**Conclusiones:** Una cuarta parte de los pacientes con LA recayeron tras un TPH alogénico. Los tratamientos de rescate han sido muy diversos y de escasa eficacia. Solo una pequeña proporción de pacientes recibió un segundo TPH alogénico. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con LA en recaída post-TPH alogénico es muy baja, sobre todo si la recaída es temprana.

Financiado en parte por la fundación DKMS en su proyecto de ayuda a pacientes; financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya, i una ayuda de la Fundació "La Caixa".

## PC-208

### PAPEL DE LA REFRACTARIEDAD A TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Sánchez Escamilla M.<sup>1</sup>, Rodrigo Martínez C., Bermúdez Rodríguez A.<sup>2</sup>, Yáñez San Segundo L.<sup>2</sup>, Colorado Araujo M.<sup>1</sup>, López Duarte M.<sup>1</sup>, Celis Álvarez M.<sup>1</sup>, García Ávila S.<sup>1</sup>, Richard Espiga C.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, <sup>2</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Universidad Cantabria, <sup>3</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Universidad Cantabria

**Introducción:** La refractariedad a las transfusiones de plaquetas (RTP) constituye un problema en el manejo de pacientes a los que se les realiza un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH), aunque su papel no está muy estudiado. El objetivo del estudio es analizar la mortalidad directamente relacionada con eventos hemorrágicos y trombóticos en un grupo de pacientes con sospecha de RTP a los que se les ha realizado un Alo-TPH. Los objetivos secundarios son el análisis del resto de causas de mortalidad precoz y la supervivencia global de la serie (SG).

**Métodos:** Análisis retrospectivo de una cohorte de 540 pacientes a los que se les realiza un Alo-TPH entre los años 2000 y 2014 en nuestro centro. Como criterio de RTP se ha empleado la información médica de las historias clínicas de pacientes que mostraron un nulo rendimiento a las transfusiones evaluadas a las 24 horas. Para el análisis estadístico se ha usado el programa SPSS.20.

**Resultados:** De los 540 pacientes, 34 pacientes (6.3%) cumplían criterios clínicos de RTP. Se realizó estudio de anticuerpos anti-HLA solamente en 9 pacientes, siendo el resultado positivo en 6 pacientes. Se analizó la edad de los pacientes al Alo-TPH, el sexo, la enfermedad, el estatus al trasplante, el score HCT-CI, la incompatibilidad ABO, el tipo de donante, la fuente de progenitores, la profilaxis de la EICH y la incidencia de EICH aguda y crónica, y no se encontraron diferencias significativas (p>0.05) entre nuestro grupo de pacientes y el resto de la cohorte. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.014) en el tipo de acondicionamiento, usando acondicionamientos mieloablativos en un 85% de nuestros pacientes vs un 64% en el resto de la cohorte. De los 34 pacientes con sospecha de RTP desarrollaron hemorragias moderadas-graves 15 pacientes (44.1%): hemorragias digestivas (4), cistitis hemorrágicas (3), hemorragia pulmonar (2), hemorragia en SNC (2) y una coagulopatía intravascular diseminada en el contexto de una PTT (1). De los 34 pacientes, desarrollaron fenómenos trombóticos en el contexto de una PTT-like 3 pacientes (8%). De los 34 pacientes, continúan vivos en el momento del estudio 7 (20.6%). La MRT precoz, al día +30 y +100 post-Alo-TPH fue de un 8.8% y 47.1%. De los 27 pacientes fallecidos, 7/27 (25.9%) fueron por causas directamente relacionadas con fenómenos trombótico-hemorrágicos (1 hemorragia pulmonar, 1 hemorragia digestiva, 1 hemotórax/hemopericardio, 1 CID y 3 PTT-like). La mortalidad no relacionada con sangrados ocurrió en 14/27 pacientes (51.8%), entre ellas procesos infecciosos (4), EICH agudo (3), EICH e infección (3), EICH crónica (2), EVOH (1), síndrome linfoproliferativo post-trasplante (1). La mortalidad se asoció a recaída en 6/27 pacientes (22.2%). La SG de los pacientes con RTP a los 3 meses y 12 meses post-trasplante fue 47.1% (±8.6) y 29,4% (±7.8).

**Conclusiones:** En nuestra serie de Alo-TPH, la incidencia de RTP (aunque posiblemente infraestimada) se detecta en el 6,3% de los pacientes y este hecho incrementa la MRT precoz (<100 días) especialmente por una mayor incidencia de fenómenos trombótico-hemorrágicos (25.9%). Son necesarios más estudios con criterios de RTP mejor definidos para evaluar correctamente su repercusión en el Alo-TPH.

## PC-209

### RESULTADOS DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE MÉDULA ÓSEA CON CICLOFOSFAMIDA POST TRASPLANTE Y RETIRADA PRECOZ DE INMUNOSUPRESIÓN: IMPACTO EN ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED Y RECAÍDA

García Ávila S.<sup>1</sup>, Cabero Martínez A.<sup>1</sup>, Richard Espiga C.<sup>1</sup>, Yáñez San Segundo L.<sup>1</sup>, Colorado Araujo M.<sup>1</sup>, López Duarte M.<sup>1</sup>,

Insunza Gaminde A.<sup>1</sup>, Romón Alonso Í.<sup>1</sup>, Sánchez Escamilla M.<sup>1</sup>, Arroyo J.L.<sup>2</sup>, Núñez Céspedes J.<sup>1</sup>, Montes Gaisán C.<sup>1</sup>, Celis Álvarez M.<sup>1</sup>, Fernández Martínez C.<sup>1</sup>, Bermúdez Rodríguez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, <sup>2</sup>Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria

**Introducción:** El trasplante haploide de células hematopoyéticas (Haplo-TPH) es una opción en pacientes que no tienen donante HLA compatible. El Haplo-TPH sin depleción de células T usando altas dosis de ciclofosfamida postrasplante (Haplo-PTCy) siguiendo el esquema del grupo de Baltimore (Burroughs. Biol Blood Marrow Transplant 2008) ha reducido significativamente la morbilidad pero se asocia con alta tasa de recaída y baja incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica. En un intento de mejorar los resultados del Haplo-PTCy y prevenir recaídas hemos considerado modificar el esquema original usando médula ósea movilizada junto con retirada temprana de la inmunosupresión seguida o no de infusión de linfocitos del donante (ILD). El objetivo de nuestro estudio es analizar los resultados de supervivencia, recaída y toxicidad del procedimiento en pacientes con Haplo-PTCy en los que se ha esta estrategia.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico de una cohorte de pacientes con Haplo-PTCy realizados entre los años 2012-2016. La profilaxis de EICH se realizó con ciclofosfamida (50mg/kg) días +3 y +4, micofenolato hasta el día +28 y tacrólimus en niveles terapéuticos hasta el +50, con posterior descenso hasta retirada en el día +130 en ausencia de EICH. Se consideró la ILD en casos de quimera mixta y recaída o progresión de la enfermedad. (La administración fue llevada a cabo siguiendo un esquema de "escalada de dosis", comenzando con 1x10<sup>5</sup> - 1x10<sup>6</sup>).

**Resultados:** Se realizaron 30 Haplo-PTCy (17 varones y 13 mujeres, mediana edad 48) (80%) tenían una enfermedad de alto riesgo de recaída (índice intermedio/alto según DRI) y 27 (90%) presentaban alta comorbilidad pre-trasplante (HCTI moderado/alto). Se empleó esquemas no mieloablativos en 21 (70%) pacientes. En 7 pacientes se recurrió a la infusión de ILD (recaída en 5 casos y fallo de implante secundario en 2). Supervivencia y recaída: Con una mediana de seguimiento de 16 meses (0-59), la Supervivencia Global estimada al año fue 69% (+/-8,4) y la SLP fue 62% (+/-9,3%). La incidencia acumulada de recaída/progresión fue 25%. Fallo de implante y toxicidad relacionada con el procedimiento: La tasa de fallo de implante fue del 6,7%. No hubo fallos de implante primarios. Ocho pacientes (26,6%) desarrollaron EICH aguda grado II-IV, siendo grave en dos (6,7%). De 23 paciente evaluables, 14 (61%) presentaron EICH crónica pero con formas leves en la mayoría de los casos 8 (57%). La mediana de tiempo de desarrollo de EICHc fue 6 meses (3-33) y se relacionó con retirada de inmunosupresión en 5 pacientes (35,7%), disminución de la misma en 7 (50%) y con ILD en 2 (14,3%). Mortalidad no relacionada con recaída: Ocho pacientes (26,6%) fallecieron debido a infecciones (4), EICH grave (1), EVOH (1), pleuropericarditis (1) y toxicidad neurológica (1).

**Conclusiones:** En nuestra experiencia con Haplo-PTCy, el uso de médula ósea estimulada como fuente de progenitores hematopoyéticos y la retirada temprana de inmunosupresión facilita el desarrollo de EICHc y parece disminuir la tasa de recaída en pacientes con enfermedad de alto riesgo. Se requiere un mayor seguimiento y casuística para confirmar estos resultados preliminares.

**PC-210**

**RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO MIELOABLATIVO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**

Sánchez Escamilla M., García Ávila S., Yáñez San Segundo L., Bermúdez Rodríguez A., López Duarte M., Colorado Araujo M., Cabero Martínez A., Fernández Martínez C., Insunza Gaminde A., Núñez Céspedes J., Richard Espiga C.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) es el único tratamiento curativo en pacientes con enfermedades hematológicas de alto riesgo. El uso de acondicionamientos mieloablativos se ha demostrado eficaz en el control de las enfermedades mieloides en pacientes de edad avanzada.

**Objetivos:** Analizar la efectividad del Alo-TPH mieloablativo comparando 2 cohortes de pacientes, teniendo en cuenta la edad al trasplante. Además se ha analizado la incidencia de EICH aguda y crónica, así como

los datos de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT).

**Métodos:** Se han analizado de forma retrospectiva 134 pacientes sometidos a Alo-TPH mieloablativo entre los años 2005 y 2013. Todos ellos presentaban enfermedades hematológicas mieloides (92 pacientes con LMA y 42 con SMD). La mediana de edad al trasplante fue de 49 años (36-57). Se definieron 2 cohortes de pacientes según la edad al trasplante, en el grupo 1 se incluyeron los pacientes con edad ≥55 años (n=41) y en el grupo 2 los pacientes con edad <55 años (n=93).

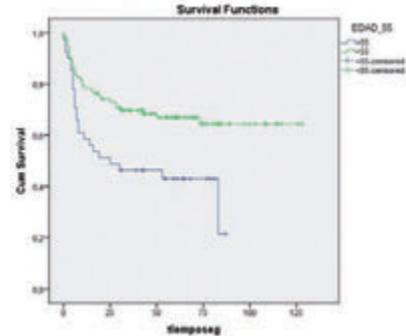


Figura 1.

Tabla 1.

	Pacientes ≥55 años (grupo 1) (n=41)	Pacientes <55 años (grupo 2) (n=93)	p
Mediana de seguimiento, meses	32	50	0.268
Mediana edad, años (RIQ)	61 (58-64)	42 (32-50)	
Mediana edad del donante, años (RIQ)	51 (32-60)	36 (29-47)	
Sexo, masculino (%)	20 (48.8)	49 (52.7)	0.677
Primera remisión completa (%)	27 (65.9)	53 (57.0)	0.453
Diagnóstico, LAM (%)	26 (63.4)	66 (71.0)	0.385
EBMT Score (%)			0.529
0-2	12 (29.3)	36 (38.7)	
3-4	23 (56.1)	43 (46.2)	
>=5	6 (14.6)	14 (15.1)	
HCT-CI Sorrow (%)			0.982
0	8 (19.5%)	17 (20.5%)	
1-2	15 (36.6%)	31 (37.3%)	
>=3	18 (43.9%)	35 (42.2%)	
Donante (%)			0.267
Familiar idéntico	23 (56.1)	38 (40.9)	
DNE idéntico	9 (22.0)	35 (37.6)	
Dispar	9 (22.0)	20 (21.5)	
Fuente, MO (%)	40 (97.6)	75 (80.6)	0.007
Acondicionamiento (%)			0.005
FluBu4	36 (87.8)	57 (61.3)	
BUCY e ICT-CY	4 (9.8)	32 (34.4)	
Profilaxis de la EICH, CsA-micofenolato (%)	24 (58.6)	22 (23.7)	0.004
ATG (%)	0 (0.0)	16 (17.2)	
Causa de muerte (%)			0.806/0.135
EICH / infección	7 (29.2)/7 (29.2)	10 (32.3)/4 (12.9)	
EICH aguda			0.761
Grados II-IV (%)	18 (43.9)	43 (42.2)	
Grados III-IV (%)	5 (12.1)	16 (17.2)	0.819
Tiempo hasta aparición de EICHa gr II-IV, días	38	40	0.496
EICH crónica	22 (61.1%)	52 (68.4%)	0.445
Grado de EICHc (%)			
Leve / Moderada / Grave	3 (8.3%)/9 (25.0%)/9 (25.0%)	18 (35.5%)/7 (18.4%)	0.140

**Resultados:** Las características de los pacientes (mediana de edad, sexo, estatus al trasplante, diagnóstico, score EBMT, score HCT-CI, tipo de donante, fuente de progenitores, acondicionamiento y profilaxis de la EICH) se muestran en la tabla 1. La incidencia de EICH aguda grado II-IV fue similar en ambos grupos (43.9% en el grupo 1 y 42.2% en el grupo 2, p=0.761). La mediana de tiempo hasta la aparición de EICH aguda (grado II-IV) fue de 38 días en el grupo 1 y de 40 días en el grupo 2. Los órganos más frecuentemente afectados fueron la piel (grupo 1: 94.4% y grupo 2: 72.1% [p=0.258]) e intestino (grupo 1: 55.6% y grupo 2: 62.8% [p=0.598]) en ambos grupos. Al día +100 post-trasplante, 123 pacientes estaban vivos y fueron evaluados para EICH crónica. La incidencia de EICH crónica fue similar en ambos grupos (grupo 1: 61.1% y grupo 2: 68.4% [p=0.140]). Sin embargo, la aparición de EICH crónica severa fue mayor en los pacientes de grupo 1 (25.0% vs 18.4%, p=0.140). Con una

mediana de seguimiento de 43 meses (9-70), la probabilidad de SG fue significativamente más baja al año y a los dos años post-Alo-TPH en el grupo de pacientes  $\geq 55$  años (58.7%  $\pm 7.7$  y 51.2%  $\pm 7.8$ ) comparada con el grupo de pacientes jóvenes (78.5%  $\pm 4.3$  y 74.2%  $\pm 7.8$ ),  $p=0.004$ . La supervivencia libre de progresión (SLP) también fue significativamente más baja en los pacientes  $\geq 55$  años (41.5%  $\pm 7.7$  vs 66.3%  $\pm 4.9$  [ $p=0.003$ ]). La mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) a los 43 meses fue superior para el grupo de pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes jóvenes (34.1% versus 17.2%). La mortalidad por recaída también fue superior en este grupo de pacientes (17.0% versus 12.9%, respectivamente).

**Conclusiones:** En nuestra serie de largo seguimiento de pacientes con trasplante alogénico y edad avanzada, el acondicionamiento mieloablatoivo ofrece una mayor toxicidad relacionada con el procedimiento, sin embargo, vemos unos resultados buenos en cuanto a supervivencia global y control de la enfermedad.

## PC-211

### EXISTE ACUERDO ENTRE MÉDICOS Y PACIENTES AL EVALUAR LA CALIDAD DE VIDA?

Barata A.<sup>1</sup>, Martino R.<sup>2</sup>, Gich I.<sup>3</sup>, García Cadenas I.<sup>1</sup>, Abellá E.<sup>4</sup>, Barba P.<sup>5</sup>, Briones J.<sup>3</sup>, Brunet S.<sup>1</sup>, Esquirol A.<sup>4</sup>, García Pallarols F.<sup>6</sup>, Garrido A.<sup>7</sup>, Granell M.<sup>3</sup>, Jaume M.<sup>1</sup>, Mensa I.<sup>2</sup>, Novelli I.<sup>3</sup>, Sánchez González B.<sup>1</sup>, Valcárcel D.<sup>2</sup>, Sierra J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología, Hospital de Sant Pau, <sup>2</sup>IIB-Instituto Investigación Contra la Leucemia Josep Carreras, <sup>3</sup>Barcelona, <sup>4</sup>IIB-Instituto Investigación Contra la Leucemia Josep Carreras, Barcelona, <sup>5</sup>Servicio Epidemiología, Hospital de Sant Pau, <sup>6</sup>Servicio Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, <sup>7</sup>Servicio Hematología, Hospital Vall d'Hebrón

**Introducción:** El acuerdo médico-paciente en los síntomas más significativos está asociado a los resultados y a la satisfacción con el tratamiento. Así, el objetivo del estudio fue evaluar el acuerdo que médicos y pacientes tienen en la calidad de vida percibida, y examinar si las variables relacionadas con el paciente predecían desacuerdo.

**Métodos:** En este estudio transversal y multicéntrico, médicos y pacientes completaron el cuestionario FACT-BMT (calidad de vida) en el día 90 post-TPH. Se evaluó el grado de acuerdo mediante el coeficiente de correlación intraclase (ICC). Se calcularon porcentajes de infra- y sobre-valoración. Se identificaron predictores de desacuerdo mediante modelos de regresión logística.

**Resultados:** Se analizaron 96 pares de cuestionarios cumplimentados por 96 pacientes y 11 médicos. Los pacientes tenían una edad mediana de 54 años, 52% eran hombres, y 52% recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Los médicos tenían una edad mediana de 42 años, 64% eran hombres y habían trabajado en el campo del trasplante una media de 12 años. El acuerdo en la calidad de vida percibida por médico y paciente fue moderado (ICC=.436). Los análisis exploratorios revelaron que el acuerdo en bienestar emocional (ICC=.092) y social (ICC=.270) fue pobre, mientras que el acuerdo en bienestar físico (ICC=.457), funcional (ICC=.451) y en preocupaciones relacionadas con el trasplante (ICC=.445) fue moderado. Los médicos infraestimaron el bienestar de los pacientes entre un 41 y un 59% de las categorías, y lo sobrestimaron entre 10 y 24%. La ansiedad de los pacientes predijo menor desacuerdo en todas las escalas, excepto en bienestar social donde no se obtuvieron resultados significativos. Las variables relacionadas con el paciente explicaron de un 12 a un 19% de la varianza en desacuerdo obtenido en las diferentes escalas.

**Conclusiones:** El acuerdo médico-paciente en calidad de vida fue subóptimo, especialmente en bienestar emocional y social. La incorporación de los resultados referidos por los pacientes en la clínica diaria a los receptores de trasplante tiene el potencial de mejorar la atención centrada en el paciente.

## PC-212

### UN SCORE SENCILLO PARA EVALUAR EL RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA PUEDE EVITAR EL USO PROLONGADO DE LA PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO

Rodriguez C.<sup>1</sup>, Bermúdez A.<sup>2</sup>, López Duarte M.<sup>2</sup>, Colorado Araujo M.<sup>2</sup>, Montes C.<sup>2</sup>, Richard C.<sup>2</sup>, Yañez San Segundo L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina. Universidad de Cantabria, <sup>2</sup>H. U. Marques de Valdecilla

**Introducción:** Los pacientes que reciben un trasplante alogénico (aloTPH) se consideran de alto riesgo para el desarrollo de una Infección Fúngica Invasora (IFI) por lo que recomienda profilaxis con azol durante, al menos, los 70-100 primeros días post-trasplante. El objetivo es analizar la incidencia y los factores de riesgo para el desarrollo de IFI en el aloTPH en una cohorte de pacientes que, salvo presencia de EICR o fallo de implante, reciben un antifúngico de manera profiláctica únicamente cuando están en tratamiento antibiótico durante el periodo de neutropenia. Posteriormente se diseña un score que permite identificar grupos de pacientes que puedan ser beneficiarios de una profilaxis antifúngica dirigida e individualizada, evitando potenciales efectos adversos e interacciones medicamentosas.

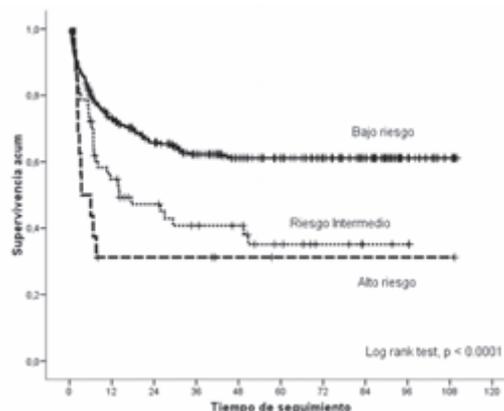


Figura 1. Supervivencia global según el score de riesgo.

**Métodos:** Analizamos retrospectivamente 346 pacientes que recibieron un aloTPH entre marzo del 2008 y noviembre del 2016 en nuestro centro. Se excluyeron del análisis los pacientes que se trasplantaron en régimen domiciliario y/o que precisaban profilaxis antifúngica secundaria. Se utilizaron los criterios de la EORTC 2008 para clasificar las IFI en probadas y probables y se determinó como neutropenia de riesgo aquella  $<100$  células/mm<sup>3</sup> durante 1 semana o  $<500$  células/mm<sup>3</sup> durante 10 días.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Característica	n (%)
Hombr	195 (56.4%)
Edad, años, mediana (rango intercuartil)	50.8 años, (36.5-66.7)
<b>Enfermedad hematológica</b>	
Leucemia Mielode Aguda (LMA)	123 (35.5%)
Linfoma no Hodgkin	33 (9.5%)
Mieloma	20 (5.8%)
Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)/Prolinfocítica	10 (2.9%)
Enfermedad de Hodgkin	22 (6.4%)
Neoplasia mieloide crónica Fh negativa	10 (2.9%)
Aplasia MPN	16 (4.6%)
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	39 (11.3%)
Síndrome Mielodisplásico	56 (16.2%)
Leucemia Mielode Crónica (LMC)	12 (3.5%)
Otros	5 (1.4%)
<b>Status de la enfermedad</b>	
1 <sup>a</sup> remisión completa	179 (51.8%)
Refractaria	77 (22.3%)
<b>Compatibilidad HLA</b>	
Familiar HLA idéntico	127 (36.7%)
Donante HLA idéntico	115 (33.2%)
Donante HLA no idéntico	76 (21.7%)
Familiar HLA no idéntico	20 (5.8%)
<b>Fuente de progenitores hematopoyéticos</b>	
Medula ósea	240 (69.4%)
Sangre periférica	99 (28.6%)
<b>Régimen de acondicionamiento mieloablatoivo</b>	
Uso de ATG	96 (27.7%)
<b>Profilaxis de la EICH</b>	
Inhibidor calcineurina + Metotrexate	153 (44.2%)
Inhibidor calcineurina + Micofenolato (MMF)	153 (44.2%)
Tacrolimus + MMF + Ciclofosfamida POST	24 (6.9%)
Otros	16 (4.6%)
Tiempo de ingreso, días, mediana (rango intercuartil)	30 (26-41)
Tiempo de seguimiento, meses, mediana (rango intercuartil)	26.3 (6.03-66.37)

**Resultados:** Las características y factores de riesgo de IFI de los pacientes se recogen en las *tablas 1 y 2*. Doscientos dieciocho pacientes (63.0%) recibieron uno (167) o ningún (51) antifúngico. Fluconazol fue el fármaco de primera línea en 194 pacientes (56.1%) y Caspofungina en 88 (25.4%). La mediana de duración del tratamiento con fluconazol fue de 5 días (0-5) y de caspofungina de 3 días (0-10). Veintidós pacientes (6.4%) desarrollaron durante los 100 primeros días post-trasplante una IFI probada (12) o probable (10). Siete (31,8%) fueron por hongos levaduriformes y 15 (68,2%) por hongos filamentosos. Todas las infecciones por hongo levaduriforme fueron documentadas en hemocultivos. La IFI fue causa del fallecimiento en 4 pacientes (18.2%), todas ellas por hongo filamentoso. De todos los factores de riesgo, la enfermedad por CMV (13.6% vs 4.4%, p=0.033) y la EICRa grado III-IV (13.3% vs 5.2%, p=0.048) se asociaron a IFI. Otorgando 1 punto a cada uno de estos factores, pudimos clasificar los pacientes en 3 grupos: Bajo riesgo (0 puntos: 274 pacientes), Riesgo intermedio (1 punto: 55 pacientes) y Alto riesgo (2 puntos: 17 pacientes). Los tres grupos presentaron diferencias en la incidencia para IFI (4.7% vs 9.1% vs 23.5%, p=0.006) y aislamiento de hongos filamentosos (53.8% vs 80% vs 100%, p=0.181). La mediana de duración del tratamiento antifúngico, en los 274 pacientes que no desarrollaron enfermedad por CMV ni EICH aguda grave, y que no tuvieron una IFI, fue de 5 días (rango 0-15). Este tiempo reducido de profilaxis, no mostró impacto en la supervivencia (Figura 1).

**Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de IFI en los 346 pacientes.**

Variable de riesgo de IFI	n (%)
<b>Duración de la neutropenia</b>	
Neutropenia < 100 cel/mm3 durante ≥ 7 días	145 (41.9%)
Neutropenia < 500 cel/mm3 durante ≥ 10 días	201 (58.1%)
Ingreso en UCI	32 (9.2%)
Uso de ventilación mecánica en UCI	5 (1.5%)
Uso de antibióticos	304 (89.7%)
<b>Mucositis</b>	
Leve (grado I-II)	149 (43.1%)
Grave (grado III-IV)	155 (44.8%)
No desarrolla mucositis	42 (12.1%)
Uso de Nutrición parenteral (NPT)	126 (36.4%)
Tiempo de duración de la NPT, días, mediana (rango)	9 (5-15)
Diabetes Mellitus	19 (5.5%)
Insuficiencia renal	2 (0.6%)
Infección por CMV	145 (41.9%)
Enfermedad por CMV	44 (12.7%)
<b>EICH aguda y Grado</b>	
Si	164 (50.0%)
Grado I	24 (14.6%)
Grado II	95 (57.9%)
Grado III	22 (13.4%)
Grado IV	23 (14.0%)
<b>Tratamiento de la EICH aguda inicial</b>	
Corticóide sistémico	145 (88.4%)

**Conclusiones:** Creemos que la duración de la profilaxis antifúngica ha de venir determinada por el riesgo “real” del paciente, y no solo por el procedimiento que se realiza. Nuestro score de riesgo nos permite identificar grupos de pacientes sobre los cuales pueda realizarse una terapia antifúngica dirigida e individualizada.

**PC-213**

**ESTUDIO DE LA EFICACIA DEL IMATINIB EN LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA EN UNA SERIE DE 19 CASOS**

Molés Poveda P.<sup>1</sup>, Piñana J.L.<sup>2</sup>, Navarro Mirra M.Á.<sup>3</sup>, Pujol C.<sup>3</sup>, Escutia B.<sup>4</sup>, Botella Estrada R.<sup>3</sup>, Lorenzo J.I.<sup>2</sup>, Montoro J.<sup>2</sup>, Sanz Caballer J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Instituto de Investigación Sanitaria la Fe, Grupo de Investigación en Hematología, <sup>2</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Grupo de Investigación en Hematología, <sup>3</sup>Servicio de Dermatología Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Grupo de Investigación en Enfermedades de la Piel, <sup>4</sup>(Servicio de Dermatología Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Grupo de Investigación en Enfermedades de la Piel)

**Introducción:** La enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) es la principal causa de morbilidad tardía tras un trasplante alogé-

nico de progenitores hematopoyéticos (TPH). La fisiopatología involucra mecanismos auto y alo-inmunes siendo los corticoides (CS) el pilar del tratamiento. La EICHc esclerótica, sin embargo, suele ser refractaria lo que la convierte en un reto terapéutico. Los anticuerpos activadores del PDGFR son uno de los anticuerpos detectados en la EICHc cutánea. Estos promueven la síntesis de colágeno y fibrosis. Imatinib (IM) es un inhibidor de tirosin kinasas, incluyendo el PDGFR, por lo que podría tener un papel relevante en el tratamiento de las formas esclerodermiformes resistentes a CS.

**Objetivos:** Evaluar la respuesta de la EICHc esclerótica al IM.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 19 pacientes con EICHc cutánea esclerótica refractaria a CS tratados con IM. La respuesta al tratamiento se valoró según los criterios de la NIH cGVHD Diagnosis and Staging Criteria y también según la valoración subjetiva del paciente en los meses 1, 3, 6, 9, 12 y 18 tras el inicio de IM. La dosis de IM empleada de inicio fue de 100mg/d, y en casos severos o de respuesta insuficiente se aumentó a 200mg/d.

**Resultados:** La distribución por sexos fue 10 (53%) varones y 9 (47%) mujeres. La edad media al trasplante fue 39 años (12-63), la LMA fue la indicación más frecuente y el acondicionamiento mieloablativo. La profilaxis más utilizada fue ciclosporina + metotrexato. El tipo de EICHc fue quiescente en 16 (84%) pacientes. La afectación cutánea de la EICHc fue grave en todos los casos. La respuesta global fue del 84%, en 4 (21%) pacientes se alcanzó una respuesta completa y en 12 (63%) respuesta parcial. La mediana de duración del IM fue 33 meses (2-96). Se produjeron efectos adversos en 7 (37%) pacientes, siendo los calambres los más frecuentes. La retirada de CS sistémicos fue posible en 11 (58%) casos y la supervivencia global de la serie fue del 95% (18).

**Conclusiones:** El presente estudio confirma que IM es útil como tratamiento de rescate de la EICHc cutánea esclerodermiforme ya que presenta actividad antifibrótica. Estos resultados corroboran los hallazgos publicados con anterioridad <sup>1,2</sup>. En nuestro estudio, el IM fue aceptablemente bien tolerado, consiguiendo un 84% de respuestas de la EICHc cutánea esclerótica severa y permitiendo la reducción y/o retirada de CS sistémicos en un alto porcentaje de casos (11, 58%). Estos datos apoyan la realización de estudios prospectivos con IM en este grupo de pacientes.

**Referencias**

- Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, Sanna A, Cimminiello M, Raimondi R, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. 2009 Jul 16;114(3):709-18. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2009-02-204156>.
- Magro L, Catteau B, Coiteux V, Bruno B, Jouet J-P, Yakoub-Agha I. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD. 2008 Sep 1;42(11):757-60. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2008.252>.

**PC-214**

**EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Millacoy Austenrritt D.P.<sup>1</sup>, Egulaz Esparza N.<sup>2</sup>, Galicia Flores T.<sup>1</sup>, Zudaire Ripa M<sup>a</sup>T.<sup>1</sup>, García Ramírez P.<sup>1</sup>, Ardaiz Labairu M<sup>a</sup>A.<sup>1</sup>, Mateos Rodríguez M<sup>a</sup>C.<sup>1</sup>, Viguria Alegria M<sup>a</sup>C.<sup>1</sup>, Sánchez Antón P.<sup>1</sup>, Signes Fort B.<sup>1</sup>, Gorosqueta Sánchez A.<sup>1</sup>, Arguiñano Perez J.M.<sup>1</sup>, Goñi Herranz M<sup>a</sup>A.<sup>1</sup>, Zabalza San Martín A.<sup>1</sup>, Quispe Cuba I.<sup>1</sup>, Pena Carbó E.<sup>1</sup>, Rodríguez Calvillo M.<sup>1</sup>, Petrina Jauregui M<sup>a</sup>E.<sup>2</sup>, Antelo Caamaño M<sup>a</sup>L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Navarra- Hematología y Hemoterapia, <sup>2</sup>Complejo Hospitalario de Navarra - Nutrición y dietética

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) sigue siendo el tratamiento de elección para modificar la historia natural de algunas enfermedades hematológicas. La valoración nutricional es fundamental ya que durante el procedimiento se produce una hiperactividad metabólica, así como, una menor ingesta alimentaria y mayores pérdidas gastrointestinales, por lo que es importante el adecuado soporte sustitutivo para evitar mayor morbilidad.

**Métodos:** Se analizaron de manera retrospectiva 85 pacientes sometidos a TPH alogénico y autólogo realizados entre enero del 2015 a diciembre 2016, en nuestro centro. Los pacientes fueron evaluados al ingreso, al día +10 posttrasplante, al alta y al día +100. Las variables estudiadas fueron peso, IMC, albúmina, proteínas totales y colesterol en cuanto al estado nutricional, el uso de soporte nutricional (suplementos

orales +/- nutrición parenteral (NPT) y como factores que lo podrían modificar mucositis y diarrea.

Tabla 1.

**Tabla 1. Características demográficas.**

Características de los pacientes		
Edad (años)		
* Mediana	56	
* Rango	16-72	
Sexo n (%)		
* Hombre	55 (64,7)	
* Mujer	30 (35,3)	
Tipo de Trasplante n (%)		
* Alo-TPH	30 (35,3%)	
Mieloablatoivo	14 (46,7%)	
No Mieloablatoivo	16 (53,3%)	
* Auto-TPH	55 (64,7%)	
Diagnósticos n (%)		
	Auto-TPH	Alo-TPH
* Leucemia aguda	5 (9,1%)	15 (50%)
LMA	5 (100%)	12 (80%)
LLA	0	3 (20%)
* SMD	0	7 (23,3)
* SMPC	0	5 (16,7%)
MF	0	3 (60%)
otros	0	2 (40%)
* Linfoma	26 (47,3%)	2 (6,7%)
Manto	5 (19,2%)	0
Mediastínico	1 (3,8%)	0
Cerebral	2 (7,7%)	0
Folicular	2 (7,7%)	0
Hodgkin	5 (19,2%)	0
DCGB	7 (26,9%)	1 (50%)
Otros	4 (15,2%)	1 (50%)
* Mieloma múltiple	24 (43,6%)	1 (3,3%)
Estancia hospitalaria $\bar{x}$ (DE)		
* Alo-TPH	39,1 ( $\pm$ 19,4)	
* Auto-TPH	29,5 ( $\pm$ 14,5)	

Tabla 2.

**Tabla 2. Características nutricionales.**

Valoración nutricional	Ingreso	Día +10	Alta	Día +100
<b>Alo-TPH</b>				
Peso	74( $\pm$ 18,2)	72,3( $\pm$ 16,5)	68,7( $\pm$ 15,3)	68,5( $\pm$ 15,1)
IMC	26,2( $\pm$ 5,2)	25,7( $\pm$ 4,7)	24,4( $\pm$ 4,3)	24,3( $\pm$ 4,2)
Proteínas totales	6,2( $\pm$ 0,8)	5,6( $\pm$ 0,6)	6,1( $\pm$ 0,6)	6,6( $\pm$ 0,7)
Albumina	3,9( $\pm$ 0,4)	3,5( $\pm$ 0,4)	3,7( $\pm$ 0,6)	4( $\pm$ 0,5)
Colesterol	172,6( $\pm$ 44,1)	139( $\pm$ 31,7)	169,6( $\pm$ 36,4)	195,7( $\pm$ 49,6)
<b>Auto-TPH</b>				
Peso	72,4( $\pm$ 14)	70,55( $\pm$ 13,1)	67,9( $\pm$ 12,8)	70,64( $\pm$ 14,1)
IMC	26,1( $\pm$ 4,1)	25,5( $\pm$ 4)	24,5( $\pm$ 3,9)	25,4( $\pm$ 4,2)
Proteínas totales	5,9( $\pm$ 0,7)	5,1( $\pm$ 0,6)	5,4( $\pm$ 0,5)	6,4( $\pm$ 0,6)
Albumina	3,8( $\pm$ 0,4)	3,2( $\pm$ 0,4)	3,4( $\pm$ 0,3)	4,3( $\pm$ 0,3)
Colesterol	186,4( $\pm$ 49,4)	130,1( $\pm$ 27,6)	164,8( $\pm$ 41,8)	196,3( $\pm$ 44,7)

**Resultados:** La media de edad fue de 52 años ( $\pm$ 14), el 64,7% varones. El 35,3% de los pacientes recibió un trasplante alogénico, de los cuales el 46,7% fue mieloablatoivo. (Tabla 1) En el alo-TPH el diagnóstico principal fue la leucemia aguda en un 50% de los pacientes, mientras que en el auto-TPH fue el linfoma (47,3%). La media de estancia hospitalaria fue de 32,87 días ( $\pm$ 16,9), siendo superior significativamente en el alogénico (+ 9,57 días). El 100% de los pacientes recibió dieta adaptada y suplementos orales, el 42,4% NPT de los cuales el 26,7% fue alotrasplante y un 50,4% autotrasplante. De los pacientes que recibieron NPT (n=36) el 25% presentó bacteriemia relacionada con catéter. El 82% de los pacientes presentó mucositis, grado I 16,7%, grado II 19%, grado III 22,6%, grado IV 23,8%. De las mucositis grado IV el 35% fueron paciente que llevaron Melfalan y crioterapia preventiva como acondicionamiento, el 100% precisó bomba de PCA y el 75% NTP. El 36,5% de los pacientes presentó diarrea. De estos el 45,2% recibió NPT. Al ingreso no existían diferencias en el estado nutricional entre los grupos de autotrasplante y alotrasplante (Tabla 2). Tampoco existieron diferencias en los pacientes que recibieron alotrasplante mieloablatoivo o de intensidad reducida. Los valores nutricionales presentaron una disminución respecto al ingreso tanto al día +10, al alta, como al día +100 (p<0.001). Comparando los resultados del alta con el día +100 se observa una recuperación en cuanto al peso en 1,5kg, IMC +0,56, albúmina +0,78g/dl, proteínas totales +0,64g/dl, colesterol +29,54 mg/dl, sin superar límites normales (p<0.001). No existen diferencias entre las medias de los pesos

al alta en los pacientes que han recibido NPT (69,2 $\pm$ 2,1) y los que han estado sólo con suplementos orales (67,6 $\pm$ 2,1).

**Conclusiones:** La valoración nutricional y su adecuado soporte es parte importante del tratamiento en el TPH. Tanto los suplementos orales como la NPT nos ayudan a brindar un adecuado soporte nutricional a los pacientes. La supervivencia no se asoció a ningún parámetro nutricional, sin embargo, todos nuestros pacientes recibieron algún tipo de soporte.

**PC-215**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA FOTOFERESIS EXTRACORPÓREA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE DE LA EICR CRÓNICA SEGÚN SISTEMA ABIERTO O CERRADO: EXPERIENCIA DE DOS CENTROS**

Mendes M.J.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>, Rivera D.<sup>1</sup>, Avendaño A.<sup>1</sup>, Carrillo J.<sup>1</sup>, Escamilla V.<sup>2</sup>, Martín J.<sup>2</sup>, López O.<sup>1</sup>, López M.<sup>1</sup>, Calderón C.<sup>2</sup>, López E.<sup>1</sup>, Cabrero M.<sup>1</sup>, África Martín A.<sup>1</sup>, Caballero T.<sup>2</sup>, Vázquez L.<sup>1</sup>, Redondo A.<sup>1</sup>, Sánchez Guijo F.<sup>1</sup>, Espigado I.<sup>2</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>2</sup>, Caballero M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBIS/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla

**Introducción:** La Fotoferesis Extracorpórea (FEC) constituye un tratamiento de rescate seguro y bien tolerado en la Enfermedad Injerto contra Receptor (EICR) cortico-refractaria y ha mostrado una alta tasa de respuestas. Existen dos modalidades bien diferenciadas: los sistemas cerrados y los sistemas abiertos. En el momento actual se carece de estudios comparativos en términos de eficacia.

**Objetivos:** Análisis comparativo retrospectivo de la eficacia y seguridad de los sistemas cerrados y abiertos de FEC en pacientes con EICR crónica (EICRc).

Tabla 1. Características basales de los pacientes e del trasplante.

Variables	Sistema Cerrado N (%) / Mediana (rango)	Sistema Abierto N (%) / Mediana (rango)	p value
<b>N</b>	36	20	
<b>Adulto / Niño</b>	34 (94%) / 2 (6%)	19 (95%) / 1 (5%)	0,712
<b>Edad (años)</b>	55 (30-69)	46 (3-64)	0,224
<b>Sexo masculino / femenino</b>	22 (61%) / 14 (39%)	11 (55%) / 9 (45%)	0,434
<b>Diagnóstico</b> * LMA / SMD; LLA; Otros	18 (50%) / 3 (8%) / 15 (42%)	9 (45%) / 4 (20%) / 7 (35%)	0,786
<b>Estado de la enfermedad al TPH:</b> * Riesgo bajo / intermedio / alto	12 (33%) / 12 / 12	1 (5%) / 1 / 18 (90%)	<0,001
<b>Acondicionamiento</b> No Mieloablatoivo / Mieloablatoivo	27 (75%) / 9 (25%)	11 (55%) / 9 (45%)	0,109
<b>Tipo acondicionamiento</b> * Flu + Bu +/- tiotepa * Flu + Mel +/- tiotepa, ofa, velcade * RTCT + Ciclo * Otros	20 (56%) 11 (31%) 2 (6%) 3 (8%)	9 (45%) 2 (10%) 2 (10%) 7 (35%)	0,44
<b>Células progenitoras</b> * Fuente (SP) * N° medio de celi CD34 <sup>+</sup> (x10 <sup>6</sup> )	35 (97%) 6,07 (2-9,3)	20 (100%) 5,48 (2,8-7,8)	0,303
<b>Profilaxis EICR</b> * Inhibidores de calcineurina + MTX * Tacrolimus-Rapamicina * Otros	14 (39%) 18 (50%) 4 (11%)	11 (55%) 6 (30%) 3 (15%)	0,397

**Métodos:** Revisión retrospectiva de los registros clínicos de 56 pacientes tratados con FEC para EICR refractaria, según sistema cerrado o abierto en dos centros españoles. Clasificación de la EICRc y respuesta según los criterios del *Consensus Response Criteria Working Group of the National Institutes of Health* (NIH 2014).

**Resultados:** Las características basales y relacionadas con el trasplante de los 56 pacientes se indican en la Tabla 1. En las Tablas 2 y 3 se describen las características de la EICR y los resultados de la FEC en términos de eficacia y toxicidad de los 20 y 36 pacientes tratados según sistema abierto y cerrado, respectivamente. La mayoría de los pacientes en el grupo FEC abierto presentaron EICRc de novo, mientras que el 50% de los pacientes en el grupo FEC cerrado tenían presentación quiescente (p=0.003). No hubo diferencias entre los dos grupos en lo que respecta a otras características basales o de la EICRc. Tasas de espuestas: los pacientes tratados con el FEC cerrado presentaron RG de 77% con 33% de RC, mientras en los pacientes tratados con FEC abierto la tasa de RG fue de 45% con 5% de RC (p=0.016). La piel fue el órgano que alcanzó

mejores respuestas, siendo las tasas de RG y de RC superiores en los pacientes tratados con el FEC cerrado (RG 80%, RC 45%; p=0.005). No existieron otras diferencias significativas en las respuestas alcanzadas. Toxicidad: se produjeron reactivaciones de CMV durante el tratamiento con FEC en el 8% (un paciente enteritis por CMV) y el 10% de los pacientes tratados con el sistema cerrado y abierto, respectivamente.

Tabla 2. Características de la EICRc y FEC.

Variables	Sistema Cerrado (36) N (%) / Mediana (rango)	Sistema Abierto (20) N (%) / Mediana (rango)	p value
Grado de EICRc • Leve / moderado / severo	0 / 18 (50%) / 18	2 (10%) / 11 (55%) / 7 (35%)	0.116
Tipo de debut de EICRc • Progresivo/quiescente/de novo • Sd solapamiento	7 (19%) / 18 (50%) / 11 (31%) 9 (25%)	6 (30%) / 1 (5%) / 13 (65%) 1 (5%)	0.003 0.06
Tipo de órgano afecto • Piel / esclerodermiforme • Mucoso Oral / Ocular • Gastrointestinal • Hígado	31 (86%) / 17 (55%) 23 (64%) / 18 (50%) 10 (28%) 9 (25%)	20 (100%) / 13 (65%) 11 (55%) / 7 (35%) 3 (15%) 6 (30%)	0.099/0.386 0.355/0.212 0.228 0.459
Número de líneas previas	2 (1-4)	3 (1-7)	0.442
Órganos afectados	3 (1-5)	3 (1-7)	-
Indicación de FEC • Cortico-refractario / dependiente	32 (89%) / 3 (8%)	20 (100%)	0.302
Vía de acceso • Central / periférica	4 (11%) / 26 (72%)	13 (65%) / 7 (35%)	<0.001

Tabla 3. Respuesta a la FEC.

Variables	Sistema Cerrado (36) N (%) / Mediana (rango)	Sistema Abierto (20) N (%) / Mediana (rango)	p value
Tasas de respuesta	Global 77% (RC 33%, RP 44%)	Global 55% (RC 5%, RP 50%)	0.016
Respuesta según grado de EICRc	Moderado: RG 86% (RC 40%) Severo: RG 71% (RC 29%)	Leve: RG 100% (todas RP) Moderado: RG 55% (RC 9%) Severo: RG 43% (todas RP)	-
Respuesta según órgano afecto	Piel: RG 80% (RC 45%) Oral: RG 83% (RC 49%) Ocular: RG 83% (RC 39%) GI: RG 80% (RC 80%) Hígado: RG 78% (RC 40%)	Piel: RG 50% (RC 5%) Oral: RG 82% (RC 18%) Ocular: RG 57% (RC 14%) GI: RG 67% (RC 33%) Hígado: RG 83% (todas RC)	0.005 0.205/0.313 0.307 0.391 0.304
Duración FEC (meses)	8.8 (1-50)	5.5 (2-10)	-
Efectos secundarios (hipocalcemia)	2 (6%)	0	-
Reactivaciones EICRc durante FEC / tras FEC	0 / 2 (6%)	3 (15%) / 5 (25%)	-
Reactivaciones CMV Recidivas de la enfermedad de base durante la FEC	3 (9%) 11 (31%)	2 (10%) 1 (5%)	-
Supervivencia en el día +180 tras FEC Supervivencia en el día +365 tras FEC	86% 79%	84% 71%	0.257

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el tratamiento de la EICRc con FEC en sistema cerrado presenta respuestas globales y completas superiores a los obtenidos con sistemas abiertos, siendo este beneficio particularmente evidente en la afectación cutánea. No obstante, el carácter retrospectivo del estudio hace que estos datos deban ser confirmados en series más amplias, idealmente prospectivas y con estudios biológicos asociados.

**PC-216**

**INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA TRAS TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE**

Rivera D.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>, Champ D.<sup>2</sup>, Yañez L.<sup>3</sup>, Cabrero M.<sup>1</sup>, Kwon M.<sup>2</sup>, García Avila S.<sup>3</sup>, Pérez E.<sup>1</sup>, Balsalobre P.<sup>2</sup>, Colorado M.<sup>3</sup>, Martín A.Á.<sup>1</sup>, Díez J.L.<sup>2</sup>, Bermúdez A.<sup>3</sup>, Gayoso J.<sup>2</sup>, Caballero M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>3</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Introducción:** El uso del Haplo-TPH con CyPT como profilaxis de la EICR se ha extendido, siendo una opción terapéutica válida para pacientes sin donante óptimo compatible y/o trasplantes urgentes. Aunque la tasa de EICR aguda ha mostrado en diferentes estudios ser equivalente e incluso inferior a las obtenidas tras alo-TPH de donante HLA idéntico, los datos relativos a la EICR crónica son aún limitados, siendo desconocido en el momento actual el impacto del acondicionamiento y la fuente de progenitores en el Haplo-TPH.

Tabla 1. Características basales y relacionadas con el trasplante.

Tabla 1: Características basales y relacionadas con el trasplante	
Variables	N (%) / Mediana (rango)
N	167
Edad (años)	47 (10-74)
Sexo masculino / Femenino	113 (67,9%) / 54 (32,3%)
Diagnóstico • LMA / SM-D / LLA • LH / LNH • Otros (SMP, MM, AA, EGC)	69 (41,3%) / 14 (8,3%) / 10 (6%) 36 (21,6%) / 39 (23,4%) 19 (11,4%)
Número de líneas de Tratamiento pre-Haplo:	2 (1-5)
TPH previo (sí / no) • Alo-TPH • TASPTE	62 (37,1%) / 105 (62,9%) 17 (10%) 46 (37%)
HCT-Cl Sorror	2 (0-7)
Estado de la Enf. Pre-Haplo • RC EMR+ • RC EMR- • Enf. Activa / Progresión	77 (46,7%) 45 (27,3%) 43 (26%)
Fuente de Progenitores Hematopoyéticos • Sangre periférica • Médula ósea	122 (73,1%) 45 (26,9%)
Número de CD34 x10 <sup>6</sup> /kg • CD34 en SP • CD34 en MO	5,01 (0,98-13,68) 5,32 (2,24-13,68) 2,88 (0,98-11,42)
Intensidad reducida/ Mieloblatoivo /Secuencial	108 (65,5%) / 52 (31,5%) / 5 (3%)
Tipo Acondicionamiento • Intensidad reducida • Mieloblatoivo	89 (54%) 22 (13,3%) 36 (21,8%) 16 (9,7%)
Profilaxis EICR • CSA + MMF + Cy 50 mg/kg x 2 • Tx + MMF + Cy 50 mg/kg x 2 • Otros	87 (52,5%) 79 (47,3%) 1 (0,6%)

**Objetivos:** Nos propusimos analizar la incidencia, factores de riesgo y respuesta al tratamiento de la EICRc de los pacientes sometidos a Haplo-TPH conCyPT.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo de 167 pacientes sometidos a haplo-TPH entre 12/2007 y 11/2016 en 3 centros españoles.

Tabla 2. EICR crónica.

Tabla 2: EICR crónica	
Variables	N= 52 (36,1%)
Momento de EICRc tras TPH (días)	217 (68-1017)
Grado EICRc: NIH: leve / moderado / severo	26 (50,6%) / 12 (23,1%) / 5 (9,6%)
Grado EICRc: Limitado / Extenso	34 (65,4%) / 14 (26,9%)
Tipo de EICRc dentro del grupo con EICRc • Progresivo/ Quiescente / De novo • Sdme solapamiento	8 (15,4%) / 22 (42,3%) / 13 (25%) 12 (23%)
Tipo de órgano afecto dentro del grupo con EICRc • Piel: global • Mucosa Ocular / Mucosa oral • Gastrointestinal / Genital • Hígado / Pulmón	18 (35%) 6 (11,5%) / 12 (23%) 4 (7,7%) / 1 (1,9%) 2 (3,8%) / 2 (3,8%)
Factores desencadenantes del EICRc • Disminución de IS • Retirada de IS • Infusión de ILD	12 (23%) 7 (13,4%) 3 (5,7%) 25 (48%)
Inmunosupresión al debut del EICRc	
Trombopenia (<100000/uL) / Eosinofilia (>500/uL)	26,9% / 0%
Tratamiento tópico de 1ª línea • RC / RP • NR (R mixta, EE, EP)	18 (34,6%) 9 (50%) / 7 (38,9%) 2 (11,2%)
Tratamiento sistémico de 1ª línea • RC / RP • NR (R mixta, EE, EP)	7 (41,2%) / 7 (41,2%) 17 (32,6%) 3 (17,6%)
Nº líneas de tratamiento para EICRc recibidas	1 (1-3)

**Resultados:** La tabla 1 muestra las características basales y relacionadas con el trasplante de nuestros pacientes. La mediana de seguimiento fue de 16 meses (2-38). Hubo un fallo de injerto primario. La mediana de prendimiento de neutrófilos fue de 17 días (12-45) y la de plaquetas de 27 días (6-150), alcanzándose una quimera completa en MO tras una mediana de 28 días (13-180). La mortalidad relacionada con el trasplante

(MRT) al día + 100 fue 9% y 17% a 1 año. La incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV fue del 44% y la de III-IV 6%. La EICRc a 2 años fue del 36% (leve 15,6%, moderado 7,2%, grave (3%), no identificándose factores de riesgo con significación estadística para su desarrollo. Las características del EICRc según criterios NIH, órganos afectos, factores desencadenantes y respuesta al tratamiento se muestran en la tabla 2. La mediana de aparición del EICRc fue de 217 días (68-1017), siendo en un 42% (n=22) quiescente y en un 23% (n=12) un síndrome de solapamiento. El 48% de los pacientes (n=25) no tenía inmunosupresión (IS) al debut del EICRc, estando el cuadro probablemente relacionado con el descenso o suspensión de la IS en un 36.4% (n=19). La mediana de tratamientos recibidos para el EICRc fue de 1 (1-3), siendo la tasa de respuestas globales a la primera línea superiores al 80% (ver tabla 2). La incidencia acumulada de recaída a 1 año fue del 13% (global 18%), siendo la SG a 1 y 2 años del 68% y 61% respectivamente.

**Conclusiones:** El Haplo-TPH es una estrategia prometedora con unas tasas bajas de EICR, siendo la EICR crónica mayoritariamente leve y con muy buena respuesta al tratamiento de primera línea. Nuestra limitada casuística no ha permitido identificar factores de riesgo para el desarrollo de EICRc.

**PC-217**

**EFFECTOS BENEFICIOSOS DEL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO EN LAS COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO: IMPACTO EN MORTALIDAD Y DESARROLLO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR**

López Godino O.<sup>1</sup>, Pérez López E.<sup>2</sup>, Ferré Ó.<sup>3</sup>, Alonso Álvarez S.<sup>4</sup>, López Cadenas F.<sup>1</sup>, Cabrero Calvo M.<sup>2</sup>, Pérez López R.<sup>3</sup>, García L.<sup>4</sup>, Vázquez L.<sup>1</sup>, Caballero M.D.<sup>2</sup>, López Corral L.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, <sup>2</sup>a. Complejo Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación, <sup>3</sup>n Biome, <sup>4</sup>dica de Salamanca (IBSAL)

**Introducción:** El ácido ursodeoxicólico (URS) en el trasplante alogénico (TPH) parece jugar un papel protector hepático y de otras complicaciones derivadas del endotelio. Además algunos trabajos sugieren su posible efecto inmunomodulador para prevenir la enfermedad injerto contra receptor (EICR).

**Métodos:** Análisis retrospectivo entre pacientes con/sin URS a partir de 618 TPH realizados de manera consecutiva (1995-2014) en nuestro centro, excluyendo segundos trasplantes y pediátricos. Por protocolo la profilaxis con URS se recibió desde el inicio del acondicionamiento hasta al menos el día +100.

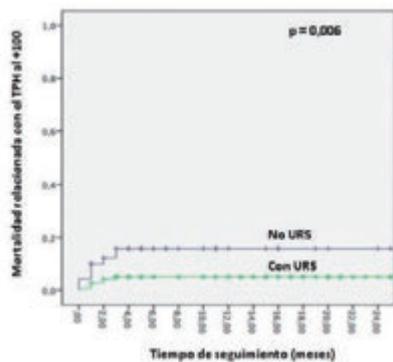


Figura 1.

**Resultados:** 423 pacientes (68%) recibieron profilaxis con URS. Las características basales y relacionadas con el TPH de ambos grupos se especifican en la tabla 1. Aunque no están balanceadas debido al momento de incorporación del URS, de cara al EICR hay que destacar que este grupo cuenta con más pacientes con sangre periférica como fuente, más donantes no emparentados y diferente distribución para el tipo de profilaxis. Con una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 39 meses (3-179), el tratamiento con URS redujo la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) precoz (anterior a día +100): 16% vs 5%, p=0.006 (figura 2). En el análisis multivariante mantuvo su significación (p=0,03; HR 0,21; IC95% 0,05-0,87), sin embargo no en la MRT global (p=0,16) ni en SG (p=0,48). En cuanto al SOS, en el análisis univariante la utilización de URS fue un factor protector (3% vs 10%; p <0,001), sin

mantenerla en el multivariante. Atendiendo a su papel en la prevención de la EICR aguda, de todas las variables analizadas sólo mostró efecto protector para el desarrollo de EICR agudo hepático en el análisis univariante (p=0,048; HR 0,56; IC95% 0,31-0,99) pero no en el multivariante (p=0,14). Para la EICR crónica (EICRc), el tratamiento con URS se asoció a una tasa inferior de EICRc extensa (incidencia estimada +2 años: 53% vs 33%; p=0,008) y atendiendo a la afectación por órganos, con una incidencia menor de EICRc cutáneo (p=0,006; HR 0,64; IC 95% 0,46-08), pulmonar (p=0,001; HR 0,32; IC95% 0,16-0,62), intestinal (p=0,01; HR 0,02; IC95% 0,38-0,9) y hepático (p=0,002; HR 0,57, IC95% 0,4-0,82) en el univariante (figura 3); pero su efecto beneficioso sólo mantuvo su significación en el multivariante a nivel pulmonar (p=0,01; HR 0,26; IC95% 0,2-0,6) y cutáneo (p=0,02; HR 0,65; IC95% 0,45-0,94). El tipo de profilaxis de EICR no fue significativa para ninguno de estos dos órganos. De hecho, el tratamiento con URS fue el único factor que mantuvo la significación para el EICRc pulmonar.

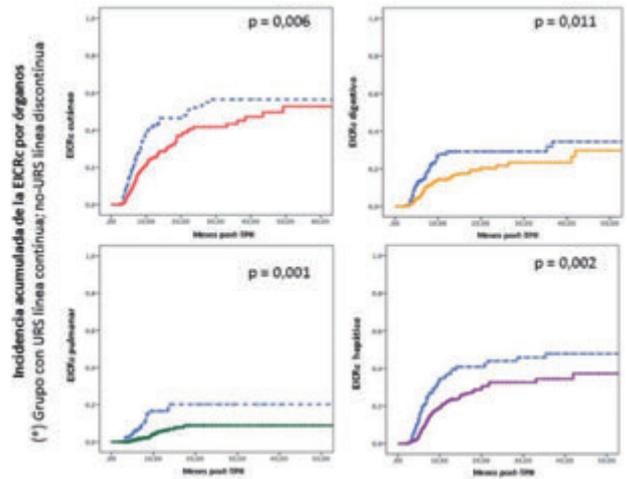


Figura 2.

Tabla 1.

Tabla 1	Cohorte sin URS (n = 195)	Cohorte Con URS (n = 423)	p
Mediana edad (años, rango)	50 (16-69)	51 (16-69)	0,1
Sexo masculino	109 (56%)	101 (24%)	0,38
Mismatch de sexo	43 (22%)	98 (23%)	0,83
Diagnóstico			
• LMA	54 (27%)	141 (34%)	0,034
• LLA	27 (13%)	46 (11%)	
• SMD	21 (11%)	61 (15%)	
• LMC	23 (12%)	16 (4%)	
• NMPc Ph -	3 (2%)	8 (2%)	
• LNH/LH/LLC	44 (22%)	106 (26%)	
• MM	18 (9%)	35 (8%)	
• Aplasia medular	5 (3%)	10 (2%)	
Acondicionamiento			
• Intensidad reducida	105 (54%)	278 (67%)	0,003
• Ablativo - QT	70 (31%)	103 (23%)	
• Ablativo - ICT	30 (15%)	42 (10%)	
Fuente:			
• Sangre periférica	158 (81%)	365 (87%)	0,004
• Médula ósea	34 (17%)	39 (9%)	
• Cerdón umbilical	3 (2%)	18 (4%)	
Estado de la enfermedad EBMT:			
• Precoz	86 (45%)	182 (43%)	0,9
• Intermedio	71 (37%)	163 (39%)	
• Tardío	32 (17%)	68 (16%)	
Año del trasplante:			
• 1995-2004	159 (82%)	40 (10%)	<0,001
• 2005-2014	36 (18%)	383 (90%)	
TASPE previo	45 (23%)	97 (23%)	0,9
Tipo de donante			
• DE	171 (89%)	234 (56%)	<0,001
• DNE idéntico	16 (8%)	94 (22%)	
• DNE 1 ó 2 mismatch	8 (4%)	71 (17%)	
• Haploidéntico	0 (0%)	23 (5%)	
Depleción T in vivo (ATG o Alemtuzumab)	6 (3%)	56 (13%)	0,016
Profilaxis EICR:			
• CSA + MTX	171 (88%)	157 (37%)	<0,001
• TCR + MTX	3 (2%)	74 (16%)	
• CI + MMF	9 (5%)	31 (7%)	
• TCR + SIR	5 (3%)	130 (31%)	
• CI + MMF + CyPT	0 (0%)	23 (5%)	
• Others	6 (3%)	7 (2%)	

**Conclusiones:** El uso de URS se asoció con menor MRT precoz y menor grado de EICRc extenso, especialmente cutáneo y pulmonar. Pese a las

limitaciones por la ausencia de un grupo control balanceado, los resultados sugieren su posible papel inmunomodulador con un excelente perfil de seguridad. Estos resultados junto con la dosis y la duración óptima del tratamiento deberían ser confirmados en estudios prospectivos.

**PC-218**

**IMPACTO DEL USO DE CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE PARA LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA EL RECEPTOR SOBRE LA INFECCIÓN POR CMV**

Moreno Castaño A., Suárez Lledó M., Martínez C., Rosiñol L., Jorge Almeida S., Bataller A., Fernández Avilés E., Gutiérrez García G., Marcos M.Á., Cuatrecasas M., Urbano Ispizua Á., Rovira M.

Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** La infección por citomegalovirus (CMV) es una complicación frecuente tras el trasplante alogénico de progenitores hematoyéticos (alo-TPH) y conlleva una elevada morbi-mortalidad. Los principales factores de riesgo de infección por CMV son la disparidad serológica entre donante y receptor, la depleción linfocitaria T, la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) y la corticoterapia. El uso de ciclofosfamida postrasplante (CFMpost) como profilaxis de la EICR ha demostrado ser eficaz en la prevención de EICR tanto en el aloTPH haploidéntico como en el HLA-idéntico. En este contexto, la preservación de los linfocitos memoria no aloreactivos del donante podría favorecer una reconstitución inmune más temprana. Sin embargo, no se conoce si el uso de CFMpost tiene algún impacto sobre la infección por CMV. El objetivo del estudio fue analizar las características de la infección por CMV en pacientes de un solo centro que recibieron un alo-TPH con CFMpost y compararlos con los que recibieron profilaxis estándar (PE) de EICR.

**Métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva 115 receptores de aloTPH entre marzo de 2013 y diciembre de 2016. El 58% recibió PE de EICR con un inhibidor de calcineurina (ICN) y metotrexato/micofenolato (MMF), mientras que el 42% recibió CFMpost e ICN + MMF. La mediana de seguimiento fue de 133 días.

**Tabla 1. Características de los pacientes (n=115).**

Edad, mediana (extremos)	50 (16-69)
Sexo	
Varón	67 (58%)
Mujer	48 (42%)
Celularidad, 10 <sup>6</sup> /Kg CD34+, mediana	5,4
Diagnóstico	
LAM/LAL	64 (56%)
SMD	8 (7%)
SMFP	11 (10%)
SLPC	27 (23%)
Otros	5 (4%)
Estatus pre-TPH	
RC	79 (69%)
RP	16 (14%)
Activa	20 (17%)
Acondicionamiento	
Mieloablatoivo	43 (37%)
Intensidad reducida	72 (63%)
Identidad HLA	
8/8	60 (52%)
7/8	26 (23%)
Haploidéntico	29 (25%)
Profilaxis EICR	
PE	
ICN +MTX	25 (22%)
ICN +MMF	42 (36%)
CFMpost	
+ TK	19 (17%)
+ TK+MMF	29 (25%)
Fuente	
SP	102 (89%)
MO	13 (11%)

LAM: leucemia mieloide aguda; LAL: leucemia linfoblástica aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; SMPC síndrome mieloproliferativo crónico, SLPC: síndrome linfoproliferativo crónico; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EICR: enfermedad del injerto contra el receptor; ICN: inhibidor de calcineurina; MTX: metotrexate; MMF: micofenolato; TK: tacrolimus; SP sangre periférica, MO médula ósea.

**Resultados:** Las características de los pacientes presentan una distribución estándar para una población de alo-TPH (ver tabla 1). El 65% presentó infección por CMV, con una mediana de aparición de 41 días (rango 8-402) y el 11% enfermedad por CMV. Comparando los grupos CFMpost y PE no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo, la edad, la enfermedad hematológica de base, la mediana de linfocitos al tiempo de la primera reactivación ni en la proporción de serología de alto riesgo entre grupos. El acondicionamiento mieloablatoivo fue más

utilizado en el grupo CFMpost (53% vs 22%; p=0,001). Aunque no hubo diferencias en la incidencia de infección por CMV (61% CFMpost vs 66% PE), la primera reactivación viral fue significativamente más precoz en el grupo CFMpost (38 vs 51 días; p=0,03). No hubo diferencias significativas entre grupos en la carga viral de la primera reactivación (2.807c/mL vs 2.824c/mL), en los días de tratamiento antiviral (15 vs 14) ni en la mediana de reactivaciones (2 vs 1). La incidencia de enfermedad por CMV en el grupo de la CFMpost fue 11% vs 5% en el PE (p=0,3), con una mediana de tiempo de aparición de 77 vs 151 (p=0,7).

**Conclusiones:** La incidencia de infección por CMV es similar en los aloTPH que reciben CFMpost y los que reciben PE de la EICR. Sin embargo, la primera reactivación ocurre de forma más temprana en el grupo de la CFMpost. Estos resultados requieren confirmación con series más amplias de pacientes.

**PC-219**

**LA EDAD DEL PACIENTE ES CLAVE EN EL ESTADO DE LAS CÉLULAS MESENIQUIMALES DEL RECEPTOR POSTRASPLANTE ALOGÉNICO**

Rivera D., Espinosa N., Mendes M., Diez Campelo M., Rodríguez C., Ortega R., Blanco B., Preciado S., Rico A., Muiñón S., Redondo A., López Parra M., Veiga Á., Avendaño A., Carrillo J., López Corral L., Caballero D., Del Cañizo C., Sánchez Guijo F.

Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** El estroma medular es uno de los reguladores importantes de la función hematopoyética y sigue siendo del receptor tras un alo-trasplante hematopoyético. Aunque la función del estroma se ha mostrado deficiente en pacientes con hemopatías que han recibido tratamiento intensivo y postrasplante, la información sobre el estado de las células mesenquimales (MSC) en el periodo precoz postrasplante es prácticamente inexistente.

**Tabla 1.**

Tabla 1: Características basales y relacionadas al trasplante (n=150)	
Variables	N (%) / Mediana (rango)
Edad (años)	52 (5-71)
Sexo masculino / Sexo femenino	82 (54,7%) / 68 (45,3%)
Enfermedad	
• LMA / SMD / LLA	69 (46%) / 18 (12%) / 15 (10%)
• LNH / LH	16 (10,7%) / 3 (2%)
• SMF / MM	18 (8,7%) / 10 (6,7%)
• Otros	6 (4%)
Estatus de enfermedad pre-aloTPH	
• RC / RC EMR+ / RP	85 (56,7%) / 18 (12%) / 19 (12,7%)
• Enf. Activa / Progresión	12 (8%) / 16 (10,7%)
Trasplante previo	
• Alo (DE) / Auto	31 (20%) / 5 (3,3%) / 26 (17,3%)
Donante y Fuente (todos SP)	
• Alo: DE / DNE	61 (40,7%) / 62 (41,3%)
• Haplo / SCU	26 (17,3%) / 1 (0,7%)
Numero de CD34 x106 /kg	6,4 (0,74 – 10,10)
Acondicionamiento	
AIR / AMR / Secuencial	78 (52%) / 65 (43,3%) / 7 (4,7%)
Injerto (plaquetas / neutrófilos) días	
• 20000 / 50000 / 100000/ul	11 (0-120) / 14 (9-120) / 17 (11-340)
• 500 / 1000/ul	16 (10-30) / 34 (10-44)
Quimerismo en el +21	130 (86,7%)
EICR	
• Grado I / II	93 (62%) / 17 (11,3%) / 64 (42,7%)
• Grado III / IV	6 (4%) / 6 (4%)
EICR:	
• Leve / Moderado /Grave	26 (17,3%) / 11 (7,33%) / 7 (4,7%) / 8 (5,3%)
Infecciones	
• Bacterianas / Virales	70 (46,6%) / 28 (18,6%) / 29 (19,3%)
• Fungal / Parasitarias	17 (11,3%) / 1 (0,7%)
Recadas post alo-TPH	29 (19,3%)

**Objetivos:** Estudiar la capacidad de expansión y las propiedades básicas de las células mesenquimales de pacientes sometidos a alo-trasplante he-

matopoyético en el periodo precoz postrasplante y sus potenciales implicaciones clínicas.

**Métodos:** En 150 pacientes sometidos a alotrasplante hematoyético en nuestro centro entre los años 2013-2016 se obtuvo una muestra de MO en el día +21 postrasplante. A partir de la misma, se obtuvieron células mononucleadas que fueron procesadas de forma estándar para el aislamiento y expansión de MSC, que fueron posteriormente caracterizadas de acuerdo a los criterios de la International Society for Cellular Therapy (ISCT).

**Resultados:** Las características de la cohorte estudiada se resumen en la tabla 1. El hecho más destacable es que únicamente en 44 pacientes las MSC mostraron una capacidad de expansión similar a la de donantes sanos de nuestra serie, mientras que en los restantes casos (n=106) la expansión no llegó hasta el tercer pase en cultivo por senescencia celular, incluso en 16 pacientes las MSC entraron en apoptosis en pase inicial. Las células expandidas normalmente mostraron un perfil inmunofenotípico y una capacidad de diferenciación multi-lineal *in vitro* hacia línea adipocítica y osteogénica normal, mientras que en las senescentes (como es esperable) estas propiedades no pudieron ser analizadas de forma sistemática. Al correlacionar el estado de las MSC con diversos parámetros clínicos, incluyendo la cinética del injerto o problemas en el mismo, la incidencia de EICR aguda y crónica, la enfermedad de base y su estado al trasplante, la fuente de progenitores, el acondicionamiento, el sexo o la edad del paciente, entre otros, no encontramos diferencias significativas entre estos parámetros y la capacidad de expansión de las MSC salvo para esta última. Así, la edad media de los pacientes cuyas MSC presentaban una capacidad de expansión normal era 45±4 años frente a 50±2 años en aquellos en los que las MSC mostraban senescencia *in vitro* (p=0.02).

**Conclusiones:** Las MSC de un porcentaje mayoritario de pacientes sometidos a alotrasplante hematopoyético presentan un grado variable de senescencia. La edad del receptor parece ser el parámetro más importante que influye en el estado del estroma postrasplante precoz. Las implicaciones clínicas y los mecanismos que influyen en este déficit funcional han de ser dilucidados en el futuro.

## Linfomas

### PC-220

#### HIPOGAMMAGLOBULINEMIA Y TOXICIDAD INFECCIOSA ASOCIADA AL USO DE ESTRATEGIAS DE MANTENIMIENTO CON MONOCLONALES ANTI-CD20 EN LINFOMAS B

Robredo B.<sup>1</sup>, García L.<sup>1</sup>, Ferraro M.P.<sup>2</sup>, Martínez Serra J.<sup>1</sup>, Bento L.<sup>1</sup>, García F.<sup>2</sup>, Sánchez González B.<sup>2</sup>, García Recio M.<sup>1</sup>, Ros T.<sup>1</sup>, Sampol A.<sup>1</sup>, Salar A.<sup>2</sup>, Gutiérrez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Son Espases, <sup>2</sup>Hospital del 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 linfoide 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 inmuno-quimioterapia en primera línea en nuestros centros.

Tabla 1. Características clínicas de la serie (n=102).

Mediana de edad (rango)	65 (21-88)
Sexo (Varón / mujer)	47 (46%) / 55 (54%)
ECOG PS >1	11 (11%)
Tipo de linfoma:	
- Linfoma folicular	55 (54%)
- LDCGB	15 (15%)
- Linfoma manto	9 (9%)
- LLC/LCP	8 (8%)
- Linfoma marginal	8 (8%)
- Otros	4 (4%)
Estadio III-IV	88 (87%)
Síntomas B	38 (38%)
Tratamiento de inducción:	
- R-CHOP/R-CVP	54 (53%)
- R-B	22 (22%)
- Rituximab monoterapia	12 (12%)
- GemOx-R	6 (6%)
- Esquemas fludarabina-R	5 (5%)
- Esquemas intensivos	3 (3%)
Tipo de mantenimiento (2 años):	
- Cada 2 meses	72 (71%)
- Cada 3 meses	17 (17%)
- Cada 6 meses (4 semanas)	13 (13%)

Tabla 2. Toxicidad atribuible al mantenimiento con rituximab.

Tipo toxicidad	Total	Polimorfismo FcgRIIIA			p
		FF	FV	VV	
Hipogammaglobulinemia:					
- IgG	27 (26%)	10 (26%)	17 (28%)	0 (0%)	0.72
- IgA	23 (22%)	16 (42%)	7 (13%)	0 (0%)	0.007
- Doble IgG + IgA	14 (14%)	8 (21%)	6 (10%)	0 (0%)	0.22
Tratamiento inmunoglobulinas iv	9 (9%)	3 (8%)	6 (10%)	0 (0%)	0.77
Infecciones grado 3-4:	7 (7%)	2 (5%)	5 (8%)	0 (0%)	0.72
Neutropenia grado 3-4:	29 (29%)	12 (32%)	16 (27%)	1 (25%)	0.88

**Métodos:** De forma retrospectiva a partir de los registros de farmacia se obtuvieron todos los pacientes tratados con mantenimiento con rituximab entre los años 2002 y 2016 tratados en primera línea tras inducción con inmuno o inmuno-quimioterapia 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 FcgRIIIa a través de RT-PCR y secuenciación.

**Resultados:** Con los criterios anteriores se incluyeron 102 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 fueron linfomas foliculares tratados con R-CHOP o R-B y los mantenimientos con rituximab cada 2 meses (71%). Dentro de los efectos secundarios

darios atribuibles al mantenimiento con rituximab (Tabla 2) tenemos hipogammaglobulinemia IgG, IgA o ambas en el 26%, 22% y 14% 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=0.007). Sólo el 9% de los casos de hipogammaglobulinemia precisaron tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas intravenosas y sólo el 7% tuvieron infecciones grado 3-4. Un 29% 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 (11% vs 8%) (p=0.75), IgA (4% vs 10%) (p=0.61) o ambas (7% vs 9%) (p=1) o de neutropenia grado 3-4 (3% vs 11%) (p=0.44).

**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.

**PC-221**

**FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS CON EL USO DE RITUXIMAB SUBCUTANEO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SEVERO OCHOA DE MADRID**

Condori Arenas M., Requena M.J., Rivas M., Sierra R., Benzo G., Amores G., Diaz M.D.M., Rianza R., Rodriguez R., Sanchez Godoy P.

Hospital Severo Ochoa

**Introducción:** El linfoma no hodgkin (LNH) impone una gran carga asistencial al sistema sanitario nacional debido al aumento en su incidencia, como a la mejor tasa de supervivencia que presenta. El LNH puede ser indolente (de bajo grado) y agresivo (alto grado). El tipo mas comun de linfoma indolente es el Linfoma folicular (LF) y el mas frecuente de aquellos agresivos es el linfoma B difuso de celula grande (LBDCG).El tratamiento estandar del LNH incluye al anticuerpo monoclonal Rituximab. Tanto el ensayo SABRINA como el ensayo SPARKTHERA mostraron que su administración subcutánea (SC) es igual de eficaz y segura que la presentación endovenosa. En presente estudio pretende conocer y cuantificar cuales son las reacciones a la administración de Rituximab SC en los pacientes del Hospital Universitario Severo Ochoa.

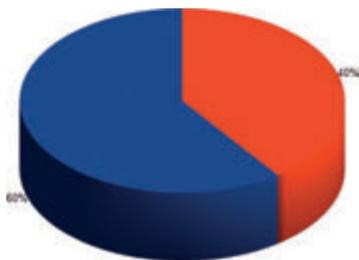


Figura 1.

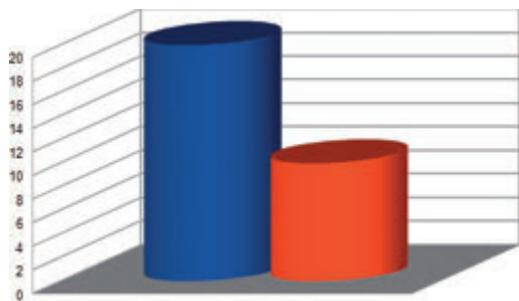


Figura 2.

**Métodos:** Este es un estudio descriptivo y prospectivo desarrollado en los pacientes con diagnóstico de LF o LBDCG que acudieron a trata-

miento desde enero 2016 hasta abril 2017, para terapia de inducción como de mantenimiento. Se realizaron 100 administraciones SC de Rituximab. Cada paciente fue evaluado clínicamente a los 15 minutos, 30 minutos y a las 24 horas de la administración SC. Las variables clínicas incluidas fueron la tensión arterial la frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y temperatura así como la presencia de fiebre disnea dolor torácico, eritema, dolor local, disestesias, prurito, erupción local, edema, sangrado, mialgias, artralgias. Todos los datos fueron recogidos en un cuestionario por personal de enfermería capacitado durante la rutina diaria de Hospital de día hematológico de nuestro centro.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 30 pacientes entre 47 y 84 años de los cuales un 60% (18) fueron hombres y un 40% (12) mujeres (Figura 1). La Figura 2 resume la distribución porcentual según diagnóstico con un 67% de LBDCG y un 33% para el LF. De todos los pacientes evaluados solo un 1% presentó una reacción eritematosa con prurito que precisó polaramine como tratamiento durante 7 días. Un 2% de pacientes presentó eritema leve que desapareció a las 24 horas de la evaluación y un 3% de casos presentó cefalea leve que cedió a los 30 minutos (Figura 3). Desde el punto de vista hemodinámico un 90% de los pacientes presentó una reducción no significativa de la tensión arterial sistólica (TAS), siendo el resto de los parámetros sin cambios.

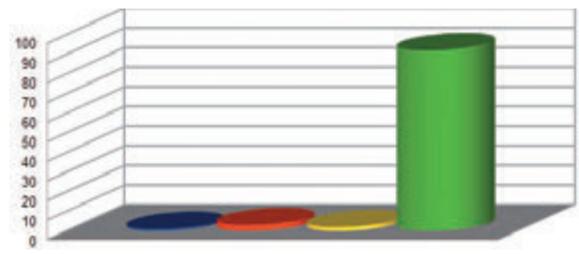


Figura 3.

**Conclusiones:** Este estudio demuestra que la administración SC de Rituximab para el tratamiento de LF y LBDCG, tanto en terapia de inducción como de mantenimiento presenta reacciones adversas no significativas desde el punto de vista clínico siendo su utilización segura en nuestro hospital.

**PC-222**

**SÍNDROME DE SEZARY: EPIDEMIOLOGÍA, TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA**

Zubicaray J., Lopez A., Alkorta A., Caminos N., Perez E., López I., Romero P., Rey M., Segues N., Urreta I., Ferreiro J., Furundarena J.R., Araiz M., Ceberio I.

Hospital de Donostia

**Introducción:** El Síndrome de Sezary (SS) se engloba dentro de los linfomas cutáneos T. Clásicamente se considera la forma leucemizada de la micosis fungoide (MF). Hoy en día se define como una MF de estadio B2 y se considera una enfermedad diferenciada de la MF en cuanto a su origen celular, tratamiento y pronóstico, teniendo en >90% de los casos una presentación de novo.

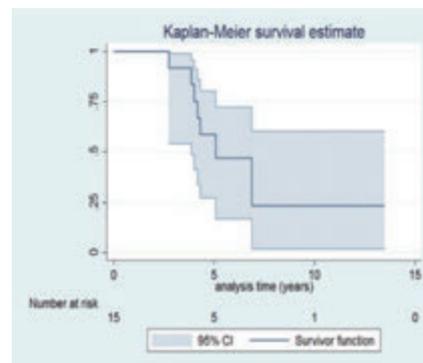


Figura 1.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivos de pacientes diagnosticado de SS en Gipuzkoa entre los años 2003-15. Análisis de datos de supervivencia, variables pronósticas y tratamientos recibidos en pacientes con SS. Diseñó un protocolo asistencial específico para pacientes afectados de SS.

**Resultados:** 15 pacientes (8 varones) fueron diagnosticados de SS entre los años 2003-15 con una mediana, rango de edad de 65 años (41-67). 13 de ellos fueron de novo, siendo en todos ellos el estadio IVA1. En la Tabla 1 se muestran las características que han mostrado valor pronóstico al diagnóstico en el SS. En la tabla 2 se muestran los tratamientos recibidos y las respuestas a los mismos. Con una mediana de seguimiento de 4,3 años (1,03-13,48), la mediana de supervivencia fue de 5 años, rango intercuartil (4-6,9) (figura 1), siendo las infecciones la primera causa de mortalidad (5/7 éxitus).

**Tabla 1. Características con valor pronóstico en el SS.**

	N (%)
<b>Ratio CD4/CD8</b>	
<10	5 (33)
>10	10 (67)
<b>% CD4+ CD7-</b>	
<30%	4 (27)
>30%	10 (67)
Desconocido	1 (6)
<b>% CD4+ CD26-</b>	
<30%	2 (13)
>30%	12 (80)
Desconocido	1 (7)
<b>LDH</b>	
Normal	7 (47)
Elevado	6 (40)
Desconocido	2 (13)
<b>Linfocitosis: mediana; rango</b>	<b>5,9 (0,98-23,8)</b>

**Tabla 2. Tratamientos recibidos y respuesta obtenida.**

	N	I	%
<b>Fabulinas</b>			
RP	1	4	25
EE	1		25
Progresión/recaída	2		50
<b>Alectuzumab 11</b>		11	
RP	7		9
RP	7		64
EE	1		9
Progresión/recaída	2		18
<b>Metilato</b>		6	
RP	1		17
EE	2		33
Progresión/recaída	2		33
Desconocido	1		17
<b>Metilato+Prednisona</b>		4	
RP	3		75
Progresión/recaída	1		25
<b>Bexaroteno</b>		4	
RP	1		25
EE	2		50
Progresión/recaída	1		25
<b>Clorambucil+Prednisona</b>		2	
EE	2		100
<b>PIVA</b>		2	
RP	1		50
Progresión/recaída	1		50
<b>TPI alaginateo</b>		1	
Progresión/recaída	1		100

**Conclusiones:** El pequeño número de pacientes y la naturaleza retrospectiva del estudio suponen la mayor limitación del estudio. La extensión en el tiempo del estudio implica una gran heterogeneidad de tratamientos, muchos de los cuales están actualmente en desuso. El análisis de forma exclusiva de una cohorte de pacientes con SS definido con los criterios diagnósticos actuales confirma los datos de supervivencia descritos en la literatura. Se necesitan más estudios prospectivos, para evaluar variables pronósticas y de tratamiento para mejorar el proceso asistencial de los pacientes con SS. Se plantea un protocolo prospectivo asistencial con criterios diagnósticos y evaluación de respuesta, que incluya la fotoaféresis extracorpórea como 1ª línea de tratamiento.

#### PC-223

##### ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL IMPACTO DE LA EDAD EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN MAYORES DE 50 AÑOS TRATADOS CON ABVD

Lorenzo Pérez M., Debén Ariznavarreta G., Torres Carrete J.P., Varela Gómez M.R., Fernández Gabriel E., López Fernández M.F., Noriega Concepción V.

A Coruña

**Introducción:** El manejo de pacientes con Linfoma Hodgkin tratados con el esquema de quimioterapia ABVD ha mostrado altas tasas de respuesta y largos supervivientes, considerados curados. Es aplicado también a pacientes de edad avanzada, observándose en éstos una mayor tasa de complicaciones, y una menor supervivencia libre de enfermedad. Conociendo la diferente biología del cáncer en la edad avanzada, se han desarrollado protocolos adaptados a estos pacientes, desescalada de dosis en función de la respuesta intentan minimizar la toxicidad, siempre intentando mantener las altas tasas de respuesta conseguidas con el ABVD. Mediante el siguiente estudio se pretende analizar retrospectivamente la supervivencia de estos pacientes de edad avanzada tratados con ABVD y analizar los factores que puedan afectar a la misma.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 50 pacientes consecutivos con diagnóstico de Linfoma Hodgkin y tratamiento con ABVD en el CHUAC, entre los años 2002-2012. Se analizó la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y mortalidad sin recaída (MRT) en los pacientes en función de si eran <75 años (n=...) ó >75 años (n=...).

**Resultados:** Las características de la enfermedad al diagnóstico en cuanto a subtipo celular, estadio e IPS están reflejadas en la tabla1, no mostrándose diferencias significativas en su distribución en los 2 grupos. Se observó una mejor supervivencia de los pacientes <75 años, con una SLP a los 5 años fue del 88% comparada con el 61,5% en los mayores de 75 años (p=0,016). Figura1, con tendencia a una mejor SG: a los 5 años del diagnóstico la SG fue del 88% en el grupo de pacientes <75 años y 70,8% en los >75 años (p=0,061). La mortalidad sin recaída a los 2 años del diagnóstico en los pacientes <75 años fue del 3,8% mientras que en >75 años fue del 17,1% (p=0,054). En cuanto a la incidencia acumulada de recaída a los 5 años del diagnóstico esta fue del 8,5% en los menores de 75 años y 25,3% en los mayores de 75 años, diferencias que no fueron estadísticamente significativas (p=0...).

**Conclusiones:** Con la limitación del número de pacientes analizados, y de las características retrospectivas del estudio, el análisis de los datos revela que los pacientes >75 años tienen una menor SLP, con una tendencia a mayores tasas de recaída y discreta mayor MRT. Destaca que no existen diferencias en cuanto al estadiaje o IPS entre ambos grupos, lo que podría ir a favor de una biología del linfoma distinta en estos pacientes, valorando la necesidad de regímenes específicos para esta subpoblación. En cuanto a la mortalidad y SG, ésta puede estar influenciada por las co-morbilidades ó fragilidad intrínseca de la edad de los pacientes, aunque apoya la idea de desescalada de dosis en función de la respuesta con la intención de evitar toxicidades.

#### PC-224

##### LEUCEMIA/LINFOMA DE BURKITT EN LA ERA DE RITUXIMAB. 10 AÑOS DE EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

Cabrera de Olano V., Guerrero Martínez E., Fernández Abellán P.

Hospital General Universitario de Alicante

**Introducción:** El linfoma de Burkitt (LB) se define como un linfoma de célula B madura altamente agresivo. Los casos en que hay infiltración de médula ósea (MO) >20% se denominan leucemia linfoblástica B madura o leucemia de Burkitt (LLA-B). Sin embargo, dado que presentan características moleculares y genéticas similares, la Organización Mundial de la Salud (OMS) las considera una única entidad: una neoplasia de célula B madura (subtipo linfoma de Burkitt/leucemia de Burkitt). Supone <1% de los linfomas no Hodgkin (LNH) del adulto en Estados Unidos y Europa, es decir, de 2 a 3 casos por millón de habitantes/año. Se distinguen 3 subtipos de LB: Endémico: muy prevalente en niños africanos y relacionado con el virus Epstein-Barr (EBV). Clásicamente se presenta como un tumor mandibular o facial. La afectación de MO no es común. Esporádico: es el más prevalente en nuestro medio. Suele afectar a niños y adultos jóvenes, más frecuentemente varones (3-4:1). Se localiza frecuentemente en el abdomen e involucra la MO y el sistema nervioso central (SNC) en el 30% y 15% de los casos, respectivamente. Asociado a inmunodeficiencia: los pacientes VIH positivos tienen una incidencia de 60 a 200 veces mayor de LNH que la población sana. A diferencia de otras neoplasias, es característico que se presente en pacientes con cifras de linfocitos CD4 todavía preservadas (superiores a 200/μl). Suele afectar ganglios linfáticos, médula ósea y SNC, pero también puede presentarse con afectación de sangre periférica. El LB se caracteriza por una fracción de proliferación y apoptosis muy alta (Ki67 95-100%), lo que explica su aspecto de "cielo estrellado" bajo el microscopio. Las células son de tamaño intermedio con citoplasma ba-

sófilo con pequeñas vacuolas y núcleos redondos con escaso pleomorfismo. En cuanto a la inmunohistoquímica, el LB es CD20+ (intenso), CD19+, CD10+, CD22+, CD79a+ y CD5-, CD23-, TdT-. Respecto a la genética, el reordenamiento del gen myc se detecta en hasta un 95% de los LB, con un 80% de los casos presentando la t(8;14). En esta translocación está implicado el locus del gen myc en el cromosoma 8 y el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH) en el cromosoma 14. El 15% y 5% de los casos presentan translocaciones que implican el gen de cadena ligera kappa en el cromosoma 2, t(2;8) o el gen de cadena lambda en el cromosoma 22, t(8;22), respectivamente. Debido a que se trata de una enfermedad poco frecuente y la escasez de ensayos clínicos, el enfoque terapéutico óptimo es controvertido, especialmente en adultos en los que la toxicidad en muchos regímenes es un desafío significativo. Diversos regímenes intensivos han demostrado buena actividad y están compuestos por doxorubicina, agentes alquilantes, vincristina y etopósido combinados con quimioterapia intratecal dirigida a la prevención y/o erradicación de la enfermedad en el SNC. En diversos estudios se ha observado que la adición de rituximab a los ciclos de quimioterapia parece aumentar la SG a los dos años, la SLE y la tasa de RC, por lo que los resultados son muy prometedores. Se considera, en general, que el pronóstico del LB es favorable con una supervivencia media del 75% al 90% con los nuevos regímenes de tratamiento, que incluyen rituximab. Si existe evidencia de síndrome de lisis tumoral evidenciado por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia y LDH aumentada, los pacientes deben tratarse con allopurinol e hidratación i.v. y se debe considerar la rasburicasa antes de comenzar el tratamiento. El objetivo de este trabajo es estudiar los principales factores pronósticos, así como la supervivencia global y supervivencia libre de evento a largo plazo que estos condicionan, en pacientes diagnosticados de leucemia/linfoma de Burkitt y tratados en la era de rituximab en el Servicio de Hematología del HGUA en el período comprendido entre los años 2006 y hasta la actualidad.

**Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que se describen las características clínicas de pacientes diagnosticados de LLA-B/LB y se analizan los principales factores pronósticos que condicionan la supervivencia global y supervivencia libre de evento. Para ello, se han recogido los pacientes diagnosticados de leucemia/linfoma de Burkitt del Servicio de Hematología del HGUA en el período comprendido entre los años 2006 y hasta la fecha. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes mayores de 16 años. Con diagnóstico de LLA-B/LB. En tratamiento o intención de tratar con rituximab. Las variables a estudio se recogieron mediante la consulta de las historias clínicas de cada paciente y fueron las siguientes: fecha de diagnóstico, edad y sexo, si debutaron con leucemia/linfoma, puntuación en la escala ECOG, recuento de leucocitos y plaquetas al diagnóstico, cifras de hemoglobina al diagnóstico, estadio Ann Arbor, afectación o no del SNC, citogenética, fecha de inicio del tratamiento y tipo de tratamiento e infección o no por VIH. También se recogió si tras el tratamiento consiguieron remisión completa y si hubo recaída. En este último caso, la fecha de la recidiva. Por último, si hubo o no éxito, la fecha de éxito y la fecha del último seguimiento. Ningún dato extraído posee información identificativa de los pacientes, por lo que estos datos quedan archivados salvaguardando la confidencialidad. Una vez extraídos los datos de las historias clínicas se han transcrito a una base de datos de Excel y el análisis se ha realizado con el paquete estadístico SPSS 22.0. Para las variables cualitativas, el resumen de datos se ha hecho mediante tablas de frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas se han calculado, según se ajustaran a la normalidad o no: media, mediana, desviación estándar y rango. Los análisis de supervivencia han sido analizados con el método Kaplan-Meier. Las comparaciones de las tasas de supervivencia se han realizado mediante la prueba log-rank. Las pruebas Chi Cuadrado y test de Fisher se han utilizado para valorar la asociación entre variables cualitativas. Se ha considerado significación estadística valores de  $p < 0,05$ . Definimos la SG como el porcentaje de pacientes vivos después del diagnóstico (fecha de éxito/fecha último seguimiento - fecha diagnóstico), y se calcula al año y a los 5 años. La tasa de supervivencia a los 5 años se utiliza para establecer el pronóstico. Definimos la SLE como el tiempo entre la fecha de recidiva y la fecha de diagnóstico en los pacientes que han recidivado; el tiempo entre la fecha de éxito y la fecha de diagnóstico en los pacientes que no han recidivado, el tiempo entre la fecha del último seguimiento y la fecha de diagnóstico en aquellos pacientes que no han recidivado ni fallecido y el tiempo entre la constatación de la resistencia y el diagnóstico en los pacientes refractarios al tratamiento.

**Resultados:** En total se han estudiado 24 pacientes diagnosticados de leucemia/linfoma de Burkitt. Análisis descriptivo: 16 hombres (66,7%)

y 8 mujeres (33,3%); 18  $\leq$  55 años (75%) y 6  $>$  55 años (25%); 10 leucemias (41,7%) y 14 linfomas (58,3%); 3 pacientes estadio I de Ann Arbor (12,5%), 2 estadio II (8,3%), 3 estadio III (12,5%), 15 estadio IV (62,5%) y no valorable 1 (4,2%); 5 pacientes con afectación de SNC (20,8%) y 19 sin afectación (79,2%); citogenética t(8;14) 10 (41,7%), variante de t(8;14) 1 (4,2%), con cariotipo normal 7 (29,2%), otra alteración citogenética 2 (8,3%) y no valorable 4 (16,7%); 4 pacientes VIH (16,7%) y 20 no VIH (83,3%); en RC tras Burkimab 18 pacientes (75%), no RC 5 (20,8%) y no valorable 1 (4,2%); recayó 1 (4,2%), 22 no recayeron (91,7%) y 1 no fue valorable (4,2%); 6 fueron éxitus (25%) y 18 no (75%). La muestra presenta una distribución normal en cuanto a la edad y las cifras de hemoglobina y plaquetas al diagnóstico presentan una distribución que se asemeja a la normalidad. En cambio, los leucocitos tienen una distribución muy heterogénea. Análisis de supervivencia global y supervivencia libre de evento: la supervivencia global de la muestra al año del diagnóstico es del 82,6%. La tasa de supervivencia a los 5 años es del 77,4%. El análisis de supervivencia global se recoge en la siguiente tabla y resultan estadísticamente significativas las siguientes variables: sexo, edad, leucemia/linfoma y citogenética. La supervivencia libre de evento de la muestra al año del diagnóstico y a los 5 años es del 78,3%. El análisis de supervivencia libre de evento se recoge en la siguiente tabla y resultan estadísticamente significativas las siguientes variables: sexo, edad, leucemia/linfoma, citogenética y afectación SNC. **Discusión:** En nuestra muestra es más frecuente la aparición de leucemia/linfoma de Burkitt en hombres (66,7%) que en mujeres (33,3%), con una ratio hombre: mujer de 2-3:1, coincidiendo con la literatura revisada. En cuanto a la edad de diagnóstico de la enfermedad, la muestra estudiada presenta una edad media al diagnóstico de 45 años, lo cual coincide con diversos estudios y difiere de revisiones en las que la edad media es inferior, aproximadamente 30 años. Esto se debe a que no hemos incluido niños en nuestro estudio. Con respecto a la patología que padecen, hay un 42% de los pacientes que presentan leucemia frente a un 58% con linfoma; cifras similares a las que encontramos en la bibliografía revisada. Lo mismo ocurre con la infección por VIH: se presenta en el 16,7% de pacientes, hecho que coincide con la literatura. Por otra parte, en cuanto al estadio Ann Arbor al diagnóstico, nos encontramos con las siguientes cifras en nuestra muestra: estadio I (12,5%), estadio II (8,3%), estadio III (12,5%) y estadio IV (62,5%).

**Tabla 1. Análisis de supervivencia global.**

	Nº pacientes	Mediana (meses)	Error estándar	P valor
Hombre	16	75		0,007
Mujer	8	2,6	7,660	
$\leq$ 55 años	18			0,0
$>$ 55 años	6	2,3	1,132	
Estadio Ann Arbor:		No alcanzado		0,626
Estadio I	3			
Estadio II	2			
Estadio III	3			
Estadio IV	15			
Leucemia	10	13,22	10,208	0,009
Linfoma	14	No alcanzado		
Citogenética:				
t(8;14)	10	75		0,014
Otras	10	No alcanzado		
Afectación SNC	5	13,2	11,575	0,152
NO afectación SNC	19	75,1	51,786	
VIH	4	No alcanzado		0,271
NO VIH	20			
Tipo de tratamiento:		No alcanzado		
Burkimab 1	4			0,747
Burkimab 2	8			
Burkimab 3	9			

Revisando diversos estudios se observa que entre un 60-70% de los pacientes diagnosticados se encuentran en el estadio III-IV, lo cual se ve reflejado en nuestros pacientes. Esto también concuerda con el dato anterior de si presentan leucemia/linfoma, puesto que la leucemia (aproximadamente el 50% de la muestra) se considera estadio IV, al que sumamos algunos pacientes más con linfoma en estadio IV. Por otra parte, un 20,8% de los pacientes presentaron afectación del SNC, dato ligeramente superior al que encontramos en la bibliografía, en la que oscila entre el 10%. Por lo que se refiere a la citogenética, la t(8;14) se presenta en el 47,1% de los pacientes. Este dato no puede compararse con

la mayoría de estudios revisados puesto que en ellos analizan la frecuencia del cariotipo incluyendo en un mismo grupo la t(8;14), la t(2;8), la t(8;22) y c-myc. En estos casos se observa una frecuencia del 80%. Además, en nuestra muestra un 58,3% de pacientes presentan linfoma, lo que implica que tienen un cariotipo normal al realizarse el estudio en médula ósea y las células ser normales. Si en vez de en médula ósea hubiéramos realizado la citogenética del ganglio en el caso del linfoma, los resultados obtenidos hubieran sido similares a los de las series. En cuanto al tipo de tratamiento, resulta complicado compararlo con la bibliografía revisada puesto que, dado que se trata de una enfermedad poco frecuente, el enfoque terapéutico es controvertido y en los diversos ensayos clínicos realizados no se usan exactamente los mismos regímenes terapéuticos. No obstante, la mayoría están compuestos por ciclofosfamida, metotrexato y citarabina además de quimioterapia intratecal, y desde hace unos años también se está incluyendo en los regímenes terapéuticos el rituximab. Esto hace que podamos compararlos en términos de eficacia. En este sentido, observamos en nuestra muestra que han recibido como tratamiento los protocolos de Burkimab de PETHEMA tasas de RC del 75%, dato que encaja con la bibliografía revisada donde los pacientes son tratados con ciclos quimioterápicos similares que también incluyen rituximab. Por lo que se refiere a la SG, en la muestra estudiada observamos que al año del diagnóstico es del 82,6% y a los 5 años del 77,4%. Estos datos coinciden con la bibliografía publicada en la que se estima un pronóstico favorable del LB con una supervivencia media del 75% al 90% en los pacientes tratados con ciclos quimioterápicos que incluyen rituximab. En cuanto a las variables estudiadas en relación con la SG, observamos que algunas tienen cierta repercusión al resultar estadísticamente significativas: en el sexo, vemos como los hombres tienen mejor pronóstico que las mujeres. Este dato coincide con la bibliografía, aunque las razones por las cuales las mujeres obtienen un peor resultado tras el tratamiento no están aclaradas en otros estudios realizados. En nuestro caso hemos visto que estadísticamente asocian el resto de factores de riesgo; es decir, no tienen peor pronóstico por el hecho de ser mujeres en sí, sino porque son más mayores, tienen más leucemia y afectación del SNC, condiciones que sí suponen un peor pronóstico. En cuanto a la edad, se ha visto que los  $\leq 55$  años tienen mejor pronóstico que los  $> 55$  años. Esto puede deberse a varios motivos: por un lado, los pacientes de mayor edad suelen tener mayor comorbilidad y es por esto que la toxicidad de la quimioterapia puede provocar más complicaciones y muertes que en gente más joven. Por otro lado, las dosis de los regímenes de quimioterapia suelen ser inferiores en gente más mayor buscando un buen equilibrio riesgo/beneficio por la toxicidad y comorbilidades antes mencionadas, por lo que esto contribuye en ocasiones a que no se alcance la intensidad de tratamiento que se requiere para que sea eficaz. Por otra parte, se ha asociado la forma leucémica de la enfermedad a un peor pronóstico, tal como se describe en la bibliografía; así como la t(8;14).

Tabla 2. Análisis de supervivencia libre de evento.

	Nº pacientes	Mediana (meses)	Error estándar	P valor
Hombre	15	No alcanzado		0,0
Mujer	8	2,6	2,9	
$\leq 55$ años	18	No alcanzado		0,0
$> 55$ años	5	2,3	1,132	
Estadio Ann Arbor:		No alcanzado		
Estadio I	3			0,375
Estadio II	2			
Estadio III	3			
Estadio IV	15			
Leucemia	10	6,5		0,004
Linfoma	13	No alcanzado		
Citogenética:		No alcanzado		
t(8;14)	10			0,029
Otras	10			
Afectación SNC	5	6,5	4,305	0,024
NO afectación SNC	18	No alcanzado		
VIH	3	No alcanzado		0,360
NO VIH	20			
Tipo de tratamiento:		No alcanzado		
Burkimab 1	3			0,457
Burkimab 2	8			
Burkimab 3	9			

Éstas, como ya se ha comentado anteriormente en la citogenética, están asociadas. Por lo tanto, las que son realmente significativas son edad y leucemia, puesto que las otras aunque en el análisis estadístico

son significativas se ha visto posteriormente en los cruces que se debe a la asociación de otras variables con mal pronóstico. Por último, la SLE en la muestra de nuestro estudio alcanza el 78% al año y a los 5 años del diagnóstico, ya que no se detecta ninguna recidiva después del año. Estos datos coinciden con la literatura revisada con los ciclos quimioterápicos que incluyen rituximab. En cuanto a las variables estudiadas en relación con la SLE, resultan estadísticamente significativas las siguientes variables: sexo, edad, leucemia/linfoma, citogenética y afectación SNC, por las mismas razones que ocurre en la SG. Aunque realmente las variables sexo y citogenética pueden resultar engañosas por los motivos que se han comentado en la SG: en el caso de las mujeres por asociar otros factores de mal pronóstico y en el caso de la citogenética por realizarse en médula ósea y no en los ganglios en los casos de linfoma. **Limitaciones y Fortalezas:** Durante la realización de este estudio hemos encontrado varias limitaciones. La más importante es que tenemos un tamaño muestral reducido y, por lo tanto, para extraer unas conclusiones extrapolables sería necesario aumentar el número de pacientes de la muestra. Además, hay un sesgo de selección positiva de los pacientes, ya que no llegan al HGUA todos los pacientes de la provincia, sino aquellos que están en mejor condición. Es por esto que el resultado global final es mejor que si llegarán todos los pacientes con diagnóstico de linfoma/leucemia de Burkitt de la provincia. Por otra parte, cabe destacar que al tratarse de un estudio retrospectivo los pacientes diagnosticados en el 2006 tienen un seguimiento de 10 años, a diferencia de los pacientes que se han diagnosticado recientemente que tienen muy poco seguimiento. Para solucionar esta limitación sería más adecuado realizar un estudio prospectivo. En cuanto a las fortalezas, este tipo de estudio nos permite obtener datos desde el punto de vista epidemiológico, como si es más frecuente la afectación en hombres o mujeres, leucemia o linfoma, la frecuencia de pacientes con infección por VIH concomitante, etc.; formular hipótesis de factores de buen/mal pronóstico del LB y conocer la historia natural de la enfermedad. Además, se ha respetado la confidencialidad de los pacientes al no mostrar en ningún momento datos identificativos y el proyecto ha sido aceptado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

**Conclusiones:** El LB es una neoplasia de alta agresividad debido a una tasa de replicación superior a la de cualquier otra neoplasia. No obstante, su quimiosensibilidad ha hecho que pasara de considerarse incurable en adultos hace unos años a presentar tasas de remisiones completas y curaciones superiores a otras leucemias mediante los nuevos ciclos quimioterápicos que incluyen rituximab en la actualidad. Mediante estudios que utilizan estos tratamientos específicos se está logrando un aumento significativo de la SG y de la SLE, lo cual es realmente alentador. Finalmente, podemos extraer del estudio realizado que son factores de mal pronóstico la edad ( $> 55$  años) y la leucemia, tanto en la SG como en la SLE, además de la afectación del SNC en la SLE. No obstante, es necesario la realización de más estudios por la poca prevalencia de la enfermedad y heterogeneidad de las muestras y tratamientos.

## PC-225

### DISCUSIÓN DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA OMS EN BASE A UN LINFOMA FOLICULAR CON REORDENAMIENTO DE C-MYC, BCL-2 Y BCL-6

Artaza G.<sup>1</sup>, Pero A.<sup>1</sup>, Perez N.<sup>2</sup>, Ene G.<sup>1</sup>, Campoy D.<sup>1</sup>, Olivera P.<sup>1</sup>, Velasquez C.<sup>1</sup>, Pujol M.d.M.<sup>1</sup>, Subira M.<sup>1</sup>, Carrasco M.Á.<sup>2</sup>, Salinas R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits de Catalunya, <sup>2</sup>Servicio de anatomía patológica. Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona

**Introducción:** La nueva clasificación de tumores de la OMS ha sustituido la categoría "Linfoma B inclasificable" por "Linfomas double/triple hit"<sup>1</sup>. Esta clasificación excluye específicamente a los linfomas foliculares (LF). La necesidad de estudiar los reordenamientos de C-MYC, BCL-2 y BCL-6 en todos los linfomas B de célula grande (LBCG) es controvertida. No existen recomendaciones específicas para el LF.

**Caso clínico:** Varón 57 años que consulta por aparición de adenopatías. No presenta síntomas B. La biopsia ganglionar demuestra una sustitución de la arquitectura normal por una proliferación linfoide. La lesión, de patrón nodular a pequeño aumento, con coalescencia en algunas áreas pero sin constituir un patrón difuso, consiste en folículos linfoides tumorales de aspecto monótono con mezcla de centrocitocitos y centroblastos. Hay áreas de predominio centrocítico, pero en otros nódulos,

coincidiendo con la presencia de abundantes mitosis, se contabilizan abundantes centroblastos. La inmunohistoquímica muestra una lesión de estirpe B con positividad de CD79a, CD20 y PAX-5 en los nódulos, que también expresan bcl-2, CD10 y bcl-6. CD23 realiza una trama de células foliculares dendríticas desestructurada. Ciclina-D1 y MUM-1 negativos. Ki-67 heterogéneo alcanzando en algunos nódulos el 60%. El estudio muestra una restricción lambda de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Junto con áreas de bajo grado, se identifican nódulos con abundantes centroblastos en sábana, mitóticamente muy activos, correspondientes a linfoma folicular de patrón folicular grado 3B. Debido a estos hallazgos se solicita el estudio de los reordenamientos. Se cataloga el caso como un LF G3B E-IIIa y se inicia tratamiento con R-CHOP. Después del primer ciclo, se recibe el resultado positivo de los reordenamientos y tras revisar la bibliografía disponible se decide en comité de linfomas el inicio de R-DA-EPOCH, del que el paciente recibe 6 ciclos consiguiendo una respuesta completa. Actualmente en tratamiento de mantenimiento con rituximab.

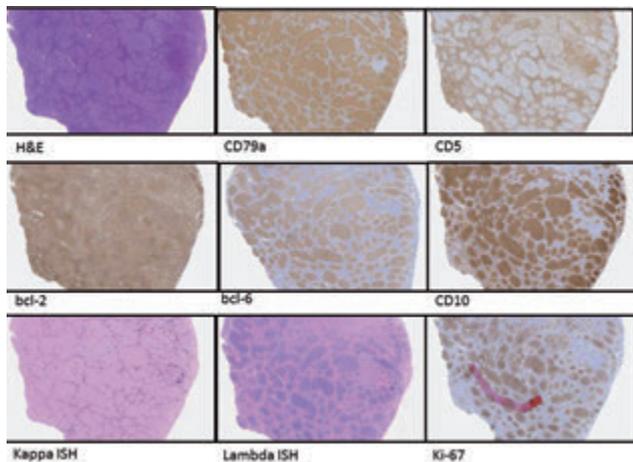


Figura 1.

**Resultados:** Hasta donde conocemos, sólo se ha publicado un caso de linfoma triple hit con características morfológicas de LF<sup>2</sup>. Las pequeñas series publicadas cifran el reordenamiento de C-MYC en torno al 3% de los LF<sup>3</sup> y demuestran un curso clínico agresivo, con transformación a linfomas agresivos o leucemia en el 50% de los casos, por lo que pueden requerir terapias más agresivas<sup>4</sup>.

**Conclusiones:** La nueva clasificación de la OMS no contempla este tipo de linfoma. El estudio de los reordenamientos debería valorarse en el LF de alto grado. Son necesarios nuevos estudios que permitan distinguir y reclasificar este linfoma.

**Bibliografía**

1. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Swerdlow et al. Blood. 2016;127(20):2375-2390.
2. Triple-hit B-cell Lymphoma With MYC, BCL2, and BCL6 Translocations/Rearrangements: Clinicopathologic Features of 11 Cases. Wang et al. Am J Surg Pathol. 2015 Aug;39(8).
3. C-MYC translocation in t(14;18) positive follicular lymphoma at presentation: An adverse prognostic factor? Christie L et al. Leuk Lymphoma. 2008;49:470-476.
4. Utility of immunohistochemistry with an antibody against MYC at the initial diagnosis of follicular lymphoma, grade 3A, for predicting a more aggressive clinical course: a case report and review of the literature. Ichikawa et al. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(6): 7559-7564.

**PC-226**

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TOLERABILIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) EN LINFOMA NO HODGKIN (LNH) EN UN ÁREA DE SALUD METROPOLITANO**

Reyes Rodríguez V.<sup>1</sup>, Husein Alonso M.<sup>2</sup>, Fujimura Esteban F.K.<sup>2</sup>, Bonis Izquierdo E.<sup>1</sup>, Eusebio Ponce E.<sup>1</sup>, Campano Garcia A.<sup>1</sup>, Cebrian Hernandez N.<sup>1</sup>, Cidoncha Morcillo B.<sup>1</sup>, Fernández Fernández E.<sup>1</sup>, Fernández Fontecha E.<sup>1</sup>, De La Fuente Graciani I.<sup>1</sup>, Olazabal Herrero J.<sup>1</sup>, Angomas Jimenez E.B.<sup>1</sup>, Gutierrez Pérez O.<sup>1</sup>, Cantalapiedra Díez A.<sup>1</sup>,

Peñarrubia Ponce M.J.<sup>3</sup>, García Frade Uria J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega, <sup>2</sup>Universidad de Valladolid, <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario Valladolid

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se utiliza como intensificación de respuesta en diversos procesos linfomatosos. Nos propusimos analizar el impacto en supervivencia y tolerabilidad en los pacientes sometidos a esta terapia diagnosticados de linfoma no Hodgkin.

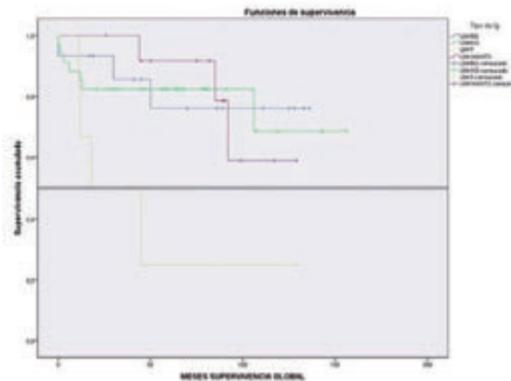


Figura 1.

**Material y Métodos:** Se seleccionaron pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin (LNH) en nuestro área metropolitana incluyendo dos hospitales, tratados de forma consecutiva con TAPH en el mismo centro en el periodo 2004-2014. Se dividió a los subgrupos en LNH de Bajo Grado, LNH de Alto Grado, LNH de células T y LNH de Células del Manto. Analizamos datos de tolerabilidad, respuesta y supervivencia mediante el programa SPSS 23.

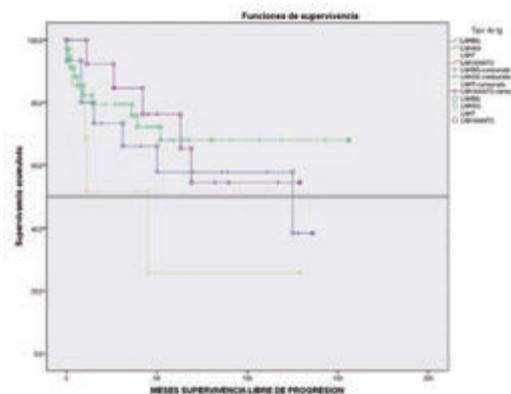


Figura 2.

**Resultados:** 72 pacientes 45 (62,5%) varones y 27 (37,5%) mujeres, media de edad de 53,58 años (18-76). El tipo de LNH 16 (22,2%) LNH B bajo grado, 35 (48,6%) LNH B de alto grado, 8 (11,1%) eran LNH T NOS y 13 (18,1%) eran LNH B del manto. El esquema de tratamiento de primera línea pre-trasplante utilizado fue de quimioterapia tipo CHOP o variantes en el 80% de los casos. El 100% de los pacientes de estirpe B recibieron Rituximab previo al procedimiento. La mayoría de LNH T y manto realizaron TAPH en primera línea de tratamiento. La repuesta de la enfermedad previo al TAPH fue: 45 (62,5%) respuesta completa, 23 (31,9%) respuesta parcial y 2 (2,8%) fueron refractarios. No se tienen datos de la respuesta de 2 pacientes (2,8%). El acondicionamiento fue BEAM en todos. La toxicidad más habitual durante el TAPH fue mucositis (84,5%, grados III o mayor OMS 31,9%), Fiebre (81,9%) y toxicidad gastrointestinal (58,3%) 90,3% de los pacientes alcanzaron injerto leucocitario a día +11 (9-19) y 73,6% alcanzaron injerto plaquetar a día +14 (9-49). La mortalidad 100 días relacionada con procedimiento fue de 4 pacientes (5,5%), solo 2 por toxicidad y otros 2 por recidiva o progresión. Con una mediana de seguimiento de 49 meses la mediana supervivencia global (SG) del grupo no fue alcanzada. 75% permanecían vivos tras 92

meses y vivos y sin progresión a los 50 meses. Por tipos de linfoma tampoco fue alcanzada para bajo grado, alto grado, ni manto. Para LNH T, la mediana de SG fue de 18 meses (0-49). No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en todo el grupo. En los LNH de bajo grado la mediana de SLP fue de 125 meses y en LNH T de 44 meses no se alcanzó ni en manto ni en alto grado. Se estimó la SLP a 5 años en los grupos siendo en bajo grado (58%) alto grado (69%) manto (77%) y LNH T (25%).

**Conclusiones:** El uso de TAPH como intensificación de tratamiento en pacientes con LNH B en nuestro centro presenta buenos resultados de SG y SLP en todos los grupos de LNH B estudiados, similares a los descritos en la literatura, no así en el LNH de estirpe T en donde la recaída o progresión es la norma necesiéndose valorar otra estrategia de tratamiento en estos casos.

**PC-227**

**INMUNOTERAPIA ANTI-CD30 EN ENFERMEDAD DE HODGKIN CLÁSICA REFRACTARIA Ó EN RECAÍDA: POSICIONAMIENTO SEGÚN NUESTRA EXPERIENCIA**

Benítez Hidalgo O., Espeso de Haro M., Díaz Aizpún C.L., Heiniger Mazo A.I.

Hospital Regional Universitario de Málaga

**Introducción:** La EHC se caracteriza por la expresión del antígeno CD30 en superficie de células tumorales. Hasta un 30% de EHC recaerán o serán refractarios al tratamiento de 1ª línea. Brentuximab Vedotin (Bv) es un Ac monoclonal conjugado dirigido contra el antígeno CD30, en indicación para adultos con EHC en recaída tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (autoTPH) ó con >2 líneas de tratamiento previas no candidato a TPH. Bv es utilizado como “puente” a TPH y es fundamental que el estado del paciente previo a TPH no haya sido merjado por un alto número de líneas de tratamiento.

**Objetivos:** Determinar si el posicionamiento de Bv podría ser más favorable, obviando toxicidad acumulada por excesiva quimioterapia.

**Material y Método:** Estudio observacional y retrospectivo con 12 pacientes diagnosticados de EHC en nuestro centro entre 1998 y 2017, en situación de refractariedad ó recaída (R/R; 7/5 respectivamente). Analizamos factores pronósticos, epidemiológicos, tasas de respuesta a Bv (Respuestas Completas -RC- y Respuestas Parciales -RP-) y supervivencia.

**Tabla 1.**

Paciente	1	2	3	4	5	6
Edad	27	56	31	31	41	18
Sexo	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Mujer
Fecha de diagnóstico	13-06-10	13-08-12	13-02-07	13-05-11	13-03-13	13-05-14
Subtipo	EN	CM	EN	EN	EN	EN
Estado	II-A	III-B	II-B	II-A	II-A	III-B
Factores maléficos	3		1	1		3
Hemoglobinemia		4			0	
Líneas de Tto previas	5	4	6	3	3	3
AutoTPH previo	SI 16-12-11	NO	NO	SI 23-11-12	NO	NO
Recaída	SI 15-05-12	NO	SI 16-05-12	SI 03-02-15	NO	NO
Ex inicio Brentuximab	04-02-14	28-04-14	15-09-15	23-02-15	04-03-15	01-07-15
Nº líneas Brentuximab	6	5	7	4	4	4
Nº ciclos Brentuximab	6	5	6	16	7	6
Respuesta Brentuximab (PET-TAC)	RC (3) 07-04-14	RP (3) 09-07-14	RP (3) 26-06-14	RC (3) 20-04-15	RC (3) 30-04-15	PE (6) 28-10-15
Líneas posteriores	NO	SI (RT)	NO	NO	NO	SI (Nivolumab)
Estatus actual	RC	RC	RC	RC	RC	RC
Fecha última visita	22-03-17	31-03-17	08-05-17	01-02-17	23-05-17	29-05-17
TPH post Brentuximab	IIAtoT2H 08-07-14	IIAtoT2H 10-10-14	IIAtoT2H 30-01-15	NO	IIAtoT2H 25-11-15	NO

**Resultados:** Desglosados en Tablas 1 y 2. La mediana de edad es de 33 años (18-82) sin diferencias por sexo. Histología: Esclerosis Nodular (EN) en 7 pacientes (58.3%), Celularidad Mixta (CM) en 3 (25%), inclasificable en 1 (8.3%) y Depleción Linfocítica (DL) en 1 (8.3%). Estadaje: 6 en estadios avanzados con bajo Índice Pronóstico (IP) de Hassenfeldt de mediana 2 (0-4) y 6 en localizados con factores de riesgo desfavorables en la mitad. Situación: 7 pacientes en recaída (58.3%) y 5 en refractariedad (41.6%). Mediana de líneas de tratamientos previos a Bv de 4 (3-7), en sólo 2 pacientes autoTPH previo (16.6%). Con una mediana de seguimiento de 21.12 meses (2.75-37.5) observamos una Tasa de Respuesta Global (TRG) a Bv en 9 pacientes (75%; 2 RP 16.6% y 7 RC 58.3%) y una Supervivencia Global (SG) en 11 pacientes (91.6%), de los que en 9 es gracias a Bv, 2 gracias a otros tratamientos posteriores y 1 exitus por fallo multiorgánico tras quimioterapia intensiva tipo mini-BEAM. Los pacientes en recaída responden mejor (6 de 7; 85.71%) que los refractarios (3 de 5; 60%). Se observa respuesta en aquellos que han recibido 3 líneas y en los que han recibido >3 (de 4 a 7). TPH: 5 pacientes han podido llegar a TPH (4 HaploTPH, 1 autoTPH) y 4 están en programación (1 tras Nivolumab y 1 tras quimioterapia tipo IGEV).

**Tabla 2.**

Paciente	7	8	9	10	11	12
Edad	28	41	58	35	82	26
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón	Mujer
Fecha de diagnóstico	29-03-14	29-05-15	06-11-14	15-01-13	24-06-15	13-02-98
Subtipo	EN	CM	EN	CM	Inclasificable	EN/DL
Estado	II-A	II-A	III-A	IV-A	III-A	II-A
Factores maléficos	1					2
Hemoglobinemia		2	1	2	2	
Líneas de Tto previas	4	3	3	3	2	2
AutoTPH previo	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Recaída	SI 05-11-15	NO	SI 20-01-16	SI 29-04-16	NO	SI 18-04-16
Ex inicio Brentuximab	15-04-16	06-07-16	01-09-16	14-12-16	20-12-16	06-03-17
Nº líneas Brentuximab	5	4	4	4	3	3
Nº ciclos Brentuximab	11	3	3	8	8	3
Respuesta Brentuximab (PET-TAC)	RC (3) 09-06-16	PE (3) 31-08-16	PE (3) 28-10-16	RC (6) 11-04-17	RC (3) 20-02-17	RC (3) 03-05-16
Líneas posteriores	NO	SI (miniBEAM)	SI (IGEV)	NO	NO	NO
Estatus actual	RC	Exitus	RC	RC	RC	RC
Fecha última visita	28-03-17	26-10-16	29-05-17	29-05-17	16-05-17	30-05-17
TPH post Brentuximab	AutoTPH 16-12-16	NO	NO	NO	NO	NO

**Conclusiones:** 1.- Los pacientes con EHC R/R responden a Bv independientemente del subgrupo histológico. 2.- A pesar de IP bajo en estadios avanzados y factores de riesgo desfavorables en la mitad de estadios localizados, la situación de mal pronóstico como R/R es superada con Bv con una TRG elevada. 3.- Más de la mitad de pacientes (7; 58.3%) llegan a TPH gracias a Bv como puente. 4.- La respuesta en > 3 líneas de tratamiento es similar a la de 3, lo que indica que se podrían haber obviado hasta 3 líneas con la consiguiente disminución de toxicidades, mejor estado general previo a TPH, optimizándose recursos.

**PC-228**

**TRANSFORMACIÓN DE LINFOMA FOLICULAR A LINFOMA DE ALTO GRADO Y SARCOMA HISTIOCÍTICO, ¿EVOLUCIÓN CLONAL? A PROPÓSITO DE UN CASO**

Vicente Ayuso M.C., Ínigo Rodríguez B., Díaz del Arco C., Ibarra Morales M.M., Pedraza Navarrete A., García Roa M., Sánchez Noboa L., Bobes Fernández A., Velasco Cueto P.A., González Salinas A.M., Trelles Martínez R., López García A., Moreno Paredes N., Daorta M.A., Benavente Cuesta C., Bolaños Calderón E., Mateo Morales M., Medina Salazar S.F., Peña Cortijo A.,

Pérez López C., Polo Zarzuela M., Ortega Medina L., Martínez Martínez R.B.

Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

**Introducción:** Las neoplasias de células histiocitarias/dendríticas son muy poco frecuentes (<1% de neoplasias hematológicas). Derivan del sistema mononuclear fagocitario y células accesorias, cuyo papel es el procesamiento y presentación de antígenos a linfocitos.

**Métodos:** Presentamos el caso de un varón de 80 años, con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular grado I mediante esplenectomía diagnóstica. A los cuatro años, presenta leucocitosis y LDH 9967, sin adenopatías ni masas palpables con infiltración medular por linfoma B de células grandes, recibiendo seis ciclos de R-CHOP alcanzando remisión completa. Cinco años después, presenta crecimiento de adenopatías, con hematiemía y bioquímica normal. En biopsia de adenopatía cervical izquierda se evidencia linfoma folicular grado 2. El PET-TAC objetiva adenopatías supra-infradiaphragmáticas e implantes subcutáneos torácicos, con biopsia ósea infiltrada. Permanecía asintomático y se decidió actitud expectante. Tres meses después, presenta dolor en fosa renal derecha, crecimiento de adenopatías, leucocitosis y LDH 3491. El inmunofenotipo en sangre periférica es compatible con LNH folicular, sin poderse descartar transformación a LNH más agresivo. Dado los datos de progresión con posible transformación recibió dos ciclos de Bendamustina-Rituximab. Previo al tercer ciclo presenta fiebre y dolor en región lumbar, con hematiemía normal, LDH 686 y PCR 7.5, iniciándose antibioterapia. En RMN cadera izquierda evidencia masa de partes blandas en músculo iliaco externo, con afectación del fémur proximal. El PET-TAC objetiva masa retroperitoneal, vesicales y ureteral derecha que condiciona uropatía obstructiva, con mejoría de la mayoría de adenopatías supra-infradiaphragmáticas e implantes de partes blandas visibles en estudio previo. Se realiza nefrostomía percutánea derecha y BAG de masa de psoas compatible con infiltración por neoplasia poco diferenciada de alto grado sin rasgos morfológicos/inmunoquímicos de diferenciación, positividad para p63, negativo para marcadores de linfocitos (CD45, CD20, CD79), células epiteliales (queratina AE-1-AE3, CK7, CK20, EMA), melanoma (S100), sarcomas de origen muscular (desmina), carcinoma renal (GATA3 y RCC). Se realiza biopsia transuretral con diagnóstico de sarcoma histiocítico (SH), positivo para CD45, CD68, lisozima y fascina, Ki67 80%. El paciente presenta empeoramiento clínico rápidamente progresivo y fallece por fallo multiorgánico.

**Resultados:** Los linfomas foliculares pueden transformarse en linfomas de alto grado como B difuso de células grandes con reordenamientos del gen *myc*. En raras ocasiones, los linfomas de bajo grado (foliculares, leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico) sufren transformación a neoplasias histiocíticas/dendríticas de forma sincrónica o metacrónica. Se han postulado diferentes teorías para explicar dicha relación clonal, siendo cada vez más aceptado el concepto de plasticidad del sistema hematopoyético. En escasas series de casos se ha demostrado la presencia de reordenamientos en los genes de IGH o mismos puntos de rotura en el gen *BCL2* en ambas neoplasias, aunque no realizados en nuestro paciente. La teoría más aceptada es la transdiferenciación por expresión/supresión de factores de transcripción como PU.1 y PAX5. Otras son la desdiferenciación seguida de re-diferenciación o evolución a partir de un progenitor común. El curso clínico es agresivo, cuyo tratamiento incluye cirugía o radioterapia en enfermedad localizada y poli quimioterapia en estadios avanzados, siendo el esquema más empleado CHOP.

**Conclusiones:** El SH plantea un diagnóstico complejo, cuyo diagnóstico diferencial incluye neoplasias hematológicas y no hematológicas.

**PC-229**

**LINFOMAS DOBLE-HIT Y TRIPLE-HIT: TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO EN UNA ÚNICA INSTITUCIÓN**

Martínez Serra L.<sup>1</sup>, Gimeno E.<sup>2</sup>, García Pallarols F.<sup>2</sup>, Vázquez I.<sup>3</sup>, Sánchez González B.<sup>2</sup>, Abella E.<sup>2</sup>, Pedro C.<sup>2</sup>, Ferrer A.<sup>4</sup>, Ferraro M.P.<sup>2</sup>, Párraga I.<sup>2</sup>, Espinet B.<sup>5</sup>, Besses C.<sup>2</sup>, Colomo L.<sup>3</sup>, Salar A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital del mar, Barcelona. Grup de Recerca Aplicada en Hematologia PSMAR, <sup>3</sup>Unidad de Hematopatología, Hospital del Mar, Barcelona, <sup>4</sup>Laboratorio de Citología Hematológica, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona. Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, <sup>5</sup>Laboratorio de Citogenética. Servicio de

Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona. Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

**Introducción:** Del 5 al 15% de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) presentan reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6* detectados mediante citogenética estándar o hibridación fluorescente in situ (FISH). Estos reordenamientos definen un subgrupo de linfomas denominado Linfoma B de alto grado con reordenamiento de *MYC* and *BCL2* y/o *BCL6* (DHL/THL) incluido en la nueva categoría de la Revisión de la Clasificación de la OMS del 2016 de neoplasias linfoides. Este subgrupo presenta un curso clínico agresivo y una escasa respuesta a los regímenes de quimioterapia estándar con una mediana de supervivencia global de 0,2 a 1,5 años. La mejor opción terapéutica en estos pacientes aún no está bien establecida.

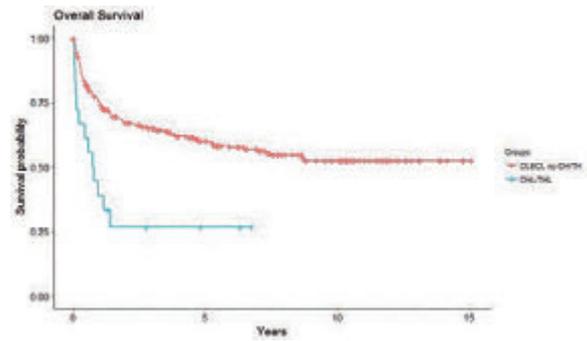


Figura 1.

**Objetivos:** Evaluar retrospectivamente la incidencia, las características clínico-biológicas, el tipo de tratamiento, la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes diagnosticados de DHL/THL y compararlos con los pacientes diagnosticados de LDCGB sin doble ni triple-hit (LDCGB-noDH / TH) en una única institución.

Tabla 1.

	DHL/THL+DH	DHL/THL
<b>ECOG</b>		
0-1	188 (81.4%)	9 (39%)
≥2	117 (50.6%)	9 (39%)
	p: 0.001	
<b>Sex</b>		
Male	159 (71.0%)	11 (51.1%)
Female	110 (49.0%)	7 (31.1%)
	p: 0.012	
<b>Ann Arbor Stage</b>		
I-II	134 (61.9%)	2 (12.0%)
III-IV	175 (78.1%)	25 (88.0%)
	p: 0.005	
<b>Testicular Mass &gt; 3 cm</b>		
No	118 (54.0%)	9 (29.4%)
Yes	104 (46.0%)	12 (40.6%)
	p: 0.002	
<b>High-risk IPI</b>		
No	130 (59.5%)	4 (15.4%)
Yes	92 (40.5%)	11 (34.6%)
	p: 0.002	
<b>Age</b>		
Median	70	70
Maximum	93	93
Minimum	41	46
	p: 0.761	
<b>LDH</b>		
Median	730	580
Maximum	329	282
Minimum	1740	230
	p: 0.003	
<b>Site 2 Micrographia</b>		
Median	2.79	3.20
Maximum	3.03	3.51
Minimum	1.50	0.91
	p: 0.732	

**Métodos:** De enero de 2000 a abril de 2016, se analizaron 330 pacientes, 18 de los cuáles fueron diagnosticados de DHL/THL mediante FISH para *MYC*, *BCL2* y *BCL6* realizado en el tejido tumoral (11 biopsias de ganglios linfáticos, 2 gastrointestinales, 1 de médula ósea, 3 de piel y 1 líquido cefalorraquídeo).

**Resultados:** La incidencia de DHL/THL fue del 5,5%. La mediana de edad fue de 70 años [rango 53-93]. Las principales características clínico-biológicas de ambos grupos se muestran en la tabla 1. Los pacientes incluidos en el grupo DHL/THL presentaron una prevalencia más elevada de enfermedad avanzada y un mayor IPI (p 0,002). Trece pacientes recibieron esquemas basados en antraciclinas, tres tratamientos citoreductores y dos cuidados paliativos. No se realizó trasplante de células madre

en ningún paciente como tratamiento de consolidación. En 4 de 13 pacientes se alcanzó remisión completa, 3 respuesta parcial y 6 fueron refractarios. En el último seguimiento, 13 de 18 pacientes habían fallecido (11 por progresión del linfoma, 2 por complicaciones infecciosas). La mediana de seguimiento fue de 63 meses (p 0,001) Figura 1. La SLP en DHL/THL y en LDCGB-noDH/TH fue de 5,4 y 63 meses, respectivamente (p<0,001).

**Conclusiones:** 1) La incidencia de los linfomas doble o triple-hit, en nuestra institución, es similar a la descrita en la literatura. 2) El tratamiento más utilizado en los DHL/THL fueron los esquemas basados en antraciclinas, mostrando una respuesta global de más del 50% con una corta SLP.

**PC-230**

**RDW COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE ENFERMEDAD AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN**

Robredo B., López B., Sartori F., Herráez I., Bento L., Martínez Serra J., Duran M.A., Sampol A., Gutiérrez A.

Hospital Universitario Son Espases

**Introducción:** El RDW (amplitud de distribución eritrocitaria), es un indicador de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos (anisocitosis). Varios estudios han demostrado una asociación entre el aumento de los niveles de RDW e inflamación en algunas enfermedades, siendo propuesto como marcador de inflamación. Las citoquinas inflamatorias como TNF e IL-6, inhiben la maduración eritrocitaria inducida por la eritropoyetina y esto se ve reflejado en el aumento del RDW. El linfoma de Hodgkin (LH) se caracteriza por la presencia de células malignas Hodgkin/Reed-Stenberg (HRS). La presencia de citoquinas y la activación de NF-kB probablemente inducen la proliferación y supervivencia de células HRS. Decidimos evaluar el efecto de los niveles de RDW en pacientes con LH en el momento del diagnóstico, ya que se trata de una neoplasia estrechamente relacionada con la inflamación.

**Métodos:** Se evaluaron retrospectivamente 119 pacientes con LH homogéneamente tratados con ABVD entre 2001 y 2015 en nuestro centro. Además, se obtuvieron los factores pronósticos estándar en LH y para evaluar la respuesta se utilizaron los criterios de Cheson. El RDW se obtuvo del hemograma al diagnóstico y se calculó su punto de corte a través de curvas de ROC para el evento progresión. Los análisis de tiempo a evento, supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) se midió desde el inicio del ABVD y fue estimado a través del método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre las variables de interés se realizaron a través de la prueba de Log-rank. Las comparaciones entre variables categóricas se hicieron con la prueba exacta de Fisher o de Chi cuadrado, según correspondiera. Todos los valores de p fueron a dos colas y se definió significancia como p<0.05.

**Tabla1. Asociación de variables pronósticas con rdw.**

	RDW ≤ 16,6	RDW >16,6	P
Edad:	37 (15-75)	37 (15-69)	0,94
ECOG:			
- 0-1	93%	64%	0,001
- >1	7%	36%	
Estado al diagnóstico:			
- I-II	59%	27%	0,009
- III-IV	41%	73%	
Síntomas B:			
- Sí	34%	77%	<0,001
- No	66%	23%	
IPS:			
- 0-2	78%	36%	<0,001
- 3-7	22%	64%	
ESR:			
- Normal	36%	9%	0,019
- Alto	64%	90%	
RLM:			
- Favorable	77%	50%	0,016
- Desfavorable	23%	50%	

**Resultados:** Las características principales fueron: mediana de edad 37 (15-75) años, 61% varones, 13% ECOG >1, 47% estadios III-IV, 42% síntomas B y 29% IPS >2. La mediana de RDW fue de 14,1 (11-23,9). El punto de corte a través de curvas de ROC del RDW para el evento recaída/progresión fue 16.6. Los pacientes con niveles de RDW >16,6 se asociaron significativamente a peores factores pronósticos tales como ECOG >1, estadio III-IV, síntomas B, IPS >2, ESR elevada y RLM desfa-

vorable (Tabla1); además de peores tasas de respuesta. Aquellos que obtuvieron RC tras primera línea presentaron al diagnóstico niveles significativamente menores de RDW (Tabla 2). La tabla 3 muestra el análisis univariante de supervivencia. La edad, ECOG, estadio, IPS, RLM y RDW influenciaron significativamente la SLP mientras que sólo edad, ECOG, IPIS y RLM se asociaron con la SG. El análisis multivariante objetivó la edad >60 años (HR 7,66; p=0.002), RDW >16.6 (HR=3,41; p=0.005) y estadio III-IV (HR=2,55; p=0.044) con significación independiente para una peor SLP mientras que sólo edad >60 años (HR=11,5; p<0.001) y ECOG >1 (HR=4,15; p=0.008) lo fueron para la SG.

**Tabla 2. Tasa de respuesta en asociación con rdw.**

	RC	AP	RP/PE	P
Mediana RDW	13,85 (11-23)	16,4 (16-16,8)	16,8 (11,5-21)	0,033
RDW:				
- ≤16,6	93%	7%	4%	0,004
- >16,6	7%	93%	96%	

**Tabla 3. Análisis de supervivencia al diagnóstico.**

	SLP 3 años	P	SG 3 años	P
Edad:				
- 0-45	83%	0,27	94%	<0,001
- >45	83%		85%	
Edad:				
- 0-60	81%	<0,001	90%	<0,001
- >60	27%		0%	
ECOG:				
- 0-1	82%	0,019	91%	<0,001
- >1	55%		57%	
Estadio:				
- I-II	86%	0,016		0,93
- III-IV	71%			
IPS:				
- 0-2	85%	0,002	90%	0,007
- 3-7	62%		79%	
ESR:				
- 0-1,56	61%	0,004	76%	0,002
- >1,56	85%		91%	
RDW ROC 16,6				
- ≤16,6	85%	<0,001	89%	0,17
- >16,6	51%		76%	

**Conclusiones:** Un mayor RDW al diagnóstico se relacionó con LH más agresivos, con enfermedad más avanzada y peores tasas de respuesta, probablemente reflejando una mayor actividad inflamatoria del linfoma y su microambiente. Un RDW >16.6 se asoció de forma independiente con una peor SLP.

**PC-231**

**UTILIDAD DEL ESTUDIO DE LÍQUIDOS DE CAVIDADES SEROSAS POR CITOMETRIA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO**

Martínez Lázaro B., Bonafonte Arruga E., Azaceta Reinales G., Dourdil Sahun M.V., Alonso Madrigal C., Izuzquiza Fernández M., Martínez Fernández R., Sánchez Quiñones B., Fuertes Palacio M.Á., Palomera Bernal L.

HCU Lozano Blesa

**Introducción:** El estudio de líquidos de cavidades serosas en pacientes con sospecha de hemopatía, como líquido pleural y ascítico, es complejo. La frecuente coexistencia de condiciones inflamatorias y la variabilidad etiológica de estas colecciones requiere métodos diagnósticos complementarios al estudio bioquímico básico, microbiológico o citomorfológico. El estudio inmunofenotípico de estas muestras es útil tanto en pacientes con antecedente de hemopatía como de nuevo diagnóstico.

**Objetivos:** determinar el rendimiento obtenido en nuestro centro mediante el procesamiento por citometría de flujo (CF) de líquidos serosos.

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Fuente: revisión de muestras de líquido pleural y ascítico analizadas mediante CF en pacientes hematológicos o con sospecha fundada de hemopatía, en el HCU de Zaragoza. Periodo a estudio: Enero de 2012 - Enero de 2017. La toma de muestras se realizó por paracentesis o toracocentesis evacuadora, ejecutadas según normas de asepsia. El 100% de las muestras se envió en tubo EDTA y simultáneamente se remitió muestra al servicio de Anatomía Patológica. En todos los casos, previo al estudio inmunofenotípico, se realizó revisión citomorfológica del líquido tras citocentrifugado y tinción May Grünwald Giemsa. El análisis se llevó a cabo con el Citómetro de flujo de 10 colores Navios (Beckman Coulter). Ini-

cialmente se procesó un panel de screening testando CD 34, CD45, CD19, CD20, CD3, CD4, CD8, CD56, CD5, CD10, CD38, κ/λ, con una adquisición mínima de 10.000 eventos totales (5000 linfocitos (SSC/FSC, SSC/CD45)). En caso de detectar clonalidad se completó estudio con panel identificativo ampliado. Análisis de datos: Infinicyt™ v.1.7 (Cytogenos). Se valoraron el tipo y calidad muestral, el resultado del estudio morfológico, inmunofenotípico, anatomopatológico y la conclusión alcanzada.

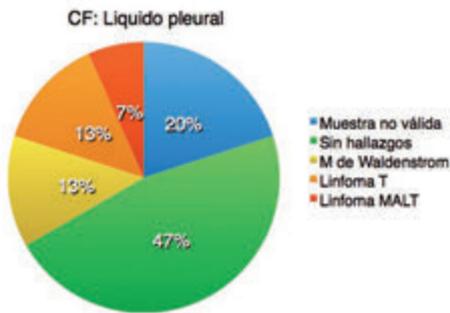


Figura 1.

**Resultados:** Durante el periodo a estudio se analizaron mediante CF un total 18 muestras correspondientes a 18 pacientes; 12 varones y 6 mujeres, con una mediana de edad de 76 años. Un 83% (15/18) correspondían a **líquidos pleurales** (volumen medio remitido 2,8 mL). El estudio inmunofenotípico demostró clonalidad linfoide en el 33% de los casos (5/15). En el 46% (7/15) no se objetivaron anomalías y en el 20% restante (3/15) la calidad muestral invalidaba el estudio por CF. Un 17% de las muestras analizadas (3/18) fueron **líquidos ascíticos** (volumen medio 2,7 mL). En dos de los tres casos estudiados se detectó clonalidad por CF (diagnóstico final histológico: LBDCG). El estudio inmunofenotípico de la tercera muestra resultó negativo. La histología de estos líquidos serosos demostró resultado superponible en el 83% de los casos (15/18).

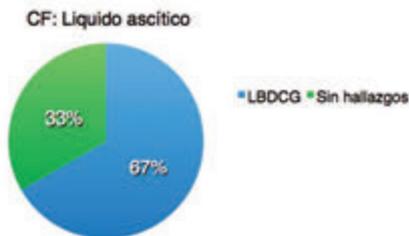


Figura 2.

**Conclusiones:** En determinado grupo de pacientes, frágiles, con masa a estudio de difícil acceso o aquellos que requieran tratamiento urgente, el estudio inmunofenotípico de líquido pleural o ascítico ha demostrado utilidad, acelerando el resto de pruebas complementarias y apoyando un diagnóstico fundado. En nuestro centro, el rendimiento del estudio inmunofenotípico de líquidos de cavidades serosas el alto, mostrando una correlación cercana al 100% con histología, por lo que recomendamos su empleo.

**PC-232**

**TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA + R-CHOP (R2-CHOP) DEL LINFOMA DIFUSO DE CELULAS B GRANDES SUBTIPO NO CENTRO GERMINAL**

Capote Huelva F.J., Capote Garcia J., Rodrigues Mateos M.E. Martínez Bautista M.J., Moran Sanchez J., Dominguez Lopez M., Santisteban Espejo A., Martín Reina M.V.

Hospital Puerta Del Mar De Cadiz

**Introducción:** El estudio del perfil génico distingue 2 subtipos de LDCBG: centro germinal (GCB) y de células B activadas (ABC), correspondiente al tipo LDCBG non-GCB del algoritmo de HANS. Los pacientes con este subtipo tienen peor pronóstico cuando se tratan con

R-CHOP, considerada la terapia estándar. Los pacientes con linfoma tipo GCB tienen una supervivencia a los 5 años del 60% frente a los de tipo ABC con sólo el 35% (Rosenwald, NEJM 2002). La adición de lenalidomida a R-CHOP parece mitigar el impacto negativo del fenotipo non-GCB en el seguimiento de estos pacientes.

**Métodos:** Con el objetivo de evaluar la seguridad, tolerancia y eficacia de la combinación R2-CHOP en el tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células B grandes No centro germinal. (LDCBG, non-GCB), hemos realizado un análisis retrospectivo de la serie de pacientes con LDCBG, non-GCB, del registro de la Comisión de Farmacia Permanente de nuestro centro tratados con R2-CHOP entre junio de 2015 y enero de 2017. La solicitud fue basada en "Nowakowski GS et al. J Clin Oncol 2014; 33:251-257". Su uso en esta condición es indicación "al margen de ficha técnica" (off label) y cumple el Real Decreto Ley 1015/2009 de 19 de junio. Esquema R2-CHOP: Al esquema R-CHOP estándar se añadió lenalidomida (Revlimid®) 25 mg/d los días 1 al 10. Se utilizó filgrastim y profilaxis con ácido acetilsalicílico o enoxaparina según riesgo de ETE. Se administraron entre 6-8 ciclos. La toxicidad se evaluó mediante NCI-CTC, versión 4.0. Para el análisis estadístico se utilizó el programa R (versión 3.0.2)

**Resultados:** Se han incluido 8 pacientes (4 mujeres), de nuevo diagnóstico; mediana de edad 51 años (rango 37-66). El IPI fue bajo (2 pacientes), intermedio bajo (3 pacientes) y alto (3 pacientes). Hasta la fecha actual se han administrado 62 ciclos (mediana 6.5; rango 1-8). Ha habido 5 retrasos de administración, 4 en el mismo sujeto. Un paciente discontinuó el tratamiento por toxicidad cutánea de grado 3 atribuible a lenalidomida durante el primer ciclo. Los 6 pacientes que ya han finalizado el tratamiento permanecen en respuesta completa después de una mediana de seguimiento de 19 meses (entre 11-22). Se produjo toxicidad hematológica en 5/7 pacientes (71.4%); los acontecimientos adversos (AE) de grado 3 o superior fueron leucopenia (28.6%), neutropenia (42.9%), trombocitopenia (28.6%), linfopenia (28.6%) y anemia (28.6%). Se produjo neutropenia febril (grado 3) en 2 pacientes. Los AE no hematológicos, excluyendo al paciente que discontinuó el tratamiento, fueron todos de grado 1-2: alopecia (100%), neuropatía (14.3%), fatiga (28.6%), náusea (28.6%), estreñimiento (28.6%), hemorroides (14.3%), dolor óseo (14.3%), rash cutáneo (14.3%). En un paciente esplenectomizado se apreció en TAC trombosis de la vena esplénica.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia la adición de lenalidomida al esquema R-CHOP no parece empeorar significativamente su tolerancia, siendo la toxicidad del esquema predecible y manejable. El aumento del coste del tratamiento se justifica por la necesidad de mejorar la eficacia en este grupo de mal pronóstico. Y aunque nuestra serie incluye pocos pacientes, los resultados son alentadores.

**PC-233**

**TRATAMIENTO CON PIXANTRONA, RITUXIMAB, ETOPOSIDO Y BENDAMUSTINA, PREBEN, COMO PUENTE AL TRANSPLANTE EN LINFOMAS B DIFUSO DE CELULAS GRANDES**

Barrenetxea Lekue C.<sup>1</sup>, Hernández Vázquez L.<sup>1</sup>, Márquez Navarro J.A.<sup>2</sup>, Herraiz Rodríguez S.<sup>2</sup>, Alonso Caballero C.<sup>2</sup>, Leal Martínez I.<sup>3</sup>, Uriarte Elguebal J.<sup>4</sup>, Marco de Lucas F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>H. Basurto, <sup>2</sup>H. Basurto, <sup>3</sup>H. Basuro, <sup>4</sup>H. BASuro

**Introducción:** El linfoma B difuso de célula grande, es el tipo más frecuente de linfoma no Hodgkin, representa el 30% de los linfomas del adulto y la supervivencia a los cinco años oscila entre el 73%-26%, en función de los diferentes factores de riesgo. Con el tratamiento de primera línea se consigue una respuesta completa 87%-44%. En pacientes que recaen o refractarios a la primera línea, se suele administrar quimioterapia de rescate que se consolida con un autotrasplante. Esta segunda línea no está estandarizada y suele consistir en combinaciones de poli-quimioterapia. En aquellos casos que precisan una tercera línea, los resultados son cada vez peores, y no hay ningún tratamiento protocolizado actualmente. Pixantrona ofrece una alternativa a estos pacientes con buena respuesta y escasa toxicidad. Se autorizó en la EMEA, en monoterapia, en base a un ensayo clínico fase 3 para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin, en pacientes adultos previamente tratados con dos o más líneas de quimioterapia, refractarios o en recaída. Aportando en estos pacientes buenas respuestas con escasa toxicidad, índice de respuesta objetiva 37% y respuestas completas (RC) y respuestas completas sin confirmar del 20%.

**Métodos:** En la literatura hay descritas algunas combinaciones de poli-quimioterapia con pixantrona, mejorando las respuestas del fármaco

solo, tanto las globales como las completas. Aquí recogemos la experiencia de nuestro centro, en que lo hemos utilizado en tres linfomas en recaída o refractarios, como puente al trasplante, utilizando el esquema presentado por F. d'Àmore en Lugano en 2015. Este consiste en Pixantrone 50mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1+8, Etoposido 100 mg i.v. día 1, Bendamustina 90 mg i.v. día 1 y Rituximab, iv o sc, PREBEN, ciclos cada tres semanas, un máximo de 6.

**Resultados:** En nuestro centro tratamos a tres pacientes, todos recibieron el tratamiento como cuarta línea, y en dos casos había habido un auto-trasplante previo. En dos de nuestros pacientes hemos conseguido respuesta completa, un 66% tras tres ciclos lo que ha permitido que en un caso se realice un alotrasplante y en el segundo está a punto de hacerse. En el tercer caso, no conseguimos ninguna respuesta, En los tres casos el tratamiento se administró en hospital de día, sin presentar ningún efecto no esperado, no ha habido ningún ingreso, ni fiebre neutropénica.

**Conclusiones:** En nuestra serie PREBEN ha obtenido un 66% de respuestas completas, respuestas muy superiores a las descritas en la literatura en esta línea de tratamiento, con escasa toxicidad y sin necesidad de ingreso. Por todo ello consideramos PREBEN, seguro y eficaz.

**PC-234**

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR CITOMETRÍA DE FLUJO DEL MICROAMBIENTE CELULAR EN 24 PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO**

Martín Herrero S., Villaescusa de la Rosa T., Serrano C., Córdoba R., Terán C., Vega G., Llamas P.

Hospital Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** El Linfoma de Hodgkin Clásico (LHC) es curable en más del 75% de los casos, sin embargo más de un 15% de los pacientes recaen o no responden a los tratamientos habituales. Las células de Reed-Stemberg, tienen su origen en células B de centro germinal y suponen un 1% de la masa tumoral. Se encuentran rodeadas por una sábana de células reactivas constituidas principalmente por linfocitos T y B que interactúan con ellas, alterando la respuesta inmune antitumoral y favoreciendo la progresión del mismo. La buena respuesta observada con las nuevas dianas terapéuticas que favorecen la respuesta T anti-tumoral sugiere la importancia del conocimiento del microambiente del LHC para predecir el curso de la enfermedad.

**Objetivos:** Describir las poblaciones celulares descritas en 24 muestras de LHC mediante análisis por citometría de flujo y valorar la posible relación con patrones de respuesta a tratamiento y subtipo histológico.

**Métodos:** Se seleccionaron 24 pacientes con diagnóstico de LHC y cuya muestra fue analizada en nuestro laboratorio de citometría de flujo entre los años 2006 y 2014. Las variables estudiadas fueron: subtipo histológico, edad, estadio de Ann Arbor/Costwolds, tratamiento de 1º línea, respuesta al tratamiento de 1º línea y poblaciones celulares ganglionares al diagnóstico (linfocitos T CD4+, CD8+, Cociente CD4+/CD8+, Linfocitos B, células NK, eosinófilos, neutrófilos, monocitos).

Tabla 1.

CD4+/CD8+	Nº DE CASOS	SUBTIPO HISTOLÓGICO	RESPUESTA A TRATAMIENTO
1.5-1.5	6 (25%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No clasificados: 3</li> <li>Esclerosis Nodular: 1</li> <li>Celularidad Mixta: 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Remisión Completa &gt;5 años: 1 (16%)</li> <li>Recaída &lt;6 meses: 1 (16%)</li> <li>Recaída &gt;6 años: 1 (16%)</li> <li>En tratamiento 2: (33%)</li> </ul>
2.5-4	5 (21%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esclerosis Nodular: 3</li> <li>Rico en Linfocitos: 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recaída &lt;6 meses: 1 (20%)</li> <li>Recaída &gt;6 años: 1 (20%)</li> <li>En tratamiento 2: (30%)</li> </ul>
>1:6	7 (30%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esclerosis Nodular: 6</li> <li>Celularidad Mixta: 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Remisión completa &gt;5 años: 4 (57%)</li> <li>Recaída &gt;6 años: 1 (14%)</li> <li>En tratamiento 1: (14%)</li> </ul>

**Resultados:** 24 casos fueron evaluados: 12 (50%) son subtipo esclerosis nodular (EN), 4 (16%) celularidad mixta (CM), 4 (16%) rico en linfocitos (RL) y 4 no fueron subclasificados. Las medianas de edad según subtipo histológico fueron: EN 39.5 años (24-77), CM 50.5 años (34-77), RL 55.5 años (43-82). 22 casos (91%) recibieron ABVD de tratamiento en primera línea y 2 (9%) recibieron IGEV por empleo de antraciclinas previas. 5 pacientes estaban en tratamiento en el momento del estudio. 11 casos

(46%) mantienen RC más de 5 años tras fin de tratamiento El 100% de las muestras presentaba un predominio de células linfoides sobre el resto de poblaciones. El 79% presentaba un predominio de linfocitos T sobre linfocitos B. Los resultados de respuesta y subtipo histológico en función del cociente de CD4+/CD8+ se presentan en la tabla anexa.

**Conclusiones:** Existe un claro predominio de linfocitos T no tumorales en las muestras de LHC analizadas. En nuestra muestra el subtipo histológico más prevalente es LH Esclerosis Nodular (50%). El 80% de ellos presenta una aumento del cociente de Linfocitos T CD4+/CD8+. De los pacientes que han mantenido RC tras finalizar el tratamiento el 67% son LHC subtipo EN, sugiriendo una importante relevancia de los linfocitos T CD4+ en la respuesta tumoral al tratamiento, sin embargo dichos hallazgos se podrían confirmar en futuros estudios prospectivos con mayor tamaño muestral.

**PC-235**

**TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG) Y DE EDAD AVANZADA NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH): EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Peña M.<sup>1</sup>, Sancho J.M.<sup>1</sup>, García O.<sup>1</sup>, Sitges M.<sup>1</sup>, Triguero A.<sup>1</sup>, Serrate E.<sup>1</sup>, Maluquer C.<sup>1</sup>, Linares M.<sup>1</sup>, Abril L.<sup>1</sup>, Santos M.<sup>1</sup>, Franch M.<sup>1</sup>, Gener G.<sup>1</sup>, Moreno M.<sup>1</sup>, Tàpia G.<sup>2</sup>, Sorigue M.<sup>1</sup>, Vives S.<sup>1</sup>, Torrent A.<sup>1</sup>, Batlle M.<sup>1</sup>, Ferrà C.<sup>1</sup>, Xicoy B.<sup>1</sup>, Ibarra G.<sup>1</sup>, García M.<sup>1</sup>, Navarro J.T.<sup>1</sup>, Feliu E.<sup>1</sup>, Ribera J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona., <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.

**Introducción:** El LBDCG constituye el linfoma más frecuente en pacientes de edad avanzada. Un 30-40% de estos pacientes presentarán recaída o enfermedad refractaria después de una terapia estándar de primera línea. En los pacientes no candidatos a trasplante no se dispone de tratamientos de rescate estandarizados y las pautas de quimioterapia utilizadas son muy heterogéneas. El objetivo de este trabajo fue describir los resultados del tratamiento de rescate en pacientes de edad avanzada con LBDCG no candidatos a trasplante.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes ≥65 años diagnosticados de LBDCG entre 2000 y 2015 en progresión/recaída tras tratamiento de primera línea, no candidatos a TAPH, y que recibieron una segunda línea de tratamiento. Se han recogido las principales variables clínico-biológicas en el momento de la recaída/progresión, así como el tratamiento, y se han analizado la respuesta, la toxicidad y la supervivencia.

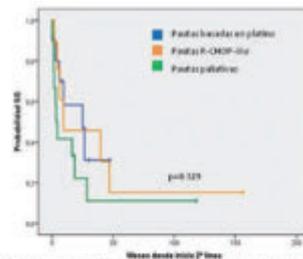


Figura 1. Supervivencia global (OS) del diagnóstico de la segunda línea. Mediana de OS: 10 meses para los basados en platino, 6-CHOP-like y paliativo de 25, 6 meses y 3.7 meses, respectivamente.

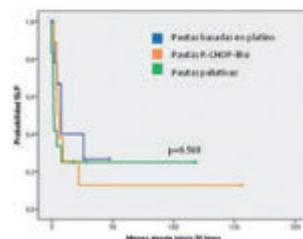


Figura 2. Supervivencia libre de progresión (PFS) del diagnóstico de la segunda línea. Mediana de PFS para los basados en platino, 6-CHOP-like y paliativo de 7.6 meses, 6.3 meses y 3.7 meses, respectivamente.

Figura 1 y 2.

**Resultados:** Se incluyeron 31 pacientes, con una mediana de edad de 75 años (extremos 67-83), de los cuales 16 (52%) eran mujeres. En la

tabla se pueden observar las principales características clínico-biológicas en el momento de recibir el tratamiento de segunda línea. Diez pacientes (32%) recibieron pautas basadas en platino (R-GEMOX en 7, R-ESHAP en 3), 9 (29%) recibieron pautas R-CHOP-like (R-CHOP en 1, R-COP en 6 y Burkimab en 2) y 12 (29%) recibieron tratamientos con intención paliativa. El motivo de administración del tratamiento de rescate fue refractariedad/recaída precoz en 11 pacientes, recaída tardía (>12 meses) en 14 y toxicidad o respuesta parcial tras la primera línea en 6. De los 27 pacientes evaluables para la respuesta en el momento del análisis, se observó respuesta global (RG) en 13 (46%) (6/8 con pautas basadas en platino, 3/8 con pautas R-CHOP-like y 4/11 con tratamiento paliativo), RC en 11 (39%). La mediana de SG desde el inicio de la segunda línea de tratamiento fue de 9.7 meses (IC95% 0-24.2) y la mediana de SLP de 5 meses (IC95% 0.6-9.4), sin diferencias entre los tres grupos de tratamiento (Figura). En los pacientes tratados con pautas basadas en platino, R-CHOP-like y tratamiento paliativo se observó toxicidad hematológica grado III-IV en 5/8, 5/6 y 1/12, respectivamente, y toxicidad extrahematológica grado III-IV en 3/8, 4/6 y 3/12 pacientes, respectivamente.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS AL INICIO DE LA SEGUNDA LÍNEA		SERIE TOTAL (n=31)
Mujeres, n (%)		16/31 (52)
Edad, mediana (mín, máx), años		75 (66, 83)
ECOG<2, n (%)		16/23 (70)
Estado Ann Arbor, n (%)	I-II	5/22 (41)
	III-IV	13/22 (60)
IP, n (%)	Bajo-Int (0-1-2)	10/21 (48)
	Int-Alto (3-4-5)	11/21 (52)
LDH elevada, n (%)		11/21 (52)
Afectación extranodal, n (%)		17/24 (71)
Insuficiencia renal, n (%)		2/23 (9)
Índice de Charlson, mediana (mín, máx)		2 (2, 7)
Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), mediana (mín, máx)		8 (4, 19)
Severity Index, mediana (mín, máx)		2.5 (2, 4)
Mediana de seguimiento, meses (mín, máx) en pacientes vivos		26.7 (2.2, 156.1)

**Conclusiones:** En esta serie de pacientes de edad avanzada con LBDGC refractario o en recaída, la utilización de tratamientos de rescate con regímenes de intensidad moderada fue alta. Las pautas de quimioterapia basadas en platino fueron las más frecuentemente administradas. Aunque en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas entre una estrategia de tratamiento activo frente a un tratamiento paliativo, el tratamiento activo, especialmente con pautas basadas en platino, parece ofrecer mejores resultados clínicos.

Financiado en parte por la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

**PC-236**

**PROTOCOLO BURKIMAB EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE BURKITT ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA: ESTUDIO UNICÉNTRICO RETROSPECTIVO**

Mendes T.<sup>1</sup>, Mousinho F.<sup>1</sup>, Sousa e Santos P.<sup>1</sup>, Viegas E.<sup>2</sup>, Madureira B.<sup>3</sup>, Gomes A.P.<sup>4</sup>, Falcão F.<sup>1</sup>, Lima F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, Hospital S. Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, <sup>2</sup>Servicios Farmacéuticos, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, <sup>3</sup>Facultad de Farmacia, Universidad de Lisboa, <sup>4</sup>Servicios Farmacéuticos, Hospital S. Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

**Introducción:** El Linfoma de Burkitt (LB) es una enfermedad poco frecuente y altamente agresiva, con alto índice de proliferación, en que está

involucrada la desregularización del oncogéne MYC. Asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (LB-VIH) tiene peor pronóstico y por lo general se produce en pacientes con alto recuento de linfocitos TCD4. Los protocolos de inmunquimioterapia secuencial y intensiva, permiten obtener tasas de respuesta global (TRG) y de supervivencia global (SG) similares a las de la población LB-no VIH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, con inclusión de pacientes con LB de nuevo y infección por el VIH, desde mayo de 2011 hasta enero de 2016, para analizar la toxicidad, TRG y SG, utilizando el protocolo Pethema-Burkimab. Respuesta según criterios Cheson 2007. Eventos adversos según NCI CTCAE V4.0. Análisis estadístico con el programa SPSS V17.0.

**Resultados:** Se incluyeron 8 pacientes, con una edad mediana de 45.5 años (27-65), todos de sexo masculino. Estadio I-II en 25%, II (voluminoso) en 12.5% y III-IV en 62.5%. Enfermedad extraganglionar en 3 pacientes. De los pacientes incluidos, dos ya estaban en tratamiento antirretroviral mientras que otros iniciaron de forma concomitante con la quimioterapia. En el momento del diagnóstico 4 pacientes tenían recuento de linfocitos TCD4 >200/mm<sup>3</sup>. Todos recibieron profilaxis antimicótica, antiviral y antipneumocystis. Dos pacientes alcanzaron Remisión Parcial en la evaluación intermedia, recibiendo dosis plenas en los demás ciclos. Los principales efectos adversos fueron mucositis grado 4 (n=4), neutropenia y trombocitopenia grado 4 (n=8), neutropenia febril e infección de la corriente sanguínea (n=8). La mucositis grado 4 ocurrió sólo después del primer ciclo de quimioterapia, y esto no sucedió en los ciclos siguientes debido a la aplicación de estrictas medidas de prevención. Cuatro pacientes tuvieron neutropenia tardía, asintomática, que duró más de 6 meses. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 12.5% (n=1). Con una mediana de seguimiento de 28.4 meses (1.1-64.2), la TRG fue de 100%, con todos los pacientes evaluados logrando Remisión Completa. La mediana de SG a los 2 y los 3 años fue de 85.7% y 80%, respectivamente.

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran la efectividad, seguridad y perfil de toxicidad manejable del protocolo Burkimab, y confirman que las TRG y de SG observadas en la población LB-no VIH, son también una realidad en esta población muy específica de pacientes.

**PC-237**

**SEGURIDAD Y TOLERANCIA DE IBRUTINIB EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA, LINFOMA DEL MANTO Y MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM EN LA PRÁCTICA ASISTENCIAL**

Ruiz Mercado M.<sup>1</sup>, Medina Pérez Á.<sup>1</sup>, Carrillo Cruz E.<sup>2</sup>, Casanova Espinosa M.<sup>1</sup>, De la Cruz Vicente F.<sup>2</sup>, Moreno Beltrán E.<sup>1</sup>, Solís Rodríguez M.<sup>2</sup>, Mata Vázquez M.I.<sup>1</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>2</sup>, Rueda Domínguez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga), <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

**Introducción:** Ibrutinib es un inhibidor de BTK aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC), incluyendo del17p, linfoma del manto (LM) en recaída/refractario (R/R) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW). Se administra en dosis única oral hasta la progresión o toxicidad inaceptable. La mayoría de los eventos adversos (EAs) en los ensayos clínicos son grado 1-2, permitiendo al 62% de los pacientes continuar con la terapia con buena tolerancia. Los EAs más frecuentes son la diarrea, la astenia, el rash y las infecciones durante el primer año. La fibrilación auricular (FA), la neutropenia y el sangrado fueron los principales motivos de la disminución/interrupción del tratamiento.

**Objetivos:** Examinar la seguridad y tolerancia de ibrutinib en LLC, LM o MW en 1ª línea y en R/R en la práctica habitual.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico de una serie consecutiva de pacientes tratados con ibrutinib desde marzo/2015 hasta marzo/2017.

**Resultados:** Las características basales de los pacientes se recogen en la tabla 1. El 83,3% presentaron algún EAs durante el tratamiento de ibrutinib con una mediana de 72,5 días (rango 7-378 días), siendo en el 66,7% grado 1-2. Sólo en 5 casos se discontinuó y en 3 se redujo la dosis (tabla 2). El 13,4% tomaba anticoagulantes orales, el 62,5% recibía profilaxis frente a Pneumocystis jiroveci y el 16,7% tenía masa Bulky al diagnóstico recibiendo el 33,3% alopurinol. Los EAs más frecuentes fueron: sangrado (45,8%), infecciones (45,8%), astenia (37,5%), neutropenia (20,8%), diarreas (12,5%) y artralgias (12,5%). La mayoría de los sangrados fueron mucocutáneos grado 1-2 que no requirieron terapia. Hubo una hemorragia subaracnoidea en el contexto de trombopenia y empleo de HBPM y una hemorragia tras colocación de catéter venoso

central con repercusión hemodinámica. Entre las infecciones, hubo 4 neumonías, 5 pacientes requirieron ingreso hospitalario y 4 padecieron infecciones de repetición. Las infecciones ocurrieron con más frecuencia en los neutropénicos (p=0,142) y en los que habían recibido otras líneas previas (p=0,223). Hubo 1 caso de leucostasis con broncoespasmo, 1 de anemia hemolítica y 1 de toxicidad neurológica atribuida al fármaco a los 4, 15 y 35 días del inicio de ibrutinib, respectivamente. Hubo 1 caso de FA. En el 57,1% de los pacientes con LLC se observó un aumento  $\geq 50\%$  de la cifra linfocitaria con respecto al valor basal al mes del inicio de ibrutinib. Todos los pacientes con LLC cuya respuesta fue evaluada a los 2 meses (8/21) y a los 6 meses (5/21), alcanzaron remisión parcial (RP). En 2 casos se realizó trasplante alogénico (AloTPH) a los 7 meses. El caso con MW, alcanzó MBRP pre-alotPH a los 6 meses y los 2 LM fueron éxitus (progresión a las 2 semanas del inicio y otro por infarto agudo de miocardio).

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES	Nº PACIENTES (n=24)
<b>Sexo</b>	
Hombre	12 (50%)
Mujer	12 (50%)
<b>Edad (mediana)</b>	65 años (50-90)
<b>Diagnóstico</b>	
LLC	21 (87,5%)
MW	1 (4,2%)
L.Manto	2 (8,3%)
<b>Estadio Rai/Binet en LLC</b>	
AI	3 (14,3%)
BI/II	12 (57,1%)
CIII/IV	6 (28,6%)
<b>Empleo de ITK</b>	
Primera línea	3 (12,5%)
Segunda línea	7 (29,2%)
Más allá de la segunda línea	14 (58,3%)
<b>Del17p/mutación p53 en LLC</b>	
No	9 (42,9%)
Si	12 (57,1%)
<b>Tiempo de exposición a ITK</b>	72,5 días (rango 7-378)
<b>Eventos adversos r/ITK</b>	
No	4 (16,7%)
Si	20 (83,3%)
<b>Cambio de tratamiento por EAs (excluyendo Alo-TPH)</b>	2 (8,3%)

Tabla 2.

<b>Discontinuidad por:</b>	11 (45,8%)
Efectos adversos	5 (20,8%)
NR/Progresión/Richter	1 (4,2%)
Consolidación con AloTPH	3 (12,5%)
Éxitus	2 (8,3%)
<b>Disminución de dosis por:</b>	5 (20,8%)
Insuficiencia hepática	1 (4,2%)
Inhibidores moderados del CYP3A4	1 (4,2%)
Sangrado	2 (8,3%)
Neutropenia	1 (4,2%)

**Conclusiones:** Los EAs más frecuentes durante el tratamiento con ibrutinib fueron las hemorragias y las infecciones, en su mayoría grado 1-2 y no requirieron la disminución de dosis ni la discontinuidad del fármaco, permitiendo su empleo a largo plazo en pacientes de edad avanzada con un perfil de toxicidad aceptable. En situación de recaída/refractoriedad de LLC/MW, con múltiples líneas previas y citogenética adversa, ofreció alta tasa de respuesta y una terapia puente al trasplante alogénico en pacientes seleccionados.

**PC-238**

**FDG-PET/TC y BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA EN EL ESTUDIO INICIAL DE INFILTRACIÓN MEDULAR POR LINFOMA EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO**

Parraga Leon I., Gimeno E., García Pallarols F., Sánchez González B., Suárez M., Mestre A., Ferraro M.P., Abella E., Martínez Serra L., Pedro C., Torres E., Maiques J., Sancho E., Colomo L., Besses C., Salar A. Hospital Del Mar

**Introducción:** El estadiaje inicial de los síndromes linfoproliferativos se basaba en la realización de una TAC con contraste y una biopsia de médula ósea (BMO). En la última década la FDG-PET/TAC se ha incorporado en el estudio inicial, dada su alta sensibilidad en la detección de la afectación ganglionar y extraganglionar. Se ha descrito la capacidad de la FDG-PET/TAC para evaluar la afectación inicial de la médula ósea por linfoma, incluso en los casos con BMO negativa.

**Objetivos:** El objetivo de nuestro estudio es analizar de forma retrospectiva la precisión diagnóstica de FDG-PET/TC en comparación con la BMO en la estadificación inicial de pacientes con linfoma en un solo centro en la práctica diaria.

**Material y Métodos:** Se incluyeron 325 pacientes diagnosticados entre 2005-2017 de Linfoma de Hodgkin [LH]: n=101, Linfoma difuso de célula grande B [LDCGB]: n=160 y Linfoma folicular [LF]: n=64, de los que se disponía de BMO y FDG-PET/TAC al diagnóstico. La BMO fue evaluada por un hematopatólogo y las imágenes FDG-PET/TAC fueron interpretadas por un radiólogo nuclear.

Tabla 1.

Tabla 1. Evaluación de pruebas diagnósticas: análisis estadístico según subtipo histológico

	Sensibilidad (%) IC (95%)	Especificidad (%) IC (95%)	Valor Predictivo Positivo (%) IC (95%)	Valor Predictivo Negativo (%) IC (95%)
LDCGB	65,5 (46-82)	86,2 (79-91)	52,3 (39-64)	91,8 (87-95)
LF	39,4 (23-58)	87 (70-96)	76,5 (54-90)	57,5 (50-65)
LH	50 (7-93)	85,6 (77-92)	12,5 (3-30)	97,6 (94-99)

**Resultados:** La BMO detectó infiltración por linfoma en 66 pacientes (20%): 29 (18%) LDCGB, 33 (51%) LF y 4 (4%) LH. De ellos, la FDG-PET/TAC detectó infiltración en 34 pacientes (51%): 19 (12%) LDCGB, 13 (20%) LF y 2 (2%) LH. En la serie global, la FDG-PET/TAC detectó 14% de casos falsos positivos (hay que tener en cuenta que la BMO no era guiada) y 48% de falsos negativos. Los resultados de la FDG-PET/TAC comportaron un cambio en el estadio en 35 pacientes (11%): 18 (11%) LDCGB, 3 (5%) LF, 14 (14%) LH. La sensibilidad y la especificidad de la serie global fue del 51,5 (39-64)% y 86,1 (81-90)%, respectivamente y el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del 48,6 (39-58)% y 87,5 (84-90)%, respectivamente. La evaluación de pruebas diagnósticas según subtipo histológico se muestra en la Tabla 1.

**Conclusiones:** Nuestros resultados de práctica clínica habitual son superponibles a los reportados en la literatura. En los pacientes con LDCGB y LH con FDG-PET/TAC negativo al diagnóstico, se podría obviar la realización de BMO en el estudio inicial, dada la alta especificidad y alto VPN. En los pacientes con LDCGB y LH con FDG-PET/TAC positivo, sería conveniente realizar BMO dirigida a las lesiones FDG-PET/TAC sospechosas. En los pacientes con LF, que tienen bajo VPN y moderado VPP, se debería realizar BMO en el estudio diagnóstico inicial, con independencia del resultado del FDG-PET/TAC.

**PC-239**

**LA DEGENERACIÓN CEREBELOSA PARANEoplÁSICA PUEDE SER UNA MANIFESTACIÓN MUY ANTERIOR AL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE HODGKIN**

Arratibel N., Baile M., Veiga A., Avendaño A., Carrillo J., Rivera D., Moran J.C., González M., Caballero D., García Sanz R.

Hospital Clínico Universitario de Salamanca

**Introducción:** La degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) provocada por el anticuerpo (Ac) onconeuronal anti-Tr se asocia en más del 90% de los casos a linfoma de Hodgkin (LH). Se trata de un Ac que se une al antígeno DNER, presente en las células de Purkinje cerebelosas. La presencia de este síndrome puede anteceder hasta 6 meses al diagnóstico del LH.

**Objetivos:** Presentamos un caso de DCP con Ac Anti-Tr que precedió al diagnóstico de LH en 16 meses desde el inicio de la sintomatología, con varios estudios previos que no habían encontrado el LH hasta entonces. CASO: Varón de 44 años sin antecedentes que inició un cuadro con mareo, inestabilidad y episodios de síncope con recuperación espontánea. Además, presentaba disartria, leucocitosis con neutrofilia y TC craneal normal. Cuatro días más tarde ingresó por alteraciones en la marcha y sensación de pérdida de fuerza en extremidades inferiores. Persistía disartria leve pero asociando nistagmo bilateral vertical y marcha atáxica cerebelosa. Angio-TC de troncos supra-aórticos y RMN cerebral fueron normales. En la neurosonología se observó estenosis leve del origen de la cerebral media derecha y final de la basilar. Con sospecha de ictus vertebrobasilar de origen indeterminado fue dado de alta con tratamiento antiagregante. Pese a TC craneales periódicos normales, el cuadro neurológico progresó con incapacidad para las actividades de la vida diaria, necesidad de silla de ruedas y puntuación de 5 en la escala de mRankin. Además asoció irritabilidad, disartria escándida severa, nistagmo bilateral, adiadococinesia y signo de Holmes positivo, ataxia troncal y marcha atáxica. En RMN se observó atrofia de predominio cerebeloso, con electromiografía y electroencefalograma normales. La detección de anticuerpos onconeuronales tipo Tr (DNER) permitió el diagnóstico de DCP 8 meses después del empezar la clínica. El TC tóraco-abdomino-pélvico no detectó tumor primario. Recibió inmunoglobulinas intravenosas (20g/24h, x5 días) sin mejoría clínica. En un PET-TC se detectó una adenopatía subcarinal (SUV<sub>max</sub> 4) e hipoactividad cerebelosa. La biopsia transbronquial de la adenopatía no fue diagnóstica, y desapareció en una 2ª exploración a los 4 meses. A los 16 meses de empezar el cuadro presentó una adenopatía inguinal izquierda de unos 3cm a la palpación. Tras un PET-TC positivo, su biopsia excisional fue diagnóstica de Linfoma de Hodgkin clásico, celularidad mixta, estadio IIA. Con este diagnóstico recibió tratamiento con ABVD x4 y alcanzando respuesta metabólica completa (RC). El paciente lleva 2 años de RC, aunque la DCP no ha presentado mejoría.

**Conclusiones:** Dado que la DCP puede preceder en más de un año al diagnóstico del LH, es imperativa su búsqueda para un diagnóstico precoz, ya que su tratamiento constituye la única línea terapéutica capaz de limitar la progresión de la DCP, casi siempre irreversible. Las nuevas estrategias diagnósticas como la secuenciación de nueva generación del ADN circulante<sup>2</sup> podrían ayudar anticipar el diagnóstico y evitar deterioros irreversibles en pacientes que padecen neoplasias que, como el LH, son potencialmente curables.

**PC-240**

**REFRACTARIEDAD A LA INMUNOTERAPIA O INMUNOQUIMIOTERAPIA EN LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL**

Sorigue M.<sup>1</sup>, Bishton M.<sup>2</sup>, Mc Millan A.<sup>2</sup>, Prusila R.<sup>3</sup>, Garcia O.<sup>1</sup>, Kuusisto M.<sup>4</sup>, Tapia G.<sup>5</sup>, Moreno M.<sup>1</sup>, Navarro J.T.<sup>1</sup>, Ribera J.M.<sup>1</sup>, Kuitinen O.<sup>3</sup>, Fox C.<sup>2</sup>, Sancho J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia- Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, <sup>2</sup>Department of Clinical Hematology, Nottingham University Hospitals NHS, Nottingham, United Kingdom, <sup>3</sup>Department of Oncology, MRC, Oulu University Hospital, Oulu, Finland, <sup>4</sup>Department of Oncology, North Karelia Central Hospital, Joensuu, Finland, <sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona

**Introducción:** En los últimos años se ha observado que la falta de respuesta a la inmunoterapia de primera línea o la progresión precoz en pacientes con linfoma folicular constituye un factor pronóstico adverso sobre la supervivencia global (SG). Se desconoce si también lo es en otros linfomas indolentes, como el linfoma de la zona marginal (LZM). En el presente estudio se analizó la prevalencia de refractariedad a la inmuno/inmunoquimioterapia (I/IQT), sus factores pronósticos e impacto en la supervivencia en una cohorte de pacientes con LZM.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con cualquier subtipo de LZM tratados con I/IQT en 4 centros de 3 países. La cohorte se dividió, de acuerdo a la respuesta a la primera línea con I/IQT, en refractarios (falta de respuesta o recaída o progresión en menos de 6 meses de finalizar el tratamiento) y sensibles. Se excluyeron los pacientes que no recibieron I/IQT en ningún momento, así como aquellos con seguimiento inferior a 6 meses tras la revaloración. No se excluyeron pacientes previamente tratados con pautas sin inmunoterapia.

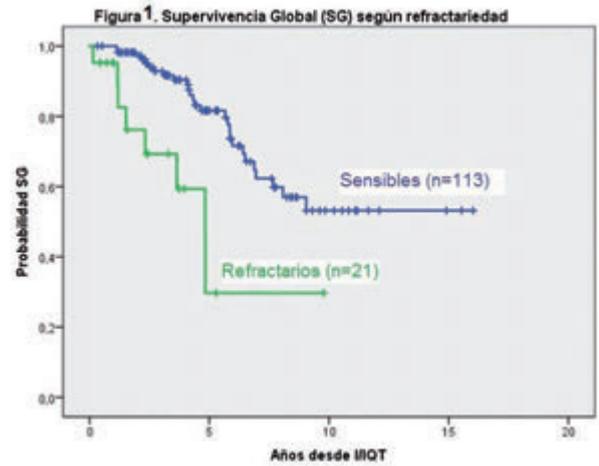


Figura 1.

**Resultados:** Se incluyeron 134 pacientes, cuyas características basales se muestran en la tabla. El 57% eran mujeres, con una edad mediana de 67,5 años (extremos 28-89). La histología fue MALT (n=24), LZM nodal (n=41) y LZM esplénico+otros (n=69) y se trataron mediante rituximab en monoterapia (n=61), rituximab-bendamustina (n=15), rituximab y alquilantes (n=45) y otros (n=13). La prevalencia de refractariedad fue del 16% (21/134). Ninguno de los factores analizados fue predictivo de refractariedad (Tabla), aunque el número de pacientes en algunos grupos limita el poder estadístico. Los pacientes refractarios a la I/IQT tuvieron una SG inferior (probabilidad de SG a 3 años desde la I/IQT de 69% [IC 95% 46%-92%] en pacientes refractarios frente a 93% [88%-98%] en pacientes sensibles, p<0,001) (Figura 1). No se observaron diferencias en la incidencia acumulada de transformación histológica (6% [0-23%] en refractarios frente a 10% [4%-19%], p=0,0988).

Tabla 1.

Tabla. Características de los pacientes incluidos y factores predictivos de refractariedad

	Total (n=134)	LZM sensible (n=113)	LZM refractario (n=21)	P	
Varones, n (%)	57/134 (43)	46/113 (41)	11/21 (52)	0.320	
Edad, mediana (extremos)	67.5 (28-89)	68 (28-87)	65 (33-89)	0.154	
Histología del LZM	MALT	24/134 (18)	23/113 (20)	1/21 (5)	0.169
	Esplénico+otros	69/134 (51)	55/113 (49)	14/21 (67)	
	Nodal	41/134 (31)	35/113 (31)	6/21 (28)	
Síntomas B, n (%)	29/130 (22)	25/110 (23)	4/20 (20)	0.788	
ECOG PS<2, n (%)	112/123 (91)	98/107 (92)	14/16 (88)	0.884	
Estadio de Ann-Arbor, n (%)	II	28/131 (21)	25/110 (23)	3/21 (14)	0.387
	III-IV	103/131 (79)	85/110 (77)	18/21 (86)	
Beta2-microglobulina sérica elevada, n (%)	54/76 (71)	45/66 (70)	9/10 (90)	0.503	
LDH sérica elevada, n (%)	35/108 (32)	30/96 (32)	5/13 (39)	0.619	
FLIPI, n (%)	0-2	48/114 (42)	40/98 (41)	8/16 (50)	0.490
	3-5	66/114 (58)	58/98 (59)	8/16 (50)	
IPI, n (%)	0-2	89/117 (76)	78/101 (78)	10/16 (63)	0.171
	3-5	28/117 (24)	22/101 (22)	6/16 (37)	
Tratamiento previo a I/IQT*	33/134 (25)	30/113 (26)	3/21 (14)	0.231	
Régimen de I/IQT	Rituximab monoterapia	61/134 (45)	48/113 (43)	13/21 (62)	0.213
	Rituximab-bendamustina	15/134 (11)	14/113 (12)	1/21 (5)	
	Rituximab-Alquilantes**	45/134 (34)	41/113 (36)	4/21 (19)	
	Otros***	13/134 (10)	10/113 (9)	3/21 (14)	
Mediana de seguimiento (años), mediana (extremos)	4 (0.3, 16)	4.4 (0.3, 16)	2.4 (0.4, 9.8)		

\*I/IQT: inmuno/inmunoquimioterapia. \*\*Incluye clorambucilo con o sin corticosteroides (n=12), CHOP o similares (n=4), esplenectomía (n=2), radioterapia (n=3), corticosteroides (n=12). NB: Algunos pacientes recibieron más de un tratamiento previo. \*\*\*Incluye rituximab-clorambucilo (n=11), RCOP (n=34) \*\*\*\*Incluye pautas basadas en fudarabina (n=6) y antraciclinas (n=7), Rituximab y metotrexato (n=1)

**Conclusiones:** La prevalencia de refractariedad a la I/IQT es esta serie de pacientes con LZM fue similar a la descrita en linfoma folicular, sin que se identificara ningún factor predictivo. La refractariedad a la I/IQT se asoció a una disminución de la SG. Se precisa de estudios con mayor número de pacientes para efectuar subanálisis según el subtipo histológico y la pauta de tratamiento empleada.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto de Salud Carlos III, 2014SGR225 (GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

## PC-241

### MANEJO DEL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM) EN RECAÍDA/REFRACTARIO SEGÚN PRÁCTICA HABITUAL (ESTUDIO IMORS). DESCRIPCIÓN DE TRATAMIENTOS Y RESULTADOS: DE EFICACIA

Arranz R.<sup>1</sup>, Bello J.L.<sup>2</sup>, Canales M.<sup>3</sup>, Cannata Ortiz J.<sup>1</sup>, Capote F.<sup>4</sup>, Cladera A.<sup>5</sup>, Hernández Rivas J.Á.<sup>6</sup>, Marín A.<sup>7</sup>, Martín A.Á.<sup>8</sup>, Rodríguez Salazar M.J.<sup>9</sup>, Salar A.<sup>10</sup>, Terol M.J.<sup>11</sup>, Villanueva M.<sup>12</sup>, Castillo C.<sup>12</sup>, En Representación del Grupo del Estudio IMORS

<sup>1</sup>Sº Hematología H.U. La Princesa, <sup>2</sup>Sº Hematología C.H.U. Santiago, <sup>3</sup>Sº Hematología H.U. La Paz, <sup>4</sup>Sº Hematología H.U. Puerta del Mar, <sup>5</sup>Sº Hematología H. Son Llatzer, <sup>6</sup>Sº Hematología H.U. Infanta Leonor, <sup>7</sup>Sº Hematología H.U. Vall d'Hebron, <sup>8</sup>Sº de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, <sup>9</sup>Sº Hematología H.U. Canarias, <sup>10</sup>Sº Hematología H. del Mar, <sup>11</sup>Sº Hematología H. Clínico Valencia, <sup>12</sup>Dpto. Médico Janssen

**Introducción:** El LCM es una entidad de pronóstico muy adverso, que continúa siendo incurable a pesar de los continuos avances terapéuticos, y no existe consenso absoluto sobre su manejo. Este estudio retrospectivo, nacional, multicéntrico, observacional, describe y analiza las diferentes estrategias terapéuticas y sus resultados en LCM más allá de la primera línea según práctica habitual.

**Objetivos:** Eficacia en vida real (en términos de respuesta, supervivencia libre de progresión y global). Objetivos secundarios: Descripción de los tratamientos, seguridad, recursos diagnósticos y terapéuticos.

**Métodos:** Pacientes mayores de 18 años, con LCM en recaída/refractario diagnosticados a partir de 2005, que hubiesen iniciado el último tratamiento al menos 6 meses antes de su inclusión. Las variables cuantitativas se describen con medidas de centralización y dispersión. Las cualitativas mediante frecuencias absolutas y relativas. Los análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Los datos han sido analizados mediante SPSS v18.0.

Tabla 1.

	Nº pacientes/línea	Duración tratamiento (meses, mediana)	Respuesta	RC	SLP (meses, mediana [IC95%])	Supervivencia (% mediana [IC95%])
Primera línea	67	5,6	83,6%	56,7%	24 (16,4-31,8)	86,4 (89-113)
Segunda	67	4,6	68,7%	49,3%	22,7 (15,1-30)	55 (29-86)
Tercera	47	4,1	51,1%	31,5%	10,8 (7,9-13,2)	22 (7,2-36)
Cuarta	24	3,2	39,2%	16,7%	5,3 (2,5-8,2)	15,9 (0-32)
Quinta	13	0,7	23,1%	7,7%	8,9 (0,79-17)	15,2 (1,4-29)

**Resultados:** Se analizaron 67 pacientes: 43 no candidatos y 24 candidatos a terapia intensiva al diagnóstico, con una mediana de edad de 70,7 años (42-90), el 92,5% presentaba enfermedad extraganglionar (medula ósea 85,5%, sistema gastrointestinal 48,4%). Comorbilidades: HTA (43,3%), trastornos cardiovasculares (40,3%), FA/Flutter (18%), trombosis (12%), hepatopatía (12%), insuficiencia renal (9%). Tratamientos concomitantes más frecuentes: antihipertensivos y antidepresivos (44,8 y 17,9% respectivamente); anticoagulantes (16,4%; 9% acenocumarol), antiagregantes (14,9%). La elección del tratamiento en cada línea se hizo de acuerdo a: práctica habitual (2/3), protocolo del hospital (1/3). Regímenes empleados en primera línea: R-CHOP (53,7%), R-HyperCVAD o R-CHOP/R-DHAP (35,8%), R-CVP (4,5%), R-Bendamustina (3%). Un 18% recibieron autoTPH y 19,4% mantenimiento con rituximab. Los más frecuentes en segunda línea: R-Bendamustina (30%) y R-GEMOX (19,4%), el resto muy variados. Tres pacientes recibieron autoTPH y tres aloTPH. En tercera línea destacaron R-Bendamustina (28,9%), ibrutinib (15,6%), temsirolimus (11,1%), radioterapia (11,1%). Como cuarta línea (N=24) se empleó fundamentalmente R-Bendamustina (33,3%), combinaciones de bortezomib (25%), ibrutinib (12,5%); como quinta (N=13; 46,2% refractarios) R±GEMOX (3), ibrutinib (2), temsirolimus (2), otros (6). Un paciente recibió aloTPH. La tabla muestra los datos de eficacia de la primera y sucesivas líneas. Estos resultados serán ampliados y actualizados en la presentación final.

**Conclusiones:** Nuestro estudio pone de manifiesto la gran heterogeneidad en el manejo del LCM en recaída/refractario. La supervivencia en

LCM en primera recaída/refractario fue de 55 meses, y disminuyó ostensiblemente a partir de la 3ª. Los resultados de eficacia fueron empeorando con las sucesivas líneas, reflejo de la progresiva quimiorresistencia que va adquiriendo la enfermedad. Nuestro estudio evidencia la necesidad de alternativas terapéuticas que mejoren estos resultados.

## PC-242

### UTILIDAD DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR Y DE LA ULTRASONOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN POR CITOMETRÍA DE FLUJO

Martínez Lázaro B.<sup>1</sup>, Bonafonte Arruga E.<sup>1</sup>, Azaceta Reinares G.<sup>1</sup>, Dourdil Sahun M.V.<sup>1</sup>, Alonso Madrigal C.<sup>1</sup>, Izuzquiza Fernández M.<sup>1</sup>, Olive Rubio M.T.<sup>1</sup>, Pérez Trullén A.<sup>2</sup>, Palomera Bernal L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HCU Lozano Blesa, <sup>2</sup>S. Neumología, HCU Lozano Blesa

**Introducción:** La masa mediastínica es una forma de presentación habitual de linfoma. Para su correcto diagnóstico la OMS requiere realización de biopsia de la lesión (diagnóstico histológico). El lavado broncoalveolar (BAL) y la ultrasonografía endobronquial (EBUS) permiten examen citológico y por citometría de flujo (CF) siendo métodos seguros, rápidos y mínimamente invasivos. Actualmente no hay suficiente evidencia que recomiende su empleo de forma rutinaria para el diagnóstico de linfoma.

**Objetivos:** Determinar el rendimiento obtenido en nuestro centro mediante análisis inmunofenotípico de muestras obtenidas por BAL y EBUS para el diagnóstico de linfoma.

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Fuente: revisión de muestras de BAL y EBUS analizadas mediante CF desde Enero 2012 hasta Enero 2017, en el HCU de Zaragoza. Todas las muestras fueron estabilizadas con Transfix®-EDTA K3 y de forma simultánea se remitió muestra al servicio de Anatomía patológica. El análisis se realizó con el Citómetro de flujo de 10 colores Navios (Beckman Coulter). Inicialmente se procesó panel de screening testando: CD 34, CD45, CD19, CD20, CD3, CD4, CD8, CD56, CD5, CD10, CD38, κ/λ. En caso de detectar clonalidad se completó estudio con panel identificativo ampliado. Análisis de datos: Infinicyt™ v.1.7 (Cytognos). Se valoraron: tipo y calidad muestral, resultado inmunofenotípico, anatomopatológico y diagnóstico final.

**Resultados:** Durante el período estudiado se analizaron mediante CF un total 60 muestras correspondientes a 60 pacientes. El 70% de las muestras (42/60) fueron obtenidas por EBUS y el 30% restante (18/60) por BAL, al diagnóstico. Muestras **EBUS:** De las 42 muestras procesadas, no se obtuvo ningún diagnóstico hematológico. En el 90,4% de las muestras (38/42) se objetivaron poblaciones linfoides conservadas sin aberraciones inmunofenotípicas; el resto (4/42) no fueron válidas por mala calidad muestral. El diagnóstico final fue de LNH en 3 pacientes de los 42 iniciales (7,1%) y de Linfoma Hodgkin (diagnóstico mediante CF con escaso rendimiento) en uno (2,3%). En todos los casos por histología de otra pieza biopsiada. Muestras **BAL:** De las 18 muestras procesadas por CF en ninguna de ellas se objetivaron anomalías sugestivas de clonalidad. En uno de 18 pacientes se concluyó LNH por biopsia de adenopatía.

**Conclusiones:** Del total de muestras (BAL+EBUS) analizadas por CF, no se llegó en ningún caso a diagnóstico hematológico. Por histología de otra pieza biopsiada, en un 11,9% (5/42) de los casos se concluyó con diagnóstico de linfoma. En los últimos años la EBUS ha sido ampliamente propuesta como alternativa a la biopsia de masa mediastínica y/o adenopatías de difícil acceso, por ser rápida y mínimamente invasiva. Nuestros resultados, no obstante, no arrojan una relación coste-efectividad favorable, cuestionando quizás la selección de pacientes realizada, dado que la histología de biopsias posteriores sólo detectó LNH en un 7% (3/42). En nuestro centro el rendimiento del BAL y el EBUS fue bajo, apoyando los criterios OMS de mantener la histología como imprescindible en el diagnóstico de linfoma.

## PC-243

### TRATAMIENTO SEGÚN ESQUEMA R-MINICHOP EN PACIENTES ANCIANOS DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LBCG): LA EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Holgado del Águila P.<sup>1</sup>, Sánchez Sánchez M.J.<sup>1</sup>, Varela Perez M.<sup>1</sup>, Lorenzo Vizcaya A.<sup>1</sup>, López González L.<sup>1</sup>, Lavilla Rubira E.<sup>1</sup>, Fontanes Trabazo E.<sup>1</sup>, Ferrero Díaz S.<sup>1</sup>, Vázquez Fernandez R.<sup>1</sup>, Cobas Freire A.<sup>1</sup>, Calviño Suarez M.<sup>1</sup>, Arias Sampedro J.A.<sup>1</sup>, Estany Gestal A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>H. Universitario Lucus Augusti. Servicio de Hematología., <sup>2</sup>Unidad de metodología fundación Ramón Domínguez

**Introducción:** La incidencia del LBCG se incrementa con la edad, el 40% de los casos ocurre en mayores de 70 años. Estos pacientes presentan mayor grado de comorbilidades y peor tolerancia a los esquemas quimioterápicos, por lo que precisan esquemas de intensidad reducida. En pacientes ancianos >80 años cuya situación clínica permita un tratamiento activo o menores no candidatos a R-CHOP el standard en nuestro centro es el esquema R-mini-CHOP.

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo descriptivo de pacientes ancianos diagnosticados de LBCG entre enero de 2014 y diciembre de 2016 y que hayan recibido tratamiento según esquema R-miniCHOP. Análisis estadístico con programa SPSS versión 20, análisis de supervivencia con Kaplan-Meier y variables pronósticas con regresión de cox.

Tabla 1.

	Pacientes (n = 19)
SEXO	
• HOMBRES	• 36.8 % (7P)
• MUJERES	• 63.2% (12P)
MEDIA DE EDAD	83
MEDIANA DE EDAD	85 ( 74-88)
ECOG	
• 1-2	• 89.5 % (17P)
• 3-4	• 10.5% (2P)
ESTADIO ANN ARBOR	
• I	• 10.5% (2P)
• II	• 15.8% (3P)
• III	• 15.8% (3P)
• IV	• 57.9% (11P)
MASA BULKY (>10 cm)	15.8% (3P)
>1 afectación extranodal	36.8% (7P)
LDH > 628 U/L	15.8% (3P)
SÍNTOMAS B	52.6% (10P)
BETA 2 MICROGLOBULINA ≥ 3 mg/L	78.9% (15P)
ALBUMINA SÉRICA < 35 g/L	36.8% (7P)
IPI	
• 0-1	• 15.8% (3P)
• 2	• 15.8% (3P)
• 3	• 15.8% (3P)
• 4-5	• 52.6% (10P)

**Resultados:** Muestra de 19 pacientes (7V/12M), mediana 85 años (74-88), estadio IV 57.9%, >1 afectación extranodal 36,8%, masa Bulky 15,8%, Síntomas B 52,6%, LDH elevada 15,8%; B2microglobulina elevada 78,9%, Albumina <3,5g/dL 36,9%. IPI alto 52,6%; Intermedio alto 15,8%, intermedio bajo 15,8%; bajo 15,8%. El 73,68% de los pacientes alcanzó respuesta completa (RC) y un 15,8% respuesta parcial (RP) al finalizar el tratamiento. 4 pacientes progresaron entre los 2 y 12 meses de finalizar la 1º línea, de los cuales 2 fallecieron, 1 actualmente en tratamiento y otro con RC tras 2º línea. Fallecieron 6 pacientes (32%): 3 muertes por toxicidad en el 1º ciclo; 2 por progresión y 1 por otras causas a los 28 meses del fin de tratamiento. En el 84.2% de los pacientes se pudo completar el tratamiento previsto, aunque en 8 casos con demoras por toxicidad hematológica e infecciones. Toxicidad: hematológica 42,2% (soporte trasfusional 21%, EPO 5,3%, G-CSF 68,4%), infecciosa 36,8% con 4 episodios de neutropenia febril resueltos sin secuelas. Mediana de seguimiento 18 meses (1-38 meses), mediana de supervivencia global de 33,28 meses; mediana de supervivencia libre de progresión 17,3 meses.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia el tratamiento según esquema R-miniCHOP en pacientes ancianos y/o frágiles con LBCG logra una alta tasa de respuestas completas (73.68%), con supervivencia global de 33 meses y SLP de 17,3 meses, y con una buena tolerancia (hasta 84% completan los ciclos previstos). Estos datos son similares a los descritos en la bibliografía, confirmando que en esta población las dosis atenuadas son una opción factible que no perjudica la supervivencia.

**PC-244**

**VALIDACIÓN DE UN MODELO MULTIVARIABLE DE RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON LINFOMA. ESCALA DE RIESGO THROLY**

García Raso A., Penedo Coello A., Castaño Bonilla T., Alonso Domínguez J., Arquero Portero T., Córdoba Mascuñano R., Vidal Laso R., Llamas Sillero P.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** La incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes con neoplasias malignas hematológicas alcanza hasta el 12,1% en pacientes con leucemia mieloide aguda y oscila entre 1,5% y 59,5% en pacientes con linfoma [1-3]. El estudio MEGA mostró que los pacientes con linfoma tenían un riesgo 10 veces mayor de desarrollar trombosis venosa que los pacientes con tumores de pulmón y a nivel gastrointestinal [4]. Teniendo en cuenta que la ETEV en pacientes con cáncer se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad, la hospitalización prolongada, el uso de anticoagulantes, las complicaciones relacionadas con sangrado, el riesgo de ETEV recurrente y la interrupción o modificación de la terapia para la enfermedad primaria, la adecuada evaluación del riesgo es necesaria. Actualmente existen 2 modelos para la estimación del riesgo trombótico en pacientes con cáncer: Padua y Khorana, ninguno de los cuales ha sido diseñado específicamente para pacientes con neoplasias hematológicas. El objetivo de este es validar la escala de riesgo *ThroLy*, cuyo diseño está basado en las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con linfoma.

**Métodos:** La población del estudio incluyó 204 pacientes diagnosticados de linfoma tratados con al menos un ciclo de quimioterapia en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. De cada paciente se recogieron las siguientes variables: edad al diagnóstico, sexo, estadio clínico, IMC, factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, hipertensión, diabetes mellitus y tabaquismo), ETEV previa, movilidad reducida, trombofilia, traumatismo/cirugía reciente, fallo cardíaco o respiratorio, tratamiento hormonal, ECOG, síntomas B, Bulky, localización extranodal, afectación del mediastino y el SNC, nivel de: plaquetas, leucocitos, hemoglobina, LDH pre-tratamiento, presencia de catéter venosa central y neutropenia durante el tratamiento. Asimismo se registro la aparición de eventos trombóticos (venosos y arteriales) y su localización. En base a este modelo de riesgo, la población se dividió en las siguientes categorías: riesgo bajo (puntuación de 0-1), intermedio (puntuación de 2 a 3) y alto (puntuación >3).

Tabla 1. Características de la población a estudio.

	% (n)
Sexo (mujer)	47.5 (97)
Edad (≥65 años)	47.1 (96)
Diagnóstico:	
LNH bajo grado	30.9 (63)
LNH alto grado	52.0 (106)
LH	10.3 (21)
LLC	2.5 (5)
Otros	4.4 (9)
Estadio clínico (≥III)	76.2 (147)

**Resultados:** Las características básicas de la población se recogen en la tabla 1. El 11.8% (n=24) de los pacientes desarrollaron un evento trombótico, de los cuales 16 fueron eventos venosos y 6 eventos arteriales. La frecuencia de trombosis en los grupos de riesgo según la escala *Throly* es de 5.8% (riesgo bajo), 8.6% (riesgo intermedio) y 32.4% (riesgo alto) (p<0.001). Cuando analizamos las trombosis venosas la distribución es la siguiente: 3.5% (riesgo bajo), 6.2% (riesgo intermedio) y 22.9% (riesgo alto) (p=0.001). Al comparar los pacientes con riesgo bajo e intermedio frente a los pacientes con alto riesgo según la escala *ThroLy*, el valor predictivo negativo es de 92.8% y el valor predictivo positivo es de 32.4%. La sensibilidad es del 50,0% y la especificidad del 86,1%.

**Conclusiones:** La escala *ThroLy* es específica para pacientes con linfoma ya que considera algunas características particulares de estos pacientes, como la localización extranodal y la afectación mediastínica. Además de tener un buen valor predictivo positivo, la puntuación no se limita a pacientes hospitalizados o ambulatorios, y no requiere análisis de laboratorio fuera de la rutina clínica.

**Referencias**

Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2012; 24:702-710.  
 Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: A meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010; 115:5322-5328.  
 Zhou X, Teegala S, Huen A, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med* 2010; 123:935-941.

Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293:715-722.

## PC-245

### PROCEDIMIENTO DE DESENSIBILIZACIÓN ANTE REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD CON BRENTUXIMAB

Morán Sánchez J., Fernández Valle M.C., Gutiérrez Fernández D., Santisteban Espejo A., Paz Coll A.

H.U. Puerta del Mar

**Introducción:** Brentuximab- Vedotin es un anticuerpo (Ac) conjugado monoclonal anti-CD30 indicado en linfoma de Hodgkin (LH) y anaplásico de células grandes (LACG) en situación de recaída o refractariedad (R/R). Las reacciones adversas más descritas son neuropáticas, gastrointestinales, infecciosas, hematológicas e infrecuentemente anafilácticas, pudiendo precisar reajuste de dosis o interrupción del fármaco. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia de la desensibilización en 3 casos de LH en R/R con anafilaxia durante la infusión de Brentuximab en nuestro centro.

**Métodos:** 1: Paciente de 61 años con LH RL IIBB, tratado con ABVD y recaída precoz, que recibió ESHAP y TAPH, con respuesta completa (RC). 2 años después presenta recaída recibiendo GEMOX, con toxicidad intensa que motivó inicio de Brentuximab. Durante 2ª administración presenta cuadro brusco de disnea, rash y prurito. 2: Paciente de 29 años con LH EN IIB con masa Bulky, tratada con ABVD y RT mediastínica, con RC. 4 meses después recaída localizada, recibiendo ESHAP+RT en zona no radiada. Nueva recaída 10 meses después con buena respuesta a GEMOX. Recaída 5 meses postTAPH, iniciando Brentuximab previo a AloTPH. Tras 2ª administración, insuficiencia respiratoria con broncoespasmo, urticaria palmoplantar y vómitos. 3: Paciente de 49 años con LH EN IIA, recibiendo ABVD, con recidiva 1 año y 4 meses después, tratándose con ESHAP, con remisión parcial y sin obtención de SC, por lo que se inició Brentuximab. AutoTPH con recaída 1 año y 2 meses después, precisando GEMOX con respuesta parcial. Recibe Brentuximab con reacción anafiláctica (taquicardia, disnea e hipotensión) en la 2ª infusión del mismo. Todos respondieron a la administración inmediata de antihistamínicos y corticoides. Las pruebas cutáneas fueron positivas (pápula >3mm). El test de activación de basófilos (TAB) fue positivo (>5%): 78% en paciente 1, 15% en paciente 2 y 18% en paciente 3.

**Resultados:** Se plantea desensibilización, considerándose reacciones de hipersensibilidad por positividad en test cutáneo, TAB y su aparición en la segunda infusión (sensibilización al fármaco previa). Se realizaron en diferentes pasos con diluciones, según resultados del TAB y estado general del paciente, realizándose en el caso 1 y 3 en 17 pasos (diluciones con dosis acumulada desde 0,000225 a 72,187875mg en paciente 1 con dosis total de 90mg y de 0,0003 a 96,2505mg en el total de 120mg en paciente 3) y en 12 pasos en caso 2 (diluciones desde 0,00172 a 79,30318 con dosis total de 86mg), siendo todas satisfactorias negativizando TAB posterior en un 4% en paciente 1, 0,7% en paciente 2 y 2% en paciente 3. Todos ellos recibieron premedicación con Metilprednisolona, Montelukast, AAS y Dexclorfeniramina.

**Conclusiones:** Aunque las reacciones relacionadas con el Brentuximab son infrecuentes, los pacientes deben estar vigilados estrechamente durante su infusión por la gravedad asociada a las mismas. La hipersensibilidad al Ac requiere un procedimiento de desensibilización apoyado por los especialistas en Alergología. El TAB es una herramienta útil para objetivar el éxito de la desensibilización, con una reducción en la expresión de basófilos activados (CD63+). El protocolo de desensibilización ha permitido la administración segura y exitosa de Brentuximab en pacientes con respuesta al mismo, que se hubieran visto privados de su beneficio, pudiendo ser aplicado a otros Ac monoclonales.

## PC-246

### RENDIMIENTO DEL ESTUDIO CITOMORFOLÓGICO E INMUNOFENOTÍPICO DE MUESTRAS GANGLIONARES EN EL LABORATORIO DE HEMATOLOGIA

Martínez Lázaro B., Bonafonte Arruga E., Azaceta Reinares G., Dourdil Sahun M.V., Alonso Madrigal C., Izuzquiza Fernández M., Asensio del Río A., Moreno Chulilla J.A., Palomera Bernal L.

HCU Lozano Blesa

**Introducción:** El estudio histológico sigue siendo la piedra angular en el

diagnóstico de linfoma. En casos determinados, la citomorfología y el estudio inmunofenotípico se muestran como técnicas complementarias y de rápido acceso, a través de las que orientar el diagnóstico e incluso iniciar terapia dirigida en caso de urgencia médica y demora del estudio histológico.

**Objetivos:** determinar la utilidad en nuestro centro del estudio morfológico de la impronta ganglionar y por citometría de flujo (CF) de adenopatías en el diagnóstico de síndromes linfoproliferativos.

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Fuente: revisión de adenopatías analizadas mediante CF en pacientes con diagnóstico previo o sospecha de linfoma, en un hospital terciario. Periodo a estudio: Enero de 2012 - Enero de 2017. A todos los pacientes se les realizó exéresis quirúrgica y posterior examen histológico de la adenopatía para establecer el diagnóstico y la subclasificación de linfoma en los casos indicados. Desde el servicio de Anatomía Patológica, se enviaron muestras en fresco o en RPMI 1640 a la Unidad de Diagnóstico hematológico. En todos los casos, previo al estudio inmunofenotípico, se realizó revisión citomorfológica de la impronta de la adenopatía en porta y tinción May Grünwald Giemsa. El análisis se llevó a cabo con el Citómetro de flujo de 10 colores Navios (Beckman Coulter). Una vez obtenida la suspensión celular se procesó un panel de screening (CD 34, CD45, CD19, CD20, CD3, CD4, CD8, CD56, CD5, CD10, CD38, κ/λ) con una adquisición mínima de 10.000 eventos totales. En caso de detectar clonalidad se completó estudio con panel identificativo ampliado. Análisis: Infinicyt™ v.1.7 (Cytognos). Se valoró calidad muestral, resultado del estudio inmunofenotípico, anatomopatológico y la conclusión diagnóstica alcanzada.

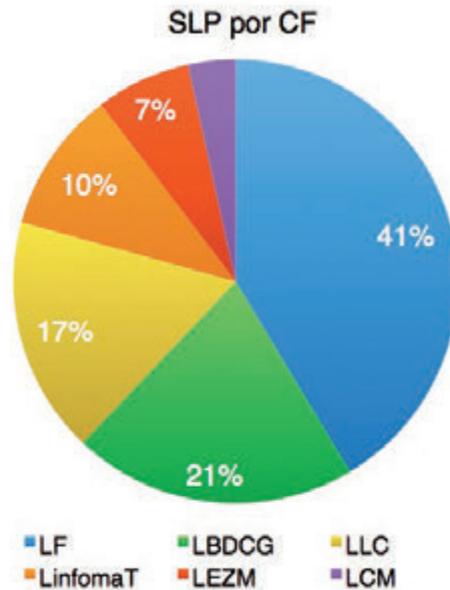


Figura 1.

**Resultados:** Durante el periodo a estudio se realizó el estudio citomorfológico e inmunofenotípico de un total de 67 ganglios correspondientes a 67 pacientes. El estudio inmunofenotípico demostró clonalidad linfoide en el 43% de las muestras procesadas (29/67), que fue confirmada por estudio histológico en todos los casos. En el 47,7% (32/67) no se objetivaron anomalías inmunofenotípicas. De estos 32 pacientes, por histología se llegó a diagnóstico de linfoma en 12 de ellos (10 casos de Linfoma de Hodgkin y 2 casos LNH). En el 8,9% restante (6/67) no hubo suficiente muestra para realizar el estudio. En dos de estos casos la histología concluyó diagnóstico de Linfoma T.

**Conclusiones:** A pesar de que para el diagnóstico de linfoma y su caracterización es imprescindible el estudio histológico, el análisis inmunofenotípico junto con la citomorfología de la impronta, muestran una aproximación diagnóstica útil y rápida para orientar el diagnóstico de linfoma. En nuestro centro, el rendimiento del estudio por CF de adenopatías en pacientes con diagnóstico previo de linfoma o alta sospecha es alto, mostrando una correlación cercana al 100% (en el caso de Linfoma no Hodgkin) con histología. Por ello, recomendamos su utilización rutinaria.

**PC-247**

**IMPACTO DEL MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LINFOMAS DEL MANTO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE**

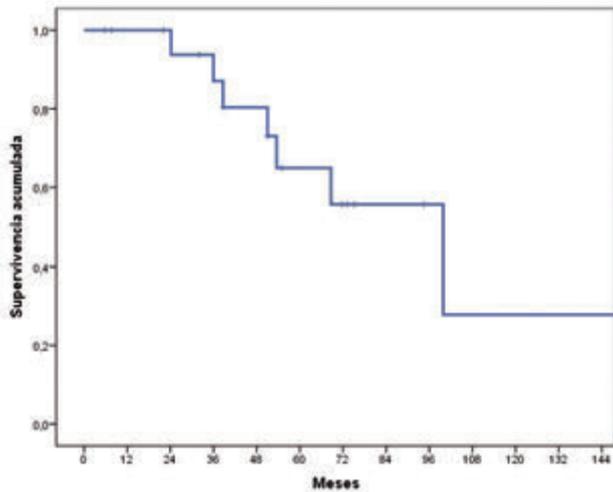
Sánchez González B.<sup>1</sup>, Robredo B.<sup>2</sup>, García Pallarols F.<sup>1</sup>, Bento L.<sup>2</sup>, Ferraro M.P.<sup>1</sup>, Martínez L.<sup>1</sup>, Gimeno E.<sup>1</sup>, García L.<sup>2</sup>, Sancho E.<sup>1</sup>, Gutierrez A.<sup>2</sup>, Salar A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, <sup>2</sup>Hospital Son Espases

**Introducción:** La inmunoterapia (IQT) ha conseguido mejorar las tasas de remisión completa (RC), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de los pacientes (pts) con linfoma del manto (LCM) pero las recaídas continúan produciéndose. En los pacientes de edad avanzada, no candidatos a trasplante, el tratamiento con R-CHOP seguido de mantenimiento con rituximab ha demostrado ser eficaz. El papel del rituximab de mantenimiento tras otros esquemas terapéuticos sigue siendo controvertido.

**Objetivos:** Analizar retrospectivamente la evolución de los pts diagnosticados de LCM no candidatos a trasplante que hayan sido tratados en 1ª línea con IQT y posterior mantenimiento con rituximab.

**Material y Métodos:** Pts con LCM no candidatos a trasplante tratados en 1ª línea con IQT y posterior mantenimiento con rituximab en el Hospital del Mar y en el Hospital Son Espases durante el periodo 2001-2016. Los pacientes tenían que haber recibido tratamiento sin citarabina a altas dosis y haber alcanzado RC o respuesta parcial (RP) con la IQT. Se evaluaron las características demográficas, clínico-analíticas, tipo de tratamientos recibidos (IQT y mantenimiento), efectos adversos del rituximab de mantenimiento, la respuesta, la SLP y SG.



**Figura 1. Supervivencia global.**

**Resultados:** Se identificaron 19 pts con LCM tratados en 1ª con IQT y posterior mantenimiento con rituximab. **Características:** ver tabla. Mediana de edad al diagnóstico 72 años (50-88). **Respuesta:** RC: 12 pts (63%) y respuestas parciales (RP): 7 pts (37%). El 53% de los pts realizaron esquema bimensual de rituximab de mantenimiento, el 37% trimestral y el 10% otros esquemas. La mediana de duración del mantenimiento fue de 20 meses (IQR 19-27). Tres pts recayeron o progresaron durante el mantenimiento (dos desde RC y 1 desde RP). Con una mediana de seguimiento de 53 meses, mediana de SLP fue de 46 meses (IC 95%, 38-53) y la mediana de SG fue de 99 meses (IC 95%, 54-145)[Figura]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP en función de: el uso de antraciclinas (IQT con antraciclinas vs IQT sin antraciclinas), tipo de respuesta alcanzada tras la IQT (RC vs RP) y el esquema de mantenimiento (bimensual vs trimestral). **Toxicidad del mantenimiento:** 8 pts (42%) presentaron eventos adversos relacionados (EA), mayoritariamente grado 1-2. EA: 3 hipogammaglobulinemia, 3 infecciones, 5 neutropenias y 1 síndrome mielodisplásico (SMD). Dos pacientes interrumpieron el mantenimiento por infecciones grado 3, con evolución favorable tras tratamiento antibiótico. Causas de interrupción del mantenimiento con rituximab: Progresión de la enfermedad (n=3), Neutropenia grado 3 (n=1) y síndrome mielodisplásico (n=1). Siete pts fueron exitos. Causas de exitos: Enfermedad progresiva (n=5), y otras causas no relacionadas (n=2).

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Características	Número de pacientes (n/N)
Sexo	
Varones	17 (90%)
Mujeres	2 (10%)
Mediana de edad al diagnóstico	72 años (50-88)
Tipo de tratamiento de 1ª línea	
IQT con antraciclinas (R-CHOP/R-CHOP-ETOPRIDECH)	11 (58%)
IQT sin antraciclinas (R-CD20, R-CP, Rituximabina)	8 (42%)
MPI	
Bajo riesgo	5 (26%)
Riesgo intermedio	9 (46%)
Alto riesgo	4 (21%)
ND	1 (5%)
Tipo de respuesta alcanzada al inicio de rituximab de mantenimiento	
Respuesta completa	12 (63%)
Respuesta parcial	7 (37%)
Esquemas de rituximab de mantenimiento	
Bimensual	10 (53%)
Trimestral	7 (37%)
Otro	2 (10%)

**Conclusiones:** El tratamiento de mantenimiento con rituximab presentó un perfil de toxicidad aceptable. Los pts consiguieron SLP y SG prolongados tras IQT incluso aquellos en RP. Nuestros datos, con una SG de 99 meses, evidencian la mejora evolutiva de la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas en el LCM.

**PC-248**

**UTILIDAD DEL MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN EL LINFOMA FOLICULAR CON TRANSFORMACIÓN A LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B AL DIAGNÓSTICO**

Sanchez Gonzalez B.<sup>1</sup>, Robredo B.<sup>2</sup>, García Pallarols F.<sup>1</sup>, Bento L.<sup>2</sup>, Ferraro M.P.<sup>1</sup>, Gimeno E.<sup>1</sup>, Fernández Rodríguez C.<sup>1</sup>, Sancho E.<sup>1</sup>, García L.<sup>2</sup>, Gutierrez A.<sup>2</sup>, Salar A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, <sup>2</sup>Hospital Son Espases

**Introducción:** Históricamente, el linfoma folicular (LF) transformado a linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en el momento del diagnóstico tiene un pronóstico infausto, con una supervivencia global mediana (SG) de 1 a 2 años. Sin embargo, el pronóstico de estos pacientes (pts) ha ido mejorando con la incorporación de la inmunoterapia (IQT).

**Objetivos:** Analizar retrospectivamente la evolución de los pacientes (pts) con LF transformado a LDCGB al diagnóstico que hayan sido tratados con IQT de 1ª línea y posterior mantenimiento con rituximab.

**Material y Métodos:** Se evaluaron a todos los pts con LF transformado a LDCGB al diagnóstico tratados con IQT de 1ª línea y posterior mantenimiento con rituximab en primera línea en el Hospital del Mar y en el Hospital Son Espases durante el periodo 2005-2016. Se evaluaron las características demográficas, clínico-analíticas, tipo de tratamiento recibido (IQT y mantenimiento), efectos adversos del rituximab de mantenimiento, la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

**Resultados:** Se identificaron 14 pts. **Características:** ver tabla. Mediana de edad al diagnóstico 70 años (55-78). **Respuesta:** Se observaron un 86% (n=12) de respuesta completa (RC) y un 14% (n=2) de respuestas parciales (RP). El 64% de los pacientes realizaron esquema bimensual de rituximab de mantenimiento. La mediana de duración del mantenimiento fue de 20 meses (IQR, 12-21). Con una mediana de seguimiento de 56 meses, no se alcanzó la mediana de SLP (Figura 1) ni la mediana de SG. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la SLP en función de: el uso de antraciclinas (IQT con antraciclinas vs IQT sin antraciclinas), y el esquema de mantenimiento (bimensual vs trimestral). El RC30 fue del 64%. **Toxicidad del mantenimiento:** 6 pts (43%) presentaron eventos adversos relacionados (EA), mayoritariamente grado 1-2. Se observaron: 2 hipogammaglobulinemia, 3 neutropenia, 2 infecciones y 1 otros. No hubo EA grado 4. Causas de interrupción del mantenimiento con rituximab: progresión de la enfermedad (n=4) y neutropenia grado 3 (n=2). Tres pts fueron exitos. Causas de exitos: enfermedad progresiva (n=1) y otras causas no relacionadas (n=2).

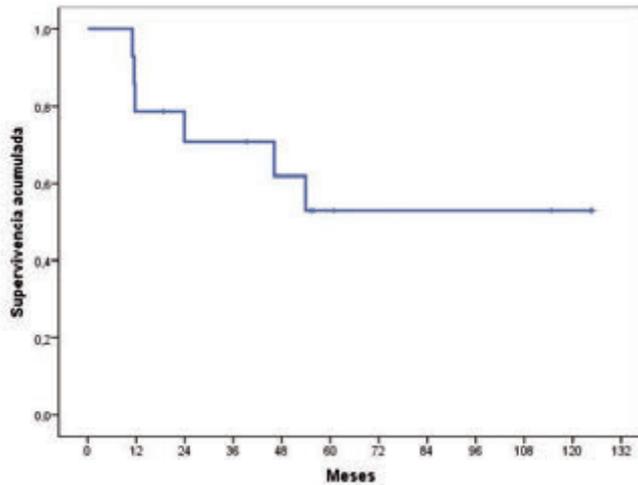


Figura 1. SLP.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características	Número de pacientes (n (%))
<b>Sexo</b>	
Varones	4 (2%)
Mujeres	18 (71%)
Mediana de edad al diagnóstico	73 años (56-79)
<b>Tipo de tratamiento de 1ª línea</b>	
IQT con antirrodinas (R-CHOP/R-CHOP/PR/EP/CH)	11 (39%)
IQT con antirrodinas (R-CHOP, Flendamustina)	3 (11%)
<b>IPi</b>	
Raio largo (P-1)	2 (14%)
Riesgo intermedio (2)	6 (41%)
Riesgo intermedio bajo (2)	1 (7%)
Hb (<4)	3 (21%)
ND	3 (21%)
<b>Tipo de respuesta alcanzada al inicio de régimen de mantenimiento</b>	
Respuesta completa	12 (86%)
Respuesta parcial	2 (14%)
<b>Esquemas de régimen de mantenimiento</b>	
Bimanejal	9 (64%)
Trimanejal	4 (28%)
Otros	1 (7%)

**Conclusiones:** El tratamiento de mantenimiento con rituximab presentó un perfil de toxicidad aceptable. La IQT seguida del mantenimiento con rituximab en los pts con linfoma folicular (LF) transformado a linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en el momento del diagnóstico consigue SLP y SG prolongadas incluso en aquellos con RP. Creemos que esta estrategia terapéutica sería razonable para este tipo de pts.

## PC-249

### EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EN LINFOMAS NO HODGKINIANOS: INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS, FACTORES PREDICTIVOS E IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

Sarrate García E.<sup>1</sup>, Sorigué Tomas M.<sup>1</sup>, García Calduch O.<sup>1</sup>, Orna Montero E.<sup>1</sup>, Triguero Moreno A.<sup>1</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Lopez Viaplana L.<sup>2</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>, Sancho Cia J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Mataró, Mataró

**Introducción:** Los pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) agresivo presentan un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos (ET) venosos. Sin embargo hay poca evidencia tanto del riesgo de ET arterial como de ET en LNH indolente. El objetivo de este estudio fue analizar la incidencia de ET en los LNH, sus características, los factores predictivos y su impacto pronóstico.

**Métodos:** Retrospectivamente se recogieron los datos clínico-analíticos, de supervivencia y los ET de los pacientes diagnosticados de LNH desde

2002 a 2016 en un centro. Se analizaron los objetivos tanto en la serie global como en función de la histología.

**Resultados:** Se incluyeron 749 pacientes con LNH, 317 indolentes (220 linfomas foliculares, 69 linfomas marginales y 17 de otra histología) y 432 agresivos (276 linfomas B difuso de células grandes, 41 linfomas de células del manto, 36 linfomas T, 24 linfomas de Burkitt y 55 de otra histología). Con una mediana de seguimiento de 5,3 años (0,1-17,1), 80 (11%) pacientes padecieron un ET, 26 (8%) con LNH indolente y 54 (13%) con LNH agresivo. Los factores predictivos de ET se muestran en la figura. De los 80 ET, 22 fueron arteriales (27,5%) y 58 venosos (72,5%). La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el ET fue de 8,6 meses (0-114,6). De los ET arteriales, 13 (59,1%) fueron accidentes cerebrovasculares, 6 (27,3%) infartos de miocardio y 3 (13,6%) ET de otra localización. De los ET venosos, 4 se excluyeron por producirse en contexto de una neoplasia posterior. Del resto, 36 (66,6%) fueron trombosis venosa profunda (TVP) sin tromboembolia pulmonar (TEP), 10 (18,5%) TEP aislada y 8 (14,8%) TVP con TEP. Dieciséis (29,6%) de los ET venosos se debían a compresión y 14 (25,9%) pacientes llevaban un catéter venoso central. Treinta y cinco (46%) de los ET sucedieron al diagnóstico o durante el tratamiento de primera línea, 14 (18,4%) en la recaída y 27 (35,5%) fuera de tratamiento. Cuatro pacientes con ET reciente fallecieron en contexto de progresión de la enfermedad. La probabilidad de supervivencia global a 8 años (IC 95%) en pacientes con ET fue del 50% (36%-64%) frente a 63% (59%-67%) en pacientes sin ET (p=0,133) en la serie global. En los pacientes con LNH indolente fue del 45% (18%-72%) en pacientes con ET frente a 78% (72%-84%) en pacientes sin ET (p=0,05) y del 52% (37%-67%) frente al 51% (45%-57%), respectivamente, en pacientes con LNH agresivo (p=0,909).

Tabla 1. Características de los pacientes y factores predictivos de ET.

	TOTAL (n=749)	NO ET (n=669)	ET (n=80)	P	
Varón, n (%)	392/749 (52)	349/669 (52)	43/80 (54)	0,789	
Edad, mediana (extremos)	61 (17-91)	61 (17-91)	60 (30-86)	0,707	
Tipo linfoma, n (%)	Indolente	317/749 (42)	291/669 (44)	26/80 (32)	0,06
	Agresivo	432/749 (58)	378/669 (56)	54/80 (68)	
ICC, n (%)	0	474/748 (63)	420/668 (63)	54/80 (67)	0,715
	1	155/748 (21)	140/668 (21)	15/80 (19)	
	≥0=2	119/748 (16)	108/668 (16)	11/80 (14)	
Tabaco, n (%)	307/688 (45)	270/616 (44)	37/72 (51)	0,222	
Catéter venoso central, n (%)	185/748 (25)	156/668 (23)	29/80 (36)	0,012	
IMC<30, n (%)	363/436 (83)	321/381 (84)	42/55 (76)	0,143	
ECOG PS <2, n (%) <sup>a</sup>	254/339 (75)	473/568 (83)	43/64 (67)	0,002	
Síntomas B, n (%)	189/694 (27)	164/621 (26)	25/73 (34)	0,155	
Masa voluminosa, n (%) <sup>b</sup>	150/700 (21)	123/627 (20)	27/73 (37)	0,001	
LDH sérica (U/L) elevada, n (%)	225/578 (39)	197/523 (38)	28/55 (51)	0,055	
Afectación extranodal, n (%) <sup>a</sup>	480/720 (67)	439/645 (68)	41/75 (55)	0,02	
Estadio Ann-Arbor, n (%)	III	206/617 (33)	187/555 (34)	19/62 (31)	0,629
	III-IV	411/617 (67)	368/555 (66)	43/62 (69)	
Hb (g/dL), mediana (extremos) <sup>b</sup>	12,4 (6-162)	12,5 (6-162)	11,9 (7,2-15,6)	0,035	
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L), mediana (extremos)	7 (0,9-107,3)	7 (0,9-107,3)	7,3 (3,8-46)	0,240	
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L), mediana (extremos)	222 (7-757)	219 (7-757)	252 (20-607)	0,044	

ICC: Índice de comorbilidad de Charlson; IMC: Índice de masa corporal; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH: lactato deshidrogenasa; Hb: hemoglobina. <sup>a</sup>Denota diferencias entre los grupos en linfomas agresivos: ECOG<2 en 77% en grupo ET vs 57% en no-ET, p=0,005; afectación extranodal en 51% en grupo ET vs 71% en no-ET, p=0,004. <sup>b</sup>Denota diferencias entre los grupos en linfomas indolentes: Masa voluminosa en 32% en grupo ET vs 12% en no-ET, p=0,004; Hb mediana 12,2 g/dL en grupo ET vs 13,4 g/dL en no-ET, p=0,041.

**Conclusiones:** En este estudio, la incidencia de ET en LNH fue moderada, y mayor en linfomas agresivos que en indolentes. El ECOG y la masa voluminosa fueron predictivos de ET. Casi la mitad de los ET se produjeron entre el diagnóstico y la finalización del tratamiento de primera línea. Los ET parecen tener mayor impacto en la supervivencia en pacientes con LNH indolente.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto de Salud Carlos III, 2014SGR225 (GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

## PC-250

### SUPERIORIDAD DE LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA SOBRE PET/TC EN LA PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

Chen Liang T.H.<sup>1</sup>, Martín Santos T.<sup>2</sup>, Jerez A.<sup>1</sup>, Rodríguez García G.<sup>3</sup>, Senent L.<sup>4</sup>, Martínez Millán C.<sup>5</sup>, Muiña B.<sup>6</sup>, Orero M.T.<sup>7</sup>, Teruel A.<sup>8</sup>,

Martin A.<sup>9</sup>, Gómez Espuch J.<sup>10</sup>, Kennedy K.<sup>11</sup>, Benet C.<sup>12</sup>, Raya J.M.<sup>2</sup>, Fernández González M.<sup>2</sup>, De la Cruz F.<sup>3,13</sup>, Guinot M.<sup>4</sup>, Villegas C.<sup>7</sup>, Ballester I.<sup>8,14</sup>, Baile M.<sup>9</sup>, Moya M.<sup>10</sup>, López Jiménez J.<sup>11</sup>, Sánchez Blanco J.J.<sup>1</sup>, Pérez Ceballos E.<sup>1</sup>, Ortuño F.<sup>1,15</sup>

<sup>1</sup>S. de Hematología y Oncología Médica. H.J.M. Morales Meseguer, IMIB-Arrixaca, Murcia., <sup>2</sup>S. de Hematología. H. Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife., <sup>3</sup>S. de Hematología. H. V. del Rocío, Sevilla., <sup>4</sup>S. de Hematología. H. La Fe, Valencia., <sup>5</sup>S. de Hematología. H. Sta. Lucía, Cartagena., <sup>6</sup>S. de Hematología. H. R. Méndez, Lorca, Murcia., <sup>7</sup>S. de Hematología. H. General, Valencia., <sup>8</sup>S. de Hematología. H. General, Valencia., <sup>9</sup>S. de Hematología. H. Clínico Universitario, Salamanca., <sup>10</sup>S. de Hematología H. Virgen de la Arrixaca, Murcia., <sup>11</sup>S. de Hematología. H. Ramon y Cajal, Madrid., <sup>12</sup>S. de Hematología. H. Arnau de Vilanova, Valencia., <sup>13</sup>S. de Hematología y Oncología Médica. H.J.M. Morales Meseguer, IMIB-Arrixaca, Murcia., <sup>14</sup>S. de Hematología y Oncología Médica. H. Clínico, Valencia., <sup>15</sup>S. de Hematología y Oncología Médica. H.J.M. Morales Meseguer, IMIB-Arrixaca, Murcia

**Introducción:** No disponemos, en la actualidad, de una prueba de referencia o "Gold Standard", que nos permita establecer que técnica es la más precisa, biopsia ósea (BO) o PET/TC, para determinar la infiltración medular en el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). El mayor valor pronóstico de una de ellas, sería un argumento robusto a favor de su elección en el estadije inicial. En los últimos 5 años son numerosos los estudios que han intentado abordar esta cuestión, si bien la heterogeneidad de las cohortes incluidas y ciertos sesgos de los modelos puede haber provocado que los resultados sean discordantes entre sí. El objetivo principal de este estudio fue la evaluación del impacto pronóstico de la infiltración de médula ósea (MO+) al diagnóstico, en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en LBDCG, mediante BO o PET/TC.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico, en el que incluimos pacientes adultos con LBDCG, en los que se hubiera valorado la infiltración medular al diagnóstico tanto por BO como por PET/TC. Fueron incluidos, exclusivamente, aquellos pacientes los tratados con R-CHOP/21 como primera línea de tratamiento. Sólo los variables consideradas que alcanzaron una  $p < 0.150$  en el análisis univariante fueron incluidas en la regresión Cox multivariante.

**Resultados:** Se estudiaron 205 pacientes tratados, de manera homogénea con R-CHOP/21. La mediana de edad al diagnóstico fue de 61 años (18-85), 103 mujeres/102 varones. Con una media de seguimiento de 25 meses, 50 pacientes (24,4%) progresaron o presentaron recaída y 41 (20%) fallecieron. En el análisis univariante, los factores asociados con un menor tiempo hasta la progresión (SLP) ( $p < 0.150$ ) fueron: el género femenino, edad  $> 60$  años, ECOG  $> 1$ , B2-microglobulina por encima de o valores normales, presencia de masa Bulky, y la infiltración de médula ósea tanto de la BO como de la PET/TC. En el análisis multivariante, sólo 2 factores, el infiltrado medular detectado mediante BO (HR: 3.7, 95% CI 1.7 - 7.7;  $p < 0.001$ ) y un ECOG  $> 1$  (HR: 2.8, 95% CI 1.4 - 5.7;  $p = 0.004$ ), presentaron una asociación independiente con una SLP disminuida. Respecto a los factores pronósticos de una menor supervivencia global, en el análisis multivariante, sólo 3 factores, edad  $> 60$  años (HR: 2.4, 95% CI 1.2-4.6;  $p = 0.011$ ), ECOG  $> 1$  (HR: 2.4, 95% CI 1.2-5.1;  $p = 0.017$ ) y una B2-microglobulina elevada (HR: 2.3, 95% CI 1.1-4.8;  $p = 0.026$ ) se asociaron a un menor tiempo hasta el éxito.

**Conclusiones:** en nuestra cohorte de pacientes con LBDCG, tratados de manera homogénea con el mismo esquema de primera línea, la infiltración medular detectada mediante biopsia ósea era capaz de pronosticar un menor tiempo hasta la progresión/recaída de la enfermedad. En este estudio, la positividad medular del PET/TC no se relacionó ni con menor tiempo hasta la progresión ni con menor supervivencia.

## PC-251

### LINFOMA POST-TRASPLANTE TIPO BURKITT: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Bobillo Varela S.<sup>1</sup>, Abrisqueta P.<sup>1</sup>, Sánchez González B.<sup>2</sup>, Giné E.<sup>3</sup>, Romero S.<sup>4</sup>, Alcoceba M.<sup>5</sup>, González Barca E.<sup>6</sup>, González de Villambrosía S.<sup>7</sup>, Sancho J.M.<sup>8</sup>, Gómez P.<sup>9</sup>, Castellví J.<sup>1</sup>, López A.<sup>1</sup>, Bosch F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, <sup>2</sup>Hospital del Mar, <sup>3</sup>Hospital Clínic, <sup>4</sup>Hospital La Fe, <sup>5</sup>Hospital de Salamanca, <sup>6</sup>Institut Català d'Oncologia, <sup>7</sup>Hospitalet de Llobregat, <sup>8</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, <sup>9</sup>ICO-IJC -Hospital Germans Trias y Pujol, Badalona, <sup>9</sup>Hospital La Paz

**Introducción:** Los síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLPT) son neoplasias linfoides que se desarrollan tras un trasplante de órgano sólido o un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (allo-TPH), asociados al tratamiento inmunosupresor (TIS) y a infección por el virus Epstein Barr (VEB) en alrededor del 75% de los casos. Los SLPT monomórficos tipo Burkitt (SLPT-B) son un subtipo infrecuente y no bien definido. Con el objetivo de caracterizar mejor este subtipo de SLPT, se han revisado de forma retrospectiva las características clínicas e histológicas de una serie de pacientes adultos diagnosticados de SLPT-B en 9 centros.

**Métodos:** Se analizaron todos los pacientes diagnosticados de SLPT-B entre Febrero 1996 y Abril 2015. Se excluyeron los pacientes con SLPT con ausencia de translocación de C-MYC.

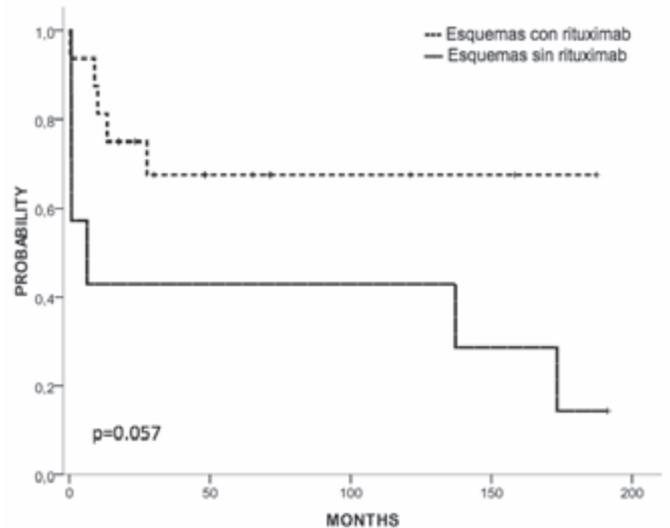


Figura 1.

**Resultados:** Se incluyeron 24 pacientes diagnosticados de SLPT-B. Trece eran mujeres y la edad mediana al diagnóstico fue de 45 años (rango, 23-71). Veintidós pacientes habían recibido un trasplante de órgano sólido (14 riñón, 4 hígado, 2 pulmón, 2 corazón) y 2 pacientes un alo-TPH. La mediana de tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico de SLPT fue de 6.2 años (rango, 2 meses-21 años). Todos estaban recibiendo TIS al momento del diagnóstico. Diecinueve pacientes presentaban estadio III-IV. Por inmunohistoquímica todos los casos fueron CD20, CD10 y BCL-6 positivos y BCL-2 negativos ( $n = 19$ ). La expresión de Ki67 fue  $> 95\%$  en todos los casos. El estudio FISH excluyó la translocación de BCL-2 y BCL-6 en todos los casos analizados (12/12). La hibridación *in situ* de VEB fue positiva en 9 de los 13 casos estudiados. Trece pacientes se trataron con inmunoterapia R-CHOP ( $n = 9$ ), Burkimab (Ribera et al., Cancer 2013; 119:1660) ( $n = 4$ ) y R-EPOCH ( $n = 1$ ). Tres pacientes recibieron 4 ciclos de rituximab. Por último, 7 pacientes diagnosticados en la era pre-rituximab, fueron tratados con CHOP ( $n = 2$ ), CODOX-M/IVAC ( $n = 1$ ) y otras combinaciones ( $n = 4$ ). Dieciocho pacientes recibieron profilaxis del sistema nervioso central (SNC). Veinte pacientes finalizaron el tratamiento y 17 alcanzaron respuesta completa (RC). Cuatro fallecieron, 1 debido a progresión del linfoma y 3 por sepsis. Ocho pacientes recayeron con una mediana de 6 meses (3 meses-10 años), 2 de ellos presentaron recaída única en SNC. Todos los pacientes tratados con rituximab en monoterapia necesitaron tratamiento de rescate con inmunoterapia. Cuatro de los 7 pacientes alcanzaron RC tras el tratamiento de rescate. Con una mediana de seguimiento de 65 meses (rango 17 a 191) en los pacientes vivos, 12 permanecen en RC. La supervivencia global a los dos años fue de 67% [95% CI, 44%-81%] para toda la serie, 76% [95% CI, 49%-90%] para los 17 pacientes tratados con esquemas con rituximab y 43% [95% CI, 10%-73%] para los pacientes que no habían recibido rituximab.

**Conclusiones:** En esta serie el SLPT-B representa un subtipo agresivo de SLPT, que se diagnostica de forma tardía tras el trasplante y en estadios avanzados. Las combinaciones de inmunoterapia son eficaces y han mejorado el pronóstico de estos pacientes. En pacientes no candidatos a tratamientos intensivos, R-CHOP podría ser una buena alternativa.

## PC-252

**ESTUDIO PROSPECTIVO QUE EVALÚA LA INFLUENCIA DE LA VALORACIÓN E INTERVENCIÓN GERIÁTRICA EN PACIENTES ANCIANOS CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE LINFOMA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Pradillo V., Bastos M., Rodríguez Macías G., Martínez S., Ohara K., Balsalobre P., Font P., Ortiz J., Vidan M., Serra J.A., Díez Martín J.L.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** Las neoplasias hematológicas son frecuentes en la población anciana y su manejo es actualmente un gran reto. La valoración geriátrica (VG) es útil en ancianos con cáncer, sin embargo, existe poca información sobre su utilidad en pacientes con linfoma. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la VG en pacientes ancianos con nuevo diagnóstico de linfoma.

**Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo unicéntrico. Se incluyeron 42 pacientes  $\geq$  a 70 años, desde 05/2015 a 01/2017, con nuevo diagnóstico de linfoma. Cuatro pacientes con linfoma folicular sin criterios de inicio de tratamiento fueron excluidos. Todos los pacientes fueron sometidos a una valoración geriátrica basal previa al inicio de tratamiento. Mediante la escala G8 se clasificó a los pacientes en dos grupos: pacientes considerados "fit" ( $>14$  puntos) que no tuvieron seguimiento geriátrico y los considerados "no fit" ( $<14$  puntos) que recibieron seguimiento geriátrico e intervención en los casos que lo precisaron. La VG se realizó en los meses 0,4,8,12 y 18-24, y consistió en el estudio de los principales síndromes geriátricos: fragilidad, malnutrición, incontinencia urinaria, anomalías de la marcha, caídas, osteoporosis, demencia, trastornos del comportamiento, delirio, depresión, trastornos del sueño, úlceras de presión y dolor crónico. Los test empleados fueron: escala Dukés (apoyo social), escalas de Barthel y Lawton (actividades de la vida diaria), escala Charlson (comorbilidades), MNA-SF (estado nutricional), SPPB (funcionalidad), escala FRIED (fragilidad). El estudio fue aprobado por el comité de ética del centro.

Tabla 1.

38	
"Fit" (n=13) "No Fit" (n=25)	
Edad (media, rango)	75 (73-82) 80 (73-83)
Sexo n (%)	
Varón	4 (31) 13 (44)
Mujer	9 (69) 14 (56)
Diagnóstico n (%)	
LBOCG	8 (62) 14(56)
Folicular	2 (15) 5 (20)
Marginal	2 (15) 4 (16)
Hodgkin	0 (0) 2 (8)
Tricoleucemia	1 (8) 0 (0)
Estadio n (%)	
I-II	2 (15) 10 (40)
III-IV	11 (85) 15 (60)
Tratamiento n (%)	
R-CHOP	9 (69) 12 (48)
R-BEND	2 (15) 5 (20)
R-AONO	1 (8) 2 (8)
Otros	1 (8) 6 (24)
Ni ciclos (mediana, percentil)	6 (4-6) 6 (4-6)
Ajuste tratamiento n (%)	4 (31) 13 (52)
Infecciones n (%)	7 (54) 9 (36)
Tx Hematías n (%)	9 (69) 13 (44)
Tx Plaquetas n (%)	2 (15) 1 (4)
Trombopenia $<50.000$	0 (0) 3 (12)
Ingreso n (%)	11 (84%) 13 (52%)
Días de ingreso (media, rango)	39 (11-105) 40 (3-283)

Tabla 1. Características de los pacientes. n: número DLG. Linfoma B difuso de célula grande, R-AONO: Rituximab en monoterapia, tx: transfusión. Otros incluir: 1 RCVP, 2 MTX, 1 2CDA, 2 ABVD, 1 CRD

**Resultados:** Presentamos un análisis preliminar del estudio. Se consideraron 38 pacientes como válidos (pacientes tratados), 13 de cuales fueron considerados "fit" y 25 "no fit". Las características de los pacientes se muestran en la Tabla1. Los resultados de la VG se incluyen en la Tabla2. La mediana de seguimiento fue de 13 meses. La supervivencia libre de evento al año (SLE) fue del 82% (77% en "fit", 84% en "no fit",  $p=0.4$ ). La supervivencia global (SG) fue del 81% (85% en "fit" y 80% en "no fit",  $p=0.2$ ), y la incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con la recaída (MNRR) fue del 15,5%. La intervención geriátrica fue necesaria en 25 pacientes (66%). Dos pacientes (8,7%) considerados inicialmente "fit", cambiaron de grupo durante el seguimiento al grupo "no fit". 33 pacientes (87%) tenían alguna enfermedad previamente desconocida que fue detectada en la VG basal y 24 pacientes (65%) tomaban 3 o más fármacos. En 11 (82%) de los casos "no fit", se detectó un nuevo síndrome

geriátrico (anomalías de la marcha, dolor crónico e incontinencia urinaria). El ajuste del tratamiento por intervención geriátrica fue necesario en 28 pacientes (75%). En 3 pacientes (8,3%), la participación de los geriatras afectó en las decisiones de tratamiento de quimioterapia.

Tabla 1.

TEST	n (%)
G8 $\geq 14$ (Fit)	12 (32)
$< 14$ (No fit)	26 (38)
	"Fit" (n=13) "No Fit" (n=25)
Dukes $\geq 32$ (Apoyo social normal)	13 (100)
$< 32$ (Apoyo social bajo)	0 (0)
Barthel $\geq 90$ (normal)	13 (100)
61-90 (dependencia moderada)	0 (0)
21-60 (dependencia severa)	0 (0)
$< 20$ (dependencia total)	0 (0)
Charlson 0-2 (poca comorbilidad)	11 (84)
$< 7$	13 (100)
MNA-SF 12-14 (normal)	10 (77)
8-11 (malnutrición)	3 (23)
$< 7$ (desnutrición)	0 (0)
	"Fit" (n=13) "No Fit" (n=20)
SPPB normal (n:33)	7 (54)
media	5 (38)
moderada	0(0)
severa	1 (8)
Fried no frágil (n:33)	10 (8)
Frágil	2 (15)

Tabla 2. Resultados de los test geriátricos

**Conclusiones:** La VG basal e intervención oportuna en pacientes con linfoma cambia el manejo de los mismos y puede influir en su pronóstico. Los resultados de este estudio pueden ayudarnos establecer el alcance de los beneficios de esta colaboración interdisciplinaria.

## Miscelánea

### PC-253

#### EL PAPEL DE LA HEMATOLOGÍA EN LAS ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSOMAL

Martin Martitegui X., Piñan Frances M.A., Landeta Callejo E., Ancin Arteaga I., Iglesias Perez A.M., Gomez Perez C., Posada Alcon L., Arzuaga Mendez J., Echevarria Azuara J.L., Garcia Ruiz J.C.

H.U. Cruces

**Introducción:** Existen descritas al menos 40 enfermedades por depósito lisosómico que se clasifican según el material almacenado, que varía en función del defecto enzimático de cada enfermedad. Se manifiestan en su mayoría una herencia autosómica recesiva, con tendencia a la afectación multisistémica y un carácter progresivo variable.

**Métodos:** Se han revisado 8 pacientes (H/M 5/3) entre los años 2013 y 2017 con diagnóstico de enfermedad por depósito lisosomal: 4 pacientes con enfermedad de Gaucher, 2 de Niemann Pick C tipo 1, uno con enfermedad de Wolman y otro con gangliosidosis tipo 1.

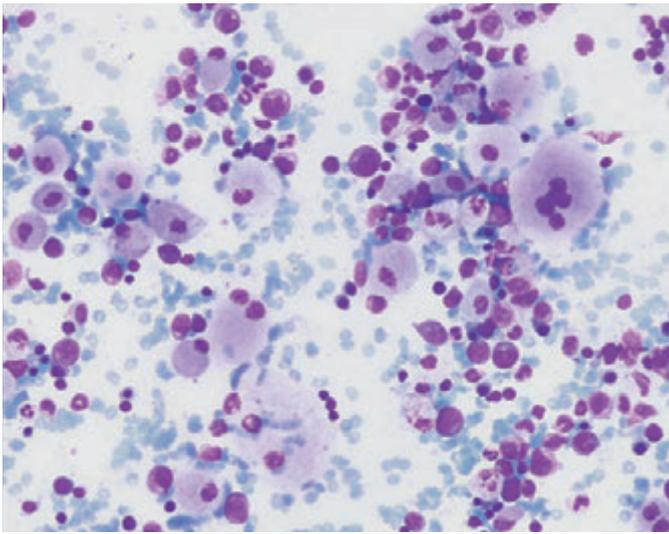


Figura 1. AMO del paciente 1 con abundantes acúmulos de células de aspecto histiocitario, grandes, mononucleadas, con un citoplasma amplio azulado y aspecto de papel arrugado.

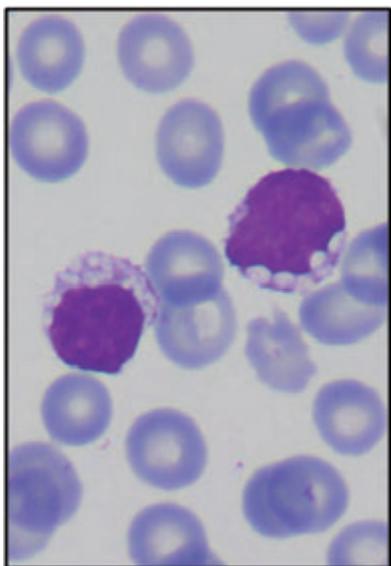


Figura 2. Frotis de SP del paciente 8 donde se observaron un 63% de linfocitos vacuolados.

**Resultados:** La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 9 años (2 meses-42 años). Las características de los pacientes vienen re-

cogidas en la tabla 1. Los 4 pacientes con enfermedad de Gaucher presentaron esplenomegalia, trombocitopenia y alteraciones características a nivel de médula ósea (Figura 1). Uno de ellos asoció hepatomegalia. Los 2 pacientes con enfermedad de Niemann Pick C tipo 1 son gemelos homocigotos y presentaron esplenomegalia, acompañándose de trombocitopenia en uno de los casos. No se realizó aspirado medular (AMO) a ninguno de ellos. Tanto el paciente con enfermedad de Wolman como el paciente con Gangliosidosis tipo 1 presentaron hepato-esplenomegalia sin citopenias junto con alteraciones características en sangre periférica (SP) (Figura 2).

Tabla 1. Características de las diferentes enfermedades por depósito lisosomal.

Enfermedad	Herencia	Edad de inicio	Organos afectados	Hematología	Histopatología	Diagnóstico	Tratamiento	Prognóstico
Enfermedad de Gaucher	AR	1-60 años	Hígado, bazo, médula ósea	Trombocitopenia	Acúmulos de células con aspecto histiocitario	Enzimas (glucocerebrosidasa)	Enzimas, trasplante de médula ósea	Variable
Niemann Pick C tipo 1	AR	1-60 años	Hígado, bazo, médula ósea	Trombocitopenia	Acúmulos de células con aspecto histiocitario	Enzimas (fosfolipasa A2)	Enzimas, trasplante de médula ósea	Variable
Wolman	AR	1-60 años	Hígado, bazo, médula ósea	Trombocitopenia	Acúmulos de células con aspecto histiocitario	Enzimas (glucocerebrosidasa)	Enzimas, trasplante de médula ósea	Variable
Gangliosidosis tipo 1	AR	1-60 años	Hígado, bazo, médula ósea	Trombocitopenia	Acúmulos de células con aspecto histiocitario	Enzimas (glucocerebrosidasa)	Enzimas, trasplante de médula ósea	Variable

**Conclusiones:** Las enfermedades por depósito lisosomal deben incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con trombocitopenia y hepato-esplenomegalia, dado que son las manifestaciones hematológicas más frecuentemente observadas en este tipo de enfermedades. Además, por su carácter acumulativo, permiten observar alteraciones citológicas características en distintas células hematopoyéticas, tanto a nivel periférico como en médula ósea. Se trata de enfermedades extremadamente raras en las que el estudio citológico resulta de gran interés por su sencillez a la hora de orientar un diagnóstico, que finalmente será confirmado mediante estudios enzimáticos y pruebas genéticas.

### PC-254

#### RELACIÓN ENTRE BACTERIURIA ASINTOMÁTICA (BA) Y NEUTROPENIA FEBRIL (NF) EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO DE ALTO RIESGO

Canet Maldonado M.<sup>1</sup>, Julià Arenas M.<sup>1</sup>, Mesa Tudel A.<sup>1</sup>, Bustamante Ramirez G.<sup>1</sup>, Lopez De La Fuente M.<sup>1</sup>, Santiago Alonso R.<sup>2</sup>, Muntañola Prat A.<sup>1</sup>, Vall Llovera Calmet F.<sup>1</sup>, Marti Tutusaus J.M.<sup>1</sup>, Boix Palop L.<sup>1</sup>, Sangil A.<sup>1</sup>, Xercavins N.<sup>1</sup>, Calbo E.<sup>1</sup>, Gomez L.<sup>1</sup>, Perez J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Humt, <sup>2</sup>Fundació Althaia Manresa

**Introducción:** La BA se define como la colonización del tracto urinario por >10<sup>5</sup> UFC sin signos ni síntomas de infección, con o sin piuria. La necesidad de tratamiento de la BA en los pacientes hematológicos de alto riesgo no está bien definida.

**Objetivos:** 1. Establecer la incidencia y etiología de la BA en los pacientes con neoplasia hematológica de alto riesgo. Analizar la relación entre BA y bacteriemia por el mismo microorganismo durante la NF.

**Métodos:** Estudio descriptivo prospectivo, en el que se incluyeron pacientes con neoplasia hematológica tributaria de tratamiento intensivo (neutropenia grave <sup>3</sup> 7 días) diagnosticados consecutivamente en el Servicio de Hematología del Hospital Universitari Mútua Terrassa entre octubre de 2012 y diciembre de 2016. En todos los pacientes se obtuvo un sedimento de orina y un urocultivo antes del inicio de la quimioterapia y un nuevo urocultivo 24 horas después. En el momento de la NF se practicaron hemocultivos y urocultivo. Se registraron variables demográficas, enfermedad hematológica de base y variables clínicas y analíticas del episodio de NF.

**Resultados:** Se incluyeron 86 pacientes (112 episodios). Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1. En 12 /112 (10.7%) episodios se detectó BA al ingreso. Los aislamientos fueron *Escherichia coli* (4 pacientes), *Enterococcus faecalis* (3 pacientes), *Klebsiella spp* (3 pacientes), *Pseudomonas aeruginosa* (1 paciente) y *Enterobacter aerogenes* (1 paciente). Ninguno de los 12 episodios con BA al diagnóstico presentó bacteriemia en el momento de la NF. Solo en uno de los 12 episodios de BA, la causa de la NF fue una infección urinaria por el microorganismo detectado al ingreso. En la serie global, ninguno de los 5 episodios de NF de foco urinario cursó con bacteriemia (2 *E. coli*, 1 *Klebsiella spp*, 1 *Proteus spp*, 1 *P. aeruginosa*). La evolución a los 30 días fue desfavorable en 7/86 pacientes

(mortalidad 8,1%), ninguno de ellos en el grupo de focalidad urinaria. Las causas de mortalidad fueron progresión de enfermedad (3 casos), infección fúngica (2 casos) y complicaciones hemorrágicas (2 casos).

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

N = 86		
Edad (rango)	57 (20-75)	
Sexo VIM	48 (57%) / 37 (43%)	
Episodios = 112		
	No BA (n=100 episodios)	BA (n=12 episodios)
Antibiótico mes previo	30 (30%)	5 (42%)
Enfermedad de base		
LA	47 (47%)	9 (75%)
MM	24 (24%)	0
Linfoma	26 (26%)	1 (8%)
Otros	3 (3%)	2 (17%)
TASP (n=44)	43 (98%)	1 (2%)
Neutropenia febril	93 (83%)	10 (83%)
Diagnóstico		
Infección clínica	41 (44%)	4 (40%)
Infección clínica y microbiológicamente doc.	29 (31%)	3 (30%)
Fiebre sin foco	23 (25%)	3 (30%)
Focalidad de la fiebre*		
Digestivo	34	2
Respiratorio	11	0
Sepsis por catéter	11	0
Bacteriemia sin foco	3	1
Urinario	4	1
Mucosita	16	1
Otros**	2	1
Urocultivo positivo durante la NF	10 (10%)	4 (40%)

\*Cada episodio por lo menos 21 días.  
\*\* Cústres, ORL.

**Conclusiones:** En nuestro centro, una décima parte de los pacientes con neoplasia hematológica de alto riesgo tiene BA al ingreso. No se ha visto relación entre el microorganismo aislado en la BA con los hemocultivos obtenidos en el episodio de NF. Sólo en un caso el mismo patógeno ha sido responsable de la infección urinaria. La ausencia de tratamiento dirigido de la BA no parece aumentar la morbimortalidad en este tipo de pacientes.

**PC-255**

**HUELLA GENÉTICA EN SANGRE, PELO Y URINA EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE MÉDULA ÓSEA**

Santurtún A.<sup>1</sup>, Riancho J.A.<sup>2</sup>, Richard C.<sup>3</sup>, Colorado M.M.<sup>3</sup>, García Unzueta M.<sup>4</sup>, Zarabeitia M.T.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria, <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla., <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla., <sup>4</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla., <sup>5</sup>Unidad de Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.

Las muestras biológicas de pacientes a quienes se ha realizado un trasplante de células hematopoyéticas suponen un reto para su identificación desde una perspectiva forense. El objetivo de este estudio es analizar el perfil genético en vestigios de interés civil y criminal de pacientes trasplantados. Para el desarrollo de este trabajo se contó con la colaboración de 15 pacientes trasplantados de quienes se tomaron muestras de sangre, pelo y orina; una fracción de esta última se centrifugó para analizar de forma separada la fracción de ADN celular del sobrenadante. Asimismo se hizo el sedimento urinario. De un total de 100 muestras se realizó la extracción de ADN y la amplificación de 15 STRs, caracterizados por su alto nivel de polimorfismo, localizados en cromosomas autosómicos. Finalmente se genotipó el perfil genético de los donantes y de muestras de los pacientes tomadas antes del trasplante para el cálculo del quimerismo. Los resultados muestran que mientras que en el folículo piloso exclusivamente se detecta el perfil genético del paciente, siendo por tanto una muestra fiable en estudios de identificación, en orina existen simultáneamente en el receptor células con material genético propio, junto a otras que llevan el ADN del donante. Estos resultados tienen una implicación práctica desde una perspectiva jurídica, ya que la orina es una muestra biológica de interés forense. Además, dado que se detecta quimerismo en pacientes que no tienen leucocituria en el sedimento,

este trabajo hace que nos planteemos cuál es el origen del perfil del donante en la orina.

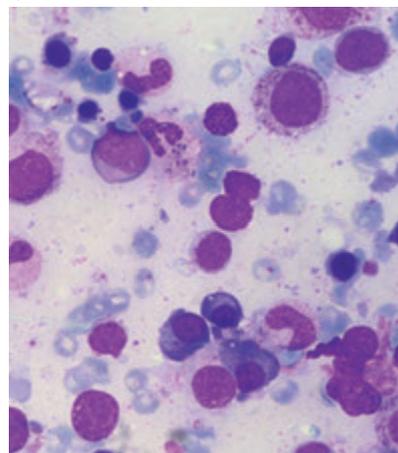
**PC-256**

**HISTOPLASMOSIS DISEMINADA Y HEMOFAGOCITOSIS, LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO**

Lo Riso L., García Recio M., Borrel Sole N., Sartori F., Sanchez Raga J.M., Robredo B., Lopez Andrade B., Fanjul F., Ortuño A., Sampol A., Duran Pastor M.A.

Hospital Universitario Son Espases

**Introducción:** Los pacientes con inmunodepresión profunda (ID) se caracterizan por tener un alto riesgo de infecciones oportunistas. Cuando un paciente ID presenta fiebre persistente asociada a pancitopenia y esplenomegalia el diagnóstico diferencial debe incluir infecciones poco frecuentes por hongos, micobacterias, virus y parásitos. La histoplasmosis (HI) es la micosis endémica más frecuente en Estados Unidos, pero también es endémico en todo el continente americano y África central, y más rara en nuestro entorno. Se debe a una infección por el hongo dimórfico *Ajellomyces capsulatus* que habita de forma natural en suelos húmedos con capacidad de parasitar las células de retículo endotelial a 37°C. Habitualmente se adquiere por inhalación de esporas. Las formas clínicas son muy variables dependiendo del estado inmunológico del paciente pudiendo ser subclínica/asintomática, pulmonar aguda, pulmonar crónica o diseminada, la más frecuente en ID, que se caracteriza por fiebre, infiltración pulmonar, hepato-esplénica, ganglionar y medular, lesiones cutáneas y menos frecuentemente infiltración del sistema nervioso central. La asociación de infección diseminada por HI y linfocitosis hemofagocítica (LHH) es rara, pero aumenta drásticamente la mortalidad a pesar de un correcto tratamiento antibiótico.



**Figura 1.**

**Métodos:** A raíz de un caso diagnosticado de *Histoplasma c.* y LHH de un paciente afecto por VIH C3 mediante observación directa del hongo en el aspirado medular (AMO), se han revisado de forma retrospectiva todos los casos de infección por HI en nuestro centro en los últimos 25 años para analizar la mortalidad relacionada, y su asociación con LHH.

**Tabla 1. Descriptivo de pacientes.**

Paciente	Sexo	Fecha de nacimiento	Fecha de diagnóstico	Detección en MO por histoplasma	Número de criterios diagnósticos de LHH	AMO realizado	Exitus por LHH
1	Varón	15/01/1966	27/01/1995	Sí	3/6	Sí	No
2	Varón	06/01/1975	15/05/2005	Sí*	5/6	No	Sí
3	Varón	09/07/1955	22/02/2010	No	4/6	No	No
4	Varón	06/12/1964	11/03/2010	Sí	4/7	Sí	No
5	Varón	29/11/1966	01/04/2014	No	3/6	No	No
6	Varón	16/05/1966	15/06/2015	No*	2/2	No	Sí
7	Varón	24/10/1990	12/07/2016	Sí	5/6	Sí	No

(\*Detectada/confirmada infección por HI a través de Autopsia.

**Resultados:** De los 7 casos registrados con diagnóstico microbiológico de HI, únicamente en 3 casos se realizó AMO, siendo positiva la PCR

de HI en el 100% aunque el diagnóstico citológico se realizó en 2/3. En dos pacientes (números 2 y 7) se observa cumplimiento de 5 criterios diagnósticos de LHH. Pese a ello, el paciente número 2 sólo se diagnosticó de HI tras autopsia. Por otro lado, el paciente 7, tras un diagnóstico de HI por citología y PCR no respondió al tratamiento antifúngico, consiguió respuesta adecuada a tratamiento inmunosupresor al diagnosticarlo de LHH (tabla 1). Llama la atención como en varios casos la LHH no se llega a sospechar y por lo tanto no se solicitan las pruebas adecuadas para descartarlo. Varios pacientes con fiebre elevada persistente y esplenomegalia carecían del estudio citológico.

**Conclusiones:** Ante un paciente con pancitopenia y fiebre persistente de origen desconocido es importante realizar un aspirado de médula ósea entre otras pruebas complementarias. Es un procedimiento coste-efectivo, de alto rendimiento y rápido, pero es preciso un citólogo entrenado para su valoración que tenga en cuenta los múltiples etiologías, aunque sean de menor prevalencia. La LHH no está habitualmente relacionada con esta infección, pero debemos tenerla en cuenta siempre en infecciones asociadas a pancitopenia, fiebre persistente, elevación de la ferritina y hepato-esplenomegalia, porque sin tratamiento adecuado su pronóstico empeora drásticamente.

**PC-257**

**HISTIOCITOSIS SINUSAL CON LINFADENOPATÍA MASIVA O ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN CON DELECCIÓN DE LOS GENES PDGRFALFA (4Q12) Y PDGRFBETA (5Q32)**

Masso Asensio P.<sup>1</sup>, Serralta San Martin G.<sup>1</sup>, Salinas Moreno S.<sup>1</sup>, Roldan Perez A.<sup>1</sup>, Alvarez Twose I.<sup>2</sup>, Jara Acevedo M.<sup>3</sup>, Mora Casado A.<sup>4</sup>, Vazquez Paganini J.A.<sup>1</sup>, Gimenez Mesa E.<sup>1</sup>, Herraiz García R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, <sup>2</sup>Instituto de estudios de mastocitosis de Castilla la Mancha (CLMast), <sup>3</sup>Servicio de Secuenciación de ADN (NU-CLEUS), Universidad de Salamanca, <sup>4</sup>Instituto de investigación biomédica de Salamanca (IBSAL)

**Introducción:** La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva o enfermedad de Rosai -Dorfman es una alteración proliferativa histiocítica. Presentamos un caso de Enfermedad de Rosai-Dorfman con una rara forma de presentación extranodal (afectación renal y perirenal muy extensa) y con delección del gen PDGRFalfa (4q12) y PDGRFbeta (5q32), unido a la presencia del polimorfismo M541L de KIT.

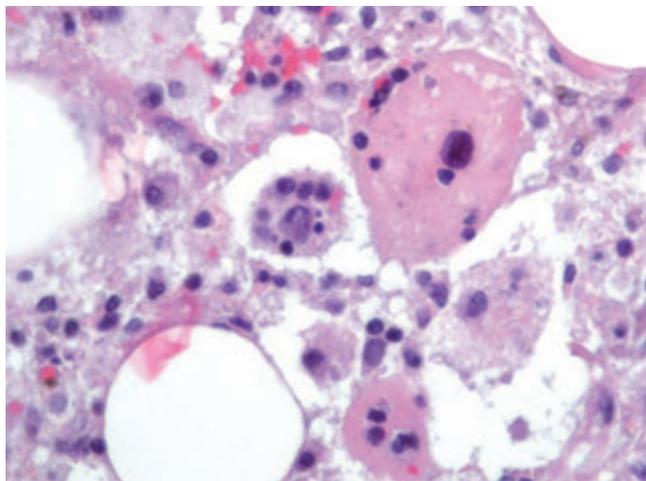


Figura 1.

**Métodos:** Varón de 67 años de edad con edemas de miembros inferiores, cuadro constitucional y grandes masas renales y perirenales en TAC. Diagnóstico histológico de la biopsia laparoscópica de masa perirenal: HISTIOCITOSIS NO LANGHERGANS (CD1a negativo) TIPO ENFERMEDAD DE ROSAI DORFMAN EXTRANODAL (S-100, CD-68 positivos). Inicia corticoides bajas dosis con buen control de síntomas inicialmente pero posteriormente empeoramiento de la sintomatología B y anasarca. Se realiza análisis de la presencia de mutaciones activantes del gen KIT en los exones 2, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15 y 17, entre las que se incluye la mutación de KIT en ADN genómico purificado a partir de tejido de la masa renal incluida en parafina. No se detecta ninguna mutación de KIT en los análisis realizados, detectándose únicamente la

presencia del polimorfismo M541L en el exon 10. Además se evidencia mediante hibridación *in situ* de tejido conservado en parafina, delección de una copia a nivel de los genes PDGRFalfa (4q12) y PDGRFbeta (5q32) en un 62% y 59% de las células analizadas respectivamente.

**Resultados:** Tras estudio mutacional de la pieza histológica el paciente inicia tratamiento con Inhibidor de la Tirosin-Kinasa (imatinib 400 mg día), con buena respuesta clínica inicial pero empeoramiento clínico y progresivo y fallecimiento por fallo multiorgánico. En la autopsia se observó material inflamatorio que producía compresión de órganos vitales, lo que precipitó el fallecimiento, pero con desaparición absoluta de las células características de Enfermedad de Rosai-Dorfman.

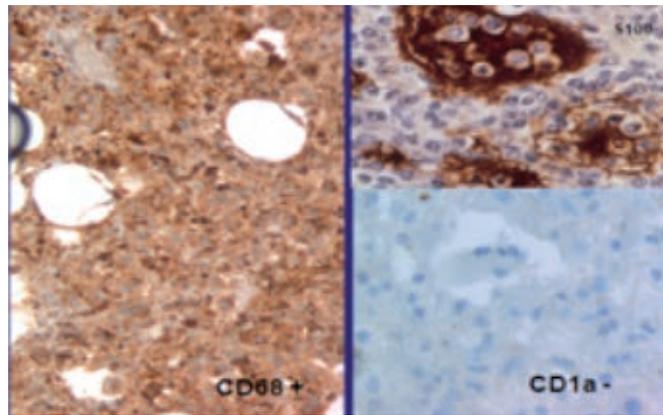


Figura 2.

**Conclusiones:** Paciente con Enfermedad de Rosai-Dorfman con presentación inusual extranodal masiva, con delección de los genes PDGRFalfa (4q12) y PDGRFbeta (5q32) y presencia del polimorfismo M541L de KIT, con desaparición histológica de las células de Rosai-Dorfman (histiocitos no Langhergans (CD1a negativo, S-100, CD-68 positivos, con fenómenos de emperipolesis), tras tratamiento con imatinib.

**Referencias**

- \* ArchDermatol. 2007 Jun;143(6):736-40. Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses.
- \* Identification of kitM541L somatic mutation in chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified and its implication in low-dose imatinib response
- \* A case of cutaneous Rosai-Dorfman disease refractory to imatinib therapy.

**PC-258**

**HEMÓLISIS OSMÓTICA COMO PRUEBA DE CRIBADO PARA ENFERMEADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL**

López de Frutos L.<sup>1</sup>, Cebolla Jorge J.<sup>2</sup>, Irún P.<sup>2</sup>, Giraldo P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)

**Objetivos:** El eritrocito es capaz de realizar correctamente su función gracias a la gran elasticidad que presenta su membrana y que le permite una gran deformabilidad sin sufrir roturas. Son las proteínas y lípidos que componen la membrana los responsables de esta característica, difiriendo las dos capas de ésta en su composición lipídica aunque la concentración de colesterol se reparta uniformemente entre ambas. Existen enfermedades de depósito lisosomal (EDLs), como son la enfermedad de Niemann Pick tipo C (NPC) o el Déficit de Lipasa ácida lisosomal (DLAL), que se caracterizan por un depósito progresivo de sustancias lipídicas en el lisosoma. En el caso de NPC se ha publicado que existe una alteración en la composición de la membrana en fibroblastos, por lo que nos planteamos la hipótesis de que ocurra lo mismo en la composición de la membrana eritrocitaria y por lo tanto, estas enfermedades estén alterando la resistencia del eritrocito a la lisis osmótica.

**Métodos:** Se realizó el test de resistencia osmótica eritrocitaria (ROE) con diferentes concentraciones de cloruro de sodio a un total de 121 muestras, incluyendo 103 controles y 18 pacientes afectados de diversas EDLs (EDLs-P). Así mismo se realizó la determinación de la concentración de colesterol en la membrana eritrocitaria en 73 muestras (63 controles y 10 LSDs-P), realizando la extracción mediante el método de Bordier's y cuantificando mediante fluorometría. Los afectados de las EDLs

se identificaron y clasificaron según la enfermedad que presentaban (NPC-P o DLAL-P) mediante la determinación de los siguientes biomarcadores plasmáticos: actividad quitotriosidasa, concentración de la quinina CCL18/PARC y concentración del oxisterol 7-cetocolesterol, así como en función del resultado de la determinación de la actividad enzimática de la Lipasa ácida lisosomal y de la secuenciación tipo "Sanger" de los genes *NPC1*, *NPC2* y *LIPA*. El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS v22 (test de normalidad y de contraste de hipótesis no paramétrico y curvas operador receptor [COR]), considerando valores de significancia  $\alpha=0,05$ .

**Resultados:** El porcentaje de hemólisis provocado por una solución de cloruro sódico a concentración 0,49% (área bajo la curva=0,839), muestra una mayor resistencia osmótica en el grupo EDLs-P respecto de los controles siendo una diferencia significativa, sin embargo no permite diferenciar entre NPC-P y DLAL-P. La concentración de colesterol en la membrana eritrocitaria no muestra diferencias significativas entre los controles y los EDLs-P.

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos y marcando unos valores de sensibilidad y especificidad del 80 y 70% respectivamente, podemos considerar que aquellos pacientes con porcentajes de ROE inferiores al 51% con solución salina al 0,49% deben considerarse candidatos a realizar más pruebas de despistaje de EDL. Dado que la ausencia de diferencias en la concentración de colesterol de la membrana hace que se rechace la hipótesis original, es necesario considerar y validar nuevas hipótesis que justifiquen estos resultados.

## PC-259

### ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO ABIERTO QUE COMPARA DOS PAUTAS DE FERROTHERAPIA ENDOVENOSA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA NEOPLÁSICA COLORRECTAL. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Laso Morales M.J., Roig Martínez I., Barquero M., Carrillo M., Pontes C., Fradera M., Vives R.

Hospital Parc Taulí

**Introducción:** En un estudio observacional hemos constatado que la prevalencia de anemia es >50% en los pacientes con neoplasia colorrectal y que postoperatoriamente supera el 80%, agravada por las pérdidas quirúrgicas y postoperatorias. No hay evidencia sobre la eficacia de la administración postoperatoria de hierro endovenoso en cirugía neoplásica colorrectal y sobre qué pauta sería más adecuada según el grado de anemia. Hemos puesto en marcha un ensayo clínico cuya hipótesis es: la pauta de dosis única de 1g de hierro carboximaltosa es más efectiva para normalizar el valor de la hemoglobina (Hb) (Hb > 13g/dL) a los 30 días que la pauta de 200mg/48h de hierro sacarosa, en pacientes intervenidos de neoplasia de colon que presentan una Hb < 11g/dL el día 1 de postoperatorio.

**Objetivos:** Comparar la efectividad de dosis únicas de 1g de hierro carboximaltosa y dosis fraccionadas de 200mg/48h de hierro sacarosa en el tratamiento de la anemia postoperatoria mediante la valoración del cambio de los niveles de Hb entre los días 1 y 30 de postoperatorio.

**Métodos:** Se plantea un ensayo clínico pragmático, de grupos paralelos, aleatorizado, abierto, para comparar la efectividad de dos pautas de hierro endovenoso. Variable principal: el cambio en los niveles de Hb desde el día 1 al 30 de postoperatorio. Variables secundarias: porcentaje de pacientes que alcanzan un valor de Hb de 13g/dL, dosis total de hierro recibido durante los 30 primeros días de postoperatorio, número de transfusiones realizadas en el postoperatorio, número de complicaciones médicas y quirúrgicas, efectos adversos descritos por el paciente. Se incluirán pacientes mayores de 18 años que en el postoperatorio de cirugía de neoplasia de colon presenten Hb < 11g/dL y que hayan firmado su consentimiento para participar en el estudio. El tratamiento se asignará de forma aleatoria y estratificada según el valor de Hb postoperatoria: Hb < 10g/dL (estrato A) y Hb  $\geq 10$  y  $\leq 11$ g/dL (estrato B). Se realizará seguimiento hasta el día 30 de postoperatorio. Muestra: Se ha estimado que 48 pacientes por grupo permitirá detectar una diferencia de 0,75g/dL en el valor de la Hb entre ambas pautas.

**Resultados:** La inclusión de pacientes se inició en septiembre de 2015. Actualmente se han incluido 61 pacientes y se prevé la finalización del reclutamiento en septiembre de 2017.

**Conclusiones:** Un estudio observacional previo nos ha permitido conocer la prevalencia de la anemia en nuestros pacientes sometidos a cirugía neoplásica colorrectal. Se ha iniciado un estudio independiente que permitirá determinar la efectividad del hierro intravenoso postoperatorio y qué pauta es la más beneficiosa.

## PC-260

### LA PRESENCIA DE UNA MUTACIÓN LEVE NO PREVIENE EL DESARROLLO DE UNA CRISIS ÓSEA EN EL 40% DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 EN EDAD PEDIÁTRICA

Andrade Campos M.<sup>1</sup>, Alfonso P.<sup>2</sup>, Irun P.<sup>2</sup>, Calvo C.<sup>3</sup>, Dalmau J.<sup>4</sup>, Barbera J.L.<sup>5</sup>, Cano H.<sup>6</sup>, Fernandez Galán M.A.<sup>7</sup>, Franco R.<sup>8</sup>, Gracia I.<sup>9</sup>, Ibañez A.<sup>10</sup>, Lendines F.<sup>11</sup>, Martín Hernández E.<sup>12</sup>, Pérez del Soto A.<sup>13</sup>, Sancho Val I.<sup>14</sup>, Sanjurjo P.<sup>15</sup>, Pocoví M.<sup>16</sup>, Giraldo P.<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Hematología, UIT - Hospital Univ. Miguel Servet, IIS-A. CIBER Enfermedades Raras, CIBERER, IISCIH, Zaragoza, <sup>2</sup>UIT - IIS-A. CIBER de Enfermedades Raras, CIBERER, IISCIH, Zaragoza, <sup>3</sup>Pediatría, Hospital San Jorge, Huesca, <sup>4</sup>Pediatría, Hospital La Fé, Valencia, <sup>5</sup>Pediatría, Hospital de Manises, Valencia, <sup>6</sup>Hematología, Hospital de los Arcos del Mar Menor, Murcia, <sup>7</sup>Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, <sup>8</sup>Hematología, Hospital Punta de Europa, Cádiz, <sup>9</sup>Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, <sup>10</sup>Pediatría, Hospital Rafael Méndez, Murcia, <sup>11</sup>Pediatría, Hospital de Torrecárdenas, Almería, <sup>12</sup>Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, <sup>13</sup>Hematología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>14</sup>Hematología, Hospital de Alcañiz, Teruel, <sup>15</sup>Pediatría, Hospital de Cruces, Bilbao, <sup>16</sup>Departamento de Bioquímica Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, <sup>17</sup>UIT - Hospital Univ. Miguel Servet, IIS-A. CIBER Enfermedades Raras, CIBERER, IISCIH, FEETEG, Zaragoza

**Introducción:** La enfermedad de Gaucher (EG) es la Enfermedad por depósito lisosomal (EDL) más frecuente, con una incidencia que va desde los 70.000 a 120.000 habitantes/año. Es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por un déficit de la actividad de la enzima beta-glucosidasa ácida. El déficit enzimático provoca un acúmulo de glucil-ceramida a nivel macrofágico, que se conocen como células de Gaucher. Clínicamente se caracteriza por trombocitopenia, anemia por infiltración medular, hepatoesplenomegalia y manifestaciones óseas que van desde la osteopenia con alteración del remodelado hasta lesiones vasculares, llamadas crisis óseas (CO) con secuelas irreversibles como la necrosis articulares. Acorde a datos del registro internacional un 27% de los pacientes pediátricos presentan lesiones vasculares óseas al diagnóstico, sin embargo la variabilidad fenotípica y genotípica es amplia en cada población. En este trabajo se presenta un subanálisis de los pacientes diagnosticados en edad pediátrica en España e incluidos en el REEG, con un énfasis en la asociación de la severidad de las mutaciones y sus manifestaciones óseas.

**Pacientes y Métodos:** Análisis retrospectivo incluyendo a los pacientes con EG diagnosticados con <18 años de edad, se recogieron datos demográficos, clínicos, genéticos y evolutivos. Las mutaciones asociadas a EG3 y/o molecularmente consideradas como mutaciones "null" y siguiendo los diferentes estudios de análisis de actividad *in vitro* se clasificaron como severas, dentro de ellas L444P, D409H, G377S.

**Resultados:** Hasta la fecha, un total de 98 pacientes pediátricos con EG han sido diagnosticados e incluidos en el REEG. GD tipo 1 (GD1): 80, GD3: 18. H/M: 58/40 (59,2%/40,8%). Edad al diagnóstico: 7,2 (0,2-16,5) años. Genotipos: N370S/N370S: 2 (2%), N370S/L444P: 27 (27,5%), N370S/Otra: 47 (48%), L444P/L444P: 7 (7,1%), L444P/D409H: 2 (2%), L444P/Otra: 3 (6,2%), Otra/otra: 10 (10,2%). La edad media de diagnóstico para los pacientes con EG3 fue de 1,72 (0,2-10,15) años y no relacionada con eventos vasculares, razón por lo que nos e incluyen en los análisis posteriores. La mediana de edad de los 80 pacientes con EG1 fue de 7,6 (0,2-16,5) años, un 40% (32) presentaban manifestaciones óseas, 28 (35%) lesiones vasculares. La primera CO fue registrada a una mediana de edad de 11,0 (4-30) años, solo 4 pacientes tuvieron su primera crisis después de los 18 años, lo cual habla a favor de un genotipo más agresivo. Distribución acorde a severidad: leve-leve: 3 (N370S/N370S: 2, N370S/Otra: 1), leve-severo: 56 (N370S/L444P: 26 y N370S/otra: 30), severo-severo: 3. Desconocido: 18. 40% (22) de los pacientes portadores de una mutación severa (56), presentaron una primera crisis ósea a una edad mediana de 11 años y de ellos 17/22 (77,3%) presentaron un segundo episodio de CO a una mediana de edad de 13 (6-45) años de edad.

**Conclusiones:** La presencia de N370S en heterocigosis es el genotipo más frecuente en nuestro medio, sin embargo, está asociado mayoritariamente a mutaciones de alto riesgo lo que le confiere un fenotipo más agresivo a nivel óseo a los pacientes. La completa caracterización de las mutaciones presentes en nuestra población es clave fundamental para brindar una mejor atención a nuestros pacientes con EG.

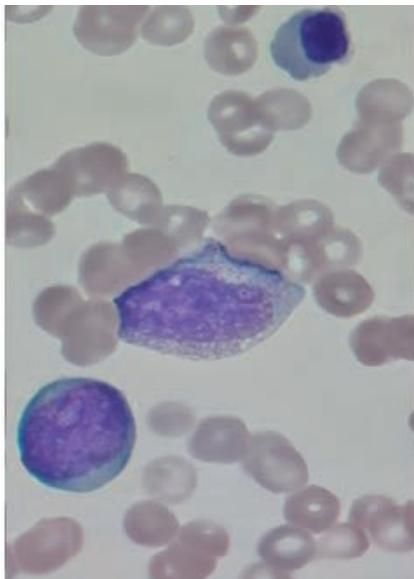
**PC-261**

**NO ES ORO TODO LO QUE RELUCE**

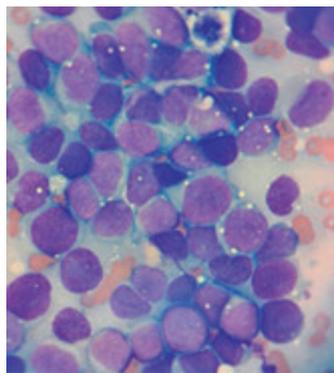
Trelles Martinez R.<sup>1</sup>, Bolaños Calderon E.<sup>1</sup>, Gonzalez Salinas A.M.<sup>1</sup>, Benavente Cuesta C.<sup>1</sup>, Bobes Fernandez A.<sup>1</sup>, Alvarez Carmona A.M.<sup>1</sup>, Peña Cortijo A.<sup>1</sup>, García Roa M.<sup>1</sup>, Perez Lopez C.<sup>1</sup>, Lopez Garcia A.<sup>1</sup>, Polo Zarzuela M.<sup>1</sup>, Moreno Paredes N.D.<sup>1</sup>, Daorta Melisa A.<sup>1</sup>, Martinez M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Rafael Benigno

**Introducción:** El diagnóstico morfológico diferencial entre las leucemias agudas y las neoplasias no hematológicas que infiltran la médula ósea puede llegar a ser un reto. El aspirado puede ser seco con relativa frecuencia por la fibrosis que producen y es necesario el estudio minucioso de toda la extensión, dado que en los bordes y extremos de la misma es donde puede encontrarse la celularidad metastásica. En estas situaciones la citometría de flujo nos proporciona información fundamental para el diagnóstico.



**Figura 1. Cuadro leucoeritroblástico.**

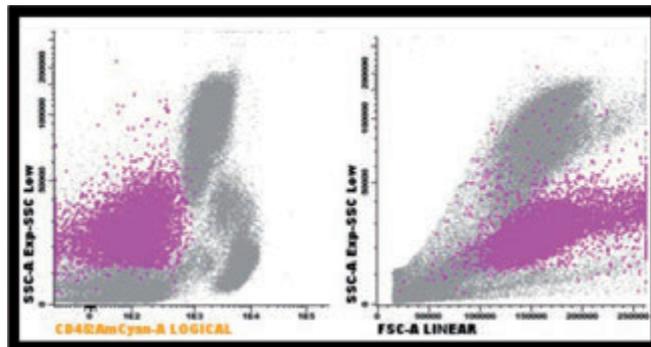


**Figura 2. Biopsia Ósea.**

**Métodos:** Se presenta el caso de una paciente de 29 años que acude a Urgencias por hipermenorrea, con ocupación del canal endocervical por coágulos y con una figura en cara anterior del útero por ecografía transvaginal, compatible con mioma intramural subseroso. En el hemograma presenta bicitopenia severa con hemoglobina de 7g/dL y plaquetas 20.000/ $\mu$ L. En el frotis de sangre periférica se observa cuadro leucoeritroblástico con blastos de gran tamaño, amplio núcleo de cromatina laxa, escaso citoplasma y de 1 a 3 nucleolos que por inmunofenotipo son CD34+ (Figura 1).

**Resultados:** Ante estos hallazgos se realiza aspirado, sin poder obtener grumo medular, aunque sí sangre medular, y biopsia ósea, donde se aprecia infiltración por células inmaduras de intermedio-gran tamaño con

cromatina laxa, de 1 a 2 nucleolos prominentes e inclusiones citoplasmáticas que se objetivan tanto en el aspirado como en la impronta de la biopsia ósea (Figura 2). En las zonas periféricas de la extensión de sangre medular se observan acúmulos celulares cuya arquitectura difícilmente reconocible. Por inmunofenotipo se detecta una población de células de gran tamaño y complejidad intermedia por SSC/FSC que constituye el 7,27% de la población global que no expresan ningún marcador de línea hematológica (CD45-; CD56++) y por tanto, la sospecha inicial es de neoplasia extrahematológica (Figura 3). Se realiza posteriormente biopsia de la masa uterina siendo diagnóstica de Carcinoma neuroendocrino de alto grado de cérvix con infiltración medular.



**Figura 3. Inmunofenotipo MO.**

**Conclusiones:** La morfología de las células neoplásicas no hematológicas que infiltran la médula es similar, en algunas ocasiones, a las de las leucemias agudas. Generalmente las células metastásicas se agrupan en agregados celulares, lo que facilita su identificación, sin embargo las metástasis del Neuroblastoma, del Rabdo o Leiomiomasarcoma y, sobre todo, del cáncer anaplásico de pulmón pueden crear serias dificultades diagnósticas. Sus características inmunofenotípicas nos permite caracterizarlas con mayor precisión. En nuestro caso, el inmunofenotipo nos permitió descartar que se tratara de una neoplasia hematológica, que se confirmó posteriormente con el resultado de Anatomía Patológica.

**PC-262**

**EL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN EL ADULTO: EXPERIENCIA DE UNA DÉCADA EN GRANADA**

Badiola González J., González Sierra P., Hernández Mohedo F., Morente Constantin E., Comejo Calvo M.E., Mesa Morales Z., Puerta Puerta J.M., López Fernández E., Jurado Chacón M.

UGC Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad con una presentación variada, múltiples causas desencadenantes y difícil manejo diagnóstico y terapéutico donde predomina la disfunción inmune con una respuesta inflamatoria descontrolada y daño multiorgánico. Clásicamente reconocida como enfermedad pediátrica, la importancia en el adulto va en aumento. Nuestro objetivo es describir las características del SHF en el adulto y validar el HSCORE en nuestra población.

**Métodos:** Retrospectivamente hemos revisado los casos de SHF en la provincia de Granada en los últimos 10 años (del 01/05/2007 al 30/04/2017).

**Resultados:** 16 pacientes han cumplido los criterios con las características demográficas, clínicas y analíticas que se pueden ver en la tabla 1. El 25% ha sido diagnosticado durante su ingreso en hematología, el 25% en enfermedades sistémicas, el 18.8% en UCI, el 18.8% en infecciosas y el 12.5% en medicina interna. Respecto a las causas desencadenantes, ha habido 20 ingresos por SHF en los 16 pacientes, 55% por infecciones, 15% onco-hematológicas, 10% autoinmunes y 20% desconocidas (figura 1). La causa más frecuente ha sido la leishmaniasis, 5 casos (25%), siendo la PCR positiva en el 100%, el antígeno en orina en el 20% y la visualización en médula en el 40%. En el análisis multivariante, los niveles más bajos de triglicéridos se han relacionado con la leishmaniasis como desencadenante (p=0.01). En el 62.5% se observaron fenómenos de hemofagocitosis, en médula ósea en 9 pacientes, en bazo en 3 y biop-

sia de SNC en 1. Aplicando el HSCORE retrospectivamente obtuvimos una media de 252 puntos (202-317) con una probabilidad media de 97.2% (89.4%-99.9%), sin pérdida de sensibilidad. El 100% ha sido tratado con corticoides, el 66.6% con inmunoglobulinas, el 26.7% con inmunosupresores tipo ciclosporina o micofenolato, el 26.7% con esquemas con etoposido, el 13.3% con tocilizumab y el 6.7% con TPH. Como complicaciones destacan el fracaso renal agudo (46.7%), el hepático (33.3%), neurológicas (20%), CID (26.6%) y distrés respiratorio (26.6%), con un 53.3% de estancia en UCI y una mortalidad del 31.25%, relacionándose la mortalidad con el distrés respiratorio ( $p=0.001$ ) y cifras de bilirrubina ( $p=0.08$ ).

FIGURA 1: CAUSAS DESENCADENANTES

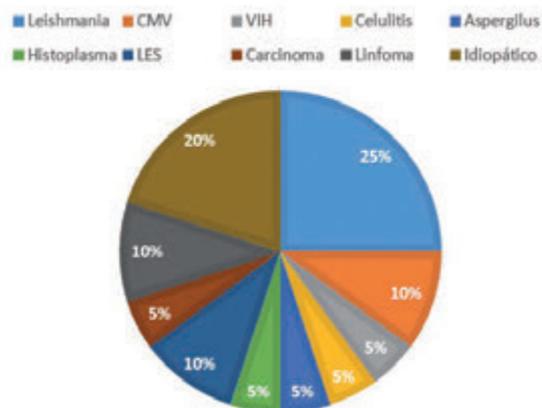


Figura 1.

Tabla 1. Características clínico-analíticas a la presentación (media).

Tabla 1: Características clínico-analíticas a la presentación (media)	
Sexo masculino	56.2%
Edad (años)	48
Inmunodepresión conocida	50%
Esplenomegalia, hepatomegalia y adenopatías	100%, 66.7% y 26.7%
Temperatura	39.2° C
Hemoglobina, leucocitos y plaquetas	7.9 g/dl, $2462 \times 10^3/l$ y $42333 \times 10^3/l$
Ferritina, triglicéridos y fibrinógeno	8075 ng/ml, 434 mg/dl y 156.7 mg/dl
PCR, LDH y haptoglobina	150 mg/L, 1061 UI/l y 59 mg/100mL
GPT, GOT y bilirrubina total	126 UI/l, 159 UI/l y 5.4 mg/dl
Días desde la clínica hasta diagnóstico	33

**Conclusiones:** La causa desencadenante más frecuente en nuestra serie son las infecciones, y dentro de ellas la leishmaniasis, siendo necesaria la búsqueda directa por PCR en todo SHF. No es necesario la visualización de fenómenos de hemofagocitosis para realizar el diagnóstico de SHF. El HSCORE parece una herramienta muy útil en el diagnóstico. La alteración de la función renal y hepática, la inmunodepresión, los niveles altos de LDH y la haptoglobina tendente a la baja pueden ser datos que apoyen el diagnóstico. La elevada tasa de complicaciones observadas en nuestra serie sugiere la necesidad de un diagnóstico precoz y un manejo multidisciplinar de esta patología.

### PC-263

#### CORRELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD ÓSEA Y GENOTIPO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1. DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD DE GAUCHER

Andrade Campos M.<sup>1</sup>, Valero E.<sup>2</sup>, Roca Espiau M.<sup>3</sup>, Giraldo P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Investigación Sanitaria Aragón, <sup>2</sup>Hospital Universitario Lozano Blesa, <sup>3</sup>FEETEG, <sup>4</sup>IIS Aragón. CIBERER

La afectación ósea en la enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG) es la causa más frecuente de limitación funcional, discapacidad y peor calidad de vida en los pacientes. Las lesiones intraóseas son de origen vascular por obstrucción y/o por hemorragia local y las secuelas de esta complicación una vez establecidas son irreversibles. Los mecanismos íntimos que inducen estas complicaciones son parcialmente conocidos y los factores de riesgo no están bien establecidos. Se ha especulado sobre la relación entre el tipo de defecto genético y la gravedad de la enfermedad sin en-

contrar una correlación exacta. Las mutaciones más frecuentes en el gen de la GBA en población española son de cambio de sentido (c.1226A >G (N370S) y c.1448T >C (L444P), siendo el genotipo más frecuente el heterocigoto N370S/L444P. Sin embargo se encuentran otro tipo de mutaciones (splicing, mutaciones de parada, deleciones, inserciones, recombinaciones) que inducen menor actividad enzimática residual y en consecuencia mayor velocidad de almacenamiento y más intensidad en los síntomas. Recientemente hemos analizado en 131 pacientes españoles con EG los datos obtenidos en nuestra unidad en la evaluación de la enfermedad ósea por resonancia magnética (RM) cuantificada mediante los S-MRI y BMB scores así como la densidad mineral ósea por ultrasonidos. Aquí presentamos un subestudio de 85 pacientes heterocigotos para N370S comparando la enfermedad ósea con sus características genéticas. Los pacientes se clasificaron en grupos en relación al genotipo A: N370S/L444P (34), B: N370S en heterocigosidad con otras mutaciones missense (34) y C: N370S con otros tipos de mutación (17). La edad media al diagnóstico fue similar en A: 30.85(6-68) >30 años: 19 (55.88%) y C: 28.52 (4-56) >30 años: 8(47%) y significativamente menor en B: 18.32 (3-60); >30 años: 10(29.41%)( $p=0.01$ ) La proporción V/F era equilibrada en A (F: 52,9%) mientras que había predominio de mujeres en el grupo C (64,72%) y de varones en el B (64,70%). La proporción de pacientes esplenectomizados en los grupos A y B era similar (32,3%), mientras que en C era significativamente superior (52,9%) ( $p=0,01$ ). Los pacientes de A y B presentaron un S-MRI y BMB de afectación ósea similar 11,2/7,32 mientras que C mostraba un score superior 14,3/8,23 ( $p:0.01$ ) y mayor incidencia de osteopenia y osteoporosis. Solamente mostraban infiltración de médula ósea sin complicaciones un 17% de los pacientes del grupo C frente al 50% del grupo A y 20% en el B. La media en la concentración de los biomarcadores (actividad quitotriosidasa y CCL18/PARC) era similar entre los tres grupos. En conclusión los pacientes con EG1 heterocigotos para N370S con mutaciones complejas presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones óseas de tipo vascular como osteonecrosis, infartos y desmineralización ósea, aunque es el grupo con mayor% de esplenectomizados y puede ser este un factor de riesgo. Es importante tener presente estas características genéticas para establecer como recomendaciones el insistir en la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz en este subtipo de pacientes así como evitar la esplenectomía y realizar seguimiento según protocolo establecido mediante RM /DEXA anuales. Los biomarcadores de la enfermedad no establecen diferencias entre los grupos de riesgo.

### PC-264

#### POSACONAZOL (POS) EN EL TRATAMIENTO DE RESCATE DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN PACIENTES REFRACTARIOS

Yuste P.<sup>1</sup>, Sung A.H.<sup>2</sup>, Bourhis F.<sup>3</sup>, Hirst A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>MSD España, <sup>2</sup>Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA, <sup>3</sup>Mapi group, Real World Strategy & Analytics, Nanterre, France, <sup>4</sup>Mapi group, Real World Strategy & Analytics, London, UK

**Introducción:** La aspergilosis invasiva (AI) se ha convertido en las tres últimas décadas en causa principal de morbilidad y mortalidad, con especial dificultad para encontrar tratamientos que garanticen el éxito clínico en pacientes con AI refractaria (AIr). La población en riesgo de sufrir AI ha aumentado debido a avances en quimioterapia, trasplantes y también al uso creciente de inmunosupresores. Este estudio tiene como objetivo identificar valores estimados de la eficacia, coste y utilidad de los tratamientos de rescate para AI, con el objetivo de evaluar los resultados obtenidos en AIr mediante la utilización de un modelo estadístico.

**Métodos:** Para el desarrollo de un modelo de coste-efectividad se realizó una revisión sistemática de los estudios disponibles en MEDLINE, escritos en lengua inglesa y que trataran sobre pacientes refractarios a antifúngicos de primera línea. Los estudios potencialmente relevantes fueron filtrados mediante criterios de elegibilidad definidos. Se desarrolló un modelo semi-Markov de coste-efectividad para evaluar los beneficios potenciales de POS en el tratamiento de rescate de la AI. El modelo consta de dos estados de salud: vivo y muerto; en el estado vivo el paciente podría estar, o bien recibiendo tratamiento, o bien presentar curación clínica. Se consideraron los valores de esperanza de vida proporcionados por el sistema nacional de salud de Reino Unido (NHS). Los comparadores de POS se eligieron en base a las recomendaciones de la guías ECI-5 e incluyen amfotericina-B liposomal (AmL), voriconazol (VOR) (si no se utilizó en primera línea) y caspofungina (CAS). El

modelo de eficacia se basó en supervivencia total y en las tasas de éxito de los tratamientos descritas en la literatura. De acuerdo a la bibliografía, se asignaron utilidades de 0.500 a pacientes recibiendo tratamiento, y de 0.605 a pacientes con éxito de tratamiento. Los valores de costes se obtuvieron del formulario nacional británico y de los costes de referencia del NHS, se incluyó medicación, manejo de acontecimientos relacionados con AI y hospitalización. La eficacia del tratamiento fue valorada en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y años de vida totales (AT), y el impacto económico se evaluó utilizando la relación de coste-efectividad incremental (RCEI). Las imprecisiones de los parámetros del modelo se analizaron mediante análisis de sensibilidad univariante.

**Resultados:** El análisis sistemático identificó 1024 estudios. Tras el filtrado, tan solo 14 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron utilizados en el modelo. POS fue estrategia dominante (ahorro de costes y mayor eficacia) frente a AmL y VOR. POS fue estrategia coste-efectiva frente a CAS para valores de RCEI de £5,638 por AVAC y £3,092 por AVT.

**Conclusiones:** Son necesarios más estudios para determinar el impacto clínico y económico de los tratamientos para AIr. Teniendo en cuenta la información disponible y los resultados obtenidos del modelo, POS sería coste-efectivo o incluso podría ahorrar costes en el tratamiento de rescate de AIr.

**PC-265**

**CONSULTAS AL HEMATÓLOGO DE GUARDIA: ANÁLISIS DE LA DEMANDA DE ACTUACIÓN**

Raposo Puglia J.Á., Ordóñez Vahi S., Verdugo Cabeza de Vaca M.V., Salamanca Cuenca A., Blázquez Goñi C., Domínguez Acosta L.

Hospital Universitario Jerez de la Frontera

**Introducción:** Hematología y Hemoterapia es una especialidad médica diagnóstica con capacidad terapéutica que ejerce de apoyo al resto de servicios intra y extra hospitalarios. Las consultas al hematólogo de guardia son frecuentes por parte de otras especialidades e incluso dentro de la propia unidad, y el nivel de dificultad abarca desde consultas sencillas a otras muy complejas en las que la celeridad en la respuesta puede condicionar la vida del paciente, más aún en aquellos centros que realizan trasplante alogénico.

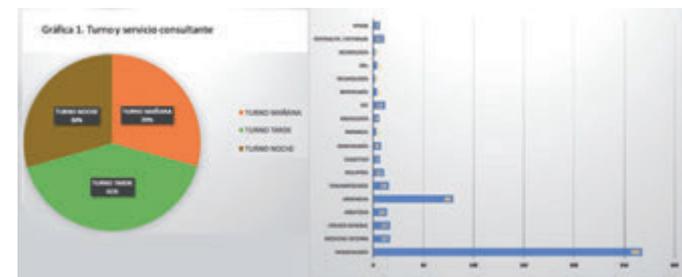


Figura 1.

**Métodos:** Estudio prospectivo comprendido entre el 13/10/16 y el 14/3/17 que pretende analizar las características de las consultas al hematólogo de guardia, con presencia física, en una Unidad con años de experiencia en trasplante, y con el fin de mejorar la formación, así como plantear la reestructuración del programa rotacional de los residentes en función de los datos obtenidos. Se registraron las consultas tanto telefónicas como presenciales al hematólogo durante 23 guardias que representaron todos los días de la semana en al menos 2 ocasiones. Se empleó una plantilla en papel donde anotar inmediatamente el asunto para proceder con posterioridad a su codificación informática. Se anotaron la fecha, la persona que realizaba el registro, el turno (Mañana, Tarde y Noche), el servicio consultante, la sección, la categoría profesional y el tipo de demanda.

**Resultados:** Se registraron un total de 489 consultas. Promedio 21,26 consultas/guardia, mediana: 20 [12-37]. Los promedios de demanda asistencial fueron 20,73 para el cómputo de lunes a jueves y 22,25 para viernes-sábados-domingos y festivos. El porcentaje de consultas por turnos, procediendo de manera mayoritaria del propio servicio de Hematología, se reflejan en el gráfico, siendo la sección de planta de hospitalización la más demandante (144 consultas), seguido del Servicio de Urgencias ge-

nerales. El motivo general de requerimientos y el perfil del consultante se detallan en las gráficas, destacando el peso de la hemostasia en su conjunto (123 consultas) suponiendo el 25,15%. Causas de valoración del paciente en hematología en Figura 3.



Figura 2.

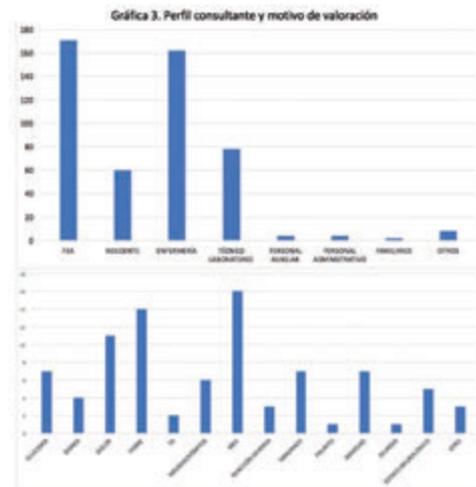


Figura 3.

**Conclusiones:** Se confirma la creencia generalizada de que la mayoría de consultas versan en torno a aspectos relacionados con la hemostasia. Vemos conveniente incrementar la oferta formativa interdisciplinaria en dicha materia. Podría ser necesario un reajuste en las rotaciones del residente para el afrontamiento adecuado de las consultas. La demanda asistencial de la planta de hospitalización en hematología refleja la complejidad de los pacientes tratados. El número de consultas pone de manifiesto la necesidad de guardias con presencia física.

**PC-266**

**MANEJO DE SÍNTOMAS DE LAS BIOPSIAS DE MÉDULA: ANÁLISIS DE USO DE ENTONOX**

Botella García C., Martínez Geijo C., Ruiz Gómez F., Page Herraiz I., Piris Villaespesa M., Vallés Carbonera A., Villarubia Espinosa J., López Jiménez J.

Hospital Ramon y Cajal

**Introducción:** La punción medular es un procedimiento básico en hematología, viéndose la mayoría de los pacientes sometidos a múltiples punciones. Por ello, disminuir el impacto de la prueba es una parte fundamental del cuidado de los pacientes hematológicos. Se han descrito variados abordajes: anestesia local, analgésicos, ansiolíticos, sedación consciente y sedación profunda. En nuestro centro hemos instaurado la sedación consciente con Entonox, basándonos en sus datos de seguridad y eficacia en control de dolor y ansiedad. Además, su uso no requiere presencia de anestesista ni preparación previa.

**Métodos:** Estudio de cohortes, observacional y prospectivo. Se seleccionó una muestra consecutiva de 48 pacientes que requirieron aspirado o biopsia de marzo a mayo de 2017. El grupo control (20) fueron aquellos que se realizaron punción antes de la disponibilidad de entonox. En ellos se usó exclusivamente anestesia local (Mepivacaína 2%). En el grupo de tratamiento (28) se administró además, gas comercial inhalado (NO y O2 al 50%) desde 2 minutos antes hasta la finalización de la prueba. Características de pacientes tabla 1. Se midió dolor mediante la escala va-

lidada NRS (Numeric Rating Scale), ansiedad mediante escala STAI, se elaboró una encuesta de satisfacción a rellenar por el paciente. Se recogió la duración, grado de sedación (escala RAMSAY) y los efectos adversos. El manejo estadístico de los datos se realizó mediante el software Stata12.0.

**Resultados:** Se realizaron un total de 48 punciones, recibiendo 28 de ellas sedación con entonox. La duración media del procedimiento fue 16.1 minutos, con un aumento de 3 min en los pacientes sedados (14.6 vs 17.5 min). La tolerabilidad fue excelente con tan solo 4 reacciones adversas leves: 2 casos de mareo, 1 de náuseas y uno de desaturación al 90%, todos resueltos completamente en menos de 3 minutos tras retirada de entonox. La profundidad de la sedación fue en un 76% de puntuación de 2 (paciente consciente y tranquilo) y en ninguno hubo pérdida de conciencia (RAMSAY >4). Fue evaluada como adecuada por un 85.2% de los pacientes y la mayoría manifestaron su deseo de repetir sedación en caso de nuevo procedimiento (85.2%). En cuanto a la satisfacción de los profesionales (médicos y enfermeros) excedió el 95%. La escala de dolor NRS no mostró diferencia significativa en las medias de dolor percibido (4.9 vs 4.2), sin embargo el análisis por subgrupos mostró mejoría del dolor cuando se administró sedación en las punciones con aguja gruesa (biopsia) 6.5 vs 5, pendiente de confirmar significación en una muestra mayor. Se observó una relación entre rasgo ansioso y dolor, lo que nos indica que un manejo conjunto dirigido a manejar ambos síntomas es la estrategia idónea. En cuanto a la ansiedad percibida tras el procedimiento en ambos grupos fue leve (15).

**Tabla 1. Descripción de población.**

	TOTAL (n=48)	NO SEDACIÓN (n=20)	SI SEDACIÓN (N=28)
<b>SEXO – n(%)</b>			
- Hombre	20 (41.7)	12 (60)	8 (28.6)
- Mujer	28 (58.3)	8 (40)	20 (71.4)
<b>EDAD- años</b>			
- Media	53.1	52.9	53.2
- Rango	(18-87)	(23-69)	(18-87)
<b>TIPO MUESTRA- n(%)</b>			
- Aspirado	22 (48.9)	10 (55.6)	12 (44.4)
- Biopsia	23 (51.1)	8 (44.4)	15 (55.6)
<b>PATOLOGIA – n(%)</b>			
- Leucemia / SMD	- 23 (47.9)	- 9 (45)	- 14 (50.0)
- LNH	- 7 (14.6)	- 3 (15)	- 4 (14.3)
- GMSI / MM	- 10 (20.8)	- 7 (35)	- 3 (10.7)
- SMPc	- 6 (12.5)	- 1 (5)	- 5 (17.9)
- Otros (neo)	- 2 (4.2)	- 0 (0)	- 2 (7.1)
<b>BAMO/AMO PREVIAS- n(%)</b>			
- NO	19 (39.6)	9 (45)	10 (35.7)
- SI	29 (60.4)	11 (55)	18 (64.3)

**Conclusiones:** El manejo de síntomas asociados a procedimientos diagnósticos es un pilar clave del cuidado de nuestros pacientes. La estrategia de sedación cociente con entonox resulta fácil, segura y satisfactoria. Este estudio de los primeros datos de nuestra experiencia abre el camino a un análisis más profundo tras consolidar este abordaje novedoso del cuidado de síntomas.

## PC-267

### LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA ADQUIRIDA ASOCIADA A LEISHMANIASIS VISCERAL

Cabrera Ruiz FJ, Revelles Peñas M., Campos Garrigues A.

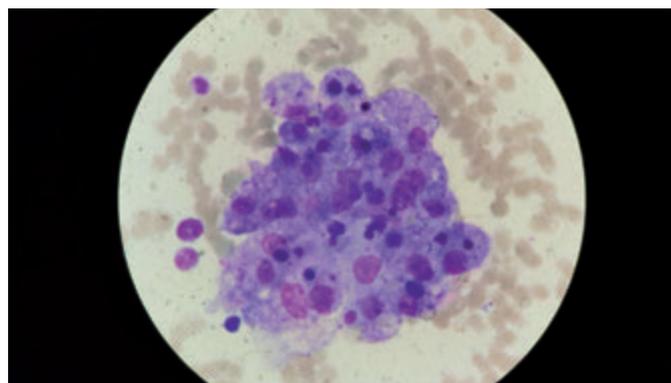
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

**Introducción:** La linfocitosis hemofagocítica adquirida, es una entidad poco frecuente en la que se produce una activación inmune patológica excesiva asociada a un cuadro reactivo. El diagnóstico puede establecerse mediante el cumplimiento de 5 de los siguientes 8 criterios: 1. Fiebre; 2. esplenomegalia; 3. citopenias (Hemoglobina <9mg/dL, plaquetas <100.000/l, neutrófilos <1000/l), 4. hipertrigliceridemia (triglicéridos >265mg/dl en ayuno) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno <1,5g/l); 5. hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo; 6. niveles bajos o ausencia de células NK; 7. ferritina >500 microg/l; 8. CD25 soluble >2400 U/ml.

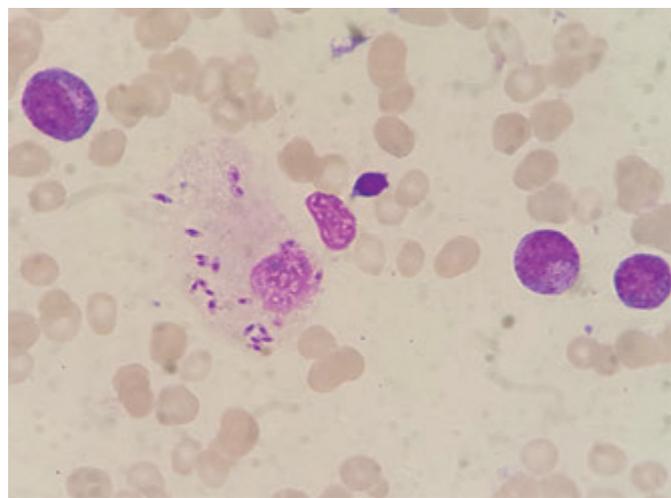
**Objetivos:** Presentar un caso poco frecuente, con imágenes de microscopía óptica llamativas, y destacar que no siempre es objetivable la hemofagocitosis en médula ósea.

**Métodos:** Varón de 45 años con antecedentes de Linfoma no Hodgkin (LNH) linfoblástico de alto grado (en 1991, en remisión completa) y Síndrome antifosfolípido primario (con episodios trombóticos y hemorrá-

gicos, en tratamiento con corticoides, azatioprina y rituximab) que ingresa en Medicina Interna (MI) por deterioro general y fiebre de varios días de evolución, sin foco aparente, con aumento de esplenomegalia ya conocida y pancitopenia (Hb 11.9mg/dL, Pla. 35.000/l, Neutrófilos 1.400/l). Ante estos hallazgos MI plantea como hipótesis diagnósticas: efecto secundario de rituximab +/- cuadro infeccioso asociado y recidiva del LNH y contactan con Hematología para aspirado-biopsia de médula ósea: sin alteraciones en la relación celularidad/grasa, con representación, distribución y maduración normal de las tres series hematopoyéticas, sin infiltración linfomatosa ni detección de microorganismos. Ausencia de clonalidad, disminución del porcentaje de linfocitos B (en probable relación con tratamiento activo con rituximab) y cociente CD4/CD8 invertido mediante citometría de flujo. En los días siguientes persiste la fiebre, a pesar de tratamiento empírico antiinfeccioso, empeora la pancitopenia, precisando transfusiones, y los parámetros analíticos: Cr 1.64, GOT 438, LDH 2662, triglicéridos 491mg/dl y ferritina 608864 ng/ml. Ante el cumplimiento de 5 de los criterios diagnósticos establecidos por la International Histiocyte Society para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica, se establece esta entidad como causa del cuadro que sufre el paciente, y se propone la realización de un nuevo aspirado de médula ósea previo al inicio del tratamiento. En esta ocasión, se observan al microscopio óptico abundantes macrófagos de gran tamaño fagocitando células del sistema hematopoyético y presencia de parásitos compatibles con Leishmania, reforzándose el diagnóstico establecido y objetivándose el proceso etiológico asociado. Posteriormente, se recibieron resultados de centros externos: PET-TAC con intensa captación metabólica a nivel hepatoesplénico y en médula ósea, y PCR de leishmania positiva.



**Figura 1.**



**Figura 2.**

**Conclusiones:** La hemofagocitosis en médula ósea rara vez se presenta en los casos secundarios y puede no observarse hasta muy avanzada la enfermedad. Por lo tanto la repetición del aspirado puede ayudarnos a confirmar el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica. Uno de los

aspectos más importantes es su detección lo más precoz posible, por lo que hay que mantener un alto grado de sospecha.

**PC-268**  
**IMPLEMENTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN REDUCIDO A UN PACIENTE HEMATOLÓGICO CON HIPERSENSIBILIDAD A BRENTUXIMAB VEDOTIN**

Gil Sierra M.D.<sup>1</sup>, Navas Arauz E.<sup>1</sup>, Martínez Díaz C.<sup>1</sup>, Garrido Ruiz R.<sup>1</sup>, Sánchez Ramirez M.<sup>1</sup>, Alba García P.<sup>1</sup>, Blanco Sánchez G.<sup>2</sup>, García de Paredes Esteban J.C.<sup>1</sup>, Camean Castillo M.<sup>1</sup>, Briceño Casado M.P.<sup>1</sup>, Lopez Vallejo J.F.<sup>1</sup>, Alegre del Rey E.J.<sup>1</sup>, Ríos Sanchez E.<sup>1</sup>, Díaz Navarro J.<sup>1</sup>, Borrero Rubio J.M.<sup>1</sup>, Paz Coll A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Puerto Real, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Puerta del Mar

**Introducción:** Los anticuerpos monoclonales pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad cuyo manejo dependerá de la gravedad de los síntomas de los episodios infusionales, beneficio del tratamiento y alternativas terapéuticas. El protocolo de desensibilización se presenta como opción para evitar la pérdida de líneas de tratamiento. El objetivo del estudio es describir la repercusión clínica de la administración de protocolos de desensibilización con brentuximab vedotin (BV), especialmente un protocolo de desensibilización reducido (PDred), a un paciente con reacción de hipersensibilidad al fármaco tras recaída a líneas previas.

**PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN DE 17 PASOS**

RECONSTITUCIÓN DEL VIAL: Reconstituir el vial de Brentuximab 30 mg con 30.0 mL de Agua Para Inyección (API), quedando una concentración de 1 mg/mL.

SOLUCIÓN A: 1.0 mg en 20.0 mL (0.0500 mg/mL) → Preparación: Coger 0.04 mL del vial puro y añadir agua fisiológica s.s.p. 20.0 mL.

SOLUCIÓN B: 1.0 mg en 20.0 mL (0.0500 mg/mL) → Preparación: Coger 0.24 mL del vial puro y añadir agua fisiológica s.s.p. 20.0 mL.

SOLUCIÓN C: 1.0 mg en 20.0 mL (0.0500 mg/mL) → Preparación: Coger 0.24 mL del vial puro y añadir agua fisiológica s.s.p. 20.0 mL.

SOLUCIÓN D: 1.0 mg en 20.0 mL (0.0500 mg/mL) → Preparación: Coger 0.24 mL del vial puro y añadir agua fisiológica s.s.p. 20.0 mL.

PASO	SOLUCIÓN	VOLUMEN (mL)	Tiempo (min)	VOLUMEN (mL)	DOSIS (mg)	DENSIDAD (mg/mL)
1	A	2.5	15	0.425	0.001	0.0001
2	A	5	15	0.75	0.002	0.0002
3	A	10	15	1.5	0.003	0.0003
4	A	20	15	3	0.006	0.0006
[PARAR EL RESTO DE SOLUCIONES A SOBREVIVIR]						
5	B	2.5	15	0.425	0.001	0.0001
6	B	5	15	0.75	0.002	0.0002
7	B	10	15	1.5	0.003	0.0003
8	B	20	15	3	0.006	0.0006
[PARAR EL RESTO DE SOLUCIONES A SOBREVIVIR]						
9	C	5	15	0.75	0.002	0.0002
10	C	10	15	1.5	0.003	0.0003
11	C	20	15	3	0.006	0.0006
12	C	40	15	6	0.012	0.0012
[PARAR EL RESTO DE SOLUCIONES A SOBREVIVIR]						
13	D	10	15	1.5	0.003	0.0003
14	D	20	15	3	0.006	0.0006
15	D	40	15	6	0.012	0.0012
16	D	80	15	12	0.024	0.0024
17	D	160	15	24	0.048	0.0048
[PARAR EL RESTO DE SOLUCIONES A SOBREVIVIR]						

Tiempo total de administración: 6 horas y 45 minutos

Figura 1.

**PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN REDUCIDO (PDred)**

RECONSTITUCIÓN DEL VIAL: Reconstituir el vial de Brentuximab 30 mg con 30.0 mL de Agua Para Inyección (API), quedando una concentración de 1 mg/mL. Se usará un volumen de 10 mL de solución A y un volumen de 10 mL de solución B.

SOLUCIÓN A: 1.0 mg en 20.0 mL (0.0500 mg/mL) → Preparación: Coger 0.24 mL del vial puro y añadir agua fisiológica s.s.p. 20.0 mL.

SOLUCIÓN B: 1.0 mg en 20.0 mL (0.0500 mg/mL) → Preparación: Coger 0.24 mL del vial puro y añadir agua fisiológica s.s.p. 20.0 mL.

SOLUCIÓN C: 1.0 mg en 20.0 mL (0.0500 mg/mL) → Preparación: Coger 0.24 mL del vial puro y añadir agua fisiológica s.s.p. 20.0 mL.

PASO	SOLUCIÓN	VOLUMEN (mL)	Tiempo (min)	VOLUMEN (mL)	DOSIS (mg)	DENSIDAD (mg/mL)
1	A	5	15	0.75	0.001	0.0001
2	A	10	15	1.5	0.002	0.0002
3	A	10	15	1.5	0.002	0.0002
4	B	10	15	1.5	0.002	0.0002
5	B	10	15	1.5	0.002	0.0002
6	C	10	15	1.5	0.002	0.0002
7	C	10	15	1.5	0.002	0.0002
8	C	10	15	1.5	0.002	0.0002

Tiempo total de administración: 4 horas y 35 minutos

Figura 2.

**Métodos:** Paciente de 49 años diagnosticado en 09/2011 de linfoma de Hodgkin CD30+ tipo esclerosis nodular estadio IIA sin datos de mal pronóstico. Recibió 6 ciclos de ABVD con respuesta completa por PET al final de tratamiento. Presentó recaída en 01/2013, siendo tratado con 4 ciclos de ESHAP con respuesta parcial y administrándose 3 ciclos de BV a 70mg/m<sup>2</sup> c/21 días, previa consolidación con trasplante autólogo en 01/2014. Tras recaída en 02/2016, se inició GEMOX suspendiendo oxaliplatino por neurotoxicidad en 1º ciclo y administrando 5 dosis de gemcitabina en monoterapia semanal sin respuesta. Se reinició tratamiento con BV con intención de derivar al paciente a trasplante haploidéntico, produciéndose hipersensibilidad en 3º ciclo con disnea, opresión torácica

y síncope. Se realizó *prick test* y test intradérmico de sensibilidad a BV con resultado positivo, solicitándose desensibilización a BV.

**Resultados:** El Servicio de Farmacia (SF) elaboró un protocolo de desensibilización de 17 pasos dividiendo la dosis en 4 soluciones de concentración progresiva, administradas a velocidad creciente hasta 80 ml/h y de 6:45 horas. El paciente recibió 3 ciclos de este esquema con buena tolerancia. Se valoró la administración en menor tiempo y SF elaboró PDred de 8 pasos con distribución de dosis en 3 soluciones de concentración progresiva, igual velocidad de infusión máxima que el protocolo de sensibilización anterior y de 4:35 horas. En ambas desensibilizaciones se empleó pre y post-medicación: paracetamol, metilprednisolona y dexclorfeniramina. El paciente fue tratado 9 meses con BV, recibió 5 ciclos de PDred sin reacciones infusionales y se derivó a trasplante haploidéntico.

**Conclusiones:** Esta metodología ha logrado preservar una línea de tratamiento eficaz, permitiendo derivar al paciente a trasplante haploidéntico. PDred tiene menor duración que los protocolos de desensibilización descritos anteriormente, mejorando la comodidad del paciente y optimización hospitalaria sin afectar a la seguridad.

**PC-269**  
**SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: UNA COMPLICACIÓN INFRADIAGNOSTICADA EN LAS NEOPLASIAS DE ESTIRPE MONOCÍTICA**

Fernández Maqueda C.T., Lerma Verdejo A., Forés Cachón R., Pérez de Camino B., Llorente González L., Losa Maroto A., De Miguel Jiménez C., De Laiglesia L.A., Martínez Muñoz M.E., Romera Martínez I., Alarcón Tomás A., Naya Errea D., Corbacho C., Ojeda E., Bautista Carrascosa G., Duarte Palomino R., Cabrera Marín J.R.  
 Hospital Puerta de Hierro

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SHF) es una afección poco frecuente inducida por una desregulación inmune. Se produce la afectación de varios órganos dianas como consecuencia de una respuesta hiperinflamatoria debida a la activación descontrolada del sistema macrófágico y de linfocitos T. La forma secundaria típicamente aparece en pacientes con infección grave o asociado a neoplasias. En los últimos años se ha visto que pacientes con neoplasias mieloides agudas pueden desarrollar este fenómeno tras altas dosis de quimioterapia, debido a la alteración de su sistema inmunológico o al alto riesgo de infecciones muy graves. Presentamos cuatro casos de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que desarrollan un SHF durante el ciclo de inducción.

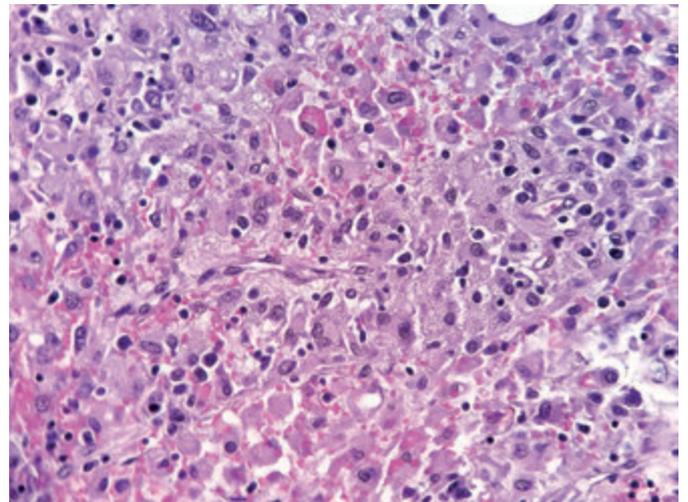


Figura 1.

**Material y Métodos:** Se trata de cuatro pacientes varones diagnosticados de LMA de estirpe monocítica (1 de novo, 2 de ellos con LMMC previa y el cuarto con LMA en recidiva tras trasplante de progenitores hematopoyéticos). Dos de ellos recibieron tratamiento de inducción según esquema MEC (Mitoxantrone, Etopósido, Citarabina) y otros dos recibieron tratamiento según esquema convencional IA 3/7 (Idarrubicina, Citarabina). Aproximadamente hacia el día +14 de la inducción todos los pacientes presentaron fiebre alta (39°C) sin aislamientos microbiológicos, importante afectación del perfil hepático (colestasis sin citolisis),

coagulopatía de consumo e hipofibrinogenemia. Tres de ellos además presentaron hiperferritinemia, LDH > 1000 UI e hipertrigliceridemia. A todos se les realizó aspirado de médula ósea documentándose en tres de los cuatro pacientes la presencia de hemofagocitosis. El paciente sin hemofagocitosis presentaba una médula aplásica sin blastos; se inició tratamiento empírico con corticoides a pesar de lo cual presentó deterioro progresivo de la función hepática falleciendo a los pocos días (cifras máximas de Br de 36 mg/dl). En la necropsia se documentó importante hemofagocitosis en hígado, bazo y pulmones. En el resto de pacientes se inició tratamiento según protocolo HLH 2004 ajustado individualmente según tolerancia y toxicidad. Dos de estos pacientes fallecieron finalmente, uno de ellos respondió al tratamiento inmunosupresor y al etopósido consiguiendo respuesta y recuperación hematológica. Actualmente de alta en tratamiento ambulatorio con Azacitidina.

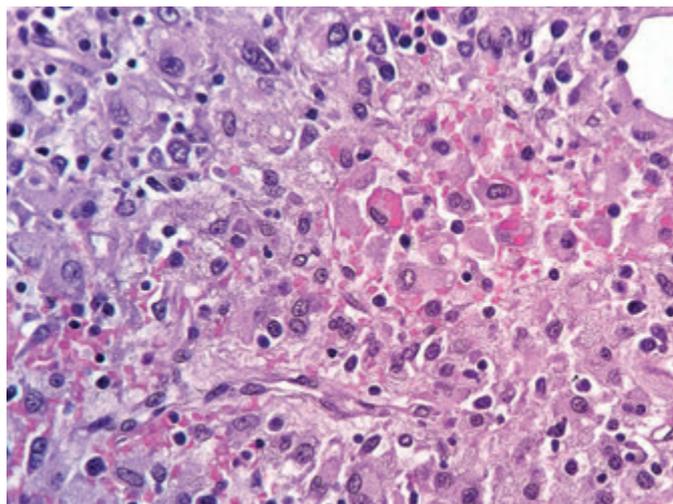


Figura 2.

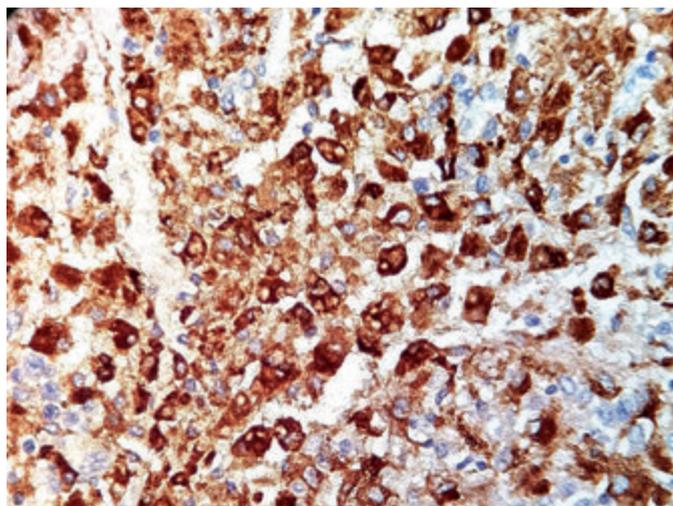


Figura 3.

**Conclusiones:** El desarrollo de un SHF en el tratamiento de una LMA debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial de los cuadros febriles. En nuestra experiencia es más frecuente en leucemias de estirpe monocítica, cursa con importante disfunción hepática, sucede durante el ciclo de inducción y tiene una elevada mortalidad.

#### PC-270

#### ANÁLISIS DE COMPLICACIONES RELACIONADAS CON CATETERES CENTRALES DE INSERCIÓN PERIFÉRICA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Benítez Hidalgo O., Díaz Aizpún C.L., Márquez Gómez I., Barrios García M., Cuesta Casas M.A., Heiniger Mazo A.I.

Hospital Regional Universitario de Málaga

**Introducción:** Los catéteres centrales de inserción periférica (PICC) son un dispositivo ampliamente utilizado en pacientes hematológicos, dados los tratamientos a lo largo de su enfermedad. El PICC es considerado una vía de acceso venoso segura con menores tasas de complicaciones si se compara con los catéteres de inserción por procedimiento quirúrgico. Sin embargo, el uso de estos catéteres puede aumentar el riesgo de infecciones y trombosis, además de aquellas complicaciones propias del dispositivo.

**Objetivos:** Analizar la incidencia de complicaciones relacionadas con el uso de PICC en pacientes hematológicos.

Tabla 1.

Características	Número	Porcentaje
Edad, años		
Media	50	
Rango	16-83	
Sexo		
Masculino	48	67.6
Femenino	23	32.4
Patología de base		
Linfoma	37	52.1
Leucemia	25	35.2
Mieloma	6	8.5
Otros	3	4.2
Sometidos a TPH		
No TPH	38	53.5
TPH	33	46.5
-autoTPH	13	39.4
-aloTPH	20	60.6

**Material y Método:** Estudio descriptivo de corte transversal en el que se recogen todos los PICCs canalizados en el año 2016 en pacientes hematológicos. Todos los PICCs fueron canalizados por la misma persona con la misma metodología para evitar sesgos.

Tabla 2.

Causa de retirada	N (Porcentaje)	Días de permanencia Media, Mediana, (rango)	Días desde complicación hasta retirada Media (rango)
Fin de uso	35 (49.3)	59, 30, (3-170)	
Infección	22 (31)	39, 26, (8-174)	3.68 (1-10)
Salida accidental, rotura, fuga	5 (7)	46, 30, (1-132)	1 (1-1)
Oclusión	6 (8.5)	57, 22, (5-188)	3 (1-5)
Trombosis	3 (4.1)	26, 33, (6-41)	5.67 (1-15)
Total	71 (100)	48.5	4.2 (1-20)

**Resultados:** Entre Febrero y Diciembre de 2016 se canalizaron 71 PICCs en pacientes hematológicos que presentan las características que se describen en la tabla 1. La media de permanencia del dispositivo PICC fue de 48.5 días, con una mediana de 29.5. Un 25% de los dispositivos insertados permanecieron menos de 15 días y otro 25% permaneció al menos 64 días. En la tabla 2 se describen las causas de retirada, la media de tiempo de permanencia del PICC según la misma y la media de días entre la aparición de la complicación y la retirada del dispositivo. En ningún caso pudo atribuirse el éxito a la aparición de estas complicaciones. De los 71 PICCs canalizados, en 38 de ellos se realizaron hemocultivos (53.5%), de los cuales 17 (44.7%) fueron positivos. Únicamente se describen 3 casos de Bacteriemia relacionada con catéter (BRC) lo que supone un 7.9% del total de hemocultivos extraídos y el 4.2% del total de PICC canalizados. En los 17 hemocultivos positivos se identificó en 11 casos (64.3%) gérmenes Gram positivos y en 6 casos Gram negativos (35.7%). En 24 episodios se administró antibioterapia por pico febril, siendo en el 58% de amplio espectro, 25% cobertura para Gram positivo y en 17% asociaciones de antibióticos. De aquellos retirados por causa infecciosa un 50% había recibido antibioterapia previa. Se han eviden-

ciado procesos tromboticos relacionados en 3 ocasiones (4.1%), que ha obligado a su retirada.

**Conclusiones:** 1- Los PICCs son dispositivos de amplio uso en pacientes hematológicos, con una duración media de permanencia canalizado de 59 días. 2- La principal complicación es la infecciosa, siendo la etiología por Gram positivos principalmente. Es importante realizar un rápido diagnóstico y proceder a su retirada precoz para evitar bacteriemias relacionadas, con la consecuente morbimortalidad. 3- En nuestra serie la incidencia de trombosis es similar a lo descrito en la literatura. Esta baja incidencia esta probablemente relacionada con la forma de inserción, guiada ecográficamente, minimizándose así el daño endotelial. 4- Los datos extraídos nos permiten concluir que el uso de PICCs puede ser considerado como una alternativa a los catéteres convencionales.

**PC-271**

**EFFECTOS CITOMORFOLÓGICOS DEL DARATUMUMAB EN MÉDULA ÓSEA**

García Sánchez C., Martín Clavero E., Bienert García Á., Lorza Gil L., Martínez López J.

Hospital 12 de Octubre

**Introducción:** Daratumumab (D) es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el antígeno CD38. Dicho antígeno se expresa con alta intensidad en la superficie de las células plasmáticas. Sus mecanismos de acción para inducir la lisis tumoral son los siguientes: efecto antitumoral directo, efecto inmunomodulador, y actividad inmunitaria mediada (facilitando la fagocitosis mediada por macrófagos dependientes de anticuerpos). La fagocitosis mediada por D ha sido estudiada por métodos inmunofenotípicos. Sin embargo, no hay estudios que evalúen dicha actividad por métodos morfológicos.

**Objetivos:** Evaluar el estado del Sistema Mononuclear fagocítico (SMF) mediante citomorfología en médulas óseas de pacientes en tratamiento con D.

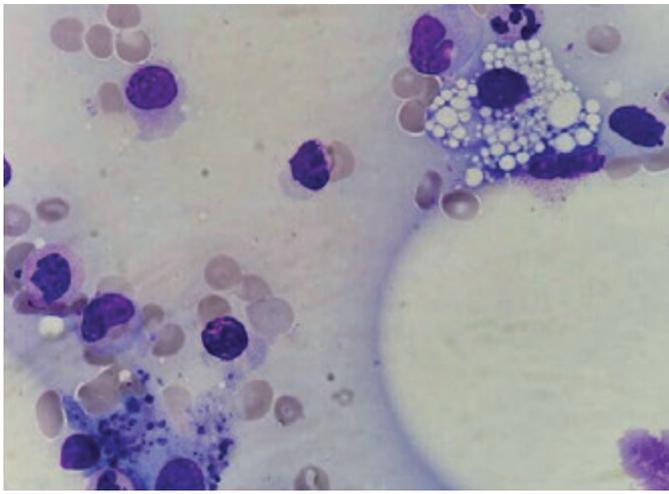


Figura 1.

**Métodos:** Revisamos todos los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) en nuestro centro, que estaban en tratamiento activo. Se seleccionaron aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con Daratumumab. Se revisaron las médulas óseas previo inicio tratamiento y en la evaluación de la respuesta. Valoramos el estado del SMF mediante citomorfología óptica. Definimos SMF aumentado como >2 macrófagos/100 nucleadas o presencia de >15% imágenes de fagocitosis.

**Resultados:** Se seleccionaron 13 pacientes (30,8% hombres y 69,2% mujeres). La mediana de ciclos recibidos de D fue de 6. El 46,1% se encontraba bajo el esquema de Carfilzomib-dexametasona- D, el 30,8% estaba con D-Melfalan-Velcade-Prednisona y el 23,1% con D-Velcade-dexametasona. La mediana de líneas de quimioterapia previas fue de 1. El 38,5% de los pacientes se encontraba en progresión en el momento del estudio de médula ósea. Únicamente un 23% se encontraba en respuesta completa. En nuestra muestra el 46,2% había recibido un TASPE. Observamos aumento de macrófagos y activación de los mismos únicamente en 1 paciente (7,7%). El resto de médulas óseas estudiadas no mostraron aumento ni activación del SMF. El paciente que presentó

activación del SMF estaba en tratamiento con Radioterapia en el momento de la médula, que podría justificar la estimulación del SMF.

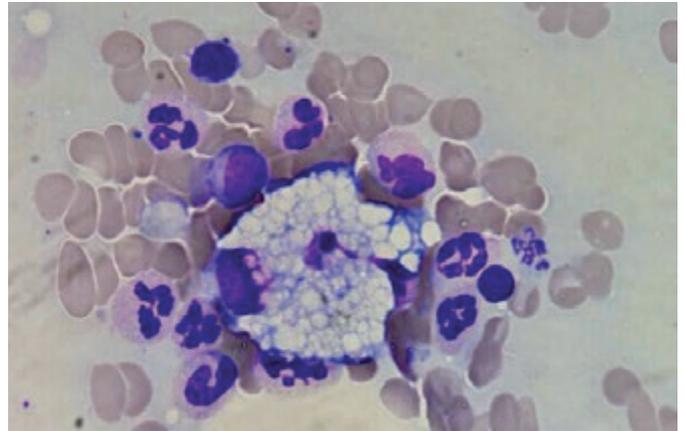


Figura 2.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS	PACIENTES (%)
Líneas de tratamiento previas (mediana)	1 (0-7)
TASPE previo	6 (46,2%)
Estado de la enfermedad en el momento de la médula	RC: 3 (23%) MBRP: 5 (38,5%) RP: 0 Progresión: 5 (38,5%)
Ciclos de Daratumumab (mediana)	6 (3-18)
Esquemas	D-MVP 4 (30,8%) Dvd 3 (23,1%) KdD 6 (46,1%)
Aumento del sistema mononuclear fagocítico	1 (7,7%)
Activación del sistema mononuclear fagocítico	1 (7,7%)

**Conclusiones:** Los pacientes en tratamiento con D no presentan aumento ni activación del SMF en el estudio cito morfológico de médula ósea.

**PC-272**

**MUCORMICOSIS EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS Y RECEPTORES DE TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Rojas Martínez J.A.<sup>1</sup>, Solé Rodríguez M.<sup>2</sup>, Aguilar Guisado M.<sup>3</sup>, González Campos J.<sup>1</sup>, Montero Cuadrado M.I.<sup>1</sup>, Falantes González J.F.<sup>1</sup>, Martino Galiana M.L.<sup>1</sup>, Rodríguez Torres N.<sup>1</sup>, Espigado Tocino I.<sup>1</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.G.C. Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, <sup>2</sup>U.G.C. Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario de Huelva- Hospital Juan Ramón Jiménez, <sup>3</sup>UCEIMP Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

**Introducción:** Las mucormicosis son un grupo de infecciones fúngicas invasoras (IFI) causadas por hongos filamentosos del orden mucorales que se caracterizan por su capacidad angioinvasiva con rápida progresión y alta mortalidad. Su incidencia está en aumento en los pacientes oncohematológicos y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), debido entre otros factores al aumento de pacientes susceptibles, al haber aumentado la supervivencia de estos pacientes gracias a los nuevos tratamientos disponibles para las hemopatías malignas. El objetivo de este estudio es describir la incidencia, características clínico-epidemiológicas y el pronóstico de las mucormicosis invasoras diagnosticadas en pacientes oncohematológicos y receptores de TPH en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo de pacientes oncohematológicos y receptores de TPH diagnosticados de mucormicosis por ana-

tomía patológica y/o cultivo microbiológico en nuestra unidad entre 2005 y 2017. Los casos se identificaron de forma retrospectiva hasta 2011 y de prospectiva desde 2011.

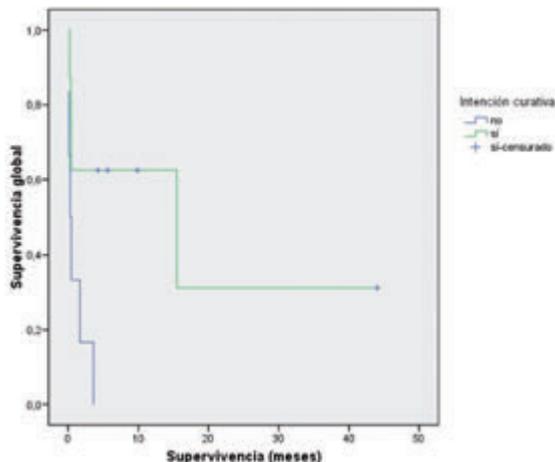


Figura 1. Supervivencia según intención curativa vs paliativa.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Parámetros		N (%), media (rango)
Edad		55 años (16-79)
Sexo		
	Hombre	9 (64,3%)
	Mujer	5 (35,7%)
Enfermedad de base		
	Leucemia mieloblástica aguda	6 (42,9%)
	Leucemia linfoblástica aguda	1 (7,1%)
	Síndrome mieloproliferativo crónico	2 (14,3%)
	Síndrome mielodisplásico	2 (14,3%)
	Aplasia medular	1 (7,1%)
	Amiloidosis AL	1 (7,1%)
	Leucemia linfocítica crónica	1 (7,1%)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos		
	Fuente de progenitores	
	Autólogo	3 (21,4%)
	Alogénico	3 (21,4%)
Situación de la enfermedad		
	Enfermedad injerto contra huésped	3 (21,4%)
	En tratamiento	6 (42,9%)
	Progresión	4 (28,6%)
6 Factores de riesgo		
	Corticoides	8 (57,1%)
	Diabetes mellitus	3 (21,4%)
	Transfusiones	11 (78,6%)
	Tto previo con azoles	
	- Profilaxis	1 (7,1%)
	- Tratamiento	6 (42,9%)
	Neutropenia (<1.0x10e9/L)	9 (64,3%)

N=14.

Tabla 2. Localización y agentes etiológicos identificados.

Paciente	Localización	Especie
1	Pulmonar	Rhizopus sp.
2	Rinosinusal	Mucor no especificado (diagnóstico por AP)
3	Rinosinusal	Mucor no especificado (diagnóstico por AP)
4	Pulmonar	Rhizopus oryzae
5	Rinosinusal + cerebral	Rhizopus sp.
6	Rinosinusal	Rhizopus sp
7	Orbitaria	Mucor no especificado (diagnóstico por AP)
8	Rinosinusal	Mucor spp
9	Orbitaria	Rhizopus sp
10	Diseminada	Mucor no especificado (diagnóstico histológico)
11	Diseminada	Rhizopus oryzae
12	Rinosinusal	Rhizopus oryzae
13	Rinosinusal	Lichtheimia corymbifera
14	Pulmonar	Lichtheimia corymbifera

Resultados: La incidencia de mucormicosis ha sido de 0,12 casos /1000 estancias durante el periodo 2005-2017. Se identificaron 14 casos cuyas características basales se resumen en la Tabla 1. El diagnóstico de sospecha se estableció en base a la presencia de factores de riesgo y se confirmó mediante examen microbiológico y/o anatomopatológico (AP) (Tabla 2). Nueve pacientes fallecieron precozmente (media 25 días, me-

diana 12 y rango 0-51) y, de los 5 supervivientes, uno presentó importantes secuelas que impidieron continuar con el tratamiento de su LA falleciendo por recaída a los 16 meses. Los demás continúan vivos a 43, 10, 8 y 4 meses respectivamente (media de seguimiento 482 días, mediana 300, rango 129-1340). Se realizó cirugía radical precoz en todos los supervivientes (tiempo medio hasta la cirugía 4,25, rango 0-8 días) junto con tratamiento antifúngico basado en anfotericina B liposomal, salvo en uno de ellos con afectación pulmonar bilateral no subsidiario de cirugía que sólo se trató con antifúngicos. En todos los supervivientes la enfermedad de base estaba en remisión o bajo tratamiento en el momento del diagnóstico de mucormicosis. La evolución según el tratamiento recibido se resume en la Figura 1.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el diagnóstico de sospecha basado en la presencia de factores de riesgo junto con la confirmación diagnóstica rápida y la instauración de un tratamiento precoz basado en cirugía radical y anfotericina B liposomal pueden ser potencialmente curativos en este tipo de infecciones graves siempre que la enfermedad de base esté controlada.

PC-273

ROTURA ESPLÉNICA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR MAGNUSIOMYCES CAPITATUS EN UNA PACIENTE CON LINFOMA B RICO EN CÉLULAS T

Pérez de Camino Gaisse B., Lerma Verdejo A., Naya Errea D., Bellas C., De la Iglesia L.A., Forés Cachón R., Fernández Maqueda C., Cabrera Marín J.R.

Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: Las enfermedades hematológicas producen infecciones fúngicas invasivas de difícil tratamiento. Presentamos el caso clínico de una paciente con pancitopenia y un linfoma B rico en células T (LBRCT) diagnosticado en la Médula Osea (MO) y que desarrolló una rotura esplénica en el contexto de una infección por *Magnusiomyces capitatus* (MC).

Métodos: Mujer de 77 años, derivada desde otro centro por fiebre de un mes de evolución asociada a sudoración profusa, diarrea, pérdida de peso (10 kg) y astenia. La TAC muestra mínimas adenopatías no accesibles y esplenomegalia con lesiones focales hipodensas. A su llegada presentaba pancitopenia grave: leucocitos: 0.1x 10e9/L, Hb 7.70 g/dL, plaquetas 33x10e9 /L. Coagulopatía leve. Analítica con LDH: 1082 U/L, B2 microglobulina 10,2mg/L función renal y hepática sin alteraciones. Hipogammaglobulinemia. Hemocultivos negativos. Se mantiene el tratamiento antibiótico empírico previo con imipenem, vancomicina, caspofungina y metronidazol. Se realiza estudio diagnóstico con PET informado como incremento difuso de la captación en MO especialmente en D6. Adenopatías supra e infra diafrágicas con leve incremento de captación, así como aumento difuso de la captación esplénica.

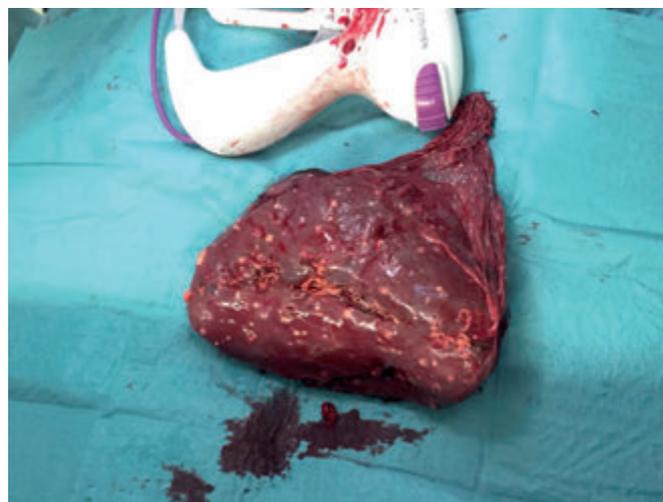


Figura 1.

El aspirado de MO muestra ausencia de la serie mieloide, hiperplasia eritroide con maduración megalobástica y trombopenia megacariocítica. En algunas zonas se observa infiltrado por linfocitos de aspecto maduro

junto con aisladas células de gran tamaño, sugestivo de infiltración por linfoma. En la citometría de flujo se observa una población linfoide constituida mayoritariamente por células CD4+ y células CD8+, que podría corresponder a un LBRCT. En la biopsia de MO se observa ausencia de la serie mieloide, hiperplasia eritroide e infiltrado de linfocitos maduros CD3+ que acompañan a células de mayor tamaño que tienden a agruparse y se tiñen con CD20, sugestivo de afectación linfomatosa. Tras días de fiebre persistente se aísla en hemocultivos MC; hongo levaduriforme, intrínsecamente resistente a caspofungina. Se modifica el tratamiento antifúngico (ambisome más voriconazol) y se inicia tratamiento con metilprednisolona, inmunoglobulinas y ciclofosfamida.

**Resultados:** La paciente presenta recuperación parcial de la neutropenia con mejoría del estado general hasta que bruscamente desarrolla dolor abdominal con inestabilidad hemodinámica y anemia; por lo que se realiza TAC de abdomen de urgencias que confirma rotura esplénica. Precisa cirugía urgente que permite establecer el diagnóstico anatomopatológico definitivo: granulomatosis abcesificada de etiología micótica y LBRCT. Tras la cirugía empeoramiento de la situación de la paciente con pancitopenia, neumonía, Fibrilación auricular, síndrome confusional. Falleciendo en el postoperatorio.

**Conclusiones:** El hallazgo de un LBRCT como causa de una pancitopenia sin un componente ganglionar evidente es una rareza y de gran dificultad diagnóstica. En nuestro caso la confirmación del diagnóstico fue realizada en la pieza de esplenectomía. Asimismo es excepcional el desarrollo de una rotura esplénica secundaria a la infección por el MC, un hongo emergente muy infrecuente.

#### PC-274

##### **SOBRECARGA HEPÁTICA MODERADA Y GRAVE EN PACIENTES CON MUTACIÓN PARA EL GEN H63D EN HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA**

Rivera Ginés A.B., Morente Constantin E., Mesa Simón B., García Ruiz A., Fernández Jiménez D., Rivas Luque M., Garrido Collado P., Núñez García A., Jurado Chacón M.

Complejo Hospitalario de Granada

**Introducción:** La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad caracterizada por excesiva absorción y acumulación de hierro en los tejidos, particularmente en corazón, páncreas e hígado, originando síntomas como astenia, dolor abdominal, articular, y en caso de acúmulo en hígado, evolucionar a formas más graves como cirrosis. La mayoría de las mutaciones relacionadas con la hemocromatosis se relacionan con mutaciones del gen C282Y, siendo la mutación H63D la de prevalencia mayor aunque su relación con esta enfermedad no está definida.

**Material y Métodos:** Se realiza un estudio descriptivo mediante análisis estadístico utilizando el programa informático SPSS versión 23, se comparan las mutaciones principales relacionadas con la hemocromatosis, C282Y y H63D, y los niveles de ferritina, índice de saturación de transferrina, sobrecarga de hierro hepática en la resonancia magnética nuclear, así como la frecuencia de cada una de ellas en el área hospitalaria del estudio durante un período de un año, realizándose el test U de Mann-Whitney y test student para muestras independientes.

**Resultados:** De los 51 pacientes que presentaron mutaciones de hemocromatosis, el 80.4% presentaba mutaciones del gen H63D, de los cuales, el 73.2% fueron heterocigotos. Un 19.6% presentó la mutación para el gen C282Y. Ningún paciente presentó la del gen S65C. El nivel medio de ferritina en los pacientes con mutaciones H63D fué de 610 en pacientes homocigotos y de 567 en heterocigotos con un Índice de saturación de transferrina medio de 45.3%, siendo en los homocigotos de 48% y en los heterocigotos del 44%, respecto de aquellos con la mutación de C282Y con un promedio de ferritinas en homocigotos de 1383 y en heterocigotos de 661.2 y un índice de saturación de transferrina de 69% en homocigotos y 44% en heterocigotos. De los 23 pacientes con mutaciones H63D, el 26.1% presentaron sobrecarga férrica moderada y 17% sobrecarga férrica grave en resonancia magnética nuclear hepática.

**Conclusiones:** Aunque la presencia de la mutación del gen C282Y en paciente afectos de hemocromatosis hereditaria se relaciona con altos niveles de ferritina e IST, así como sobrecarga de hierro en hígado en resonancia magnética nuclear hepática, la frecuencia de mutaciones para el gen H63D en nuestro medio es considerablemente mayor, destacando un alto porcentaje de pacientes con sobrecarga férrica moderada y grave hepática en dicha prueba de figura que hacen necesarios tratamientos basados fundamentalmente en sangrías terapéuticas.

#### PC-275

##### **EFICIENCIA E IMPACTO SANITARIO DE LA INTEGRACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN UN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA**

Alarcón Payer C.<sup>1</sup>, Jiménez Morales A.<sup>1</sup>, Puerta Puerta J.M.<sup>1</sup>, García Martín P.<sup>1</sup>, González Sierra P.A.<sup>2</sup>, López Fernández E.<sup>1</sup>, Moratalla López L.<sup>1</sup>, Mesa Morales Z.<sup>1</sup>, Badiola González J.<sup>1</sup>, Romero Aguilar A.<sup>1</sup>, Ríos Tamayo R.<sup>1</sup>, Hernández Mohedo F.<sup>1</sup>, García Ruíz A.<sup>1</sup>, Jurado Chacón M.<sup>1</sup>, Cabeza Barrera J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgine de las Nieves

**Introducción:** El paciente hematológico se caracteriza por presentar múltiples comorbilidades y tratamientos farmacológicos muy complejos, entre los que se incluyen el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas que están logrando controlar y cronificar muchos procesos hematológicos. Esta complejidad del manejo de un creciente número de pacientes, viene de la mano de una factura creciente en medicamentos. Esta realidad ha impulsado la adopción de un nuevo modelo asistencial integrado Hematología-Farmacia, basado en la multidisciplinariedad.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo que se realiza durante un periodo de 3 años, desde Enero de 2014 hasta Enero de 2017, en el Servicio de Hematología de un hospital de tercer nivel. Se midieron las siguientes variables: administración intrahospitalaria de los tratamientos hematológicos, errores de medicación resultados, número de reacciones adversas detectadas, chequeo electrónico de la administración de tratamientos por parte de enfermería, número de protocolos de tratamiento realizados, uso racional del medicamento, proceso de selección de medicamentos, resultados en salud de nuevas terapias, ensayos clínicos, determinaciones farmacocinéticas, stock de medicamentos utilizados, número de rotaciones de residentes de farmacia en cuarto año de formación.

**Resultados:** La integración del farmacéutico de hospital en un servicio de hematología ha garantizado la seguridad en la administración de tratamientos hematológicos en 2520 pacientes, mediante la revisión de los tratamientos se ha reducido los errores de medicación en un 93%, ha detectado y notificado 30 reacciones adversas a medicamentos, ha instaurado el chequeo electrónico de la administración de los tratamientos a través del programa corporativo ATHOS APD® Prisma, donde la administración del 92% de los tratamientos son chequeados electrónicamente en este programa por el personal de enfermería, ha realizado 9 protocolos de tratamiento, ha asegurado el uso racional del medicamento mediante su participación en las sesiones clínicas, lo que ha supuesto un ahorro de 207.016 euros en el año 2014 en el tratamiento de 7 pacientes, de 503.364 euros en el tratamiento de 14 pacientes y de 641.427 euros en el tratamiento de 27 pacientes, ha revisado los resultados en salud de 30 tratamientos, ha coordinado la gestión de 7 usos compasivos, 40 medicamentos fuera de indicación, 20 solicitudes de medicamentos extranjeros y 15 solicitudes de medicamentos fuera de guía; ha realizado 6 análisis de coste-efectividad para solicitudes de fármacos para incluir en la guía farmacoterapéutica, ha optimizado la consecución de 10 ensayos clínicos, ha optimizado los controles farmacocinéticos de metotrexato de 40 pacientes, ha realizado una previsión de medicamentos adhoc a ciertos tipos de pacientes: 15 hemofílicos, 180 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, 15 pacientes con leucemia linfática crónica, 7 linfomas de Hodgkin, 15 pacientes con mieloma múltiple; y ha fomentado la rotación por el servicio de hematología de 10 residentes de farmacia hospitalaria en cuarto año de formación.

**Conclusiones:** La integración de un farmacéutico de hospital en un Servicio de Hematología constituye una medida de eficiencia, porque facilita el trabajo diario de éste, media entre las necesidades del Servicio de Hematología y Farmacia, mejora la calidad asistencial, garantiza la seguridad y favorece la sostenibilidad del sistema sanitario.

#### PC-276

##### **CONTROLES DE CALIDAD EN UNIDADES HISTÓRICAS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL**

Ponce Verdugo L., Gracia Gemar G.M., Díaz Gallardo M.S., Hurst K., Hernández Lamas M.C., Prat Arrojo I.

CRTS Málaga

**Introducción:** La metodología y los criterios técnicos en el procesamiento y validación de las unidades de sangre de cordón umbilical (SCU) se han ido modificando en el transcurso de los años. Se han analizado

distintos parámetros de calidad de unidades históricas almacenadas en nuestro centro. De todas las unidades de SCU criopreservadas, se almacenan muestras de pre congelación para la realización de diferentes pruebas de calidad pretrasplante.

**Objetivos:** Analizar parámetros de calidad postdescongelación de unidades criopreservadas de SCU de hasta 18 años.

**Material y Método:** Se han analizado las muestras postcongelación (crioviales), representativas de 68 unidades de SCU, almacenadas durante el periodo comprendido de mayo 1997 a agosto de 2005. Todas fueron procesadas de forma manual, a volumen total 28 (41,1%) y el resto 40 (58,9%) con reducción de volumen, sometidas a congelación programada y almacenadas posteriormente en contenedores de N<sub>2</sub> líquido. Se analizaron los siguientes parámetros: Células Nucleadas Totales (CNT) pre-criopreservación y descongelación. Cuantificación de CD34+, viabilidad leucocitaria y CD34+ postdescongelación. Volumen medio congelación. Valor medio del total de unidades formadoras de colonias (CFU) y GM-CFU del criovial descongelado. El proceso de descongelación de los crioviales siguió el protocolo de Rubinstein. Las muestras estudiadas fueron analizadas por citometría de flujo en el área de Control de Calidad del Centro para cuantificación de CD34+ y viabilidad leucocitaria utilizando: Citómetro FC-500, reactivos Stem Kit: CD-45-FITC/CD34-PE, 7-AAD, Control isoclónico CD-45 FITC/CD34-PE+CD34 en exceso, Solución de lisis, Stem-count fluoresferas. (Beckman-coulter)<sup>®</sup> Técnica estandarizada de plataforma única. Las CNT fueran analizadas en el contador hematológico Mindray BC 5300.

**Resultados:** CNT media precriopreservación fue 15,3x10<sup>8</sup> (8,8-31,7) y la CNT postdescongelación media 14,3x10<sup>8</sup> (6,2-29,2). La cuantificación CD34+ post media 34,8x10<sup>5</sup> (12,6-120). Viabilidad postdescongelación de CD34+ fue del 76,3% (68,4-95,6). Viabilidad post leucocitaria 76,9% (66,3-98,7). Media total de CFU 274,7x10<sup>4</sup> (39-672) y de GM-CFU 146,2x10<sup>4</sup> (23-426). El volumen de congelación en unidades sin reducción de volumen fue 156,2mL y del resto 60mL.

**Conclusiones:** Los parámetros utilizados para la validación de las unidades históricas tienen resultados óptimos. Las unidades históricas analizadas conservan criterios de calidad para su uso en trasplante. Los equipos trasplantadores no deben tener reticencia al solicitar unidades históricas.

## PC-277

### HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES EN PACIENTES DIABÉTICOS: DE UN HALLAZGO CASUAL A DETECCIÓN RUTINARIA

Zabalegui Goicoechea A., Otamendi Goicoechea I., Popova Katsarova R., Zalba Marcos S., Martín Rodríguez E., Sala Pericas F., Burguete Vidondo Y.

Complejo Hospitalario De Navarra

**Introducción:** Las hemoglobinopatías constituyen las alteraciones monogénicas más frecuentes del mundo. Son tradicionalmente endémicas entre las poblaciones originarias de Europa del Sur, África, Oriente Medio y Asia. En las hemoglobinopatías estructurales se produce una síntesis anormal de una cadena de globina debido principalmente a la sustitución de un único aminoácido. La Hb S, Hb C, Hb E y Hb D-Punjab son las más comunes de entre más de 1.600 variantes caracterizadas. La prevalencia de hemoglobinopatías en nuestro medio continúa incrementándose debido a los movimientos migratorios, por lo que el hallazgo casual de hemoglobinas (Hb) variantes durante un control de Hb glicosilada (HbA<sub>1c</sub>), no resulta tan infrecuente sino que aumenta en paralelo. La HbA<sub>1c</sub> se determina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio iónico. Esta técnica nos permite detectar variantes de Hb en pacientes sin sospecha de hemoglobinopatía. Para la identificación definitiva es necesario el estudio de la mutación subyacente.

**Objetivos:** Determinar la incidencia de variantes estructurales de Hb no sospechadas, detectadas al realizar la HbA<sub>1c</sub>.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de los cromatogramas con picos anómalos de los estudios de HbA<sub>1c</sub> realizados en 2015 y 2016 de muestras procedentes de hospitalización, Consultas Externas del Hospital y de Centros de Atención Primaria de nuestra área de referencia con una población de 466822 habitantes. Determinamos la HbA<sub>1c</sub> por HPLC de intercambio iónico en el analizador ADAMS A1c HA-8180V de Menarini Diagnostics. Se registraron los picos anómalos y en el caso de la Hb F, los que presentaban cifras mayores de 2,5% excluyendo pacientes pediátricos.

**Resultados:** Los nuevos casos de hemoglobinopatías detectados en 2015 fueron 86 y en 2016, 105. Esto supone una incidencia de 1.84 por

mil y 2.24 por mil respectivamente. Los resultados de HbP estructurales encontrados fueron:

Tabla 1.

AÑO	HbS	HbC	HbE	HbD	HbS y F	HbC <sub>A2</sub> y F	Hb Variante	Hb D-Punjab	Duplex	TOTAL
2015	56	17		7	2		4			86
2016	69	14	11	3	1	1		1	5	105

En el caso de la D-Punjab el porcentaje fue 47%. Los intervalos y mediana de los picos de las hemoglobinopatías más frecuentes fueron: HbS 25,2 - 63,6%, mediana 35,5%, HbC 24,8- 38,2%, mediana 35,3%, HbD 24,8- 58%, mediana 44,2%. Además se encontraron 103 casos con valores de Hb fetal aumentados.

**Conclusiones:** La revisión sistemática de los picos anómalos de los cromatogramas de HbA<sub>1c</sub> es importante para identificar portadores de hemoglobinopatías no sospechadas. La incidencia encontrada en nuestro estudio demuestra la trascendencia de introducir estas revisiones como parte de la rutina diaria en el laboratorio. En nuestro estudio la principal hemoglobinopatía estructural detectada es la HbS (67%) seguida de la HbC (16,7%). La identificación de estos casos es muy importante en pacientes en edad fértil para realizar consejo genético y prevenir la aparición de homocigotos y dobles heterocigotos con importantes consecuencias sanitarias.

## PC-278

### UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES ACTIVIDAD QUITOTRIOSIDASA, CONCENTRACIÓN DE CCL18/PARC, 7-CETOCOLESTEROL Y GLUCOSILESFINGOSINA EN EL CRIBADO DE LAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

Irún P.<sup>1</sup>, Cebolla Jorge J.<sup>1</sup>, Lopez de Frutos L.<sup>2</sup>, Giraldo P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Zaragoza, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza

**Introducción:** Las enfermedades de Gaucher (EG), Niemann-Pick A/B (NPA/B), Niemann-Pick C (NP-C) y el déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL) son enfermedades de depósito lisosomal (EDL) difíciles de diagnosticar que originan gran heterogeneidad de signos y síntomas, incluyendo trastornos hematológicos, en ocasiones comunes a varias patologías y la consiguiente alteración de biomarcadores. El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar la utilidad de los biomarcadores actividad quitotriosidasa (QT) y las concentraciones de CCL18/PARC, 7-cetocolesterol (7CC) y glucosilesfingosina (Lyso-Gb1) en el cribado de EDLs.

**Métodos:** La actividad quitotriosidasa (QT) y las concentraciones de CCL18/PARC, 7-cetocolesterol (7CC) y glucosilesfingosina (Lyso-Gb1) se determinaron retrospectivamente en 146 muestras plasmáticas de sujetos con sospecha clínica de EDL, de los cuales 32 se recibieron por sospecha de EG, 7 de NPA/B, 90 de NP-C y 17 de DLAL. La actividad QT fue evaluada mediante fluorescencia utilizando un sustrato artificial, la concentración de CCL18/PARC mediante ELISA y las concentraciones de 7CC y Lyso-Gb1 mediante cromatografía líquida seguida de espectrometría de masas en tándem.

**Resultados:** Un total de 9/32 (28%) muestras recibidas por sospecha de EG mostraron QT y/o CCL18/PARC elevada, 4 confirmaron EG y en los otros 5 se confirmó 1 NPA/B, 1 NP-C y dos portadores de NP-C. Los 3/7 (43%) sujetos con sospecha de NPA/B que presentaron algún biomarcador alterado resultaron afectos. Entre los 20/90 (22%) con sospecha NP-C con algún biomarcador elevado se diagnosticaron 4 afectos NP-C que presentaban elevados todos los biomarcadores y 2 portadores de NP-C con algún biomarcador alterado. De los 8/17 (47%) enviados con sospecha de DLAL con algún biomarcador elevado resultaron afectos 6. Los cuatro pacientes afectos de EG mostraron niveles altos de Lyso-Gb1 mientras que por el contrario, en ninguno de los otros casos este biomarcador estaba alterado.

**Conclusiones:** La determinación conjunta de los biomarcadores actividad quitotriosidasa, CCL18/PARC y 7-cetocolesterol (éste último no aplicable en EG) es una poderosa herramienta para detectar pacientes con alto riesgo de sufrir EDL y dirigirlos a pruebas confirmatorias de diagnóstico. Este análisis previo hubiese permitido reducir a 40/146 (27,4%) el número de muestras susceptibles de ser sometidos al test confirmatorio de diagnóstico. En total resultaron afectos 19/40 (47,5%) de

los sujetos que presentaron algún biomarcador alterado. Por otro lado, la determinación de la concentración de Lyso-Gb1 permite identificar sin ambigüedad los pacientes afectados de EG, pero no resulta útil para otras EDLs.

**PC-279**

**COMPARACIÓN DEL USO DE RESERVORIOS SUBCUTÁNEOS TIPO PORT-A-CATH Y CATÉTERES CENTRALES DE INSERCIÓN PERIFÉRICA (PICC) EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS EN UN ÚNICO CENTRO**

Domínguez Acosta L., Raposo Puglia J.Á., Rubio Sánchez V., Martín Chacón E., Gil Cano A.

Hospital SAS Jerez de la Frontera

**Introducción:** El uso de catéteres venosos centrales (CVC) permanentes en pacientes hematológicos es fundamental para fluidoterapia, administración de fármacos antineoplásicos, nutrición y hemoderivados. Los dispositivo tipo reservorio subcutáneo Port-a-cath han dado paso a los catéteres centrales de inserción periférica (PICCs) por su fácil inserción, comodidad y esperada disminución de complicaciones asociadas. Sin embargo, muchos pacientes hematológicos continúan portando un reservorio.

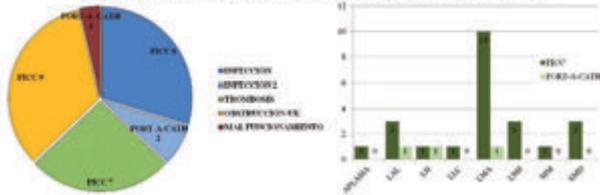
**Métodos:** Estudio retrospectivo que compara el uso y complicaciones de dos tipos de CVC, Port-a-cath y Power PICC, en pacientes hematológicos a lo largo de un año en el que cada catéter ha sido la primera opción de CVC. Incluye 58 pacientes; 33 con Power-PICC y 25 un Port-a-cath. Todos fueron insertados en la Unidad de Cuidados Intensivos bajo control radiológico en el período comprendido entre el 05/11/2014 y el 19/11/15 para los PICC y el año 2013 para los Port-a-cath en nuestro centro.

los dispositivos por fin de tratamiento (30,7%), INF no documentada (23%), extracción accidental (15%) e INF documentada (7%) ( $p=0.56$ ).

**Tabla 1.**

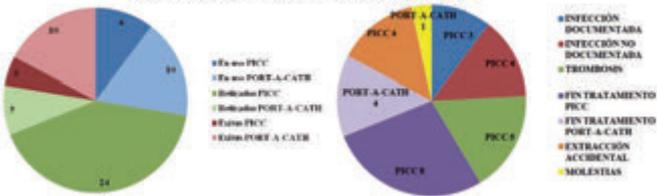
		PICC n=33 (%)	PORT-A-CATH n=25 (%)	P valor
Medio de edad (rango)		54 años (26-75)	43 años (34-67)	
Sexo	Hombre	20 (60,6)	16 (64)	0,79
	Mujer	13 (39,4)	9 (36)	
Diagnóstico	LMA	13 (39,4)	7 (28)	0,24
	LAL	4 (12,1)	7 (28)	
	LH	2 (6,1)	4 (16)	
	LNH	5 (15,2)	4 (16)	
	MM	1 (3)	3 (12)	
	SND	4 (12,1)	0 (0)	
	LMA/NK	1 (3)	0 (0)	
Lateridad	LLC	1 (3)	0 (0)	
	LMC	1 (3)	0 (0)	
	APLASIA	1 (3)	0 (0)	
	Derecho	23 (69,7)	10 (40)	$p=0.001$
Trombosis previa	NO	5 (15,2)	15 (60)	
	SI	8 (24,2)	1 (4)	
Complicación	NO	25 (75,8)	24 (96)	$p=0.001$
	SI	24 (72,7)	3 (12)	
Tipos Complicación	Mal funcionamiento	0 (0)	1 (4)	$p=0.001$
	Obstrucción - UK	9 (27,3)	0 (0)	
	Trombosis	7 (21,2)	0 (0)	
	Infección	8 (24,2)	2 (8)	
Indicación	Soporte	5 (15,2)	3 (12)	0,186
	Quimioterapia	19 (57,6)	21 (84)	
	Allo-TFH	4 (12,1)	1 (4)	
	TASPE	1 (3)	0 (0)	
Neutropenia grave (<500 cEl/ml)	SI	7 (21,2)	0 (0)	0,038
	NO	26 (78,8)	25 (100)	
Trombopenia (<100.000)	SI	16 (48,5)	5 (20)	0,031
	NO	17 (51,5)	20 (80)	
Retirada	SI	24 (72,7)	5 (20)	0,002
	NO	9 (27,3)	20 (80)	
Causa retirada	Activa	6 (18,2)	10 (40)	0,002
	Éxito	3 (9,1)	10 (40)	
Fin de tratamiento	Infección documentada	3 (9,1)	0 (0)	
	Infección no documentada	4 (12,1)	0 (0)	
	Extracción accidental	4 (12,1)	0 (0)	
	Trombosis	5 (15,2)	0 (0)	
	Molestias	0 (0)	1 (4)	
Mediana Duración Implante (Rango)		36 días (12-377)	537 días (26-1185)	

**Gráfica 1. Distribución de las complicaciones y el porcentaje atribuido a cada patología**



**Figura 1.**

**Gráfica 2. Estado actual de los dispositivos y causas de retirada**



**Figura 2.**

**Resultados:** No hubo diferencias en cuanto a edad, sexo, patología de base e indicaciones de la colocación del catéter en ambos grupos (Tabla 1). Se objetivaron diferencias significativas en la presencia de complicaciones asociadas al uso de los dispositivos (72,7% PICC vs 12% Port-a-cath,  $p<0.001$ ). En el grupo PICC el 33,3% fueron complicaciones mayores (infección documentada y trombosis) que obligaron a su retirada. En el grupo de Port-a-cath la infección fue la principal complicación (Figura 1). La patología de base con más complicaciones (42% PICC vs 33,3% Port-a-cath,  $p=0.49$ ) fue la LMA, siendo la infección (INF) 50% y la obstrucción - UK (O-UK) 50% en el grupo PICC y la infección en el grupo Port-a-cath ( $p=0.112$ ). La mediana de duración del PICC fue de 36 días (12-377) y del Port-a-cath fue de 537 días (26-1185), en LMA de 53 días (21-364) y de 700 días (34-1080) respectivamente. Hasta 16 pacientes (6 vs 10 en grupo PICC vs Port-a-cath, 18,2% vs 40% respectivamente,  $p=0.002$ ) presentaban el dispositivo activo y en uso. El 40% de los Port-a-cath estaban presentes en el momento de éxitus del paciente (30% en LMA). En LMA la causa principal de retirada fue el fin de tratamiento (50%). En el grupo PICC, en pacientes con LMA se retiraron el 66,4% de

**Conclusiones:** Los PICCs presentan mayor tasa de complicaciones (infección y obstrucción del dispositivo) que los Port-a-cath, coincidiendo con la literatura. Destaca la amplia diferencia en la duración del implante. Un alto porcentaje de PICCs se retiran precozmente por complicaciones (infección, trombosis) o al fin del tratamiento mientras que los Port-a-cath se mantienen más a largo plazo tras finalizar el tratamiento; probablemente su retirada temprana podría prevenir complicaciones evitables. El uso de los PICCs conlleva mayor facilidad, rapidez y seguridad en su implantación y retirada en pacientes con hemopatías agudas con respecto a los Port-a-cath pero requieren un control más estricto para prevenir las frecuentes complicaciones asociadas.

**PC-280**

**MANEJO DE LOS FÁRMACOS ANTIAGREGANTES COMO PREPARACIÓN PARA UNA ENDOSCOPIA DIGESTIVA: ¿DE VERDAD SEGUIMOS LAS GUÍAS CLÍNICAS?**

Plumé Gimeno G.<sup>1</sup>, Satorres Paniagua C.<sup>2</sup>, Diaz Jaime F.<sup>2</sup>, Ponce Romero M.<sup>2</sup>, Alonso Lazaro N.<sup>2</sup>, Argüello Viudez L.<sup>2</sup>, Pons Beltrán V.<sup>2</sup>, Bustamante Balén M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, <sup>2</sup>Unidad de Endoscopia Digestiva. Hospital Universitari i Politècnic La Fe

**Introducción:** A diferencia de los pacientes anticoagulados, los que toman antiagregantes (ATG) y que van a ser sometidos a endoscopia sin sedación no acuden a ninguna consulta específica para el manejo periprocedimiento de dicha medicación. En nuestro hospital existe un protocolo de manejo disponible en la intranet.

**Objetivos:** describir el manejo real de los ATG en la preparación para un procedimiento endoscópico sin sedación en nuestro centro.

**Métodos:** Se encuestó consecutivamente a todos los pacientes programados para gastroscopia o colonoscopia sin sedación entre Enero y Junio de 2016. Se revisó el volante de petición de la endoscopia, que dispone de una casilla que pregunta específicamente por los ATG. Variables recogidas: edad, sexo, procedimiento, indicación, especialidad del médico solicitante, antiagregación según el paciente, antiagregación según el volante, indicación de la antiagregación, modificación de la antiagregación antes del procedimiento (cambio/suspensión), responsable de dicho cambio y días de suspensión.

**Resultados:** Se incluyeron 668 pacientes [edad (media, rango)=62 (19-99)], 337 (50,5%) hombres. Se realizaron 685 procedimientos (282 gas-

troscopias y 403 colonoscopias). A 6 pacientes se les realizó gastroscopia y colonoscopia el mismo día por lo que se recogieron finalmente 679 cuestionarios. De acuerdo con la información del paciente 102 (15%) tomaban ATG, mientras que según el volante eran sólo 95 (14%). Ambas informaciones no coincidieron en 37 casos (5,5%). En los 81 pacientes con información de ambas fuentes acerca del tipo de ATG hubo desacuerdo en 3 (3,7%). A pesar de la existencia de la casilla para ATG, esta información faltaba en 21 (3,1%) de los volantes. Considerando sólo los 95 pacientes en los que el volante indicaba que tomaban ATG, dicho tratamiento se modificó antes del procedimiento en 37 (39,1%). El AAS se modificó en 26 de 81 pacientes (32,1%), el clopidogrel en 5 de 8 (62,5%) y la terapia dual en 6 de 6 pacientes (100%). En 11 de los 26 pacientes que tomaban AAS (42,3%) fue el mismo paciente el que interrumpió el tratamiento, y en 15 (57,7%) fue un médico. Sin embargo, el clopidogrel y la terapia dual siempre fueron modificadas por un médico. Cuando un médico retiró los ATG, el AAS se retiró más de 5 días en 12 casos (80%) y el clopidogrel en 4 (80%). No se encontró relación entre la modificación de la antiagregación y el tipo de profilaxis (primaria/secundaria) o el riesgo de sangrado del procedimiento endoscópico.

**Tabla 1. Patrones de modificación de la medicación antiagregante.**

	AAS	Clopidogrel	Terapia dual
No modificación	53	3	0
Interrupción	25	4	2
Interrupción sólo AAS	-	-	2
Interrupción sólo otro	-	-	2
Cambio AAS	1	1	-

**Tabla 2. Responsable de la modificación de la medicación antiagregante.**

	AAS	Clopidogrel	Terapia dual
Paciente	11	0	0
Médico Primaria	6	1	2
Gastroenterólogo	3	1	2
Otro especialista	6	3	1

**Conclusiones:** 1) Los ATG se modifican en una gran proporción de casos en contra de las guías existentes; 2) Los médicos modifican los ATG independientemente de su indicación y sin considerar las características del procedimiento, 3) Los ATG se interrumpen más tiempo de lo recomendado en las guías; 4) los protocolos no parecen ser suficiente y sería necesario diseñar nuevas estrategias para mejorar el cumplimiento de las guías.

## Gestión y Organización

### PC-281

#### REGISTRO DE LA INCIDENCIA DE HEMOPATÍAS EN EL SECTOR SANITARIO DE BARBASTRO (HUESCA)

Romero Quezada L.L.<sup>1</sup>, Yus Cebrian M.F.<sup>1</sup>, Paul Vidaller P.J.<sup>1</sup>, Perella Arnal M.I.<sup>1</sup>, Campuzano Saavedra V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Barbastro, <sup>2</sup>Hospital Santa Barbara de Soria

**Introducción:** Los registros son de utilidad para el mejor conocimiento de las enfermedades raras. Los datos aportados por los mismos son útiles para desarrollar guías clínicas homogéneas para la planificación de la atención y cuidados de los pacientes, y además aportan información epidemiológica con el fin de mejorar la salud de esta población. Se desarrolló un registro de las hemopatías diagnosticadas en el Sector Sanitario de Barbastro (SSB), con el fin de conocer la incidencia de estas enfermedades en un área poco poblado del norte de España.

**Métodos:** El SSB se sitúa en la zona oriental de la provincia de Huesca (Aragón), con un área de 8500 Km<sup>2</sup>, y una población de 108.578 habitantes (55.788 varones y 52790 mujeres). Un 21.7% de la población es mayor de 65 años, siendo esta proporción superior a la del resto de Aragón y España. El SSB se centraliza en el Hospital de Barbastro, que es un hospital de 160 camas, que atiende a seis comarcas eminentemente rurales (Sobrarbe, Somontano, Cinca Medio, La Litera, Bajo Cinca y Ribagorza). Una proporción de la población del Bajo Cinca es atendida en el Hospital Arnau de Vilanova. Han sido codificados los diagnósticos de hemopatías del SSB desde enero de 2010 a mayo de 2017, utilizando el programa Microsoft Open Access. Para llevar a cabo el estudio, también han sido utilizados el programa SPSS versión 22, Microsoft Excel e historias clínicas.

**Resultados:** Nuestro registro incluyó 374 hemopatías: 54 Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas, 18 Anemias hemolíticas autoinmunes, 40 Mielomas Múltiples, 34 Síndromes Mielodisplásicos, 28 Púrpuras Trombocitopénicas Idiopáticas, 32 Leucemias mieloblásticas, 35 Leucemias Linfáticas Crónicas, 102 Linfomas (LH y LNH), 8 fueron otros Síndromes Linfoproliferativos Crónicos, 4 Aplasias, 1 Histiocitosis, 10 NMPc/SMD, 2 Macroglobulinemias de Wandenström, 2 Sd. POEMS, 2 Leucemias Linfoblásticas y 2 Amiloidosis. La comarca del Somontano fue donde fueron diagnosticadas más hemopatías, a pesar de no ser la comarca más poblada. El linfoma fue la hemopatía con mayor incidencia en todas las comarcas, salvo en la del Sobrarbe que fueron más frecuentes las NMPc. Un 58.3% de los diagnósticos efectuados fueron en varones. La mediana de edad fue de 74 años (rango 1-98).

**Conclusiones:** Los registros de diagnósticos son útiles para elaborar guías clínicas para el diagnóstico y seguimientos, así como para el mejor conocimiento de estas enfermedades. Consideramos que deberían efectuarse registros más completos que incluyesen datos medioambientales, sobre la actividad laboral, el consumo de tóxicos y las tasas de mortalidad.

### PC-282

#### IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE GESTOR DE CASOS (GDC) PARA PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON RESULTADOS PRELIMINARES

Gironella Mesa M.<sup>1</sup>, Vallejo Luna K.<sup>1</sup>, Bosch Albareda F.<sup>1</sup>, Montero Díaz E.<sup>1</sup>, Junquera Botas M.T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, <sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron

**Introducción:** El diagnóstico y el tratamiento temprano de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) es un factor clave para un buen pronóstico de los pacientes. Con intención de poder reducir estos tiempos se están implementando programas de Gestión de Casos (GdC). El objetivo es evaluar el impacto de la implementación de un programa de GdC en pacientes con MM en el Hospital Universitari Vall d' Hebrón.

**Métodos:** Se recogió información en dos cohortes de pacientes con MM: una cohorte de manera retrospectiva (octubre 2013- octubre 2014), y tras la implementación del programa GdC se hizo un seguimiento de manera prospectiva (octubre 2015- marzo 2016). Se evaluó: el tiempo hasta el diagnóstico, tiempo hasta el inicio del tratamiento, el número y duración de los ingresos hospitalarios y visitas a urgencia durante los 12 meses desde la sospecha de MM y los costes asociados a estas visitas.

Para análisis de variables cuantitativas se realizó la prueba U Mann-Whitney y para las variables cualitativas el test exacto de Fisher, asumiendo un alfa igual a 0,05. Sin poderse realizar una comparativa estadística se han realizado cuestionarios de calidad de vida y contabilizado llamadas telefónicas de todos los pacientes incluidos en el programa.

**Resultados:** El análisis incluyó 38 pacientes con MM en la cohorte retrospectiva, y 19 pacientes en la cohorte prospectiva. En la Tabla 1 se muestran los principales resultados. Se observa una reducción del tiempo hasta el diagnóstico y del tiempo hasta el tratamiento si comparamos la cohorte prospectiva frente a la cohorte retrospectiva, siendo estadísticamente significativo en el caso del tiempo hasta el diagnóstico. La frecuencia de urgencias e ingresos hospitalarios y costes asociados es menor en la cohorte prospectiva que en la retrospectiva con la subsiguiente mejora en los costes sanitarios (tabla 1). Se ha detectado una tendencia de un menor número de visitas espontáneas de cohorte prospectiva (5 visitas) frente a la retrospectiva (44 visitas). Se han contabilizado 428 llamadas telefónicas con una resolución del problema en el 77% de los casos y en los cuestionarios de calidad de vida y satisfacción hay una valoración extremadamente positiva hacia el nuevo sistema de actuación.

Tabla 1.

	Cohorte Retrospectiva (n=38)	Cohorte Prospectiva (n=19)	p valor
<b>TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO (DÍAS)</b>			*0,020
Media (DS)	30,39 (31,47)	13,63 (20,22)	
<b>TIEMPO HASTA EL TRATAMIENTO (DÍAS)</b>			0,291
Media (DS)	43,35 (56,32)	22,76 (23,83)	
<b>INGRESOS HOSPITALARIOS</b>			
Pacientes que ingresan en 12 meses (%)	18 (47,4)	9 (47,4)	1,000
Número de Ingresos, Media (DS)	0,68 (0,87)	0,32 (0,48)	0,152
Días duración ingresos, Media (DS)	6,51 (11,36)	3,26 (5,76)	0,262
<b>VISITAS A URGENCIAS</b>			
Pacientes con visitas a urgencia en 12 meses (%)	27 (71,1)	12 (63,2)	0,560
Número de visitas a urgencias, Media (DS)	2,03 (2,39)	1,21 (1,13)	0,379

\*valor estadísticamente significativo  $p < 0,05$  DS: Desviación estándar.

**Conclusiones:** La implementación del programa de GdC para pacientes con MM en el Hospital Vall d' Hebrón ha supuesto una reducción en el tiempo hasta el diagnóstico, el tiempo hasta el tratamiento, en la frecuencia de ingresos y las visitas a urgencias. También se aprecia una tendencia a la mejoría de la calidad asistencial apreciada por los pacientes. Se necesita un seguimiento más largo para consolidar estos datos.

Proyecto realizado con la colaboración de Celgene.

**PC-283**

**ESTRATEGIAS DE MEJORA DE GESTIÓN DE LA CONSULTA DE POLIGLOBULIA Y SOBRECARGA FÉRRICA EN NUESTRO CENTRO**

García Ruiz M.A., Rivas Luque M., Morente Constantín E., Fernández Jiménez M.D., Rivera Ginés A.B., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen De Las Nieves

**Introducción:** Los pacientes diagnosticados de Policitemia vera (PV), hemocromatosis genética o secundaria con sobrecarga férrica, y pacientes afectados de poliglobulia secundaria con hematocrito alto, deben ser sometidos a flebotomías terapéuticas (extracción de 450 ml de sangre aproximadamente) de forma periódica. El objetivo de las flebotomías será conseguir unos niveles de ferritina sérica de <50ug/L en casos de hemocromatosis y niveles adecuados de hematocrito en las PV y poliglobulia.

**Objetivos:** El seguimiento completo del procedimiento de pacientes afectados de poliglobulia y/o sobrecarga férrica, se venía realizando exclusivamente en los hospitales, sin embargo el cambio en el contexto socio-sanitario, junto con el aumento de indicaciones de flebotomías, incremento progresivo de diagnóstico de hemocromatosis en varones, hace necesario mejorar la accesibilidad de los pacientes a la asistencia

sanitaria. Nuestro objetivo ha sido establecer un procedimiento de actuación desde nuestra consulta para evitar visitas innecesarias al centro.

**Métodos:** Hemos diseñado un protocolo que evite desplazamientos (disminución de gastos), disminución absentismo laboral, para todos los pacientes que requieren revisión en nuestra consulta, favoreciendo la coordinación actividad laboral y familiar. Los pacientes afectados de esta patología son atendidos en consulta externas de Hematología (media de 25 diarios). Tras la primera visita en nuestra consulta, se les da cita y petición de analítica a realizar en su centro de salud, que se harán 3 a 4 días previos a la fecha de próxima revisión. Antes de cada flebotomía se realizan un hemograma, y niveles de ferritina sérica (casos de hemocromatosis). El hematólogo revisa la historia del paciente y valora los resultados de la analítica dos días previos a la cita, y decide si precisa realización de flebotomía terapéutica. Los pacientes llaman por teléfono al auxiliar de consulta para conocer si requieren acudir a la cita. En caso de no ser necesario, se les informa, y se les envía por correo postal, petición de analítica para próximo control y hoja de cita.

**Resultados:** Con este sistema implantado, coordinando la realización de analítica en atención primaria y la valoración de los resultados por el hematólogo, hemos disminuido en un alto porcentaje el número de citas presenciales de los pacientes en consulta. El número de pacientes citados oscilaba entre 400 y 450 al mes, lo que ocasionaba aglomeración en sala de espera (pacientes y acompañantes) y malestar. Tras la implantación de este procedimiento ha disminuido a 200-250 atenciones mensuales.

**Conclusiones:** La mejora de la coordinación asistencial es una prioridad el sistema de salud y, especialmente, para la atención de problemas de salud crónicos. La creación de un plan unificado de atención a los pacientes, y la sincronización entre las partes para que la atención se preste en el momento y en el lugar adecuado ha permitido una destacable mejora en la atención al paciente. Creemos que este procedimiento mejora significativamente la accesibilidad del usuario a la asistencia sanitaria, mejora la calidad de vida, conciliando vida laboral y familiar, así como un ahorro económico importante para los pacientes, empresas y el centro hospitalario.

**PC-284**

**IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE GESTOR DE CASOS PARA PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA RESULTADOS PRELIMINARES**

Bladé Jr J., Fernández de Larrea C., Rosiñol L., Cibeira M<sup>a</sup>T., Jiménez R., Tovar N., Bladé J.

Unidad de Amiloidosis y Mieloma. Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

**Introducción:** En la actualidad se están incorporando programas de Gestión de Casos (GdC) para optimizar la atención de los pacientes en centros hospitalarios. Estos programas permiten disminuir los tiempos hasta el diagnóstico y el tratamiento, además de aportar un potencial beneficio en la utilización más eficiente de los recursos hospitalarios.

**Objetivos:** Evaluar el impacto de la implementación de un programa de Gestión de Casos (GdC) en pacientes con mieloma múltiple (MM) en la Unidad de Amiloidosis y Mieloma del Hospital Clínic de Barcelona.

**Métodos:** Se realizó un análisis observacional ambispectivo con dos cohortes de pacientes; en una se recogió la información de manera retrospectiva (desde enero de 2013 hasta septiembre de 2014), y en la otra (GdC) se efectuó un seguimiento de manera prospectiva tras la implementación del programa (desde octubre de 2014 hasta marzo de 2016). En ambas cohortes se evaluó: tiempo hasta el diagnóstico, tiempo hasta el inicio del tratamiento, número de visitas al servicio de urgencias, número y duración de los ingresos hospitalarios durante los 12 meses desde la sospecha de MM así como los costes asociados. La comparación entre grupos en las variables cuantitativas se realizó con la prueba U Mann-Whitney y para las variables cualitativas se empleó el test exacto de Fisher. Para la estimación de los costes asociados se obtuvieron los costes unitarios de la base de datos sanitaria e-Salud.

**Resultados:** Se incluyeron 62 pacientes en la cohorte retrospectiva y 34 pacientes en la cohorte prospectiva. Las dos cohortes fueron comparables en términos de edad, género y supervivencia. En la tabla 1 se muestran los principales resultados del análisis. Se observó una reducción en la cohorte prospectiva frente a la cohorte retrospectiva tanto en el tiempo hasta el diagnóstico como en el tiempo hasta el tratamiento. En cambio, no se apreciaron diferencias respecto a la frecuencia de visitas a urgen-

cias, ingresos hospitalarios y costes asociados tras la implementación del programa de GdC.

**Tabla 1. Indicadores de gestión antes y después de la implementación del programa de gestor de casos.**

	Cohorte Retrospectiva (n=62)	Cohorte Prospectiva (n=34)	p valor
<b>TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO (DÍAS)</b>			0,426
Media	25,74	18,21	
<b>TIEMPO HASTA EL TRATAMIENTO (DÍAS)</b>			0,051
Media	48,80	27,59	
<b>INGRESOS HOSPITALARIOS</b>			
Pacientes que ingresan en 12 meses de seguimiento (%)	49 (79)	28 (82,4)	0,793
Número de ingresos, Media	1,66	1,74	0,377
Días duración ingresos, Media	8,25	8,05	0,911
<b>VISITAS A URGENCIAS</b>			
Pacientes con visitas a urgencias en 12 meses de seguimiento (%)	41 (66,1)	28 (82,4)	0,103
Número de visitas a urgencias, Media	1,47	2,03	0,079
<b>COSTES (€, 2017)</b>			
Costes Visitas a Urgencias, Media	196,95€	272,31€	0,124
Costes Ingresos, Media	12.213,64€	11.146,56€	0,556
<b>COSTES TOTALES, Media</b>	<b>12.410,58€</b>	<b>11.418,87€</b>	<b>0,555</b>

**Conclusiones:** La implementación del programa de GdC para pacientes con MM en el Hospital Clínic de Barcelona ha supuesto una reducción del tiempo hasta el diagnóstico y del tratamiento de los mismos.

*Este proyecto ha sido posible gracias a la colaboración de Celgene.*

## PC-285

### CÁLCULO DE INDICADORES DE PROCESO SISTEMÁTICO PREVIO A LA IMPLANTACIÓN DE LA PETICIÓN ELECTRÓNICA

Lillo Rodríguez R.M., Donlo Gil M.C., Grijalba Uche A., Zabalegui Goicoechea M.A., Burguete Vidondo Y., Pérez Salazar M.

Complejo Hospitalario de Navarra

**Introducción:** Alrededor del 70% de las decisiones médicas relevantes se basan en los resultados de Laboratorio. Sin embargo, cada vez hay más publicaciones sobre el uso inapropiado de pruebas diagnósticas que en muchas ocasiones no están indicadas para el proceso para el que se solicitan. Los indicadores de proceso sistemáticos son datos o resultados estadísticos que permiten una evaluación periódica de dichos procesos, pudiendo realizarse de manera automática con el programa informático del laboratorio. La utilización de indicadores es una herramienta objetiva para aumentar la eficiencia en el uso adecuado de Laboratorio y llevar a cabo una intercomparación o "benchmarking". Con la implantación de la petición electrónica se pretende, entre otros objetivos, adecuar la demanda de pruebas realizando las restricciones adecuadas en la solicitud.

**Objetivos:** Obtener los valores actuales de indicadores de proceso sistemático en la sección de Proteínas de nuestro laboratorio, solicitadas por el servicio de hematología previo a la instauración del control de la demanda de pruebas mediante la petición electrónica.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de las analíticas realizadas durante 2016 en el área de Proteínas solicitadas desde el servicio de hematología. Se evaluaron los siguientes indicadores de proceso: 1. Determinaciones /paciente/año. 2. Frecuentación de la prueba en Laboratorio: número de determinaciones prueba al año/número total de determinaciones. 3. Densidad de solicitud: número de solicitudes prueba/año en población susceptible de ser atendida. Pruebas estudiadas: Proteinograma en suero (Ptg) y en orina (Optg), inmunofijación en suero (IMFJ) y en orina (UIMF), inmunofijación de crioglobulinas (CRIOIF). La población susceptible de ser atendida para el proteinograma es de 466.822 habitantes, mientras que para el resto de las pruebas es de 619.899. Los datos se obtuvieron de los programas Omega 3000 y Omniun (Roche).

**Resultados:** El número total de determinaciones realizadas en el laboratorio fue de: 7.737.152. Los resultados para los indicadores de proceso se reflejan en la tabla 1.

**Tabla 1.**

	Número Determinaciones	Número Pacientes	Determinaciones / Pacientes/año	Frecuentación (x 10 <sup>3</sup> )	Densidad (x 10 <sup>3</sup> )
<b>Ptg</b>	8184	6601	1.240	105.8	1753
<b>Optg</b>	965	794	1.215	12.5	156
<b>IMFJ</b>	2416	1915	1.26	31.2	390
<b>UIMF</b>	864	694	1.25	13.4	167
<b>CRIOIF</b>	9	9	1	0.12	0.12

**Conclusiones:** La prueba con mayor densidad de solicitud y frecuentación solicitada por el servicio de hematología a la sección de proteínas de nuestro laboratorio es el proteinograma, y la de menor, la CRIOIF. El mayor número de determinaciones/pacientes/año se produce en IMFJ seguido de UIMF, esto se debe a que se reciben muestras de Hematología de los hospitales comarcales para estas determinaciones y no para el proteinograma. La eficacia de las medidas aplicadas para el control de la demanda podrá ser evaluada, aplicando los indicadores de proceso, transcurrido un año de su implantación.

## PC-286

### EVALUACIÓN DEL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO (TRT) EN PACIENTES CON AVK QUE REALIZAN CONTROLES EN UNA UNIDAD DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE (UTA) TRANSVERSAL POR VIDEOCONFERENCIA

Ene G.<sup>1</sup>, Campoy D.<sup>1</sup>, Olivera P.<sup>1</sup>, Artaza G.<sup>1</sup>, Pero A.<sup>1</sup>, Velásquez C.<sup>1</sup>, Pujol M.<sup>2</sup>, Subirà M.<sup>1</sup>, Salinas R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hematología Clínica, Banc de Sang i Teixits de Catalunya, <sup>2</sup>Mutua de Terrassa, Banc de Sang i Teixits de Catalunya

**Introducción:** En los últimos años la indicación a largo plazo del tratamiento anticoagulante oral (TAO) ha aumentado en las patologías cardiovasculares y enfermedad tromboembólica. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) siguen siendo el anticoagulante de elección en nuestro país en la mayoría de casos debido a la falta de financiación por parte del sistema sanitario nacional de los anticoagulantes de acción directa. Esto hace que gran parte de los pacientes anticoagulados tengan que realizar visitas periódicas a las UTAs o a atención primaria. Las UTAs que realizan el control analítico y clínico de estos pacientes están compuestas por un hematólogo y personal de enfermería con formación específica en hemostasia. Por otro lado el gasto económico en recursos sanitarios ha incrementado debido al aumento de esperanza de vida de los pacientes y a la dispersión geográfica de los centros.

**Objetivos:** Valorar el TRT de los pacientes que realizan controles de TAO en nuestros centros de forma transversal a través de un sistema de videoconferencia (SVC).

**Métodos:** En 2013 se realizó la unificación de las bases de datos de 3 centros hospitalarios del grupo Quirónsalud (Hospital Universitario Sagrat Cor, Hospital General de Catalunya y Clínica del Vallès) consensuando procedimientos y protocolos transversales de trabajo para médicos y personal de enfermería. Se implementó un SVC que hace posible que un hematólogo localizado en uno de los centros realice el control del TAO estando en contacto con el personal de enfermería de los otros dos centros y con el paciente a través de la cámara web. Desde abril del 2016 la gestión del TAO se realiza con el programa TAONet® (ROCHE). Se realizó un estudio retrospectivo observacional entre 1/05/2016-31/04/2017 sobre la base de datos de pacientes en tratamiento anticoagulante con AVK seguidos en nuestras UTAs a través del SVC, y se ha calculado el TRT con el método de Rosendaal. Para calcular el TRT se consideró un mínimo de 180 días de seguimiento del TAO.

**Resultados:** Se han registrado 13.499 visitas de 1.434 pacientes (54.18% varones). La edad media de los pacientes fue 77.44 años (r: 20,5-97,5). La media de visitas por paciente fue 9.41. La indicación más frecuente del TAO-AVK fue la fibrilación auricular (76.63%), seguido de la enfermedad tromboembólica (10.80%) y las prótesis cardíacas mecánicas (6.62%). Un 90.59% de los pacientes tenían asignado un rango terapéutico de 2-3. Un total de 757 (52.78%) pacientes había permanecido más de 180 días en controles en nuestra UTA transversal con un TRT de 59.48% y 372 pacientes (49.14%) había estado más del 65% del tiempo en rango terapéutico.

**Conclusiones:** A pesar de la existencia de las UTAs, el óptimo control analítico del tratamiento con AVK sigue siendo un reto. En nuestra base de datos aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba un control analítico adecuado del TAO-AVK. Estos datos son similares a los obtenidos en estudios de otros países europeos y demuestran que el SVC es útil en el entorno sanitario y similar en cuanto a eficacia y resultados a las UTAs clásicas.

**PC-287**

**EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE CONSULTA SIN PACIENTE EN HEMATOLOGÍA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

Moreno Velázquez M.<sup>1</sup>, García Calduch O.<sup>1</sup>, De la Fuente Cadenas J.A.<sup>2</sup>, Vives Polo S.<sup>1</sup>, Batlle Massana M.<sup>1</sup>, Torrent Catarineu A.<sup>1</sup>, Sarrate García E.<sup>1</sup>, Triguero Moreno A.<sup>1</sup>, Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, García Caro M.<sup>1</sup>, Sancho Cía J.M.<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>, Ferrà Coll C.<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>2</sup>Atención Primaria de la región Barcelonès Nord i Maresme

**Introducción:** El programa de consulta sin paciente permite valorar pacientes a petición de los profesionales de atención primaria (AP) sin necesidad de que los enfermos se desplacen al centro hospitalario. También permite, mediante la valoración de estos pacientes, realizar formación continuada a los profesionales de AP.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de las características demográficas y clínicas de los pacientes, el motivo de consulta y el destino final con el objetivo de valorar la implantación de un programa de consulta sin paciente entre los diferentes centros de atención primaria y el servicio de Hematología del hospital de referencia de tercer nivel.

**Resultados:** Se realizaron 455 visitas sin paciente entre junio de 2015 y mayo de 2017. La edad mediana de los pacientes fue de 63 años (extremos 15-98) y 218 (48%) eran varones. En cuanto al motivo de consulta, 356 consultas (78%) eran por alteraciones del hemograma, 29 (7%) por alteraciones en el proteinograma, 24 (5%) alteraciones de las pruebas de la coagulación (se excluye la monitorización del tratamiento anticoagulante oral y sus complicaciones), 11 (2%) por otros motivos (elevaciones de VSG, adenopatías, hepatoesplenomegalia) y 35 (8%) fueron consultas que no cumplían los criterios de solicitud del programa. Después de valorar el motivo de consulta, 351 pacientes (77%) continuaron sus controles en AP, 90 (20%) se remitieron a consultas externas de nuestro servicio (CEX) y 14 (3%) a otras destinaciones. De los 351 pacientes remitidos a AP, 32 (9%) fueron derivados a CEX por criterio de su médico de AP. De los 90 pacientes remitidos a CEX, 24 (27%) no acudieron a la visita. Se han realizado reuniones periódicas con los centros de AP para evaluar conjuntamente el programa y analizar sus desviaciones.

**Conclusiones:** El programa de consulta sin paciente en hematología es una herramienta útil y de fácil uso. Contribuye a disminuir el número de primeras visitas presenciales y a reducir la lista de espera. Indirectamente, ayuda a la formación continuada en hematología de los médicos de AP.

*Financiado en parte con la beca PI40/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".*

**PC-288**

**GESTION DE COSTES EN UN LABORATORIO INTEGRADO DE HEMATOLOGIA DE TERCER NIVEL: HERRAMIENTA CLAVE PARA LA APORTACIÓN DE VALOR**

Martinez Lopez J., Lopez E.A., Ayala R., Cedena T., Gomez S., Castro N., Perez G., Paciello M.L., Miras F., Montejano L., Ortega C., Del Oro M., Alier M., Ramos M.V., Martinez de Pancorbo C.

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** La exigencia de una mayor eficiencia en la utilización de los recursos en el laboratorio hematología (25% del gasto total de laboratorio de nuestro hospital) nos obliga a disponer de información sobre costes, calidad y adecuación.

**Objetivos:** Tras la integración logística, funcional y de sistemas de gestión de los servicios de laboratorios se aborda una metodología de gestión de costes enfocada en la eficiencia.

**Métodos:** Codificación de la cartera de prestaciones del laboratorio según estándar LOINC. Medición de actividad de forma objetiva a través de un único sistema de gestión, estableciendo un sistema de información

estructurado y normalizado. Cálculo del coste unitario de cada una de las prestaciones definidas a partir del consumo de recursos de las unidades de proceso técnico, de personal facultativo y sanitario, de reactivo y de tecnología (metodología Unidades Relativas de Valor, URV)

**Resultados:** Se ha definido una cartera de servicios normalizada con 4000 pruebas analíticas valoradas en URV y se ha obtenido su coste. Disponemos de un repositorio de información multidimensional: gestión de prestaciones, demanda, actividad, logística y costes que facilita la explotación y monitorización de los indicadores de gestión de todos los laboratorios, desde los requeridos por los sistemas corporativos (SIFCO, SIAE) hasta el seguimiento de los concursos de reactivos. Resumen actividad y costes en 2016: Bioquímica: 7877972 pruebas, 9436915 euros. Hematología: 1116161 pruebas, 4806696 euros. Microbiología: 403248 pruebas, 5049260 euros. Inmunología: 123927 pruebas, 2060397 euros. Se ha cuantificado la actividad y los recursos que nuestros laboratorios destinan a pruebas de referencia que se realizan para otros hospitales y resto de España (1744720 euros), siendo el laboratorio de hematología el 56% de estos recursos y actividad (978000 Eu).

**Conclusiones:** La creación de un repositorio único y multidimensional nos ha permitido la comparación entre los distintos laboratorios y ha facilitado la toma de decisiones en busca de la eficiencia de los mismos. Así como cuantificar el coste de las pruebas realizadas a otros centros.

**PC-289**

**INFECCION NOSOCOMIAL EN LA UNIDAD DE HOSPITALIZACION DE HEMATOLOGIA ANALISIS DESCRIPTIVO Y FACTORES DE RIESGO**

Lavilla Rubira E.<sup>1</sup>, Varela Pérez M.<sup>1</sup>, Sánchez Sánchez M.J.<sup>1</sup>, Lorenzo Vizcaya A.<sup>1</sup>, López González L.<sup>1</sup>, Holgado del Aguila P.<sup>1</sup>, Calviño Suárez M.<sup>1</sup>, Morado Quiñoá P.<sup>2</sup>, Blanco Hortas A.<sup>3</sup>, Arias Sampedro J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. HU Lucus Augusti, <sup>2</sup>Servicio de Calidad. HU Lucus Augusti, <sup>3</sup>Unidad de Metodología y Estadística. HU Lucus Augusti

**Introducción:** Uno de los pilares de la calidad asistencial es la seguridad del paciente; la infección nosocomial (IN) es un problema sanitario grave que condiciona un aumento de mortalidad, estancia hospitalaria y costes. En el EPINE-2014 la prevalencia es del 5.67%, llegando al 6.83% en hospitales >500 camas. Su incidencia es mayor en las unidades de hospitalización de Hematología, donde coexisten factores que aumentan el riesgo: patología de base, neutropenia, corticoides y quimioterapia (QT), catéter venoso central (CVC). Los datos publicados son parciales (pediátricos, trasplante, algunas infecciones...), estimándose hasta un 30% de IN documentada y otro tanto de neutropenia febril. Es necesario conocer la realidad propia para implementar protocolos de mejora. Con este objetivo se analiza la IN en la unidad de hospitalización de Hematología de un hospital terciario con 860 camas, en la que se tratan todas las hemopatías, excluido el trasplante alógeno. Dicha unidad está acreditada en el Sistema de Gestión de Riesgos para el Paciente según la norma UNE179003.

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de la IN en los ingresos en el Servicio de Hematología durante el año 2016, analizando características del paciente y de la infección, y factores contribuyentes; comparación mediante test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test U de Mann-Whitney (variables continuas).

Tabla 1.

	No infección (306)	Sí infección (66)	p-valor
Sexo (varones)	183 (59.8%)	32 (48.4%)	0.091
Edad	66 años (57 – 75)	60 años (46 – 72)	0.023
Portador de CVC	80 (26.1%)	38 (57.5%)	<0.001
Neutropenia severa	44 (14.3%)	41 (62.1%)	<0.001
Tiempo ingreso	6 días (3 – 9)	22 días(15 – 30)	<0.001

**Resultados:** Se analizaron 372 ingresos de 187 pacientes: 54.5% varones, mediana de edad 69 años (25-100). Enfermedad de base hemopatía maligna 89.5%. Motivo de ingreso: tratamiento QT 36.3%, infección 34.7%, otro 29%. Portador de CVC 31.9%. Neutropenia severa 23%. Mediana de ingreso 7 días (1-75). Hubo 87 infecciones (12/1000 días de estancia) en 66/372 ingresos (17.7%). Factores de riesgo: Tipo de infec-

ción: Bacteriemia 37.9% (relacionada con CVC (BRCC) 27.6%, otra 10.3%); infección respiratoria 19.5% (neumonía 9.2%); infección urinaria 11.5% (60% con sonda vesical), fiebre sin foco 18.4% (con neutropenia 13.8%), otra 12.7%. Documentación microbiológica en 54 episodios (62.1%): gram positivos 53.5%, gram negativos 33.8%, hongos 5.7%, virus 4.2%, toxina Clostridium difficile 2.8%. Polimicrobianas 13%. Bacterias multirresistentes 4/62 (6.5%). Mortalidad relacionada con IN: 3 casos (0.8% de los ingresos y 3.4% de las IN).

**Conclusiones:** Nuestra incidencia de IN es del 17.7% de los ingresos y 12 casos/1000 días de estancia, inferior a la referida en la literatura. Se asocia con la presencia de neutropenia severa, CVC e ingresos prolongados, destacando por su frecuencia la BRCC. Con el fin de mejorar la seguridad del paciente deben implementarse protocolos que corrijan estos factores, especialmente en cuanto al manejo de CVC.

**PC-290**  
**EVALUACIÓN DE LA SATISFACCIÓN DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE REALIZO UNA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA CON SEDACIÓN CON MIDAZOLAM**

Jiménez Lorenzo M.J.<sup>1</sup>, Navarro Ferrando J.T.<sup>2</sup>, Orna Montero E.<sup>3</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Garrote Moliner L., Rodríguez Muñoz R., Cabrera Jaime S., Jiménez Zarate A., Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>, Feliu Frasnado E.<sup>3</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona

**Introducción:** La biopsia de médula ósea (BMO) es una herramienta útil para el diagnóstico y estadificación de ciertas hemopatías, aunque produce disconfort y dolor a los pacientes (pts). El uso de analgésicos y sedantes disminuye las molestias del procedimiento. El objetivo del estudio fue evaluar la satisfacción percibida por los pts a los que se les realizó BMO con sedación.

**Pacientes y Métodos:** Entre agosto de 2016 y enero de 2017 se llevó a cabo la fase piloto del uso de la sedación (midazolam 2 mg, IV) en el procedimiento de BMO realizado por el hematólogo un día a la semana en nuestro centro. Se priorizaron los diagnósticos de: síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPc), insuficiencia medular y mielofibrosis idiopática. Se definieron los criterios de elegibilidad para este proceso, se elaboró un documento de consentimiento informado y una encuesta de satisfacción (Figura 1). En la encuesta los pts valoraron (de 0 a 10) la información y el trato recibido por parte del personal sanitario, las instalaciones, el dolor y las molestias posteriores a la BMO y puntuaron globalmente (de 0 a 10) todo el proceso.

edad [extremos] de 62 [59; 66] años. El diagnóstico más frecuente fue SLPc 14 (40) y el motivo de realización de la biopsia fue: diagnóstico en 14 (40%) pts y re-evaluación de la hemopatía en 21(60%). Presentaron complicaciones leves 7 (20%) pts .A 17/28 (61%) pts se les había realizado previamente una BMO sin sedación y todos refirieron haber sufrido mayor molestia sin sedación y que, en caso de repetirse la biopsia, preferían que fuese con ella. El punto mejor valorado fue la información oral dada a los pts antes del procedimiento (media [DE]: 9,62[0,73]), seguido del trato recibido por el personal médico (media [DE]: 9,59[0,87]) y de enfermería (media [DE]: 9,59[0,78]). El aspecto menos valorado fue las instalaciones (media [DE]: 9,03[0,73]). La valoración de la intensidad del dolor (n=28) (al despertarse y a las 24h de la BMO) (mediana [extremos]) fue de 4 [0; 10] y 2 [0;10] respectivamente. La valoración global (media [DE]) del proceso fue de 9,50 [1,12] (n=25). Ningún paciente sufrió complicaciones relacionadas con el proceso de sedación.

**Conclusiones:** La satisfacción de los pts a los que se les realizó BMO con sedación fue excelente para todos los aspectos evaluados, especialmente en el trato y la información recibida por el personal. El procedimiento fue seguro y disminuyó la percepción del dolor en aquellos pts que habían tenido experiencia previa sin sedación.

Financiado por la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias y RD12/0036/0029 del RTICC, Instituto Carlos III, 2014 SGR225(GRE), CERCA Program, Generalitat de Catalunya, España, y por "La Caixa" Foundation RD12/0036/0029 del RTICC-Instituto Carlos III.

Figura 1. Encuesta de satisfacción.

**Resultados:** De las 90 BMO realizadas en nuestro centro durante ese periodo, 35 (39%) fueron con sedación. Contestaron la encuesta de satisfacción 29/35 (83%) pts. Eran varones 20 (57%) con una mediana de

## Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

### PC-291

#### TROMBOCITOPENIA INMUNE ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS ¿TROMBOCITOPENIA INMUNE SECUNDARIA O SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO INCOMPLETO?

Pérez Ortega L., Jiménez Bárcenas R., Rodríguez Martorell F.J., Núñez Vázquez R., Pérez Garrido R., Pérez Simón J.A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** El síndrome antifosfolípido (SAF) está definido por el desarrollo de trombosis o de complicaciones vasculares gestacionales (CVG) en sujetos con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) positivos. Existen otras manifestaciones clínicas clásicamente asociadas a este síndrome, como la trombocitopenia inmune (TI), la anemia hemolítica autoinmune (AHA) o las valvulopatías cardíacas. Los pacientes con estas manifestaciones junto con positividad de AAF no pueden ser diagnosticados, no obstante, de SAF, si no cumplen los criterios clínicos de trombosis o CVG.

**Métodos:** Se han evaluado 8 pacientes con trombocitopenia inmune y AAF positivos persistentes (sin cumplir criterios de SAF) diagnosticados en la consulta externa de Hematología entre 2004 y 2016. Distribución por sexos: 2 hombres y 6 mujeres. Mediana de edad: 58 años (33-86). Mediana de plaquetas al diagnóstico:  $29 \times 10^9/L$  (5-71). Fue detectado anticoagulante lúpico positivo en 7 pacientes; anticuerpos anticardiolipina (ACA) en 3 pacientes (en 2 IgG a título alto y en 1 IgM a título moderado); anticuerpos antiB2glicoproteína I en 5 pacientes (3 IgM a título moderado, 1 IgM a título moderado-alto, 1 IgG a título moderado-alto, 2 IgG a título alto). En 7 pacientes se detectaron factores de riesgo cardiovascular: HTA (n=3), dislipemia (n=5), Diabetes Mellitus (n=3), hábito tabáquico (n=2), obesidad (n=2). De los 7 pacientes, 5 tenían 2 o más factores de riesgo cardiovascular.

**Resultados:** En 3 pacientes se encuentra otra condición autoinmune (1 espondilitis anquilosante, 1 síndrome de Sjögren, 1 enfermedad de Graves). En el resto no hay causa secundaria para la trombopenia (además de la positividad de AAF). Se requirió tratamiento para la TI en 7 pacientes: 6 corticoesteroides, 4 Inmunoglobulina intravenosa, 3 Rituximab y 1 Eltrombopag. En 2 de los pacientes solo fue necesario administrar tratamiento ante procedimientos invasivos. Durante la evolución clínica, se detectaron signos de sangrado grado 1 de la clasificación de la OMS en 5 pacientes y grado 3 en un paciente (hemorragia digestiva alta por una úlcera gástrica). En 2 casos la TI se asoció a una AHA (síndrome de Evans). En 1 caso se detectó un test de Coombs Directo positivo sin anemia. Una paciente presentaba insuficiencia mitral grave y otra insuficiencia aórtica moderada. Ninguno de los pacientes presentó trombosis venosa. Una paciente sufrió un ictus isquémico cardioembólico (por fibrilación auricular). De las 6 mujeres, 4 tuvieron embarazos y ninguna sufrió CVG. En 2 pacientes se realizó profilaxis de ETEV con HBPM durante la gestación y el puerperio. Ninguno de estos pacientes, por tanto, cumple criterios diagnósticos de SAF.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Paciente	Sexo	Edad	Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	AAF	FRCV	PTI	Patología asociada	Tratamiento	Sangrado (grado OMS)
1	M	86	29	AL ACA AB2	SI	SI	AHA IM	Corticoides RTX	1
2	M	55	5	AL	SI	NO	AHA EA	Corticoides RTX Ig IV	3
3	M	41	71	AL AB2	SI	NO	E. Graves	Ig IV	1
4	M	33	6	AL ACA AB2	NO	SI	CD+	Ig IV	1
5	H	67	43	AB2	SI	SI		Corticoides	0
6	M	70	13	AL	SI	NO	SD. SJOGRÉN IA	Corticoides RTX Eltrombopag	1
7	H	60	61	AL ACA AB2	SI	SI		NO	0
8	M	57	29	AL	SI	SI		Corticoides Ig V	1

AL: anticoagulante lúpico/ACA: anticuerpos anticardiolipina/AB2: anticuerpos antiB2glicoproteína I/EA: Espondilitis anquilosante/RTX: Rituximab/Ig IV: inmunoglobulina inespecífica; IM: insuficiencia mitral/IA: insuficiencia aórtica.

**Conclusiones:** El SAF se considera una causa de trombocitopenia inmune secundaria, sin embargo, a pesar de presentar un cuadro clínico muy sugestivo, estos pacientes no pueden ser diagnosticados de SAF en base a los criterios diagnósticos actuales. Se precisarían criterios de diagnóstico seguro, posible o probable que permitiesen orientar la actitud terapéutica. La trombocitopenia inmune se ha relacionado clásicamente con un riesgo trombótico incrementado con respecto a la población general, sin embargo en este caso habría que plantear un cierto papel protector de la trombocitopenia frente al desarrollo de trombosis.

### PC-292

#### ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS DIAGNOSTICADAS EN LOS ÚLTIMOS 17 AÑOS EN UN ÚNICO CENTRO

Esteban Figuerola A.<sup>1</sup>, Olona Cabases M.<sup>2</sup>, Escoda Teigell L.<sup>1</sup>, Vallansot R.<sup>1</sup>, Talam Forcadell C.<sup>1</sup>, Do Nascimento J.<sup>1</sup>, Aguinaco Culebras R.<sup>1</sup>, Giménez Pérez T.<sup>1</sup>, Araguás Arasanz C.<sup>1</sup>, Cervera Calvo M.<sup>1</sup>, Vicent Castelló A.<sup>1</sup>, Martínez Roca A.<sup>1</sup>, Solà Fernández M.<sup>1</sup>, García Arroba J.<sup>3</sup>, Ramiro Infante L.<sup>3</sup>, Martínez Veja A.<sup>4</sup>, Bodí Saera A.<sup>5</sup>, Sarrà Escarré J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, ICO Tarragona. HJXXIII. Tarragona, <sup>2</sup>Unidad de Medicina preventiva y Epidemiología. HJXXIII. Tarragona, <sup>3</sup>Banc de Sang i Teixits, Tarragona. HJXXIII. Tarragona, <sup>4</sup>Servicio de Nefrología. HJXXIII. Tarragona, <sup>5</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. HJXXIII. Tarragona

Las microangiopatías trombóticas (MAT) se caracterizan por la formación de trombos de plaquetas que obstruyen la microcirculación de órganos vitales. La penta clásica (anemia hemolítica, trombopenia, fiebre, oliguria y clínica neurológica), es rara. La determinación de ADAMTS13 permite un diagnóstico más preciso que la presunción basada en datos clínicos y bioquímicos. Nuestro objetivo es analizar retrospectivamente 44 casos MAT diagnosticados en nuestro centro en los últimos 17 años y caracterizar los subgrupos PTT, SHU y MAT secundaria (sMAT) revisando datos clínicos, correlacionándolos con ADAMTS13 e identificando predictores de supervivencia y recaída. MAT se definió como anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia  $<150 \times 10^9/L$ . Los casos se clasificaron como: 1. PTT (MAT con ADAMTS13  $<5\%$  o MAT sin causa basal), 2. SHU (MAT con ADAMTS13  $>5\%$  y alto nivel de creatinina o Shiga-Toxina positiva o mutación relacionada con SHU), 3. sMAT (MAT con una causa desencadenante definida). Los parámetros clínicos y de laboratorio se analizaron en cada grupo y según ADAMTS13  $\leq 5\%$  o  $>5\%$ ; mediante un análisis univariante se utilizó chi cuadrado para variables categóricas y ANOVA para variables continuas. Se utilizó Kaplan Meier y la regresión de riesgos proporcionales multidimensionales de Cox para la supervivencia y la recaída.

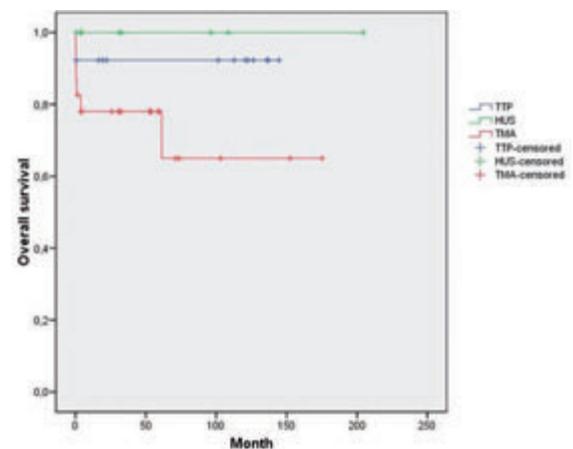


Figura 1. Kaplan-Meier, supervivencia global para cada subgrupo.

Ver Tabla. Los pacientes en el grupo de PTT mostraron niveles elevados de LDH, esquistocitos, bilirrubina y un bajo recuento de plaquetas que se asoció con sangrado. También requerían un mayor número de recambios para su resolución. Cinco pacientes recayeron, 4 con bajo nivel de ADAMTS13. 4 pacientes fueron esplenectomizados y recibieron

inmunomoduladores. Un paciente recibió sólo recambios plasmáticos cuando recayó. Un paciente murió inmediatamente después del diagnóstico antes de recibir recambios. Los pacientes del grupo SHU tenían un nivel de creatinina más alto asociado con oliguria y requerimiento de diálisis. Los síntomas neurológicos también fueron más frecuentes. Dos pacientes progresaron a insuficiencia renal y uno fue trasplantado. Otros dos pacientes recibieron eculizumab y 1 recayó cuando el tratamiento fue interrumpido durante el embarazo.

Tabla 1.

Tabla. Análisis univariado para PTT, SHU, sMAT y nivel de ADAMTS13. Los datos se muestran como media y desviación estándar (DE) o porcentaje de casos.

	GLOBAL (N=46)	PTT (N=15)	SHU (N=8)	sMAT (N=23)	P VALOR	ADAMTS13 %N (N=20)	ADAMTS13 %N (N=8)	P VALOR
LDH (U/L)	2481 (1320)	3612 (2006)	1516 (957)	2639 (1436)	0.04	2016 (1444)	3230 (1817)	0.006
Bilirrubina (mg/dL)	1.49 (1.56)	2.51 (1.72)	0.79 (0.46)	1.18 (1.36)	0.008	1.89 (1.30)	2.06 (1.18)	0.070
Aspartato aminotransferasa (U/L)	3.8 (4.8)	6.7 (7.4)	2.8 (2.8)	2 (2.8)	0.003	2 (2.7)	7.7 (8.7)	0.009
Albúmina (g/dL)	33.32 (39.84)	35.54 (39.22)	37.75 (32.87)	46.17 (37.96)	0.0003	47.85 (34.82)	35.49 (31.82)	0.000
Albúmina (g/dL)	3.06 (4.26)	1.81 (3.30)	7.82 (4.02)	5.36 (4.72)	0.005	4.71 (4.02)	1.86 (3.40)	0.008
Oliguria	10%	0	100%	48.3%	0.000	40%	0	0.002
Sangrado	43.2%	76.9%	12.5%	34.8%	0.008	20%	75%	0.003
NI recambios plasmáticos	11 (19.1%)	17 (86%)	0 (0%)	9 (31.3%)	0.017	9.7 (13.6%)	16.75 (17.8%)	0.019
Transfusión	36.4%	0	100%	34.8%	0.000	56%	0	0.005
Esplenectomía	13.4%	38.5%	0	0	0.003	0	50%	0.003
Supervivencia global	-	52.3%	100%	67%	0.23	89.4%	100%	0.37
Supervivencia libre de progresión	-	68.6%	80%	100%	0.82	92.5%	47.6%	0.04

Supervivencia global a cinco años y probabilidad de supervivencia libre de progresión (%). Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), síndrome urémico hemolítico (SHU), microangiopatía trombótica secundaria (sMAT), LDH lactato deshidrogenasa. p<0.05.

Los pacientes sMAT mostraron más eventos cardíacos y fiebre. Las principales causas desencadenantes fueron: 6 hipertensión maligna, 5 lupus eritematoso sistémico, 4 neoplasias, 3 pancreatitis, 2 embarazos, 1 tuberculosis, 1 glomerulonefritis, 1 dermatomiositis. Seis pacientes fallecieron (4 relacionados con el cáncer). En el análisis multivariado, el alto nivel de LDH se asoció significativamente con la recaída (p=0,012), mientras que el número de esquistocitos mostró una tendencia a la significación estadística (p=0,063). La determinación de ADAMTS13 es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de MAT. Un alto nivel de LDH, y probablemente también el número de esquistocitos, podrían ser válidos para predecir la recaída en pacientes con MAT.

PC-293

VARIABILIDAD PRONÓSTICA Y TERAPÉUTICA EN EL SÍNDROME DE EVANS

Santisteban Espejo A., Morán Sánchez J., Marchante Cepillo I., Fernández Valle M.C., Paz Coll A.

H.U. Puerta Del Mar

**Introducción:** El síndrome de Evans (SE) constituye una entidad infrecuente caracterizada por la presencia simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune (AHA) y trombocitopenia inmune (PTI) asociado, en ocasiones, a neutropenia de origen inmune. Descrito de manera original en 1951, representa en la actualidad un diagnóstico de exclusión. Dada su baja incidencia, variabilidad pronóstica y la necesidad de considerar distintas opciones terapéuticas, decidimos presentar cuatro casos diagnosticados en nuestro hospital en los últimos diez años. La unificación terapéutica y la consecuente mejora pronóstica de los pacientes con SE constituyen el objetivo fundamental del presente trabajo.

**Métodos:** Los datos clínicos de los cuatro pacientes fueron obtenidos de la base de datos del Hospital Puerta del Mar. El primero de ellos se trata de una mujer de 65 años, diabética y con hipotiroidismo autoinmune que debutó como SE. Respondió a corticoides e IGIV en primera línea, habiendo recaído en dos ocasiones y con buena respuesta a corticoides, actualmente sin tratamiento. El segundo paciente, un varón de 59 años con SE idiopático, debuta con insuficiencia hepática de origen hipoxémico (Hb 3,5 g/dl), precisando UCI y con respuesta a corticoides e IGIV que mantuvo año y medio, presentando recaída asociada a colecistitis aguda. Fue refractario a corticoides, IGIV, Rituximab, ciclofosfamida, ciclosporina y danazol. En espera de esplenectomía, presentó hepatitis colestásica progresiva con resonancia hepática normal que condujo al exitus. El tercer caso, una mujer de 65 años con SE idiopático, respondió parcialmente a corticoides pero desarrolló trombocitopenia severa refractaria a Rituximab, esplenectomía y Eltrombopag. Durante tratamiento aparece cuadro de leucoeritroblastosis descartándose en médula ósea mielofibrosis y actualmente con Romiplostin y danazol mantiene plaquetas alrededor de 20-25.000/µl. El último se trata de una paciente de 19 años con SE

asociado a Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Recibió tratamiento corticoideo e IGIV, sin respuesta, realizándose esplenectomía con recaída dos meses después por trombopenia. Se inicia ciclofosfamida obteniendo respuesta mantenida durante cinco años. En recaída posterior se inició azatioprina, que fue sustituida por micofenolato consiguiendo mejoría de la nefropatía lúpica y respuesta hematológica.

**Resultados:** De los cuatro casos presentados, dos eran SE idiopáticos y dos asociados a enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo y LES). En relación al tratamiento, solo uno de ellos se mantiene en remisión sin medicación. Los restantes recibieron varias líneas terapéuticas y no han podido abandonar el tratamiento. Un paciente falleció de la enfermedad mostrándose refractario a tratamiento.

**Conclusiones:** El síndrome de Evans constituye una entidad infrecuente, de evolución variable y tratamiento complejo. La mitad de los pacientes presentaron SE idiopático, siendo el LES y el hipotiroidismo las enfermedades asociadas a SE secundario. La retirada de tratamiento con corticoides solo fue posible en uno de los cuatro casos. Los tres restantes precisaron tratamientos de segunda, tercera o posteriores líneas con variable respuesta a los mismos. La refractariedad a tratamiento representa un reto en la actualidad y, aunque infrecuente, la evolución puede ser fatal en ocasiones. La escasa información disponible en la literatura y la ausencia de tratamientos estandarizados contribuyen a la variabilidad pronóstica de los pacientes con SE.

PC-294

ANÁLOGOS DE RECEPTORES DE TROMBOPOYETINA EN PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE: CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN MÉDULA ÓSEA

Alonso Madrigal C., Bonafonte Arruga E., Azaceta Reinares G., Dourdil Sahún M.V., Izuzquiza Fernández M., Sánchez Quiñones B., Martínez Fernández R., Martínez Lázaro B., Pérez Narvián B., Fuertes Palacios M.Á., Palomera Bernal L.

HCU Lozano Blesa de Zaragoza

**Introducción:** Los factores de crecimiento hematopoyético actúan sobre la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células hematopoyéticas primitivas. Los análogos de receptores de trombopoietina (AR-TPO) fueron aprobados hace dos décadas por la FDA para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) refractaria. Estudios sobre los efectos de los AR-TPO en la megacariopoyesis humana in vitro, sugieren que aumentan la producción de plaquetas por diferentes mecanismos, estimulando la proliferación y maduración de megacariocitos y proplaquetas. Por su largo recorrido en la práctica clínica, son bien conocidos los efectos de la eritropoyetina, G-CSF y GM-CSF sobre la morfología de las células hematopoyéticas, los cuales siempre deben considerarse al evaluar citopenias y/o displasias. Respecto a los AR-TPO, la serie más extensa publicada en la que se examinan los cambios morfológicos inducidos por esta terapia, incluye solamente ocho pacientes, observando alteraciones similares a los hallados en NMP.

**Objetivos:** valorar las modificaciones morfológicas que se presentan en la serie megacariocítica durante el tratamiento con AR-TPO.

Tabla 1. Características morfológicas de la celularidad medular durante el tratamiento con AR-TPO.

Paciente	Sexo	Edad (al inicio de la enfermedad)	Celularidad global	Celularidad Granulocítica/Eritroide	S. Megacariocit. (cuantitativa)	S. Megacariocit. % displasia (sobredimensionada)	Otras displasias	Tiempo desde inicio AR-TPO
1	V	67	Normocelular	N/N	N	27%	NO	7 meses
2	V	84	Normocelular	N/N	N	10%	NO	1 mes
3	M	63	Hipercelular	N/N	Aumentada	20%	NO	7 meses
4	V	43	Hipercelular	N/N	Aumentada	25%	NO	13 meses

**Material y Métodos:** Se incluyeron cuatro pacientes con diagnóstico de PTI refractaria en tratamiento con AR-TPO. Valoración morfológica al microscopio óptico del medulograma realizado previo a iniciar terapia con AR-TPO, y comparación con el que se realizó una vez iniciado el tratamiento. El segundo medulograma fue indicado por respuesta pobre o ausente a AR-TPO. Se evaluó la celularidad medular global y las tres series hematopoyéticas, tanto cuantitativa como cualitativamente, especialmente la morfología megacariocítica (recuento mínimo de 30 megacariocitos).

**Resultados:** Se incluyeron tres varones y una mujer, edad media: 64 años. En el 50% de los casos, el medulograma post AR-TPO cambió a hipercelular. En todos ellos, se mantuvieron cuantitativamente las series eritroide y granulocítica (conservación ratio M/E). La serie megacariocítica aumentó de forma significativa sólo en los casos hipercelulares. Morfológicamente no se objetivaron anomalías significativas en serie eritroide y granulocítica; sin embargo, a nivel megacariocítico, se observaron dismorfias (fundamentalmente formas maduras grandes hiperlobuladas, por encima del límite fisiológico en 3 de los 4 casos (27%, 20% y 25% de los megacariocitos).

**Conclusiones:** En nuestros pacientes se observó hipercelularidad medular post-AR-TPO en el 50% de casos, y dismorfias megacariocíticas similares a las propias de NMP en el 75%. Los AR-TPO, al igual que otros factores de crecimiento hematopoyético, alteran cuantitativa y cualitativamente la celularidad hematopoyética, lo que es crucial en el estudio de citopenias y/o displasia. Es conveniente tener presentes los cambios morfológicos medulares inducidos por AR-TPO en la evaluación de casos de PTI con mala respuesta al tratamiento, a fin de evitar diagnósticos erróneos (SMD, NMP) como causantes de la misma. La biopsia medular resulta aconsejable en la valoración de PTI refractaria a AR-TPO para excluir de modo certero otras patologías subyacentes.

**PC-295**

**LA RESPUESTA DURADERA A ELTROMBOPAG EN PTI PRIMARIA ES PREDICTOR DE LA PROBABILIDAD DE SUSPENDER CON ÉXITO ELTROMBOPAG**

González Porras J.R.<sup>1</sup>, González López T.J.<sup>2</sup>, Álvarez Román M.T.<sup>3</sup>, Pascual C.<sup>4</sup>, Sánchez González B.<sup>5</sup>, Fernández Fuertes F.<sup>6</sup>, Jarque I.<sup>7</sup>, Pérez Rus G.<sup>4</sup>, Pérez Crespo S.<sup>8</sup>, Bernat S.<sup>9</sup>, Hernández Rivas J.<sup>10</sup>, Andrade M.M.<sup>11</sup>, Cortés M.<sup>12</sup>, Gómez Nuñez M.<sup>13</sup>, Valcarcel D.<sup>14</sup>, Martínez Robles V.<sup>15</sup>, Fernández Rodríguez A.<sup>16</sup>, Fuertes Palacio M.A.<sup>17</sup>, Fernández Miñano C.<sup>18</sup>, De Cabo E.<sup>19</sup>, Aguilar C.<sup>20</sup>, Báez A.<sup>21</sup>, Peñarrubia M.J.<sup>22</sup>, García Frade L.J.<sup>23</sup>, Bastida J.M.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL-USAL, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Burgos, <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, <sup>4</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, <sup>5</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>6</sup>Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas, <sup>7</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia, <sup>8</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, <sup>9</sup>Hospital de La Plana, <sup>10</sup>Hospital Infanta Leonor, Madrid, <sup>11</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, <sup>12</sup>Fundación Hospital Asil de Granollers, <sup>13</sup>Hospital Parc Taulí, Sabadell, <sup>14</sup>Hospital Universitario vall d'hebron, Barcelona, <sup>15</sup>Hospital de Leon, <sup>16</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, <sup>17</sup>Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, <sup>18</sup>Hospital Vega Baja, Orihuela, <sup>19</sup>Hospital del Bierzo, Ponferrada, <sup>20</sup>Complejo Asistencial de Soria, <sup>21</sup>Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, <sup>22</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, <sup>23</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

**Introducción:** Eltrombopag es eficaz y seguro en trombocitopenia inmune (PTI). Un subgrupo de pacientes con PTI primaria tratados con eltrombopag mantienen la respuesta tras la suspensión del fármaco. Sin embargo, no se conocen factores predictores de este fenómeno.

**Métodos:** Se evaluó de manera retrospectiva la duración de la respuesta en 135 pacientes con PTI primaria que mostraron respuesta completa (según criterios de consenso) con eltrombopag en el registro nacional REVOES y su posible relación con el mantenimiento de la respuesta tras la suspensión de eltrombopag. A efectos del análisis se definió respuesta duradera como aquella respuesta completa que persiste por, al menos, tres visitas consecutivas. La dosis de eltrombopag utilizada fueron las aprobadas en ficha técnica. La retirada de eltrombopag se realizó a juicio del médico responsable.

**Resultados:** La mediana de edad de nuestra cohorte (76% mujeres) fue de 64 años (rango intercuartílico, RIQ, 47-75 años). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de PTI hasta el tratamiento con eltrombopag fue 207 meses (RIQ, 78-487 meses). La media de líneas de tratamiento previas a eltrombopag fue 3 (RIQ, 2-4), incluyendo esplenectomía (31%) y rituximab (27%). En el momento de iniciar eltrombopag, 40 pacientes (30%) estaban recibiendo tratamiento concomitante para su PTI, principalmente corticoides y/o inmunoglobulinas. 40 pacientes (30%) tenían clínica hemorrágica en el momento de iniciar eltrombopag. La mediana de cifra de plaquetas pre-eltrombopag fue 33x10<sup>9</sup>/L (DE±42x10<sup>9</sup>/L). La mediana de tiempo hasta la respuesta completa fue 12 días (IC 95%, 9-13 días). De los 135 pacientes, 93 mostraron respuesta duradera. La media de tiempo en tratamiento fue superior en 271,8 días

en el grupo en respuesta duradera (446,74 días) frente al grupo en no respuesta (174,93 días) (p<0.001). El porcentaje de pacientes que recaen es mayor en el grupo de pacientes que no alcanzan respuesta duradera (43%) que en el grupo que sí la alcanza (10%) (p<0.001). En 41 pacientes, aún estando en respuesta plaquetaria, se suspendió el tratamiento con eltrombopag. El porcentaje de pacientes que mantienen respuesta una vez suspendido el tratamiento con eltrombopag es mayor en el grupo de pacientes que alcanzaron respuesta duradera (88% vs 33%, p=0.007).

**Conclusiones:** La respuesta duradera a eltrombopag puede predecir la probabilidad de suspender con éxito eltrombopag.

**PC-296**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE ALOINMUNIZACIÓN EN GESTANTES DEL ÁREA METROPOLITANA NORD (BARCELONA) DURANTE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS**

Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Morales Indiano C.<sup>1</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>1</sup>, Sala Sanjaume A.<sup>1</sup>, Nieto Moragas J.<sup>1</sup>, Orma Montero E.<sup>2</sup>, Navarro Ferrando T.<sup>2</sup>, Juncá Piera J.<sup>2</sup>, Lema Puñal T.<sup>1</sup>, Dueñas Márquez A.<sup>1</sup>, Llopis Díaz M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català de la Salut), <sup>2</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català d'Oncologia)

**Introducción:** Desde la introducción de la profilaxis con Gammaglobulina anti-D en mujeres Rh(D) negativo, la prevalencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) por anti-D ha disminuido considerablemente aunque este anticuerpo continua siendo el que con más frecuencia provoca EHRN grave. Otros anticuerpos como anti-c y anti-K son los que actualmente causan la mayoría de los casos de EHRN.

**Objetivos:** Estimar la prevalencia y revisar la especificidad, así como la repercusión clínica, de los anticuerpos irregulares detectados en gestantes del área territorial Metropolitana Nord, en los últimos cinco años, que siguen el Protocolo de Seguimiento del Embarazo del Departament de Salut (Generalitat de Catalunya)

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional i descriptivo que abarca el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2016, en el que se incluyeron todas las mujeres que durante su embarazo siguieron el protocolo del Departament de Salut, desde los diferentes centros de Atención a la salud sexual i reproductiva (ASSIR) del Servei Català de la Salut en el área territorial Metropolitana Nord. Siguiendo las recomendaciones del Protocolo de Diagnóstico de EHRN, SETS/SEOG 2008, a todas las gestantes en el primer trimestre se les determinó grupo ABO/Rh(D) y en el primer y tercer trimestre, se les realizó el escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) con posterior identificación en caso de resultado positivo. Se excluyeron las pacientes que habían recibido la Gammaglobulina anti-D durante el embarazo.

**Tabla 1.**

Anticuerpos irregulares	gestantes aloinmunizadas N (%)	Media nº gestaciones previas	RN con PAD positiva	EHRN
anti-M	73 (34.4%)	2	0	0
anti-E	36 (17.0%)	1	4	1
anti-Cw	16 (7.6%)	2	0	0
anti-K	14 (6.6%)	3	0	0
anti-c	14 (6.6%)	1	5	3
anti-Le(a)	12 (5.7%)	1	1	0
anti-C	9 (4.2%)	2	0	0
anti-Jk(a)	7 (3.3%)	0	2	0
anti-e	7 (3.3%)	0	0	0
anti-Lu(a)	4 (1.9%)	0	0	0
anti-Fy(a)	4 (1.9%)	1	0	0
anti-Le(b)	2 (0.9%)	2	0	0
anti-P1	2 (0.9%)	0	0	0
anti-N	1 (0.5%)	1	0	0
anti-E+S	5 (2.4%)	2	0	0
Anti-Le(a)+Le(b)	3 (1.4%)	2	0	0
anti-E+C	2 (0.9%)	2	0	0
anti-C+Le(a)	1 (0.5%)	2	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>212 (100%)</b>			

EHRN (enfermedad hemolítica del recién nacido); PAD (prueba de antiglobulina directa); RN (recién nacido)

**Resultados:** Durante los últimos cinco años a 44315 gestantes se les realizó el escrutinio de anticuerpos irregulares mediante la prueba de Coombs Indirecto. La prevalencia por anticuerpos irregulares contra antígenos eritrocitarios fue del 0,48%. La frecuencia para diferentes anticuerpos identificados se observa en la siguiente tabla. De las 14 gestantes en las que se detectó anti-K, 9 presentaban antecedentes transfusionales.

Solamente 12 recién nacidos (RN) presentaron la prueba de antiglobulina directa (PAD) positiva al nacimiento (5 anti-c, 4 anti-E, 2 anti-Jka, 1 anti-Le(a)) y 4 de ellos presentaron EHRN: 1 con presencia de anti-E y los otros 3 con presencia de anti-c.

**Conclusiones:** En nuestro ámbito, la administración de la inmunoglobulina anti-D para la prevención de aloinmunización Rh(D), conlleva que los anticuerpos de especificidad diferente a anti-D sean los que con mayor frecuencia se detectan en los gestantes y anti-c, el que probablemente produzca el mayor número de casos de EHRN.

## PC-297

### CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN DE MONOCITOS Y APOPTOSIS PLAQUETARIA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

Justo Sanz R.<sup>1</sup>, Monzón Manzano E.<sup>1</sup>, Álvarez Román M.<sup>1</sup>, Martín Salces M.<sup>1</sup>, Hernández D.<sup>2</sup>, Fernández Bello I.<sup>1</sup>, Valor L.<sup>2</sup>, Rivas Pollmar I.<sup>1</sup>, García Barcenilla S.<sup>1</sup>, Jiménez Yuste V.<sup>1</sup>, Butta Coll N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-Idipaz, <sup>2</sup>Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón-IISGM

**Introducción:** La trombocitopenia inmune (PTI) es un trastorno autoinmune cuya fisiopatología incluye la presencia de autoanticuerpos contra las glicoproteínas de las plaquetas y alteraciones en la inmunidad mediada por linfocitos de clase T. Está descrito que plaquetas y monocitos participan en diversas enfermedades inmunoinflamatorias y la interacción entre ambos podrían regular su vida útil (Pawelski *et al.*, Front Biosci, 2014,6:75-91).

**Objetivos:** Estudiar la distribución de las poblaciones de monocitos y su correlación con la apoptosis de las plaquetas de pacientes con PTI.

**Métodos:** Se incluyeron 29 pacientes con PTI y 32 sujetos sanos. La caracterización de la población de monocitos se evaluó por citometría de flujo (CMF) usando un panel multiparamétrico específico (BD Biosciences). La exposición de fosfatidilserina (PS) en la superficie plaquetaria y la actividad de la caspasa -3, -8 y -9 de las plaquetas se determinaron por CMF (FITC-unido a Anexina V BD Pharmingen y Millipore respectivamente). Los niveles de E-selectina y del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) se determinaron usando los Kit de ELISA correspondientes.

Los niveles de apoptosis se correlacionaron significativamente con los recuentos de MI y MNC (Tabla 2). Dado que la interacción monocitos-plaquetas podría estar involucrada en el daño endotelial, se midieron los marcadores de lesión endotelial (E-selectina y PAI-1) y se observó un aumento de los niveles plasmáticos de ambos en pacientes con PTI respecto a controles (Tabla 1).

**Conclusiones:** Nuestros resultados mostraron que la población de MI en pacientes con PTI fue mayor que en los controles. Esta situación se correlacionó con la trombocitopenia y los signos de apoptosis plaquetaria en los pacientes con PTI. Por otra parte, tal y como se ha reportado en otras enfermedades autoinmunes, la interacción monocitos-plaquetas podría reaccionar contra el endotelio vascular en pacientes con PTI, con el consecuente aumento de los niveles plasmáticos de E-selectina y PAI-1.

Trabajo financiado por la subvención de FIS-FONDOS FEDER PI15 / 01457. Butta, N.V posee un Miguel Servet II (FIS- FONDOS FEDER CP14 / 00024).

**Tabla 1. Resultados expresados como Media±SD o Mediana (rango). \*p<0.05; \*\*p<0.001.**

	CONTROL	PTI
PLAQUETAS (X10 <sup>9</sup> /L)	264 (221-302)	101 (53-198)*
EDAD (años)	38±40	59±18
MUJER (%)	53	35
MONOCITOS CLÁSICOS (/µL)	67 (57-111)	75 (42-110)
MONOCITOS INTERMEDIOS (/µL)	98 (64-141)	596 (394-824)**
MONOCITOS NO CLÁSICOS (/µL)	501 (410-631)	513 (352-757)
BINDING DE ANEXINA V (%)	59.3±8.4	69.0±14.6*
CASPASA-3(%)	47.4±8.9	60.8±10.0*
CASPASA-8(%)	47.8±9.7	63.4±13.0*
CASPASA-9 (%)	47.5± 8.3	58.0±13.1*
PAI-1 (ng/ml)	10.4 (6.6-23.4)	27.01 (16.2-43.8)**
E-selectina (ng/ml)	10.69 (6.57-14.47)	30.49 (17.53-45.33)**

**Tabla 2. Correlación calculada con el test de Spearman. Se representan los valores de "R", todos ellos significativos con p<0.001.**

	ANEXINA V (%)	CASPASA 3 (%)	CASPASA 8 (%)	CASPASA 9 (%)
MONOCITOS INTERMEDIOS/ µL	0.425	0.608	0.721	0.663
MONOCITOS NO CLÁSICOS/ µL	0.422	0.633	0.759	0.705

**Resultados:** No se encontraron diferencias en las poblaciones de monocitos no clásicos (MNC, CD14+CD16++) y clásicos (MC, CD14++CD16-) entre controles y pacientes con PTI, pero sí en la población de monocitos intermedios (MI, CD14++CD16+). Se observó que a menor número de plaquetas aumenta el recuento de MI (Spearman r=-0.6, p<0.001). Las plaquetas de los pacientes con PTI exponían más PS que las de los controles y la actividad de las caspasas -3, -8, -9 de las plaquetas fue mayor en el grupo de pacientes con PTI (Tabla 1). Estos mar-

## Insuficiencia Medular

### PC-298

#### SÍNDROME MONOMAC: ALTERACIONES MOLECULARES EN GATA2 Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS EN 3 CASOS

Dorado Herrero N.<sup>1</sup>, Chicano Lavilla M.<sup>1</sup>, Bailén Almorox R.<sup>1</sup>, Churruca Sarasqueta J.<sup>1</sup>, Belendez C.<sup>1</sup>, Osorio S.<sup>1</sup>, Huerta J.<sup>1</sup>, Seoane E.<sup>1</sup>, Allende L.<sup>1</sup>, Carbonell D.<sup>1</sup>, Pradillo V.<sup>1</sup>, Martínez Laperche C.<sup>1</sup>, Buño B.<sup>2</sup>, Díez M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Ismael, <sup>3</sup>José Luis

**Introducción:** El Síndrome monoMAC es una entidad recientemente descrita y con una incidencia desconocida. Las manifestaciones más relevantes son la monocitopenia absoluta y las infecciones por gérmenes oportunistas, especialmente por *Mycobacterium Avium*; entre sus manifestaciones hematológicas destaca el desarrollo de SMD y/o LMA. Este síndrome se caracteriza por la presencia de mutaciones en el gen GATA2 en línea germinal, presentando una herencia autosómica dominante. EL objetivo del presente estudio consiste en la descripción clínica y caracterización genética del GATA2 en tres pacientes diagnosticados de MonoMac en nuestro centro.

**Pacientes y Métodos:** Se realiza un análisis descriptivo de las manifestaciones clínicas y del gen GATA2 de 3 casos detectados con Síndrome MonoMAC. La determinación de las mutaciones en el gen GATA se realizó en MO y fibroblastos de los pacientes mediante amplificación de los exones 2, 3, 4 y 6 (NM\_032638) y posterior secuenciación Sanger. Además se realizó en SP un screening de la mutación detectada en el paciente en los familiares de primer grado. En análisis de patogenicidad de las variantes detectadas se realizó en base a las guías de ACMG 2015 (*American College of Medical Genetics and genomics*).

Tabla 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
<b>Datos demográficos</b>			
Fecha diagnóstico MonoMAC	26/02/2017	23/02/2017	26/02/2017
Fecha de aparición de síntomas relacionados	22/11/2016	12/02/2013	04/02/2014
Edad	39	41	9
Sexo	Mujer	Varón	Varón
<b>Hemograma al día del diagnóstico MonoMAC</b>			
Monocitos (x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,0	0,0	0,1
Linfocitos (x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,2	0,7	2,8
Hemoglobina (g/dl)	10,3	10,2	10,8
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	143	29	76
<b>Clínica infecciosa</b>			
<b>Micobacterias MAC</b>			
		YBC	
<b>Otros bacterias</b>			
	Enterococcus faecalis y Faecium		Paratuberculosis (paratuberculosis), neumonías (tuberculosis), OSA por <i>Commodobacter jejuni</i>
<b>Virus</b>			
	Simplex 4	VHB, CMV, VEB	
<b>Hongo</b>			
	<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>	Infecciones Respiratorias Tracto Superior
<b>Clínica No infecciosa</b>			
	Dermatitis neurofílica, Insuficiencia Respiratoria crónica	Cia. Epidermoide parva (EPH)	Neutropenia crónica, hipogammaglobulinemia IgG
<b>Datos Genéticos</b>			
Fecha diagnóstico SMD/LMA	16/11/2016	01/01/2016	26/02/2017
SMD/LMA	CD34 (DRG2) mutado	CD34 (+)	AR6B (-/?)
GATA2 MO	c.193C>G	c.118C>T	c.482_c486delG
GATA2 Fibroblastos	Negativo	Positivo	No realizado
GATA2 Familiares	1 Homocigoto, Negativo	1 Homocigoto, Negativo	1 Homocigoto, Negativo
<b>Tratamiento y evaluación</b>			
Alto-TSH	SI	En búsqueda de origen	Estudio PreTSH
Antibiótico	Vinc	Vinc	Vinc

**Resultados:** Los 3 pacientes (dos adultos y uno pediátrico) presentaron mutaciones en el gen GATA2, dos de ellas no descritas previamente, pero consideradas variantes patológicas según la ACMG. Las características clínicas y genéticas se muestran en el tabla 1. El caso 1 presentó una infección por *Mycobacterium Avium Complex* de difícil control que precisó cambio de tuberculostáticos en varias ocasiones. Así mismo, presentó insuficiencia respiratoria crónica sin hallazgo en repetidas broncoscopias (ni infeccioso ni proteinosis alveolar). En el análisis genético de GATA2 además de encontrar una mutación no descrita, resaltar la ausencia en fibroblastos, lo que descartaría el origen germinal. En cuanto al caso 2 cabe destacar la historia prolongada de SMD hasta realizar el diagnóstico de Sd. MonoMAC. El análisis genético muestra la mutación tanto en serie hematopoyética como en fibroblastos, lo que confirma el origen germinal. En el caso 3, destaca la hipogammaglobulinemia IgG asociada e historia previa de neutropenia crónica; con diagnóstico concomitante de SMD y MonoMAC.

**Conclusiones:** Dada la dificultad diagnóstica en estos pacientes, debería sospecharse este síndrome en pacientes con SMD, monocitopenia sostenida y clínica infecciosa recurrente. El diagnóstico debe realizarse mediante la determinación de mutaciones en GATA2 (linaje hematopoyético y fibroblastos). La implicación pronóstica de las mismas también es desconocida, siendo necesario estudios más amplios que lo

clarifiquen. Considerándose un síndrome de herencia autosómica dominante, el estudio de GATA2 en familiares es esencial. Destacar hallazgo de dos nuevas mutaciones en GATA2 no descritas previamente, siendo somática una de las mutaciones detectadas. La mayoría de mutaciones en la bibliografía se describen como mutaciones *de novo* en línea germinal, sin embargo, existen pocos trabajos en los que realicen el estudio en fibroblastos.

### PC-299

#### ELTROMBOPAG ACTÚA SOBRE LAS CÉLULAS MESEQUIMALES DE MÉDULA ÓSEA FAVORECIENDO LA HEMATOPÓYESIS AL MODIFICAR EL EQUILIBRIO OSTEOGÉNESIS/ADIPOGÉNESIS

Rico A., Preciado S., Muntión S., López Parra M., Redondo A., Puig N., Díez Campelo M., Ortega R., Rodríguez Serrano C., Del Cañizo C., Sánchez Guijo F.

IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** Eltrombopag, un agente trombopoyético, está aprobado para el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inmune y anemia aplásica grave, actuando a través del receptor MPL. Sin embargo, sus efectos sobre las células del estroma medular no han sido evaluados hasta la fecha. El presente estudio es el primero que evalúa los efectos de eltrombopag sobre células mesenquimales (MSC) de médula ósea (MO).

**Objetivos:** Estudiar *in vitro* de forma multiparamétrica los efectos de Eltrombopag sobre las MSC-MO.

**Métodos:** A partir de células mononucleadas de 10 donantes sanos obtenidas a partir de una muestra de MO tras firmar el correspondiente consentimiento informado, se aislaron MSC siguiendo procedimientos estándar. En los estudios de viabilidad/muerte celular para seleccionar la dosis de Eltrombopag a emplear, se trataron las MSC con distintas dosis (1 nM-100 µM) de fármaco durante diferentes tiempos y se analizaron por citometría de flujo (CMF) tras marcarse con anexina-V/7-AAD. La senescencia se analizó tras tratarse las MSC con Eltrombopag a diferentes dosis (0,1-50 µM) mediante tinción de la actividad β-galactosidasa. En los ensayos de diferenciación se trataron las MSC con concentraciones de 0,1-20 µM de Eltrombopag durante 72 horas y se sembraron con medio de diferenciación osteogénico y adipogénico durante 10 y 21 días, respectivamente. Posteriormente, se tiñeron las vacuolas lipídicas y la actividad fosfatasa alcalina para confirmar la diferenciación a adipocitos y osteoblastos, respectivamente. La diferenciación adipocítica se cuantificó empleando el software Image J. Paralelamente, se cuantificó la diferenciación osteogénica con rojo de alizarina. Finalmente, en los análisis inmunofenotípicos se trataron las MSC con Eltrombopag a distintas concentraciones (0,1-50 µM) a diferentes tiempos y se analizó la expresión de múltiples marcadores de membrana (CD90, CD44, CD34, CD166, CD14, CD73, Anti-HLA-DR, CD19, CD45 y CD105) por CMF.

**Resultados:** El Eltrombopag no decrece de manera importante la viabilidad de las MSC a concentraciones fisiológicas y no provoca senescencia en las MSC a dosis alcanzables *in vivo*. El fármaco reduce *in vitro* de manera significativa la diferenciación adipogénica de modo dosis-dependiente y promueve la diferenciación osteogénica. Las MSC tratadas o no son CD90+, CD44+, CD34-, CD166+, CD14-, CD73+, HLA-DR-, CD19-, CD45- y CD105+. Estas expresiones no varían con las diferentes concentraciones, excepto el CD105, cuya expresión disminuye a concentraciones >20µM.

**Conclusiones:** Demostramos por primera vez que Eltrombopag interactúa y modifica el nicho medular, modificando el equilibrio osteogénesis/adipogénesis al reducir la segunda y promover la primera a concentraciones terapéuticas, lo cual puede contribuir a favorecer el proceso hematopoyético.

*Financiación: Este estudio ha sido financiado por Novartis Farmacéutica, S.A.*

## Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

### PC-300

#### MANEJO TRAS EL USO DE IBRUTINIB EN UN CASO DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE REFRACTARIA ASOCIADA A LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC). EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO

Esteban Figuerola A.<sup>1</sup>, Do Nascimento J.<sup>1</sup>, Talam Forcadell C.<sup>1</sup>, Escoda Teigell L.<sup>1</sup>, Vallansot R.<sup>1</sup>, Aguinaco Culebras R.<sup>1</sup>, Vicent Castelló A.<sup>1</sup>, Giménez Pérez T.<sup>1</sup>, Araguás Arasanz C.<sup>1</sup>, Cervera Calvo M.<sup>1</sup>, Martínez Roca A.<sup>1</sup>, Solà Fernández M.<sup>1</sup>, Vuelta Arce M.<sup>2</sup>, López Broseta A.P.<sup>2</sup>, Sarrà Escarre J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, ICO Tarragona. HJXXIII.Tarragona, <sup>2</sup>Servicio de Farmacia.HJXXIII.Tarragona

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una complicación común de la LLC con un 3-10% de incidencia, siendo más frecuente en pacientes con factores de mal pronóstico: estadios avanzados, gen de cadena pesada (IGHV) no mutada, 11q-, 17p- o CD38+. Se produce en menos del 10% de los casos por anticuerpos IgM, y en mayor frecuencia por anticuerpos IgG que conducen a la destrucción de los hematíes. El tratamiento con corticoterapia a 1mg/kg/día mantenido 2-4 semanas con posterior descenso progresivo es el habitual. Existen casos de refractariedad a esteroides y agentes alquilantes utilizándose entonces terapias dirigidas como rituximab con o sin citotóxicos (ciclofosfamida, vincristina, dexametasona), con buena respuesta en algunos casos. La AHAI refractaria a corticoides requiere de un tratamiento eficaz, tolerable y satisfactorio siendo necesarios enfoques más seguros para tratar la AHAI, una complicación potencialmente mortal sobretodo, dada la edad avanzada de los pacientes diagnosticados de LLC.

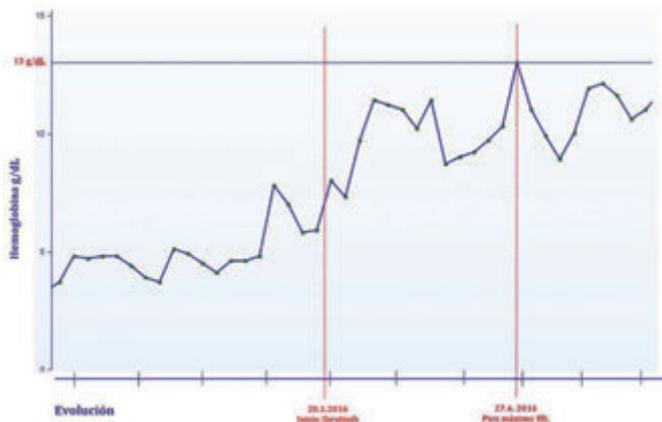


Figura 1. Evolución de los niveles de hemoglobina del paciente. Se observa un aumento progresivo de las cifras de hemoglobina con el inicio de ibrutinib, alcanzando un pico máximo de 13g/dL y manteniendo posteriormente cifras en torno a 11-12g/dL.

El inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton, ibrutinib, ha sido aprobado en casos de LLC refractaria/recaída y LLC con 17p-, a pesar de no disponer de indicación específica en AHAI, algunos autores avalan su uso para el manejo de esta complicación. Presentamos un paciente con LLC asociado a AHAI refractaria a 4 líneas de tratamiento y que ha respondido a ibrutinib. Varón de 67 años diagnosticado en 2010 de LLC estadio IVC, CD38-, del13q14 (58%) con hiperleucitosis y AHAI: Hemoglobina (Hb) 5.9g/dL (13-17.5), 115.000 linfocitos, 199.000 plaquetas (100-440x10<sup>9</sup>), 157.000 reticulocitos, LDH 760 U/L (266-500), bilirrubina 2.1mg/dL (0,2-1,2), haptoglobina indetectable, Coombs directo positivo (IgG y IgM 4+). Se trató con prednisona (PDN) a altas dosis y quimioterapia tipo R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y PDN) 8 ciclos con buena respuesta. En 2012 ingresa por síndrome de Evans (Hb 6.0 y 1.000 plaquetas) recibiendo PDN 1 mg/kg/día, inmunoglobulinas 2gr en 2 días y de nuevo R-CVP con buena respuesta. Nuevo brote en 2014, inició PDN sin respuesta y se trató con R-CD (rituximab, ciclofosfamida, dexametasona) 6 ciclos con control de la enfermedad. Por tercera recaída con AHAI a finales de 2015, se administran 2 ciclos de R-CD y 3 ciclos

de bendamustina manteniendo Hb en torno a 3-5mg/dL. A principios de 2016, se inicia ibrutinib 420mg/día y PDN. A las 4 semanas de su inicio, los parámetros hemolíticos mejoran y se mantienen Hb estables en torno a 11.5 g/dL. Actualmente el paciente presenta buena tolerancia a ibrutinib y al descenso de PDN, destacando como complicación una infección respiratoria que requirió ingreso, sin retirada del fármaco. Varios autores han descrito la eficacia de ibrutinib en el manejo de casos de AHAI refractaria asociada a LLC como el aquí descrito. Ibrutinib ha demostrado jugar un papel modificador de la autoinmunidad en modelos murinos y aunque este mecanismo de acción no es aún bien conocido en el contexto de AHAI asociada a LLC, la mejoría clínica y analítica de los pacientes afectados tras el uso de ibrutinib orienta a una potencial indicación de dicho fármaco para el manejo de esta complicación en un futuro cercano.

### PC-301

#### CARACTERIZACIÓN DEL REORDENAMIENTO Y DEL ESTADO MUTACIONAL IGHVDJ EN PACIENTES CON LLC

Perera Álvarez M.Á., Bilbao Sieyro C., Suárez Cabrera A., Florido Ortega Y., Sáez Perdomo M.N., Gómez Casares M.T., Sánchez Sosa S., Gonzalez Martín J.M., Fiallo Suárez Dolly V., Molero Labarta T.

Hospital Universitario de Gran Canaria

**Introducción:** El estado mutacional del IGHV es un factor pronóstico bien establecido en la leucemia linfática crónica (LLC). Los pacientes con IGHV no-mutados tienen un curso más agresivo de la enfermedad y su supervivencia es significativamente inferior respecto a los mutados. Sin embargo, cada vez hay más estudios sobre el tipo/composición del reordenamiento IGH-VDJ y su pertenencia a estereotipos específicos.

**Objetivos:** Conocer los reordenamientos IGHVDJ en una serie de LLCs, determinar su distribución y compararla con otros estudios similares. Identificar cuáles pertenecen a estereotipos específicos y si existe alguna relación entre los reordenamientos IGHV y otras alteraciones cromosómicas comunes en LLC.

**Métodos:** Nuestra serie consistió en 49 LLCs diagnosticadas en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (2014-2017). La caracterización del reordenamiento IGHV y el estado mutacional se hizo a partir de RNA por secuenciación Sanger y el análisis de alteraciones cromosómicas mediante FISH. El estudio estadístico se realizó con el software R.

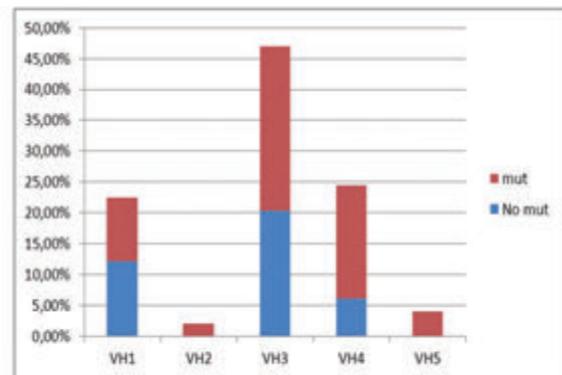


Fig.1: Distribución de la familia VH

Figura 1. Distribución de la familia VH.

**Resultados:** El 61.22% de los casos presentaron un estado de IGHV mutado vs el 38.78% no-mutado. Respecto a las alteraciones por FISH, se encontró un 8% del (11q), 10% del (17p), 18% +12 y 60% del (13q). Observamos una asociación estadísticamente significativa entre la del (11q) y el estado no-mutado (p=0.018, Fisher) y marginalmente significativa entre la del (13q) y el estado mutado (p=0.075, Fisher) que concuerda con lo publicado anteriormente. Se estudió la distribución de la familia VH y su asociación al estado mutacional del IGHV (Figura 1). La distribución de las familias ordenadas de mayor a menor incidencia fue IGHV3 (46.9%), IGHV4 (24.5%), IGHV1 (22.4%), IGHV5 (4.1%) e IGHV2 (2%). Esta distribución fue similar a la descrita previamente en otra serie de pacientes españoles (González-Gascón et al, 2013). Dentro

de la familias principales, la frecuencia de casos mutados/no-mutados fue de 56.54% vs 43.5% respectivamente para VH3, de 45.5% vs 54.5% para VH1 y de 75% vs 25% para VH4. La distribución fue similar a la publicada excepto para IGHV1 y VH3, dado que los autores encontraron que los casos no-mutados doblaban los mutados en IGHV1 y al contrario en VH3. Respecto a la distribución de las subfamilias (Figura 2), la de mayor incidencia fue VH3-30 (16%) seguida de VH3-2, VH1-69 y VH4-59 (8% cada una). Sin embargo, según González-Gascón *et al.* las subfamilias predominantes fueron la VH1-69 y VH3-23 (18%) seguidas de las VH4-34 (16%) y VH3-30 (12%). Por otro lado, la Tabla 1 muestra las características de los aminoácidos que constituyen la región HCDR3 (cantidad y proporción hidrofílicos/hidrofóbicos) y su relación con el estado mutacional. Se encontraron 3 casos pertenecientes a estereotipos definidos por Agathangelidis *et al.* (Blood, 2012), dos del #2 y uno del #202.

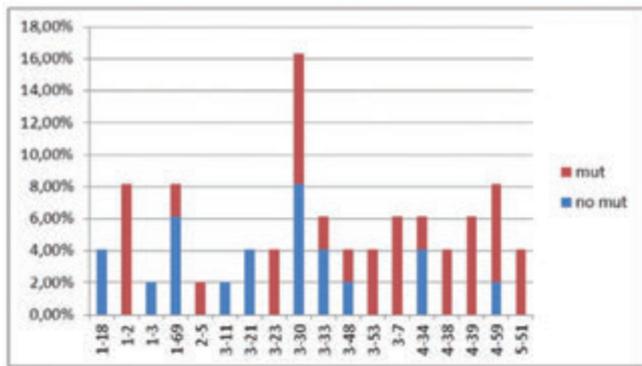


Fig 2. Distribución de las subfamilias VH

Figura 2. Distribución de las subfamilias VH.

Tabla 1: Distribución de aminoácidos (AA) y sus características entre estados mutados y no-mutados del IGHV.

	MUTADOS	NO-MUTADOS
MEDIA DE AA	15	18
AA HIDROFÍLICOS	24 (80%)	11 (57.9%)
AA HIDROFÓBICOS	6 (20%)	8 (42.1%)
TOTAL	30	19

**Conclusiones:** En general, los resultados de nuestro estudio se asemejan a los publicados en otra población española en cuanto a distribución de familias, subfamilias y asociaciones con otras alteraciones cromosómicas. Las diferencias observadas pueden derivar de limitaciones en el tamaño muestral de nuestra serie. Consideramos novedosa la diferente distribución de aminoácidos hidrofílicos/hidrofóbicos entre los estados mutados y no-mutados y su posible asociación pronóstica.

**PC-302**

**INFECCIONES EN PACIENTES CON INHIBIDORES DE LAS TIROSIN CINASAS IBRUTINIB E IDELALISIB**

Badiola González J., González Sierra P., Puerta Puerta J.M., Cornejo Calvo M.E., Morente Constantin E., García Martín P., Hernández Mohedo F., Alarcón Payer C., López Fernández E., Jurado Chacón M.

UGC Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

**Introducción:** Los inhibidores de las tirosin cinasas de BCR (ITC), además de bloquear las señales de proliferación celular, inhiben otras vías de señalización, como los TLR, esenciales en el control de las infecciones. Nuestro objetivo es analizar la incidencia e identificar factores predisponentes para la aparición de infecciones oportunistas e nuestra serie.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que revisa los pacientes que han recibido ITC (Ibrutinib en monoterapia e Idelalisib más Rituximab) en nuestro centro desde julio de 2015.

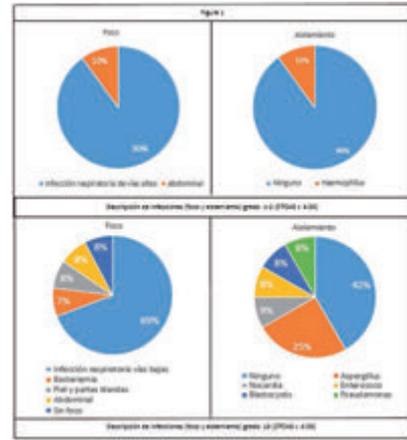


Figura 1.

**Resultados:** 24 pacientes han sido tratados, 15 con Ibrutinib y 9 con Idelalisib, con las características que se pueden ver en la tabla1. Durante el periodo de seguimiento han ocurrido 23 episodios de infección, 13 de ellas (56,5%) han requerido ingreso hospitalario, con foco y etiología visible en la figura1. La media de días de tratamiento previo al primer episodio de infección (grado  $\geq 3$ ) ha sido de 125 días. Como media han requerido 397 días de tratamiento para un episodio de infección grado  $\geq 3$ , 479 para Ibrutinib y 265 para Idelalisib. Se ha diagnosticado de aspergilosis pulmonar a 3 pacientes (12,5%), sin poder establecer factores predisponentes de forma significativa. No ha habido diferencias significativas en la incidencia de infección grado  $\geq 3$ , en la mortalidad relacionada con la infección ni en la incidencia de aspergilosis entre Ibrutinib e Idelalisib. En el estudio multivariable de factores predictivos de ingreso hospitalario por infección, no se ha identificado relación con la edad, el diagnóstico, el estadio, la citogenética, el número de líneas previas recibidas ( $p=0,19$ ), el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento ni los niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) pre ni post-ITC. Únicamente se ha identificado una correlación positiva entre la escala de comorbilidades CIRS y la probabilidad de ingreso ( $p<0,05$ ). Por último, la mortalidad global relacionada con infección ha sido de 16,6% (4 exitus), de los cuales 2 han sido por aspergilosis pulmonar, 1 bacteriemia por *Enterococcus faecium* y 1 infección respiratoria baja sin etiología clara, 2 del subgrupo de Ibrutinib y 2 de Idelalisib. La media de días expuestos al fármaco hasta exitus ha sido de 215 días.

Tabla 1.

	Tabla 1. Características pacientes			Diferencias (Ibru vs Idela)
	Ibrutinib (n=15)	Idelalisib (n=9)	Total (n=25)	
Edad (media años)	67 (49-85)	66 (54-78)	67	NS
Sexo (varones)	73.3%	28.6%	54.16%	<0.05
Diagnóstico				
• LLC-B	11 (66,7%)	9 (100%)	20 (80%)	
• MIV	2 (18,7%)	0	2 (12%)	NS
• LM	3 (12,6%)	0	3 (8%)	
CIRS total	8 (3-14)	11 (3-14)	9	NS
RAI				
0/1/II	3 (12,6%)	2 (22,2%)	5 (25%)	NS
III/IV	8 (87,4%)	7 (77,8%)	15 (75%)	
BNET C	9 (81,8%)	4 (44,4%)	13 (65%)	NS
Del17p/TP53 (presencia)	46.6%	33.3%	41.6%	NS
Meses desde diagnóstico al inicio del tratamiento	50 (0-220)	73 (15-120)	59	NS
Líneas de tratamiento previas (media)	2.2 (0-4)	3.1 (1-5)	2.5	NS
Exposición al fármaco (media días)	255 (48-452)	147 (39-367)	215	NS

**Conclusiones:** En nuestra serie, las complicaciones infecciosas en los pacientes con ITCB requieren ingreso hospitalario en más de la mitad de las ocasiones, con una mortalidad no despreciable. La media de días de exposición al fármaco hasta el desarrollo de infección es 125 días, por lo que no sólo se presentan al inicio del tratamiento. La incidencia de aspergilosis pulmonar en nuestra serie es muy elevada, por lo que se debería plantear la realización de profilaxis antifúngica con Posaconazol. Únicamente hemos identificado el CIRS score como factor predictivo de ingreso hospitalario por infección. Dada la reducida serie de pacientes tratados son necesarios más estudios para corroborar los resultados y obtener más conclusiones.

## PC-303

## EXPERIENCIA CON OBINUTUZUMAB EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN MAYORES DE 75 AÑOS O CON COMORBILIDADES

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

Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

**Introducción:** Los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) mayores de 75 años o con comorbilidades se han tratado clásicamente con esquemas terapéuticos fundamentalmente paliativos, basados en clorambucilo asociado o no a rituximab. Recientemente se ha incorporado al arsenal terapéutico obinutuzumab, un anti-CD20 con mayor citotoxicidad celular, pero todavía se dispone de una experiencia limitada. Nuestro objetivo principal fue analizar el perfil de seguridad de obinutuzumab en este grupo de pacientes; los objetivos secundarios fueron evaluar la cinética de reducción de carga tumoral y el grado de respuesta al finalizar el tratamiento.

**Métodos:** Realizamos un análisis descriptivo y retrospectivo de los pacientes con LLC mayores de 75 años o con comorbilidades tratados con obinutuzumab en combinación con clorambucilo u otros agentes en el periodo de mayo 2010 a mayo 2017 en nuestro centro.

**Resultados:** En el periodo analizado se trataron un total de 6 pacientes. La mediana de edad fue de 77 años, la mitad de ellos mujeres. La puntuación mediana en la escala CIRS fue de 4 (rango 1-16). Solo un paciente presentaba un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto. Cinco pacientes asociaban factores pronósticos adversos además de la edad: infiltración masiva medular (2), elevación de timidín kinasa o de beta-2-microglobulina (5), tiempos de duplicación linfocitaria menores de 6 meses (2) y del11q (1). El riesgo de síndrome de lisis tumoral fue de grado intermedio-bajo en todos los pacientes, y se realizó profilaxis sistemática con alopurinol (4) y rasburicasa (2). Todos recibieron premedicación con corticoides, antipirético y anti-histamínico. Ningún paciente desarrolló síndrome de lisis tumoral. Las reacciones relacionadas con las perfusiones (RRP) fueron muy frecuentes durante la primera infusión (83,3% de los pacientes), en su mayoría leves (grado 3 solo en un caso). Solo un paciente presentó RRP en la segunda administración, y no se presentaron RRP en las administraciones posteriores. En todos ellos se objetivó un descenso de la linfocitosis superior al 90% a las 48 horas de la primera dosis completa de obinutuzumab (1000 mg), que se mantuvo a lo largo del resto de ciclos. En el grupo de pacientes tratados con obinutuzumab-clorambucilo (4), solo hubo un episodio de neutropenia grado 3 de corta duración durante el tratamiento, obligando a retrasar el siguiente ciclo, y un paciente con neutropenia prolongada ya presente al diagnóstico. No hubo complicaciones infecciosas en ningún paciente. En el momento del estudio, tres pacientes habían finalizado el tratamiento: dos habían alcanzado respuesta completa y el tercero, respuesta parcial.

**Conclusiones:** El tratamiento con obinutuzumab en nuestra limitada experiencia ha demostrado un muy buen perfil de seguridad en los mayores de 75 años o con comorbilidades. A pesar de la profilaxis sistemática, las RRP son más frecuentes en nuestra serie que lo descrito en la literatura, pero se limitan a la primera administración y no han implicado en ningún caso la suspensión del tratamiento. La toxicidad hematológica es escasa y no se tradujo en episodios infecciosos.

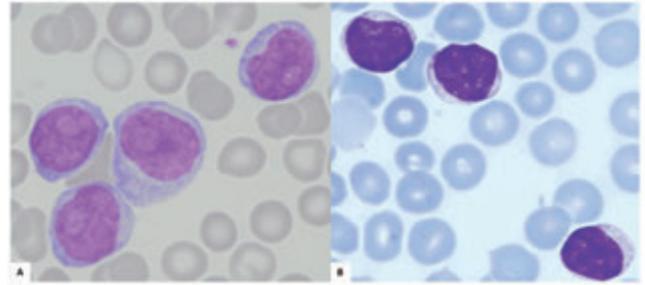
## PC-304

## LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA DESPUÉS DE UNA LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA B: A PROPÓSITO DE UN CASO

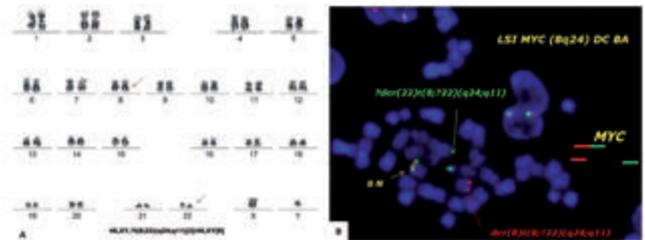
Bastidas Mora G.<sup>1</sup>, Costa Bordes D.<sup>2</sup>, Colomer Pujol D.<sup>2</sup>, Lopez Guerra M.<sup>2</sup>, Bea Bobet S., Rozman Jurado M.<sup>2</sup>, Isola I.<sup>3</sup>, Villamor Casas N.<sup>2</sup>, Aymerich Gregorio M.<sup>2</sup>, Mozas Fernandez P.<sup>1</sup>, Delgado Gonzalez J.<sup>4</sup>, Matutes Juan E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona, España., <sup>2</sup>Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Barcelona, España., <sup>3</sup>Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic. Barcelona, España., <sup>4</sup>Servicios de Hematología, Hospital Clínic. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Barcelona, España

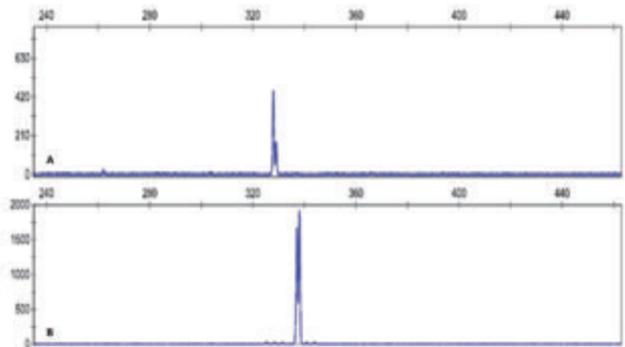
**Introducción:** La leucemia prolinfocítica B (LPL-B) es un síndrome linfoproliferativo crónico de células B (SLPC-B) muy poco frecuente, que constituye menos del 1% de los SLPC-B. La LPL-B suele tener un curso clínico agresivo y un pronóstico adverso con una mediana de supervivencia global de 3 años; el diagnóstico diferencial es importante para establecer un pronóstico y tratamiento adecuados.



**Figura 1.** (A) El frotis de sangre periférica muestra células linfoides de tamaño mediano, con núcleo redondeado con cromatina moderadamente condensada, nucleolo único central y prominente, citoplasma abundante moderadamente basófilo, con refuerzo basofílico, correspondiendo a la LPL-B inicial. (B) Aquí se observan linfocitos maduros de tamaño pequeño y cromatina condensada, una morfología compatible con LLC.



**Figura 2.** (A) Figura del cariotipo donde se muestra mediante flechas la  $t(8;22)(q24;q11)$ . (B) Figura de FISH del gen MYC en metafases, donde la señal amarilla (señal roja y verde juntas) se localiza en el cromosoma 8 que corresponde al gen MYC normal; la señal roja en el cromosoma der(8) y la señal verde en el cromosoma der(22) que corresponden al gen MYC reordenado.



**Figura 3.** El pico clonal observado en IGHV (región FR1) al diagnóstico inicial de LPL-B (A) es distinto del posterior con la LLC (B), mostrando independencia clonal entre los dos SLPC-B.

**Métodos:** Varón de 57 años consultó por leucocitosis y pérdida de peso, marcada esplenomegalia, sin adenopatías palpables. El TAC mostró pequeñas adenopatías supra e infradiaphragmáticas y esplenomegalia homogénea sin captación patológica por PET. En la analítica destacaba leucocitosis ( $89.6 \times 10^9/L$ ) con linfocitosis ( $80.6 \times 10^9/L$ ), anemia (hemoglobina 118g/L), LDH elevada (894 UI/L),  $\beta$ -2 microglobulina alta (3.2 mg/dl). El proteinograma, inmunofijación sérica y serologías virales fueron negativas. La extensión de sangre periférica evidenció una población monomorfa de prolinfocitos (Figura 1) y el inmunofenotipo (IF) mostró una población B clonal: CD5+, CD23-, CD200-, CD43-, FMC7++, lambda+, presente también en médula ósea. El cariotipo mostró la presencia de una  $t(8;22)(q24;q11)$ . El estudio de FISH en metafases confirmó

el reordenamiento del gen *MYC* con la cadena ligera lambda de las inmunoglobulinas (Ig) (Figura 2) y no evidenció del(17)(p13.1) (*TP53*) ni la t(11;14)(q13;q32). No se detectó la sobreexpresión génica de *SOX11* ni de *CCND1*, con discreta sobreexpresión de las ciclinas D2 y D3; pero sin reordenamiento de *CCND2* por FISH, descartándose un linfoma de células del manto *CCND1* negativo. Las mutaciones de *NOTCH1*, *NOTCH2*, *TP53* y *MAP2K1* fueron negativas por secuenciación Sanger. El estudio por SNP arrays mostró una trisomía del cromosoma 4 subclonal y pequeñas pérdidas sugestivas de cromotripsis en el cromosoma 3q26-q27. Se diagnosticó de LPL-B, recibió tratamiento con R-CHOP por 6 ciclos y alcanzó una respuesta completa morfológica y por IF. Durante el seguimiento se evidenció linfocitosis progresiva, sospechándose recaída de su hemopatía. Sin embargo, el frotis de sangre periférica mostró una población de linfocitos maduros con morfología de leucemia linfocítica crónica (LLC), así como el IF: CD5+, CD23+, CD200+, CD43+, FMC7-, CD10-, Kappa+. La citogenética y el FISH para LLC fueron normales. El estudio de la región variable de la cadena pesada del gen de las Ig (IGHV) en la región FR1 mostró un pico clonal al diagnóstico de LPL-B y otro distinto al momento de LLC (Figura 3). Posteriormente presentó progresión con linfocitosis y plaquetopenia progresiva, por lo que recientemente se inició ibrutinib, pendiente de evaluar la respuesta y de realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de hermano HLA idéntico por el alto riesgo de recaída de la LPL-B.

**Conclusiones:** Este es el primer caso descrito en la literatura de un paciente en el que aparece una LLC después de la resolución de una LPL-B. Hemos demostrado que corresponden a dos entidades diferentes con dos clones independientes en base a las distintas características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares.

#### PC-305

##### ESTUDIO DESCRIPTIVO DE RESPUESTA A IBRUTINIB E IDELALISIB - RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN LLC-B Y LINFOMA DEL MANTO. EXPERIENCIA EN NUESTRO SERVICIO

Cornejo Calvo M.E., Morente Constantín E., García Martín P., Puerta Puerta J.M., Badiola González J., González Sierra P.A., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

**Introducción:** En los últimos años han irrumpido nuevas terapias que se han desarrollado para pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos en recaída tras varias líneas de tratamiento. Estos tratamientos vienen apoyados en los avances en el diagnóstico y estratificación citogenética, que permiten establecer un pronóstico para cada paciente. Entre esos fármacos, encontramos el ibrutinib, un inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton, y el idelalisib, un inhibidor selectivo de la fosfoinositol 3-quinasa delta.

**Objetivos:** Describir la casuística y resultados de los casos tratados con ibrutinib en monoterapia e idelalisib-rituximab en nuestro centro. Evaluar efectividad de los inhibidores BCR en pacientes fuera de ensayo clínico.

**Material y Métodos:** Se han incluido un total de 24 pacientes con una mediana de edad de 70 años y distribución por sexo 58,3% hombres y 41,7% mujeres. 16 pacientes recibieron tratamiento con ibrutinib, 7 con idelalisib-rituximab y 2 recibieron ambos tratamientos de forma consecutiva y a dosis convencionales. Según diagnóstico se clasifican en 4.2% linfoma linfocítico de células pequeñas, 75% LLC-B, 8,3% enfermedad de Waldenström y 12,5% linfoma del manto. 37.5% presentaban citogenética de mal pronóstico (33.3% del 17p y 4.2% del 11q). 8.3% se detectó doble alteración del 17p y del 13q.

**Resultados:** Los pacientes han recibido de mediana 3 líneas previas hasta un total de 6 siendo los esquemas quimioterápicos más frecuente FCR, bendamustina-R, CHOP-R y clorambucil-prednisona. La mediana de duración de tratamiento ha sido de 5 meses. Destacan 3 pacientes con ibrutinib en primera línea por del 17p con respuesta hematimétrica completa y con un seguimiento de 13 meses. 32% de los pacientes han fallecido. 16.6% por infecciones relacionadas con el tratamiento y el resto por progresión de la enfermedad.

**Conclusiones:** Ibrutinib en monoterapia oral e Idelalisib en combinación con rituximab se postulan como una buena alternativa terapéutica en pacientes con SPLc tipo LLC-B o linfoma del manto en pacientes no candidatos a poli quimioterapia convencional. En un futuro próximo se posicionarán en los primeros puestos de los algoritmos terapéuticos de nuestros hospitales.

#### PC-306

##### RIESGO VASCULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON INHIBIDORES DE LA TIROSIN-QUINASA: EXPERIENCIA MANEJO MULTIDISCIPLINAR

Díaz Rueda T., Sanchez Pina J., Gonzalez Olmedo J., Hernandez Jimenez P., Garcia Villa A., Trapiello Valbuena F., Marchan López A., Díaz Pedroche C., Martínez Lopez J., Ayala Díaz R.

Hospital 12 De Octubre

**Objetivos:** El tratamiento crónico con inhibidores de la tirosin-quinasa (TKI) se ha asociado con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular. El objetivo de este estudio es conocer los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la comorbilidad de los pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica (LMC) tratados con TKI y seguidos en una consulta monoFigura del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

**Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal seleccionando los pacientes con diagnóstico de LMC y tratamiento con TKI remitidos para su seguimiento a una consulta monoFigura de Medicina Interna a fecha de 1/06/16. Se han recogido variables demográficas, detalles sobre el tratamiento con TKI, presencia de factores de riesgo y morbilidad cardiovascular. Por último se ha analizado la existencia de medicación concomitante con los TKI. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 15.0.

**Resultados:** Se identificaron un total de 68 pacientes con LMC, excluyéndose 7 (2 por curación, 1 por LMC sin traslocación BCR/ABL y 4 por pérdida de seguimiento). El 59% de los pacientes eran varones. La edad media al diagnóstico de la LMC fue de 47.9 años (9,3-81,5). La media del número de meses desde el diagnóstico de LMC hasta el momento en el que se derivaron a la consulta fue de 93.4 meses (4.7-274 meses). En 4 de los 61 pacientes se realizó tratamiento de inducción de LMC con leucoaféresis, recibiendo tratamiento citorreductor con hidroxiurea el 33% del total. Todos los pacientes recibían tratamiento con TKI: el 100% de los pacientes recibieron imatinib, el 42% dasatinib, el 39% nilotinib, el 4.9% ponatinib y el 4.9% bosutinib. El 65.7% de los pacientes ha recibido tratamiento con 2 o más TKI, el 27.8% con 3 o más TKI y el 4.92% con 4 o más TKI. El motivo de cambio de TKI es toxicidad o falta de respuesta citogenética y/o molecular. El 44% de los pacientes tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular en el momento de su primera evaluación. El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la dislipemia (39%), seguido de hipertensión arterial (33%, con lesión de órgano diana en el 17% de estos pacientes) y de diabetes mellitus (11%). El 15% de los pacientes antes de su primera visita ya habían padecido algún evento cardiovascular (enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica). Al inicio de su evaluación un 29% de los pacientes cumplía criterios de polifarmacia (5 o más fármacos concomitantes). El 33% tenía prescrito un hipotensor y hasta el 23% precisaba de 2. Los IECAS y ARAII eran utilizados en el 90%. El 21% realizaban tratamiento hipolipemiente, siendo la atorvastatina y simvastatina los utilizados mayoritariamente (95%). El tratamiento con TKI de la LMC ha cambiado la historia natural de esta enfermedad alcanzando elevadas tasas de respuesta clínica, citogenética y molecular. En nuestra revisión se pone de manifiesto una considerable prevalencia de enfermedad aterosclerótica sintomática (15%) y de FRCV (44%). La polifarmacia es un factor de riesgo añadido de interferencias en el 30% de los pacientes lo que conlleva un mayor riesgo de efectos secundarios y/o ineficacia del tratamiento con TKI. El tratamiento hipolipemiente se modificó en el 95% de los pacientes para evitar interferencias farmacológicas.

**Conclusiones:** La experiencia inicial de una consulta monoFigura de Medicina Interna para el seguimiento de pacientes con LMC tratados con TKI muestra que estos pacientes tienen una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular y de factores de riesgo para padecerla. La aproximación integral al paciente ofrece el mejor marco de asistencia posible para prevenir dicha complicación.

#### PC-307

##### EL TRATAMIENTO CON R-CHOP EN PRIMERA LÍNEA Y CONSOLIDACIÓN CON 90Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR CONFIERE UNA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN SUPERIOR A 7 AÑOS

Andrade Campos Marcio M.<sup>1</sup>, Espinosa L.N.<sup>2</sup>, Lievano Segundo P.<sup>3</sup>, Lopez L.<sup>4</sup>, Baringo T.<sup>3</sup>, Giraldo P.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Unidad de Investigación Translacional, IIS-A, CIBER enfermedades raras, CIBERER, IIS Carlos III, Zaragoza, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza., <sup>3</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Unidad de Investigación Translacional, IIS-A, CIBER enfermedades raras, CIBERER, IIS Carlos III, Zaragoza

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) es el Segundo linfoma más frecuente, representa alrededor del 22% de todos los linfomas no Hodgkin. Su historia natural se caracteriza por una respuesta inicial al tratamiento con periodos de supervivencia libre de enfermedad o progresión (SLP) que en cada nueva línea de tratamiento se vuelven más corta, de ahí la importancia de seleccionar adecuadamente el tratamiento. Como estrategia en primera línea el uso del esquema R-CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristine y prednisona) se ha convertido en la estrategia más usada en nuestro medio, seguido de mantenimiento con Rituximab cada 2 meses durante 2 años o consolidación con radioinmunoterapia (RIT) con 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (90Y-IT), aprobado para este uso desde 2004 y disponible en nuestro centro desde 2006. En el presente trabajo se recoge nuestra experiencia en el uso secuencial como consolidación en primera RC/RP.

**Objetivos:** Analizar la experiencia con el uso de 90Y-IT como consolidación tras tratamiento de primera línea.

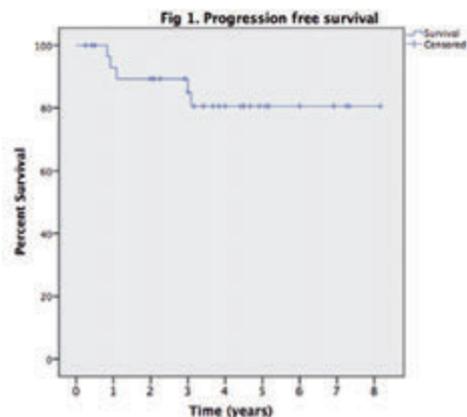


Figura 1.

**Pacientes y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo utilizando el registro de pacientes que han recibido tratamiento con 90Y-IT en nuestro centro (>120 pacientes). Los criterios de inclusión en este análisis fueron: pacientes >18 años de edad, con diagnóstico de LF grado 1,2 o 3<sup>a</sup>, que alcanzaron RC o RP tras tratamiento de primera línea y fueron consolidados con RIT. Se recogieron datos demográficos, clínicos tanto de diagnóstico como de seguimiento. Para evaluación de la respuesta se utilizaron los criterios del IWG. La SLP fue calculada desde la administración de RIT hasta la fecha de recaída, ultimo contacto o muerte. La supervivencia global desde la fecha del diagnóstico del LF hasta el fallecimiento o último contacto.

**Resultados:** 31 pacientes cumplieron los criterios y fueron incluidos en el análisis. Edad media al diagnóstico 61,2 (29-86) años, H/M: 12/19 (38,7%/61,3%). ECOG 0-1: 80,6% (26), el resto ECOG 2. Un tercio de los pacientes (10, 32,3%) con un estado de baja carga tumoral (Estadios I-II), 2 (9,7%) presentaban afectación extranodal y 12 (38,7%) presentaban infiltración medular. Estadio I: 7 (22,6%), II: 3 (9,7%), III: 9 (29,1%), IV: 12 (38,7%) casos. Tratamientos de primera línea: Rituximab x 4 dosis: 11 (35,5%), R-COP x 4: 3 (9,7%) y R-CHOP x 4-6: 17 (54,8%). Seguimiento: La median de tiempo de seguimiento fue de 58,0 (10-107) meses. Durante este tiempo solo 5 (16,1%) de los pacientes han recaído y necesitado una segunda terapia. Ninguno de los pacientes que recibió R-CHOP como inducción ha recaído, diferente a los 4 pacientes que recibieron RX4 y 1 de los que recibió R-COP. La mediana de SLP no se ha alcanzado, la media estimada es de 83,3 (71,7-94,98) meses (Figura 1). Se han registrado 4 (12,9%) muertes, ninguno secundario al LF. La mediana de SG no se ha alcanzado, siendo la media estimada de 95,8 (85,6-106,1) meses. Como eventos a largo plazo se ha registrado la incidencia de cancer de colon en un pacientes de 82 años tras 67 meses de RIT, cancer de mama en una paciente de 72 años diagnosticado a los 17 meses de RIT.

**Conclusiones:** La combinación de la inmunoterapia con alquilantes junto con el uso secuencial de RIT con 90Y-IT en pacientes que alcanzan RC/RP permite el mantenimiento de la RC de forma mantenida posicionándose como un esquema eficiente con poca toxicidades. Con ~6 años de seguimiento, el 63,6% (Rx4 + RIT), 66,7% (R-COP + RIT) y 100% (R-CHOP + RIT) permanecen en respuesta completa y libres de progresión.

**PC-308**  
**PERFIL DE SEGURIDAD Y REACCIONES ADVERSAS CON IBRUTINIB, EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Cánovas Giménez V., Mas Ochoa C., Valero Núñez M., Gómez Toboso D., Martí de Talavera J., Lorente Alegre P., Sancho Tello de Carranza R., Carrera Merino M<sup>a</sup>D., López Martínez A., Benet Campos C., Alonso Prieto C., Panero Ruiz M., López Chuliá F. Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

**Introducción:** Ibrutinib, el primer inhibidor irreversible de la tirosin kinasa de Bruton, es un fármaco de reciente incorporación al arsenal terapéutico de patologías como la leucemia linfática crónica, el linfoma de células del manto y la macroglobulinemia de Waldenström, y del que todavía no se conocen a largo plazo los resultados de eficacia y seguridad. Los efectos adversos descritos más frecuentes son diarrea (41%), dolor musculoesquelético (28%), hemorragias (30%) y toxicidad cutánea (22%). Los más graves son las citopenias y las complicaciones infecciosas, fundamentalmente respiratorias.

**Métodos:** Realizamos un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de los pacientes que han recibido tratamiento con ibrutinib en nuestro centro; analizamos las líneas de tratamiento previas, el tiempo de duración del tratamiento, la mejor respuesta alcanzada, la aparición de efectos adversos, la necesidad de discontinuación o ajuste de dosis. El objetivo principal del estudio fue evaluar el perfil de seguridad y las reacciones adversas de ibrutinib en nuestra serie de pacientes.

Tabla 1.

Paciente	Diagnóstico	Estadio de diagnóstico	Tratamiento de primera línea	Tratamiento de consolidación	Seguimiento (meses)	Respuesta	Efectos adversos	Complicaciones infecciosas	Complicaciones hemorrágicas	Complicaciones respiratorias
1	LF grado 1	I	Rituximab x 4	90Y-IT	12	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
2	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	8	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
3	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	10	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
4	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	15	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
5	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	18	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
6	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	20	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
7	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	22	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
8	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	24	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
9	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	26	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
10	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	28	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
11	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	30	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
12	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	32	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
13	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	34	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
14	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	36	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
15	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	38	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
16	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	40	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
17	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	42	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
18	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	44	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
19	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	46	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
20	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	48	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
21	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	50	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
22	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	52	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
23	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	54	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
24	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	56	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
25	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	58	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
26	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	60	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
27	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	62	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
28	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	64	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
29	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	66	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
30	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	68	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía
31	LF grado 2	II	Rituximab x 4	90Y-IT	70	CR	Diarrea	Neumonía	Hematomas	Neumonía

**Resultados:** Hemos tratado un total de diez pacientes con ibrutinib en monoterapia, con una mediana de edad de 67 años (extremos 47-82), el 80% varones y una media de 2.6 líneas previas de tratamiento. La media de duración del tratamiento con ibrutinib fue de 7.3 meses. Las indicaciones de tratamiento fueron: leucemia linfática crónica (7), linfoma de células del manto (2) y macroglobulinemia de Waldenström (1). Las características de los pacientes se muestran en la tabla adjunta. Cuatro de los diez pacientes alcanzaron una respuesta parcial, todos ellos con linfocitosis inicial; se obtuvo una respuesta completa en tres, y en el resto, la respuesta no ha sido evaluada por reciente inicio del tratamiento. En relación a la toxicidad, hubo cuatro pacientes que no presentaron efectos adversos. Tres pacientes desarrollaron complicaciones infecciosas con necesidad de ingreso hospitalario: meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en un paciente al tercer mes de tratamiento, neumonía sin aislamiento microbiológico y neumonía por *Streptococcus pneumoniae* en dos pacientes, al octavo y tercer mes respectivamente. Además, precisaron discontinuación hasta resolución del episodio y ajuste de dosis en dos casos por tratamiento concomitante con azoles. Dos pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas graves: un hematoma epidural post punción lumbar y una hemorragia digestiva baja. Tres pacientes presentaron artralgias y calambres musculares y 2 pacientes desarrollaron fibrilación auricular.

**Conclusiones:** El tratamiento con ibrutinib en nuestra serie ha demostrado un adecuado perfil de seguridad con un patrón de reacciones adversas similar al descrito en ficha técnica, destacando las complicaciones infecciosas como las de mayor gravedad, con una frecuencia ligeramente superior a la obtenida en los ensayos clínicos. Consideramos importante la monitorización estrecha de estos pacientes, sobre todo en los primeros meses de tratamiento donde parecen concentrarse las complicaciones más graves.

**PC-309**

**ENFERMEDAD DE CASTLEMAN EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Valero Núñez M., Canovas Gimenez V., López Martínez A., Sancho Tello de Carranza R., Gómez Toboso D., Martí de Talavera J., Alonso Prieto C., Benet Campos C., Carrera Merino M<sup>a</sup>D., Lorente Alegre P., Mas Ochoa C., Panero Ruiz M., López Chulià F.

Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

**Introducción:** La Enfermedad de Castleman (EC) es una enfermedad linfoproliferativa benigna y rara, la incidencia real no se conoce, se estima en 21-25 casos por millón de personas/año. La EC incluye 3 variantes: La EC unicéntrica (ECU) que se localiza en una sola área ganglionar y la EC multicéntrica (ECM) que afecta varias áreas ganglionares y a su vez se subdivide en función del virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8) en ECM asociada a HHV-8 y ECM HHV-8 negativa o ECM idiopática (ECMi). Se diferencian también 3 variantes anatomopatológicas (hialinovasculares, plasmocelular y mixta). La enfermedad tiene una base predominantemente inflamatoria que se refleja en los niveles elevados de VEGF e interleukina-6. La evaluación detenida de los ganglios linfáticos es esencial para el diagnóstico y para descartar malignidad u otras hiperplasias ganglionares atípicas.

**Métodos:** Realizamos un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en que presentamos y analizamos los hallazgos clínicos, histológicos y el tratamiento de 5 pacientes con EC (1 ECU, 4 ECMi), todos HIV negativos. Se trataba de 4 mujeres y un hombre, con una mediana de edad al diagnóstico de 56 años (de 24 a 78 años). Uno de los pacientes se trataba de una variante hialinováscular; 2 pacientes plasmocelular y 1 paciente variante mixta. El síntoma más frecuente en los pacientes con ECM fue la fatiga (3/4). El paciente con ECU no presentaba síntomas sistémicos. ECU fue tratado con resección quirúrgica. Dos de los cuatro pacientes con ECM recibieron solo tratamiento corticoideo, uno de ellos alcanzó remisión parcial (tras 8 meses continua en esta situación), el otro paciente alcanzó remisión completa (20 años de duración). Un paciente fue tratado con Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal x4 ciclos con resultado de remisión parcial (2 años después fue diagnosticado de Linfoma T periférico NOS). Un paciente recibió R-CHOP con lo que se logró remisión completa de enfermedad. Dos de los pacientes fueron diagnosticados de otra enfermedad neoplásica tras la EC (carcinoma papilar de tiroides y Linfoma T NOS), y uno de patología inmune (cirrosis biliar primaria).

**Conclusiones:** La EC es una enfermedad linfoproliferativa rara y heterogénea sin tratamiento estándar bien establecido. El diagnóstico es complicado, el gold standard es la biopsia ganglionar de las adenopatías presentes. El tratamiento depende del tipo de EC. La resección quirúrgica completa, si es posible, es la mejor opción en los pacientes con ECU. El uso de quimioterapia, anticuerpos monoclonales, corticoides, lenalidomida o talidomida ha mostrado una mejoría de la evolución de la ECM. Siltuximab (anticuerpo monoclonal quimérico frente a IL-6 con el primer ensayo clínico randomizado realizado con esta enfermedad) obtiene una buena proporción de respuestas completas y una prolongada supervivencia libre de progresión en pacientes con ECMi. A pesar de los recientes avances en la patogenia de la enfermedad y el aumento de la experiencia con nuevos fármacos, todavía quedan difíciles cuestiones acerca de su etiología, relación con otras enfermedades, pronóstico y tratamiento óptimo por resolver y es necesario continuar investigando en este campo.

**PC-310**

**TOLERABILIDAD Y EFICACIA DE IBRUTINIB EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS LINFÓIDES B: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Rivas Delgado A.<sup>1</sup>, Ortiz Maldonado V.<sup>2</sup>, Mozas P.<sup>2</sup>, Magnano L.<sup>2</sup>, Dlouhy I.<sup>2</sup>, Baumann T.<sup>2</sup>, Giné E.<sup>2</sup>, Fernández Larrea C.<sup>2</sup>, López Guillermo A.<sup>2</sup>, Delgado J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España, <sup>2</sup>Servicio de Hematología Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España.

**Introducción:** Ibrutinib es un inhibidor oral de primera generación de la tirosín quinasa de Bruton (BTK) que promueve la apoptosis e inhibe la proliferación, adhesión y migración de células B. Ha demostrado su eficacia como agente en monoterapia en diversas neoplasias linfoproliferativas como la leucemia linfática crónica (LLC), el linfoma de células del manto (LCM) y la macroglobulinemia de Waldenström (MW), obteniendo la aprobación para el tratamiento de dichas enfermedades. El objetivo del presente estudio es describir la eficacia y tolerabilidad del ibrutinib en los pacientes tratados en nuestra institución.

**Métodos:** Se identificaron un total de 39 pacientes (11M/28V; mediana de edad 73 años) que fueron tratados con ibrutinib 420/560 mg en monoterapia (según indicación por el tipo de neoplasia) en nuestra institución. Se analizaron las principales efectos adversos (EAs) asociados al tratamiento con ibrutinib (clasificados según CTCAE v4.03) y la mejor respuesta obtenida tras el tratamiento.

**Tabla 1. Características basales y evolutivas de los pacientes según diagnóstico.**

	LLC n=24	LCM n=7	MW n=7
Mediana de edad (rango)	72 (51-83)	73 (55-83)	70 (58-83)
Sexo M/V	6/18	3/4	2/5
<b>Líneas de tratamiento previas</b>			
0	6	0	0
1-2	11	7	6
3-4	4	0	1
≥4	3	0	0
<b>Respuesta</b>			
Completa	1/21	1/7	1/6
Parcial	18/21	1/7	5/6
Progresión	2/21	5/7	0/6
<b>Transformación histológica</b>			
	2	1	0

**Tabla 2. Principales efectos adversos observados.**

Efecto Adverso	Grado 1-2	Grado ≥3
Hipertensión	3 (8%)	2 (5%)
Neumonía	3 (8%)	6 (15%)
Fibrilación auricular	2 (5%)	0 (0%)
Neutropenia	2 (5%)	10 (26%)
Trombocitopenia	7 (18%)	3 (8%)
Diarrea	14 (36%)	3 (8%)
Infección/Sepsis	5 (13%)	3 (8%)
Hemorragia	10 (26%)	2 (5%)
Dermatosis	5 (13%)	3 (8%)
Astenia/mialgias	4 (10%)	3 (8%)
Hidrocefalia normotensiva	0 (0%)	2 (5%)

**Resultados:** Las principales características iniciales y evolutivas según la hemopatía de base se detallan en la tabla 1. La principal indicación de tratamiento fue la LLC en 24 casos, seguida del LCM y MW con 7 casos cada uno y 1 caso de leucemia prolinfocítica B con delección de p53. Siete pacientes recibieron el tratamiento en primera línea y el resto como tratamiento de rescate, con una mediana de 3 líneas previas (rango 2-6). La mediana de duración del tratamiento fue 8,3 meses (rango, 1-38). Diecinueve pacientes continúan aún en tratamiento con ibrutinib (49%). Las causas de suspensión de tratamiento incluyeron progresión de la enfermedad en 9 pacientes (45%), efecto adverso en 8 pacientes (40%), decisión del paciente en 2 casos (10%) y uno por segunda neoplasia (5%). Los EAs más comunes fueron diarrea y sangrado mucocutáneo, en su mayoría grado 1-2 (Tabla 2). El EA no hematológico de grado ≥3 más observado fue la neumonía (15%). Además, se observaron hemorragias graves en dos pacientes (hemopericardio y hemotórax) así como hipertensión intracraneal normotensiva en dos pacientes. Las citopenias grado ≥3 se presentaron en el 26% en forma de neutropenia y 8% de trombo-

citopenia. La reducción de dosis debido a EAs ocurrió en 13 pacientes (33%), siendo la causa más común los trastornos del tracto gastrointestinal. De los 35 pacientes evaluables, la tasa de respuesta global fue del 77% (9% de remisión completa y 68% de respuesta parcial). Nueve pacientes (23%) fallecieron durante el seguimiento, dos por una segunda neoplasia asociada (leucemia mieloide aguda y carcinoma escamoso indiferenciado) y siete por progresión de su hemopatía, de los cuales tres habían presentado transformación histológica (2 síndromes de Richter y 1 transformación a variante blástica en un paciente con LCM), y otro por ruptura esplénea espontánea.

**Conclusiones:** Ibrutinib es un agente eficaz en el tratamiento de neoplasias linfoides B con adecuado perfil de tolerabilidad. La proporción de EAs en nuestra serie concuerda con los previamente publicados en pacientes bajo ensayos clínicos.

**PC-311**

**ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DEL PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) SUBSIDIARIOS DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**

Ferrer B.<sup>1</sup>, Serrano A.<sup>1</sup>, Medina A.<sup>2</sup>, Ríos E.<sup>3</sup>, Durán S.<sup>4</sup>, Martín V.<sup>5</sup>, Rodríguez A.<sup>6</sup>, Fernández M.<sup>5</sup>, Alonso C.<sup>7</sup>, Muñia B.<sup>8</sup>, Roig M.<sup>9</sup>, Fernández M.<sup>10</sup>, Lis M.<sup>11</sup>, Orts M.<sup>12</sup>, Almela S.<sup>13</sup>, Sánchez M.J.<sup>14</sup>, Beneit P.<sup>15</sup>, Jiménez M.<sup>16</sup>, Mauricio A.<sup>17</sup>, Blanes M.<sup>18</sup>, Molla S.<sup>19</sup>, Teruel A.<sup>1</sup>, Lancharro A.<sup>20</sup>, Navaroo B.<sup>1</sup>, Terol M.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Clínico de Valencia, <sup>2</sup>Hospital Costa del Sol de Málaga, <sup>3</sup>Hospital Virgen de Valme de Sevilla, <sup>4</sup>Hospital médico-quirúrgico de Jaén, <sup>5</sup>Hospital Reina Sofía de Córdoba, <sup>6</sup>Hospital Virgen de la Macarena de Sevilla, <sup>7</sup>Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, <sup>8</sup>Hospital Rafael Méndez de Lorca, <sup>9</sup>Hospital General de Valencia, <sup>10</sup>Hospital Dr. Peset de Valencia, <sup>11</sup>Hospital San Francisco de Borja de Gandía, <sup>12</sup>Hospital de Sagunto, <sup>13</sup>Hospital de Vinaroz, <sup>14</sup>Hospital Marina Salud de Denia, <sup>15</sup>Hospital Universitario San Juan de Alicante, <sup>16</sup>Hospital de la Vega Baja de Orihuela, <sup>17</sup>Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, <sup>18</sup>Hospital de Elda, <sup>19</sup>Hospital Provincial de Castellón, <sup>20</sup>Hospital General de Castellón

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

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

Descripción de las alteraciones moleculares y citogenéticas detectadas (n=63)



Figura 1.

**Métodos:** Desde Abril de 2016 hasta Mayo del 2017 hemos recogido el perfil clínico-biológico y la estrategia de tratamiento planteada de 103 pacientes con diagnóstico de LLC subsidiarios de tratamiento de primera línea adscritos a 20 centros del territorio nacional. En todos ellos hemos realizado el estado mutacional de IgVH y la secuenciación de TP53 por Sanger.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 61 años (36-87), 69 eran varones (67%) y 34 mujeres (33%). El 100% se encontraban en estadio clínico B o C al inicio del tratamiento. Los factores pronósticos en el momento del diagnóstico están representados en la Tabla 1 con claro predominio de factores adversos en comparación con series consecutivas publicadas: estado mutacional No mutado (65,6%), Estadio Rai/Binet>A/0 (54,6%), ZAP-70+ 33/66 (50%), CD38+ en 32/85 (36,5%) y CD49d+ en 21/61

(34,4%). En 63/103 (61,2%) pacientes se identificaron alteraciones citogenéticas y moleculares (Figura 2) destacando la elevada prevalencia de mutaciones de TP53 (15/103, 11%). Según el CLL-IPi más de la mitad (58,6%) pertenecían a los grupos de alto y muy alto riesgo (Figura 3). Respecto a la opción terapéutica propuesta se identificaron hasta 8 esquemas diferentes: 38 Fludarabina/Ciclofosfamida/Rituximab, 18 con R-Bendamustina, 15 Obinutuzumab-Clorambucil, 10 Prednisona-Clorambucil, 9 Ibrutinib, 2 Rituximab-Clorambucil, 3 R-CHOP, 1 Prednisona y 7 pendiente de decisión terapéutica. En nuestra serie, 4 pacientes desarrollaron un síndrome de Richter y 3 fallecieron como consecuencia de su enfermedad.

Distribución según CLL-IPi (n=89)

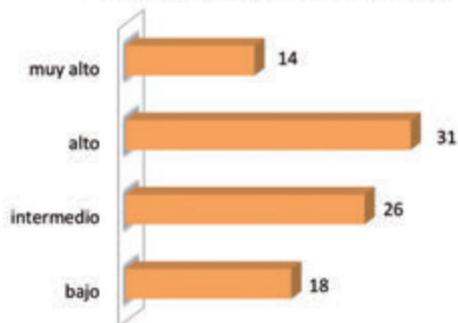


Figura 2.

Tabla 1.

Tabla 1. Factores pronósticos

Factor	Pacientes N (%)
Edad >65 años	36/103 (35,0%)
Estado mutaciones IG VH	
No mutado	63/96 (65,6%)
B-2-microglobulina >LSN	46/94 (48,9%)
Rai/Binet >(0/A)	53/97 (54,6%)
ZAP70>20%	33/66 (50%)
CD38>30%	32/85 (37,6%)
CD49d>30%	21/61 (34,4%)

**Conclusiones:** La experiencia conjunta de 20 centros permite constatar que en la práctica clínica habitual los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento reúnen una mayor frecuencia de factores adversos que las series consecutivas de ámbito uni o multicéntrico publicadas, con un perfil más próximo a los pacientes que se incluyen en ensayos clínicos. La variabilidad de los esquemas terapéuticos aplicados refleja la propia heterogeneidad clínica y biológica de la enfermedad y hace recomendable la elaboración de guías de consenso que permitan homogeneizar los tratamientos y con ello obtener resultados comparables entre instituciones. La puesta en marcha de iniciativas de colaboración de esta índole es un modelo idóneo para ofrecer una atención eficiente, con criterios de equidad y calidad, además de posibilitar el diseño de proyectos de investigación de mayor calado.

**PC-312**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y MÚLTIPLES ALTERACIONES CROMOSÓMICAS DETECTADAS POR FISH**

González Gascón Marín I.<sup>1</sup>, Hernández Sánchez M.<sup>2</sup>, Rodríguez V., Ana E.<sup>2</sup>, Puiggros A.<sup>3</sup>, Collado R.<sup>4</sup>, Nuño E.<sup>5</sup>, González T.<sup>6</sup>, Ruiz Xivillé N.<sup>7</sup>, Ortega M.<sup>8</sup>, Gimeno E.<sup>3</sup>, Muñoz C.<sup>9</sup>, Infante M.S.<sup>9</sup>, Delgado J.<sup>10</sup>, Vargas M.T.<sup>11</sup>, González M.<sup>12</sup>, Bosch F., Espinet B.<sup>3</sup>, Hernández Rivas JM.<sup>13</sup>, Hernández J.Á.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, <sup>2</sup>Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC, Universidad de Salamanca (USAL-CSIC), <sup>3</sup>Laboratori de Cito-genética Molecular, Servei de Patologia, Servei D Hematologia Clínica, Hospital del Mar, <sup>4</sup>Consortio Hospital General Universitario, Valencia, <sup>5</sup>Hospital Uni-

versitario Central de Asturias, Oviedo, <sup>6</sup>Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, <sup>7</sup>ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC), <sup>8</sup>Hematology and Cytogenetics Departments, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>9</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, <sup>10</sup>Hospital Clinic and Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), <sup>11</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena, <sup>12</sup>IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, <sup>13</sup>Universidad de Salamanca (USAL-CSIC). BSAL-Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** La hibridación *in-situ* fluorescente (FISH) es una técnica con gran impacto pronóstico en la LLC. Las alteraciones cromosómicas detectadas por FISH pueden también pueden presentarse en combinación en un mismo paciente. Existe poca evidencia de su distribución e impacto clínico.

**Métodos:** Se seleccionaron de forma retrospectiva los 323 pacientes con alteraciones múltiples (AM) de una base de datos de 2095 pacientes con LLC. Los casos con AM tenían al menos 2 de las siguientes: deleción 13q (13q-), trisomía 12 (+12), deleción de 11q (11q-), deleción de 17p (17p-). Los pacientes que presentaron 3 o más alteraciones se consideraron como FISH-complejo. El análisis se limitó a los 290 casos con AM y datos de seguimiento completos. Para el análisis de supervivencia se utilizó como grupo control a los 1501 pacientes de la misma base de datos sin AM, con datos de seguimiento completos y con FISH al diagnóstico.

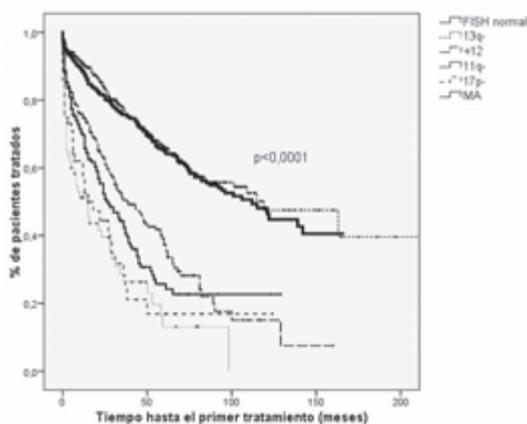


Figura 1.

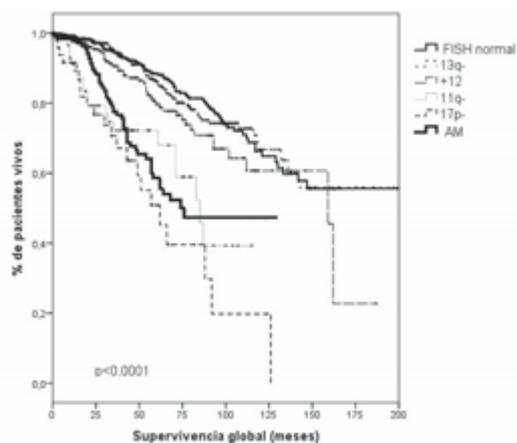


Figura 2.

**Resultados:** La frecuencia de AM fue del 15.4%. En la mayoría de los casos (184, 63%) las AM estaban presentes desde el diagnóstico. En el resto (106, 37%) se detectaron durante la evolución de la enfermedad, y de estos casos, 48 (45%) habían recibido tratamiento para la LLC previamente. La distribución de las combinaciones fue heterogénea, siendo la asociación más frecuente la 13q- con 11q- (32,4%), seguida de 13q- con 17p- (25,9%), 13q- con +12 (15,9%), FISH-complejo (9,6%), +12 con 17p (8,3%), +12 y 11q- (4,1%), y 11q- con 17p- (3,8%). En los pacientes con

combinaciones que incluían 17p-, esta deleción aparecía como un clon minoritario sugiriendo que pudiera tratarse de un evento genético tardío, a diferencia de 13q- o +12. El análisis de supervivencia se realizó en los casos con AM desde el diagnóstico y se comparó con el grupo control. La mediana de tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) en los pacientes con AM fue de 27 meses (IC 95%, 18-35), y la supervivencia global (SG) de 76 meses (IC 95% no alcanzada). En la figura 1 y 2 se ilustra respectivamente el TPT y la SG de los pacientes con AM en comparación con el grupo control. Dentro de los casos con AM, el mejor TPT se observó en la combinación +12 y 13q-, con una mediana de 53 meses, más parecido al de los pacientes del grupo control con +12 aislada (38 meses) que con 13q- aislada (119 meses)  $P < 0,0001$ . En cuanto a la SG, las AM que contenían 17p- mostraron una peor SG (58 meses) que las AM sin 17p- (no alcanzada) ( $P = 0,002$ ). Los pacientes con FISH-complejo fueron los de peor SG (34 meses FISH-complejo sin 17p-, 41 meses FISH-complejo con 17p-) seguidos de los pacientes con 17p- y otra alteración (58 meses) y los pacientes con 2 alteraciones sin 17p- (no alcanzada) ( $P = 0,01$ ).

**Conclusiones:** Las AM detectadas por FISH no son infrecuentes, y no están distribuidas al azar. Las AM se asocian con mal pronóstico probablemente por la alta incidencia de 17p-, 11q- y FISH complejo.

**PC-313**

**INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS E IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LLC/LBM: ANALISIS PROSPECTIVO CON MAS DE 7 AÑOS DE SEGUIMIENTO**

Oliveira A.C.<sup>1</sup>, De La Banda E.<sup>2</sup>, Mercadal S.<sup>1</sup>, Domingo Domenech E.<sup>1</sup>, Alonso E.<sup>2</sup>, Salas Q.<sup>1</sup>, Andrade Campos M.<sup>1</sup>, Fernández de Sevilla A.<sup>1</sup>, Sureda A.<sup>1</sup>, González Barca E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, IDIBELL, <sup>2</sup>Servicio de Citología Hematologica, Hospital de Bellvitge, IDIBELL

**Introducción:** Los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) presentan una mayor incidencia de segundas neoplasias (SN) en series retrospectivas, donde se analizan pacientes que han sido tratados con quimioterapia. No es bien conocida la incidencia de SN en pacientes con LLC no tratada.

**Objetivos:** Valorar la incidencia de SN en una serie prospectiva de pacientes diagnosticados de LLC/LBM (linfocitosis B monoclonal tipo LLC) con o sin tratamiento quimioterapico previo.

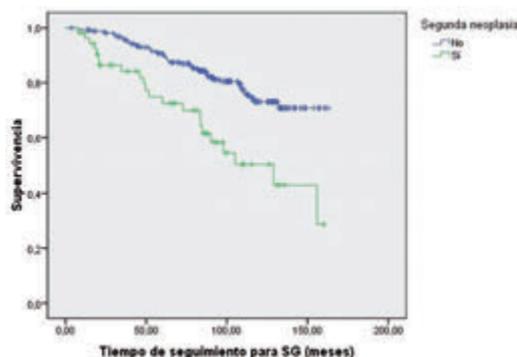


Figura 1.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron 307 pacientes diagnosticados de LLC/LBM en un único centro entre 2003 y 2010. Se hizo un seguimiento prospectivo de todos los casos hasta febrero de 2017 y se realizó un análisis descriptivo de la serie.

**Resultados:** Características de los pacientes: varones 198 (65%), mediana de edad 68 años (limites 27-93), LLC 221 (72%) / LBM 86 (28%). Con una mediana de seguimiento de 7.7 años (limites 3.7 meses a 13.6 años), 47 (15.3%) pacientes desarrollaron una SN, las más frecuentes fueron: próstata 12 (25.5%), urotelial/vejiga 9 (19.1%) y colorrectal 6 (12.8%). Dos pacientes desarrollaron LAM/SMD. Durante el seguimiento, 119 (38.7%) pacientes precisaron tratamiento para su LLC: con regímenes basados en fludarabina 48 (40%) y basados en clorambucil 53 (44.5%). Entre los pacientes tratados, 18 (15.1%) desarrollaron una

SN, 6 (5%) de ellos después de recibir tratamiento para la LLC. Entre los 188 pacientes no tratados, 29 (15.4%) se diagnosticaron de SN. La mediana de supervivencia global (SG) en los pacientes con SN fue de 10.7 años y no se alcanzó en los pacientes sin SN, con una SG estimada a los 10 años de 73% ( $p=0.000$ ).

**Conclusiones:** En pacientes diagnosticados de LLC/LBM, la incidencia de SN es elevada y no se correlaciona con haber recibido tratamiento quimioterápico. Desarrollar una SN disminuye de forma significativa la SG de estos pacientes.

#### PC-314

##### CARIOTIPOS COMPLEJOS EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: COMPARACIÓN DE LA DETECCIÓN POR TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL Y MICROARRAYS GENÓMICOS

Puigros A.<sup>1</sup>, Ramos S.<sup>2</sup>, Gómez Llonín A.<sup>1</sup>, Bougeon S.<sup>2</sup>, Calasanz M.J.<sup>1</sup>, Blanco L.<sup>2</sup>, Collado R.<sup>3</sup>, Salgado R.<sup>4</sup>, Piñán M.Á.<sup>5</sup>, Ortega M.<sup>6</sup>, Larrayoz M.J.<sup>7</sup>, Batlle A.<sup>8</sup>, Campeny B.A.<sup>9</sup>, Abella E.<sup>4</sup>, Gimeno E.<sup>10</sup>, Abrisqueta P.<sup>11</sup>, Félix C.<sup>12</sup>, Moreno C.<sup>12</sup>, Bosch E.<sup>9</sup>, Ferrer A.<sup>6</sup>, Schoumans J.<sup>5</sup>, Espinet B.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, <sup>2</sup>Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, <sup>3</sup>Cancer Genetic Unit, Department of Clinical Hematology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland, <sup>4</sup>Unidad de Citogenética y de Genética Hematológica, Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona, <sup>5</sup>Servei d'Hematologia Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>6</sup>Servei de Hematologia, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, <sup>7</sup>Laboratorio de Citogenética, Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Cruces, Bilbao, <sup>9</sup>Laboratorio de Citogenética y Servicio de Hematología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>11</sup>Servicio de Hematología, Hospital San Pedro, Logroño, <sup>12</sup>Servei d'Hematologia, Hospital del Mar, Barcelona

**Introducción:** Diferentes estudios han demostrado que la complejidad genómica, detectable por citogenética convencional (CC) o microarrays genómicos (MG) pero subestimada por FISH, confiere un pronóstico adverso en la leucemia linfática crónica (LLC). La CC y los MG no forman parte de la práctica clínica habitual en LLC y no existen criterios estándar para la estratificación del riesgo basada en la complejidad genómica. Los objetivos del trabajo fueron: (i) evaluar la complejidad detectada mediante microarrays en pacientes con cariotipo complejo identificado por CC; (ii) comparar ambos métodos con respecto al número y tipo de aberraciones detectadas para clasificar a los pacientes según la complejidad genómica.

**Métodos:** Se incluyeron 54 pacientes con LLC [edad media: 67; 65% varones] y cariotipo complejo ( $\geq 3$  alteraciones) en sangre periférica (SP) estimulada con TPA. El tiempo mediano desde el diagnóstico hasta el análisis por CC/microarrays fue de un mes (rango: 0-160). Seis pacientes (14%) habían recibido tratamiento previo. La cohorte estudiada presentó una elevada incidencia de *delATM* y *delTP53/mutTP53* (37% y 39%, respectivamente). El ADN de células mononucleadas o linfocitos CD19+ de SP se hibridó en los microarrays Cytogenetics Whole-Genome 2.7M (n=2) o CytoScan HD (n=52) (Affymetrix). Los resultados se analizaron con el programa Chromosomal Analysis Suite. Se comparó el número, tamaño y tipo de alteraciones detectadas por ambas técnicas.

**Resultados:** La CC detectó una media de 4 alteraciones (rango: 3-19), siendo significativamente menor que las alteraciones en el número de copias (CNA) por microarrays (media 5, rango: 0-28,  $P=0,009$ ). La mediana de tamaño de las CNA fue 6,3Mb (rango: 0,1-174Mb). Dado que las recomendaciones para el análisis de microarrays recomiendan considerar relevantes sólo las alteraciones características de LLC (11q-, +12, 13q-, 17p-) y aquellas CNA > 5Mb (Schoumans *et al*, 2016), se descartó el 22% de las CNA inicialmente detectadas (84/375). Siguiendo este criterio no se detectaron diferencias significativas entre el número de anomalías por ambas técnicas ( $P=0,444$ ). Aunque las CNA < 1Mb no implicaron regiones cromosómica alteradas en el cariotipo correspondiente, la mayoría de anomalías de 1-5Mb fueron CNA asociados a translocaciones aparentemente balanceadas por CC, o revelaron una inestabilidad genómica mayor a la reconocida por CC (ej. múltiples deleciones definidas como una única alteración por CC). Seis pacientes mostraron cromotripsis obviada por CC. Asimismo, los microarrays no

detectaron algunas translocaciones balanceadas o alteraciones subclonales expandidas en el cultivo de CC. Doce pacientes (22%) presentaron < 3 CNA por microarrays y sólo podían considerarse complejos por CC.

**Conclusiones:** 1. El número de alteraciones cromosómicas detectadas en pacientes con LLC difiere según se evalúe mediante CC o microarrays. 2. Es necesario revisar el límite actual de 5Mb para definir CNA por microarrays, ya que podría subestimar la inestabilidad genómica real. 3. Es importante establecer criterios estándar para definir la complejidad genómica con relevancia clínica que sean consistentes con los resultados de ambas técnicas.

**Agradecimientos:** PI15/00437, 14SGR585, MARBiobanc.

#### PC-315

##### SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE MÁS DE 9 AÑOS EN PACIENTES CON LINFOMA DEL MANTO TRATADOS EN PRIMERA LÍNEA CON DOS CICLOS DE R-HYPERCVAD/MTX/ARAC SEGUIDO DE TASPE

Andrade Campos M.<sup>1</sup>, Mercadal S., Domingo Domenech E., Paredes Henao V., Aguilera C., Oliveira A.C., De La Banda E.<sup>2</sup>, Climent F., Parody R., Fernandez De Sevilla A.<sup>3</sup>, Sureda A., Gonzalez Barca E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia Hospitalet, IDIBELL, Barcelona. CIBER Enfermedades Raras, IISCIII, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, <sup>3</sup>Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia Hospitalet, IDIBELL, Barcelona. Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Barcelona

**Introducción:** El linfoma de células del manto (LCM) es una entidad poco frecuente y se considera un linfoma incurable. Se caracteriza por presentar respuestas iniciales al tratamiento con supervivencia libre de progresión (SLP) corta. El tratamiento de primera línea que se considera estándar en los pacientes jóvenes son las dosis altas de Ara-C, seguidas o no de consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE). La mediana de SLP descrita tras 4-6 ciclos de HyperCVAD + TASPE es de 4,5 años (Ahmadi *et al*, BMT 2012). Se ha utilizado también el régimen R-HyperCVAD 6-8 ciclos sin TASPE, con el que se alcanzaron medianas de SLP similares, de 4,6 años (Romaguera *et al*, BJH 2010). En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de primera línea del LCM con un esquema corto de R-HyperCVAD x 2 + TASPE.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, incluyendo todos los pacientes con diagnóstico LCM y que fueron incluidos en el protocolo de 2 ciclos de R-HyperCVAD + TASPE. Se siguieron los criterios de respuesta del IWG.

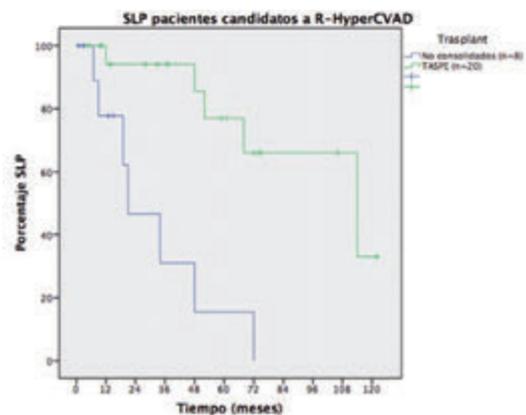


Figura 1.

**Resultados:** 85 pacientes con LCM fueron identificados, 7 (8,2%) no cumplieron criterios de tratamiento, 44 (52,4%) no fueron elegibles para tratamiento intensivo (comorbilidades +/- edad) y 33 (39,3%) fueron tratados con R-HyperCVAD. **Características clínicas al diagnóstico (33 pacientes):** H/M: 26/7 (78,8%/21,2%), mediana de edad: 63 (40-73) años, ECOG 0-1: 26 (86,7%), estadio Ann Arbor: III/IV: 28/31 (90,3%), MIPI bajo riesgo: 5 (16,7%), intermedio: 17 (56,7%) y alto: 8 (26,7%). Treinta pacientes (90,9%) completaron los dos ciclos de R-HyperCVAD, 3 falle-

cieron durante el tratamiento (sepsis: 2, infiltración SNC: 1). *Respuesta al tratamiento*: RC 26 (78,8%), RP 2 (6,0%), Progresión 3 (9%) y 2 fueron no evaluables. De los 28 pacientes que alcanzaron RC/RP, 8 no fueron consolidados con TASPE, 4 (14,3%) por fallo de movilización (no disponibilidad de plerixafor), 2 por toxicidad persistente (neutropenia prolongada y mucositis severa), 1 por rechazo el procedimiento y 1 por causa desconocida. El acondicionamiento del TASPE fue BEAM/LACE en 18 (90%) pacientes y ciclofosfamida+TBI en 2 (10%). Se registró una muerte por sepsis a día +10 del TASPE. *Seguimiento*: con una mediana de seguimiento de 35 (1-131) meses, la SLP fue de 73 (95%IC 38,2-107,8) meses, 6,08 años, para el grupo global y de 114 (47,3-180,7) meses, 9,4 años, para los pacientes que completaron el protocolo y se trasplantaron (Figura 1). La mediana de supervivencia global fue de 123 (31,9-214,1) meses, y no fue alcanzada para los pacientes trasplantados.

**Conclusiones:** El tratamiento con una pauta corta de R-HyperCVAD permite alcanzar altas tasas de remisión completa. Una pequeña proporción de pacientes registraron fallo de movilización (todos ellos antes del uso de plerixafor). Dos tercios de los pacientes pudieron completar el esquema y fueron consolidados con TASPE, estos pacientes alcanzaron el máximo beneficio de la terapia con una SLP superior a 9 años.

**PC-316**

**LA IDENTIFICACIÓN DE DIFERENTES PATRONES DE CITOQUINAS EN LA LINFOCITOSIS B MONOCLONAL DE TIPO LLC Y EN FASES INICIALES DE LLC SUGIERE UNA RESPUESTA INFLAMATORIA TEMPRANA EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD**

Blanco G.<sup>1</sup>, Chiu Pui Y.<sup>2</sup>, Puigross A., Ferrer G.<sup>3</sup>, Kieso Y.<sup>3</sup>, Gómez Llonín A., Allen S.<sup>4</sup>, Abella E.<sup>5</sup>, Kolitz J.<sup>4</sup>, Gimeno E.<sup>5</sup>, Calvo X., Rai K.<sup>4</sup>, Barrientos J.<sup>4</sup>, Ferrer A., Sherry B.<sup>6</sup>, Espinet B., Chiorazzi N.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona\Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona/Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, <sup>2</sup>Center for Immunology and Inflammation, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, Nueva York, EEUU, <sup>3</sup>Karches Center for Oncology Research, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, Nueva York, EEUU, <sup>4</sup>Karches Center for Oncology Research, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, Nueva York, EEUU /Department of Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, Nueva York, EEUU/Department of Medicine, North Shore University Hospital and Long Island Jewish Medical Center, Northwell Health, Manhasset, Nueva York, EEUU, <sup>5</sup>Servei d'Hematologia, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, <sup>6</sup>Center for Immunology and Inflammation, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, Nueva York, EEUU/Department of Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, Nueva York, EEUU/Department of Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, Nueva York, EEUU, <sup>7</sup>Karches Center for Oncology Research, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, Nueva York, EEUU/Department of Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, Nueva York, EEUU/Department of Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, Nueva York, EEUU

**Introducción:** Las interacciones entre las células B clonales y el microambiente, incluyendo las citoquinas, son cruciales para la expansión tumoral en la leucemia linfática crónica (LLC). La linfocitosis B monoclonal de tipo LLC (LBM) es una entidad asintomática previa a la LLC con una baja tasa de progresión. Todavía se desconocen los mecanismos inmunes que originan la clona tumoral y que regulan la progresión a LLC.

**Objetivos:** Caracterizar los niveles de citoquinas en sangre periférica en individuos con LBM y compararlos con los de pacientes en estadios iniciales (Rai 0/I) de LLC y sujetos sanos. 2. Analizar las fluctuaciones de citoquinas de forma secuencial.

**Métodos:** Se recogieron muestras de suero de 24 sujetos sanos, 41 LBM y 45 LLC Rai 0/I con 6-23 x10<sup>9</sup> células clonales/L (25 con IGHV mutado (LLC-M) y 20 no mutado (LLC-NM)). Se midieron los niveles de 20 citoquinas: IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IFNα, IFNγ, TNFα, GM-CSF, CCL3, CCL4, CCL19, CXCL10 y CXCL11 mediante el sistema U-PLEX Platform (Meso Scale Discovery) y CXCL9 empleando el Human CXCL9/MIG Quantikine ELISA Kit (R&D Systems). Se analizaron los cambios en los niveles de citoquinas con res-

pecto al tiempo para cuatro casos tras 6 (LLC-M estable), 19 (LLC-NM agresiva), 24 (LBM estable) y 60 (LBM que progresó a LLC-M) meses.

**Resultados:** Cuando se compararon los grupos control vs LBM vs LLC se observaron diferencias significativas en los niveles de IL-5, IL-8, CCL3, CXCL9, CXCL10, CXCL11, INFγ y TNFα (Figura 1). Al comparar LBM vs control, los niveles de esas ocho citoquinas fueron significativamente más elevados en LBM (P<0.05). En la comparativa LLC vs control, solamente CXCL9 y CXCL11 mostraron niveles significativamente más elevados en LLC (P<0.001 y P=0.033, respectivamente). Al comparar LBM vs LLC, IL-5, IL-8 e INFγ tuvieron niveles significativamente más elevados en LBM (P=0.012, P=0.027 y P=0.043, respectivamente). Cuando se tuvo en cuenta el estado mutacional del gen IGHV (LBM vs LLC-M vs LLC-NM), se detectaron diferencias en los niveles de IL-5, IL-8 y CCL3. Estas diferencias fueron debidas a niveles disminuidos de IL-8 y CCL3 en el grupo LLC-M en comparación a LBM y LLC-NM, mientras que se observaron niveles similares de IL-5 tanto en LLC-M como LLC-NM, pero inferiores a los de LBM (Tabla 1). Los análisis secuenciales mostraron cambios en los niveles de citoquinas en el tiempo, principalmente para IL-8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL19 y INFγ (Figura 2).

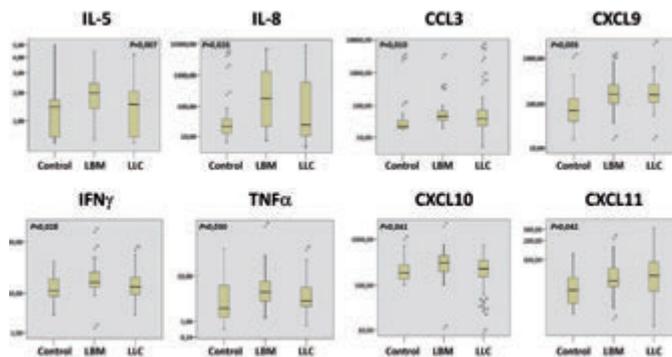


Figura 1. Diferencias en los niveles de citoquinas entre los grupos control, LBM y LLC.

Figura 1. Diferencias en los niveles de citoquinas entre los grupos control, LBM y LLC.

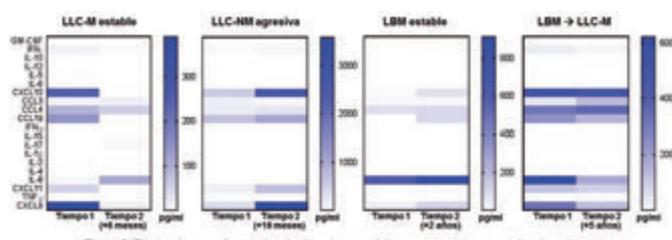


Figura 2. Fluctuaciones en los niveles de citoquinas en el tiempo en cuatro casos seleccionados.

Figura 2. Fluctuaciones en los niveles de citoquinas en el tiempo en cuatro casos seleccionados.

Tabla 1. Citoquinas con niveles (mediana en pg/ml) significativamente diferentes al comparar los grupos LBM, LLC-M y LLC-NM.

Citoquina	LBM	LLC-M	LLC-NM	P-valor
IL-5	1,99	1,53	1,49	0,042
IL-8	179,49	15,40	138,35	0,013
CCL3	46,80	32,14	70,26	0,007

**Conclusiones:** Los niveles más elevados de citoquinas en LBM en comparación a LLC y controles sanos sugieren un papel crucial del compartimento inmune en LBM y una disminución de la respuesta inflamatoria durante la progresión a LLC. 2. Los diferentes patrones de citoquinas en LLC-M y LLC-NM en estadios iniciales podría reflejar un contexto inmune diferente relacionado con la progresión a cada condición. 3. Los distintos cambios de citoquinas con respecto al tiempo están probablemente asociados a distintos cursos clínicos y podrían tener valor pronóstico.

**Agradecimientos:** PI11/01621, PI15/00437, 14SGR585, Fundació La Caixa, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

**PC-317**

**CARACTERIZACIÓN DEL REORDENAMIENTO DE LA CADENA PESADA DEL GEN DE LAS INMUNOGLOBULINAS (IGH-VDJ) Y EL ESTEREOTIPO DEL RECEPTOR DE LA CELULA B (BCR) EN 606 PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)**

Serrano Alcalá A.<sup>1</sup>, Ferrer Lores B.<sup>2</sup>, Navarro Cubells B.<sup>2</sup>, Adam Felici V.<sup>3</sup>, Teruel Casasus A.<sup>2</sup>, Fuentes Trillo A.<sup>4</sup>, Martín Castillo I.<sup>1</sup>, Amat Martínez P.<sup>2</sup>, Fernández Pons E.<sup>2</sup>, Domingo Paricio F.<sup>2</sup>, Villamón Vilate E.<sup>1</sup>, Chaves Martínez J.<sup>4</sup>, Terol Casterá M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación INCLIVA, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, <sup>3</sup>Unidad de Genómica y Diagnóstico Genético del INCLIVA, <sup>4</sup>Unidad de Genómica y Diagnóstico Genético INCLIVA

**Introducción:** En la LLC, la activación constitutiva de BCR ostenta un papel determinante en la proliferación y supervivencia de las células leucémicas. El grado de hipermutación somática (SHM) que tiene lugar durante el reordenamiento de IGVH define dos subgrupos de pacientes con LLC; mutado (M) con homología <98% o no mutado (NM) homología ≥98% con un curso clínico claramente diferenciado. Los pacientes NM típicamente muestran una evolución clínica más agresiva con una capacidad de señalización de BCR superior. Aproximadamente, el 5-10% de los casos de LLC expresan IG/BCR estereotipados y pueden ser asignados a los “subsets” definidos por Stamatopoulos, K. et al (2007) en base al grado de similitud de los segmentos VDJ, y de las secuencias presentes en la región VH-CDR3.

**Objetivos:** Caracterizar el reordenamiento IGH-VDJ, el estereotipo de la región VH-CDR3 y su asignación al correspondiente subset en una cohorte de pacientes con LLC.

**Métodos:** Se analizaron un total de 606 pacientes diagnosticados de LLC pertenecientes a nuestra serie histórica y a la de los centros adscritos a nuestra área de referencia. Para ello se siguieron las recomendaciones del grupo ERIC, los protocolos expuestos en BIOMED-2 (Van Dongen JJM et al. 2003) y las herramientas informáticas IMGTVQuest, ARResT/Assign Subsets (Bystry et al. 2015).

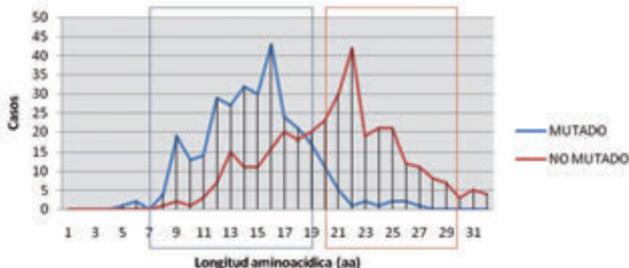


Figura 1.

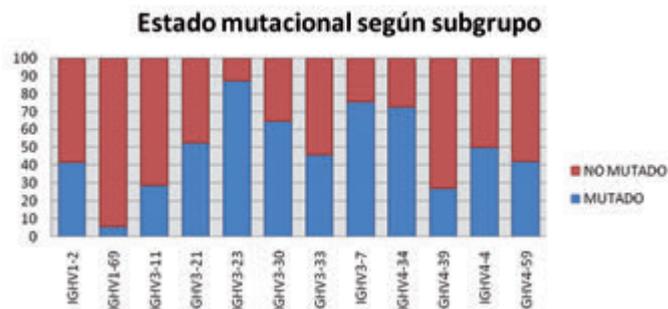


Figura 2.: Longitud aminoacídica de VHCDR3.

**Resultados:** En 534 pacientes (88,1%) se identificó un único reordenamiento productivo, que se definió como M en 252 pacientes (47,2%) y como NM en 282 (52,8%). 71 (11,88%) mostraron doble reordenamiento (26 eran ambos productivos y 45 uno productivo y otro no productivo) y un paciente presentó tres reordenamientos productivos. La mayoría de los reordenamientos en LLC se identifican en las familias IGHV1, IGVH3 y IGVH4, siendo en nuestro caso la más frecuente IGVH3 (294; 43,3%) seguido de IGVH1 (197; 29%) e IGVH4 (155;

22,8%). La familia IGVH más prevalente en nuestra serie fue IGVH1-69 (107; 15,7%), que además se expresaba fundamentalmente en forma NM ( $P=0,001$ ), mientras que los subtipos IGVH4-34, IGVH3-30 e IGVH3-23, eran M ( $P=0,0013$ ) (Figura 1). El subtipo IGVH3-21 representa el octavo grupo en frecuencia (19; 3%), con el 52.63% de casos M, y 47,37% NM, si bien, este subtipo confiere por si mismo mal pronóstico independientemente del estado mutacional. La longitud media de VHCDR3 fue de 17 aminoácidos (rango de 6-32) siendo mayor en los casos NM vs M (mediana, 22 vs 16;  $P=0,004$ ) (Figura 2). En base a la propuesta de clasificación de subsets publicada, únicamente fue posible clasificar 39 pacientes (39/606, 6,43%) en un total de 12 subsets diferentes de los cuales el 51,3% están representado en los subset #1 (n=8, 20.51%), #2 (n=6, 15.38%) y #6 (n=6, 15.38%) (Tabla 1). Destaca la mayor frecuencia de NM (25/39; 64.1%) respecto M (14/39; 35.9%).

Tabla 1.

Subgrupo	% de casos	Estado mutacional (n/N)	Casos NM	Casos M	Longitud VH-CDR3	Asignación a subset	Porcentaje de pacientes
16	102(16%)	No Mutado (n/N)	102/102	0/0	20	1	16.7%
12	41(6.6%)	Mutado (n/N)	0/41	41/41	20	6	6.6%
14	17(2.7%)	Mutado (n/N)	0/17	17/17	20	20	2.7%
11	17(2.7%)	No Mutado (n/N)	17/17	0/0	20	20	2.7%
16	11(1.8%)	No Mutado (n/N)	11/11	0/0	21	21	1.8%
18	11(1.8%)	No Mutado (n/N)	11/11	0/0	21	21	1.8%
114	11(1.8%)	Mutado (n/N)	0/11	11/11	24	14	1.8%
114	11(1.8%)	Mutado (n/N)	0/11	11/11	24	14	1.8%
114	11(1.8%)	No Mutado (n/N)	11/11	0/0	24	24	1.8%
117	11(1.8%)	No Mutado (n/N)	11/11	0/0	24	24	1.8%
114	11(1.8%)	No Mutado (n/N)	11/11	0/0	24	24	1.8%
117	11(1.8%)	No Mutado (n/N)	11/11	0/0	24	24	1.8%
114	11(1.8%)	No Mutado (n/N)	11/11	0/0	24	24	1.8%
117	11(1.8%)	Mutado (n/N)	0/11	11/11	24	24	1.8%

**Conclusiones:** Además del estado de hipermutación somática, la caracterización molecular del reordenamiento IGH-VDJ, el estereotipo de la región VH-CDR3 y la asignación del subset podría aportar información relevante e identificar subgrupos más homogéneos dentro de la enfermedad, si bien en nuestra experiencia y en concordancia con la bibliografía sólo es posible en un número reducido de pacientes

Biobanco-INCLIVA (PT13/0010/0004). FIS PI 14/2008. SEHH 2014-16

**PC-318**

**EL TRASPLANTE AUTÓLOGO PUEDE MITIGAR EL PRONÓSTICO ADVERSO DE LA RECAÍDA PRECOZ TRAS LA QUIMIO O INMUNOQUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN EL LINFOMA FOLICULAR**

Jiménez Ubieto A.<sup>1</sup>, Grande Garcia C.<sup>2</sup>, Caballero D.<sup>3</sup>, Yañez L.<sup>4</sup>, Novelli S.<sup>5</sup>, Hernández García M.T.<sup>6</sup>, Manzanares M.<sup>7</sup>, Arranz R.<sup>8</sup>, Ferreiro J.<sup>9</sup>, Bobillo S.<sup>10</sup>, Mercadal S.<sup>11</sup>, Galego A.<sup>12</sup>, López Jiménez J.<sup>13</sup>, Moraleda J.M.<sup>14</sup>, Vallejo C.<sup>15</sup>, Albo C.<sup>16</sup>, Pérez Ceballos E.<sup>17</sup>, Marrero C.<sup>18</sup>, Magnano L.<sup>19</sup>, Palomera L.<sup>20</sup>, Jarque I.<sup>21</sup>, Coria E.<sup>22</sup>, López Guillermo A.<sup>19</sup>, Salar A.<sup>23</sup>, Lahuerta J.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>3</sup>Hospital Universitario de S, <sup>4</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, <sup>5</sup>Hospital Universitario Sant Pau, <sup>6</sup>Hospital Universitario de Canarias, <sup>7</sup>Hospital Universitario de Jerez, <sup>8</sup>Hospital Universitario La Princesa, <sup>9</sup>Hospital Universitario Donostia-Aránzazu, <sup>10</sup>Hospital Universitario Vall de Hebrón, <sup>11</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, <sup>12</sup>Hospital Universitario A Coruña, <sup>13</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, <sup>14</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, <sup>15</sup>Hospital Central de Asturias, <sup>16</sup>Hospital Universitario de Vigo, <sup>17</sup>Hospital Universitario Morales de Messeguer, <sup>18</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, <sup>19</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>20</sup>Hospital Clínic Universitario Lozano Blesa, <sup>21</sup>Hospital Universitario la Fe de Valencia, <sup>22</sup>Hospital Clínic San Carlos, <sup>23</sup>Hospital del Mar

**Introducción:** La inmunoterapia es el tratamiento de inducción de elección en el Linfoma Folicular (LF), sin embargo aquellos enfermos que recaen durante los 2 primeros años desde el diagnóstico presentan un pronóstico adverso (Casulo, 2015). El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) ha demostrado beneficios en Supervivencia Global (SG) tras un régimen de inducción basado en

quimioterapia, sin embargo su papel en los enfermos con recaída precoz tras la es desconocido; sobre todo en los enfermos tratados con un régimen basado en inmunquimioterapia.

**Métodos:** 249 enfermos con LF incluidos en el registro GELTAMO recibieron su primer TAPH en 1989-2007 en RC2 o RP2. Entre ellos, la duración de la respuesta tras el tratamiento de inducción era conocida en 165 pacientes (133 trasplantados en RC2 y 32 en RP2), y fueron el motivo de este análisis. 105 enfermos (64%) progresaron en los 2 primeros años desde el diagnóstico (recaídas tempranas).

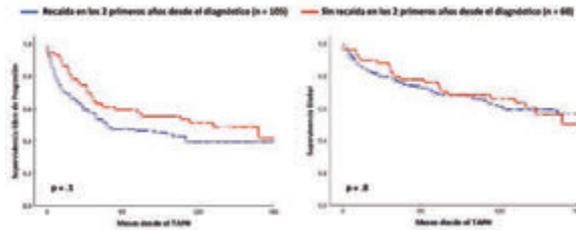


Figura 1.

**Resultados:** La mediana de seguimiento de los 165 enfermos es 12.3 años. La mediana de tiempo hasta la progresión tras el tratamiento de inducción es de 10 meses (0.1-23 m) para el subgrupo de enfermos con recaída temprana y de 60 meses (24-185 m) para los enfermos sin recaída temprana. Los pacientes que presentaron recaída temprana eran mayores (51 vs 47 años; P=.02) pero sin diferencias en el sexo (varones 49.5% vs 53%) o en el número de enfermos con índices pronósticos FLIPI o FLIPI 2 de alto riesgo (28% vs 12%; y 12.5% vs 12%), respectivamente. Tampoco hubo diferencias en el uso de antraciclinas (70% vs 75%) o rituximab (25% vs 35%) en el tratamiento de inducción, en la fuente de progenitores (SP: 85% vs 82%) o en el tipo de acondicionamiento (ICT: 8% vs 9%). No hubo diferencias en términos de SLP (P=.1) ni de SG (P=.8) entre los enfermos que progresaron o no en los primeros 2 años desde el diagnóstico (figura 1). La SLP y SG estimada a los 10 años del TAPH para aquellos enfermos con recaída temprana (n=105) fue del 40% y 61%, respectivamente. De entre los 105 enfermos, los recibieron inmunquimioterapia en la inducción (n=34) presentaron una SLP y SG estimada a los 10 años del TAPH del 58% y 78%; mientras que en los recibieron únicamente quimioterapia (n=70) la SLP y SG fue del 33% y 53%, respectivamente (figura 2). Adicionalmente, los enfermos que alcanzaron RC tras el tratamiento de rescate (n=84) presentaron una mejor SG (P=.01) pero no una mejor SLP (P=.09), que aquellos que fueron trasplantados en RP (n=21).

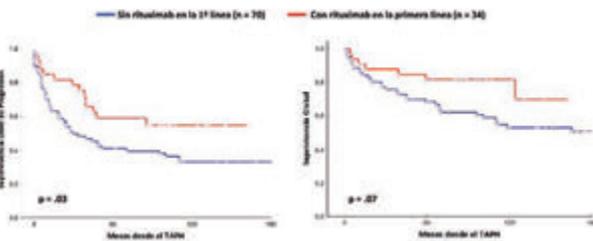


Figura 2.

**Conclusiones:** El TAPH puede mitigar el pronóstico adverso de aquellos enfermos que recaen de manera precoz tras un tratamiento de inducción con quimio o inmunquimioterapia y que son sensibles al tratamiento de rescate. Los enfermos que recaen de manera precoz tras un régimen de inmunquimioterapia y que son sensibles a un tratamiento de rescate presentan supervivencias libres de LF cercanas al 60% tras un largo seguimiento; sin embargo el valor del TAPH en los enfermos con LF refractario ha de ser establecido.

PC-319

UTILIDAD DEL ESTUDIO DE LAS MUTACIONES EN STAT3 Y STAT5B EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LAS LINFOCITOSIS/LEUCEMIAS DE LINFOCITOS GRANULARES

Muñoz García N.<sup>1</sup>, Jara Acevedo M.<sup>2</sup>, Caldas C.<sup>1</sup>, Bárcena Carrasco P.<sup>2</sup>,

López Fernández A.<sup>1</sup>, Puig N.<sup>2</sup>, Alcoceba Sánchez M.<sup>1</sup>, Fernández P.<sup>2</sup>, González Díaz M.<sup>1</sup>, Orfao de Matos A.<sup>2</sup>, Almeida Parra J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer [IBMCC, CSIC-USAL], Servicio de Citometría y Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, <sup>2</sup>IBSAL, Salamanca, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** La leucemia de linfocitos T grandes granulares (LLGG-T) y los síndromes linfoproliferativos crónicos de células NK (SLPC-NK) son entidades poco frecuentes de curso clínico indolente, aunque pueden acompañarse de manifestaciones autoinmunes y en algunos casos evolucionan a formas agresivas. Su diagnóstico es difícil, debido a la ausencia de marcadores fenotípicos claros de clonalidad (y en los SLPC-NK también de un marcador molecular universal de clonalidad). Recientemente se ha descrito la presencia de mutaciones somáticas en STAT3 y STAT5b en una parte de las LLGG-T (sobre todo en los SLPC-TC8+) y SLPC-NK, aunque por el momento desconocemos su utilidad en un entorno clínico.

**Objetivos:** El de este trabajo ha sido analizar la frecuencia y tipo de mutaciones somáticas en los genes STAT3 y STAT5b en diferentes tipos de expansiones de LGL y relacionar estos hallazgos con el fenotipo de las células expandidas y con las características clínicas de los pacientes, para determinar su utilidad diagnóstica y pronóstica.

**Métodos:** Para ello, secuenciamos los genes de STAT3 y STAT5b de un total de 138 poblaciones de células linfoides purificadas (previamente fenotipadas mediante citometría de flujo): 105 de pacientes con expansiones clonales de LGL: 49 TαβCD8+, 16 TαβCD4+CD8+/-, 2 TαβCD4+8-, 15 Tγδ, y 23 SLPC-NK; 14 de pacientes con SLPC-T de linfocitos no citotóxicos y 19 poblaciones linfoides citotóxicas policlonales.

**Resultados:** Se detectaron mutaciones somáticas en STAT3 o STAT5b en 27/105 poblaciones de pacientes con expansiones clonales de LGL (26%), todas menos una en STAT 3 (siendo Y640F la más frecuente, entre otras ya descritas); además detectamos dos mutaciones en STAT3 no descritas hasta el momento (K658F y Gly656\_Tyr657insPhe). De acuerdo con la línea celular, las mutaciones estaban presentes en un 33% de los SLPC-TC8+ y en 13% de los SLPC-NK, y además los detectamos en el 33% de los SLPC-Tγδ, 50% de los TαβCD4+8-, y 13% de los TαβCD4+ CD8+/- . También encontramos mutaciones en STAT3 en 1 de los 14 pacientes con SLPC-T no LGL, pero no se detectaron en las poblaciones linfoides T citotóxicas policlonales. En 2 pacientes con LLGG-T que tenían dos o más poblaciones citotóxicas que expresaban diferentes familias TCRVβ (que se clasificarían como "oligo/policlonales"), al menos dos poblaciones en cada paciente tenían mutaciones en STAT3, que apoyaría el diagnóstico de monoclonalidad. En 13 de 18 casos (72%) mutados en los que se pudo disponer de información clínica, los pacientes presentaban manifestaciones autoinmunes, lo que apoyaría el interés pronóstico.

**Conclusiones:** Nuestros resultados apoyan la utilidad del estudio de las mutaciones en STAT3 y STAT5b en el diagnóstico de clonalidad y en la evaluación pronóstica de la enfermedad; además, estos hallazgos sugieren que en la ontogenia de las leucemias de linfocitos citotóxicos se verían involucradas vías de activación iniciales prácticamente idénticas, independientemente de la línea celular citotóxica afectada.

## Síndromes Mielodisplásicos

### PC-320

#### FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Vico Herrera I., Alvarez Sanchez A.I., Manolo Yebenes R., Carmen Martín C., Sanchez Garcia J., Serrano Lopez J., Javier Casaño S. Hospital Universitario reina sofía

**Introducción:** El Síndrome Mielodisplásico (SMD) es una enfermedad heterogénea clonal considerándose el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) el estándar de tratamiento, ofreciendo una potencial posibilidad de curación.

**Objetivos:** Analizar los resultados del Alo-TPH en los pacientes con SMD en el Hospital Reina Sofía de Córdoba. **PACIENTES:** Análisis retrospectivo de 43 pacientes con SMD o LAM secundaria que recibieron un Alo-TPH en nuestro centro desde Septiembre-01 a Febrero-17. 70% eran hombres. Mediana de edad en el momento del trasplante de 55 años (14-69). Según clasificación OMS 2008: 60,5% fueron Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo I y II (AREB I-II); 7% Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA); 11,5% Anemia Refractaria/Citopenia Refractaria (AR) y 21% LAM secundaria. En cuanto al índice pronóstico IPSS revisado se muestra en tabla 1. Dieciocho pacientes (48,6%) presentaron anomalías citogenéticas pre-Alo-TPH, de ellos el 50% (n=9) cariotipo complejo (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doble delección-7/del(7q) o más de 3 anomalías). Todos los pacientes con cariotipo complejo presentaron un IPSSr pobre/muy pobre. Situación previa al trasplante en tabla 2. La fuente de progenitores hematopoyéticos fue sangre periférica en el 86%. El 51,2% fueron TPH no emparentados y el 48,8% familiares idénticos. El 70% recibió acondicionamiento de intensidad reducida.

Tabla 1.

Tabla 1. IPSS revisado

IPSSr muy bueno	5%
IPSSr bueno	17%
IPSSr intermedia	24,4%
IPSSr pobre	24,4%
IPSSr muy pobre	29,2%

Tabla 2.

Tabla 2. Situación de la enfermedad previa al Alo-TPH

No tratamiento QT previo	30%
Recada/Progresión (R/P)	21%
Respuesta Completa (RC)	16%
Respuesta Parcial (RP)	22%
Enfermedad Estable (EE)	11%

Tabla 3.

Tabla 3. Causas de exitus

Procesos infecciosos	13%
EICHa	17%
EICHc	13%
Fallo del injerto	4%
EVCH	4%
Recada/Progresión	39%
Otras	10%

**Resultados:** Mediana del tiempo diagnóstico-procedimiento de 10 meses (2-87). El 67,4% lograron RC post-TPH. Incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda grados II-IV (EICHa) y de enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc): 26% y 42% respectivamente. Mediana de seguimiento 73 meses (2-148), supervivencia global (SG) a los 5 y 10 años: 95±3,4% y 85,4±5,5%. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad y la probabilidad de recaída a los 5 y 10 años: 45% y 24±%, respectivamente. Los pacientes en RC y que no recibieron quimioterapia previa, presentaron una SG a los 5 años de 58,4±11% vs 30,4±10% con EE, RP y R/P (p=0,050). Mayor SG de los pacientes con citogenética normal frente citogenética alterada: 69,6+/-10,4% a los 5

años vs 23,3±10% (p=0,03). La SG en el grupo de pacientes con IPSSr muy bueno-buena frente IPSSr intermedio-pobre-muy pobre fue similar: 55,6±16,6% vs 40,8±8,8% (p=0,5). Concluimos que el Alo-TPH en este grupo intermedio/alto riesgo consigue una SG no significativamente diferente al grupo pronóstico de bajo riesgo. Aquellos con EICHc post-TPH tienen mayor SG: 77±10% a los 10 años frente a 23±9% en los que no (p<0,01), confirmado en el análisis multivariante (p=0,002), siendo factor de protección en términos de supervivencia (x5,2 veces). Se confirma que los pacientes con citogenética normal vs citogenética adversa presentan una SG mayor (p=0,034), 5 veces factor protector. Un 53,5% de los pacientes fallecieron. Causas de exitus en tabla 3.

**Conclusiones:** El Alo-TPH en pacientes diagnosticados de SMD o LAM secundaria es una opción curativa con una supervivencia aceptable. El esquema de acondicionamiento utilizado y el tipo de trasplante (familiar o no relacionado) no influyeron en los resultados. La SG es superior en pacientes en RC, citogenética normal, así como en aquellos que desarrollan EICHc, siendo estos dos últimos factores protectores.

### PC-321

#### LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL. DE LA SOSPECHA CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Rodriguez Jimenez A.I., Prieto Bonilla R., Pascual Martinez A.I., Bardan Rebolgar D., Rodriguez Fernandez M.J., Palomo Bravo A., Butron Vila R., Ruiz Sanchez P.L., Heiniger Mazo A.I.

HRU Malaga

**Introducción:** La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) es una rara enfermedad mieloproliferativa/mielodisplásica muy agresiva, que afecta a niños con media de edad de 2 años y representa el 2-3% de las hemopatías malignas de la infancia. Infiltra órganos (esplenomegalia, hepatomegalia y adenopatías). Siempre hay monocitosis. La Hb F puede estar elevada. En la sangre periférica observamos precursores mieloides. La médula ósea (MO) suele ser hipercelular, con hiperplasia mieloides y <20% de blastos. Cariotipo en MO: 25% monosomía 7, 10% otras alteraciones, 65% normal. El tratamiento curativo es el trasplante hematopoyético alogénico (TPH) tras acondicionamiento mieloablatoivo (BU-CY-MEL). Citoreducción con Mercaptopurina o Citarabina. Puede ser imitada por otras enfermedades (infecciones, osteopetrosis maligna, linfohistiocitosis hemofagocítica, S. de Wiskott-Aldrich), por lo que los criterios diagnósticos se han modificado en los últimos años, dando más peso a las mutaciones genéticas (el 90% presenta mutaciones en los genes PTPN-11, K-RAS, N-RAS, CBL o NF1, con peor pronóstico las de SETBP1 y JAK3).

**Métodos:** Presentamos 3 casos de LMMJ, diagnosticados en nuestro centro en los últimos 10 años. CASO 1 (Septiembre 2008) Niña de 4 años. Fiebre, pérdida de peso y distensión abdominal. Esplenomegalia gigante y hepatomegalia. Hb 9.6g/dl, plaquetas 13x10<sup>6</sup>/L, leucocitos 4.0x10<sup>6</sup>/L, monocitos 1.3x10<sup>6</sup>/L. Hb F 33%. Cariotipo normal en MO. Tras diagnóstico de LMMJ recibe 3 ciclos de Citarabina, Etopósido, Vincristina y ácido 13 cis retinoico. Recibe TPH de DNE en Febrero 2009. EICR aguda cutánea y hepática grado II, quimera completa del donante, retirada de la inmunosupresión en Diciembre 2009. Quimera mixta en Enero 2013. Recibe Fludarabina e Infusión de Linfocitos del Donante (ILD). Recada posterior. Fallece en Julio 2013, antes de la realización del 2º TPH, por complicación infecciosa. CASO 2 (Agosto 2012) Varón de 3 años. Distensión abdominal, adenopatías cervicales y equimosis. Esplenomegalia gigante, hepatomegalia y adenopatías. Hb 7.1g/dl, plaquetas 51x10<sup>9</sup>/L, leucocitos 223x10<sup>6</sup>/L, monocitos 19x10<sup>6</sup>/L. Hb F <0.8%. Monosomía 7. Tras diagnóstico de LMMJ se trata con bajas dosis de Citarabina, mejorando las visceromegalias con Mercaptopurina. Recibe TPH de DNE en Enero 2013. EICR crónica hepática grado II resuelta. Continúa en remisión con quimera completa del donante. CASO 3 (Noviembre 2016) Lactante mujer de 6 meses. Fiebre, irritabilidad y distensión abdominal. Esplenomegalia gigante, hepatomegalia y adenopatías. Hb 8.3g/dl, plaquetas 11x10<sup>6</sup>/L, leucocitos 25x10<sup>6</sup>/L, monocitos 3.5x10<sup>6</sup>/L. Hb F 4.1%. Cariotipo normal en MO. FISH del(7)(q31) negativo. Con alta sospecha de LMMJ, aún sin cumplir los criterios diagnósticos actuales, pero ante la progresión de la enfermedad, inicia tratamiento con Mercaptopurina, en espera de resultado de mutaciones. Fallece por infección respiratoria a la semana de iniciar la Mercaptopurina (a las 3 semanas del ingreso). Presencia en heterocigosis de la variante missense c.38G>A (p.Gly13Asp) en el gen KRAS, confirmando el diagnóstico de LMMJ.

**Conclusiones:** Ante niños pequeños con visceromegalias, monocitosis e hiperplasia mieloide, hay que sospechar LMMJ. Debemos solicitar de forma precoz el estudio de mutaciones genéticas, puesto que están presentes en el 90% de los casos, y son fundamentales en el diagnóstico. Ante quimera mixta y sin inmunosupresión, hay que realizar un 2ºTPH, puesto que las ILD no son efectivas.

**PC-322**

**CÉLULAS CD34+ EN MÉDULA ÓSEA EN 272 SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS SIN TRATAMIENTO MODIFICADOR: VALOR AÑADIDO A IPSS-R EN PREDICCIÓN DE PROGRESIÓN LEUCÉMICA**

Casado A.<sup>1</sup>, Campos Rodríguez V.<sup>2</sup>, Chen Liang T.H.<sup>2</sup>, Hurtado A.M.<sup>2</sup>, Amigo M.<sup>2</sup>, García Malo M.D.<sup>2</sup>, Vicente V.<sup>2</sup>, Ortuño F.<sup>2</sup>, Jerez A.<sup>2</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>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia

**Introducción:** Tanto los hallazgos citológicos como citogenéticos definen, en la actualidad, el pronóstico de los síndromes mielodisplásicos (SMD). Sin embargo, estas técnicas también presentan limitaciones tanto técnicas como de interpretación de resultados. El objetivo de estudio es determinar la capacidad predictiva, tanto de la evolución a leucemia aguda como de supervivencia, de un parámetro objetivo, reproducible y escasamente inter-observador dependiente como es la cuantificación de células CD34+ en médula ósea, al diagnóstico de una larga serie de pacientes con SMD.

**Métodos:** Inicialmente se consideraron los 408 pacientes con estudio inmunofenotípico en médula ósea al diagnóstico de SMD entre 2002 y 2015. Con el fin de replicar los criterios de inclusión de los estudios que han definido el IPSS-R, 121 fueron excluidos por recibir tratamiento modificador de la enfermedad y 15 por pérdida de seguimiento.

**Resultados:** La cohorte de 272 pacientes incluidos presentaba características muy similares a las series originales que determinaron las escalas pronósticas internacionales: un predominio de pacientes de riesgo muy bajo y bajo según el IPSS-R (61%). En análisis de curvas ROC, la determinación de blastos en médula ósea por microscopía óptica resultó tener mejor capacidad discriminativa tanto para la predicción de éxitus (AUC=0.655) como de progresión a leucemia aguda mieloide (LAM) (AUC=0.858). El AUC para la variable %CD34+ en médula ósea fue de 0.605 para el evento éxitus, mientras que para el evento de progresión a LAM fue de 0.811. Al introducir en una regresión Cox multivariante las variables IPSS-R y %CD34+ en médula ósea por encima del 1%, ambas presentaron valor pronóstico independiente en la predicción de progresión a LAM. El riesgo relativo de desarrollar una LAM aumentaba 4.1 veces por cada avance en la categoría de riesgo IPSS-R (95%IC 2.8-5.9;  $p \leq .001$ ). En el caso de presentar más de 1% de células CD34+ en médula ósea el riesgo relativo aumentaba en 4 veces (RR=3.98; 95%IC [1.7-8.9];  $p=0.01$ ).

**Conclusiones:** La determinación del porcentaje de células CD34+ en médula ósea no es candidato a sustituir a la determinación citológica de células inmaduras en las escalas IPSS. Sin embargo, hallamos un valor pronóstico añadido e independiente al las escalas IPSS, especialmente relevante en cuanto a la predicción de progresión a leucemia aguda.

**PC-323**

**FACTORES IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

Butta Coll N.<sup>1</sup>, Fernández Bello I.<sup>1</sup>, De Paz R.<sup>1</sup>, Martín Salces M.<sup>1</sup>, Justo Sanz R.<sup>1</sup>, Monzón Manzano E.<sup>1</sup>, Goyanes I.<sup>1</sup>, Álvarez Román M.T.<sup>1</sup>, Rivas Pollmar I.<sup>1</sup>, Acuña P.<sup>1</sup>, García Arias Salgado E.<sup>2</sup>, Jiménez Yuste V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz-Idipaz, <sup>2</sup>Advanced Medical Projects Madrid

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos en cuya etiopatogénesis destacan cambios citogenéticos y/o mutaciones que producen una hematopoyesis inefectiva que puede conducir a una hemostasia anómala. El 35% de los pacientes pueden presentar trombocitopenia severa, sin embargo algunos de estos pacientes rara vez sangran.

**Objetivos:** Caracterizar la hemostasia de pacientes con SMD sin sangrado y con un recuento de plaquetas similar a controles sanos con el fin de establecer diferencias no relacionadas con la trombocitopenia.

**Métodos:** Se incluyeron 84 pacientes con SMD sin clínica hemorrágica y 60 sujetos sanos. La cinética de formación del coágulo se midió con tromboelastografía (ROTEM®) en plasma rico en plaquetas (PRP) ajustado a  $25 \times 10^3$  plaquetas/L. La capacidad trombogénica del plasma se determinó por trombinografía automática calibrada (CAT) y las de micropartículas con el kit Zymuphen. La activación, exposición de fosfatidilserina (PS) y la unión del complejo protrombinasa a las plaquetas y el origen celular de micropartículas se evaluó por citometría de flujo. El análisis estadístico se realizó con GraphPad Prism 5. Las muestras se analizaron con la Prueba U de Mann-Whitney.

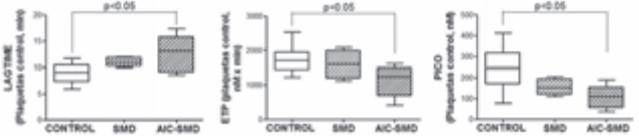


Figura 1.

Tabla 1.

Características de la formación del coágulo en pacientes con SMD vs Controles. Test Mann-Whitney: $p < 0,05$ se consideró significativo. * $p < 0,001$ ; ** $p < 0,0001$		
	CONTROL	SMD
Tiempo de coagulación (CT)	516 ± 93 seg	346 ± 217 seg*
Ángulo $\alpha$ (°)	62,5 ± 3,3	47,4 ± 8,4**
Amplitud a los 5 minutos (A5)	29,1 ± 3,1	23,6 ± 5,1**
Lisis del coágulo a los 60 minutos (LY60)	88,6 ± 3,0%	95,6 ± 3,1%*

**Resultados:** El ROTEM® mostró la existencia de al menos dos mecanismos antagónicos: uno hipocoagulable que se manifestó por un retraso en la formación del coágulo y otro hipercoagulable que se debió a una disminución de la fibrinólisis (Tabla 1). El estado hipocoagulable podía deberse a una menor capacidad de activación de las plaquetas ( $p < 0,001$ ) y a la presencia de factores plasmáticos que prolongan el tiempo de inicio de generación de trombina en presencia de plaquetas control. Estos factores podrían ser anticuerpos ya que la demora fue mayor en pacientes con una condición autoinflamatoria/autoinmune concomitante (AIC-SMD, Figura 1). El estado hipercoagulable podía deberse a que las plaquetas de los pacientes con SMD exponían más PS que los controles y, como consecuencia, unían más complejo protrombinasa (factores Va y Xa) ( $p < 0,005$ ). Por otra parte, en los pacientes con SMD observamos una mayor capacidad procoagulante asociada a la PS de MPs (control:  $8,0 \pm 2,5$  nanomol/L, MDS:  $17,8 \pm 3,5$  nanomol/L,  $p < 0,01$ ) y al factor tisular (FT) de MPs (control:  $0,4 \pm 2,5$  nanomol/L, MDS:  $7,5 \pm 2,5$  nanomol/L,  $p < 0,001$ ). Estos datos coinciden con el hecho de que los pacientes con SMD tenían aumentadas las MPs provenientes de los monocitos, células ricas en FT.

**Conclusiones:** La regulación de la hemostasia en los pacientes con SMD es un proceso complejo que depende de algo más que el recuento de plaquetas. Si tenemos en cuenta el efecto de las comorbilidades y de los agentes utilizados para tratar a estos pacientes sobre la hemostasia, creemos pertinente evaluarla de forma global y postulamos la utilidad del ROTEM para hacerlo.

Trabajo financiado por FIS-FONDOS FEDER PI15/01457 y CP14/00024).

**PC-324**

**ESTUDIO DEL PERFIL MUTACIONAL DE 84 SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: ASOCIACIÓN CON DATOS CLÍNICO-BIOLÓGICOS**

Atance M.<sup>1</sup>, Maietta P.<sup>2</sup>, Botet J.<sup>2</sup>, Soto C.<sup>1</sup>, Pérez M.Á.<sup>1</sup>, Velasco A.<sup>3</sup>, Pascual A.<sup>4</sup>, Morillo D.<sup>5</sup>, Llamas P.<sup>1</sup>, Álvarez S.<sup>2</sup>, Cigudosa J.<sup>6</sup>, Salgado Rocío N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid, <sup>2</sup>NIMGenetics, Campus de Canto Blanco, Madrid, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital General de Villalba, Villalba, Madrid,

<sup>6</sup>grupo de Citogenética Molecular, Centro nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. Madrid

**Introducción:** La estratificación pronóstica de los síndromes mielodisplásicos (SMD) se establece mediante el *International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) a partir de los datos del estudio citomorfológico, parámetros analíticos en sangre periférica y el cariotipo. Su perfil mutacional ha sido estudiado recientemente y se ha descrito que tanto mutaciones que afectan a genes concretos como el número de mutaciones, podrían jugar un papel importante en el pronóstico de estos pacientes. El objetivo del estudio fue analizar 39 genes en una serie de 84 pacientes diagnosticados de SMD mediante secuenciación masiva (NGS) y conocer su implicación clínico-biológica.

**Métodos:** Se analizaron 102 muestras de médula ósea de 84 pacientes procedentes de cuatro hospitales de la Comunidad de Madrid. Se diseñó un panel con 39 genes relacionados con neoplasia mieloide que se secuenció con un *Ion Torrent* (ThermoFisher, Life Technologies). De todos los pacientes se recogieron los datos clínico-biológicos para su posterior análisis.

**Resultados:** De los 39 genes analizados, cinco genes han resultado mutados en >10% de los pacientes: *TET2* (31%), *SF3B1* (31%), *SRSF2* (22,7%), *DNMT3A* (16,7%) y *RUNX1* (13,1%) y en 88,1% de los pacientes se ha detectado al menos una mutación. La media de mutaciones por caso fue de 2,3 mutaciones (0-8) y un 29,8% de los pacientes presentaron cuatro o más mutaciones. Las vías de señalización más afectadas fueron las de *splicing* y de metilación (53,6% y 47,6%, respectivamente). Con respecto a las características clínico-biológicas, en la cohorte analizada existió representación de todos los subtipos de SMD, con amplia representación de los IPSS-R de bajo riesgo. Con respecto a los datos citogenéticos, se observó un cariotipo informativo en un 67,8% (54/84) de los casos, con alteraciones citogenéticas en un 35,7% (30/84) del total de pacientes. Al añadir los datos mutacionales detectados mediante NGS se obtuvo información genética en un 94% de los casos. En relación a los SMD de alto riesgo (AREB-1, AREB-2), se observó la presencia de un mayor número de mutaciones (>4 mutaciones) en este subgrupo de pacientes (51,6%) con respecto a los de bajo riesgo (20%), así como una mayor afectación de los genes relacionados con el proceso de transcripción (49% vs. 4%). La asociación con el resto de variables clínico-biológicas se encuentra actualmente en proceso.

**Conclusiones:** La aplicación de la técnica de NGS para estudio del perfil mutacional de los SMD es esencial para su estratificación pronóstica, especialmente en aquellos pacientes sin información citogenética o con cariotipo normal. Los genes más mutados de nuestra serie fueron *TET2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *DNMT3A* y *RUNX1*, genes relacionados con las vías de *splicing*, metilación y transcripción, tal como se describe en la literatura. Con respecto al número de mutaciones se ha detectado un mayor número de mutaciones en los SMD de alto riesgo confirmando los hallazgos previamente descritos. Finalmente, la NGS en SMD permite la detección de aquellas mutaciones que son dianas terapéuticas, como las que afectan al gen *IDH2*, que cambiarían el manejo de los pacientes.

**Agradecimientos:** FIS PI12/00425.

## PC-325

### CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES EN ESTUDIO POR CARDIOTOXICIDAD SECUNDARIA A SOBRECARGA FÉRRICA

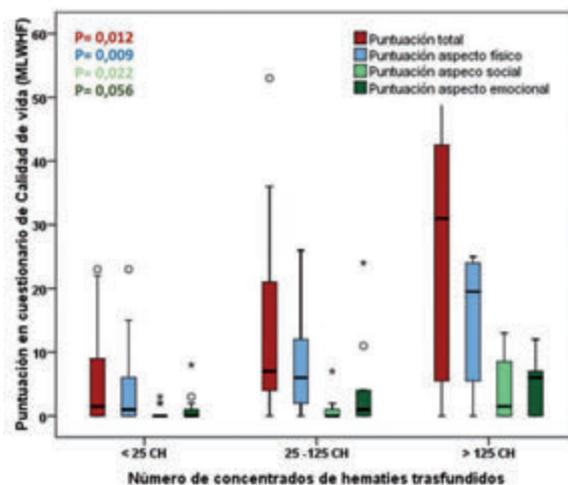
Martin Garcia A.<sup>1</sup>, López Cadenas F.<sup>2</sup>, Alonso Fernández de Gatta M.<sup>1</sup>, Jimenez Solas T.<sup>3</sup>, Diaz Pelaez E.<sup>1</sup>, Redondo Guijo A.<sup>2</sup>, Martin Garcia A.C.<sup>1</sup>, Bastida Bermejo J.M.<sup>2</sup>, Jimenez Candil J.<sup>1</sup>, Baile M.<sup>4</sup>, Barreiro Perez M.<sup>1</sup>, Arratibel Zalacain N.<sup>4</sup>, Calvo Martin I.<sup>1</sup>, Veiga A.<sup>4</sup>, Vallejo García V.<sup>1</sup>, Rodriguez Estevez L.<sup>1</sup>, Oterino Manzananas A.<sup>1</sup>, Del Cañizo Fernández Roldán M.C.<sup>4</sup>, Sanchez P.L.<sup>1</sup>, Díez Campelo M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Salamanca, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, <sup>3</sup>Centro investigación del Cáncer, Salamanca, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Salamanca

**Introducción:** Los pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (SMD-bR) precisan tratamiento (tto.) con soporte transfusional crónico, con riesgo de cardiotoxicidad por siderosis cardiaca. La insuficiencia cardiaca (IC) es una complicación frecuente, siendo la principal causa no hematológica de muerte. El cuestionario «Minnesota Living With Heart Failure» (c-MLWHF) es una herramienta validada para medir la repercusión de la IC en la calidad de vida de los P. Consta de 21 items, con puntuación global (0-105 puntos); se desglosan en tres dimensiones: física, social y emocional. Nuestro objetivo fue evaluar la calidad de vida

mediante c-MLWHF en una población con SMD-bR y analizar su relación con la sobrecarga férrica.

**Métodos:** Durante el 2016 se incluyeron 33 pacientes con SMD-bR y 13 individuos sanos pareados por edad y género. Los pacientes fueron evaluados en la consulta específica de Cardio-Hematología con electrocardiograma, ecocardiografía, biomarcadores cardiacos y RM cardiaca con caracterización tisular (excepto en 4 por contraindicación). Los 33 pacientes y los controles realizaron el test c-MLWHF.



**Figura 1.** Calidad de vida en función del número de transfusiones sanguíneas.

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 76 años, el 34% tenían antecedentes de cardiopatía, el 78% realizaban algún tto. cardiovascular y aceptable clase funcional según NYHA (I; 21, 64%/II;10, 30%/III;2,6%/IV; 0%). El 49% de los pacientes tenían NT-proBNP elevado (>400pg/ml) y el 79% troponina aumentada (>0,014ng/ml). 5 pacientes fueron diagnosticados de IC. (12,5%). Se encontraron diferencias significativas entre la puntuación total del c-MLWHF entre pacientes y controles sanos (7,5[23] vs 0[4]; p=0,013). La puntuación total de c-MLWHF se correlacionó significativamente con el número de CH trasfundidos (0,59; p<0,01), ferritina sérica (0,61; p<0,01), hematocrito (-0,398; p=0,10), T2\* septal (-0,361; p=0,024), T2\* hepático (-0,40; p=0,011), transaminasas (0,466; p=0,002) y hemoglobina glicada (0,39; p=0,034). No se encontró correlación con la fracción de eyección, Nt-proBNP ni troponina. Observamos una tendencia a la significación estadística según la clase funcional (p=0,070) Al dividir la población en subgrupos por nº de CH recibidos (<25, 25-125,>125CH) se encontraron diferencias significativas. Figura 1.

**Conclusiones:** El c-MLWHF en pacientes con SMD-bR para valorar la calidad de vida es más dependiente de la carga transfusional y la sobrecarga férrica que del grado de IC del paciente.

## PC-326

### IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA VALORACIÓN CARDIOLÓGICA A PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO EN CONSULTA ESPECÍFICA DE CARDIO-HEMATOLOGÍA

Martín García A.<sup>1</sup>, López Cadenas F.<sup>2</sup>, Alonso Fernández de Gatta M.<sup>1</sup>, Jimenez Solas T.<sup>3</sup>, Diaz Pelaez E.<sup>1</sup>, Redondo Guijo A.<sup>2</sup>, Martin Garcia A.C.<sup>1</sup>, Bastida Bermejo J.M.<sup>2</sup>, Jimenez Candil J.<sup>1</sup>, Baile M.<sup>2</sup>, Arratibel Zalacain N.<sup>2</sup>, Calvo Martín I.<sup>1</sup>, Veiga A.<sup>2</sup>, Vallejo García V.<sup>1</sup>, Rodriguez Estevez L.<sup>1</sup>, Oterino Manzananas A.<sup>1</sup>, Del Cañizo Fernández Roldán M.C.<sup>2</sup>, Sánchez P.L.<sup>1</sup>, Díez Campelo M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Salamanca, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Salamanca, <sup>3</sup>Centro investigación del Cáncer, Salamanca

**Introducción:** Los pacientes (P.) con síndromes mielodisplásicos (SMD) de bajo riesgo precisan tratamiento (tto.) con soporte transfusional de forma crónica, teniendo alta probabilidad de desarrollar hemodisidrosis cardiaca. A pesar de que las complicaciones cardiacas en estos P. son frecuentes, constituyendo la principal causa no hematológica de muerte, la valoración cardiológica con cuantificación de los depósitos férricos mio-

cárdicos en esta población no está debidamente sistematizada. Nuestro objetivo fue analizar las consecuencias derivadas de un estudio cardiológico exhaustivo incluyendo técnicas de figura cardíacas avanzadas en P. con SMD de bajo riesgo.

**Métodos:** Durante el año 2016 se incluyeron prospectivamente a 33 P. con SMD de bajo riesgo procedentes de tres centros hospitalarios. Los P. fueron evaluados en la consulta específica de Cardio-Hematología con electrocardiograma, ecocardiografía y determinación de biomarcadores cardíacos. Se realizó RM cardíaca con caracterización tisular miocárdica en 29 P.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.**

Información hematológica	Datos demográficos y factores de riesgo cardiovascular	Antecedentes cardiológicos
Tipo SMD Anemia refractaria con exceso de blastos Anemia refractaria con sideroblastos en anillo Citopenia refractaria con disfunción multilineal Citopenia refractaria con disfunción unilineal Asociado a detección Ig asociado Tiempo de evolución (meses) Nunca ha presentado transfusión Mediana de Tf saturada Tratamiento quimioterápico Grupos IPSS	Edad años Edad > 65 años Género masculino Ausencia de FRCV HTA DM Dislipemia Fumador activo Euforismo Obesidad (IMC >30kg/m2) Tratamiento cardiovascular Antiagregación Anticoagulación Betabloqueante IECA/ARA II Diuréticos Digoxina	Cardiopatía previa conocida Enfermedad coronaria Infarto de miocardio previo Revascularización percutánea Fibrilación auricular Valvulopatía al menos moderada Hemocromatosis cardíaca Enfermedad sistólica Insuficiencia cardíaca Mucositas
Muy bajo (1-2) Bajo (1-3) Intermedio (3-4,5)	76 (87%) 23 (82%) 18 (55%) 4 (12.3%) 19 (57.6%) 5 (15.2%) 7 (22%) 2 (6.1%) 8 (24%) 2 (6.1%) 29% 19% 15 (45%) 26 (79%) 10% 8%	11 (34.4%) 5 (16%) 30 (91%) 3 (9.1%) 5 (15.2%) 4 (12.3%) 2 (6.1%) 3 (9.1%) 1 (3.0%) 2 (6.1%)

SMD: Síndrome mielodisplásico; IPSS: Sistema internacional de puntaje del pronóstico; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; IMC: Índice de masa corporal; IECA: Inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina; ARAII: Antagonistas del receptor de la angiotensina II.

**Resultados:** La edad media de los P. fue de 76 años, el 87% tenían algún factor de riesgo cardiovascular, 34% antecedentes de cardiopatía y el 78% realizaban algún tto. cardiovascular. Tabla 1. Casi la mitad de los P. tenían NT-proBNP elevado (>400pg/ml) y el 79% valores de troponina aumentados (>0,014ng/ml). Tras la valoración cardiológica, en más del 30% de los P. se diagnosticó alguna cardiopatía no conocida: dilatación y disfunción sistólica del VI en el 28 y 11% respectivamente y un ventrículo derecho dilatado o con disfunción sistólica en el 27,3% y 6,1% de los P. Se diagnosticó de insuficiencia cardíaca a 5P. (15%) y cardiopatía isquémica en dos P. con afectación multivaso en la angiografía invasiva. Se identificaron 2 P. con FA y se indicó el cierre percutáneo de orejuela izquierda en un P. Además en 4 P. se objetivó una valvulopatía al menos de grado moderado. Con la RMc se identificaron a 13 P. (39,4%) con sobrecarga hepática (T2\* < 6,4ms) y 3P. (9,1%) con hemosiderosis cardíaca (T2\* < 20ms). En la primera de las visitas cardiológicas el 42% de los P. precisó algún cambio en su tto. cardiovascular.

**Conclusiones:** La evaluación cardiológica sistemática de P. con SMD de bajo grado permite diagnosticar cardiopatías no conocidas previamente en casi un tercio de los P. La adecuación del tto. y el seguimiento de estos P. en una consulta específica permitirían mejorar su pronóstico cardíaco.

**PC-327**

**ESTUDIO DE LA ARQUITECTURA CLONAL DE UN PACIENTE CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO 5Q- MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL EXOMA Y ESTUDIOS DE SINGLE CELL**

Palomo L.<sup>1</sup>, Acha P.<sup>1</sup>, Fuster Tormo F.<sup>1</sup>, Xicoy B.<sup>2</sup>, Derdak S.<sup>3</sup>, Mallo M.<sup>1</sup>, De Haro N.<sup>1</sup>, Gómez Marzo P.<sup>1</sup>, Solanes N.<sup>1</sup>, Grau J.<sup>2</sup>, Marcé S.<sup>2</sup>, Zamora L.<sup>2</sup>, Solé F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>2</sup>ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>3</sup>Centro Nacional de Anàlisis Genòmic, Parc Científic de Barcelona

**Introducción:** El estudio de células individuales (*single cells*) permite analizar si en un tumor fenotípicamente idéntico existen diferentes clones responsables de la sensibilidad o resistencia al tratamiento, las recaídas o las metástasis. Esta heterogeneidad sería propia de cada paciente y marcaría su evolución y pronóstico. Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de neoplasias hematopoyéticas clonales. La lenalidomida es un fármaco efectivo en el 70% de los pacientes con SMD con la delección 5q (SMD 5q-). El objetivo de este estudio es determinar las alteraciones genéticas en subclones de un paciente con SMD 5q- y estudiar los cambios en la arquitectura clonal durante el tratamiento con lenalidomida.

**Métodos:** Se recogió muestra de médula ósea (MO) y sangre periférica (SP), al diagnóstico y durante el tratamiento con lenalidomida (ciclos 5 y 10), de un paciente con SMD 5q-. Se extrajo ADN total de una fracción de MO y, del resto, se separó la población CD34+CD117+CD45+CD19- por citometría de flujo. Como muestra control se obtuvo ADN de linfocitos CD3+ de SP. Se llevó a cabo la secuenciación del exoma siguiendo el protocolo SureSelect Human Exome Kit 51 Mb v5 (Agilent) para la preparación de librerías, secuenciadas en un HiSeq2500 (Illumina) con una cobertura >140x. El análisis se hizo con un *pipeline* bioinformático propio. Posteriormente se analizaron, a nivel de *single cell*, las mutaciones más relevantes detectadas en el estudio del exoma, al diagnóstico y durante el tratamiento. Esta técnica implica: la captura de >250 *single cells* CD34+CD117+CD45+CD19- de MO (C1, Fluidigm), la preamplificación del ADN (TaqMan, Thermo Fisher) y el estudio dirigido por *high throughput* qPCR (Biomark HD, Fluidigm) de las alteraciones seleccionadas.

**Resultados:** El análisis del exoma del paciente reveló un total de 26 mutaciones somáticas. Destacaban las mutaciones puntuales R282W en TP53 e I871T en SETBP1, descritas como patogénicas y recurrentes en pacientes con SMD. Las frecuencias alélicas (39% TP53 y 15% SETBP1) sugieren que se encuentran en subclones distintos. Se seleccionaron 7 mutaciones para analizar a nivel de *single cell* en los genes: TP53, SETBP1, CUX1, NUP93, TENM1, LRTOMT y LZTS1. Se diseñaron sondas para la detección de estas 7 mutaciones, además de la delección 5q. En este momento se están analizando los resultados para tenerlos disponibles en el congreso.

**Conclusiones:** El estudio de estas alteraciones nos permitirá evaluar la heterogeneidad intratumoral de este caso con SMD 5q- y ver si sufre cambios durante el tratamiento. Este estudio puede servir como un *proof of concept* para futuros estudios en más pacientes con SMD.

**Agradecimientos:** Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, España (PI14/00013); Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC, FEDER) (RD12/0036/0044); 2014 SGR225 (GRE) Generalitat de Catalunya; con ayuda de la Fundació Internacional Josep Carreras, Celgene España y Fundació La Caixa. Soporte técnico de Fluidigm.

**PC-328**

**EL PATRÓN DE CARBONILACIÓN PROTEICO ESTÁ ALTERADO EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO**

Rodríguez García A.<sup>1</sup>, Linares M.<sup>1</sup>, Quiroz K.<sup>1</sup>, Cedena T.<sup>1</sup>, Arenas A.<sup>1</sup>, Morales M.L.<sup>1</sup>, Ayala R.M.<sup>1</sup>, Bautista J.M.<sup>2</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Doce de Octubre, <sup>2</sup>Facultad de Veterinaria UCM

**Introducción:** El síndrome mielodisplásico es una enfermedad clonal que surge de la expansión de células madre hematopoyéticas aberrantes. La regulación de los niveles intracelulares de especies reactivas de oxígeno (ROS) tiene un papel muy importante en el mantenimiento del equilibrio entre autorrenovación, proliferación, y diferenciación de las células. En otros estudios, se ha observado que todos los tipos celulares de la médula ósea de pacientes SMD tenían incrementado los niveles intracelulares de peróxido y disminuido el contenido de glutatión reducido, correlacionándose con una disminución de la supervivencia. Por tanto, en este trabajo nos planteamos comparar el patrón de oxidación proteica en pacientes con mielodisplasia y controles sanos, mediante oxiproteómica e inmunohistoquímica, así como el posible beneficio de un tratamiento antioxidante en este tipo de pacientes.

**Métodos:** Se analizó el patrón de carbonilación en los distintos linajes celulares (n=17; 9 SMD, 8 controles) se estudió por inmunohistoquímica mediante derivatización con 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) y detección mediante anticuerpos anti-DNP. El grado de carbonilación proteica se estudió, también mediante derivatización y detección con anti-DNP, en células primarias de eritroblastos expandidas durante 11 días, mediante electroforesis unidimensional y bidimensional (n=5; 2 SMD, 2 controles, 1 SMD transformado a LMA). Finalmente, la determinación de las dosis óptimas de dos tratamientos antioxidantes, deferasirox (quelante de hierro) y resveratrol (modulador del estrés oxidativo), se realizaron ensayos de cultivos de formadores de colonias eritroides en metilcelulosa.

**Resultados:** Las técnicas inmunohistoquímicas revelaron que el grupo de pacientes con SMD presentaban un nivel de oxidación mayor que el grupo de pacientes control utilizado para el estudio (figura 1a). En segundo lugar, el análisis oxiproteómico de células primarias de eritroblastos expandidos en cultivo, revelaron un patrón diferencial entre pacientes

con SMD y controles, tanto en geles unidimensionales como bidimensionales (figura 1b). Finalmente, se observó una disminución significativa en el número de colonias tras los tratamientos resveratrol y deferaxirox a dosis superiores y no inferiores de 45 µM (figura 1c).

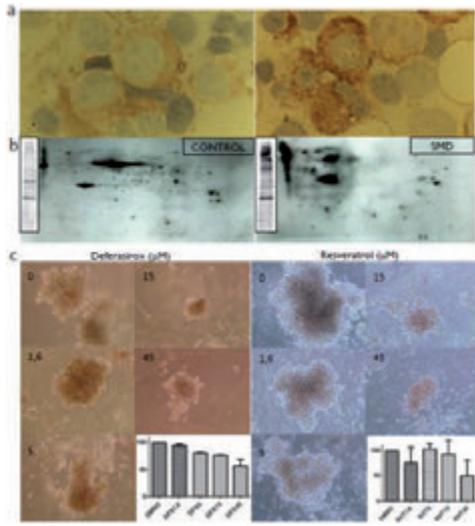


Figura 1. (a) Médula ósea control (izda) y de un paciente de SMD (dcha) mostrando el patrón de carbonilación de distintos linajes celulares. (b) Gel de electroforesis 1D (márgenes izdos) y 2D mostrando el patrón de carbonilación proteico en eritroblastos derivados de un donante sano (izda) y un paciente de SMD (dcha) tras diez días de expansión en medio de cultivo. (c) Cultivos de colonias eritroides en metilcelulosa tras la exposición frente a distintas dosis de deferaxirox y resveratrol. Las gráficas representan los porcentajes de supervivencia normalizados frente al control tratado con DMSO.

**Conclusiones:** Los experimentos obtenidos ponen de manifiesto la alteración en el patrón de carbonilación en las muestras procedentes de pacientes con SMD con respecto a los pacientes control, que podría verse revertido mediante el tratamiento con fármacos antioxidantes como resveratrol y deferaxirox.

M.L. ha disfrutado de una ayuda del Ministerio de Economía y Competitividad (FPDI-2013-16409).

**PC-329**

**SMD DE BAJO RIESGO Y DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL: UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA CON CARACTERIZACIÓN TISULAR SISTEMÁTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE SOBRECARGA FÉRRICA**

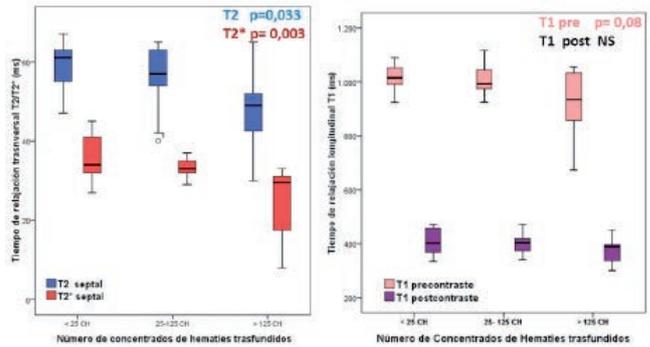
Martín García A., López Cadenas F., Alonso Fernández de Gata M., Jimenez Solas T., Díaz Peláez E., Redondo Guijo A.M., Martín García A.C., Bastida Bermejo J.M., Jimenez Candil J., Baile M., Barreiro Pérez M., Arratibel N., Calvo Martín I., Veiga A., Vallejo García V., Rodríguez Estévez L., Oterino Manzanas A., Cañizo M.C., Sánchez P.L., Díez Campelo M.

Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** La miocardiopatía por sobrecarga férrica es una patología rara, con incidencia creciente por enfermedades hematológicas como los SMD en dependencia transfusional (DT). El inicio precoz de tratamiento con quelantes de hierro, antes del desarrollo de disfunción sistólica, permite frenar e incluso revertir la sobrecarga férrica miocárdica. A pesar de que las complicaciones cardiacas constituyen la principal causa no hematológica de muerte en el SMD y que la resonancia magnética cardiaca (RMc) permite identificar la siderosis cardiaca, esta prueba no se realiza de forma sistemática en estos pacientes. Nuestro objetivo fue realizar una valoración cardiaca exhaustiva mediante el uso de nuevas técnicas de figura en pacientes con SMD de bajo riesgo con el fin de detectar cardiopatía estructural y sobrecarga férrica miocárdica.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo en pacientes con SMD de bajo riesgo con DT. Se realizó una resonancia magnética cardiaca (RMc) incluyendo secuencias de caracterización tisular (mapeo T1 y T2) y se comparó con el método más utilizado de cuantificación férrica miocárdica: tiempo T2\*.

**Resultados:** Durante el año 2016 fueron reclutados 33 pacientes, la mayoría de edad avanzada (82% ≥65 años), alto riesgo cardiovascular (87,5% ≥1 factor) y el 34% tenían antecedentes de cardiopatía. La RM pudo ser realizada en 29. La Tabla recoge los principales resultados de la RMc. Se detectó siderosis cardiaca (T2\* < 20ms) en 3 P. (9,1%). Se observó una correlación positiva entre los valores de T2\* y el tiempo de relajación T1 (0.764, p < 0.01) y una correlación negativa con los niveles de ferritina (-0.485, p = 0.012). Los tiempos de relajación T1 y T2 también presentaron una correlación estadísticamente significativa (0.532, p = 0.04). El número de CH recibidos se correlaciona significativamente con tiempo T2 menores (-0,436, p = 0,029), T2\* (-0,67, p < 0,005) y T1 (-0,49, p = 0,015). Figura 1.



CH: concentrados de hematias; NS: no significativo

Figura 1. Análisis de los tiempos de relajación T2, T2\* y T1 pre/post-contraste en relación al número de concentrados de hematias transfundidos en los pacientes.

Tabla 1. Principales resultados del estudio con Resonancia magnética cardiaca.

Resonancia magnética cardiaca (N: 29 pacientes)	
Fración de eyección VI (%)	65.7 +/- 10.7
VTDVI indexado (ml/m2)	85.7 +/- 26.7
VI dilatado	8 (28.6%)
Masa VI indexada (g/m2)	69.5 +/- 16.5
Disfunción sistólica VI	5 (15%)
Disfunción sistólica de grado ligero/moderado	3 (9.1%) / 2 (6.1%)
Fración de eyección VD (%)	65.6 +/- 6.3
VTDVD indexado (ml/m2)	79 +/- 19
Ventrículo derecho dilatado	9 (27.3%)
Disfunción ventricular derecha ligera	2 (6.1%)
Área auricular izquierda indexada (ml/m2)	17.7 +/- 3.9
Aorta ascendente dilatada	14 (48%)
Realce tardío subendocárdico (isquémico) no conocido previamente	2 (6.1%)
Derame pericárdico ligero	6 (21%)
Tiempo T2 miocárdico (ms)	57 +/- 7.5
Tiempo T2* septal miocárdico (ms)	32 +/- 7.5
Tiempo T2* hepático (ms)	4 [9,25]
Tiempo T1 pre contraste (ms)	989 +/- 88
Tiempo T1 post contraste (ms)	395 +/- 47.2

VI: ventrículo izquierdo, VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho; VTDVD: volumen telediastólico de ventrículo derecho.

**Conclusiones:** La evaluación cardiaca exhaustiva con técnicas de figura cardiaca avanzada como RMc en pacientes con SMD de bajo riesgo permite identificar una alta prevalencia de cardiopatía estructural. Así mismo, el análisis de la caracterización tisular miocárdica con mapeo T1 y T2 añadida al T2\* se relaciona significativamente con la carga transfusional y podría ser un factor pronóstico y marcador para terapia de quelación precoz en estos pacientes.

## Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

### PC-330

#### EXPERIENCIA EN LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ITK EN PACIENTES CON LMC EN FASE CRÓNICA EN UN CENTRO UNICO

Yuste Platero M.<sup>1</sup>, Prieto Pareja E.<sup>2</sup>, Blas López C.<sup>2</sup>, Plaza Meneses C.<sup>2</sup>, Terán Benzaquén C.M.<sup>2</sup>, Martín Herrero S.<sup>2</sup>, Soto De Ozaeta C.<sup>2</sup>, Morillo Giles D.<sup>1</sup>, Martos Martínez R.<sup>1</sup>, Llamas Sillero P.<sup>2</sup>, López Lorenzo J.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Villalba, <sup>2</sup>Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** Existen resultados sólidos que demuestran que los pacientes con LMC en fase crónica pueden interrumpir con éxito la terapia con ITK una vez que obtienen una respuesta profunda y mantenida durante un tiempo mínimo no bien definido. El estudio de STIM mostró por primera vez el camino. Lo más importante es que no hubo un riesgo significativo si se realiza seguimiento estrecho, ya que los pacientes recuperan la respuesta, si fuese necesario después de retratamiento, en caso de pérdida de la respuesta molecular. Posteriormente, otros estudios (Twister, Euro-SKI, ...) confirmaron los resultados de STIM. Hubo datos de éxito en la interrupción incluso en la era del interferón.

**Métodos:** Después de revisar retrospectivamente nuestra base de datos entre enero de 2001 y diciembre de 2015, identificamos a 13 pacientes que interrumpieron la terapia por tiempo suficiente para ver la pérdida de la respuesta con al menos respuesta molecular mayor previa.

**Resultados:** Se encontraron 3 grupos de pacientes: 1) 5 pacientes que interrumpieron la terapia bajo control médico debido a que tenían criterios según el estudio ERO-SKI, todos los pacientes tenían bajo riesgo de Sokal y el tiempo promedio de tratamiento fue de 120 meses (96-144), 4 pacientes recibieron imatinib y 1 con Interferón, todos los pacientes están vivos y sólo uno perdió respuesta e inició el tratamiento de nuevo y alcanzó respuesta anterior, 2) 5 pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a diferentes toxicidades como pancreatitis aguda, efectos cardíacos, edema grave, insuficiencia renal y citopenias, 3 de ellos eran de bajo riesgo Sokal, uno intermedio y uno desconocido, todos los pacientes tenían mayor respuesta molecular, la mayoría de los pacientes necesitaron reiniciar la terapia cambiando ITK anterior, todos ellos están vivos, 3) En contra de indicaciones médicas, bien por razones personales con seguimiento irregular, o por mal cumplimiento en la terapia, 2 con bajo riesgo de Sokal y un alto Sokal, el tiempo medio de tratamiento antes de la paralización fue de 46 meses (24-66). Estos 3 pacientes, 2 evolucionaron a fase acelerada y 1 desarrolló una crisis blástica linfoide. Todos ellos murieron a causa de la enfermedad. Se muestra la supervivencia libre de eventos en estos 3 grupos desde el momento en que dejan de tratarse en la siguiente tabla.

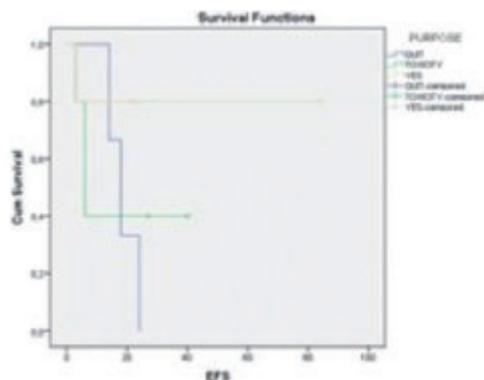


Figura 1.

**Conclusiones:** La interrupción puede realizarse con éxito en algunos pacientes candidatos. Algunos pacientes pueden detener el fármaco debido a la toxicidad si tienen una respuesta profunda, y mejorar la toxicidad, pero la mayoría recaerá. El seguimiento cuidadoso de los primeros 6 meses es extremadamente importante. Reiniciar la terapia es seguro y los pacientes alcanzan de nuevo la respuesta anterior. Los pacientes con mala adherencia, que no siguen las recomendaciones tienen un resultado deficiente.

### PC-331

#### STOP INHIBIDORES DE TIROSÍN KINASA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO CLÍNICO

Seabra P., Mesquita V., Gonçalves C., Xavier L., Mota A., Pinho L., Coutinho J.

Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar do Porto

**Introducción:** La introducción de inhibidores de tirosín kinasa (ITKs) modificó significativamente la supervivencia de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Se ha evaluado la posibilidad de interrupción de ITKs en pacientes que lograron y mantuvieron una respuesta molecular completa (RMC) durante al menos 24 meses. Con un seguimiento de 65 meses, el estudio Stop Imatinib (STIM1) demostró que es posible discontinuar con seguridad el tratamiento así como reiniciarlo en la pérdida de RMC. Ninguno de estos pacientes ha progresado y casi todos han llegado a RMC de nuevo. Nuestro objetivo fue evaluar la posibilidad de interrupción del tratamiento en pacientes con LMC en RMC.

**Métodos:** Análisis de los registros clínicos de pacientes diagnosticados con LMC tratados con ITKs en un centro clínico. Se propusieron pacientes con edad superior a 18 años y RMC (reducción de >5 log en los niveles BCR-ABL1 y ABL1, y transcritos indetectables en RT-PCR cuantitativa) durante al menos 24 meses para la interrupción del ITK. Los pacientes fueron monitoreados mensualmente durante el primer año y luego cada 2 meses. El ITK se reintrodujo en pacientes que tuvieron recaída molecular.

**Resultados:** Entre el 1 de enero de 2002 y el 30 de abril de 2016, 69 pacientes con LMC han sido tratados con ITK (32 mujeres, 37 hombres), con una edad media de 48 años (19-83). Sólo 2 fueron tratados inicialmente con Nilotinib, los otros con Imatinib. Cuarenta pacientes (60%) alcanzaron RMC después de una media de 24 meses (6-48) y 23 (58%) de estos fueron propuestos para STOP ITK. Un paciente falleció durante el seguimiento de causas no relacionadas con la LMC. De los 22 pacientes en STOP ITK, el tiempo desde que alcanzaron RMC hasta la discontinuación del ITK fue muy variable (media de 79 meses (29-172)). Ocho pacientes han recaído y necesitaron reiniciar ITK después de un tiempo medio de 12 meses (4-26), todos ellos han alcanzado RMC de nuevo después de una media de 7 meses (3-12). Actualmente 14 pacientes permanecen sin tratamiento y en RMC (tiempo medio desde STOP: 34 meses (6-75)).

**Conclusiones:** Este estudio permitió confirmar la posibilidad de discontinuación de ITK en pacientes con RMC desde hace más de 24 meses con seguridad. Como ya se ha descrito previamente, todos los pacientes que reiniciaron tratamiento volvieron a alcanzar RMC.

### PC-332

#### MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH- EN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA: NUESTRA EXPERIENCIA

Ruiz Nuño M<sup>o</sup>C., Ortiz Pareja M., Jimenez Velasco A.F., Heiniger Mazo A.I.

HRU General Malaga

**Introducción:** El tratamiento citorreductor de 1<sup>a</sup> línea en pacientes con Neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) tipo Trombocitemia esencial (TE) y Policitemia Vera (PV) de alto riesgo es la Hidroxiurea (HU). Es ampliamente reconocido que puede provocar la aparición de lesiones dermatológicas como pueden ser úlceras en mucosa oral y en extremidades inferiores, queratosis actínica, carcinoma espinocelular e hiperpigmentación de piel y uñas. Incluso se pueden considerar como un criterio de intolerancia al tratamiento según la European Leukemia Net. Tampoco debemos perder de vista que estos trastornos pueden ir acompañados de manifestaciones dermatológicas propias.

**Objetivos:** Conocer la frecuencia y describir el tipo de eventos dermatológicos secundarios al tratamiento con HU en los pacientes con NMP tratados en nuestra consulta.

**Métodos:** Revisamos la aparición de lesiones dermatológicas en los pacientes atendidos en nuestra consulta de Enero a Marzo de 2017 en tratamiento con HU por NMP. En total atendimos a 44 pacientes de los cuales, 18 eran PV (40,9%) y 26 TE (59,1%) con una distribución similar por sexos.

**Resultados:** De los 44 pacientes, 22 tuvieron algún tipo de evento dermatológico (50% del total). La media de edad fue de 63,55 años y mediana de 67. Con un rango amplio (28-91). 18 varones (40,9%) y 26 mujeres (59,1%). No encontramos relación con la edad ni tampoco con

el sexo La distribución por evento fue la recogida en la tabla 1. Cuatro pacientes tuvieron mas de un evento . De los pacientes con queratosis actínica, dos presentaron carcinoma escamocelular y uno una úlcera maleolar. Un paciente con alopecia presentó también coiloniquia. Los dos casos no identificados fueron, uno diagnosticado de rosácea que empeoraba con la HU pero no remitió del todo al retirarla, y otra con una lesión frontal pendiente de resultado de la biopsia. Para el grupo completo, la mediana de tiempo de tratamiento con HU fue de 32 meses (4-264). Los 22 pacientes sin eventos dermatológicos tuvieron una media de duración del tratamiento de 69,5 meses (6-264) con una mediana en 31 meses. En los pacientes con eventos dermatológicos la media de duración tratamiento fue 49,82 meses (4-183) y la mediana de 32 meses. La mediana de meses desde el inicio de la HU hasta aparición de las lesiones fue de 26 meses. Se retiro el tratamiento en los pacientes con eventos mayores en su aparición (úlceras maleolares y Carcinomas) y en algunos menores por petición de los pacientes (dos casos con aftas recidivantes y en dos casos queratosis actínicas).

Tabla 1.

	Frecuencia (n)	Porcentaje sobre total de pacientes %	Porcentaje sobre el total de eventos %
Aftas	6	13,6	23
coiloniquia	3	6,8	11,5
ulcera maleolar	5	11,4	19,2
alopecia	2	4,5	7,7
queratosis actínica	6	13,6	23
celulitis	1	2,3	3,8
Carcinoma escamocelular no identificadas	2	4,5	7,7
Total eventos	26	59	100

Tabla 1 : Descripción eventos dermatológicos

**Conclusiones:** Los eventos dermatológicos son problemas frecuentes en estos pacientes que pueden abarcar una amplio espectro de subtipos desde algunos vanales hasta cuadros mas severos como neoplasias in situ, pudiendo coexistir en el mismo paciente. En nuestra serie aunque es corta no hemos encontrado relación con sexo, edad o mediana de duración de tratamiento con HU. Ante estos hallazgos creemos acertado incidir en la H<sup>a</sup> Clínica sobre ellos, advirtiendo al paciente de su posible aparición y consulta temprana a Dermatología ante la aparición de lesiones sospechosas, así como valorar el riesgo beneficio de continuación del tratamiento.

### PC-333

#### EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO EN LA SUSPENSIÓN DE INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA EN PACIENTES CON LMC EN RESPUESTA MOLECULAR COMPLETA PROLONGADA

Martínez Lázaro B., Izuzquiza Fernández M., Alonso Madrigal C., Sánchez Quiñones B., Martínez Fernández R., Auria Caballero C., De Poo Rodriguez M.V., Dourdil Sahun M.V., Bonafonte Arruga E., Moreno Chulilla J.A., Palomera Bernal L.

HCU Lozano Blesa

**Introducción:** Los inhibidores de tirosin cinasas (ITK) han mejorado ostensiblemente el pronóstico y evolución de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC). La terapia prolongada con ITK puede acompañarse de efectos secundarios y aumento del gasto sanitario. En la actualidad la remisión sin tratamiento está siendo considerada como un nuevo objetivo para los pacientes a largo plazo, aunque aún está en el campo de la investigación. Presentamos la experiencia de un centro en discontinuación de tratamiento fuera de ensayo clínico.

**Pacientes y Métodos:** Desde 2002 hasta la actualidad hemos tratado 50 pacientes con LMC con ITK, de los que siguen en tratamiento 46 (3 muertes, dos de ellas no por LMC) y una pérdida de seguimiento. De ellos han discontinuado el tratamiento con ITK 8 pacientes (17%), de los cuales 2 han sido en el contexto de ensayo clínico y 6 en práctica de vida real, motivo de esta comunicación. El motivo de discontinuación fue efectos adversos en 3 pacientes (caso 1: edemas, caso 2: estreñimiento y tenesmo y caso 3: claudicación intermitente) y por deseo del

paciente y consenso con el médico, en otros tres. El motivo de cambio de ITK en el caso 1 fue por intolerancia. En el caso 2 fue por falta de respuesta (<RMM) a Imatinib, con presencia de la mutación G250E y en el caso 3 por falta de respuesta (<RMM). Como vemos en el cuadro la media de duración de la RMC (>4 log) fue de 57 meses (30-108).

Tabla 1.

Paciente	Edad	Sexo	Tratamiento	Fecha inicio	IFN	Fecha stop	Meses sin tratamiento	RMC4-5
1	79	M	Imatinib/Dasa/Nilo	03/05/2002	si	18/10/2010	79	34 meses
2	64	V	Imatinib/Dasa/Nilo	23/05/2007	no	24/03/2015	26	36 meses
3	83	V	Imatinib/Nilo	13/02/2009	no	02/11/2015	18	30 meses
4	73	M	Imatinib	30/06/2003	si	24/02/2016	15	108 meses
5	64	M	Imatinib	26/02/2002	si	05/07/2016	11	60 meses
6	65	V	Imatinib	10/06/2002	no	02/01/2017	5	72 meses

**Resultados:** Tras la discontinuación se realizó monitorización de la PCR cuantitativa BCR/ABL mensual durante los primeros 6 meses y después bimensual hasta el año. Posteriormente cada 3 meses. Hasta la fecha ningún paciente ha presentado progresión, presentando PCR con RMC (>4 log) en todos ellos. La media de seguimiento sin ITK es de 25,6 meses (5-79). Tras la suspensión han mejorado los edemas faciales e hipopigmentación en los 3 casos de Imatinib, así como los calambres de uno de ellos. El paciente 2 que suspendió por efectos intestinales (estreñimiento y tenesmo) desaparecieron tras la suspensión y el caso 3 mejoraron las manifestaciones vasculares. Como efectos secundarios 2 pacientes (Imatinib) han tenido "síndrome de privación" con artralgiyas sin artritis en manos y dolores osteomusculares.

**Conclusiones:** Aunque el tiempo de seguimiento no es amplio, en pacientes seleccionados con largo tratamiento con ITK y respuestas profundas mantenidas en el tiempo, parece segura la suspensión del tratamiento. Fuera de ensayo clínico y a la espera de las indicaciones de discontinuación no debe realizarse, pero en la práctica clínica real hay situaciones en las que se puede plantear. Aparte del beneficio para el paciente, no es desdeñable el ahorro económico, que puede beneficiar la inclusión de nuevas terapias onco-hematológicas.

### PC-334

#### EL TRATAMIENTO COMBINADO CON AAS Y HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR ES EFICAZ EN LA PREVENCIÓN DE TROMBOSIS EN GESTANTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Domínguez Muñoz M.A., Montero Cuadrado I., Pedrote Amador B., Rodríguez Martorell J., Jiménez Bárcenas R., Martino Galiano M.L., Falantes González J., González Campos J., Espigado Tocino I., Pérez Simón J.A.

UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla

**Introducción:** Los pacientes con Trombocitemia esencial (TE) y Policitemia Vera (PV) tienen una esperanza de vida similar a la población general; sin embargo presentan una elevada morbilidad debido al riesgo hemorrágico y trombótico acentuándose en pacientes con mutación V617F JAK2. En la gestación, el estado de hipercoagulabilidad y la necesidad de suspensión de agentes citorreductores repercute en un incremento de complicaciones obstétricas y eventos trombóticos maternos. El manejo terapéutico de las pacientes sigue siendo controvertido, sobre todo, en los grupos de mayor riesgo trombótico.

**Objetivos:** Describir la planificación de la gestación, manejo terapéutico y complicaciones observadas en cuatro pacientes gestantes con TE y PV y mutación V617F JAK2.

**Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de 4 gestantes diagnosticadas de SMP crónico Philadelphia negativo, en base a estudio medular y criterios de la OMS. La mutación V617F JAK2, se determinó mediante PCR alelo específica. Se recogieron datos demográficos y biológicos al diagnóstico de su enfermedad así como los valores hematimétricos y complicaciones registradas durante la gestación.

**Resultados:** Tres pacientes estaban diagnosticadas de TE y una de PV, con mutación V617F JAK2 positiva en todos los casos. La mediana de edad al diagnóstico fue de 26 años (25-28), la de leucocitos de 4.4x10<sup>9</sup>/L (1.0-9.5), hemoglobina 142g/L (127-150) y plaquetas 815x10<sup>9</sup>/L (643-

963). (N=2) recibían tratamiento con anagrelide combinado con flebotomías (en la paciente con PV) antes de la planificación de la gestación, y todas ellas, se encontraban bajo tratamiento antiagregante. Durante la planificación de la gestación, se informó a las pacientes del riesgo trombótico asociado. La terapia citorreductora fue suspendida al menos tres meses antes del intento de concepción. A todas, se le mantuvo el tratamiento antiagregante y se les añadió HBPM con niveles de anti-Xa en rango (0,3-0.6UI/mL), manteniéndose durante el puerperio. Ninguna paciente tenía otros factores de riesgo cardiovascular añadidos. La edad mediana en el momento de la gestación fue de 28 años (25-33) y la mediana de la cifra de plaquetas de 650x10<sup>9</sup>/L (477-963) no siendo necesario en ningún caso tratamiento con interferón. En cuanto a las complicaciones trombóticas, sólo la paciente con PV presentó un episodio de diplopía transitoria durante la planificación de la gestación, no registrándose ningún evento trombótico durante el embarazo en ninguna de las pacientes. No se describió ninguna malformación fetal, retraso del crecimiento intrauterino ni anomalía placentaria. Las pacientes no desarrollaron eclampsia ni síndrome HELLP. (N=3)pacientes presentaron parto vía vaginal sin complicaciones, con utilización de anestesia epidural. La lactancia fue posible en todos los casos. El tratamiento citorreductor fue instaurado posteriormente sin incidencias. Ver tabla 1 y 2.

**Tabla 1. Características de las pacientes al diagnóstico.**

Paciente	Edad (dg)	Leucocitos (dg)	Hg (dg)	Plaquetas (dg)	JAK2V617 F (%)	Antecedentes trombóticos/hemorrágicos	Plaquetas gestación
1 (TE)	25	95x10 <sup>9</sup> /L	127g/L	850x10 <sup>9</sup> /L	10%	No	477
2 (TE)	28	10x10 <sup>9</sup> /L	144g/L	780x10 <sup>9</sup> /L	10-20%	No	640
3 (TE)	25	77x10 <sup>9</sup> /L	140g/L	643x10 <sup>9</sup> /L	10-20%	No	662
4 (PV)	26	11x10 <sup>9</sup> /L	250g/L	963x10 <sup>9</sup> /L	20-30%	No	963

**Tabla 2. Características durante la gestación.**

Paciente	Tto previo a la gestación	Tto durante el embarazo	Complicaciones obstétricas	Vía del parto	Nº de gestaciones	Complicaciones maternas	Plaquetas actuales
1 (TE)	AAS	AAS+HBPM (puerperio)	No	Vaginal	G1A0P1	No	738x10 <sup>9</sup> /L
2 (TE)	Anagrelide +AAS	AAS+HPMB (durante la gestación)	No	Vaginal	G1A0P1	No	491x10 <sup>9</sup> /L
3 (TE)	AAS	AAS+HBPM (puerperio)	No	Vaginal	G1A0P1	No	423x10 <sup>9</sup> /L
4 (PV)	Flebotomias +Anagrelide +AAS	AAS+HPMB (durante la gestación)	SI	cesárea	G3A1P2	SI	856x10 <sup>9</sup> /L

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el tratamiento combinado con AAS y HBPM ha sido efectivo para conseguir gestaciones exitosas sin complicaciones maternas. La suspensión de anagrelide al menos tres meses antes del intento de concepción parece segura para evitar problemas fetales. En las pacientes con terapia citorreductora previa, la planificación de la gestación debe hacerse cuidadosamente por el riesgo trombótico asociado al suspender el tratamiento, siendo la intensificación del tratamiento antiagregante una posibilidad a considerar en este periodo.

**PC-335**

**¿LA MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA (MFI) CON MUTACIÓN V617 FJAK2 ES LA MISMA ENTIDAD QUE LA MIELOFIBROSIS SECUNDARIA(MFS) A EVOLUCIÓN DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA (NMP) MUTADA?**

Montero Cuadrado M.I., Domínguez M.Á., Knight T., Carrillo E., Suito M., Guerrero P., Alkadi N., Rodríguez N., González Campos J., Falantes J.F., Martino M.L., Espigado I., Pérez Simón J.A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** Las mutaciones directoras (“drivers”) en NMP Philadelphia negativas son aquellas suficientes para generar la enfermedad en modelos animales, siendo JAK2 V617F la primera descrita. Su presencia, sin embargo, puede originar distinta expresión fenotípica y existe una tendencia en los últimos estudios a considerar la mielofibrosis en este contexto como una etapa avanzada en la que mutaciones adicionales condicionan cambios clonales y mayor agresividad clínica a pesar de que no exista antecedente de NMP previa.

**Objetivos:** Analizar las características analíticas y clínicas en un grupo de pacientes diagnosticado de mielofibrosis en nuestro centro con mutación V617F JAK2. 2.-Establecer comparación con respecto a dichas características, respuesta a tratamiento y supervivencia en función del antecedente de NPM previa.

**Pacientes y Métodos:** Sobre un grupo de 76 pacientes diagnosticados de mielofibrosis en el periodo comprendido entre junio de 1994 y mayo de 2016, estudiamos a 43 pacientes con mutación JAK2 V617F. La estratificación pronóstica de los mismos y la decisión terapéutica se llevaron a cabo aplicando el índice pronóstico internacional (IPSS). Desde abril de 2012, además de los tratamientos clásicos, los pacientes pudieron recibir tratamiento con ruxolitinib con IPSS superior a categoría intermedio-1. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software SPSS.

**Resultados:** El 46,5% fueron diagnosticados de MFI y el 53,5% de MFS postpolicitémica o posttrombocitémica. Todos los pacientes con NPM que desarrollaron mielofibrosis habían recibido tratamiento (tto) con hidroxiurea y/o anagrelide. La mediana de edad de los pacientes con MFI fue de 68 años frente a 66 años en MFS. En ambos grupos, ningún paciente fue clasificado como IPSS de bajo riesgo. La mediana de Hb ,plaquetas y leucocitos fue de 10,2 g/d, 260 y 8,5x10<sup>9</sup>/L respectivamente en el grupo de MFI frente a 11,8, 300 y 13x10<sup>9</sup>/L en MFS, con diferencia significativa (p=0,02) en la cifra de leucocitos. La mediana de carga alélica fue del 45% en MFI frente al 40% en MFS. La supervivencia global a los 4 años de los pacientes con MFI fue del 60,9% frente al 70,7% en MFS. Cuatro pacientes con MFS recibieron tratamiento con ruxolitinib frente a 6 con MFS, respondiendo todos ellos excepto uno en cada grupo. El porcentaje de evolución a leucemia aguda fue similar en ambos grupos (5%).

**Conclusiones:** Los datos hematimétricos y la carga alélica de los pacientes con MFI y mutación JAK2 son similares a los de los pacientes con MFS excepto en lo que se refiere a la cifra de leucocitos, superior en el grupo de NMP previa, siendo parecida la supervivencia, respuesta a tratamiento y la tendencia a transformación leucémica. El hecho de que algunos pacientes se diagnostiquen directamente en estadio mielofibrótico podría deberse más que a la carga alélica al grado de maduración del progenitor afecto por la mutación o a la interacción patológica con el estroma, factores relacionados en MFS con la inflamación crónica y/o ttos recibidos.

**PC-336**

**ANÁLISIS SOBRE EL RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS Y MUTACIÓN DE LOS GENES JAK2 Y MPL**

Sagüés M.<sup>1</sup>, Xicoy B.<sup>2</sup>, Estrada N.<sup>3</sup>, Zamora L.<sup>4</sup>, Buxó M.<sup>5</sup>, Bustins A.<sup>4</sup>, Díaz J.<sup>5</sup>, Coll R.<sup>6</sup>, Guardia R., Cruz D., Moret C.<sup>7</sup>, Roncero J.M.<sup>3</sup>, González Y.<sup>1</sup>, Santos N.<sup>2</sup>, Blanco A.<sup>3</sup>, Kelleher N.<sup>1</sup>, Lloveras N.<sup>2</sup>, Mostacedo S.<sup>3</sup>, Buch J.<sup>1</sup>, Costa P.<sup>2</sup>, Tejerina P.<sup>3</sup>, Marull A.<sup>1</sup>, Serrando M.<sup>2</sup>, Tuset E.<sup>3</sup>, Gallardo D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, <sup>2</sup>ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, <sup>3</sup>Girona., <sup>4</sup>Servicio de Hematología Clínica, <sup>5</sup>ICO-Badalona/Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona., <sup>6</sup>Servicio de Hematología-Laboratorio, <sup>7</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona

**Introducción:** La trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis (MF) tanto primaria como secundaria, son dos neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) con alteración molecular en la vía del JAK-STAT y ambas presentan un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa. En este sentido hay estudios que han demostrado que los pacientes con la mutación del gen de la CALR presentan menor riesgo de presentar estos eventos con respecto a las mutaciones de los genes JAK2 y MPL.

**Objetivos:** El presente estudio analiza si los pacientes con mutación del gen MPL tienen una incidencia de trombosis superior a los que presentan la mutación en el gen JAK2.

**Métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva 91 pacientes diagnosticados de una NMPC con el diagnóstico de TE o MF tanto primaria como secundaria a NMPC con mutación V617F del gen del JAK2 o mutaciones en el gen MPL (S505N y W515) en el servicio de Hematología Clínica del ICO-Girona y del ICO-Badalona de enero del 2013 a abril del 2017. Se recogieron datos de filiación en el momento del diagnóstico, 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 25 (27,1%); pacientes diagnosticados de TE 69 (75%) y de MF 26 (25%). Mutaciones detectadas: JAK2 V617F 119 (91,2%), MPL 8 (8,8%). Los factores de riesgo cardiovascular objetivados fueron similares en ambos grupos a excepción de la DL que fue mayor en el grupo de MPL (65%) vs JAK2 (21,6%) ( $p=0,0228$ ). Los pacientes con la mutación V617F del gen JACK2 que presentaron trombosis (arterial, venosa típica o atípica) fueron 19 (22,9%) mientras que en el grupo de MPL fue 4 (50%)  $p=0,08$ . Para realizar la comparación de los grupos se realizó la prueba *t* de Fisher<sup>2</sup>.

**Conclusiones:** No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, si bien existe una tendencia al aumento de la incidencia de la trombosis tanto arterial como venosa en los pacientes con la mutación del gen MPL. Futuros estudios con una *n* mayor podría valorar si realmente existe un riesgo aumentado en este tipo de pacientes con NMPC tipo TE o MF y mutación del gen MPL.

### PC-337

#### ANÁLISIS DE LA REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSÍN QUINASA BCR-ABL

Sanz Rupérez A., Ruiz Gómez F., García Gutiérrez V., Herrera Puente P., Calbacho Robles M., Velázquez Kennedy K., Martínez Geijo Román C., López Jiménez J.

Hospital Ramón y Cajal

**Objetivos:** En la actualidad, el tratamiento estándar de la leucemia mieloide crónica (LMC) continúa siendo el empleo de fármacos inhibidores de la tirosín quinasa Bcr-Abl (ITK). En abril de 2016, fue publicada una alarma en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios advirtiendo de la aparición de reactivaciones del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes tratados con ITK (cualquier generación). Si bien con otros agentes antineoplásicos, corticoides o inmunosupresores existía esta alerta descrita (1), obligando a un screening pre-tratamiento y a un especial manejo durante el mismo, no era así con los ITK, habiéndose descrito reactivaciones del virus únicamente en reportes de casos con Imatinib o Nilotinib. Nuestro objetivo es estudiar la incidencia de reactivación de VHB en pacientes con ITK en nuestro centro.

**Material y Métodos:** Estudiamos retrospectivamente 66 pacientes (35 hombres y 31 mujeres) seguidos en nuestro centro hospitalario entre los años 1991 a 2016 con LMC en tratamiento con cualquier ITK (excluyendo los sometidos a alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos). Analizamos la serología VHB previo al inicio del tratamiento con ITK y en el seguimiento, clasificándose en función de los resultados como bajo riesgo de reactivación (Ac HBc positivo, Ag HBs negativo) y alto riesgo (Ag HBs positivo)(1). La viremia (DNA viral) no pudo ser considerada variable por carecer de ella en la gran mayoría de pacientes. Del total, en 22 de ellos se disponía de serología previa al tratamiento pero no en seguimiento, siendo por tanto excluidos del análisis estadístico.

**Resultados:** Estudiamos un total de 66 pacientes tratados con ITK (43 (65%) imatinib; 10 (15%) nilotinib, 9 (14%) dasatinib y 4 (6%) bosutinib). Encontramos 8 pacientes (12,1%) que serológicamente estaban en riesgo bajo de reactivación (infección pasada) y un único (0,015%) con riesgo alto de reactivación. De estos, 5 estaban con imatinib (dos cambiaron a dasatinib), 2 con nilotinib, uno con dasatinib y otro con bosutinib. De los 44 analizados, no se observó seroconversión en ninguno de los pacientes en riesgo. El tiempo medio desde el inicio de tratamiento hasta la última determinación fue de 57 meses (rango: 1-180). Durante el periodo de seguimiento no observamos cuadro compatible con hepatitis aguda (excluyendo aquellas relacionadas con la hepatotoxicidad por ITK) en ningún paciente de la serie.

**Conclusiones:** En nuestro centro no hemos detectado hasta la fecha ningún caso de reactivación de VHB durante tratamiento con ITK. Sería necesario un mayor número de pacientes expuestos en riesgo de reactivación para analizar incidencia de la misma y confirmar la necesidad de recomendar screening y seguimiento para todos los pacientes tratados con cualquier ITK. Como principal limitación, por tratarse de una serie de casos que remonta a más de 15 años atrás, dado que no había evidencia del potencial riesgo de reactivación de VHB con ITK, en la gran mayoría de pacientes no disponemos de determinación de DNA, siendo el aumento de este un criterio de reactivación. Pueden por tanto haber pasado desapercibidos casos de reactivación clínicamente silentes y sin seroconversión.

### Referencias

Rajender Reddy K, Beavers K, Hammond S, Lim J, Falck-Ytter Y. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015.

### PC-338

#### TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE TIROSINASA (ITC) EN PACIENTES (PTS) CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN. EXPERIENCIA DEL INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA (ICO)

Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>, Sagüés Serrano M.<sup>2</sup>, García Calduch O.<sup>1</sup>, López Núñez J.J.<sup>3</sup>, López Brunso M.<sup>2</sup>, Boqué Genovart C.<sup>4</sup>, Vélez Tenza P.<sup>4</sup>, Estrada Barreras N.<sup>1</sup>, Marcé Torras S.<sup>1</sup>, Orma Montero E.<sup>1</sup>, Grau Cat J.<sup>1</sup>, Zamora Plana L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO-Badalona, <sup>2</sup>ICO-Girona, <sup>3</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, <sup>4</sup>ICO-Duran i Reynals

**Introducción:** Los pts con LMC tratados con ITC presentan toxicidades a corto y largo plazo que pueden comprometer la eficacia del tratamiento, calidad de vida y la supervivencia. La aplicación de medidas preventivas en los pacientes con riesgo cardiovascular (CV) pueden minimizar estas toxicidades. El objetivo de este estudio fue analizar las toxicidades, el riesgo CV y las medidas preventivas adoptadas en una serie de pacientes con LMC tratados con ITC en el ICO.

**Métodos:** Se analizaron 180 pts diagnosticados de LMC tratados con ITC (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib). Se consideró toxicidad aquella que motivó un cambio de ITC. Se recogieron las características clínicas al diagnóstico de la LMC, el número y tipo de toxicidad, general (astenia, musculoesquelética, cefalea, edema, erupción cutánea) y específica (cardíaca, digestiva, pulmonar, otras) a los ITC. En un subgrupo de ellos se analizó el riesgo CV y se aplicaron medidas preventivas.

**Resultados:** Se analizaron 180 pts. Ciento dos (56,7%) pts eran varones y la mediana (extremos) de edad fue de 51,2 (15,2-84,6) años. La mayoría (172, 95,6%) de pts se diagnosticaron en fase crónica y 75/167 (44,9%) pertenecían al grupo bajo del índice de Sokal. Recibieron un TPH alogénico 13 (7,2%) pts. Presentaron toxicidad a algún ITC 90 (50%) pts. Número de toxicidades por pt: 1 ITC 64 (35,6%), 2 ITC 14 (7,8%), 3 ITC 7 (3,9%), 4 ITC 5 (2,8%). La mayoría (161, 89,4%) recibieron imatinib en primera línea y la toxicidad más frecuente con imatinib fue la general (29/161, 18,0%), siendo ésta también la más frecuente a lo largo de todo el seguimiento considerando todos los ITC recibidos (33, 18,3%); en segunda línea, 10/22 (45,5%) pts tratados con dasatinib presentaron toxicidad pulmonar (derrame pleural/hipertensión pulmonar) y 4/13 (30,8%) tratados con nilotinib presentaron toxicidad CV (insuficiencia cardíaca/angina/infarto de miocardio/arteriopatía periférica). En 106 (58,9%) pts se evaluó el riesgo CV (bajo 55, 51,9%, moderado 25, 23,6% y alto 26, 24,5%) y se aplicaron medidas preventivas (cambio de medicación concomitante 22/107 [20,6%], dieta 59/107 [55,1%], ejercicio 32/107 [29,9%] y prueba complementaria 33 [30,8%] pts). El test de Edimburgo fue positivo en 3/33 (9,1%) pts. Fallecieron 27 (15,0%) pts y en 3 (11,1%) se consideró que la causa de la muerte (cardíaca) fue debida al ITC (imatinib 2, ponatinib 1). No se alcanzó la mediana de supervivencia global (SG) de la serie. Con una mediana de seguimiento (IC95%) de los pts vivos de 5,8 (0,1- 30,2) años, la probabilidad de SG a los 10 años (IC95%) fue del 80,1% (71-87%).

**Conclusiones:** En esta serie la mitad de pts con LMC tratados con ITC presentaron toxicidad. La toxicidad general con imatinib y pulmonar y CV con nilotinib y dasatinib fueron frecuentes. En la mitad de los pts se evaluó el riesgo CV y se aplicaron medidas preventivas. La toxicidad (cardíaca) fue causa del fallecimiento de una minoría de ellos.

*Financiado en parte por: beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".*

### PC-339

#### IMPACTO DE LA REDUCCIÓN DE DOSIS DE LOS INHIBIDORES TIROSÍN KINASA EN LA RESPUESTA MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Sáez Perdomo M.N.<sup>1</sup>, González Pérez E.<sup>1</sup>, Luzardo H.<sup>1</sup>, González Brito G.<sup>2</sup>, González San Miguel J.D.<sup>3</sup>, Afonso V.<sup>4</sup>, Gordillo M.<sup>4</sup>, Herranz N.<sup>5</sup>, Tapia M.<sup>6</sup>, Bilbao C.<sup>1</sup>, Gómez Casares MT.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Canarias, <sup>3</sup>Hospital Universitario Insular, <sup>4</sup>Hospital José Molina Orosa, <sup>5</sup>Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, <sup>6</sup>Hospital General de la Palma

**Introducción:** El registro canario de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) recoge la evolución de los pacientes diagnosticados de LMC en Canarias. Sabemos que el tratamiento con inhibidores tirosinquinasa (ITK) requiere frecuentes reducciones de dosis debido a intolerancia pero desconocemos el impacto de las mismas sobre las respuestas obtenidas. Nuestro objetivo fue analizar cómo afectan estas reducciones a la respuesta molecular a los ITK en los pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC).

**Métodos:** El registro canario de LMC incluye 239 pacientes con LMC-FC. Analizamos 34 pacientes (14.4%) que redujeron dosis por toxicidad, 11 (32.35%) hombres y 23 (67.65%) mujeres cuya media de edad al diagnóstico fue 55.57±17.54. Las dosis de inicio en primera y segunda línea fueron las establecidas. No se midieron los niveles plasmáticos de ITK. Se analizó el tiempo hasta la reducción, la duración de ésta y el tipo de respuesta molecular alcanzada.

**Resultados:** *Primera línea:* Redujeron dosis 27 pacientes con una media de duración de 703 días (rango 7-4585). Las reducciones en los diferentes pacientes fueron: Imatinib (IM): 17 a 300mg/24h y 4 a 200mg/24h; Dasatinib (DA): 2 a 70mg/24h y 1 a 50mg/24h; Nilotinib (NI): 3 a 300mg/24h. El tiempo medio hasta la reducción fue de 18.63 meses (m) con un rango de 0.43-129m. De los 27 pacientes, 9 (33.33%) redujeron estando ya en respuesta molecular profunda (RMP) y ninguno la perdió, a pesar de que en dos de ellos la dosis de IM fue de 200mg/24h. Once de 27 (40.74%) consiguieron una respuesta molecular mayor (MMR) durante el periodo de reducción (1 con IM 200mg/24h): 2 a los 3 m de la reducción, 4 entre 3-6 m, 1 entre 6-12 m y 4 después de los 12 m. De los 11 pacientes que consiguieron RMM, 7 progresaron a RMP durante la reducción (2 RM4, 1 RM4.5 y 4 RM5). De los 27 pacientes con reducción de dosis, sólo 4 pasaron a segunda línea, 3 por persistencia de la intolerancia a pesar de la reducción y 1 por respuesta subóptima. *Segunda línea:* Requiritieron reducción 8 pacientes (2 por fallo, 5 por intolerancia y 1 tras la aparición de segunda neoplasia), con una media de duración de 1705 días (rango 122-2760) y un tiempo medio hasta la reducción de 9.33m (rango 0.2-38.8). Las reducciones fueron: NI: 4 a 400mg/24h, 1 a dosis variable entre 200-400mg/24h; DA: 1 a 70mg/24h y 2 a 50mg/24h. Antes de la reducción 4/8 (50%) estaban ya en RMM y 1 alcanzó RMP después de la misma. Cuatro pacientes (50%) alcanzaron RMM con dosis bajas (2 durante los 3 primeros m, 1 entre 3-6 m y otro después de 12 m) y de ellos 2 progresaron a RMP (1 RM4 y 1 RM5).

**Conclusiones:** En nuestra experiencia los pacientes con dosis bajas, incluso las teóricamente infraterapéuticas, pueden alcanzar y mantener respuestas moleculares. La toxicidad es más frecuente en mujeres en probable relación con alteraciones metabólicas por la vía del citocromo p450. En caso de toxicidad una reducción de dosis sería una buena estrategia antes de decidir el cambio de fármaco.

### PC-340

#### RELEVANCIA CLÍNICA DEL ANÁLISIS POR CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA EN EL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE NIVEL TERCIARIO

Manresa Manresa P.<sup>1</sup>, López Castaño F.<sup>1</sup>, Sarmiento Palao H.<sup>1</sup>, Molina Pomares I.<sup>1</sup>, Díaz Rodríguez V.<sup>1</sup>, Arranz Oliva E.<sup>1</sup>, Jimenez Esteso M.<sup>2</sup>, Beneit Villena P.<sup>3</sup>, Bernabeu Gutierrez J.<sup>4</sup>, Sánchez Sempere M.J.<sup>5</sup>, Verdú Belmar J.J.<sup>1</sup>, De Paz A.F.<sup>1</sup>, Tarín Rodrigo F.<sup>1</sup>, García Hernández M.C.<sup>1</sup>, Marco Vera P.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario De Alicante, <sup>2</sup>Hospital General De La Vega Baja, Alicante, <sup>3</sup>Hospital Universitario De San Juan De Alicante, <sup>4</sup>Hospital General Universitario Virgen De La Salud, Elda, Alicante, <sup>5</sup>Hospital De Dénia, Alicante

**Introducción:** Las mastocitosis son un tipo de hemopatías poco frecuentes clasificadas dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas por la clasificación de la WHO-2016, que presentan una gran heterogeneidad clínica. La edad y la afectación cutánea o sistémica determinan el pronóstico, siendo claves a la hora de establecer la necesidad de un posible tratamiento. Para diagnosticar una mastocitosis sistémica (MS), es crucial una evaluación óptima de la médula ósea, siendo la histología y la citomorfología una importante herramienta. Cabe resaltar la importancia del estudio inmunofenotípico de los mastocitos a la hora de detectar una

posible infiltración por parte de mastocitos patológicos. El objetivo de este estudio fue analizar todos los pacientes diagnosticados de mastocitosis derivados a nuestra unidad en los últimos 7 años, con el fin de buscar criterios tanto morfológicos como inmunofenotípicos medulares que definirían una posible MS.

**Métodos:** La serie recogida en nuestro hospital comprende 20 pacientes cuyos datos clínicos y analíticos (tanto de sangre periférica como de médula ósea) han contribuido a la correcta clasificación del tipo de mastocitosis, según la clasificación de la WHO-2016 de los tumores de los tejidos hematopoyéticos. Para detectar poblaciones de mastocitos patológicos aplicamos la estrategia de análisis multiparamétrica por citometría de flujo (2 tubos de 8 colores en citómetro BD FACS Canto™ II) que incluye la adquisición de 2 x 10<sup>6</sup> mediante Calcuete Date, el estudio de compartimentos mastocitarios por APS (Automatic Population Separator), así como las diferencias de expresión e identificación de clusters poblacionales. Las muestras de médula ósea se marcaron con la combinación de los anticuerpos monoclonales CD2, CD25, CD34, CD117, CD123, CD9, HLA-DR y CD45 y CD 203c. Las poblaciones patológicas de mastocitos las definimos mediante la expresión aberrante de CD25 y/o CD2, además de otros parámetros como la separación de clusters normales y el estudio multiparamétrico APS. Cabe resaltar la importancia del reconocimiento de una entidad específica, la mastocitosis bien diferenciada (MSBD), donde los mastocitos presentan un fenotipo similar al de sujetos sanos. Aplicando esta metodología, 5 de los 20 pacientes fueron clasificados como MS y 1 de MSBD con un fenotipo mastocitario sin aberrancias significativas, pero que cumplía criterios clínicos y moleculares de MS.

**Conclusiones:** La mastocitosis es una entidad con gran variabilidad clínica cuyo abordaje debe ser multidisciplinar. Gracias a los avances para determinar pequeñas clonas de mastocitos patológicos las unidades de diagnóstico hematológico son capaces de definir y clasificar a pacientes con MS, previamente catalogadas como mastocitosis localizadas o cutáneas. Para ello es preciso elaborar una sistemática de estudio diagnóstico en centros especializados. En nuestra unidad, gracias a esta metodología, 5 pacientes se beneficiaron de un correcto diagnóstico, siendo diagnosticados de MS con el consiguiente cambio de estrategia tanto en el seguimiento como en la posible necesidad de iniciar tratamiento.

### PC-341

#### EFFECTIVIDAD DE LOS INHIBIDORES TIROSIN CINASA DE SEGUNDA GENERACION EN PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO EN LMC EN VIDA REAL. RESULTADOS: DEL RALMC

Puerta Puerta J.M.<sup>1</sup>, Jiménez Velasco A.<sup>2</sup>, Ramírez Sánchez M.J.<sup>3</sup>, Mata Vázquez M.I.<sup>4</sup>, Durán Nieto M.S.<sup>5</sup>, Ferrer Chaves C.<sup>6</sup>, Avellaneda Molina C.<sup>7</sup>, Rosell Mas A.<sup>8</sup>, Ruiz Nuño C.<sup>2</sup>, García Sánchez M.J.<sup>9</sup>, Ballesteros Martín I.<sup>10</sup>, Fernández Valle M.d.C.<sup>11</sup>, Moreno Romero M.V.<sup>12</sup>, Portero Frías M.d.l.Á.<sup>13</sup>, Simón Pilo I.<sup>14</sup>, Molina Hurtado J.R.<sup>15</sup>, Moatassim de la Torres Y.<sup>16</sup>, López Garrido P.<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada, <sup>2</sup>Hospital Regional Carlos Haya, <sup>3</sup>Hospital de Jerez, <sup>4</sup>Hospital Costa del Sol, <sup>5</sup>Hospital de Jaén, <sup>6</sup>Hospital San Juan de la Cruz, <sup>7</sup>Hospital San Agustín, <sup>8</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, <sup>9</sup>Hospital Torrecárdenas, <sup>10</sup>Hospital de la Axarquía, <sup>11</sup>Hospital Puerta del Mar, <sup>12</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez, <sup>13</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>14</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, <sup>15</sup>Hospital Reina Sofía, <sup>16</sup>Hospital de Motril, <sup>17</sup>Grupo Andaluz de LMC

**Introducción:** Los ensayos ENESTnd y Dasision demostraron mayor eficacia de los ITC2G (Nilotinib y Dasatinib) en primera línea frente a su comparador Imatinib (IM). Las series reportadas en vida real en primera línea con ITC2G son escasas y la llegada de Imatinib genérico, puede ser un *hándicap* en el acceso a las nuevas terapias de inicio. Exponemos los resultados de los pacientes del RALMC tratados con ITC2G en primera línea en cuanto a SG, SLP, SLE y cambios de tratamiento por intolerancia y resistencia para demostrar su mayor efectividad frente a IM.

**Métodos:** Desde Junio de 2011 participan en el RALMC 167 pacientes (55% varones) con LMC FC, con una mediana de seguimiento de 42 meses (11-69). 89 tratados con IM y 78 con ITC2G (46 Nilotinib y 32 Dasatinib). La mediana de edad de los pacientes tratados con IM es de 60 años y 50 años en los tratados con ITC2G. El 20.4% de la serie global son mayores de 70 años. El 27.4% de los tratados con IM son mayores de 70 años, con un índice de Sokal alto en el 10%. Sólo el 10.3% de los pacientes tratados con ITC2G son mayores 70 años y Sokal alto en el

24.4%. Los pacientes son monitorizados según guías ELN 2013. Comparamos las probabilidades de supervivencia entre los distintos grupos de tratamiento y score de riesgo (test de Log Rank), considerando significativo un p-valor <0.05. Análisis de supervivencia por método de KM, distinguiendo entre: SG, tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha de *exitus* por cualquier causa; SLP: tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha de progresión a FA o CB o *exitus* y SLE: tiempo desde el diagnóstico hasta *exitus* por cualquier causa, progresión de la enfermedad o cambio de tratamiento en primera línea por ineficacia o intolerancia.

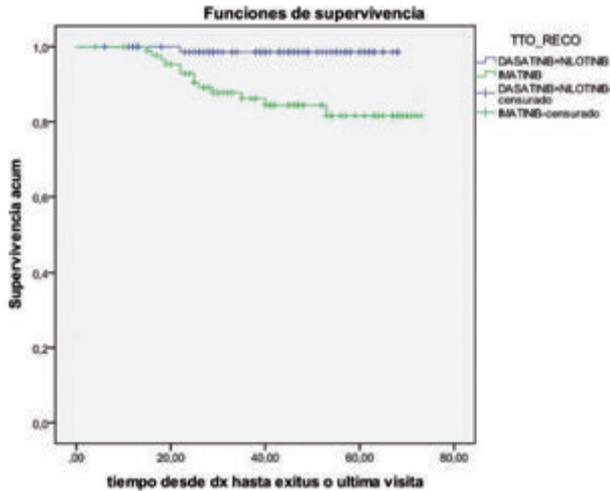


Figura 1.

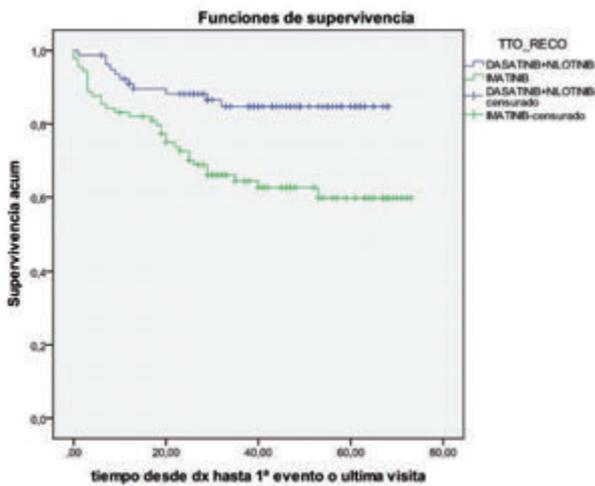


Figura 2.

**Resultados:** La SG a 5 años en pacientes tratados de primera línea con ITC2G es 98.6% vs 81.6% con IM (p=0.003). SLP a 5 años en los tratados de primera línea con ITC2G 98.6% vs 81.6% con IM (p=0.003). SLE a 5 años en los tratados de primera línea con ITC2G 84.7% vs 59.8% con IM (p=0.002). 11 pacientes (14.1%) de los 78 que comenzaron tratamiento con un ITC2G cambiaron de línea: 6 (7.7%) por intolerancia y 5 (6.4%) por resistencia. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al cambio de tratamiento por resistencia o intolerancia entre Nilotinib y Dasatinib. 23 pacientes (25.8%) tratados con IM cambiaron de tratamiento: 11 (12.3%) por resistencia y 12 (13.5%) por intolerancia.

**Conclusiones:** Globalmente los pacientes jóvenes o con índices pronósticos de alto riesgo son tratados con ITC2G frente a pacientes ancianos o de bajo riesgo, generalmente tratados con IM, lo que puede justificar la mayor SG de los ITC2G frente a IM. Demostramos menos eventos y progresiones en los pacientes tratados con ITC2G frente a IM con mayores tasas de SLE y SLP. Necesitamos mayor seguimiento de nuestros pacientes para obtener conclusiones contundentes y estudiar el beneficio de los distintos ITCs en poblaciones homogéneas en cuanto edad e índices pronósticos.

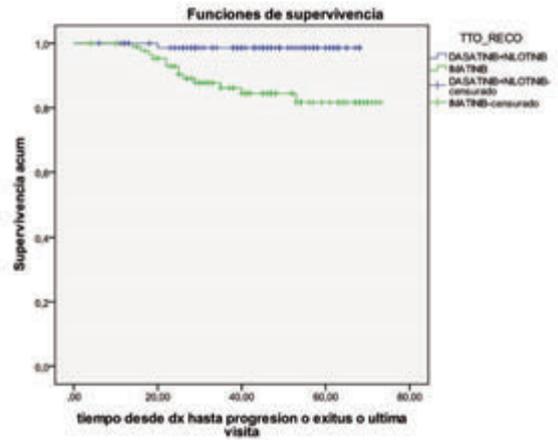


Figura 3.

**PC-342**

**EXPERIENCIA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA QUE HAN DISCONTINUADO TRATAMIENTO**

Sáez Perdomo M.N., González Pérez E., Luzardo H., Gómez Casares M.T.

Hospital Universitario de G.C. Dr. Negrín

**Introducción:** Desde la introducción de los Inhibidores Tirosin Kinasa (ITKs) como terapia para la LMC, se han realizado diversos estudios sobre el impacto de la medicación en la calidad de vida de los pacientes tratados con ITKs desde la perspectiva del paciente y su punto de vista a cerca de una posible discontinuación. Sin embargo, todavía se desconoce cómo afecta esta discontinuación a la calidad de vida o los miedos que supone el reinicio tras la retirada de los ITKs para el paciente. Por ello, hemos realizado una encuesta a los pacientes de LMC de nuestro centro que han tenido una discontinuación de la medicación controlada.

**Métodos:** Hemos entrevistado a los 10 pacientes con LMC de nuestro centro que estando en tratamiento con cualquier ITK, han sido sometidos a una discontinuación. Las encuestas se realizaron durante el mes de mayo de 2017. La encuesta constaba de 19 preguntas divididas en 3 grupos: 1) antes de la discontinuación, 2) durante la discontinuación, 3) tras haber reiniciado.



Figura 1.

**Resultados:** Nuestra serie constaba de 6 mujeres y 4 hombres con una edad media al diagnóstico de 57.7 (±13.32), media de tiempo desde el diagnóstico 8.13 años (±2.58) y una media de tiempo discontinuados de 10.28m (±11.94). En el momento de realización de la encuesta 6 pacientes habían reiniciado la medicación y 4 continuaban discontinuados. 1) Del periodo antes de la discontinuación, el 20% afirmó que alguna vez había tenido problemas de adherencia esporádicos y el 80% restante no. El 10% dejó de tomarla de forma programada por tiempo limitado sin consentimiento del facultativo. 2) Sobre el periodo de discontinuación solo el 20% mostró reticencias ante la posibilidad de dejar el tratamiento

(fig 1). Aunque todos recalcan la confianza depositada en el facultativo, un 50% estaban preocupados por la posibilidad de recaída. El 70% mostró una mejoría general y de los efectos adversos del ITK, mientras que el 30% presentó síndrome de retirada con dolores musculoesqueléticos (fig 1). El 10% de los pacientes mejoró sus relaciones afectivas durante este periodo. El 20% afirmó haberse sentido curado en algún momento y del resto, el 50% tenía la esperanza de curarse, frente al otro 50% que esperaba no volver a tomar la medicación y mantenerse estable. 3) Sobre el reinicio de la medicación (6 pacientes), el 33% sentía preocupación sobre la efectividad del tratamiento, mientras que el resto presentaba completa confianza en la opinión del facultativo (fig 2). Un caso necesitó tratamiento psiquiátrico tras el reinicio y en otro remitió el síndrome de retirada tras el reinicio. El 50% considera que mereció la pena dejar el tratamiento a pesar de haber tenido que reiniciarlo posteriormente (sobre todo por la comodidad de no tomar pastillas) y el 90% de los pacientes estaría dispuesto a discontinuar otra vez, siempre bajo la supervisión u consejo del facultativo.



Figura 2.

**Conclusiones:** A pesar de la incertidumbre y los efectos adversos que genera la discontinuación del tratamiento en pacientes con LMC, en general es una experiencia satisfactoria que los pacientes están dispuestos a volver a intentar.

**PC-343**

**ADQUISICIÓN DE LA INV(16)(P13Q22) EN UN CASO DE CRISIS BLÁSTICA DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)**

Oñate G., Blanco M.L., Bussaglia E., Espadaler M., Portabella E., Fernández N., Martínez C., Sierra J., Nomdedéu J., Pratcorona M.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** La crisis blástica es una complicación característica de la LMC que se asocia en un 80% a alteraciones citogenéticas añadidas a la t(9;22). La inv(16) es una alteración recurrente de la leucemia mieloblástica aguda (LMA). Caso clínico: Presentamos el caso de una mujer de 39 años natural de Filipinas y sin antecedentes de interés, que a raíz de un cuadro de equimosis espontánea fue diagnosticada de LMC en diciembre de 2016. La citogenética convencional al diagnóstico era 46XX, t(9;22)(q34;q11)[20]. Los estudios de biología molecular confirmaron el reordenamiento *BCR-ABL1* p210, b2a2. Se inició tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa (ITK), en este caso imatinib. Cuatro meses después, la paciente consultó en urgencias por un cuadro de fiebre y odinofagia objetivándose en sangre periférica 50% blastos y 21% promonocitos. Ante la sospecha de crisis blástica de LMC se solicitó un nuevo estudio medular que mostró rasgos característicos de LMA subtipo M4e de la FAB (figura 1). Se decidió realizar la detección del reordenamiento *CBFβ/MYH11* por PCR cualitativa a partir de cDNA (RT-PCR) según método descrito por BIOMED, que confirmó su presencia. También se

comprobó la persistencia del reordenamiento *BCR-ABL1* ya conocido. El análisis citogenético convencional mostró un cariotipo complejo con inv(16)(p13q22), der(16) y der(22) extras, +8, +17, +19 y +21 (figura 2). La inv(16) se confirmó mediante técnica FISH con sonda tipo break apart (Vysis, Abbott Molecular Inc) (figura 3). Dada la rápida progresión desde el diagnóstico, se decidió investigar la presencia de estas anomalías en el estudio medular inicial. Se detectó la inv(16)(p13q22) en un 5% de las interfases mediante FISH y se objetivó el reordenamiento *CBFβ/MYH11* por PCR en las muestras del diagnóstico.

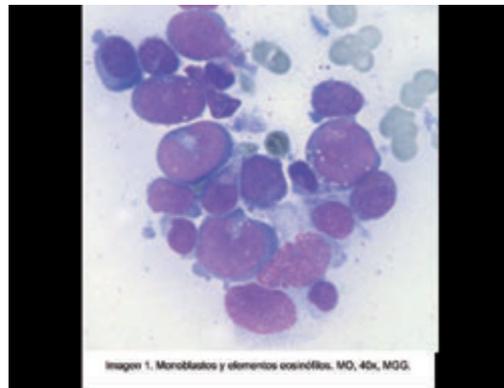


Figura 1.

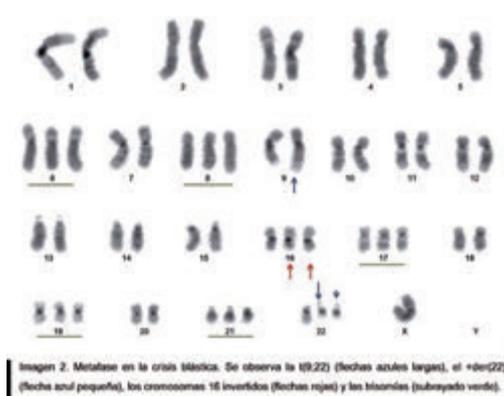


Figura 2.

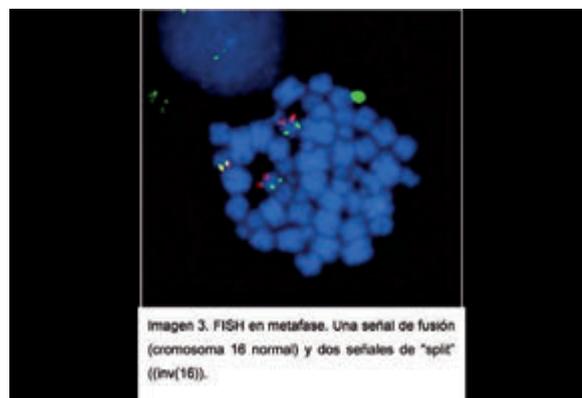


Figura 3.

**Conclusiones:** La asociación de inv(16) y t(9;22) es un fenómeno extremadamente infrecuente. Este caso muestra la coexistencia de ambas alteraciones en la crisis blástica de una LMC, aunque posteriormente se demostró su presencia al diagnóstico. Esto plantea el diagnóstico diferencial entre LMA con inv(16) y reordenamiento *BCR-ABL* y crisis blástica mieloide de LMC con ganancia de inv(16). Todas las metafases estudiadas al diagnóstico presentaban t(9;22) y solo un 5% de las interfases mostraban la inv(16), mientras que todas las metafases estudiadas en la recaída mostraban la presencia de ambas alteraciones. Asimismo,

la rápida progresión de la enfermedad tras el inicio del tratamiento con ITK plantea la posibilidad de un fenómeno de selección de las clonas portadoras de la inv(16).

**PC-344**

**EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES TIROSIN CINASA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: LÍNEAS DE TRATAMIENTO, TOXICIDAD, DISCONTINUACIÓN Y SUPERVIVENCIA**

Sánchez Pina J.M.<sup>1</sup>, Rodríguez Rodríguez M.<sup>1</sup>, González Medina J.<sup>1</sup>, Jiménez Ubieto A.<sup>1</sup>, Ayala Diaz R.<sup>1</sup>, González Arias E.<sup>2</sup>, Redondo S.<sup>2</sup>, Osorio Prendes S.<sup>2</sup>, Foncillas García M.Á.<sup>3</sup>, García Gutiérrez V.<sup>4</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital Gregorio Marañón, <sup>3</sup>Hospital Infanta Leonor, <sup>4</sup>Hospital Ramón y Cajal

**Introducción:** la LMC es de las pocas enfermedades neoplásicas que ha sufrido un cambio tan espectacular en tan poco tiempo tanto en su tratamiento como en su pronóstico y seguimiento. Estudiamos la evolución de 158 pacientes desde la introducción de los ITK.

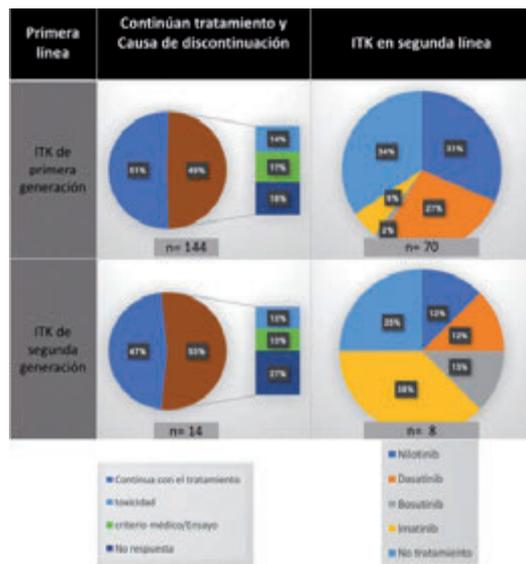
**Métodos:** estudio retrospectivo de 158 pacientes que han iniciado tratamiento con ITKs desde el año 2000 en distintas áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid. Atendemos a qué ITK se utilizó en primera línea y si continúan en tratamiento, si lo han tenido que discontinuar y la causa. Qué ITK se utilizó en líneas posteriores y la causa de su retirada. Describimos el grupo de pacientes que ha suspendido tratamiento. Comparamos la supervivencia de la población con LMC que ha recibido ITKs con la población general.

ensayo clínico o criterio médico después de una mediana de tratamiento con ITK de 90,8 meses y presentando el 100% de los pacientes una respuesta molecular grado 4 o superior. Tras una mediana de seguimiento de 8,27 meses el 77,3% continua sin tratamiento manteniendo respuesta molecular. El 22,7 que requirió reinicio de tratamiento alcanzó en el 100% de los casos respuesta molecular grado 4,5 o superior. Según nuestros datos estimamos que el 36% de los pacientes que actualmente están en tratamiento con ITK podrían estar en situación de intento de discontinuación (respuesta molecular igual o mayor de 4 durante más de 2 años). Comparamos la supervivencia de nuestra muestra con la población general sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, siendo en los pacientes con LMC del 85.7% a los 10 años.



**Evolución del tratamiento en segunda línea en pacientes tratados con ITK. causas de retirada y tratamientos elegidos en tercera línea.**

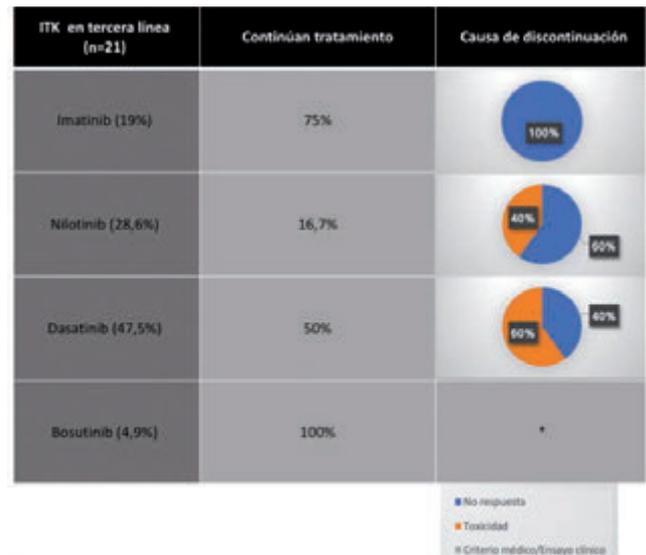
**Figura 2.**



**Evolución del tratamiento de primera líneas en pacientes tratados con ITKs de primera y segunda generación. Causas de retirada y tratamientos elegidos en segunda línea.**

**Figura 1.**

**Resultados:** 144 pacientes iniciaron tratamiento de primera línea con ITK de primera generación y 14 de segunda, de ellos, el 51% vs el 47% continua actualmente con él. Si comparamos las causas de retirada de ITKs de primera vs segunda generación en primera línea, el 49% vs 53% lo discontinuó, siendo las causas 14% vs 13% toxicidad, 17% vs 13% criterio médico/Ensayo Clínico y por no respuesta el 18% vs 27%, respectivamente. 52 pacientes (33%) precisaron de una segunda línea, como ITK se utilizó mayoritariamente Nilotinib (44% pacientes) y Dasatinib (38%), de ellos continúan con tratamiento el 55% de los pacientes con Dasatinib y el 26,1% con Nilotinib, siendo discontinuados por toxicidad en el 44% vs 50%, criterio médico/Ensayo en el 11% vs 19% y por ausencia de respuesta en el 45% vs 31%, respectivamente. Como tercera línea se prefirió utilizar Dasatinib en el 47,5% de los casos, Nilotinib en el 28.6% e Imatinib en el 19%. Continúan tratamiento actualmente el 50% vs 16,7% vs 75% respectivamente y se suspendió por toxicidad en el 60% vs 40% vs 0% y por ausencia de respuesta en el 40%, 60% y 100%, respectivamente. En 22 pacientes se retiró el ITK como parte de



**Evolución del tratamiento en segunda línea en pacientes tratados con ITK. Causas de retirada.**

**Figura 3.**

**Conclusiones:** los pacientes con LMC tienen una supervivencia similar a la población general gracias al tratamiento con ITK. Aun así, la toxicidad derivada de los mismos es importante por lo que es muy relevante esclarecer estrategias para retirada de los mismos.

**PC-345**

**ESTUDIO SOBRE TROMBOSIS, HEMORRAGIA Y MORTALIDAD DE LAS NEOPLASIAS MIELOLIFERATIVAS CRÓNICAS: EXPERIENCIAS DE DOS CENTROS**

Sagüés M.<sup>1</sup>, Zamora L.<sup>2</sup>, Xicoy B.<sup>3</sup>, Estrada N.<sup>4</sup>, Bustins A.<sup>5</sup>, Díaz J.<sup>6</sup>,

Cruz D.<sup>7</sup>, Moret C.<sup>8</sup>, Costa P.<sup>9</sup>, Buxó M.<sup>8</sup>, Tejerina P.<sup>9</sup>, Marull A.<sup>1</sup>, Serrando M.<sup>2</sup>, Roncero J.M.<sup>3</sup>, González Y.<sup>4</sup>, Santos N.<sup>1</sup>, Blanco A.<sup>2</sup>, Kelleher N.<sup>3</sup>, Lloberas N.<sup>4</sup>, Mostacedo S.<sup>1</sup>, Coll R.<sup>2</sup>, Guàrdia R.<sup>3</sup>, Buch J.<sup>4</sup>, Tuset E.<sup>1</sup>, Gallardo D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, <sup>2</sup>ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, <sup>3</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>4</sup>Girona, <sup>5</sup>Servicio de Hematología-Laboratorio, <sup>6</sup>ICO-Badalona/Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, <sup>7</sup>Barcelona, <sup>8</sup>Servicio de Hematología Clínica, <sup>9</sup>ICO-Badalona/Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona.

**Introducción:** Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) son un grupo de enfermedades con alteraciones moleculares de la vía del JAK-STAT, aumento del riesgo de trombosis, tanto arterial como venosa, así como del de sangrado.

**Objetivos:** Determinar los factores de riesgo de hemorragia, trombosis y mortalidad.

**Métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva 222 pacientes diagnosticados de cualquier NMPC: policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), osteomielofibrosis (OMF) tanto primaria como secundaria a NMPC en el ICO-Girona y el ICO-Badalona de enero del 1992 a abril del 2017. Se recogieron datos de filiación en el momento del diagnóstico, 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 trombotico venoso (típico o atípico), así como la situación actual del paciente (vivo o *exitus*).

**Resultados:** Varones 104 (46,8%). Pacientes diagnosticados de PV 46 (20,7%), TE 127 (57,2%) y OMF 49 (22,1%). Estudio mutacional: JAK2 V617F 165 (74,3%), JAK2 exón 12 1 (0,5%), CALR 19 (8,6%), MPL 8 (3,6%), ausencia de mutación 29 (13,1%). El estudio de los FRV fue el siguiente: HTA 132 (59,5%), DM 38 (16,7%), DL 44 (19,8%), IRC 29 (13,1%), arteriopatía periférica 25 (11,3%), tabaquismo activo 24 (10,8%), exfumadores 26 (11,7%). Se objetivó una trombosis arterial (incluyendo ictus e IAM) en 31 (14%), una trombosis venosa en 17 (7,7%), de las cuales 10 son típicas (4,5%) y 7 son atípicas (3,2%). Resultaron *exitus* 21 pacientes (9,4%) y la causa del *exitus* fue progresión de la enfermedad 5 (2,3%) incluyendo tanto transformación a OMF o a leucemia aguda mieloblástica; otras causas de fallecimiento sin relación con la enfermedad o con un evento trombotico fueron 16 (7,2%). SG a los 5 años: PV 97,8%, ET 92,5%, OMF 69%. Actuaron como predictores independientes de trombosis: DM (p=0,02), tabaquismo activo (p=0,013). Los factores independientes de mortalidad fueron la presencia de trombosis arterial tipo ictus (p<0,039) y el diagnóstico de OMF (p<0,025). Para la detección de los factores independientes de riesgo se utilizó una regresión univariante y para el análisis de supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier.

**Conclusiones:** DM y el tabaquismo activo son causas conocidas de aumento del riesgo de trombosis. El diagnóstico de OMF y la trombosis arterial tipo ictus son factores de riesgo independientes de mortalidad. Ni el sexo, edad ni otros factores de riesgo como la HTA y la IRC fueron predictores del riesgo de trombosis a diferencia de otros estudios realizados. Las trombosis arteriales fueron más frecuentes que las venosas y la proporción de trombosis venosa de localización atípica se encontraba aumentada.

### PC-346

#### ACTUALIZACIÓN DEL CMREGISTRY: REGISTRO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA CON UNA ALTA PROBABILIDAD DE OBTENER UNA RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA ESTABLE >RM4.0 (IS)

Alonso Dominguez J.M.<sup>1</sup>, Rodriguez Cavilo M.<sup>2</sup>, Xicoy B.<sup>3</sup>, Marco de Lucas F.<sup>4</sup>, Ayala Diaz R.<sup>5</sup>, Bautista G.<sup>6</sup>, Puerta J.M.<sup>7</sup>, Gomez Casares M.<sup>8</sup>, Foncillas M.A.<sup>9</sup>, Osorio S.<sup>10</sup>, Steegmann J.L.<sup>11</sup>, Olavarria E.<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Fundación Jimenez Diaz, <sup>2</sup>Hospital de Navarra, <sup>3</sup>Germans Trias i Pujol, <sup>4</sup>Hospital de Basurto, <sup>5</sup>Hospital Doce de Octubre, <sup>6</sup>Hospital Puerta de Hierro, <sup>7</sup>Hospital Virgen de las Nieves, <sup>8</sup>Hospital Doctor Negrin, <sup>9</sup>Hospital Vallecas, <sup>10</sup>hospital Gregorio Marañón, <sup>11</sup>Hospital de la Princesa, <sup>12</sup>Hammersmith Hospital

**Introducción:** Desde la introducción de los inhibidores de tirosinkinasa (ITK) muchos pacientes diagnosticados de leucemia mieloides crónica

(LMC) alcanzan una respuesta molecular profunda. Se espera que alrededor del 50% de estos pacientes mantengan este grado de respuesta tras la discontinuación del tratamiento con ITK. Diferentes ensayos clínicos están explorando la mejor estrategia para discontinuar el ITK e intentando descubrir las características del paciente, y/o la enfermedad, que pudieran predecir la necesidad de reintroducción del tratamiento una vez discontinuado. Presentamos una actualización del CMRegistry que fue diseñado para recopilar información clínica y molecular de pacientes españoles de LMC, que han alcanzado unas determinadas respuesta moleculares bajo tratamiento con cualquier ITK, con el objetivo de monitorizar su respuesta y la posible consecución de una respuesta molecular profunda estable: >RM4 (IS).

**Métodos:** CMRegistry es un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo. Se incluyeron pacientes de LMC tratados con cualquier ITK que tenían posibilidades de alcanzar, o habían alcanzado, una respuesta molecular profunda (>RM4.0(IS)). La posibilidad de alcanzar una respuesta >RM4 se definió, para los propósitos del estudio, como un ratio de  $BCRABL/ABL$ : 1) <1% a los 3 meses del inicio del tratamiento; 2) <0,1% a los 6 meses o 3)  $\leq 0,01\%$  en cualquier momento. Los datos clínicos se recopilaron usando un CRF específico de una manera anónima. Las determinaciones moleculares fueron realizadas por laboratorios españoles estandarizados por lo que los resultados de  $BCRABL/ABL$  se informaron en escala internacional (IS).

**Resultados:** Desde Junio de 2014 hasta febrero de 2017 se incluyeron datos de diagnóstico y seguimiento de 863 pacientes. La mediana de edad era de 51 años (15-88). Conforme al índice de Sokal, 333 pacientes (44%) se incluyeron en el grupo de bajo riesgo, 292 pacientes (39%) en el intermedio y 127 pacientes (17%) en el de alto riesgo. El score EUTOS clasificó a 687 pacientes (90%) en el grupo de bajo riesgo y 76 pacientes (10%) en el grupo de alto riesgo. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con imatinib (555 pacientes), dasatinib (87 pacientes) o nilotinib (148 pacientes). Siete pacientes recibieron bosutinib y a 43 pacientes se les administró interferón de primera línea. Hasta el momento 17 pacientes han muerto de causas no relacionadas con la LMC siendo las segundas neoplasias (3 pacientes) y las sepsis de diferente origen (3 pacientes) las causas más frecuentes. Únicamente un paciente desarrolló una fase acelerada sin fallecer. En el momento del último seguimiento, 93 pacientes (11%) se encontraban en RM4.0, 311 pacientes (36%) en RM4.5 y 156 pacientes (18%) mostraban una respuesta molecular completa ( $BCRABL$  indetectable con detección de 100.000 o más copias de  $ABL$ ).

**Conclusiones:** Cerca de 900 pacientes de LMC han sido incluidos en este estudio prospectivo debido a su prometedora respuesta molecular que los hacía candidatos a presentar una respuesta molecular estable y profunda. Un total de 560 pacientes han alcanzado una respuesta molecular profunda y podrían ser incluidos en ensayos de discontinuación.

### PC-347

#### VALIDACIÓN DE SALIVA COMO FUENTE DE ADN GERMINAL EN LOS ESTUDIOS DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Camacho L., Fernández Ibarrodo L., Fernández Rodríguez C., Angona A., Longarón R., Senín A., Alvarez Larrán A., Besses C., Bellosillo B.

Hospital del Mar-IMIM

**Introducción:** Para los estudios genómicos actuales es necesario disponer de ADN germinal que nos permita confirmar si las alteraciones moleculares detectadas en los pacientes con neoplasias hematológicas corresponden a mutaciones somáticas. La fuente de ADN germinal para realizar estas validaciones pueden ser fibroblastos, cabello, mucosa yugal o saliva, siendo éstas últimas de las más utilizadas por la facilidad de obtención y procesamiento. Sin embargo, se ha descrito que en muestras de mucosa yugal o saliva puede haber presencia de neutrófilos. El objetivo del estudio fue validar la utilidad del ADN obtenido de saliva como fuente de ADN germinal para el estudio molecular de pacientes con neoplasias mieloproliferativas.

**Métodos:** Se analizaron 125 muestras de ADN procedente de saliva de pacientes con neoplasias mieloproliferativas  $JAK2V617F$  positivas (64 PV, 57 TE, 3 MPP y 1 SMPC no clasificado). La presencia de la mutación  $JAK2V617F$  en las muestras de saliva se analizó mediante PCR en tiempo real.

**Resultados:** Se observó la presencia de la mutación  $JAK2V617F$  en 63/125 casos analizados (50,4%). En 28 casos (22,4%) no se observó pre-

sencia de la forma mutada, pero tampoco de la forma no mutada, indicando la escasa o nula presencia de ADN humano en la muestra de saliva. En 34 casos (27,2%) se obtuvo un resultado valorable para *JA2* no mutada, y no se detectó la forma mutada, indicando que en estos casos la saliva sería una buena fuente de ADN germinal.

**Conclusiones:** La utilización de saliva como fuente de ADN de línea germinal no es recomendable para el estudio de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Sería recomendable analizar otros tejidos para obtener ADN de línea germinal sin presencia de población tumoral.

**Agradecimientos:** Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad: PI13/00557, PI13/00393, RD12/0036/0010, PT13/0010/0005, 2014SGR567. Xarxa de Banc de Tumors de Catalunya.

**PC-348**

**PATRONES DE CAMBIO DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA BCR-ABL1 EN PACIENTES CON LMC EN FASE CRÓNICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA RUTINARIA ESTUDIO SIMPLICITY**

Pérez Encinas M.<sup>1</sup>, Goldberg S.L.<sup>2</sup>, Michallet M.<sup>3</sup>, Hehlmann R.<sup>4</sup>, Zyczynski T.<sup>5</sup>, Foreman A.<sup>6</sup>, Calimlim B.<sup>6</sup>, Paquette R.<sup>7</sup>, Simonsson B.<sup>8</sup>, Gambacorti Passerini C.<sup>9</sup>, Cortes J.<sup>10</sup>, Zagorska A.<sup>11</sup>, Rong Y.<sup>5</sup>, Mauro M.<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España, <sup>2</sup>John Theurer Cancer Center, Hackensack, NJ, EE. UU, <sup>3</sup>Centre Hospitalier Lyon-Sud, Lyon, Francia, <sup>4</sup>Universität Heidelberg, Mannheim, Alemania, <sup>5</sup>Bristol-Myers Squibb Co, Princeton, NJ, EE. UU, <sup>6</sup>ICON Plc, San Francisco, CA, EE. UU, <sup>7</sup>Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles, CA, EE. UU, <sup>8</sup>Uppsala Universitet, Uppsala, Suecia, <sup>9</sup>San Gerardo Hospital di Monza, Monza, Italia, <sup>10</sup>MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, EE. UU, <sup>11</sup>Bristol-Myers Squibb Co, París, Francia, <sup>12</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, NY, EE. UU

**Introducción:** El estudio observacional en curso SIMPLICITY (NCT01244750) está diseñado para evaluar las diferencias en los patrones de cambio de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) en los primeros 12 meses en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica de Estados Unidos y Europa que habían estado recibiendo los ITC en primera línea (1L) imatinib (IM), dasatinib (DAS) o nilotinib (NIL) desde 2010 (cohorte prospectiva) o IM antes de 2010 (cohorte retrospectiva).

**Tabla 1. Características iniciales de los pacientes y detalles de cambio de TKI.**

	Todos los pacientes (N = 1197)		
	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
<b>Datos demográficos de los pacientes</b>			
#1 año de seguimiento desde el inicio del TKI de 1L, n	403	401	393
Varón, n (%)	227 (56,3)	215 (53,6)	211 (53,7)
Edad media en el momento del diagnóstico, años (± DE)	57,8 ± 15,4	55,6 ± 14,5	54,0 ± 15,3
<b>Región, n (%)</b>			
Europa	171 (42,4)	107 (26,7)	138 (35,1)
Estados Unidos	230 (57,6)	294 (73,3)	255 (64,9)
<b>Tipo de consulta, n (%)</b>			
Centro académico	204 (50,6)	216 (53,9)	219 (55,7)
Consulta privada/consulta o centro comunitario	199 (49,4)	185 (46,1)	174 (44,3)
Media de afecciones comorbidas (± DE)	3,2 ± 2,6	3,3 ± 2,7	3,2 ± 2,9
<b>Cambio de TKI</b>			
Cambio a un TKI de 2L antes de que se cumpla el año desde el inicio del TKI de 1L, n (%)	106 (26)	57 (14)	53 (13)
Cambio temprano (n = 72)	35 (49)	14 (19)	23 (32)
Cambio tarde (n = 144)	71 (49)	43 (30)	30 (21)
<b>Razón principal para interrumpir un TKI de 1L entre quienes cambiaron temprano, n (%)</b>			
Intolerancia	23 (74,2)	10 (71,4)	19 (82,6)
Resistencia primaria	1 (3,2)	0	2 (8,7)
Resistencia adquirida	1 (3,2)	0	0
Motivos relativos al seguro/económicos	4 (12,9)	1 (7,1)	2 (8,7)
Afecciones médicas no relacionadas	0	1 (7,1)	0
Otro motivo	2 (6,5)	2 (14,3)	0
<b>Razón principal para interrumpir un TKI de 1L entre quienes cambiaron tarde, n (%)</b>			
Intolerancia	39 (60,0)	34 (85,0)	24 (88,9)
Resistencia primaria	16 (24,6)	2 (5,0)	1 (3,7)
Resistencia adquirida	6 (9,2)	0	0
Motivos relativos al seguro/económicos	1 (1,5)	1 (2,5)	0
Rechazo del paciente	1 (1,5)	0	1 (3,7)
Respuesta subóptima	2 (3,1)	0	0
Otro motivo	0	3 (7,5)	1 (3,7)

**Métodos:** Se analizaron pacientes prospectivos y, en función de cuándo cambiaron a un ITC de segunda línea (2L), se clasificaron como pacientes

que cambiaron temprano (≤3 meses) o tarde (3-12 meses). Los factores asociados con el cambio temprano o tardío se identificaron mediante análisis de regresión logística.

**Resultados:** En 1197 pacientes prospectivos, dentro de los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento, 216 (18%) pacientes cambiaron (temprano: 72 [33%]; tarde: 144 [67%]) de un ITC de 1L a uno de 2L. IM fue el ITC de 1L más frecuente (cambio temprano: 49%; cambio tarde: 49%) comparado con DAS (temprano: 19%; tarde: 30%) o NIL (temprano: 32%; tarde: 21%) (Tabla 1). Las comorbilidades iniciales más frecuentes incluyeron trastornos cardiovasculares (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes), trastornos gastrointestinales (enfermedad por reflujo gastroesofágico) y trastornos respiratorios. La intolerancia fue la principal razón para el cambio (temprano: 72%; tardío: 67%); una proporción superior de pacientes que cambiaron tarde frente a los que cambiaron temprano desarrollaron resistencia primaria y adquirida (Tabla 1). Las intolerancias frecuentes variaron según el ITC de 1L e incluyeron trastornos gastrointestinales, musculoesqueléticos, respiratorios/torácicos/mediastínicos o relacionados con la piel, y edema, cansancio y dolor (Tabla 2). Hubo una posibilidad significativamente mayor de cambio al cabo de ≤3 meses debido a intolerancia (P=0,428) o por motivos relativos al seguro/económicos y afecciones médicas no relacionadas (p. ej., náuseas, cirugía cardíaca, tubulopatía tóxica; P=0,0148) en comparación con el cambio debido a resistencia. La resistencia primaria fue una razón más frecuente para la interrupción en los pacientes que cambiaron tarde que recibían IM que para los que recibían DAS y NIL (el 25% frente al 5% y al 4%, respectivamente). Los pacientes tratados con IM fueron el único grupo que notificó resistencia adquirida como motivo para la interrupción (cambio temprano: 3%; cambio tardío: 9%).

**Tabla 2. Intolerancias para quienes cambiaron temprano y tarde por TKI de 1L.**

AA, n (%)	Imatinib		Dasatinib		Nilotinib	
	Paciente a que cambió temprano (n = 29)	Paciente a que cambió tarde (n = 39)	Paciente a que cambió temprano (n = 10)	Paciente a que cambió tarde (n = 34)	Paciente a que cambió temprano (n = 19)	Paciente a que cambió tarde (n = 24)
Trastornos de la sangra/fibrilíticos	1 (4)	2 (5)	1 (10)	7 (21)	2 (11)	3 (13)
Trastornos cardíacos	0	1 (3)	1 (10)	3 (9)	1 (5)	1 (4)
Trastornos gastrointestinales	5 (22)	12 (31)	5 (50)	4 (12)	6 (42)	6 (25)
Trastornos generales/afecciones en el lugar de administración	10 (44)	12 (31)	2 (20)	6 (18)	2 (11)	5 (21)
Investigaciones	1 (4)	4 (10)	1 (10)	1 (3)	2 (11)	3 (13)
Trastornos musculoesqueléticos/del tejido conectivo	5 (22)	10 (26)	2 (20)	2 (6)	1 (5)	3 (13)
Trastornos respiratorios/torácicos/mediastínicos	1 (4)	3 (8)	2 (20)	11 (32)	1 (5)	0
Trastornos cutáneos/subcutáneos	7 (30)	10 (26)	1 (10)	0	4 (21)	7 (29)

\*Incluyen edema, cansancio y dolor. AA = acontecimiento adverso.

**Conclusiones:** Una tercera parte de los pacientes prospectivos que cambiaron a un ITC de 2L en los primeros 12 meses lo hicieron dentro de los 3 primeros meses. La intolerancia al ITC estuvo significativamente asociada al cambio temprano. El cambio de tratamiento con ITC debido a resistencia fue menos frecuente y se observó más después de 3 meses y entre los pacientes tratados con IM. Considerando el reducido número de pacientes y la naturaleza observacional del ensayo, se requiere investigación adicional para extraer conclusiones definitivas acerca de las comparaciones entre los grupos de ITC.

**PC-349**

**EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN LA PROVINCIA DE ÁVILA**

Dávila Valls J., Rodríguez Domínguez M.J., Recio Rueda I., Martínez Badás M.P., González Mena B., Cabezudo Moreno M., Báez García A.

Complejo Asistencial de Ávila

**Introducción:** La Policitemia Vera (PV) y la Trombocitemia Esencial (TE) son neoplasias mieloproliferativas cuyo pronóstico se ve determinado

no sólo por la enfermedad en sí, sino también por las complicaciones trombóticas y hemorrágicas que pueden aparecer en el desarrollo de la enfermedad. No existen scores validados para estratificar adecuadamente el riesgo trombótico en estos pacientes y así optimizar el tratamiento y minimizar el riesgo de complicaciones.

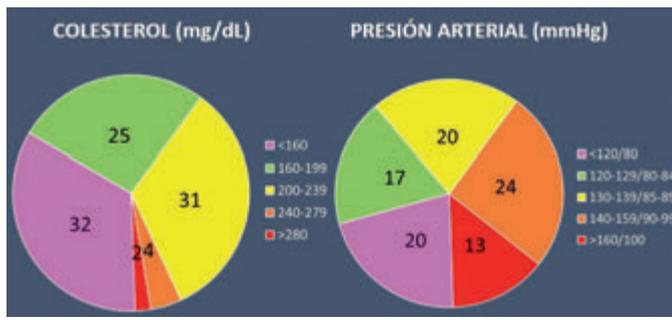


Figura 1. Cifras de colesterol y de presión arterial.

**Métodos:** Se recogieron los datos, de forma retrospectiva, de pacientes con diagnóstico de PV y TE hasta el año 2012 en el Complejo Asistencial de Ávila, lo que permitió un seguimiento de 5 años desde su diagnóstico. Los datos basales recogidos fueron cifra de colesterol y de presión arterial y tratamiento, tabaquismo, diabetes, edad, sexo y mutación de JAK2. Los datos recogidos durante el seguimiento fueron los eventos trombóticos y hemorrágicos que hubieran presentado.

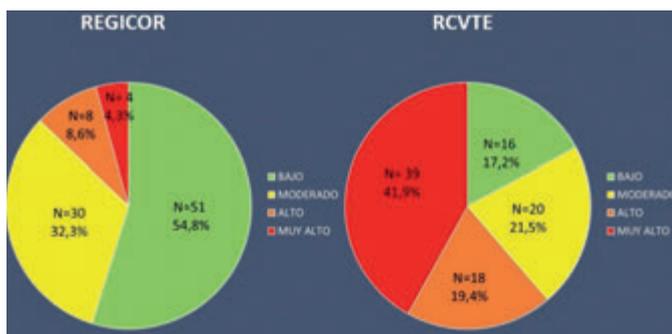


Figura 2. Clasificación del riesgo cardiovascular según el score.

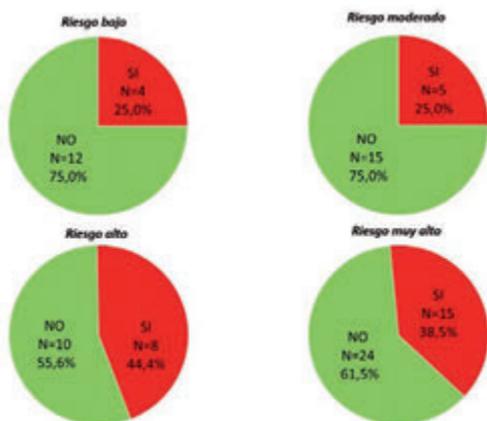


Figura 3. Eventos trombóticos según el riesgo.

**Resultados:** Se recogieron datos de un total de 94 pacientes, 62 (66%) con diagnóstico de TE y 32 (34%) de PV. El porcentaje de hombres y mujeres era 50%:50%. 40 pacientes (44%) eran >74 años; 24 (26%) entre 65 y 74 años; 11 (12%) entre 55 y 64; 8 pacientes (8%) entre 45 y 54; 8 (8%) entre 35 y 44; y sólo hubo 2 pacientes (2%) <35 años. 17 pacientes (18%) eran diabéticos, mientras que 77 (82%) no lo eran. 26 pacientes (27%) eran o habían sido fumadores mientras que 68 pacientes (73%) nunca fumaron. La distribución de las cifras de presión arterial y colesterol se muestra en la Fig.1. 43 pacientes (46%) presentaban JAK2+; 31

(33%) eran JAK2-, en 19 (20%) no se realizó estudio y 1 paciente (1%) era CALR+. Tras el seguimiento de 5 años, permanecen vivos 59 pacientes (63%) y han fallecido 35 (37%), de los cuales 9 pacientes (25,7% del total de fallecidos) murieron como consecuencia de complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Se estratificó el riesgo cardiovascular de los pacientes según el score de Framingham clásico (REGICOR) y también empleando un nuevo score de Framingham ajustado a PV y TE, en proceso de validación en la actualidad (proyecto RESCATEN), obteniéndose resultados muy dispares entre ellos (fig.2). De forma global, presentaron eventos trombóticos el 34% de los pacientes, mientras que el 66% no los presentaron. Sin embargo, cuando estratificamos según el riesgo de acuerdo con el score de Framingham ajustado a PV y TE, observamos que los eventos trombóticos son más frecuentes en los pacientes de los riesgos muy alto y alto (38,5% y 44,4%, respectivamente) que en los de los riesgos moderado y bajo (25,0% en ambos casos; p=0,09) (Fig.3).

**Conclusiones:** El adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con PV y TE debe ser un objetivo imprescindible dado el importante incremento del riesgo trombótico con respecto a la población general. Estratificar adecuadamente el riesgo trombótico en estos pacientes es especialmente importante para optimizar el tratamiento y disminuir la morbimortalidad derivada de los eventos trombóticos y hemorrágicos. El score de Framingham ajustado para los pacientes con PV y TE es una buena herramienta para realizar correctamente esta estratificación, aunque aún debe ser validado.

**PC-350**

**ASOCIACIÓN DE 5-AZACITIDINA Y RUXOLITINIB COMO TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON MIELOFIBROSIS EN PROGRESIÓN**

García Fortes M., Domínguez Rivas Y., Fernández Fernández A., Rosell Mas A., Revelles Peñas M., García Delgado R.

H. U. Virgen de la Victoria

**Introducción:** La Mielofibrosis (MF) es una Neoplasia Mieloproliferativa crónica (NMPc) Filadelfia negativa caracterizada por una hematopoyesis inefectiva, fibrosis de la médula ósea y hematopoyesis extramedular. Supone una disminución de supervivencia por trombosis/sangrado, infecciones o transformación leucémica<sup>1</sup>. Ruxolitinib ha demostrado ser efectivo con mejoría de esplenomegalia y síntomas mediados por citoquinas. Sin embargo, tiene poca actividad en caso de progresión a leucemia aguda<sup>2</sup>. Las fases acelerada/blástica (FA/FB) en MF son de curso agresivo con una mediana de supervivencia menor a 6 meses, y las terapias actuales (QT-intensiva/TPH) no suelen ser apropiadas dada la media de edad. Aún no se ha probado la eficacia de ningún tratamiento distinto a QT intensiva en FA/FB<sup>3</sup>. Asimismo 5-Azacitidina ha demostrado pobres resultados en leucemias post-NMPc.<sup>4</sup> Se ha propuesto que combinar Ruxo+5AZA mejoraría la respuesta; sólo hay publicadas dos series de 3 casos y coinciden tanto en la viabilidad como tolerancia de esta combinación.<sup>5-6</sup>

Tabla 1.

Nº	Género	Edad	Diagnóstico	Cariotipo	IPSS
1	H	65	MFP (JAK2+)	Desfavorable	Int-1
2	H	70	MF-postTE (MPL+)	Normal	Int-1
3	M	67	MFP (MPL+)	Normal	Int-1
4	M	76	MFP (JAK2+)	Normal	Int-2

Tabla 1. Características basales.

**Objetivos:** Presentar nuestra experiencia con los 4 últimos casos de MF que progresan tras haber respondido a Ruxo, a todos decidimos añadirles tratamiento con 5AZA. 1. Varón, 65 años con MFP (JAK2+) durante 6 años recibió Ruxo con respuesta clínica, sintomática y analítica; progresa a FA. Inicia Hydrea, tras tres semanas no responde y asocia Sd. Trousseau. Pautamos 5AZA, tras el 1º ciclo respuesta analítica, clínica y sintomática; la conserva tras el 3º. Siempre ha mantenido Ruxo. 2. Varón, 70 años con MF-postTE (MPL+), durante 4 años tratamiento con Ruxo consigue control de síntomas y reducción bazo; precisa EPO. Tras ese periodo, progresa con afectación del estado general. Iniciamos 5AZA (manteniendo Ruxo), previo a 2º ciclo respuesta analítica y sintomática. 3. Mujer, 67 años con MFP (CALR+), durante 3 años recibe EPO, pred-

nisona y danazol sin repuesta. Inicia Ruxo con mejoría sintomática, precisa soporte transfusional cada 2-3 semanas; tras 10 meses progresa a FB. Recibe QT 2+5. A los 2 meses, con citopenias severas, inicia 5AZA y tras 2 ciclos alcanza respuesta analítica que permite reinicio de Ruxo. 4. Mujer, 76 años con MFP (JAK2+), recibió Hydrea, después Ruxo consiguiendo respuesta clínica y sintomática durante 2 años hasta que progresa. Inicia Hydrea con refractariedad tras 6 meses. Decidimos, sin suspender Ruxo, asociar 5AZA. En la *Tabla1* se describen las características basales de los pacientes y en la *Tabla2* dosis de tratamiento y analíticas pre/post 5AZA.

**Tabla 2.**

Nº	Previo AZA	Post-AZA	Dosis-Ruxo	Dosis-AZA
1	- Pre-Hydrea: Hb 12, Plaq 13x10 <sup>9</sup> , Leucos 34.8x10 <sup>9</sup> , blastos 12%, Bazo 17. - Post-Hydrea: (Hb 12.2, Plaq 24x10 <sup>9</sup> , Leucos 42.7x10 <sup>9</sup> ) - Sd. Troncoso.	- Hb 11, Plaq 471x10 <sup>9</sup> , Leucos 11.9x10 <sup>9</sup> . - Respuesta analítica, clínica y sintomática.	- 20mg/12h	- 75mg/m <sup>2</sup> /d (5+2).
2	- Hb 11, Plaq 22x10 <sup>9</sup> , Leucos 17x10 <sup>9</sup> , blastos 15%, LDBI 1248, Bazo 19cm.	- Hb 10.6, Plaq 62x10 <sup>9</sup> , Leucos 7.7x10 <sup>9</sup> . - Respuesta sintomática.	- 10mg/12h	- 75mg/m <sup>2</sup> /d (5+2).
3	- Hb 7.5, Plaq 18x10 <sup>9</sup> , Leucos 1.4x10 <sup>9</sup> , Blastos 80%.	- Hb 9.8, Plaq 65x10 <sup>9</sup> , Leucos 1.1x10 <sup>9</sup> .	- 10mg/12h	- 75mg/m <sup>2</sup> /d (5).
4	- Hb 7.5, Plaq 18x10 <sup>9</sup> , Leucos 1.4x10 <sup>9</sup> , Blastos 80%.	- Pendiente.	- 20mg/12h	- 75mg/m <sup>2</sup> /d (5+2).

*Tabla 2. Tratamiento y respuesta.*

**Conclusiones:** Las MF que responden a Ruxo y progresan a FA/FB se benefician de asociarles 5AZA, siendo esta combinación una opción terapéutica factible y bien tolerada para aquellos no candidatos a tratamiento intensivo. No obstante, son necesarios ensayos clínicos que confirmen estos datos preliminares.

## Bibliografía

- Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9; 129(6): 680–692.
- Eghtedar A, Verstovsek S, Estrov Z, Burger J, Cortes J, Bivins C, Faderl S, Ferrajoli A, Borthakur G, George S, Scherle PA, Newton RC, Kantarjian HM, Ravandi F. Phase 2 study of the JAK kinase inhibitor ruxolitinib in patients with refractory leukemias, including postmyeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia. *Blood* 119(20):4614-8, 5/2012. e-Pub 3/2012. PMID: 22422826.
- Tam CS, Nussenzeig RM, Popat U, Bueso-Ramos CE, Thomas DA, Cortes JA, Champlin RE, Ciurea SE, Manshoury T, Pierce SM, Kantarjian HM, Verstovsek S. The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL- myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1628-37
- Thepot S, Itzykson R, Seegers V, Raffoux E, Quesnel B, Chait Y, Sorin L, Dreyfus F, Cluzeau T, Delaunay J, Sanhes L, Eclache V, Dartigeas C, Turlure P, Harel S, Salanoubat C, Kiladjian JJ, Fenaux P, Adès L; Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3735-42.
- Harrison CN, et al. Combination therapy with ruxolitinib plus 5-azacytidine or continuous infusion of low dose cytarabine is feasible in patients with blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*, 2014, 167; 697-726
- Tabaroki A, et al. Ruxolitinib in combination with DNA methyltransferase inhibitors: clinical responses in patients with symptomatic myelofibrosis with cytopenias and elevated blasts counts. *Leuk Lymphoma*, 2015; 56(2): 497-499.

## PC-351

### RUXOLITINIB/NILOTINI/PREDNISOLONA, COMBINACIÓN PROMETEDORA PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Arenas A., Ayala R., Gallardo M., Martínez López J.

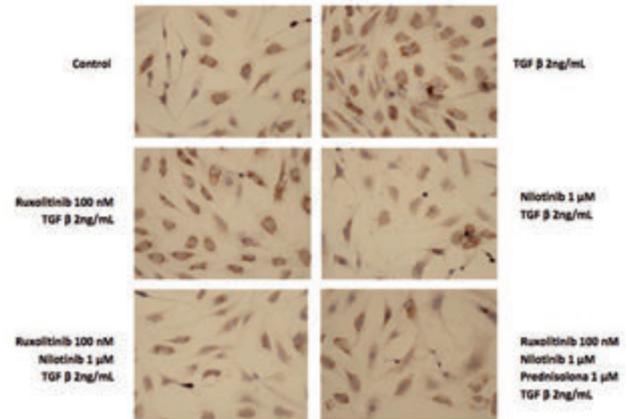
*Hospital 12 de Octubre*

**Introducción:** La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) caracterizada por una proliferación clonal de la célula madre mieloide patológica y por diferentes grados de fibrosis de la médula ósea. La mutación más frecuente en MF es JAK2V617F que se encuentra en aproximadamente el 50-60% de los pacientes con MF. Hasta la fecha, el único tratamiento específico aprobado para el tratamiento de la MF es el ruxolitinib, un inhibidor específico de JAK1/2. Ha demostrado ser un tratamiento eficaz, pero la búsqueda de tratamientos combinados con ruxolitinib responde a la necesidad de conseguir un aumento de la eficacia del tratamiento y disminución de su toxicidad.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es el estudio de la sinergia, vías de señalización afectadas y acción sobre la síntesis de colágeno de la combinación elegida, ruxolitinib, nilotinib y prednisolona.

**Métodos:** Se estudió el comportamiento sinérgico de la combinación

ruxolitinib, nilotinib y prednisolona en muestras de sangre periférica de pacientes en analizando la viabilidad de las líneas celulares SET2 y BAF3 V617F con WST-8 y análisis bioinformático calculando el índice de combinación CI. Estudio de las vías JAK2/STAT5, AKT/mTOR y MAPK se realizó por western blot. Por último se estudió el impacto sobre la expresión de colágeno en la línea derivada de células mesenquimales de médula ósea HS27a mediante qPCR e inmunocitoquímica.



**Figura 1.** Expresión de colágeno por inmunohistoquímica en células HS27a tratadas con ruxolitinib, nilotinib y/o prednisolona.

**Resultados:** La combinación ruxolitinib/nilotinib/prednisolona presentó un comportamiento sinérgico tanto en líneas celulares como en muestras de pacientes de MF en todas las concentraciones estudiadas. En el caso de la combinación 32nM ruxolitinib, 8 μM Nilotinib plus 0.8 μM prednisolona todos los pacientes presentaron un comportamiento sinérgico (CI=0.25+0.11). La vía de señalización que principalmente se vio afectada por la combinación fue JAK/STAT puesto que la fosforilación de STAT5 se vio inhibida en un 81.4+4.4% en SET2 y en un 78.0+6.9% en BAF3 V617F. Se estudió la capacidad antifibrogénica del nilotinib y se vio que la expresión del colágeno I tanto en monoterapia como en la combinación ruxolitinib / nilotinib / prednisolona se vio inhibida tanto a nivel de ARNm (39.8+0.9%) (p-value<0.05) como a nivel proteico (figura 1) por inmunocitoquímica.

## PC-352

### POLIGLOBULIA EN EL VARÓN JOVEN EN LA ERA DE LOS CONTROLES DE SALUD: ¿NECESIDAD DE NUEVOS RANGOS FISIOLÓGICOS O EXCEPCIÓN A LA CLASIFICACIÓN OMS 2016?

Montero Cuadrado M.I.<sup>1</sup>, Domínguez M.Á.<sup>1</sup>, Guerrero P.<sup>1</sup>, Herrera A.<sup>1</sup>, Pérez de Soto C.<sup>1</sup>, Knight T.<sup>1</sup>, Suito M.<sup>1</sup>, Pérez O.<sup>1</sup>, Prats C.<sup>1</sup>, Alkadi N.<sup>1</sup>, Carrillo E.<sup>1</sup>, De la Cruz F.<sup>1</sup>, Rodríguez N.<sup>1</sup>, González J.<sup>2</sup>, Falantes J.F.<sup>1</sup>, Martino M.L.<sup>1</sup>, Espigado I.<sup>1</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, <sup>2</sup>Hospital Virgen del Rocío

**Introducción:** Existen escasos estudios epidemiológicos sobre neoplasias mieloproliferativas en pacientes menores de 20 años. Se ha objetivado un incremento de consultas sobre alteraciones hematológicas en este rango de edad en relación con la mayor frecuencia de controles analíticos en un grupo que previamente sólo era estudiado en situación de enfermedad, con lo que no disponemos de datos históricos hematimétricos en esta población que nos informen sobre la influencia de factores como el crecimiento y la pubertad, de especial relevancia en varones. La nueva clasificación de la OMS del año 2016 para las NMPs reduce además el valor mínimo necesario de hemoglobina y hematocrito en el despistaje de estas enfermedades.

**Objetivos:** 1. Establecer el porcentaje de consultas por poliglobulia y la especialidad médica de origen de las mismas en pacientes varones con edad comprendida entre los 14 y 25 años. 2. Analizar los parámetros analíticos y los datos clínicos que llevan a la consulta y las pruebas posteriores solicitadas desde nuestro servicio de Hematología que nos hacen emitir un diagnóstico definitivo.

**Pacientes y Métodos:** En el periodo comprendido entre febrero de 2009 y noviembre de 2015, sobre un total de 308 consultas de poliglobulia del adulto, analizamos las historias clínicas de 47 pacientes varones con edad

comprendida entre los 14 y 25 años. Para orientación diagnóstica, utilizamos los criterios de clasificación de las NMPs de la OMS 2008 dado el periodo de estudio y, tras el análisis, los comparamos con los actuales de la clasificación de 2016.

**Resultados:** El 15,2% de las consultas de poliglobulia realizadas en nuestro centro correspondían a varones jóvenes con mediana de edad de 17 años (rango 15-25 años). El 52,7% procedían de Atención Primaria y el 20% de Dermatología. En el 41% se realizó la analítica como control de salud, en el 11% por sintomatología relacionada y en el 18% de forma previa a tratamiento para el acné. La mediana de hemoglobina fue de 170 g/L y la del hematocrito del 50%. La mediana de la cifra de eritropoyetina fue de 12,6 UI/L. Ninguno de los pacientes presentaba antecedentes trombóticos y en todos ello fue negativo el estudio para las mutaciones JAK2. Teniendo en cuenta los criterios de la OMS de 2008 para la clasificación de las NPMs, el 50% de los pacientes remitidos cumplía criterios reales para cribado de poliglobulia en el adulto; aplicando los criterios de 2016, podíamos considerar que el 69% fue correctamente derivado. Ninguno de los pacientes fue diagnosticado de NMP.

**Conclusiones:** 1. Las consultas por poliglobulia en el varón joven supusieron la sexta parte del total de las consultas de poliglobulia del adulto, procediendo en su mayor parte de Atención Primaria y del servicio de Dermatología, sobre todo, en el contexto de controles de salud rutinarios y tratamientos para el acné juvenil. 2. La aplicación de la nueva clasificación de la OMS 2016 en nuestro grupo no contribuyó a mejorar el cribado de poliglobulia. 3. Nuestro análisis plantea la necesidad de la definición de rangos hematimétricos fisiológicos para el varón en la pubertad aunque se requieren estudios más amplios que lo avalen.

**PC-353**

**ANÁLISIS DE LA VÍA DE REGULACIÓN INMUNE PD1-PDL1 EN MIELOFIBROSIS**

Botella García C., García Gutierrez V., García Cossio M., López Jiménez J.

Hospital Ramon y Cajal

**Introducción:** En el presente estudio planteamos la hipótesis de que la vía de regulación inmunológica PD1-PDL1 intervenga en la fisiopatología de la mielofibrosis, de modo que colabore en el escape al control inmunológico mediado por la inmunidad celular (principalmente linfocitos T). De ser así, abriría la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas para esta enfermedad.

**Tabla 1.**

VARIABLES	ENFERMOS (n=20)	SANOS (n=16)
Edad - años (rango)	67 (45-87)	53 (33-70)
Sexo - n (%)		
- Hombres	14 (70)	9 (52,9)
- Mujeres	6 (30)	8 (47,1)
Fase de la enfermedad - n (%)		
- Mielofibrosis	18 (90)	
- Fase acelerada	1 (5)	
- Progresión a LMA	1 (5)	
Estado Mutacional		
- JAK 2+	5 (25)	
- CALR +	1 (5)	
- MPL+	0	
- Sin mutación hallada	14 (70)	
PRONOSTICO IPSS - n (%)		
- Riesgo Bajo	1 (5,26)	
- Riesgo Intermedio-1	1 (5,26)	
- Riesgo Intermedio-2	9 (47,37)	
- Riesgo Alto	8 (42,1)	
TRATAMIENTO		
- Sin tratamiento específico	4 (20)	
- Eritropoyetina	1 (5)	
- Ruxolitinib	4 (20)	
- Hydrea	4 (20)	
- Trasplante alogénico	3 (15)	

**Métodos:** Se seleccionaron muestras de cilindro de médula ósea con diagnóstico de mielofibrosis y como grupo control, cilindros de médula ósea sana. Se realizó la tinción inmunohistoquímica mediante los monoclonales específicos de PD-1 (Roche MRQ-22, NAT105) y PD-L1 (Ventana SP263, ROCHE). El sistema de visualización usado fue Ventana Optiview Universal DAB (ROCHE). La lectura de las muestras fue realizada simultáneamente por dos observadores clasificando el grado de expresión de las proteínas PD1 y PDL1 en 4 grupos: <1%, 1-2%, 2-5% y >5%. Se consideró una como positiva una expresión >1%, apoyándonos en la literatura disponible. Las variables clínicas pronósticas y terapéuti-

cas se extrajeron de manera retrospectiva a partir de la historia clínica. El análisis de datos estadísticos se realizó mediante el software Stata, versión 12.0.

**Resultados:** Se recogieron un total de 20 muestras de mielofibrosis y 16 sanos. **Tabla 1.** Durante el seguimiento se produjeron un total de 7 exitus, todos ellos en relación con la neoplasia mieloproliferativa. Se debieron a progresión en 4 casos, complicaciones infecciosas (2), trombosis (1) y EICH derivado del trasplante alogénico en un caso. El análisis de expresión de PD1 mostro una distribución homogénea en ambos grupos, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a PDL1, se demostró una mayor expresión en el grupo enfermo, y esta diferencia fue estadísticamente significativa, p=0.042. (tablas 2 y 3). En el análisis por subgrupos, se observó mayor mortalidad en los pacientes con sobreexpresión tanto de PD1 (71.4% vs 22%) como de PDL1 (54.5% vs 0%), a pesar de no ser significativa la diferencia. Se estudió la influencia sobre el pronóstico, observándose una tendencia no significativa a una mayor sobreexpresión en los pacientes de mal pronóstico (IPSS de alto riesgo), tanto en PD1 (44% vs 30%) como PDL1 (46% vs 20%).

**Tabla 2.**

EXPRESION PD1	Sanos (n)	Mielofibrosis (n)
<1%	47% (8)	55% (11)
1-2%	23.5% (4)	15% (3)
2-5%	29.4% (5)	15% (3)
>5%	0% (0)	15% (3)

**Tabla 3.**

EXPRESION PDL1	Sanos (n)	Mielofibrosis (n)
<1%	50% (8)	26.3% (5)
1-2%	31.3% (5)	36.8% (7)
2-5%	0% (0)	31.85% (6)
>5%	18.8% (3)	5.3% (1)

**Conclusiones:** Los datos reflejan una relación entre PD1 y PDL1, de manera que la expresión de ambos tiende a aumentar de manera paralela y define un grupo de pacientes en la que es alta. Se ha demostrado la diferente expresión de PDL1, destacándolo como el marcador más valioso para medir la actividad de la vía en nuestro estudio. Este hallazgo es concordante con estudios en neoplasias de otra naturaleza. La expresión de PD1 se distribuye de manera aparentemente homogénea entre sanos y enfermos, lo cual explicamos por el pequeño tamaño muestral. También dificultades en la técnica de inmunohistoquímica, ofreciendo los anticuerpos comerciales dirigidos frente a PDL1 mayor sensibilidad, ya habiendo sido validados en el estudio de neoplasias sólidas. Teniendo estas consideraciones en cuenta, los resultados obtenidos parecen apoyar la actividad de la vía inmunológica PD1-PDL1. Para futuras ampliaciones de este estudio, plantemos completar el estudio con marcadores de subpoblaciones T.

**PC-354**

**MUTACIONES JAK2 PSEUDO-QUINASA Y QUINASA EN LA ETIOLOGÍA DE LA TROMBOCITOSIS**

Coucelo M.<sup>1</sup>, Azevedo J.<sup>1</sup>, Pinto A.L.<sup>1</sup>, Simões A.T.<sup>1</sup>, Marini S.<sup>1</sup>, Magalhães M.T.<sup>1</sup>, Almeida J.C.<sup>1</sup>, Espadana A.I.<sup>1</sup>, Ribeiro L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE - Portugal

**Introducción:** Trombocitosis se define como un recuento de plaquetas en sangre periférica superior a la normalidad (>450x10<sup>9</sup>/L), de causa primaria o secundaria, adquirida o hereditaria. La trombocitosis familiar es una enfermedad congénita rara debido a mutaciones germinales que afectan los genes involucrados en las vías de señalización de la trombo-poiétina, como THPO, MPL y, más reciente, JAK2. En este trabajo se describen siete familias con casos de trombocitosis persistente en pacientes jóvenes que presentan mutaciones JAK2.

**Pacientes y Métodos:** Siete pacientes enviados a consulta de Hematología por elevación sustentada del recuento plaquetario: cuatro niños (edad mediana 7,5 años), dos mujeres adultas jóvenes (edad mediana 23,5 años) y 1 mujer adulta, sin historia previa de complicaciones tromboembolicas. Principales causas de trombocitosis secundaria excluidas.

Todos los pacientes han sido negativos para mutaciones *BCR-ABL1*, *JAK2V617F*, *CALR* y *MPL*. Secuenciación Sanger de exones 12-20 de *JAK2* en todos los pacientes. Estudios familiares posibles en 5 familias.

**Resultados:** Valores medianos del hemograma: plaquetas-560+107x10<sup>9</sup>/L; hemoglobina-13,1+1,0g/dl; leucocitos-8,6+2,0x10<sup>9</sup>/L. Identificadas cuatro mutaciones *JAK2* distintas (Tabla 1): *JAK2* S591L/R867Q/T875N/T875I. El paciente con la mutación *JAK2* T875N presentaba discreta esplenomegalia.

**Tabla 1.**

Identificación	Edad	Sexo	Estado	Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	Hb (g/dl)	Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	Plasma (L/L)	Mutación	Historia familiar	Subtipificación
01	48	Mujer	Asintomática	1127	9,5	107	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
02	36	Mujer	Asintomática	1128	9,8	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
03	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	457	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
04	36	Mujer	Asintomática	1412	11,3	452	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
05	36	Mujer	Asintomática	1412	11,3	452	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
06	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
07	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
08	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
09	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
10	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
11	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
12	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
13	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
14	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
15	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
16	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
17	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
18	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
19	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
20	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
21	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
22	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
23	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
24	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
25	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
26	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
27	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
28	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
29	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
30	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
31	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
32	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
33	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
34	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
35	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
36	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
37	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
38	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
39	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
40	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
41	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
42	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
43	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
44	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
45	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
46	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
47	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
48	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
49	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
50	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
51	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
52	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
53	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
54	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
55	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
56	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
57	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
58	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
59	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa
60	36	Mujer	Asintomática	1128	9,7	960	0,48	T875N	Padre con trombocitosis	TE triple negativa

**Conclusiones:** Estudios *in vitro* realizados por otros autores han demostrado que *JAK2* R867Q, *JAK2* T875N y *JAK2* S591L, descritas en trombocitosis hereditarias, causan activación de la vía JAK-STAT. La origen germinativa de la mutación *JAK2* T875N, previamente descrita en una línea celular de leucemia aguda megacarioblástica, se ha confirmado en DNA de folículo piloso. Tres pacientes presentaban la mutación *JAK2* T875I, todavía no descrita. Estudios familiares han permitido identificación de la mutación *JAK2* T875I en 3 adultos previamente caracterizados como trombocitemia esencial (TE) *triple negative*. La identificación de distintas mutaciones germinales en los dominios quinasa y pseudo-quinasa del *JAK2* ha determinado la etiología de la trombocitosis persistente en cuatro niños y 3 adultos (dos, adultos jóvenes). Así, especialmente en niños, después de excluir causas principales de trombocitosis secundarias y adquiridas, y en adultos TE *triple negative* con historia familiar, la secuenciación del gene *JAK2* debe ser incorporada en el diagnóstico diferencial de trombocitosis. La caracterización de formas raras de trombocitosis y el seguimiento de pacientes a través de diferentes generaciones permitirán mejor conocimiento de esta entidad clínica.

## Gammapatías Monoclonales

PB-001

### EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EXPERIENCIA DE UN CENTRO

García Feria A., Carretero V., Ferrandis P., Pacios A., Mosquera D.P., Picón I.

Hospital de Manises

**Introducción:** El tratamiento de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple (MM) constituye una estrategia terapéutica que se administra durante una duración definida con objeto de mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP). Diferentes ensayos clínicos han demostrado resultados divergentes en cuanto a mejoría en SLP. La utilización de nuevos agentes anti-mieloma como los inmunomoduladores es la opción más utilizada. Presentamos la experiencia en el Hospital de Manises de la estrategia de mantenimiento.

**Material y Métodos:** Entre junio 2009 y abril 2016 fueron diagnosticados 68 pacientes con MM. El 78% (N=53) no llevaron mantenimiento por diversos motivos: 9 por progresión de enfermedad en la 1ª línea de tratamiento, 10 por comorbilidades, 10 por neuropatía secundaria, 1 negativa propia del paciente, 13 con smoldering MM y 10 están pendientes de reevaluar respuesta al finalizar tratamiento. El 22% (15 pacientes) fueron tratados con mantenimiento tras alcanzar respuesta después de la primera línea de tratamiento, 33% (5) mujeres y 66% (10) hombres, con una mediana de edad de 62 años al diagnóstico, (rango 40-70 años). De acuerdo a la escala ISS: 8 pacientes tenían un ISS-1, 2 pacientes ISS-2 y 5 pacientes ISS-3. Un 27% de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo al diagnóstico, en 1 paciente no se realizó estudio citogenético y el resto tenía citogenética de riesgo estándar.

**Resultados:** La mediana de edad al inicio de tratamiento fue de 61 años, (rango 40-78 años), y los esquemas de tratamiento administrados fueron: velcade-talidomida-dexametasona (VTD) 60% (N=9), velcade-dexametasona (VD) 13,3% (N=2), y velcade-melfalán-prednisona (VMP) 26,7% (N=4). En el 66,67% se realizó trasplante autólogo de sangre periférica (TASPE). La tasa de respuestas globales (OR) al tratamiento según los criterios EBMT fueron: 6,67% pacientes alcanzaron una respuesta parcial (RP), el 26,67% una muy buena respuesta parcial (MBRP), el 33,33% una respuesta completa (RC) y el 33,33% una respuesta completa estricta (RCe). 15 pacientes llevaron mantenimiento, 14 pacientes con talidomida con una mediana de tiempo de tratamiento de 10 meses (33,3% tuvieron neuropatía: 4 pacientes grados 1-2 y 1 paciente grado 3), y 1 paciente con lenalidomida. La mediana de tiempo de SLP actualmente es de 21 meses, (rango 5-48 meses). La mediana de tiempo de supervivencia global es de 38 meses (rango 10-92 meses). 80% de los pacientes continúan en seguimiento. 3 pacientes tuvieron una recaída clínica, 2 de ellos a los 21 y 36 meses y siguen actualmente en tratamiento de 2ª línea y 1 paciente con recaída a los 9 meses que falleció tras refractariedad a varias líneas de tratamiento.

**Conclusiones:** Los resultados de nuestra experiencia confirman que el uso de mantenimiento en 1ª línea es similar a lo publicado en los grandes grupos, con un perfil de toxicidad manejable, presentando neuropatía grave sólo 6,7 de los pacientes y con escaso abandono del tratamiento.

PB-002

### RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE RESCATE CON ESQUEMAS BASADOS EN CARFILZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA TRAS VARIAS LINEAS DE TRATAMIENTO

Aguinaga L.<sup>1</sup>, Casajus Navasa A.<sup>2</sup>, Campeny Najera A.<sup>1</sup>, Herrera Perez M.P.<sup>1</sup>, Najera Irazu M.J.<sup>1</sup>, Hermosilla Fernandez M.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología Hospital San Pedro Logroño, <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria Hospital San Pedro Logroño

**Introducción:** Todos asumimos que el mieloma múltiple (MM) sigue siendo una enfermedad incurable. El tratamiento de inducción (TI) persigue la mejor respuesta posible pre-TASPE y con ello prolongar el tiempo de supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

La mayoría de tratamientos están basados en IP, IMiDs y TASPE en candidatos a ello. Y tras la progresión o intolerancia a estos fármacos ¿Qué hacemos? Ahí entran los nuevos fármacos y entre ellos el carfilzomib

**Objetivos:** Evaluar la capacidad de rescate de carfilzomib combinado con diferentes fármacos en pacientes con varias líneas de tratamiento previas.

**Métodos:** Se analizan los datos de pacientes con MM que a lo largo del año 2015-2016 progresaron tras varias líneas de tratamiento. Se analizan variables demográficas, de diagnóstico, pronóstico y líneas previas de tratamiento, así como respuesta obtenida al tratamiento de rescate con carfilzomib combinado con otras drogas.

**Resultados:** Se han analizado 6 pacientes: 5 con MM y 1 con leucemia de células plasmáticas. 3 mujeres y 3 varones. Mediana de edad 62 años (54-73). A la progresión presentaban genética desfavorable 3 pacientes. Mediana de líneas de tratamiento previas 3 (2-5). 5 habían recibido TASPE previo. 3 recibieron carfilzomib-pomalidomida-dexametasona, 2 carfilzomib-lenalidomida-dexametasona y 1 carfilzomib-elotuzumab-dexametasona. Mediana de ciclos recibidos 7 (2-10). Se han obtenido 2 respuestas completas con enfermedad mínima residual positiva, 1 respuesta completa estricta, una muy buena respuesta parcial, un caso de progresión ósea y un caso de suspensión de tratamiento por toxicidad hematológica y sistémica. 3 pacientes han recibido intensificación con un 2º TASPE, 1 está en tratamiento de rescate con un nuevo fármaco y 1 a cargo de la Unidad de Cuidados Paliativos. En 4 casos hubo toxicidad hematológica grado 1 y en 1 caso de grado 4, extrahematológica (astenia) grado 1-2 en 2 casos y grado 4 en 1 caso.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia los esquemas de rescate basados en carfilzomib ofrecen buenos resultados de respuesta de la enfermedad. La tolerancia es óptima, no ha habido toxicidad neurológica *de novo* en ningún caso y no ha habido aumento de la previa. Sólo un paciente ingresó por neutropenia febril. Como punto débil de nuestras conclusiones es la pequeña muestra analizada.

PB-003

### DARATUMUMAB: EXPERIENCIA DE UN CENTRO CLÍNICO

Seabra P., Mesquita V., Gonçalves C., Xavier L., Coutinho J.

Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar do Porto

**Introducción:** En las últimas décadas se ha mejorado la supervivencia de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) con la introducción de tratamientos combinados que incluyen inmunomoduladores (IMiD), inhibidores del proteosoma (IP), corticoesteroides y, en los pacientes elegibles, el alo / auto -trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). En la mayoría de los casos el paciente es refractario o recidiva después de estas líneas terapéuticas. El Daratumumab es el primer anticuerpo monoclonal humano anti-CD38 recientemente aprobado para el tratamiento de MM en recaída o refractario (MMRR) a al menos 3 líneas terapéuticas anteriores.

**Métodos:** Revisión de 2 casos de MMRR elegidos en el programa de acceso precoz (PAP) para la realización de Daratumumab en monoterapia. Evaluación de la toxicidad infusional, efectos secundarios y respuesta al tratamiento basándose en criterios clínicos y analíticos.

**Resultados:** Caso 1: Mujer de 43 años, diagnóstico de MM IgG Lambda en 2005 (31 años). Primera línea tratamiento (2005): Idarubicina + Dexametasona x3, seguido de auto-trasplante. Primera recidiva (2007): Bortezomib + Dexametasona x4, seguido de alo-trasplante. Segunda recidiva (2012): Lenalidomida + Dexametasona x17, seguido de Talidomina en mantenimiento. Tercera recidiva (02/2017): Bortezomib + Dexametasona, sin respuesta. Se inició Daratumumab en julio de 2016. Reacción infusional con síntomas respiratorios ligeros sólo en la 1ª administración. Por infección respiratoria, necesidad de aumento del intervalo entre administraciones. Actualmente está haciendo administraciones mensuales, con buena tolerancia y con respuesta clínica y inmunológica (disminución de la proteína monoclonal). Caso 2: Mujer de 71 años, diagnóstico de MM de cadenas leves (CL) Kappa en 2012 (66 años). Tratada con Melfalan + Talidomida + Prednisolona x9, con respuesta parcial (enero a diciembre de 2012). Hizo Talidomida + Dexametasona de enero a julio de 2013, con necesidad de suspensión de Talidomida por neuropatía periférica. Vigilancia hasta 2015, con MM estable. Progresión en Noviembre de 2015, hizo Talidomida + Dexametasona + Ciclofosfamida x5, con RP. Nueva progresión en marzo de 2016, tratada con Bortezomib + Dexametasona x4, sin respuesta. Progresión con empeoramiento de la función renal y aumento de las CL, y fue elegida para iniciar Daratu-

mumab en noviembre de 2016. Reacción infusión transitoria con síntomas respiratorios moderados sólo en la 1ª administración. Actualmente bajo administraciones mensuales, con buena tolerancia y buena respuesta clínica e inmunológica (disminución de las CLL y normalización de la función renal).

**Conclusiones:** El tratamiento de estos pacientes con Daratumumab presentó buenas respuestas clínicas e inmunológicas, con un perfil de seguridad razonable. Los casos de reacción infusional documentados no tuvieron relevancia clínica significativa, siendo de fácil resolución sólo con la institución de las medidas preventivas. Sin embargo, son pacientes refractarios a varias líneas terapéuticas previas, pero han tenido una excelente respuesta hasta la actualidad.

#### PB-004

### TRATAMIENTO DEL FRACASO RENAL EN EL MIELOMA MÚLTIPLE CON EXCESO DE CADENAS LIGERAS CON HEMODIÁLISIS

Domínguez Velasco N., Duro Millán R., Herruzo Delgado B., Montero Benítez J., Rodríguez Fernández A.

UGC de Hematología Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** El fracaso renal agudo (FRA) en el mieloma múltiple (MM) se presenta hasta en el 20% de los casos y la supervivencia de estos pacientes depende de la recuperación de la función renal. La nefropatía por cilindros es la causa más frecuente de fracaso renal. Para facilitar la recuperación de la función renal es imprescindible la disminución rápida de los niveles en sangre de Cadenas Ligeras (CLL). Una medida coadyuvante al tratamiento del MM ha sido la reducción de las mismas. La eficacia de la eliminación de las CLL con hemodiálisis junto al tratamiento quimioterápico se asocia a mejoría, incluso, recuperación de la función renal.

**Objetivos:** Valorar el impacto de la hemodiálisis con eliminación de CLL en la recuperación de la función renal en pacientes con MM.

**Material y Método:** Análisis retrospectivo de 8 pacientes diagnosticados de MM y FRA con niveles circulantes de CLL > 500mg/dl, fueron tratados con dos tipos de hemodiálisis: Hemodiálisis online (HLO) y hemofiltración con regeneración del ultrafiltrado mediante adsorción de resina (HFR-SUPRA). Al mismo tiempo se inició tratamiento con quimioterapia estándar.

Tabla 1.

Paciente	Edad	Sexo	Dx	Situación Previa	Creatinina (mg/dl)	CLL (mg/dl)	GF	Tipo diálisis	Creatinina Final (mg/dl)	CLL final (mg/dl)	Respuesta
1	74	M	MM IgA-L	Diagnóstico	5,16	3208	VO	HDL-CL	3,2	91	SP
2	81	H	MM CLL-L	Diagnóstico	2,50	2933	VO	HFR-SUPRA	1,02	98,8	MSPR
3	75	M	MM CLL-L	Diagnóstico	4,36	3570	VO	HFR-SUPRA	1,50	54	En tiro
4	71	M	MM CLL-K	Diagnóstico	6,5	2488	VO	HDL-CL	2,11	30	SP
5	50	H	MM CLL-L	Diagnóstico	14,83	6106	VO	HFR-SUPRA	1,25	302,8	RC
6	62	H	MM CLL-L	Recaída	6,79	3718	VTD	HDL-CL	4,15	1400	Exitus
7	66	M	MM IgA-L	Recaída	1,70	2095	SP	HFR-SUPRA	1,00	166	Exitus
8	58	M	MM IgA-L	Recaída	6,17	6997	VTD	HFR-SUPRA	1,10	168	MSPR

**Resultados:** Analizamos a 8 pacientes con MM que han recibido tratamiento con diálisis para eliminación de CLL en nuestro centro entre abril 2014 y febrero de 2017. 3 pacientes fueron hombres y 5 mujeres. Con edades comprendidas entre los 50 a los 81 años. *Tabla 1.* En cuanto a los tipos de MM, 3 de ellos eran de cadena ligera Lambda, 2 de cadenas ligeras Kappa, 2 IgG kappa y uno IgA kappa. Cinco de los ocho pacientes presentaron FRA al diagnóstico y tres en la recaída. En cuanto al tipo de hemodiálisis, 3 de recibieron HLO y el resto HFR-SUPRA. En el momento de iniciar la diálisis presentaron una cifra de creatinina entre 2.5mg/dl a 14 mg/dl. Sólo en dos casos se realizaron biopsia renal, siendo compatible con nefropatía por cilindros. Una de las pacientes, a pesar de mejorar la función renal, siguió tratamiento con HFR-SUPRA para reducción de las CLL en sangre. En cuanto a las cifras de CLL al diagnóstico, iban desde 2095mg/dl a 6997mg/dl. La reducción de CLL >200mg/dl se consiguió en 5 de los 8 pacientes tratados. Los 3 pacientes que mantuvieron CLL altas son los pacientes que estaban en recaída. Las

cifras de creatinina finales quedaron por debajo de 2mg/dl en 4 pacientes, mientras que en los 4 restantes mejoró pero continuaron con insuficiencia renal. En referencia a los regímenes quimioterápicos usados, 4 fueron tratados con VD, 2 con VTD y uno con Bendamustina-prednisona.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, la hemodiálisis en los pacientes con MM y FRA es un tratamiento coadyuvante eficaz. Sin embargo, en nuestra pequeña serie, no conseguimos mejorar la función renal en pacientes en recaída. La rápida disminución de las CLL, gracias a la hemodiálisis y al tratamiento quimioterápico, favorecen la recuperación de la función renal.

#### PB-005

### GAMMAPATÍA MONOCLONAL DENTRO DE UNA ENTIDAD POCO COMÚN Y DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO: SÍNDROME DE SCHNITZLER

Morente Constantín E., Mesa Simón B., Garrido Collado M.d.P., Ríos Tamayo R., Rivera Ginés A.B., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

**Introducción:** El síndrome de Schnitzler es una entidad clínica poco frecuente descrita por primera vez en 1.972. Comparte características con los denominados síndromes autoinflamatorios y es más frecuente en varones entre los 40 y los 50 años. Es una enfermedad de etiopatogenia desconocida en la cual se ha involucrado una alteración de la estabilidad de la Interleucina 1. Los síntomas que se pueden presentar son artralgias, fiebre intermitente y urticaria. También pueden aparecer adenopatías y un componente monoclonal IgM. En la mayoría de los casos la enfermedad tiene un curso crónico y benigno, si bien los pacientes que la padecen presentan un riesgo de un 15% de evolucionar a un síndrome linfoproliferativo.

**Objetivos:** Revisar una entidad poco frecuente en la práctica clínica y de difícil diagnóstico a través de un caso diagnosticado en nuestro servicio.

**Métodos:** Varón de 47 años con antecedentes personales de trastorno bipolar y vasculitis y con antecedentes familiares de madre afectada por artritis reumatoide y padre fallecido posiblemente por un linfoma que es derivado al servicio de Hematología por sospecha de gammapatía IgM Kappa. Clínicamente el paciente se encontraba asintomático salvo por un ligero prurito y la exploración no arrojó nada patológico. Se optó por solicitar un PET, una analítica completa y una PAMO y volver a revisar al paciente.

**Resultados:** El PET informó de la presencia de múltiples focos hipermetabólicos en relación a adenopatías axilares, iliaca externa derecha e inguinales, con aumento de captación difuso en médula ósea. La PAMO reflejó un 14% de linfocitos con presencia de linfoplasmocitos. En la analítica se evidenció una probable coagulopatía por déficit de factores que podría estar en relación a una infiltración hepática. Con la presunción diagnóstica de Gammapatía Monoclonal IgM Kappa (pobable Waldenström) se decidió realizar una biopsia ganglionar. La biopsia ganglionar mostró una hiperplasia folicular y plasmocitosis polipática, con policlonalidad en el estudio de genes IgH/K/L. Se concluyó que el paciente estaba afecto de una Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto IgM Kappa en el contexto de un Síndrome de Schnitzler.

**Conclusiones:** Se descartó, por tanto, la presencia de la una macroglobulinemia de Waldenström. No obstante, el Síndrome de Schnitzler presenta, como todas las Gammapatías Monoclonales de Significado Incierto, un riesgo de progresión a linfoma, mieloma IgM o macroglobulinemia de Waldenström. Se trata de una entidad muy poco diagnosticada, debido a su rareza y complejidad.

#### PB-006

### APLICACIÓN DE UN ALGORITMO PARA EL CRIBADO DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL EN EL FALLO RENAL AGUDO NO FILIADO

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Ríos Tamayo R.<sup>1</sup>, Blázquez Ortiz A.<sup>1</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** El "International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group" ha establecido un algoritmo que incorpora el proteionograma (SPE) y cadenas ligeras libres (CLL) en suero (Hutchison et al, Nav. Rev. Nephrol 2011;8:43-51) para el cribado de patología monoclonal

en insuficiencia renal aguda (IRA) de origen desconocido o no justificada. En los pacientes con IRA, la cuantificación de las CLL nos permite una rápida identificación de una CLL clonal como muy probable responsable del fallo renal. Con una concentración clonal nefrotóxica de CLL >500 mg/L hay que valorar una posible patología intersticial tubular por CLL (nefropatía por cilindros) siendo necesario el estudio por el hematólogo para descartar un posible mieloma múltiple además de iniciar tratamiento específico para reducir los niveles de CLL. Con una concentración clonal de CLL <500 mg/L hay que valorar gammapatía monoclonal alternativa de CLL (amiloidosis, enfermedad de depósito de cadenas ligeras, etc.) incluyendo el estudio de biopsia renal. Ante un resultado negativo del protocolo hay que valorar causa de IRA no monoclonal. El objetivo del estudio es mostrar la utilidad de este algoritmo en el estudio de IRA de origen desconocido.

**Material y Métodos:** presentamos tres pacientes que acuden a urgencias y se les detecta una IRA de origen desconocido. La SPE se realizó en el sistema CAPILLARYS 2™ (Sebia) y las CLL fueron cuantificadas por el ensayo Freelite™ en un analizador SPA PLUS (The Binding Site).

**Resultados:** *Caso 1 (Mujer, 74 años)* Contexto clínico: edema, fibrilación auricular crónica, disnea de esfuerzo, proteinuria, IRA no filiada. SPE normal con ausencia de pico monoclonal. CLL: kappa libre =17,7mg/L, lambda libre =180mg/L, ratio=0,09. Resultado del algoritmo: Algoritmo positivo con CLL <500mg/L. Estudios posteriores: biopsia renal positiva para material amiloide, 3% células plasmáticas en médula ósea, ausencia de lesiones óseas en PET/TAC. Diagnóstico clínico: Amiloidosis Primaria. *Caso 2 (Mujer, 75 años)*. Contexto clínico: dolor lumbar intenso, anemia, IRA sin origen conocido. SPE: presencia de un pico monoclonal lambda libre de 0,2 g/dL. CLL: kappa libre =22,4mg/L, lambda libre =3510mg/L, ratio =0,01. Resultado del algoritmo: Algoritmo positivo con CLL >500mg/L. Estudios posteriores: 19% de células plasmáticas en médula ósea, inmunosupresión de las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM, lesiones óseas en PET/TAC. Diagnóstico clínico: Mieloma Múltiple de cadenas ligeras lambda en estadio 3. *Caso 3 (Hombre, 58 años)*. Contexto clínico: dolor generalizado, disnea, IRA sin filiar, proteinuria. SPE: negativo. CLL: kappa libre =81.5mg/L, lambda libre =82.3mg/L, ratio =0.99. Resultado del algoritmo: Algoritmo negativo con ausencia de CLL clonal. Valorar causa de IRA no monoclonal. Estudios posteriores: IgA =793mg/dL, ANCAS negativos, biopsia renal con depósitos de IgA. Diagnóstico clínico: Nefropatía por IgA.

**Conclusiones:** Las CLL nefrotóxicas pueden causar daños progresivos e irreversibles en el riñón por lo que en los pacientes con IRA no justificada hay que valorar la posibilidad de un riñón de mieloma u otra patología clonal de CLL. Es fundamental el diagnóstico precoz para aumentar las posibilidades de recuperación de la función renal. Los tres casos expuestos confirman que la aplicación de este algoritmo es fundamental para detectar dichas patologías.

## PB-007

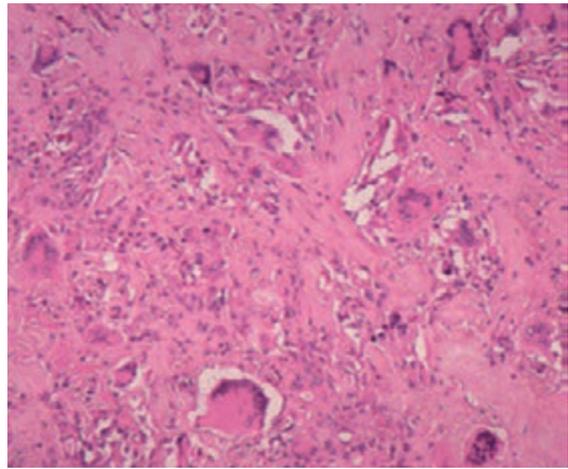
### RELEVANCIA CLÍNICA DE XANTOGRANULOMA NECROBIOTICO, MGUS E HIPERTENSIÓN PULMONAR: EL DESAFÍO DIAGNÓSTICO DE LAS HISTIOCITOSIS

Fernandez Leyva H.

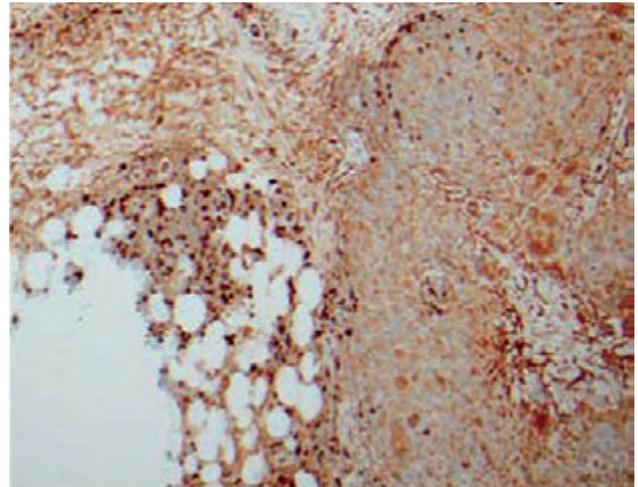
Winchester Hospital

Estudio descriptivo y retrospectivo de los hallazgos y las características clínicas de 5 pacientes con xantogranuloma necrobiótico (NXG), gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) e hipertensión pulmonar (PHT) en el intervalo comprendido entre los años 2006 a 2016 y su posterior evolución de la enfermedad, incluyendo respuesta al tratamiento. La edad mediana al diagnóstico fue de 49 años (rango, 29-66 años). La mayoría de los pacientes tenían una discrasia de células plasmáticas consistente en gammapatía monoclonal de significado indeterminado, predominando el isotipo IgG. El sitio más común de la afectación cutánea de NXG fue periorbitario (61%). Los tratamientos fueron heterogéneos e incluyeron escisión, inyección intralesional, radioterapia y quimioterapia sistémica. El período medio de seguimiento fue de 42 meses (rango, 8 a 134 meses). La mediana de supervivencia global supera el 90% y un paciente presentó progresión (smoldering) a mieloma múltiple en una mediana de 17 meses, demostrando que aunque el curso clínico es generalmente indolente, existe un riesgo intrínseco de transformación hacia formas más agresivas de la enfermedad. En todos los pacientes se realizó cateterismo cardíaco derecho demostrándose presiones pulmonares elevadas, gradientes transpulmonares y resistencia vascular pulmonar. De manera anecdótica la respuesta en

cuatro pacientes a la terapéutica con lenalidomide en conjunto con terapia vasodilatadora pulmonar, evidenció mejoría en los síntomas cardiopulmonares. Se necesitan estudios adicionales para definir la prevalencia, el pronóstico y la patogénesis de la Hipertensión pulmonar y la respuesta a agentes inmunomoduladores en esta compleja entidad.



**Figura 1.** Bandlike pattern of granulomatous inflammation, atypical and multinucleated giant cell over the background with geographic areas of mononucleated cells and histiocytes. (H&E x 200).



**Figura 2.** Inmunohistochemistry staining for lambda light chain restriction (magnification x 100).



**Figura 3.** Skin manifestations. large indurated plaques on the trunks and back.

**PB-008**

**LA SOMBRA DEL VIENTO: PLASMOCITOMAS Y REFELEXIONES**

Fernandez Leyva H.

Winchester Hospital, UK

El plasmocitoma solitario (SP) y el riesgo de progresión al mieloma múltiple sintomático (MM) son elementos destacados en la progresión de la enfermedad y probablemente importantes para el resultado de la supervivencia global. Alrededor del 5% de los pacientes con discrasia de células plasmáticas se presentan con un plasmocitoma óseo solitario (SP) o, menos comúnmente, como un plasmocitoma extramedular (EMP) de células plasmáticas monoclonales. Se realizó un estudio observacional y descriptivo diseñado para documentar los casos de enfermedad extramedular en un periodo comprendido entre 2010 a 2016. En este estudio se informa sobre la incidencia y la supervivencia de pacientes con diagnóstico de SP, y la progresión a MM en dicho cohorte.

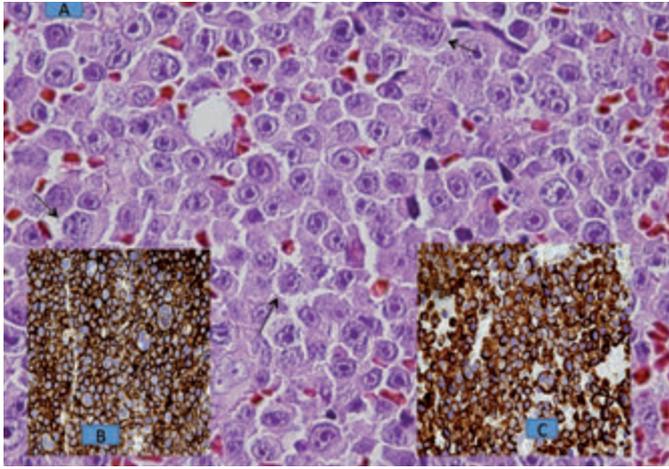


Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.

El universo poblacional estuvo constituido por 24 pacientes: se presentan las características clínicas, el manejo y el resultado de dichos pacientes con plasmocitoma solitario, que constituyeron el 5.2% de los pacientes con discrasias plasmáticas tratadas durante un período de 6 años (NHS Foundation Trusts). La edad media fue de 60 años. 20 presentaron diagnóstico de SBP y cuatro EMP. El 85% de los pacientes recibieron radioterapia con o sin quimioterapia. La supervivencia libre de eventos a cinco años (EFS) y la supervivencia global (OS) fueron de 45,9% y 91%, respectivamente mientras que la mediana EFS y OS fueron 38 y 79 meses, respectivamente (resultado preliminar de la OS). Las tasas de supervivencia a cinco años en los pacientes que desarrollaron MM y los que no lo hicieron fueron del 81% y el 100%, respectivamente. El tiempo mediano de progresión al mieloma fue de 19.5 meses. El plasmocitoma extramedular es una neoplasia de células plasmáticas poco común que puede progresar a MM, por lo que es de suma importancia, además de tratar la misma realizar un estudio integral del paciente y además dar seguimiento a largo plazo para detectar cualquier recidiva de la lesión o presencia de enfermedad sistémica.

**PB-009**

**EVALUACIÓN DE LA REMISIÓN EN EL MIELOMA. ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA VS BIOPSIA**

Martin Clavero E.<sup>1</sup>, Anguel Martínez M.<sup>1</sup>, Alonso J.M.<sup>2</sup>, Blanchard M.J.<sup>3</sup>, Lahuerta J.J.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Doce de Octubre, <sup>2</sup>Fundación Jiménez Díaz, <sup>3</sup>Hospital Ramón y Cajal

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por una expansión de células plasmáticas (CP) clonales en médula ósea (MO) que producen una inmunoglobulina alterada, detectada en la electroforesis e inmunofijación (IF). El diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento, se basa en la detección de CP patológicas en MO y la paraproteína en sangre y/o orina. La remisión completa (RC) exige obtener IF negativa y <5%CP en MO. La RC estricta añade un ratio de cadenas ligeras libres en suero (CLS) normal y ausencia de clonalidad estudiada por inmunohistoquímica (IHQ) en la biopsia de MO o por citometría de flujo (CMF) en el aspirado de MO.

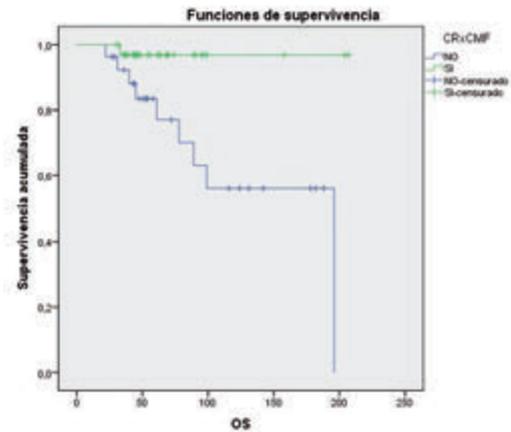


Figura 1.

**Objetivos:** Analizar la correlación entre la CMF, la IHQ y la citología en la estimación de la plasmocitosis medular en pacientes con IF negativa. Comparar la capacidad de detectar clonalidad entre la IHQ y la CMF en estos. Analizar la capacidad para detectar clonalidad del estudio de CLS en pacientes con IF negativa. Establecer un valor pronóstico relacionado con la capacidad de detectar clonalidad de cada una de las técnicas.

**Resultados:** En la estimación de la plasmocitosis medular, la IHQ mostró los mayores valores de infiltración (media 3,97% vs 2,76% citología y 0,448% CMF). Únicamente observamos una baja correlación entre citología y CMF (Coeficiente =0,568). La citología y la IHQ mostraron una baja concordancia en clasificar a los pacientes en RC (Kappa =0,268). En la detección de clonalidad, no observamos concordancia entre IHQ y CMF. La supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) fue mayor en pacientes en RC (por citología, medias de 101 vs 124 meses, p=0,2; por IHQ 89 vs 114 meses, p=0.6 para SLP y 102 vs 164 m para SG, p=0,8), en pacientes sin CP clonales (por CMF: 92 vs 131 meses

para SLP,  $p=0.04$  y 136 vs 197 meses para SG,  $p=0.02$ ; por IHQ: 78 vs 121 meses,  $p=0.6$ , 156 vs 160 meses,  $p=0.8$ , y en pacientes con  $<5\%$  CP clonales por citología y CMF (100 vs 139 para SLP,  $p=0.02$ ). Presentaron una SLP mayor los pacientes con enfermedad residual baja ( $EMR \leq 0,01\%$ ) (78 vs 106 meses,  $p=0,02$ ), y aquellos en los que sólo la CMF detectó enfermedad (81 vs 84 meses,  $p=0.02$ ). La SLP y SG de pacientes con ratio de CLS normal y alterado fue similar (118 vs 124 meses,  $p=0,5$ ).

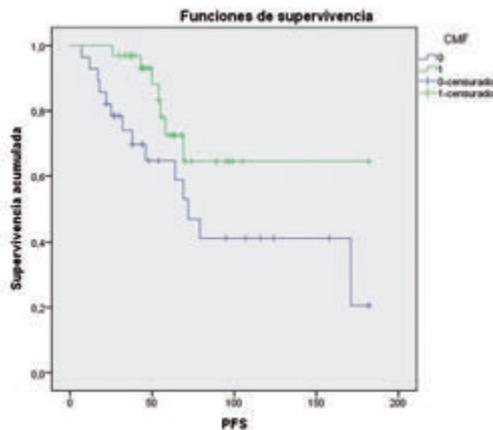


Figura 2.

**Conclusiones:** La cuantificación de CP por IHQ es mayor que la estimada por citología o CMF. En la evaluación de la respuesta al tratamiento, la CMF de baja resolución es más sensible que la IHQ en detectar persistencia de enfermedad. La RC estricta debería ser redefinida en enfermos con infiltración  $>5\%$ , añadiendo la ausencia de clonalidad mediante CMF/IHQ. La BMO no es necesaria en la evaluación de la respuesta al tratamiento del MM. El estudio de CLS en pacientes con IF negativa no identifica pacientes con mayor riesgo de progresión.

**PB-010**

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN LA PROVINCIA DE ALMERÍA, CON ENFOQUE ESPECIAL EN LOS PLAGUICIDAS. RESULTADOS PROVISIONALES TRAS EL ANÁLISIS DE LOS PRIMEROS 25 PACIENTES**

Orozco Colon R.E.<sup>1</sup>, Garcia Cañadas M.C.<sup>1</sup>, Gomez Nuñez M.R.<sup>1</sup>, Gracia Escudero M.<sup>2</sup>, Clavero Farré C.<sup>1</sup>, Perez Gonzalez N.F.<sup>1</sup>, Calle Gordo M.V.<sup>1</sup>, Mellado Gazquez A.<sup>1</sup>, Giménez Garrido F.<sup>1</sup>, García Pérez M.J.<sup>1</sup>, Torres González N.<sup>1</sup>, Novas Castellano N.<sup>3</sup>, Gonzalez Revuelta E.<sup>4</sup>, Gracia Escudero A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología. Cht. Almería, <sup>2</sup>Cats. Almería, <sup>3</sup>Departamento Ingeniería. Universidad De Almería, <sup>4</sup>Informática. Cht. Almería

**Introducción:** A Instancias del Registro Provincial del Cáncer (RPC) y de la Universidad de Almería (UAL), se nos ha instado a conocer la epidemiología este tipo de neoplasia en la Provincia. Dado que es un objetivo relevante para nuestro equipo y el hecho de que la UGC de Hematología Intercentros trata todos los Mieloma de la Provincia, nos ha parecido un objetivo realizable e interesante, dado que, al menos teóricamente podría existir una relación entre el uso de plaguicidas en la agricultura y la aparición de ciertos tumores como las gammapatías monoclonales malignas.

**Objetivos:** Conocer el grado de asociación entre la exposición crónica a determinados factores, especialmente a plaguicidas, y la incidencia de mieloma múltiple en nuestra provincia. Recabar información sobre la distribución de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en los tres distritos Sanitarios de Almería, con características socioculturales y económicas diferentes. Analizar los hábitos tóxicos de la población de estudio. **Pacientes:** Hasta momento hemos recabado información de 97 diagnósticos desde el periodo 2011-2015, es decir 5 años, en el ámbito de la Hematología (toda la provincia). Aunque los están pendientes datos son provisionales, sobre una población de 760.000 habitantes, tendríamos una incidencia anual de unos 25 pacientes y año (en la parte baja de las series publicadas). Comentaremos dos de las variables que estamos midiendo, el habito tabáquico y la asociación a plaguicidas

**Métodos:** Se han ido localizando los pacientes diagnosticados de Mieloma, revisando todos los pacientes diagnósticos, tanto por historias clí-

nicas como por informes de Médula ósea realizadas en la provincia. Mediante el mencionado procedimiento hemos recabado 97 pacientes con diagnóstico clínico o medular de Mieloma Múltiple. Posteriormente, hemos analizado en detalle hasta el momento 25 de estos 95 pacientes, variable por variable, mediante la prueba estadística cualitativa de la Chi cuadrado.

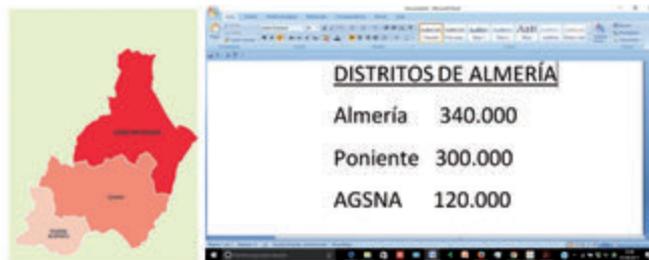


Figura 1. Distribución por Distritos. Geografía, Población y Diagnósticos en los 25 pacientes ya revisados.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con mieloma múltiple en función del distrito sanitario.

	Frecuencia	Porcentaje
Poniente	8	32%
Almería	15	56%
Levante	3	12%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

**Conclusiones:** Entre las distintas variables analizadas, hasta el momento no hemos encontrado ninguna diferencia claramente significativa con su asociación a Mieloma Múltiple, tampoco el habito tabáquico. Solo el Área Sanitaria Norte de Almería (AGSNA) tendría una menor incidencia de mieloma, en los resultados, de los datos todavía provisionales, revisados. Como se observa en la Tabla 1, la Zona Norte de Almería, agrícolamente menos asociada a invernaderos y a plaguicidas, que supone un 16% de la población presenta un 12% de la incidencia de Mieloma Múltiple. Aunque la incidencia es menor, los datos todavía pequeños, no permiten confirmar, ni descartar la hipótesis. Por lo mismo, consideramos imprescindible proseguir el estudio hasta completarlo para poder confirmar, o en su caso descartar, esta hipótesis a nuestro juicio interesante.

## Banco de Sangre y Práctica Transfusional

### PB-011

#### EFICACIA DE FERROTHERAPIA INTRAVENOSA EN PACIENTES SOMETIDOS A AUTOTRANSFUSIÓN EN CIRUGÍA DE ESCOLIOSIS Y NECESIDADES TRANSFUSIONALES ASOCIADAS AL PROCESO EXPERIENCIA DE UN CENTRO HOSPITALARIO

Rivera Ginés A.B., Nuñez García A., Rivas Luque M., García Ruiz A., Hernández Vidaña A., García Bautista J., López Berrio A., Jurado Chacón M.

Complejo Hospitalario de Granada

**Introducción:** En cirugías programadas y con el objetivo de evitar enfermedades infecciosas, aunque este riesgo ha disminuido de forma importante en los últimos años, el procedimiento de la autotransfusión consiste en utilizar la propia sangre del paciente previa preparación precisando ferrotterapia, entre otros, para su posterior transfusión. Existen tres modalidades de autotransfusión: mediante autodonación, siendo el paciente su propio donante y reservándose su sangre para suposterior transfusión, recuperación perioperatoria de la sangre del paciente que se pierde con motivo de la cirugía, y hemodilución, actualmente en desuso.

**Material y Métodos:** En este estudio se compara la recuperación de cifras de hemoglobina pre y post cirugía, utilizándose diferentes tipos de hierro intravenoso, fundamentalmente hierro Sacarosa y Carboximaltosa de hierro, así como las necesidades transfusionales de productos provenientes de autodonación post y durante la cirugía de escoliosis.

**Resultados:** De los 18 pacientes en programa de autotransfusión por cirugía de escoliosis, 8 de ellos recibieron Hierro Sacarosa y Epoetina alfa de dos a tres dosis en total durante el proceso y postdonación de sangre con hemoglobina media previa a cirugía y tras donación de 13.1g/dl, siendo la hemoglobina media postquirúrgica de 9.6 g/dl con transfusión media de dos concentrados de hematíes y 150ml de sangre de hemorecuperador. Los 10 pacientes restantes recibieron durante el proceso de autodonación Carboximaltosa de hierro y Epoetina alfa una dosis semanal durante dos semanas con cifras de hemoglobina media previa a la cirugía de 13.4g/dl, postcirugía de 10.3g/dl y necesidades medias de transfusión de un concentrado de hematíes y 350ml de sangre del hemorecuperador. No obstante la media de las cifras de hemoglobina durante la semana posterior a la cirugía fue de 9.3g/dl, por lo que precisaron suplementos de hierro al mes posterior a la misma. Todos los pacientes fueron tratados con suplementos de ácido fólico y vitamina B12 durante el proceso de autodonación.

**Tabla 1. Comparación entre los principales compuestos de hierro intravenoso utilizados en la preparación de cirugías de escoliosis y procedimiento de autodonación.**

	N pacientes	Hb pre cirugía	Hb post cirugía	N concentrados hematíes tras cirugía	Transfusión sangre hemorecuperador
Hierro Sacarosa	8	13.1 g/dl	9.6 g/dl	2	150 ml
Hierro Carboximaltosa	10	13.4 g/dl	10.3 g/dl	1	350 ml

**Conclusiones:** La administración de Carboximaltosa de hierro en pacientes sometidos a procedimientos de autodonación en cirugía de escoliosis, junto con Epoetina alfa y suplementos de ácido fólico y vitamina B12, mejora significativamente las cifras de hemoglobina pre y postquirúrgicas con menores necesidades transfusionales de los componentes predonados, evitando así el riesgo de sobrecarga de volumen e hipertensión arterial. Los suplementos de hierro oral se aconsejan durante el mes posterior a la cirugía.

### PB-012

#### SEGUIMIENTO DE ANALISIS ESTADISTICO DEL HOSPITAL SANTA ANA MOTRIL AÑO 2016

Clavero Sanchez M.E., Moatassim De La Torre Y., Alba Sosa A.

Hospital Santa Ana

**Introducción:** La finalidad de la transfusión de hematíes es la de aumentar la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos. Están indicadas en el tratamiento de aquellas situaciones donde exista un déficit en esta

capacidad, debido a anemia aguda o crónica, que causa un problema clínicamente importante y siempre que no haya una alternativa más inocua o no se pueda esperar a que haga efecto. Los criterios transfusionales para concentrados de hematíes (CH) se definen claramente en diferentes guías, para nosotros la más cercana es la publicada por la SETS.

**Objetivos:** Se plantea un estudio descriptivo de una serie de casos retrospectivo, en el que se recoge la actividad transfusional del banco de sangre de un hospital comarcal realizada durante el año 2016.

**Métodos:** Se analizan los datos obtenidos con el software de analítica predictiva SPSS atendiendo a 3 variables: niveles de hemoglobina, plan de uso y unidades transfusionales.

**Resultados:** Durante el año 2016 en el banco de sangre de nuestro hospital se recibieron 853 peticiones de pruebas cruzadas transfundiéndose un total de 1890 CH. Dividimos las peticiones en 4 grupos según los valores de Hb, sobre estos datos realizamos un subanálisis para valorar por servicios de transfusión y según el plan de uso de los hemoderivados. El plan de uso se recoge en nuestra petición de transfusión existiendo 4 opciones: cirugía programada (en la petición se detalla fecha y nunca podrá ser superior a 72h tras la extracción), cruzar y reservar (se cruzan las bolsas y quedan reservadas en banco de sangre durante 72h), en el día y urgente para aquellas situaciones en las que la clínica del paciente es urgente y precisa transfusión con pruebas cruzadas en menos de 1h. A parte de estas situaciones está la transfusión urgente sin pruebas cruzadas. Las unidades transfusionales se reúnen en 4 grupos: quirúrgicas, médicas, servicio de urgencias, UCI y los pacientes oncohematológicos.

**Conclusiones:** En términos generales las transfusiones en nuestro centro se realizan atendiendo a los criterios transfusionales que se describen en la guía de la SETS. Esto lo siguen confirmando los datos: el 80% de las transfusiones se realizan con hemoglobinas entre 7.1-8 g/dl y el 20% con Hb >9g/dl. Los pacientes oncohematológicos se transfunden en su mayoría con hemoglobinas entre 7-9g/dl. La mayoría de las transfusiones con un 83% de los casos se realizan en el día. La mayoría de las transfusiones practicadas con Hb >9g/dl se realizan en los diferentes servicios de cirugía, además atendiendo a los planes de uso de cirugía programada y cruzar y reservar. Al analizar estas peticiones la justificación que hemos encontrado es que estas son entregadas en la consulta de preanestesia para luego hacer la extracción de la muestra de sangre el día antes de la cirugía. Es durante o tras la cirugía cuando se ordena dicha transfusión que obedece a criterios clínicos (sangrado quirúrgico, evolución clínica del paciente...) o criterios analíticos que no quedan reflejados en la petición del banco de sangre.

### PB-013

#### ESTUDIO SOBRE EL USO DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Fdez Delgado M.<sup>1</sup>, Serrano L.<sup>1</sup>, García Boyero R.<sup>1</sup>, Linares M.<sup>2</sup>D.<sup>1</sup>, Mas M.<sup>1</sup>, Gimeno M.T.<sup>1</sup>, Carrascosa P.<sup>1</sup>, Pérez L.<sup>2</sup>, Badenes M.<sup>1</sup>, García I.<sup>1</sup>, Gascón A.<sup>1</sup>, Clavel M.<sup>1</sup>J.<sup>1</sup>, Cañigral C.<sup>1</sup>, Lancharro A.<sup>1</sup>, Cañigral G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Castellón, <sup>2</sup>Universidad Jaime I

**Objetivos:** La transfusión de concentrados de hematíes (CH) es un acto médico hospitalario que utiliza recursos limitados. Un uso racional y protocolizado de la transfusión de CH es fundamental para evitar un gasto innecesario de este recurso limitado. El objetivo de nuestro trabajo fue tener un conocimiento global de la transfusión de hematíes en un hospital terciario como el nuestro para intentar aproximar tendencias transfusionales, origen y tipo de las transfusiones y así poder tener más criterio a la hora de mejorar el uso racional de este preciado recurso en nuestro entorno.

**Métodos:** Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo efectuado en el área de Medicina Transfusional del Hospital General Universitario de Castellón, hospital terciario de unas 600 camas. El período de estudio fue de 6 meses, entre julio y diciembre de 2016. La fuente de información es la hoja de petición transfusional y sus datos son introducidos en la base de datos BLUE Blood Unit Expert 5.2<sup>®</sup> de Grifols. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, grupo sanguíneo del paciente, servicio que realizó la solicitud, cifra de hemoglobina (Hb), grupo sanguíneo del CH transfundido y código de urgencia (extrema urgencia, urgente, en el día). El estudio estadístico consistió en un análisis descriptivo que calcula medias y desviaciones estándar, porcentajes y frecuencias mediante el programa Microsoft Excel 2013.

**Resultados:** En el periodo de estudio se transfundieron 3725 CH a un total de 898 pacientes, de los cuales 453 (50,4%) eran varones 445

(49,6%) mujeres. La edad media de los pacientes transfundidos fue  $68,5 \pm 19,7$ . El grupo sanguíneo más transfundido fue A+ con 1359 CH (36,48%) seguido de O+ con 1268 CH. Respecto al resto de grupos transfundidos la distribución fue, 401 O- (10,77%), 306 A- (8,21%), 190 B+ (5,1%), 86 AB+ (2,3%), 65 B- (1,7%) y 50 AB- (1,34%). En cuanto al código de urgencia: 18 CH (0,48%) se solicitaron como extrema urgencia, 1326 (35,6%) urgentes en una hora y 2358 (63,3%) se solicitaron en el día. Los servicios más transfusores fueron Hematología y Hemoterapia (21,23%), Cirugía y Anestesia (14,68%), Urgencias (13,69%) y UCI (8,51%). Analizamos también la cifra de Hb con la que se solicitaba la transfusión, siendo el nivel medio de Hb  $7,7 \pm 0,95$  g/dL. El intervalo de Hb con el que más transfusiones se realizaron fue entre 7-7,9 g/dL con 1234 CH (33,12%) seguido de 8-9 g/dL CH (32,9%).

Tabla 1.

SERVICIO	NÚMERO DE UNIDADES	PORCENTAJE (%)
HEMATOLOGÍA	791	21,23
ANESTESIA Y CIRUGÍA	547	14,68
URGENCIAS	510	13,69
UCI	317	8,51
TRAUMATOLOGÍA	282	7,57
DIALISIS	256	6,87
DIGESTIVO	237	6,36
MEDICINA INTERNA	193	5,18
HOSP. DOMICILIARIA	114	3,06
UROLOGÍA	95	2,55
GINECOLOGÍA-TOCO	67	1,80
EN BLANCO	51	1,36
CARDIOLOGÍA	50	1,34

Tabla 2.

SERVICIO	Hb 8-8,99g/dL	Hb 7 g/dL	Hb 6 g/dL	SIN COMPLETAR
HEMATOLOGÍA	45,51%	26,8%	6,44%	11,75%
ANESTESIA Y CIRUGÍA	32,8%	18,26%	4,25%	35,28%
URGENCIAS	18,8%	33,13%	22,54%	10,6%
UCI	7,57%	50,79%	25,87%	11,04%
TRAUMATOLOGIA	48,58%	35,10%	4,96%	3,55%
DIALISIS	56,25%	32,42%	3,51%	6,64%
DIGESTIVO	26,58%	43,88%	16,87%	3,37%
INTERNA	19,68%	53,88%	12,95%	4,14%
DOMICILIARIA	40,35%	28,07%	9,65%	12,28%

**Conclusiones:** Este análisis, con las limitaciones de un estudio retrospectivo y que no considera variables claves como el diagnóstico o la condición de la mayoría de las transfusiones, nos da una información global de la forma de transfundir en nuestro Centro. Nos ha permitido conocer datos (distribución de grupos sanguíneos, grado de urgencia, escrutinios) que nos ayudará a planificaciones futuras. Se observó una correcta práctica transfusional de hematíes en nuestro hospital en relación a las indicaciones estándares. El análisis de la información obtenida de la petición transfusional y el uso de las bases de datos específicas colaboran en la planificación del uso racional de hematíes en nuestro centro.

#### PB-014

##### CAMBIOS EN EL GRUPO HEMÁTICO Y SÉRICO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON INCOMPATIBILIDAD ABO MAYOR

Santiago Balsera M., Solves P., Villalba Valenzuela A., Freiría Alberte C., Gómez Seguí I., Carpio N., Sanz M.Á.

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

**Introducción:** Los pacientes sometidos a trasplante alogénico de proge-

nitores hematopoyéticos (TPH) con incompatibilidad ABO mayor presentan más riesgo de complicaciones inmunohematológicas. Existe poca información en la literatura sobre la evolución del grupo hemático y sérico en este tipo de pacientes.

**Métodos:** Analizamos el grupo hemático, sérico y el título de isohemaglutininas (IH) en 35 pacientes trasplantados con incompatibilidad ABO mayor, y lo comparamos con el título de IH en 16 controles sanos. El estudio se realizó durante el periodo de octubre de 2016 a febrero de 2017. La fuente de progenitores fue cordón umbilical (TSCU) en 10 pacientes, y sangre periférica (TSP) en 25. El grupo hemático y sérico se determinó en tarjetas Grifols. El título de anticuerpos IgM se determinó en tarjetas de gel neutras.

**Resultados:** La mediana de días post-trasplante fue de 1375 (rango de 66-5629). Todos los pacientes, excepto 4, adquirieron el grupo hemático del donante. Un paciente de grupo A, cuyo donante era B, presenta en la actualidad grupo AB en el día +1049 post-trasplante. Presenta quimerismo medular completo y remisión de su enfermedad. Dos pacientes con grupo O y otro con grupo B, cuyos donantes eran A, A y AB respectivamente, presentaron grupo O. Todos habían sido transfundidos con hematíes O en los 15 días anteriores y tenían quimerismo medular completo. Una paciente con grupo O y donante B presentó grupo O. Esta paciente se encuentra actualmente en recaída de su enfermedad de base. De los 35 pacientes analizados, 20 presentaron IH antiB, con una mediana del título de 4. La mediana de IH del grupo control fue 32. Ocho pacientes presentaron IH antiA, con una mediana del título de 4. La mediana de IH del grupo control fue 64. De los 11 TSCU, 8 (73%) generaron IH. De los 25 TSP, 20 (81%) generaron IH. En 8 pacientes, no se detectaron IH. En 3 de ellos, los receptores y sus donantes tenían grupo A y B o viceversa. Tres tuvieron un donante con grupo AB. En otros 2, los receptores tenían grupo O y sus donantes A. Uno de estos casos se encontraba en remisión tras 12 años de un TSCU. El otro paciente se encontraba en recaída de su enfermedad con tratamiento quimioterápico activo. En dos pacientes, se advirtió persistencia de IH del receptor. Uno de ellos, con grupo O y donante A, generó IH IgM antiA con título 4 hasta 230 días post-trasplante. Este paciente cursó con aplasia pura de serie roja y dependencia transfusional. Otro paciente con grupo B y donante AB presentó IH IgM antiA con título 2 hasta 386 días post-trasplante. También cursó con eritroblastopenia y dependencia transfusional. Ambos presentaban quimerismo medular completo.

**Conclusiones:** Tanto los TSCU como los TSP produjeron en su mayoría isoaglutininas del donante, en general con títulos inferiores a los de los controles sanos. Hay una tolerancia del injerto hacia los antígenos del receptor, lo que explica la falta de generación de isoaglutininas en algunos casos.

#### PB-015

##### ANÁLISIS DE LOS "CASO INCIDENTES" DETECTADOS MEDIANTE EL SISTEMA DE HEMOVIGILANCIA EN EL AÑO 2016 EN UN HOSPITAL DE NIVEL 2

Campo Palacio H.J., Correa Alonso M.A., Ordoñez Vahi S.

Hospital Jerez de la Frontera

**Introducción:** La hemovigilancia (HV) es el procedimiento consistente en la detección, recogida y análisis de la información, sobre los efectos adversos e inesperados de la transfusión sanguínea. El sistema de HV en Andalucía, entró en funcionamiento en Agosto del 2003 y comenzó a recoger datos a partir de Octubre del mismo año.

**Objetivos:** Analizar los "casi incidentes" detectados en el año 2016 en nuestro hospital.

**Material y Métodos:** Nuestro protocolo de HV establece que cualquier reacción que experimente un paciente durante o en las 24 horas siguientes a la transfusión de cualquier componente sanguíneo (CS) sea notificado al médico responsable del paciente y al Banco de Sangre. El enfermero transfusor debe anotar en la hoja de cierre transfusional cualquier incidente relacionado con la transfusión. Los técnicos (TEL) de banco han de comprobar cuando reciben una petición de transfusión, que los datos de petición y muestra son coincidentes. Cuando esto no ocurre, la petición es rechazada. Desde el año 2009 en algunos servicios, el cierre de la transfusión se puede realizar electrónicamente y desde el año 2014 se puede realizar la petición de CS de manera electrónica (obligatorio desde enero 2017).

**Resultados:** Estudio descriptivo realizado en un hospital de nivel 2, que cuenta con 496 camas de hospitalización, en el que durante el año 2016 se transfundieron 7568 unidades de concentrados de hematíes (CH), 1912 pools de plaquetas, 21 plaquetoféresis y 1742 unidades de

plasma. El número de pacientes transfundidos fue de 3055. En éste período se notificaron 15 reacciones febriles leves, 3 reacciones alérgicas leves, 3 sospechas de edema agudo de pulmón y 1 transmisión vírica (VHC). Se documentaron 2 contaminaciones bacterianas (Staph CN y Staph Hemoliticus) en 2 CH. En 53 pacientes se detectaron anticuerpos irregulares y hubo un total de 12 "casi incidentes" (CI). Analizando los CI, todos fueron detectados por el personal de banco de sangre, 6 fueron errores al cumplimentar los datos del receptor en solicitudes manuales (cambios de etiquetas identificativas), en 7 además había habido errores en la identificación del receptor al extraer la muestra para el estudio pre-transfusional, en 5 casos había errores en la identificación del tubo de la muestra (no coincidía con el de la petición). En 2 casos se realizaron prescripciones electrónicas a pacientes equivocados (el sistema informático no había realizado aún el cambio de paciente de una determinada cama). Hubo un caso de error en la administración de un CH a un receptor equivocado, pero sin consecuencias, por advertirse de inmediato (Tabla-1).

Tabla 1.

	ERROR DE SOLICITUD	ERROR DE IDENTIFICACION DE PACIENTE	ERROR DE IDENTIFICACION DE MUESTRA	ERROR DE PRESCRIPCION	ERROR DE ADMINISTRACION
CASO 1	+	+			
CASO 2	+	+			
CASO 3	+	+	+		
CASO 4				+	
CASO 5	+	+			
CASO 6	+				
CASO 7			+		
CASO 8		+			+
CASO 9		+	+		
CASO 10			+		
CASO 11				+	
CASO 12	+	+	+		

**Conclusiones:** El bajo número de reacciones transfusionales detectadas nos hace pensar, que muchas reacciones leves no se comunican. Es fundamental, disponer de personal en Banco de Sangre, bien entrenado para detectar CI y evitar que lleguen a ser incidentes, algunos de extrema gravedad.

**PB-016**

**CONTROL PRE-CIRUGÍA DE NIVELES DE HEMOGLOBINA EN UNA PACIENTE CON ANEMIA Y ANTICUERPOS IRREGULARES ERITROCITARIOS ANTI-KPB**

Rivera Ginés A.B., Hernández Mohedo F, García Ruiz A., García Bautista J., Hernández Vidaña A., López Berrio A., Oyonarte Gómez S., Jurado Chacón M.

Complejo Hospitalario de Granada

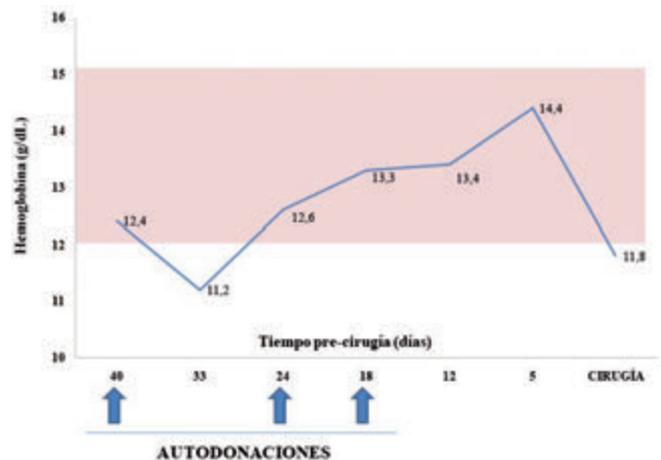
**Introducción:** El antígeno Kpb pertenece al sistema del grupo sanguíneo Kelly su frecuencia antigénica es alta, estimada en un 99,9%<sup>1</sup>, por lo que la probabilidad de encontrar sangre compatible es extremadamente difícil caso de necesidad transfusional. Pese a no ser considerado un rasgo patológico por sí mismo, la detección del antígeno Kpb es esencial. La realización de una transfusión incompatible puede derivar en una reacción hemolítica eritrocitaria aguda y/o retardada, por lo que el manejo de estos pacientes es habitualmente complejo. Describimos el protocolo empleado para control de la hemoglobina en un caso clínico con anticuerpo eritrocitario anti-Kpb y anemia ferropénica severa, que debido a una intervención programada podría requerir transfusiones sanguíneas. **Descripción del caso:** Paciente mujer de 33 años que precisa ser intervenida por una miomatosis uterina sintomática que le produce sangrados abundantes, lo que le origina anemia ferropénica severa. En el examen previo,

se realiza escrutinio de anticuerpos irregulares y fenotipo eritrocitario, detectándose un anticuerpo anti-Kpb. La cirugía se prevé muy sangrante, por lo que precisará la realización de transfusiones de hematíes y ante la dificultad de búsqueda de sangre compatible, se decide iniciar protocolo de autotransfusión. La tabla 1 recoge la pauta realizada y los resultados de hemoglobina y la figura 1 representa la evolución de la hemoglobina durante el protocolo pre-cirugía.

Tabla 1. Esquema de manejo pre-cirugía de la paciente y resultados de los parámetros hematimétricos.

	AUTODONACIONES						CIRUGÍA
Días pre-cirugía	40	33	24	18	12	5	
Hemoglobina, gr/L	12,4	11,2	12,6	13,3	13,4	14,4	11,8
ΔHb		-1,2	1,4	0,7	0,1		1
Monofero, mg	1000	1000	1000		1000	500	+Ac
Binocrit, UI		30.000	30.000				

La paciente presenta en analítica previa a la autodonación: hemoglobina (Hb) 12,4g/dL; ferritina 12,5ng/mL; índice de saturación de la transferrina (IST) 9,5% y sideremia 41mcg/dL, indicativo de anemia ferropénica. Se decide administrar hierro intravenoso (Monoferro® 1.000mg vi). El día 40 antes de la cirugía (D40), se realiza la primera autodonación de sangre. Tras la donación y metrorragia en el D30, se observa anemización (Hb 11,2g/dL; hematocrito 35%) precisando Monoferro® 1.000mg iv y Binocrit® 30.000UI sc. El D24, la analítica muestra recuperación de hemoglobina (Hb12,6g/dL; hematocrito 40,8%), y se realiza la segunda donación de sangre destinada a autotransfusión. Debido a la anemización tras la primera donación y en previsión de descenso de cifras de hemoglobina, se administra de nuevo Monoferro® 1.000mg y Binocrit® 30.000UI. La tercera autodonación se realiza el D18, tras recuperación de parámetros hematimétricos (Hb13,3g/dL; hematocrito 41,3%). A fin de mejorar las cifras de hemoglobina (Hb13,4g/dL; hematocrito 41,1%), el D12 se administra Monoferro® 1.000mg y el D6 500mg, ya que se prevé menstruación. La analítica 5 días antes de la cirugía (D5) con menstruación fue: Hb 14,4g/dL; hematocrito 44,3% y se incluye tratamiento con ácido tranexámico. La intervención se realiza con éxito, durante la cirugía no requirió transfusión de bolsas predonadas, ya que la analítica se mantuvo dentro de valores aceptables (Hb11,8g/dL; hematocrito 36,8%).



La zona sombreada en rojo indica los valores normales de hemoglobina en mujeres adultas (12,1-15,1 g/dL).

Figura 1. Evolución de los resultados de hemoglobina a lo largo del protocolo de autodonaciones hasta la cirugía.

**Conclusiones:** En el caso descrito se obtuvo una preparación de las cifras de hemoglobina adecuada con feroterapia o tratamiento con hierro intravenoso y Eritropoyetina. Es relevante dado que se trataba de una paciente con dificultades para realizar transfusiones de hematíes, lo que evitó la transfusión obtenida por predonación; asimismo se disminuyó el riesgo de sobrecarga de volumen y/o hipertensión arterial derivado de la misma.

## Bibliografía

1. Sistema de grupos sanguíneos Kell. En: Walke R, Editor. Manual Técnico, Asociación Americana de Bancos de Sangre. Versión castellana de la 10a. Ed. 1990; cap. 12: 276-279.

## PB-017

¿QUÉ HACER EN UNA ALOINMUNIZACIÓN ANTI-Jr<sup>a</sup> DE UNA EMBARAZADA?

Vidab Estévez J.<sup>1</sup>, Gonzalez Carmona P.<sup>1</sup>, Rondón F.<sup>1</sup>, Macho A.<sup>1</sup>, Muñiz Díaz E.<sup>2</sup>, Rodríguez J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, <sup>2</sup>Banc i Teixits de Barcelona

**Introducción:** El antígeno Jr<sup>a</sup> es un antígeno eritrocitario de alta incidencia encontrado en un 99% de la población de la mayoría de grupos étnicos. Aunque en la población Japonesa existe un elevado número de individuos Jr<sup>a</sup> negativos, la incidencia del fenotipo Jr<sup>a</sup> negativo es de 0,03%-0,12%. Los anticuerpos anti-Jr<sup>a</sup>, de tipo IgG, se pueden desarrollar después de una transfusión o de un embarazo y no están descritos que aparezcan de forma natural. Se desconoce el significado clínico de los anticuerpos anti-Jr<sup>a</sup> por su rareza y escasez de casos publicados.

**Objetivos:** Describimos el estudio y seguimiento de una mujer embarazada, en la que se detecta aloinmunización anti-Jr<sup>a</sup> en la semana 13 de gestación. **Caso Clínico:** Mujer de 27 años en su tercer embarazo, etnia gitana y sin antecedentes transfusionales. Dos embarazos previos no controlados y RN Coombs directo positivo débil. A las 13 semanas del tercer embarazo se realiza escrutinio de anticuerpos irregulares y se detecta en el suero materno: aloanticuerpo que aglutina todas las células disponibles del panel, por lo que se realiza estudio. Grupo Sanguíneo de la gestante: 0 Positivo. Fenotipo eritrocitario: D+, C+, c-, E-e+, Kell+. TCD: Negativo. Fenotipo extendido: Cellano-, kpa-, Kpb+, Fya+, FYb-, JKa+, JKb+, Lua-, Lub+, Lea+, Leb, P1+, M+, N+, S+, s+, Jr<sup>a</sup>-. Identificación de clase de inmunoglobulina: IgG tras tratamiento de muestra con 2-mercaptoetanol. Grupo Sanguíneo del marido: AB Positivo. Fenotipo eritrocitario: D+;c+,E-,c-e+,Kell-. **Diagnostico y Evolucion:** Identificación de Anticuerpo irregular<sup>1</sup>: *Anticuerpo dirigido contra antígeno de alta incidencia (IgG) de especificidad anti-Jr<sup>a</sup> título 16*. Tras el diagnóstico, se inició control de la gestante de forma multidisciplinar, en nuestro servicio de transfusión y en la consulta de fisiopatología fetal de forma mensual hasta el tercer trimestre del embarazo y quincenal durante el último trimestre, realizándose titulaciones seriadas anti-Jr<sup>a</sup> (1/16 a 1/64), y ecografía con medición de flujo de la arteria cerebral media. Se procedió a estudiar a la madre y varios hermanos, no encontrándose ningún familiar ABO compatible, Jr<sup>a</sup> negativo. Se pautó hierro oral que la paciente no toleraba por lo que en semana 33 se pautó hierro endovenoso. Se programó extracción de una bolsa de autotransfusión en semana 37 por si fuera necesario de cara al parto. Se programó parto en semana 39 que transcurrió sin incidencias. RN niña. GS: A Positivo. TCD: Positivo IgG++. Ligera ictericia neonatal (BT: 6.4mg/dl-BD: 0.3mg/dl) sin signos de EHRN

**Conclusiones:** El fenotipo Jr<sup>a</sup> negativo parece ser más común además de en la población Japonesa en la etnia gitana. El anti-Jr<sup>a</sup> es un anticuerpo frente a un antígeno de alta incidencia del que se conoce poco el significado clínico tanto en pacientes gestantes como transfundidos, existiendo casos de reacciones hemolíticas graves, casos de hidrops fetal y casos de ausencia de hemólisis. Ante toda gestante sensibilizada se debe hacer un seguimiento de forma multidisciplinar en las consultas de fisiopatología fetal y servicio de transfusión de forma a orientar el embarazo, el momento del parto y eventuales transfusiones necesarias. En nuestro caso, al no existir familiares compatibles se optó por la donación autóloga tras la debida preparación de la paciente.

## PB-018

## INMUNIZACIÓN EN EL EMBARAZO, ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 11 AÑOS

Orbe Jaramillo I.A., Gómez Vázquez M.J., Ordoñez García M.

Hospital Universitario de Móstoles

La inmunización en la gestación producida por embarazo o transfusión puede causar enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). El estudio inunohematológico durante la gestación tiene como finalidad detectar la presencia de anticuerpos irregulares con el objetivo de identificar los fetos de riesgo y a las gestantes D negativas para la administración de la gammaglobulina anti-D.

**Introducción:** La EHRN es una afección inmunológica aloinmune, en la cual la vida del hematíe fetal está acortada debido a la acción de anticuerpos maternos que atraviesan la placenta y que son específicos contra antígenos de origen paterno presentes en las células rojas fetales. La sensibilización de los hematíes fetales con anticuerpos maternos, no necesariamente conlleva la aparición de la EHRN, se han de tener en cuenta aspectos como el significado clínico de los anticuerpos y título.



Figura 1.

**Métodos:** El siguiente estudio es de tipo descriptivo transversal, donde la muestra estudiada comprende el número de embarazadas con presencia de anticuerpos irregulares desde el año 2005 al 2016, siendo un total de 104 de 17918 embarazos. Para la obtención de la muestra se revisaron historias clínicas y el registro del Servicio de Transfusión de todas las embarazadas del HUM.

**Resultados:** De un total de 17918 embarazos 104 embarazadas presentaron un anticuerpo irregular que corresponde al 0,58%. El anticuerpo irregular que más se detecta en esta muestra es el Anti-M, seguido por Anti-E y anti-c. En 3 gestantes se detectaron dos anticuerpos (Gráfico Nº1). Sólo una minoría presentó un título de anticuerpo mayor a 32 (7% de las gestantes) siendo el mayor título de 1024 y el menor título fue de 1. 90 neonatos no presentaron manifestaciones clínicas, y 13 presentaron anemia y/o hiperbilirrubinemia, sólo hubo un caso de hidrops fetal que corresponde a la segunda gestación de la madre que no realizó controles prenatales, cuyo primer hijo precisó exanguinotransfusión, detectándose el anticuerpo anti-D, título 4096, anti-C título 256 y anti K título 8, el neonato nació a las 25 semanas con 800 gr de peso, Hb: 4,5 gr/dl, se realizó transfusión y exanguinotransfusión, falleciendo a las 24h de vida. (Gráfico Nº 2). De las 104 mujeres estudiadas el anticuerpo se produjo por gestación en 96 casos y en 8 había antecedentes de transfusión. Se detectaron los anticuerpos: anti-M (dos gestantes), anti-K, anti-E, anti-Cw, anti-Leb, anti-Jkb, anti-s.



Figura 2.

**Conclusiones:** La prevalencia en nuestro caso de mujeres gestantes inmunizadas es del 0,58%. Los anticuerpos más frecuente encontrados fueron: Anti-M, Anti-E y Anti-c. Las manifestaciones clínicas en los recién nacidos de esta muestra fueron leves, salvo un caso de hidrops fetal en una gestación no controlada. Es importante que las mujeres en edad fértil se transfundan con hematíes de fenotipo compatible para los antígenos cuyos anticuerpos causan las formas más graves de EHRN.

## Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

PB-019

### COEXISTENCIA DE T(15;17) Y T(2;15;17) DETECTADA POR HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE Y CITOGÉNICA CONVENCIONAL EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA

Martin Ramos M.L., Martin Clavero E., Miras Calvo F., Padilla Barrio I., De Pablos Romero P., Fernandez Navas M., Gomez Rodriguez M.J., Fernandez Guijarro M.

Hospital 12 De Octubre

**Introducción:** La t(15;17)/"PML-RAR $\alpha$ " es el evento inicial en la LPA. Sin embargo, el 10% de los pacientes presentan una translocación variante, originada por eventos de inserción o reordenamientos complejos. Todos ellos, muestran un punto de rotura similar dentro del gen RAR $\alpha$ , mientras que sus genes asociados son variables. Presentamos el caso de un varón de 53 años portador de una señal de fusión PML/RAR atípica debido a una nueva variante de translocación compleja t(2;15;17)(p22~25;q22;q21), que coexiste con la señal clásica de fusión PML/RAR. Hasta donde sabemos, este es el primer caso descrito donde coexisten dos clones anormales, uno clásico y otro variante con un nuevo punto de rotura, ausencia del der(17)t(15;17) y alteraciones adicionales. **Caso Clínico:** Paciente de 53 años con lesión localizada en cuello femoral que es diagnosticado en enero/2017 de sarcoma mielóide. Concomitantemente se observa desarrollo de coagulopatía con hipofibrinogenemia, elevación de D-Dímeros, leve trombopenia, incremento de LDH y expresión de un 3% de blastos en sangre periférica. Clínicamente refería dolores óseos, astenia, febrícula y sudoración excesiva. El estudio de MO es informado de LPA, con reordenamiento PML/RAR bcr3. El 7/4/17 se inicia tratamiento según esquema AIDA (ATRA+Idarrubicina). A día +45 de inducción el paciente se encuentra en RC.

**Resultados:** Tanto el cariotipo como la FISH se realizaron sobre células cultivadas y no cultivadas según procedimientos estándares. Los resultados se describieron de acuerdo al ISCN 2013. Utilizando sonda de fusión LSI PML/RAR en las células no cultivadas, 60/200 células (30%) presentaron un modelo de hibridación concordante con el resultado de la t(15;17) clásica. Mientras que 100/200 células (50%) presentaron una señal de fusión, dos señales SpectrumOrange y dos señales SpectrumGreen, resultado de la translocación variante t(2,15,17)(p22~25;q22;q21). La combinación de los resultados de cariotipo y FISH, demostró en células metafásicas que parte del gen PML marcado con SpectrumOrange estaba localizado en el der(2)ins(2;15)(p22~25;q22) y una parte del gen RAR SpectrumGreen estaba en el der(17). La cohibridación subsiguiente de sondas (WCP) 15, 17 y cohibridaciones de 7 y 20, (Abbott Molecular, Inc.) en metafase, confirmó la translocación compleja entre los cromosomas 2, 15, 17 y permitió la descripción de las alteraciones adicionales. Finalmente el cariotipo fue interpretado como: 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[5],46,XY,t(2,15,17)(p22~25;q22;q21),der(20;7;20)(q13;q23~36;q20)[9/15].

**Conclusiones:** Sabemos, que la presencia de anomalías cromosómicas adicionales a la t(15;17) no afecta a las tasas de RC, ni influyen en la SLE ni SG de pacientes tratados con ATRA y QT (Peter H et al., *Med Oncol*. 2012-29(3):2095-2101). Tampoco hay datos que muestren que la evolución del cariotipo en la LPA disminuya la eficacia del tratamiento con retinoides. Sin embargo, es bien conocido que las aberraciones cromosómicas secundarias pueden ser muy relevantes dado que los desequilibrios parecen estar dirigidos por mutaciones distintas que cooperan con los genes driver. Esto nos llevaría a la cuestión de si los subgrupos de pacientes en los que se han evaluado estas variables eran demasiado pequeños. Solo el 2% de los pacientes con LPA presentan t(15;17) complejas. Por otro lado, en la mayoría de los pacientes con t(15;17) compleja no se describen los datos del tratamiento. Aunque queda mucho por aprender sobre el papel de los genes asociados a LPA y las características moleculares de los nuevos productos químicos. Promover y recopilar este tipo de estudios nos permitirá identificar vías comunes que logren nuevas estrategias terapéuticas en LPA y otras formas de leucemia.

PB-020

### ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES FENOTÍPICAS DE LOS GRANULOCITOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA B EN UNA SOLA INSTITUCIÓN

Solsona Gadea M.<sup>1</sup>, Pont Martí S.<sup>2</sup>, Gassiot Riu S.<sup>2</sup>, Rives Solà S.<sup>3</sup>,

Català Temprano A.<sup>3</sup>, Berruero Moreno R.<sup>3</sup>, Ruiz Llobet A.<sup>1</sup>, Oltean I.<sup>1</sup>, Morón Cazalilla G.<sup>1</sup>, Vega García N.<sup>2</sup>, Estella Aguado C.<sup>2</sup>, Esperanza Cebollada E.<sup>2</sup>, Camós Guijosa M.<sup>4</sup>, Torredadell Burriel M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, <sup>2</sup>Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, <sup>4</sup>Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

**Introducción:** Se desconoce el impacto pronóstico de las alteraciones fenotípicas en la hematopoyesis residual de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) pediátricas. Un estudio reciente describe un alto porcentaje de alteraciones fenotípicas (77%) en la serie granulocítica al diagnóstico y las relaciona con menor edad de los pacientes y menor cifra de granulocitos.

**Objetivos:** Analizar el patrón fenotípico de la granulopoyesis residual al diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA-B precursora y su relación con características clínico-biológicas.

**Métodos:** Estudio de la expresión por citometría de flujo de CD10, CD33, CD13, CD15-65 y CD123 en la serie granulocítica en pacientes pediátricos diagnosticados de LLA-B, tratados con protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 en un único centro. Se consideró como alteración la disminución o ausencia de expresión de un antígeno en la población diana. Se analizaron 20 muestras de sangre periférica y 28 de médula ósea con el panel de anticuerpos monoclonales para LLA-B según EuroFlow. La adquisición de eventos celulares se realizó en un citómetro FACSCanto-II (Becton-Dickinson) con el software FACSDiva. El análisis del fenotipo se realizó mediante el software INFINICYT-1.8 (Cytognos) y el análisis estadístico con el software SPSS24.

**Resultados:** Estudiamos 48 pacientes (30 varones, edad mediana 4,34 años, extremos 1-17) con las principales alteraciones genéticas representadas. La mediana de granulopoyesis residual fue 8,8% (extremos 1,19-55,10). Un paciente no fue evaluable por la ausencia de granulopoyesis residual. De los 43 pacientes en los que pudimos evaluar la totalidad de marcadores se detectaron alteraciones fenotípicas de los neutrófilos en el 46,5% (20/43). El 85% (17/20) de pacientes con patrón aberrante presentaba un único marcador alterado: CD10 en 7 casos; CD33 en 6 casos; CD15-65 en 4 casos. También se detectó una disminución de la expresión de CD13 (2 pacientes) y una sobreexpresión de CD123 (2 pacientes). La combinación más frecuente de marcadores alterados fue la ausencia de expresión de CD10 y de CD33 (2 pacientes). La alteración citogenética más frecuente en los pacientes con expresión aberrante fue la hiperdiploidía (8/20). La edad de los pacientes y la mediana de granulopoyesis residual fue menor en el grupo de fenotipo alterado (4 vs 5 años; 7,34 vs 9,16%, respectivamente), sin alcanzar significación estadística. No encontramos correlaciones significativas entre el patrón fenotípico alterado, cifra de leucocitos, infiltración del sistema nervioso central, alteraciones genéticas y presencia de enfermedad residual el día +15 y día +33 de la inducción. Con una mediana de seguimiento de 2 años (extremos 0,15-3,72) la supervivencia global fue del 100% en ambos grupos.

**Conclusiones:** Las alteraciones fenotípicas de los granulocitos fueron frecuentes en los pacientes pediátricos con LLA-B siendo CD10 y CD33 los marcadores alterados más frecuentes, coincidiendo con la literatura. No observamos una correlación estadísticamente significativa entre estas alteraciones y las principales características clínico-biológicas, aunque se requiere mayor seguimiento.

PB-021

### DIFERENCIAS METODOLÓGICAS EN LA TÉCNICA DE CITOGÉNICA CONVENCIONAL APLICADA A NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: SITUACIÓN ACTUAL EN EL "GRUP CATALÀ DE CITOGÉNICA" Y OPORTUNIDADES DE MEJORA

Galván Pérez A.B.<sup>1</sup>, García Barrasa J.<sup>1</sup>, Salido Galeote M.<sup>2</sup>, Pérez Iribarne M.d.M.<sup>3</sup>, Arias A.<sup>4</sup>, Reig Román C.<sup>5</sup>, Carbonelli Solei D.<sup>6</sup>, Talavera Ramos E.<sup>7</sup>, Jiménez Navajas M.<sup>8</sup>, Fuentes Hernández F.<sup>9</sup>, Puiggrós Metje A.<sup>2</sup>, Barceló Liébana E.<sup>8</sup>, Santafé Collado E.<sup>10</sup>, Villena Permanyé C.<sup>10</sup>, Plensa I.<sup>11</sup>, Gómez C.<sup>4</sup>, Fortuny Rubi A.<sup>5</sup>, Pujoli Escobar N.<sup>6</sup>, Lopez Ortega R., Colomer J.<sup>11</sup>, Fernández Rosales M.N.<sup>9</sup>, Ortega M.<sup>12</sup>, Costa D.<sup>4</sup>, Granada Font I.<sup>10</sup>, Espinet Solà B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Área de Hematología. Atrys Health, <sup>2</sup>Laboratori de citogenètica Molecular Servei de Patologia Hospital del Mar, <sup>3</sup>Laboratori Citogenètica. Servei de Medicina Genètica i Molecular. Hospital Sant Joan de Déu, <sup>4</sup>Secció d'Hematopatologia. Hospital Clínic, <sup>5</sup>Laboratori de Anàlisis Echevarne, <sup>6</sup>Cerba Internacional, <sup>7</sup>Unitat de Citogenètica. Laboratori Clínic ICS. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, <sup>8</sup>CATLAB, <sup>9</sup>Secció Citogenètica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>10</sup>Laboratori de Citogenètica, Servei Laboratori d'Hematologia Hosp Germans Trias i Pujol, Institut Català d'Oncologia, <sup>11</sup>Laboratori Citogenètica Servei de Medicina Genètica i Molecular. Hospital Sant Joan de Déu, <sup>12</sup>Unidad de Citogenètica Hematològica Servei de Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron

**Introducción:** La citogenética convencional constituye una técnica esencial en el diagnóstico y pronóstico de muchas neoplasias hematológicas. Si bien su uso está extendido por los laboratorios de rutina, existe poca automatización y variabilidad metodológica entre centros.

**Objetivos:** Analizar las diferencias preanalíticas, analíticas y posanalíticas de la técnica de citogenética convencional aplicada a hematología en una serie de laboratorios de Cataluña. Identificar oportunidades de mejora.

**Métodos:** Se realizó una encuesta a 11 centros de Cataluña (6 públicos, 2 concertados y 3 privados) que participan en las reuniones mensuales del Grup Català de Citogenètica Hematològica. Se evaluaron las características preanalíticas, analíticas y posanalíticas del proceso en los diferentes centros participantes.

**Resultados:** **Preanalíticos** un 100% de laboratorios consideraron indispensable que la petición incluyera la orientación diagnóstica, un 77% la edad y el sexo y un 66% el resultado de citogenéticas previas. Respecto a la recepción de muestras, la médula ósea (MO) se recibió mayoritariamente en medio de cultivo casero (RPMI o Hanks con heparina y en algunos casos suplementado con penicilina/estreptomicina y/o glutamina). La sangre periférica (SP) se recibió en tubos de heparina de litio o de sodio. Los volúmenes de muestra mínimos requeridos fueron 1-2 ml para MO y 1-5 ml para SP. El motivo principal de rechazo de la muestra (en el 50% de los laboratorios) fue recibirla en tubo incorrecto (EDTA). **Analíticos** las principales diferencias se observaron en el tiempo de colcemid (antimitótico) aplicado en los síndromes linfoproliferativos B (SLPC-B), variando en un rango de 30 a 120 minutos. Por otra parte, el tiempo de incubación con solución hipotónica, osciló entre los 10 y los 35 minutos. Estas variaciones del protocolo podrían tener efecto en el éxito de la técnica, donde los resultados no valorables oscilaron entre el 1% y el 15%. Por lo que se refiere al análisis de los resultados, todos los centros recomendaron analizar 20 metafases por caso aunque no hay consenso en el número mínimo de metafases analizables para proporcionar un resultado valorable. **Posanalíticos** Finalmente, no existió consenso en el tiempo de archivo de las extensiones celulares analizadas, el material celular fijado y la documentación asociada a los estudios. La mayoría de los centros se decantaron por un archivo de 5 años (oscilando entre 3 y 30 años).

**Conclusiones:** Si bien los centros participantes obtienen resultados satisfactorios, el tiempo de incubación con colcemid en los SLPC-B sería susceptible de estandarización, y aquellos centros con una tasa de no valorables más elevada podrían mejorar los resultados. Es recomendable el seguimiento de unas guías nacionales que regulen la metodología, análisis y archivo de material biológico y documentación asociada en la citogenética convencional aplicada a neoplasias hematológicas.

## PB-022

### EL DESTINO DE LAS MUESTRAS EXTRAÍDAS EN EL ASPIRADO MEDULAR: ¿SISTEMÁTICO O ARBITRARIO?

González Pinedo L., Lemes Castellano A., Acosta Fleitas C., Fiallo Suarez D., González Fernández J., Saez Salinas A., Cruz Cruz N., Molero Labarta T.

HUGC Dr. Negrín

**Introducción:** La punción aspirativa de la médula ósea (MO) tiene como finalidad realizar un examen morfológico de los elementos celulares presentes en el frotis de la muestra. Se realiza a partir de una extensión del material medular obtenida por aspiración. Las características de este material son importantes para reconocer si el aspirado se ha realizado con éxito, siendo necesario apreciar la existencia de "grumos" de MO y bastan entre 0,1 y 0,5 ml de material medular inicial obtenido.

**Objetivos:** Determinar el grado de concordancia de los recuentos celulares en frotis de MO obtenidos en diferentes momentos de la misma punción medular, en pacientes del Servicio de Hematología de noviembre 2016 - enero 2017.

**Métodos:** Se realizó la sistemática para el examen morfológico de frotis de aspirados de MO en 50 pacientes. El frotis número 1 se obtuvo con la aspiración de menos 0,5ml y el frotis número 2 se obtuvo del contenido de 2 ml de sangre medular, remedando la práctica habitual de extracción de material para Citometría de Flujo. Se utilizó la tinción colorante de May - Grunwald Giemsa para la valoración de las características morfológicas de las células hematopoyéticas. Se realizó el recuento diferencial en un total de 200 células en cada uno de ellos por el mismo citólogo experto. Fueron seleccionados pacientes con antecedentes de enfermedad hematológica y de reciente diagnóstico. Se utilizó como criterio de exclusión haber recibido quimioterapia 15 días previos al procedimiento. Para establecer el grado de concordancia entre las dos mediciones se utilizó el gráfico de Bland-Altman, la regresión de Passing Bablok, el coeficiente de correlación de concordancia de Lin y el test de normalidad Shapiro Wilk.

**Tabla 1. Concordancia en los recuentos celulares en frotis 1 y frotis 2.**

Variables	Coefficiente de Lin	IC (95 %)
Serie roja	0,65	0,49 - 0,78
Blastos	0,96	0,93-0,98
Promielocitos	0,37	0,14-0,57
Mielocitos/ Metamielocitos	0,66	0,48 - 0,78
Bandas/ PMN	0,49	0,33 - 0,62
Linfocitos	0,94	0,9 - 0,97
Monocitos	0,63	0,44 - 0,77
Células Plasmáticas	0,95	0,92 - 0,97

**Tabla 2. Media y DE en los recuentos celulares de frotis 1 y frotis 2.**

Media (DE)	Serie Roja	Blastos	Promielocitos	Mielocitos/ Metamielocitos	Banda s/ PMN	Linfocitos	Monocitos	Células Plasmáticas
Frotis 1	25,52 (3,46)	3,27 (0,58)	1,98 (1,52)	14,04 (8,65)	37 (10,3)	8,26 (9,44)	3,98 (1,95)	2,43 (0,37)
Frotis 2	20,42 (9,54)	2,87 (0,86)	1,08 (1,09)	11,66 (5,32)	47,55 (13,26)	9,16 (10,28)	3,24 (1,84)	1,77 (4,62)

**Resultados:** En el 100% de los frotis 1 se observó "grumo celular", en los frotis 2 en el 36%. La concordancia entre las dos medidas fue pobre para todas las poblaciones celulares excepto para las células plasmáticas, los linfocitos y los blastos, donde se obtuvo una correlación significativa ( $p < 0,001$ ), pudiéndose explicar este hallazgo por ser éstas de características morfológicas inconfundibles (Tabla 1). Las poblaciones celulares del frotis 2 estaban sistemáticamente reducidas, a excepción de los PMN en probable relación con una MO más diluida por sangre periférica. (Tabla 2) **Conclusiones:** Dado que la mayor riqueza celular la encontramos en el primer mililitro de la punción medular debemos reservarla para estudios morfológicos, que aún continúan siendo la base del diagnóstico hematológico. Los 2 ml subsiguientes debería ser reservados para estudios de citometría de flujo, que también constituye una herramienta diagnóstica cuantitativa.

## PB-023

### LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA CON BCR-ABL1 (P210/P190) Y SU CORRECTA CLASIFICACION EN LA ACTUAL CLASIFICACION DE LA OMS

Álvarez Juárez M.Á.<sup>1</sup>, Galán Vega J.<sup>1</sup>, Escolano Escobar C.<sup>1</sup>, Carmona Zabala I.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>2</sup>, Gutiérrez Serrano M.<sup>3</sup>, Álvarez B.E.<sup>1</sup>, Somolinos de Marcos N.<sup>1</sup>, Benito Parra L.<sup>1</sup>, Palomo T.<sup>1</sup>, Teno C.<sup>1</sup>, Chica Gullón E.<sup>1</sup>, Monteserín M.d.C.<sup>1</sup>, Guillén C.<sup>3</sup>, García Vela J.A.<sup>1</sup>, García Alonso L.<sup>1</sup>, Oña Compán F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología - Hospital Universitario Getafe, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>3</sup>Laboratorio Central BRsalud

**Introducción:** El reordenamiento BCR-ABL1, además de en las LMC, es hallado en un 25% de las LLA del adulto, en el 50% de las Leucemias agudas de fenotipo mixto (LAFM) y en un 2% de las LMA. En la actualización de la clasificación de la OMS de 2016, se incorpora una nueva categoría provisional: LMA con BCR-ABL1. Existe gran dificultad en clasificar una LMA con dicho reordenamiento como *de novo* frente a la po-

sibilidad de que sea la primera manifestación de una crisis blástica (CB) de una LMC o de una neoplasia hematológica por genotóxicos (NHt). *Caso Clínico:* Varón de 63 años diagnosticado de LLC en Febrero/2015, con del 17p (p53), trisomía 12 y expresión de ZAP70, tratado con 6 ciclos de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab, alcanzando RC con enfermedad mínima residual (EMR) negativa.

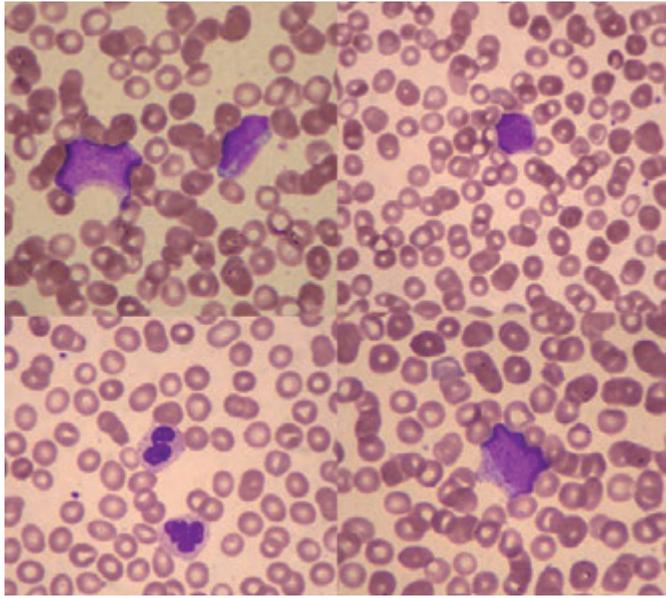


Figura 1.

En Marzo/2017 se encontraba asintomático, sin adenopatías ni esplenomegalia en la EF. Hemograma: Leu  $2.7 \times 10^9/L$ , Hb 129g/L, Pla  $49 \times 10^9/L$ . Frotis: 52% de blastos con granulación azurófila, peroxidasa pos, sin bastones ni áreas de Golgi, un 13% de neutrófilos displásicos, 0.5% basófilos, 2% Linfocitos. No dacriocitos. (Fig. 1) Inmunofenotipo (IMF) en SP: 15% de células CD34+, MPO+, CD13+, con patrón 117/Dr de diferenciación granulocítica. No se evidenciaron células CD34 de línea B, ni criterios de EMR de su LLC. Médula ósea (Fig. 2): celularidad aumentada, 27% de blastos con diferenciación mieloide (15-39%) y un 33% de serie granulocítica (SG) muy displásica. Serie eritroide 35%, Linfocitos 2% y basófilos <1%. Los blastos y la SG eran MPO pos, CAE pos. ANBE <1%. IMF: 15% de células CD34+, CD117+, HLA-Dr+, MPO+, CD33+, CD13 het y CD45+ débil y pérdida de SSC en la SG. Se identificó un 2% CD34+, CD19+, CD10+++ , CD45+, de bajo SSC, con sobreexpresión de CD58, CD9 y coexpresión de TdT y MPO (Fig. 3). Citogenética cariotipo 46 XY, **t(4;9;22)(p14;q34;q11.2)** [20], y reordenamiento BCR-ABL1 en el 98% por HISE. El estudio molecular de rutina para LMA detectó sobreexpresión de WT1 sin reordenamientos específicos ni mutación en NPM1, CEBPA o FLT3-ITD. Ante estos hallazgos se amplió el estudio molecular, solicitando los transcritos que fueron positivos para **BCR-ABL1 p210 tipo b3a2** y **BCR-ABL1 p190** (ratio 0.1%). Se realizó en muestra conservada previo al tratamiento de su LLC, estudio de HISE para el reordenamiento BCR-ABL1 que fue negativo.

*Conclusiones:* Presentamos un caso de NHt tipo LA en un paciente con diagnóstico y tratamiento previo para LLC que presenta de forma poco habitual los dos transcritos para el reordenamiento BCR-ABL1 en un contexto de bilinealidad (LAFM). No podemos descartar una CB como forma de presentación ni que la población linfoblástica se relacione con el transcrito p190. El análisis en profundidad y con técnicas adecuadas junto al estudio rutinario de BCR-ABL1 en las LMA, especialmente LAFM, podría mejorar el diagnóstico y comprensión de estos casos.

**PB-024**

**EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA-B QUE PRESENTAN DELECCIÓN 11Q22.3 POR HIBRIDACION IN SITU FLUORESCENTE**

Morente Constantín E.<sup>1</sup>, Mesa Simón B.<sup>1</sup>, Cornejo Calvo M.E.<sup>1</sup>, Badiola González J.<sup>1</sup>, Garrido Collado M.d.P.<sup>1</sup>, González Segura P.<sup>1</sup>, Jurado Chacón M.<sup>1</sup>

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

*Introducción:* La Leucemia Linfática Crónica (LLC-B) cursa con alteraciones clínicas, analíticas y citogenéticas que poseen un valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico, quedando condicionado el tratamiento si es necesario, en muchos casos, a las anomalías citogenéticas presentes, en concreto a las observadas mediante Hibridación *in situ* Fluorescente (FISH).

*Objetivos:* Análisis retrospectivo de la FISH realizada en muestras de pacientes con LLC-B remitidas a nuestro centro desde Mayo del 2014. Se ha estudiado la presencia o no de 4 anomalías citogenéticas: del 13q14.3, del 11q22.3 (ATM), del 17p13.1, trisomía cromosoma 12. La muestra estudiada ha sido sangre periférica. Nos centraremos en la delección 11q22 (ATM).

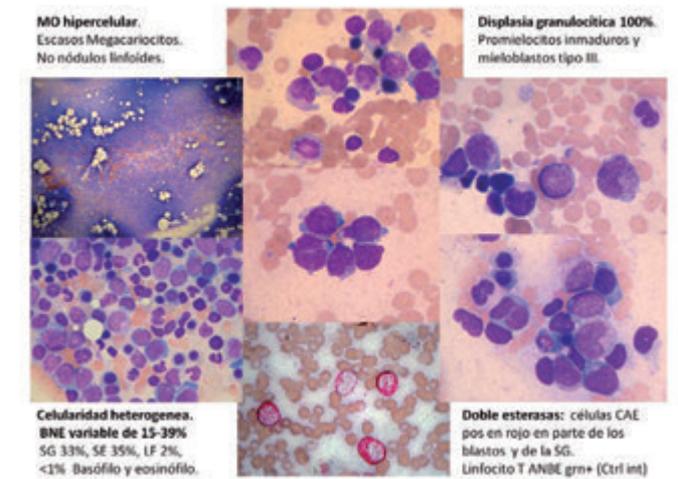


Figura 2.

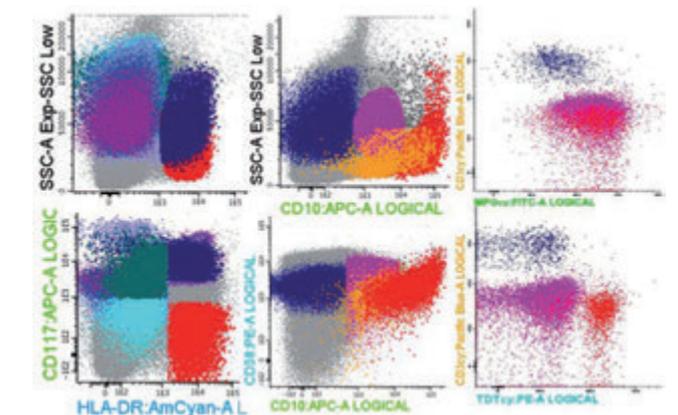
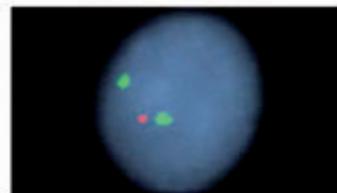


Figura 3.

**Célula con delección 11q22,3**



**Célula sin delección**



Figura 1.

**Material y Métodos:** 225 pacientes han sido remitidos para análisis de FISH de LLC-B, a todos se les ha estudiado la existencia o no de las 4 anomalías citogenéticas descritas. En 27 pacientes se repitió la determinación de ATM, por lo que dicha determinación se ha estudiado en total 252 veces. A partir de sangre total (EDTA), tras un proceso de centrifugación en el que se selecciona la capa leucocitaria, se realiza a dicha capa un choque hipotónico con cloruro potásico y lavados seriados con una mezcla de ácido acético y metanol, para eliminar restos de membranas y obtenerse únicamente núcleos de leucocitos. Sobre estos núcleos previamente tratados, en interfase, se añade la muestra en diferentes portaobjetos, y, sobre cada uno, las 4 sondas comerciales objeto del estudio: LSI 13q14.3 (D13S319) SpOrange/ LSI 13q34 SpGreen Vysis®, CEP 12 SpectrumOrange Vysis®, LSI ATM (11q22.3) SpOrange/CEP 11 SpGreen Vysis®, LSI TP53 Spectrum Orange/CEP 17 Spectrum Green Vysis®. Posteriormente se someten a una desnaturalización a 72°C seguida de una renaturalización a 37° en cámara húmeda durante aproximadamente 16h (Thermobrite®). Al día siguiente, se extraen los portaobjetos del hibridador y son sometidos a lavados con solución 0,4 XSSC (Vysis®) a 72°C y después a un nuevo lavado a temperatura ambiente para eliminar el exceso de fluorocromo. Una vez secos se le añade una contratinción de contraste (DAPI II Vysis®) y se procede a su observación y lectura en el microscopio de fluorescencia.

Tabla 1.

Paciente	Sexo	Edad	FISH	Diagnóstico	Tratamiento. (Número de líneas)	Intervalo libre de tratamiento.	Respuesta al tratamiento.	Estatus
1	Mujer	85	del 11q22.3	2014	SI (1)	20 meses	Refractario.	No
2	Hombre	66	del 11q22.3	2007	SI (1)	72 meses	RP.	No
3	Hombre	57	del 11q22.3 y del 13q	2013	No	51 meses	No tratado.	No
4	Hombre	73	del 11q22.3	2009	SI (4)	7 meses	Progresión.	SI
5	Mujer	72	del 11q22.3	2015	SI (1)	13 meses	RC.	No
6	Mujer	86	del 11q22.3	2017	SI (1)	0	Pendiente.	No
7	Hombre	75	del 11q22.3	2012	SI (2)	24 meses	RC.	No
8	Mujer	67	del 11q22.3 y trisomía 12	2011	SI (1)	0	RC.	No
9	Hombre	61	del 11q22.3, del 13q14.3	2015	SI (1)	0	RC.	No
10	Hombre	66	del 11q22.3 y trisomía 12	2016	SI (1)	2 meses	RC.	No
11	Hombre	89	del 11q22.3	2011	SI (1)	0	RP.	SI

**Resultados:** De las 252 muestras, presentaron la deleción 11q22.3 (ATM) un 4,5%, siendo la edad media de los pacientes estudiados de 72,6 años, 63,6% varones frente a un 36,3% mujeres. La presencia de la anomalía 11q22.3 ha sido única en un 63,6% de los casos, y combinada con otra diferente a del 11q22.3 (existencia de 2 anomalías) en un 45,4%. El 90% de los pacientes ha precisado tratamiento en algún momento, desde 1 línea de QT hasta 4. El intervalo sin necesidad de tratamiento desde el diagnóstico hasta la primera línea de quimioterapia ha sido 20 meses de media, 3 precisaron tratamiento al diagnóstico al asociarse con anemia hemolítica autoinmune.

**Conclusiones:** Se confirma que la deleción 11q22 (ATM), ya sea de forma aislada o combinada con otra alteración diferente de 17p13.1 precisa tratamiento en un muy elevado porcentaje de los casos, debiendo ser considerada una anomalía de moderado-alto riesgo citogenético. Estos pacientes deberían tener un seguimiento más estrecho para detectar así precozmente si presentan criterios de tratabilidad.

**PB-025**

**EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO EN CUANTO A LA DETECCIÓN DE LA DELECCIÓN ALÉLICA 13 Q MEDIANTE HIBRIDACIÓN *IN SITU* FLUORESCENTE. UNA ANOMALÍA A TENER EN CUENTA**

Mesa S.B., Morente Constantín E., Cornejo Calvo M.E.,

Garrido Collado M.d.P., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

**Introducción:** La Leucemia Linfática Crónica cursa con alteraciones clínicas, analíticas, y citogenéticas con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico, condicionando el tratamiento, de ser necesario, a las anomalías citogenéticas presentes, en concreto a las observadas mediante Hibridación *in situ* Fluorescente (FISH).

**Objetivos:** Análisis retrospectivo de la FISH realizada a muestras de pacientes con LLC-B remitidas a nuestro centro desde Mayo del 2014, diagnosticados estos pacientes durante ese intervalo de tiempo o previamente. Se analizan aquellos pacientes que presentan patrón de deleción bialélica 13q, de forma aislada y asociada, y se analizan los resultados. Esta anomalía es poco frecuente, y su pronóstico incierto.

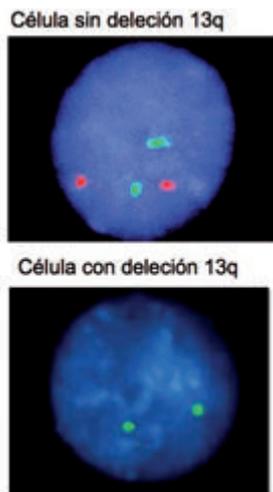


Figura 1.

**Material y Métodos:** A 240 pacientes remitidos para análisis de FISH de LLC-B, se les ha estudiado la existencia de la anomalía citogenética descrita. A partir de sangre total (EDTA), tras centrifugación selectiva en la que se selecciona la capa leucocitaria, se realiza con la capa seleccionada un choque hipotónico con cloruro potásico y lavados seriados con una mezcla de ácido acético y metanol, para eliminar los restos de membranas y obtenerse únicamente núcleos de leucocitos. Sobre estos núcleos, en interfase, se añade la muestra en diferentes portaobjetos, y sobre cada uno de ellos las 4 sondas comerciales objeto del estudio: LSI 13q14.3 (D13S319) SpOrange/ LSI 13q34 SpGreen Vysis®, CEP 12 SpectrumOrange Vysis®, LSI ATM (11q22.3) SpOrange/CEP 11 SpGreen Vysis®, LSI TP53 SpectrumOrange/ CEP 17 SpectrumGreen Vysis®. Posteriormente se desnaturalizan a 72°C seguida de una renaturalización a 37° en cámara húmeda durante aprox 16h (Thermobrite®). Al día siguiente, se extraen los portaobjetos y son sometidos a lavados con solución 0,4XSSC (Vysis®) a 72°C y posteriormente a un nuevo lavado a temperatura ambiente para eliminar el exceso de fluorocromo. Una vez secos se añade una contratinción de contraste (DAPI II Vysis®) y se procede a su observación y lectura en el microscopio de fluorescencia.

Tabla 1.

Paciente	Sexo	Edad	FISH LLC-B	Carga bialélica 13q/13q	Indicaciones	Tratamiento	Respuesta
1	M	86	negativo	85%	18430	14090	NO
2	M	71	negativo	50%	20943	12900	NO
3	M	60	del13q	50%	18042	11184	NO
4	F	55	negativo	70%	32320	24710	NO
5	M	78	negativo	90%	25650	13060	CLORAMBUCILO + RITUXIMAB primaria rección
6	F	83	negativo	40%	12430	7630	NO
7	M	86	del13q	20%	30150	30120	NO
8	F	83	del13q22 y 13q	20%	12570	8940	NO
9	F	65	negativo	NPS	12650	6300	IRITUXIMAB Respuesta metabólica completa
10	M	66	del13q	85%	16920	58760	FC-B Pendiente reevaluación
11	F	51	del13q	20%	71230	8940	NO
12	M	72	del17p	85%	124600	101170	IRITUXIMAB Mala evolución clínica por complicaciones
13	F	74	negativo	55%	14080	6530	NO
14	F	60	del13q	64%	53650	46460	FC-B Respuesta metabólica completa
15	M	79	negativo	11%	79100	37100	CLORAMBUCILO + RITUXIMAB

**Resultados:** De 240 muestras, un 4,58% presentaban la delección bialélica 13q, siendo la edad media de los pacientes estudiados de 74,6 años, 54,5% varones frente a un 45,4% mujeres. La presencia de la delección bialélica 13q q ha sido única en 6 de los casos, y combinada en 5 de ellos. El 36,3% de los pacientes (4) ha precisado tto en algún momento, de los cuales el 75% presentaba una anomalía combinada a la delección bialélica (del 13q o del 17p). En todos los casos tratados existe una elevada carga de delección bialélica 13q, que oscila entre el 64-90% de las células. Esta carga está presente en el 100% de los casos cuando la alteración citogenética es combinada.

**Conclusiones:** La delección bialélica 13q por sí sola no parece incrementar el riesgo citogenético. Sin embargo, lo que sí parece incrementar el riesgo es la cantidad de células que la presentan, debiendo ser superior al 60% en casos en los que se combine con otras alteraciones, o muy próxima al 80-90% si la alteración es única. Por lo tanto, debe ser tenida en cuenta en el seguimiento de un paciente con LLC-B.

## PB-026

### INMUNOFENOTIPO Y MORFOLOGÍA IMPORTANCIA EN DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOMA T DEL ADULTO

Hurtado Ilzarbe G., Burguete Vidondo Y., Pérez Salazar M., Sala Pericas F., Signes Fort B., Galicia Flores T.

Complejo Hospitalario De Navarra

**Introducción:** La leucemia/linfoma T del adulto (LLTA) es un síndrome linfoproliferativo causado por el virus HTLV1, más frecuente en áreas endémicas de este virus (Caribe, Japón, sur y centro de África y Sudamérica). Los casos de otros lugares habitualmente ocurren en inmigrantes de dichas áreas. Se clasifica en 4 subtipos: crónica, smoldering, aguda y linfomatosa, siendo estas dos últimas más frecuentes y de peor pronóstico. La morfología de las células linfomatosas y el inmunofenotipo resultan claves en la orientación diagnóstica.

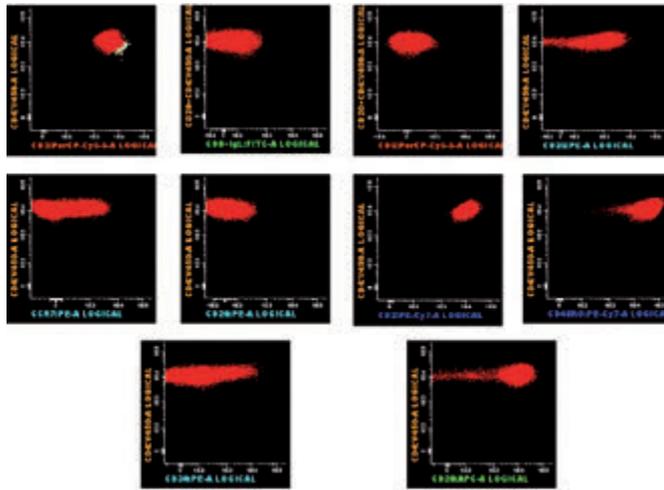


Figura 1.

**Caso Clínico:** Presentamos el caso de una mujer de 59 años oriunda de Perú, residente en España desde hace 6 años con antecedente de deterioro cognitivo en relación con traumatismo craneoencefálico y meningitis en la infancia. Acude a Urgencias por dolor en hipocondrio izquierdo. No lesiones cutáneas. En ecografía abdominal se objetiva esplenomegalia de 17 cm, que se confirma en TAC, observando además adenopatías axilares, abdominales e inguinales y derrame pleural izquierdo. En analítica, hemoglobina 10,9gr/dl, leucocitos  $40,1 \times 10^9/L$ , linfocitos  $25,3 \times 10^9/L$ , plaquetas  $83 \times 10^9/L$ , LDH 246U/L, calcio normal. Morfológicamente los linfocitos son polimorfos, de tamaño mediano/grande con alta relación núcleo/citoplasma, con núcleo de contorno irregular de cromatina condensada, a veces con lobulaciones y citoplasma escaso. En el aspirado medular se observa un 16,8% de linfocitos morfológicamente similares a los de sangre periférica. En biopsia coxal, infiltración nodular e intersticial por un linfoma no Hodgkin T, aunque no se puede realizar diagnóstico por estar artefactado el material. Realizada citometría de flujo, en sangre periférica el 94,1% son

linfocitos T CD4+ y en médula ósea el 16,4%, que expresan CD3, CD2 intenso, CD25++, CD28, CD45RO++, HLA-DR++/+++ , TCR alfa/beta, CCR7 y CD30 parcialmente, con pérdida de CD7 y CD5 y son negativos para CD26, CD27, CD56, CD57, CD94, CD45RA, TCRgammadelta, Granzyma, Perforina, TCL1, CD10 y CD11c. Ante este inmunofenotipo se solicita serología de HTLV1, con el siguiente resultado: Anticuerpos anti-HTLV1/2 positivos. HTLV 1/2 Western Blot: se observa el patrón de bandas rgp21, p19, p24, p26, p28, p32, p36, p53, rgp46-I compatibles con HTLV-1. Cariotipo en médula ósea: 50,XX,complejo[4]/46,XX[4]. Por la situación basal de la paciente y la gravedad clínica con rápido empeoramiento, la familia desestima tratamiento agresivo, recibiendo únicamente cuidados paliativos.

**Conclusiones:** 1. Destacar la importancia del inmunofenotipo y la citología en la sospecha diagnóstica de una patología tan infrecuente en nuestro medio. 2. El inmunofenotipo además aporta datos pronósticos como la expresión de CCR7 que según se describe en la bibliografía es más frecuente en LLTA agresiva y se asocia con afectación nodal

## PB-027

### LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA CON CARIOTIPO HIPERDIPLOIDE Y TINCIÓN INTENSA PARA ESTERASAS NO ESPECÍFICAS

Ortiz Martin J.<sup>1</sup>, Ballesteros M.<sup>1</sup>, Chicano M.<sup>2</sup>, Pérez Corral A.M.<sup>2</sup>, Oarbeascoa G.<sup>1</sup>, Martínez Laperche C.<sup>2</sup>, Anguita J.<sup>2</sup>, Buño I.<sup>2</sup>, Díez Martín J.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

**Introducción:** La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) supone el 5-8% de las Leucemias Mieloides Agudas (LMA). La morfología típica de los promielocitos patológicos con granulación azurófila fuerte y presencia de astillas, junto con la distorsión nuclear y la tinción intensa con mieloperoxidasa (MPO) hacen que esta LMA sea de fácil diagnóstico por morfología. La LPA se produce por la t(15;17)(q22;q11.2-q12) que conduce a la expresión del gen de fusión PML/RAR $\alpha$ , y hasta un 30% presentan alteraciones cromosómicas adicionales. Presentamos un caso de LPA hiperdiploide en un niño, lo cual no ha sido descrito en la literatura hasta la fecha. Presentación del caso: Un varón de 13 años con fiebre persistente, sin alteraciones llamativas a la exploración física, fue ingresado en nuestro centro. En el hemograma inicial presentaba: Hb 10.5 g/dl, leucocitos 800/ $\mu$ l, neutrófilos 100/ $\mu$ l y plaquetas 76000/ $\mu$ l. Los parámetros de hemostasia (INR, APTT y fibrinógeno) estaban dentro del rango de normalidad. En el frotis de sangre periférica no se observaban blastos ni promielocitos. El estudio medular puso en evidencia un 80% de promielocitos patológicos de gran tamaño con frecuentes bastones de Auer y astillas. En la citoquímica los promielocitos presentaban positividad fuerte para MPO y cloroacetato esterasa, pero llamaba la atención la fuerte positividad para esterasas no específicas (Figura 1).

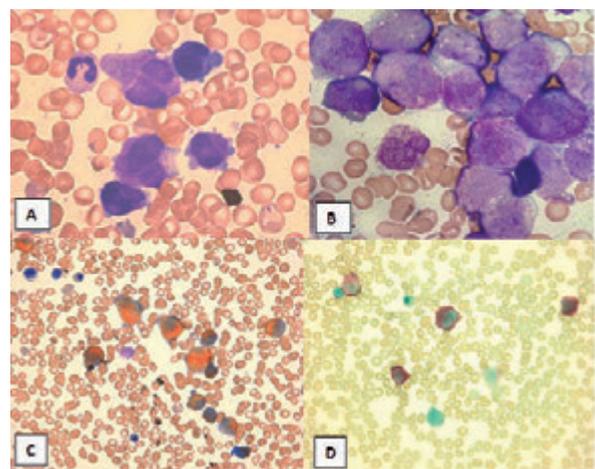


Figura 1. A) y B): Promielocitos patológicos. C) Tinción MPO. D) Tinción esterasas no específicas.

Figura 1.

En el inmunofenotipo las células anormales suponían el 73% de la población. Estas células eran positivas para MPO, CD33, CD117, CD13 y

mostraban positividad parcial para CD34 (10%) y CD2 (14%). Fueron negativas para HLA-DR, CD56, CD14, CD11b, CD19, CD20, CD10, CD3, CD4, CD5 y CD7. El resultado del estudio citogenético fue: 92XXYY, t(15;17) (q24;q21)x2[5]/46,XY[9]. Se estudiaron 14 metafases, 5 presentaban un cariotipo tetraploide y doble t(15;17), las 9 restantes tenían un cariotipo normal (Figura 2). El resultado de la hibridación "in situ" fluorescente (FISH) fue: nuc ish(PMLx6),(RARαx6),(PML con RARαx4) [34/200]/ (PMLx3),(RARαx3),(PML con RARαx2)[58/200]. Se detectó el gen de fusión PML/RARα en el 46% de las células. 58/200 presentaban 2 señales de fusión, 1 señal RARα y 1 señal PML (patrón 1R1V2F) y 34/200 presentaban 4 señales de fusión, 2 señales RARα y 2 señales PML (patrón 2R2V4F), indicando tetrasomía con doble t(15;17) (Figura 3). La RT-PCR para el subtipo bcr3 de PML/RARα fue positiva.



Figura 2. Cariotipo: 92XXYY,t(15;17)(q24;q21)x2[5]/46,XY[9].

Figura 2.

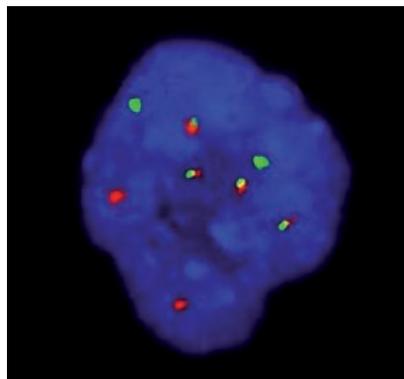


Figura 3. FISH: nuc ish(PMLx6),(RARαx6),(PML con RARαx4)[34/200]/ (PMLx3),(RARαx3),(PML con RARαx2)[58/200].

Figura 3.

**Conclusiones:** La LPA tetraploide es una entidad rara, sólo se han reportado 15 casos en la bibliografía, la mayoría en Asia (11/15), y afecta predominantemente a hombres. Hasta la fecha sólo uno ha sido documentado en Europa (Grecia). Todos ellos tienen características comunes como la presencia de promielocitos de gran tamaño. Aproximadamente la mitad expresan CD2 de forma parcial, y el CD34 está presente en 4/15. La respuesta al tratamiento parece no estar afectada. Éste es el primer caso de LPA tetraploide con doble t(15;17) descrito en niños. Además, aunque la tinción con esterasas no está bien descrita en los casos de LPA tetraploide reportadas, éste parece el primer caso con tinción intensa para esterasas no específicas a pesar de carecer de marcadores monoclonales. El inmunofenotipo fue acorde con lo descrito previamente, con expresión parcial de CD2 y CD34.

**PB-028**  
**CITOMETRIA DE FLUJO EN MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM VS GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO IGM**

Campeny A., Herrera P., Pichardo L., Aguinaga L., Hermosilla M.,

Feliu J., Garcia R., Najera M.J.

Hospital San Pedro-Logroño

**Introducción:** Estudios de citometría de flujo (CMF) han demostrado relevancia en el estudio de gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI) y Mieloma Múltiple. Sin embargo los estudios de CMF en la Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) y GMSI IGM son escasos. Actualmente hay controversia para distinguir criterios diagnósticos entre MW smoldering y GMSI IGM. Aunque el uso de la CMF para el estudio de MW fue ampliamente recomendado en el 2º Workshop Internacional de WM en 2003, los estudios de inmunofenotipo (IFE) en GMSI IGM continúan siendo poco habituales. Nuestro objetivo es analizar mediante CMF diferencias en el IFE entre GMSI IGM, MW smoldering (SMW) y MW sintomática.

**Métodos:** Analizamos mediante CMF un total de 13 pacientes con gammapatía monoclonal (GM) IgM, de los que 6 son GMSI IGM, 3 SMW y 4 MW sintomático, diagnosticados entre mayo/2015 y abril/2017 (previo inicio de tratamiento en los casos con MW sintomático). Los pacientes se clasificaron siguiendo los criterios del 2º Workshop Internacional de WM. En los casos en los que no se dispone de biopsia ósea, la presencia de >10% de células B clonales mediante citología y citometría fue el criterio a distinguir entre GMSI IGM y MW. La distinción entre MW smoldering o sintomático se basó en la presencia o ausencia de síntomas relacionados con infiltración tumoral (anemia, hepatoesplenomegalia, hiperviscosidad y/o neuropatía periférica). Los estudios de CMF se realizaron en combinaciones de anticuerpos monoclonales de 8 colores, para el estudio dirigido tanto de Síndrome linfoproliferativo como de Gammapatía monoclonal (GM), utilizando los siguientes reactivos: CyIgk/CyIgl/Igk/Igl/CD45/CD19/CD20/CD38/CD138/CD81/CD27/CD117/CD200/CD28/CD56/CD5/CD10/FMC7/CD23/CD22/CD43/CD79b/HLADR/CD103/CD11c/CD123/CD25.

**Resultados:** El porcentaje de células B maduras (sobre el total de células nucleadas) es mayor progresivamente desde GMSI IgM (3%) a SMG (10%) y MW (16%), unido a mayor porcentaje de linfocitos B clonales. En el caso de GMSI 3 casos (50% de las GMSI-IGM) mostraban monoclonalidad B, pero en escasa cuantía. En el estudio de celularidad plasmática (CP) también hay mayor porcentaje de CP desde GMSI (0.4%) a SMG (0.5%) y MW (0.9%), aunque con menos diferencias, sin embargo en el caso de GMSI son policlonales, mientras que en SMG y MW son clonales para Igs intracitoplasmáticas, con fenotipo normal (CD19+, CD45+, CD56-, CD20+). El IFE de los linfocitos B (LB) también mostró diferencias entre los pacientes con GMSI-IGM y smoldering-sintomático MW: al aumentar el porcentaje de LB clonales, la positividad para FMC7 y CD23 disminuye, acompañado de incremento en positividad de CD27 y CD25. No se han encontrado diferencias en el marcaje de CD19, CD22 o HLA-DR entre GMSI-IGM vs MW como han descrito otros estudios. Solo un caso de MW mostró positividad para CD5, y ninguno de los pacientes de nuestra serie fue positivo para CD10.

**Conclusiones:** Nuestro estudio confirma que el uso de la CMF es una técnica muy útil para el diagnóstico de GM-IgM y para el diagnóstico diferencial entre MW vs GMSI IGM con características inmunofenotípicas específicas tanto en los linfocitos B como en las CP.

**PB-029**  
**ES POSIBLE DETECTAR MUTACIONES BIALÉLICAS DE CEBPA EMPLEANDO PANELES NGS?**

Fernandez Mercado M.

Hemato-Oncología, CIMA, Universidad de Navarra

**Introducción:** Las mutaciones bialélicas de CEBPA (biCEBPA) se asocian con un pronóstico favorable en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), por lo que el correcto análisis molecular de este gen es crucial en el contexto clínico. Es cada vez más común el uso de tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS) en los laboratorios de diagnóstico, y de hecho el gen CEBPA está incluido en la mayoría de los paneles NGS comerciales disponibles para patología mieloide. Nuestro objetivo en el presente trabajo fue comparar la capacidad de detectar alteraciones moleculares en CEBPA de cuatro **Métodos:** tres paneles NGS y el método clásico de secuenciación Sanger.

**Métodos:** ADN procedente de 197 casos diagnosticados con patología mieloide fueron secuenciados por Sanger (n=92) o NGS (n=105): 22 con el *community panel* Ion AmpliSeq AML (Thermo Fisher Scientific); 59 con el panel mieloide TruSight (Illumina); y 24 con la *Myeloid Solution* (Sophia Genetics).

**Resultados:** En nuestro estudio hemos encontrado 27 variantes *CEBPA* en 18 casos a través de NGS y 26 variantes que afectan a 20 casos de AML a través de la secuenciación Sanger. Los paneles NGS de Thermo Fisher Scientific e Illumina están diseñados para cubrir *CEBPA* a través de amplicones solapantes (6 o 9). Sin embargo, un promedio de 3.5 amplicones fueron secuenciados a menos de 500x, y aún más preocupante, al menos uno de los amplicones se cubría deficientemente (<100x) en el 97% de los casos. De hecho, en ambos paneles la profundidad de secuenciación media fue significativamente más baja en este gen en comparación con el panel en su conjunto (Figura 1). Por lo tanto, ambos diseños NGS basados en amplicones son propensos a perder variantes. En contraste, tanto el panel de Sophia Genetics como el protocolo de secuenciación de Sanger lograron cubrir toda la longitud del gen (Figura 2). En los 6 casos que presentaron dos mutaciones, éstas se localizaron en diferentes amplicones, lo que hizo imposible concluir unívocamente si eran bialélicos. Estos casos no concluyentes fueron sometidos a DMSO-Pfu-PCR con el fin de amplificar toda la longitud de la región codificante de *CEBPA*, para ser a continuación clonados y secuenciados por Sanger.

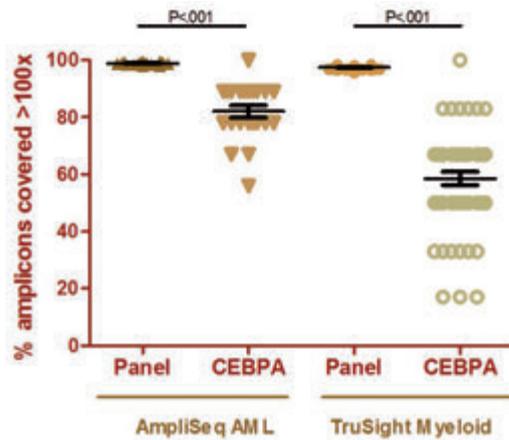


Figura 1.

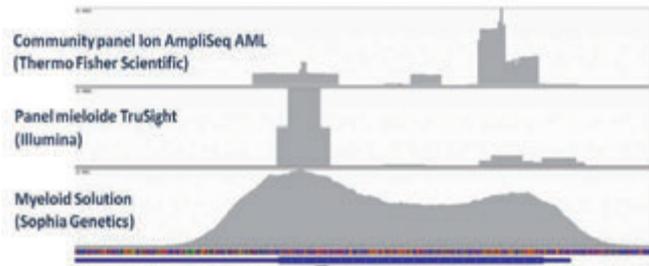


Figura 2.

**Conclusiones:** Dado que en los pacientes con LMA con mutaciones de bi-*CEBPA* tienen una supervivencia global relativamente favorable, es importante en el entorno clínico evaluar con precisión el estado molecular de *CEBPA*. En nuestro estudio, hemos probado la capacidad de cuatro ensayos diferentes para detectar mutaciones en *CEBPA* en 197 casos con patología mieloide. Únicamente la secuenciación Sanger y el panel NGS de Sophia Genetics consiguieron secuenciar la totalidad de la región codificante de *CEBPA*. Por el contrario, los dos paneles NGS basados en amplicones no lograron cubrir toda la región de codificación del gen y, por lo tanto, es posible que hayan pasado por alto la presencia de mutaciones en este gen. Ninguno de los métodos probados basados en fragmentos (ni la PCR convencional, ni la NGS basada en amplicones o en captura por hibridación) puede determinar de forma concluyente si múltiples mutaciones afectan a dos alelos diferentes: las mutaciones bi-*CEBPA* todavía necesitarían confirmación adicional a través de la clonación. Será interesante ver en el futuro si los métodos de secuenciación basados en lecturas largas que se encuentran actualmente en desarrollo pudieran llegar a constituir un método alternativo a la clonación para el análisis molecular de este gen.

**PB-030****IMPACTO DE ALTERACIONES MOLECULARES EN PACIENTES CON LMA Y MUTACIÓN NPM-1 DE GRAN CANARIA**

Viedma Gallego J.<sup>1</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>2</sup>, Rodríguez Medina C.<sup>1</sup>, Santana Santana G.<sup>1</sup>, Galindo C.<sup>1</sup>, González Martín J.M.<sup>1</sup>, Jiménez Bravo S.<sup>1</sup>, Molero Labarta T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Gran Canaria, Doctor Negrín, <sup>2</sup>Hospital Universitario Gran Canaria Doctor Negrín

**Introducción:** La OMS 2016 distingue un tipo específico de LMA, aquella con mutación NPM1. La importancia de su reconocimiento radica en el buen pronóstico asociado. Otros autores han estudiado el impacto de otras alteraciones genéticas sobre el pronóstico en este subgrupo de LMA. Hemos querido identificar las mutaciones de DNMT3A, IDH, P53, FLT3 y la sobreexpresión WT1, MN1, EVI1 y BAALC y su influencia sobre la supervivencia global, la respuesta a la inducción y la recaída en la población de Gran Canaria.

**Métodos:** Se analizaron los pacientes de Gran Canaria con LMA, cariotipo normal y mutación de NPM1 desde 2008 hasta la actualidad. Se estudiaron mediante PCR y secuenciación Sanger las alteraciones moleculares señaladas y su influencia sobre las variables descritas. Los análisis estadísticos usados fueron el test exacto de Fisher y el test de Kaplan-Meier. El programa, el R Core Team (2016).

**Resultados:** Se identificaron 40 pacientes con cariotipo normal y NPM1 mutado con edad media de 60 años. La distribución por edad fue de 22 menores de 65 años y 18 mayores o iguales. No hay diferencias estadísticamente significativas en los resultados estudiados (SG, respuesta a la inducción y probabilidad de recaída) según el perfil mutacional dentro de las LMA con NPM1, tanto en el grupo de mayores como en menores. Los menores de 65 años con sobreexpresión de BAALC tienen marcada tendencia a la recaída (100%) sobre los que no lo sobreexpresan (44.4%). La diferencia no fue estadísticamente significativa. En el grupo de mayores, la mutación FLT3 no ejerció un impacto desfavorable en cuanto a SG (67% a los 5 años en los mutados vs 36% en los no mutados, p=0,78) mientras que sí se presentaba esta tendencia en los jóvenes con la mutación (p=0,064). Ningún paciente presentó mutación TP53.

**Table 1. Asociación de NPM1 con otras alteraciones moleculares.**

	Positivo	Negativo	No disponible
FLT3	14 (35%)	26 (65%)	0
DNMT3a	9 (22.5%)	31 (77.5%)	0
IDH	1 (2.5%)	34 (85%)	5
TP53	0	34 (85%)	6
BAALC	11 (27.5%)	29 (72.5%)	0
MN1	8 (20%)	32 (80%)	0
WT1	33 (82.5%)	5 (12.5%)	2
EVI1	2 (5%)	38 (95%)	0

**Conclusiones:** En nuestra serie se muestra una tendencia a que la edad media de los pacientes con NPM1 sea menor como se describe en la bibliografía. La presencia de FLT3 mutado no modificó el pronóstico, hecho que interpretamos por el tamaño muestral y la heterogeneidad de edades y tratamientos recibidos. Confirmamos que NPM1 y TP53 son eventos leucemogénicos excluyentes entre sí y no muestran asociación. NPM1 e IDH muestran escasa asociación. El otro regulador epigenético estudiado (DNMT3A) sí mostró asociación coincidiendo con bibliografía. Se aprecia, sin alcanzar significación estadística, que la sobreexpresión de BAALC puede matizar el efecto protector de NPM1 con mayor probabilidad de recaída según han propuesto otros autores, hecho que deberá ser confirmado en series mayores.

**PB-031****ESTUDIO SOBRE EL IMPACTO PRONÓSTICO DE CD117 EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) CD20 POSITIVO. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO**

Moret Puig C.<sup>1</sup>, Santos Carvajal N.Y.<sup>1</sup>, Blanco Benigno A.<sup>1</sup>, Tuset Andujar E.<sup>1</sup>, Cruz García D.<sup>1</sup>, Lloveras Guelque N.<sup>1</sup>, Coll Jordà R.<sup>1</sup>, Guàrdia Sanchez R.<sup>1</sup>, Roncero Vidal J.M.<sup>1</sup>, Kelleher N.<sup>1</sup>

Sagüés Serrano M.<sup>1</sup>, Díaz Santa J.<sup>1</sup>, Mostacedo Marasovic S.<sup>1</sup>, Bustins Tarrats A.<sup>1</sup>, Buxó M.<sup>2</sup>, Gallardo Giralt D.<sup>1</sup>, Gonzalez Montes Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología. Institut Català d'Oncologia - Girona, <sup>2</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona. Hospital Universitario Josep Trueta de Girona

**Objetivos:** En el MM se ha objetivado un subgrupo que expresan CD20 por citometría de flujo (CF). Este grupo presenta mayor asociación con reordenamiento t(11;14)(q13;q32), diploidía y buen pronóstico. Estudios recientes parecen demostrar que los MMCD20+ presentan diferencias pronósticas en relación a las alteraciones citogenéticas (CG) y a la expresión de marcadores celulares. De la misma manera existe un subgrupo de MM que expresan de forma anómala CD117 por CF, generalmente asociado a hiperdiploidía, ausencia de translocaciones y mejor pronóstico. La falta de expresión de CD117 se asocia a CG de alto riesgo y mal pronóstico. **Objetivos:** describir la cohorte de MMCD20+ observada en nuestro centro y analizar el valor de la expresión de CD117 como marcador pronóstico en estos MM.

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente una cohorte de 26 MMCD20+ diagnosticados en nuestro centro entre 2011-2016. Para el estudio de CF se utilizaron los citómetros FC500 y Navios de Beckman Coulter, aplicándose los paneles diagnósticos de MM estándares (5FL/8FL). La cohorte fue dividida en dos grupos: G1 CD117+ y G2 CD117-. Se recogieron datos demográficos y factores clínico-biológicos (ISS, DS, CG, insuficiencia renal, plasmocitomas y tratamientos recibidos) realizándose un análisis univariante de los mismos. Para el análisis comparativo entre las poblaciones G1 y G2 se empleó el Test exacto de Fisher o Chi-cuadrado. La SLP y SG se calcularon empleando la curva de Kaplan-Meier y su comparativa mediante Log-Rank.

**Resultados:** En nuestra cohorte la mediana de edad fue de 69 años (53-20), 65% varones y 35% mujeres. Debutaron en 23 casos como MM sintomático (88%) y los 3 restantes fueron asintomáticos. El 97% de los pacientes recibieron tratamiento basado en bortezomib y/o IMiDs, de estos un 35% recibieron un AutoTPH. Los índices pronóstico fueron: ISS1:34.6%, ISS2:23.1, ISS3:42.3% y DS: 1:26.9%, 2:42.3%, 3:30.8%. La CG estuvo disponible en 17 casos, con riesgo estándar en 15 pacientes y alto riesgo en 2. La mediana de seguimiento fue 19.13 meses (0.10-77.73). La SLP al año fue del 84.08% (IC95 70.9-99.7) y a los 2 años del 66.7% (IC95 48.7-91.3). La SG al año fue del 92.3% (IC95 82.6-100) y a los 2 años del 84.6% (IC95 69-100). La expresión de CD117 fue detectada en 13 casos (50%). En el análisis comparativo entre grupos, la edad del grupo G1 fue significativamente mayor respecto a G2 (p=0.039). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en relación a las características clínico-biológicas. Tampoco se observaron diferencias significativas en relación a la SLP (p=0.529) y SG (p=0.716).

**Conclusiones:** En este estudio no se observaron diferencias significativas en términos de características clínicas y de supervivencia en los pacientes con MMCD20+ en relación a CD117+ vs CD117-. Tan solo la edad fue significativamente superior en los pacientes CD117+. Dado que se trata de una serie pequeña, se requieren estudios más amplios para identificar factores con valor pronóstico en MMCD20+.

### PB-032

#### CASO DE SÍNDROME DE CHEDIK-HIGASHI CON MUTACIÓN STOP CODON EN GEN LYST Y LOH DETECTADA MEDIANTE ANÁLISIS DE ARRAY-CGH

Sutherland D.<sup>1</sup>, Moret A.<sup>2</sup>, Selles J.<sup>3</sup>, Pedrola L.<sup>3</sup>, Ibañez M.<sup>4</sup>, Such E.<sup>4</sup>, Zúñiga A.<sup>1</sup>, Cervera J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serv. Genética. Hup La Fe, Valencia., <sup>2</sup>Unidad De Uht. Hup La Fe, Valencia., <sup>3</sup>Fundación Iis-La Fe. Hup La Fe, Valencia., <sup>4</sup>Serv. Hematología. Hup La Fe, Valencia

**Introducción:** El síndrome de Chédiak-Higashi es un trastorno autosómico recesivo, causado por la mutación del gen LYST (lysosome trafficking regulator), de ubicación 1q42. Este gen contiene la codificación para la síntesis de la proteína conocida como regulador de tráfico lisosomal. Los pacientes con el síndrome de Chédiak-Higashi tienen la piel delgada (aspecto plateado o escarchado), albinismo parcial oculo cutáneo, y el pelo plateado. Con frecuencia sufren de sensibilidad a la luz solar y fotofobia. Son comunes las afecciones neurológicas e infecciosas. Las infecciones afectan las mucosas, piel y tracto respiratorio. Se afecta el sistema inmune por el defecto en la función fagocitaria debido al fallo en la formación de los fagolisosomas en los neutrófilos, lo que impide la destrucción de las bacterias fagocitadas. Adicionalmente está afectada la función

de las células T citotóxicas. Se presentan grandes vesículas lisosomales en los neutrófilos (patognomónico en el frotis sanguíneo), la función anormal incrementa la susceptibilidad a infecciones, anomalías en la estructura nuclear de los leucocitos, anemia y hepatomegalia. La morbimortalidad se vincula preferentemente a infecciones y/o trastornos linfoproliferativos. No existe un tratamiento específico de esta patología siendo el trasplante de médula ósea la opción terapéutica preferente.

**Caso Clínico:** Paciente pediátrica de 2 años ingresada por cuadro febril, durante la anamnesis se aprecia pancitopenia con albinismo ocular en la exploración física y alteraciones morfológicas en sangre periférica compatibles con SÍNDROME DE CHEDIASK-HIGASHI. Médula ósea hiperplásica en el que destaca el aumento de la serie granulocítica y una disminución de la serie eritroide y linfocitos. Tanto en sangre como en médula se observan inclusiones violáceas en linfocitos y en todos los estadios de la serie granulocítica, por otra parte hay una intensa vacuolización, en ocasiones son vacuolas de gran tamaño con una inclusión violácea en su interior. El estudio preliminar por citometría de flujo no muestra anomalías en el inmunofenotipo. En el estudio genético se detecta que la paciente es portadora en homocigosis de la mutación c.8380insT (p.Tyr2794LeufsX8; NM\_000081) en el exón 32 del gen LYST. El estudio de portadores de los padres solo detecta la presencia de mutación en heterocigosis en la madre. El análisis del gen LYST en el padre no permitió detectar ninguna mutación. Dado el patrón de herencia autosómico recesivo, la mutación encontrada no permitía confirmar el diagnóstico de Síndrome de Chédiak-Higashi. El hecho de que la mutación se encontrara en homocigosis nos llevó a plantearnos la necesidad de realizar un estudio de CNVs del gen LYST mediante análisis de Array-CGH. Este estudio detectó una pérdida de heterocigosis (LOH) de la región telomérica (q41q44) del brazo largo del cromosoma 1, compatible con el hallazgo previo de una mutación en homocigosis en el gen LYST, y que explicaba el fenotipo de la paciente.

**Conclusiones:** La pérdida de heterocigosis en el gen LYST como causa concomitante a un alteración en la secuencia del gen es un hecho muy poco frecuente en el Síndrome de Chédiak-Higashi, y casos como el presentado son muy escasos en la literatura.

### PB-033

#### CASO CLÍNICO DE HEMOCROMATOSIS TIPO 3 EN PACIENTE PEDIÁTRICO PORTADOR DE DOS DELECCIONES EN EL GEN TFR2

Sutherland D.<sup>1</sup>, Moret A.<sup>2</sup>, Pedrola L.<sup>3</sup>, Ibañez M.<sup>4</sup>, Such E.<sup>5</sup>, Zúñiga A.<sup>1</sup>, Cervera J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serv. Genética. Hup La Fe, Valencia., <sup>2</sup>Unidad De Uht. Hup La Fe, Valencia., <sup>3</sup>Fundación Iis-La Fe. Hup La Fe, Valencia., <sup>4</sup>Serv. Hematología. Hup La Fe, Valencia., <sup>5</sup>Serv. Hematología. Hup La Fe, Valencia

**Introducción:** El síndrome de Chédiak-Higashi es un trastorno autosómico recesivo, causado por la mutación del gen LYST (lysosome trafficking regulator), de ubicación 1q42. Este gen contiene la codificación para la síntesis de la proteína conocida como regulador de tráfico lisosomal. Los pacientes con el síndrome de Chédiak-Higashi tienen la piel delgada (aspecto plateado o escarchado), albinismo parcial oculo cutáneo, y el pelo plateado. Con frecuencia sufren de sensibilidad a la luz solar y fotofobia. Son comunes las afecciones neurológicas e infecciosas. Las infecciones afectan las mucosas, piel y tracto respiratorio. Se afecta el sistema inmune por el defecto en la función fagocitaria debido al fallo en la formación de las fagolisosomas en los neutrófilos, lo que impide la destrucción de las bacterias fagocitadas. Adicionalmente está afectada la función de las células T citotóxicas. Se presentan grandes vesículas lisosomales en los neutrófilos (patognomónico en el frotis sanguíneo), la función anormal incrementa la susceptibilidad a infecciones, anomalías en la estructura nuclear de los leucocitos, anemia y hepatomegalia. La morbimortalidad se vincula preferentemente a infecciones y/o trastornos linfoproliferativos. No existe un tratamiento específico de esta patología siendo el trasplante de médula ósea la opción terapéutica preferente.

**Caso Clínico:** Paciente pediátrica de 2 años ingresada por cuadro febril, durante la anamnesis se aprecia pancitopenia con albinismo ocular en la exploración física y alteraciones morfológicas en sangre periférica compatibles con SÍNDROME DE CHEDIASK-HIGASHI. Médula ósea hiperplásica en el que destaca el aumento de la serie granulocítica y una disminución de la serie eritroide y linfocitos. Tanto en sangre como en médula se observan inclusiones violáceas en linfocitos y en todos los estadios de la serie granulocítica, por otra parte hay una intensa vacuoli-

zación, en ocasiones son vacuolas de gran tamaño con una inclusión violácea en su interior. El estudio preliminar por citometría de flujo no muestra anomalías en el inmunofenotipo. En el estudio genético se detecta que la paciente es portadora en homocigosis de la mutación c.8380insT (p.Tyr2794LeufsX8; NM\_000081) en el exón 32 del gen *LYST*. El estudio de portadores de los padres solo detecta la presencia de mutación en heterocigosis en la madre. El análisis del gen *LYST* en el padre no permitió detectar ninguna mutación. Dado el patrón de herencia autosómico recesivo, la mutación encontrada no permitía confirmar el diagnóstico de Síndrome de Chediak-Higashi. El hecho de que la mutación se encontrara en homocigosis nos llevó a plantearnos la necesidad de realizar un estudio de CNVs del gen *LYST* mediante análisis de Array-CGH. Este estudio detectó una pérdida de heterocigosidad (LOH) de la región telomérica (q41q44) del brazo largo del cromosoma 1, compatible con el hallazgo previo de una mutación en homocigosis en el gen *LYST*, y que explicaba el fenotipo de la paciente.

**Conclusiones:** La pérdida de heterocigosidad en el gen *LYST* como causa concomitante a un alteración en la secuencia del gen es un hecho muy poco frecuente en el Síndrome de Chediak-Higashi, y casos como el presentado son muy escasos en la literatura.

#### PB-034

#### FRECUENCIA DE LAS MUTACIONES DEL FACTOR V LEIDEN Y PROTROMBINA 20210 COMO CAUSAS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Juan García P., Torio Ruiz A., Ontañón Rodríguez J., Da Silva Cabañero B., García Alcalá Hernández M., Mora L.C., Juncos Tobarra M.Á., Navarro Casado L.

Complejo Hospitalario Universitario De Albacete

**Introducción:** La trombofilia hereditaria como predisposición genética a desarrollar la enfermedad tromboembólica venosa es una entidad heterogénea. La prevalencia conjunta de los trastornos graves como serían los déficits de inhibidores naturales de la coagulación (antitrombina III, proteína C y proteína S) es bastante menor del 1%. Por el contrario, dos polimorfismos asociados a una menor expresividad clínica factor V Leiden (FVL) y protrombina G20210A (PT20210), alcanzan una prevalencia conjunta de 5-10% en sujetos caucásicos. La combinación de alelos trombofílicos (dobles heterocigotos u homocigotos para factor V Leiden) también produce fenotipos de alto riesgo y precisa un régimen especial de profilaxis antitrombótica.

Table 1.

		Dímero D > 500	TVP	TEP	TVP + TEP	No trombosis
Homocigoto FVL	0					
Heterocigoto FVL	99 (9%)	23 (23%)	12 (52%)	3 (13%)	2 (9%)	5 (26%)
Normales FVL	1161					
Homocigoto PT20210	4 (0.3%)					
Heterocigoto PT20210	73 (6%)	12 (16%)	6 (50%)	-	2 (17%)	3 (25%)
Normales PT20210	1181					
Heterocigoto FVL + Heterocigoto PT20210	2 (<0.2%)	2 (100%)	1 (50%)	1		

**Objetivos:** Estudiar la frecuencia de las mutaciones FVL y PT20210 a partir de las peticiones recibidas durante los años 2015-2016 en nuestro hospital.

**Material y Métodos:** Se revisaron las peticiones solicitadas durante los años mencionados que incluían determinaciones para FVL y PT20210, el análisis de las mutaciones se realizó por PCR a tiempo real con kit DUPLICA RealTime FACTOR V Genotyping y DUPLICA REAL TIME FACTOR II G20210A respectivamente. Se agruparon los resultados atendiendo a la mutación y resultado de la misma, y se obtuvieron las medias de edad y las frecuencias por sexo. A su vez para el estudio de la predisposición genética al desarrollo de una trombosis, entre las peticiones con resultado positivo para cualquiera de las mutaciones, seleccionamos aquellas con valores patológicos de Dímero D, se revisó la historia para confirmar dicho proceso agudo y el tipo de trombosis responsable.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1: El% de Mujeres heterocigotas para la mutación FVL fue 45% mientras que para hombres fue un 55%, resultados prácticamente idénticos se obtuvieron para PT20210, 44% mujeres, 56% hombres. La media de edad a su vez fue similar 47 y 45 años respectivamente. De los pacientes que presentaron alguna de las mutaciones, FVL y PT20210, un 23 y un 16% respectivamente, tuvieron un proceso agudo de trombosis relacionado con un incremento de Dímero D, y de ellos un 50% estaba relacionado con una TVP.

**Conclusiones:** En nuestra área de salud, la mutación más prevalente es FVL, presentándose casi exclusivamente en heterocigosis. Ambas mutaciones se relacionaron en un 23 y un 16% de los casos con un proceso agudo de trombosis siendo en su gran mayoría episodios de TVP. De ahí la importancia del diagnóstico de dichas mutaciones, con fenotipo de alto riesgo, que permita la instauración de profilaxis antitrombótica evitando así la aparición de estos episodios en dichos pacientes.

## Eritropatología

PB-035

### DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINOPATÍA ESTRUCTURAL EXTREMADAMENTE RARA EN PACIENTE CON HEMOGRAMA NO SUGESTIVO. EL VALOR AÑADIDO DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Arias Fernández T., Morais Bras L.R., Zanabli Al sibai J., Ávila Idrovo L.F., Castañón Fernández C., Solé Magdalena A., Bernardo Gutiérrez Á., Fonseca Mourelle A.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** Las hemoglobinopatías estructurales a menudo no producen alteraciones en el hemograma que permitan su sospecha, el estudio de la hemoglobina glicosilada mediante cromatografía en pacientes diabéticos detecta incrementos de hemoglobina fetal y variantes de hemoglobina que deben ser estudiadas.

**Métodos:** Realización de estudio de electroforesis capilar en una mujer de 84 años tras hallazgo de sospecha (alarma de hemoglobina variante) en la determinación de hemoglobina glicosilada indicada por diabetes de larga evolución con mal control. En el hemograma presentaba Hb 11.5g/dL VCM 89fL Leucocitos 5920 (3270N 1880Li) Plaquetas 149000, a pesar de que en el momento actual la paciente presentaba anemia las cifras de hemoglobina habían sido superiores a 12g/dl hasta 2015 coincidiendo con la aparición de una insuficiencia renal crónica leve (Creatinina actual en torno a 1.2mg/dl con FG 46 ml/min,) presenta además una ferritina discretamente elevada con hierro normal, niveles de folato y vitamina B12 no alterados y pluripatología (Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía valvular leve y fibrilación auricular) siendo diagnosticada con estos datos de anemia leve con perfil de trastornos crónicos.

**Resultados:**

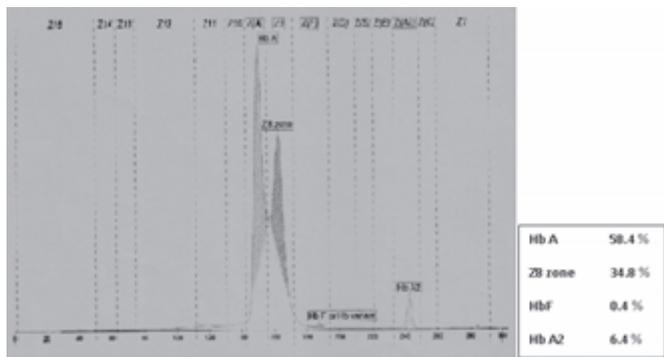


Figura 1.

Imagen altamente sugestiva de hemoglobinopatía de Sarrebourg heterocigota, se encuentra pendiente de confirmación molecular y estudio familiar.

**Conclusiones:** La realización sistemática de estudios de electroforesis de hemoglobina en pacientes con alteraciones sugestivas de hemoglobinopatía en el análisis de hemoglobinas glicosiladas permite el diagnóstico de hemoglobinopatías en pacientes con hemograma normal, importante para el consejo genético, o con anemias leves a moderadas de causa no aclarada que a menudo reciben tratamientos innecesarios. Por otro lado se encuentra pendiente la confirmación molecular de un tipo extremadamente infrecuente de hemoglobinopatía, únicamente descrita en un varón de Turquía y en 9 miembros una familia española residente en las Islas Baleares y con origen en Ciudad Real y Córdoba no relacionados con nuestra paciente nacida en el Principado de Asturias.

## Insuficiencia Medular

PB-036

### TRATAMIENTO DE UNA APLASIA MEDULAR CON TERAPIA INMUNOSUPRESORA Y ELTROMBOPAG

Roldán Pérez A.<sup>1</sup>, Elices Apellániz M.<sup>1</sup>, Álvarez Flores B.<sup>2</sup>, Massó Asensio P.<sup>1</sup>, Mora Casado A.<sup>1</sup>, Giménez Mesa E.<sup>1</sup>, Vazquez Paganini J.A.<sup>1</sup>, Herráez García R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, <sup>2</sup>Laboratorio Central Brl-Salud

**Introducción:** La aplasia medular (AM) es una insuficiencia medular que afecta, en mayor o menor medida a las tres series hematopoyéticas. El tratamiento de primera línea de la AM en el momento actual es el tratamiento inmunosupresor (IS). Eltrombopag una molécula agonista del receptor fisiológico de la trombopoyetina, ha demostrado que produce respuesta en un 44% de pacientes resistentes al tratamiento IS.

**Caso clínico:** Varón de 64 años que acude a urgencias en Marzo 2014 por epistaxis recidivante, flictenas y petequias. Analítica: 3.000/mm<sup>3</sup> plaquetas, Hb: 9gr/dl y leucocitos: 4800/μl (n:3.000/μl). Coagulación y bioquímica normales. Durante su estancia en urgencias sufre un síncope con traumatismo craneoencefálico. En TAC craneal se visualiza hemorragia subaracnoidea. Es trasladado a la UCI. Buena evolución. Se completa estudio de trombopenia: serologías negativas. Biopsia de Médula ósea (MO): Hipoplasia celular severa. Cariotipo normal. Clon HPN asociado (CD14 3.50%, CD16 3.74%, CD59 y CD55 al 1.40%). HLADRB\*15positivo.

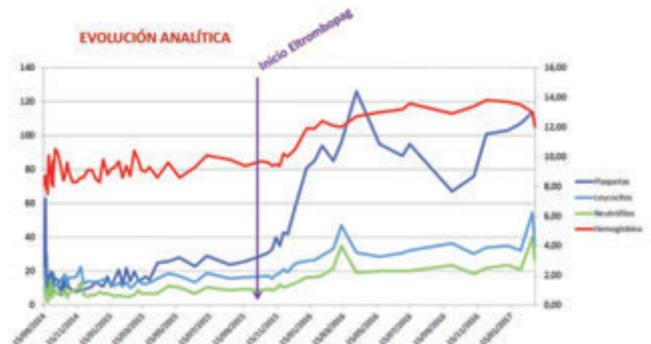


Figura 1.

Hermana HLA no idéntica. Las cifras empeoran hacia una AM severa (Hb: 8 gr/dl, leucos: 1000/μl (n:400/μl), plaquetas: 1.000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos absolutos: 18.000/μl). Recibe tratamiento IS, con timoglobulina, ciclosporina y corticoides según Protocolo PETHEMA para AM. En el día +120 de tratamiento IS el paciente tiene una Respuesta Parcial con Leucocitos: 1700/μl (n:800/μl), Hb: 8.6 gr/dl, plaquetas: 25.000/mm<sup>3</sup>. Según protocolo continuamos tratamiento con ciclosporina. En el día +240 reevaluación y el paciente tiene una Pobre Respuesta Parcial con Leucos: 2170/μl (n: 1200/μl), Hb: 9 gr/dl, plaquetas: 25.000/mm<sup>3</sup>. Se le ofrece tratamiento de rescate con nueva tanda de inmunosupresores.

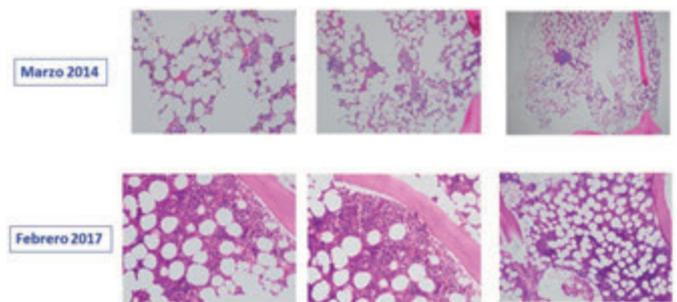


Figura 2.

Pero se niega al ingreso y a recibir tratamiento IS. Continúa tratamiento con ciclosporina. En el día +326 de tratamiento con ciclosporina deterioro

de la función renal. Nefrología recomienda suspender ciclosporina para evitar fallo renal. Al bajar dosis de ciclosporina, empeoramiento de la pancitopenia. En el día +396 de tratamiento con ciclosporina iniciamos conjuntamente tratamiento con Eltrombopag. Una vez alcanzada cifra máxima de Eltrombopag, recuperación llamativa de las tres series. Inicimos descenso de la dosis de ciclosporina lentamente. Al suspenderla, normalización de la función renal y respuesta trilineal. Durante 32 semanas mantiene tratamiento con Eltrombopag con unas cifras de Leucocitos: 3500/ $\mu$ l (n: 2200/ $\mu$ l), Hb: 13.7gr/dl, plaquetas: 100.000/ $\text{mm}^3$  sin ningún requerimiento transfusional. En Febrero 2017 biopsia de MO e inicio de descenso progresivo de la dosis de Eltrombopag. Biopsia de MO normocelular (celularidad aproximada 50%). Cariotipo normal. Pero se detecta un importante crecimiento del clon HPN, que se confirma por citometría en sangre periférica (CD14 60.83%, CD16 60.46%, CD59 y CD55 al 22.72%). Dado que el paciente se encuentra asintomático se diagnóstica de HPN subclónica o HPN asociada a AM sin necesidad de tratamiento. En el momento actual el paciente ha suspendido el tratamiento con Eltrombopag y mantiene la respuesta trilineal.

## Referencias

- Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2017 Mar 16;129(11):1428-1436.  
 Olnes MJ. Eltrombopag and Improved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):11-9.  
 Desmond R. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1818-25.  
 Townsley DM. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1540-1550.  
 Pu JJ. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2011 Jul;87(1):37-45.

## PB-037

### INSUFICIENCIA MEDULAR Y HLA TIPO I DE RIESGO: INCIDENCIA E IMPACTO SOBRE EL PRENDIMIENTO, EL DESARROLLO DE EICR Y LA SUPERVIVENCIA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO

Celis M., Yáñez L., Romón Í., Bermúdez A., Colorado M., López Duarte M., García Ávila S., Sánchez Escamilla M., Fernández C., Cabero A., Insunza A., Richard Espiga C.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Introducción:** Recientemente dos estudios (T. Katagiri, *Blood* 2011; Dara V. Babushok, *ASH* 2016) han demostrado que ciertos tipos de HLA tipo I (HLA-A\*02:01, A\*02:06, A\*31:01, B\*40:02., HLA A\*68:01, HLA A\*33:03 HLA B\*14:02) parecen favorecer el desarrollo de una insuficiencia medular. El objetivo del presente estudio es evaluar la incidencia de estos alelos en los pacientes trasplantados por una insuficiencia medular en nuestro centro y valorar si existen diferencias en cuanto a la recuperación hematopoyética y supervivencia entre los pacientes que presentan estos alelos de riesgo y los que no.

**Material y Métodos:** Se han analizado retrospectivamente los pacientes diagnosticados de una insuficiencia medular, que recibieron un primer trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en nuestro centro entre 1995 y 2015 y disponían de un estudio HLA.

**Resultados:** Veintidós pacientes [16 con Anemia Aplásica (AA), 3 con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) y 3 con Anemia de Fanconi (AF)] cumplían los criterios de inclusión, 15 de los cuales tenían un HLA de riesgo. Significativamente ( $p=0,009$ ) los pacientes con AA presentaban una mayor incidencia (80%) de los alelos de riesgo comparado con pacientes con HPN (20%) y AF (0%). Para el estudio comparativo se eliminaron los pacientes con AF. La tabla 1 recoge las características de la serie. Aunque el grupo con HLA de riesgo presentaba un prendimiento granulocitario más precoz, las diferencias no fueron significativas (18 vs 21 días para  $>500$  neutrófilos,  $p=0,554$ ; 20 vs 27 días,  $p=0,351$  para  $>1000$  neutrófilos). De manera inversa, los pacientes con HLA de riesgo, presentaban una recuperación más diferida del injerto plaquetar (28 vs 25 días para  $>20.000$  plaquetas, y 59 vs 30 días para  $>50.000$  plaquetas), sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,782$  y  $p=0,404$ , respectivamente). Nueve pacientes (47,4%) desarrollaron Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR) agudo, de los cuales, solo 3 (15,8%) fueron grados III-IV. Diecinueve (47,4%) desarrollaron algún tipo de EICR crónica, siendo en un caso (5,3%) de afectación grave. No se observaron diferencias significativas entre la presencia de los alelos descritos y el desarrollo de EICR post-trasplante. De manera interesante, observamos una mayor

frecuencia de recaídas en aquellos pacientes portadores de dichos alelos (13% vs 0%), pero sin llegar a la significación estadística ( $p=0,440$ ). Fallecieron 4 pacientes (26%) con HLA de riesgo y 2 pacientes (50%) sin HLA de riesgo ( $p=0,372$ ).

Table 1.

Características de la serie		HLA de riesgo	HLA no riesgo	P
Sexo	Hombres	9 (20%)	2 (20%)	0,719
	Mujer	6 (40%)	2 (20%)	
Fuente	MD	9 (20%)	4 (100%)	0,126
	SP	6 (40%)	0 (0%)	
Tipo de donante	Familiar cercano	6 (40%)	2 (20%)	0,444
	No relacionado cercano	2 (20%)	2 (20%)	
	No relacionado lejano	4 (20%)	0 (0%)	
Tipo de acondicionamiento	Fluorabina-Ciclofosfamida-ATG	7 (40%)	3 (20%)	0,877
	Fluorabina-Ciclofosfamida-Radioterapia	1 (5%)	0 (0%)	
Perfilado de EICR	Otro	7 (40%)	1 (20%)	0,782
	Catigrosina Moderada	4 (20%)	1 (20%)	
	Catigrosina Moderada	9 (20%)	2 (20%)	
	Tacátimus Moderado	9 (20%)	0 (0%)	
	Tacátimus Moderado	9 (20%)	1 (20%)	

**Conclusiones:** Los alelos de riesgo estudiados se asocian con una mayor incidencia en el desarrollo de insuficiencia medular. En nuestro estudio dichos alelos parecen asociarse con una recuperación granulocitaria más precoz y un retraso en el injerto plaquetar; además de observarse una mayor tasa de recaídas. Más estudios con mayor número de pacientes son necesarios para corroborar dichos resultados ya que el número de pacientes reclutados es pequeño.

## PB-038

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

Arranz Oliva E.<sup>1</sup>, Díaz Rodríguez V.<sup>1</sup>, Feliu E.<sup>1</sup>, García Hernández C.<sup>1</sup>, Jiménez Estes M.<sup>2</sup>, Sánchez Majano J.L.<sup>3</sup>, Sarmiento H.<sup>4</sup>, López Castaño F.<sup>4</sup>, Manresa P.<sup>4</sup>, Acedo A.<sup>2</sup>, Tarín F.<sup>1</sup>, Molina I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante., <sup>2</sup>Hospital Vega Baja Orihuela, <sup>3</sup>Hospital Universitario San Juan, <sup>4</sup>Hospital General Universitario de Alicante

**Introducción:** La disfunción renal producida por depósitos crónicos de hemosiderina (hemosiderosis) es una importante causa de morbilidad en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) que puede conducir a nefropatía tubulointersticial, nefroesclerosis e insuficiencia renal. Resulta por ello de máximo interés evaluar la presencia de dichos depósitos de forma precoz investigando su significado así como las posibles medidas correctoras. Con esta finalidad, en la evaluación rutinaria de todo paciente con HPN y datos de hemólisis incluimos la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con los objetivos siguientes: Identificar de forma temprana datos de hemosiderosis renal de forma no invasiva. Correlacionar dichos datos con parámetros de hemólisis, disfunción renal y el tamaño de la clona.

**Métodos:** Pacientes: 8 pacientes con HPN y datos de hemólisis (5 HPN/clásica, y 3 HPN/Aplasia medular). 4 se encuentran en tratamiento (eculizumab) y 4 disponen de control evolutivo después de 1 año. Técnica RMN en T2 (Figura 1): Corte único sin gadolinio, valorando distintos tiempos de eco. En hemosiderosis se observa evolución de la intensidad de las corticales desde hiperintensa (1) a hipointensa (2). En ausencia de la misma, no se producen cambios significativos en la intensidad. La gráfica compara la curva de paciente normal (línea verde) y patológico (línea negra).

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

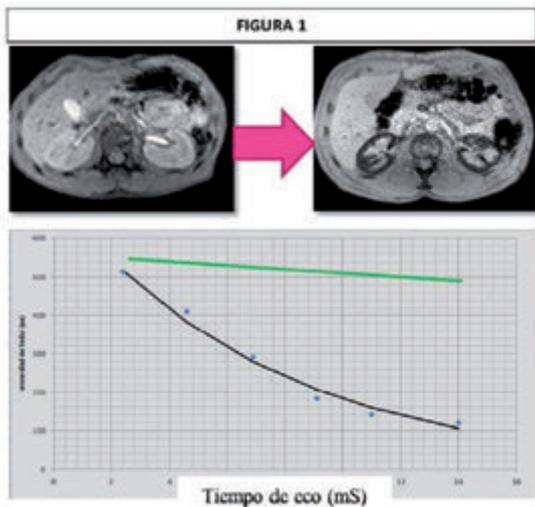


Figura 1.

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

## Laboratorio Básico y Automatización en Hematología

PB-039

### USO DE TÉCNICAS CROMOGENICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE FACTORES EN PACIENTES CON INMUNOGLOBULINAS CIRCULANTES

Vilalta N., Egea M., Mateo J., Fontcuberta J.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** La determinación de los factores de la coagulación mediante técnicas basadas en el TTPa (ensayos coagulativos) puede llevar a errores de dosificación. Esta técnica puede verse alterada no sólo por el déficit de factores de la vía intrínseca, sino por la presencia de anticoagulante lúpico, heparina o inmunoglobulinas. En cambio, en los ensayos cromogénicos, el reactivo contiene factores de la coagulación en que la generación de trombina no depende de la activación de las vías intrínseca y extrínseca. La presencia de paraproteínas monoclonales, anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulantes lúpicos en el plasma, pueden alterar la determinación de los factores de la coagulación mediante técnicas coagulativas. Nuestro estudio pretende la dosificación de factor FVIII mediante un método cromogénico para evitar falsos diagnósticos.

**Métodos:** Hemos realizado la determinación del FVIII coagulativo (TriniCLOT FVIII®, Stago) y cromogénico (TriniCHROM FVIII®, Stago) en una serie 8 de casos con títulos altos de inmunoglobulinas circulantes: 1 mieloma múltiple (MM) en progresión, 5 muestras con positividad intensa para el anticoagulante lúpico (AL) (por las técnicas de Sílica y Russell) y 2 muestras con anticuerpos antifosfolípido (AFL): Aanticardiolipina y anti-beta- glicoproteína -I (IgG e IgM).

**Resultados:** En todos los casos se han observado valores de FVIII coagulativo inferiores respecto al FVIII cromogénico (tabla 1).

Tabla 1. Determinación del FVIII coagulativo vs FVIII cromogénico.

Muestra	FVIII coagulativo (%)	FVIII cromogénico (%)
MM	10	85
AL	11	232
AL	53	109
AL	51	216
AL	15	93
AL	51	260
AAF	102	134
AAF	97	147

**Conclusiones:** Los valores de factor VIII medidos por métodos cromogénicos son superiores a los obtenidos por métodos coagulativos. Aunque en la actualidad el número de muestras es escaso y no se puede realizar un análisis estadístico, la diferencia observada es muy evidente. Se trata de resultados preliminares. Nuestro objetivo es realizar una determinación seriada de un mayor número de casos de pacientes con presencia de paraproteínas monoclonales o anticoagulantes lúpicos. La determinación de factores de la coagulación mediante técnicas cromogénicas puede ser la más adecuada en muestras con anticoagulante lúpico o con presencia de paraproteínas monoclonales.

PB-040

### UTILIDAD DE UN HEMOGLOBINÓMETRO TRANSCUTÁNEO NO INVASIVO PARA EL CRIBADO DE ANEMIA EN NIÑOS DE ÁREAS REMOTAS DE CAMBOYA

Pérez de Oteyza J.<sup>1</sup>, Fernández de la Fuente L.<sup>2</sup>, Montero Durán C.<sup>2</sup>, Trives L.<sup>2</sup>, Jayo A.<sup>2</sup>, Guiote R.<sup>2</sup>, Benito V.<sup>2</sup>, Rodríguez A.<sup>2</sup>, Santos B.<sup>2</sup>, Marín J.<sup>2</sup>, Sierra L.<sup>2</sup>, González S.P.<sup>2</sup>, Martínez E.<sup>2</sup>, Rodríguez J.<sup>3</sup>, Pérez A.<sup>2</sup>, Sanz A.I.<sup>2</sup>, Santos Heredero X.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Madrid Sancharro, <sup>2</sup>Universidad CEU San Pablo, <sup>3</sup>Universidad CE San Pablo

**Introducción:** En estudios previos se ha estimado que la prevalencia de anemia en niños camboyanos se sitúa entre el 21 y el 64%, debido probablemente tanto a deficiencias nutricionales, como a otras alteraciones

tales como a talasemias, hemoglobinopatías, parasitosis (malaria), etc. Por este motivo, los niños que habitan en áreas rurales remotas con acceso limitado a servicios de salud están en riesgo elevado de padecer anemia, lo que puede limitar su desarrollo físico y cognitivo. En este contexto, resulta esencial disponer de un método de cribado rápido, no doloroso, portátil y de coste reducido. Nuestro objetivo ha sido evaluar la utilidad de un sistema de determinación de hemoglobina total (SpHb) mediante sensor óptico transcutáneo, indoloro que no requiere punción.

**Métodos:** Las determinaciones de SpHb se llevaron a cabo mediante el monitor transcutáneo no invasivo MasimoSET-Pronto®, en niños de familias con recursos limitados, asistentes a campamentos de continuidad escolar, dentro de un programa de voluntariado internacional, en 12 ubicaciones distintas de Camboya. A efectos del análisis se consideraron 3 grupos de edad. Grupo 1: menores de 5 años; Grupo 2: de 5 a 11 años; Grupo 3: de 11 a 14 años.

**Resultados:** Se realizaron determinaciones de SpHb a un total de 476 niños. El valor medio de SpHb fue de  $11,9 \pm 0,93$  gr/dl (rango 9-16). La prevalencia de anemia en el conjunto fue del 34,5%. Se detectó anemia en 5/31 (16,1%) de los niños del grupo 1, y en 97/189 (33,9%) del grupo 2. La prevalencia de anemia fue significativamente mayor en el grupo 3, ocurriendo en 54/81 (40%) ( $p=0,039$ ,  $\chi^2$  de Pearson). No hubo diferencias de género en la prevalencia de anemia en los grupos 1 y 2, mientras que en el grupo 3 la anemia fue significativamente más prevalente en niñas 32/65 (49,2%) que en niños 22/48 (31,4%), ( $p=0,035$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados confirman por una parte la alta prevalencia de anemia en la población infantil de Camboya, y por otra la utilidad de un sistema fácil, indoloro, rápido y barato para detectarla, lo que permitirá tomar medidas diagnósticas y terapéuticas adicionales en los casos identificados.

## Leucemias

### PB-041

#### RECAÍDA MENINGEA EN LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA: ROL DE LA PUNCIÓN LUMBAR EN LA EVALUACIÓN INICIAL

Pedraza A., Sanchez L., Vicente C., Polo M., Alvares A., Bobes A., Velasco A., Trelles R., Sanchez A., Ibarra M., Martinez R.

Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** La leucemia promielocítica aguda es una patología hematológica con características clínicas, moleculares y citogenéticas bien conocidas, siendo la translocación  $t(15/17)$  una anomalía genética específica que provoca la formación del gen de fusión PML/RAR $\alpha$ . El ácido transretinoico (ATRA) y el trióxido de arsénico (ATO) han revolucionado el tratamiento de estos pacientes sin llegar a prevenir del todo las recaídas. Aunque es infrecuente, el sistema nervioso central (SNC) es la segunda localización extramedular más afectada cuando se detecta de nuevo la enfermedad o en el momento del diagnóstico. Hoy en día, no está recomendado hacer una punción lumbar (PL) para descartar compromiso en SNC en la evaluación inicial o en la terapia de inducción debido al alto riesgo hemorrágico que supone cualquier tipo de procedimiento en estos pacientes. Sin embargo, en algunos casos el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) podría llegar a ser decisivo de cara a tomar la mejor decisión terapéutica y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

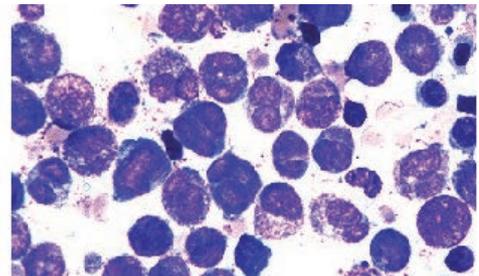


Figure 1. Atypical promyelocytes with the typical Auer rods in first BM of the patient

#### Figura 1.

**Métodos:** Varón de 50 años que en enero del 2006 consulta por cefalea fronto-parietal y aparición de hematomas espontáneos. En la analítica se evidencia hiperleucocitosis ( $16 \times 10^9/L$ ), trombocitopenia ( $40 \times 10^9/L$ ) y 80% de promielocitos atípicos en sangre periférica. No se encuentran alteraciones en las pruebas de coagulación pero en el TAC craneal se evidencia una hemorragia subaracnoidea leve. El medulograma describe 90% de prolinfocitos atípicos con bastones de Auer (Fig. 1) y los estudios de biología molecular (BM) y citogenética muestran positividad para PML/RAR $\alpha$ . Una vez hecho el diagnóstico de LPA de alto riesgo, el paciente inicia tratamiento con ARTA  $45 \text{ mg/m}^2$  e Idarubicina  $12 \text{ mg/m}^2$  de acuerdo con el protocolo establecido por PETHEMA. Al finalizar el tercer ciclo se documenta la remisión completa (RC) y el paciente inicia la terapia de mantenimiento sin incidencias (Tabla 1). Dos meses después reaparecen los blastos en la sangre periférica y se confirma la recaída en un nuevo estudio de médula ósea cuyo análisis por BM muestra positividad para PML/RAR $\alpha$ . El paciente inicia una segunda línea de tratamiento con TAO  $12,7 \text{ mg/d}$  seguida de un auto TPH tras alcanzar la segunda RC. Seis meses después presenta una segunda recaída con infiltración de la médula ósea (60% promielocitos atípicos) y positividad PML/RAR $\alpha$ . La tercera RC se alcanza tras una tercera línea de tratamiento con ATRA, TAO e Idarubicina a las mismas dosis recibidas previamente. Finalmente una tercera recaída fue documentada un año más tarde, esta vez el paciente consulto a la urgencia por otalgia y cefalea. La analítica mostró hiperleucocitosis y trombocitopenia, 71% de blastos en médula ósea y estudios de BM con PML/RAR $\alpha$  (-). Se decide por primera vez realizar estudio citológico e inmunofenotípico de LCR mediante PL encontrando 80% de promielocitos atípicos. Tras el diagnóstico de LPA en tercera recaída con compromiso medular y meníngeo el paciente inicia tratamiento con triple terapia intratecal (TTI) asociada a ATRA y ATO intravenosos, y posterior aloTPH de donante no emparentado. Actualmente se encuentra en remisión completa con EMR negativa por BM.

**Resultados:** Las recaídas en el SNC en la LPA ocurren en el 0.6%-2% de los paciente, con mayor frecuencia en paciente con LPA de alto riesgo e hiperleucocitosis al diagnóstico (>10x10<sup>9</sup>/L). La infiltración meníngea puede presentarse en pacientes con o sin clínica neurológica e incluso con pruebas de imagen normales, lo que justificaría la exclusión inicial de los promielocitos atípicos en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, realizar una punción lumbar al diagnóstico o durante la terapia de inducción es muy riesgoso dado la diátesis hemorrágica que con frecuencia desarrollan estos pacientes al inicio de la enfermedad. Aun así, en varias unidades de hematología pediátrica los pacientes son sometidos a tratamientos profilácticos mediante PL independientemente de la edad y la presencia de síntomas neurológicos en el momento del diagnóstico o inmediatamente después de la resolución de la coagulopatía. El grupo japonés recomienda el uso de al menos una dosis de TTI profiláctica de rutina como estrategia para incrementar la tasa de supervivencia libre de progresión en la LPA. La misma recomendación fue propuesta por el panel de expertos de la European Leukaemia Net en el 2009 pero solo para pacientes con LPA de alto riesgo e hiperleucocitosis al diagnóstico. Varios casos de recaída en SNC han sido reportados después de tratamientos sistémicos con ATRA y TAO. Algunas hipótesis proponen una migración blastoide a las meninges inducida por estos fármacos y algunos estudios farmacocinéticos sostienen que el ATRA puede inducir una diferenciación patológica de los blastos en pacientes con LPA y recaída meníngea. Otras teorías dicen que el LCR puede convertirse en un posible reservorio de blastos variantes. Por otro lado, existen propuestas que plantean una concentración deficiente de TAO en el LCR que no permite tratar de manera eficaz la enfermedad a este nivel. Actualmente no se conocen tratamientos definitivos para la afectación del SNC en el diagnóstico o la recaída de los pacientes con LPA. Dentro de la diversidad de terapias existentes todos los autores coinciden en la necesidad de administrar TTI. Ahora nuestro paciente está en RC citológica y molecular, pero sólo hasta la tercera recaída y tras el estudio de un posible compromiso a nivel central se pudo administrar un tratamiento exitoso.

Tabla 1.

Table 1. Cytological and molecular summary of relapses and their treatments

	Diagnosis	1st Relapsed	2 <sup>nd</sup> Relapsed	3 <sup>rd</sup> Relapsed
Bone Marrow	90% Blasts	70% Blasts	60% Blasts	70% Blasts
Immunophenotype (IPT)	54% Blasts CD34+ CD38+ CD33+ CD117+	60% Blasts Same IPT	60% Blasts Same IPT	70% Blasts Same IPT
Molecular Biology	PML-RARα +	PML-RARα +	PML-RARα +	PML-RARα -
Treatment	IDA-ATRA Mercaptopurine- -MTX-ATRA	ATO Auto HSCT	ATRA-ATO-IDA	ATRA-ATO # 5 TIT - AlloHSCT

IDA: Idarubicin, ATRA: tretinoinic acid, MTX: Methotrexate, ATO: Arsenic Trioxide, AutoHSCT: autologous hematopoietic stem cell transplantation, TIT: Intrathecal therapy (Methotrexate, Cytarabine, Hydrocortisone), AlloHSCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

**Conclusiones:** Debería considerarse la evaluación inicial de un posible compromiso leucémico del SNC mediante la realización de una PL en los pacientes con LPA de cara a minimizar el riesgo de recaída a este nivel una vez superado o controlado el inherente riesgo hemorrágico de la enfermedad, sin importar la edad, síntomas neurológicos y tratamientos previos.

**PB-042**

**LEUCEMIA BIFENOTÍPICA: VALORACIÓN CLÍNICA, INMUNOFENOTÍPICA Y PRONÓSTICA**

Teran C., Lopez J.L., Serrano C., Plaza C., Llamas P.  
Hospital Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** El diagnóstico de leucemia aguda se basa en el estudio morfológico, citológico, inmunofenotípico, citogenético y molecular. El inmunofenotipo de los blastos leucémicos distingue si la estirpe es mielóide o linfóide (B o T). Los marcadores inmunológicos mieloides son CD13, CD33, Mieloperoxidasa, CD14 y CD 117 dentro de otros. La población linfóide se subdivide en linfocitos B si presenta CD19, CD20, CD22 y CD79a y en linfocitos T si expresa CD2, CD3, CD5, CD7. La Leucemia Aguda Bifenotípica es una entidad rara, expresa marcadores mieloides y marcadores linfocitos (B o T) se asocia a un pronóstico sombrío.

**Objetivos:** Describir el tipo de leucemia bifenotípica más frecuente, las características clínicas, la respuesta a las líneas de tratamiento y el porcentaje de supervivencia de nuestra muestra.

**Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo pacientes diagnosticados de leucemia aguda bifenotípica desde el año 2010 al 2016 atendidos en un hospital de tercer nivel. Los datos recopilados son: datos demográficos, tipo de leucemia bifenotípica, hallazgos citogenéticos o moleculares, debut del cuadro leucémico (hiperleucocitosis o pancitopenia) respuesta a los tratamientos, número de ingresos hospitalarios, supervivencia a los 3, 6 y 12 meses.

**Resultados:** Pacientes: 5, :2 (40%), :3 (60%). Edad media: 58 años (41-77 años). Según el tipo de leucemia: Tres pacientes presentaban alteraciones citogenéticas: deleción 5q, 6q y 7q. Según las líneas de tratamiento recibidas: Primera línea: 2 pacientes tienen *Remisión Completa*, 2 *Respuesta Parcial* y 1 es *Refractario*. Segunda línea (N=4): 2 *Remisión Completa*, 1 *Respuesta Parcial* y 1 es *Refractario*. 2 pacientes candidatos a trasplante alogénico: 1 tuvo donante HLA idéntico y el 2º un donante no emparentado. Ambos recibieron un acondicionamiento mieloablativo. Posterior al trasplante ambos desarrollaron EICH: a nivel digestivo (Grado II) y cutáneo (Grado III). El primer paciente está en los 11 meses posteriores al trasplante y el segundo en los 15 meses. Según la supervivencia.

Tabla 1.

L.A.Bifenotípica MIELOIDE/T	3 pacientes
L.A.Bifenotípica MIELOIDE/B	2 pacientes

Tabla 2.

Esquema quimioterápicos	1ª Línea de tratamiento (N=5)	2ª Línea de tratamiento (N=4)
3 (Idarubicina)+7 (Citarabina)	2 pacientes	1 paciente
Idarubicina + Citarabina + Fludarabina	-----	2 pacientes
Protocolo de LAL -Alto Riesgo	2 pacientes	-----
Tratamiento conservador (hidroxiurea o tiganina y transfusiones)	1 paciente	1 paciente

Tabla 3.

A los 3 meses del diagnóstico	Vive el 80% (4 pacientes)
A los 6 meses del diagnóstico	Vive el 40% (2 pacientes)
A los 12 meses del diagnóstico	Vive el 40% (2 pacientes)

**Conclusiones:** La leucemia bifenotípica es poco frecuente, el rango de edad de aparición es amplio y según nuestra muestra alcanzar una respuesta completa con el tratamiento quimioterápico es menor a un 50% y el 75% suele precisar una 2ª línea de tratamiento. Los 2 pacientes sometidos a un trasplante tienen una supervivencia más prolongada sobrepasando los 12 meses aunque habría que ampliar la muestra para corroborar dicho hallazgo.

**PB-043**

**MASTOCITOSIS SISTÉMICA AGRESIVA EN PACIENTE CON DOBLE HEMOPATÍA CASO CLÍNICO**

Fonseca Mourelle A., Argüello Junquera M., Solano Tovar J., Bernardo Gutiérrez Á., Arias Fernández T., Zanabilli Al sibi J., Morais Bras L.R., Llorente de Jesús R.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** La mastocitosis es un trastorno raro en sus dos formas, cutánea y sistémica, su incidencia se estima en 5-10 casos/millón de habitantes/año y la mediana de edad al diagnóstico es de 20 a 40 años. La leucemia de mastocitos representa menos del 1% de las formas sistémicas.

**Caso clínico:** Mujer de 70 años con antecedentes de Leucemia Aguda Promielocítica de riesgo intermedio diagnosticada a los 63 años de edad,

recibió tratamiento según Protocolo PETHEMA 2005 y logró remisión molecular completa, dos años después se diagnosticó de un Síndrome Mielodisplásico tipo Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 2 con del (5q) por lo que inició tratamiento con Lenalidomida con buen control. Tras un año de tratamiento consulta por fiebre, dolor abdominal y deterioro general.

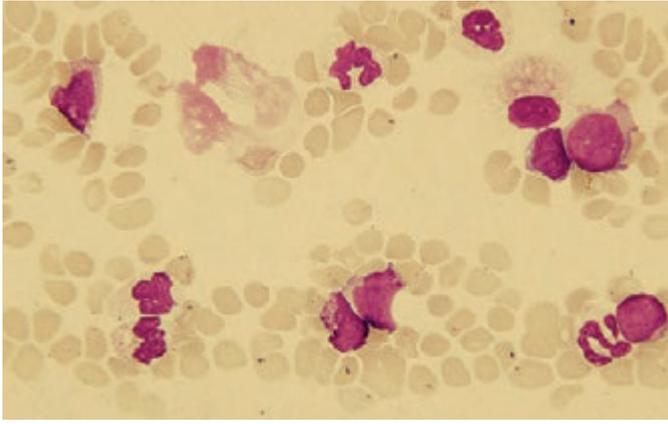


Figura 1.

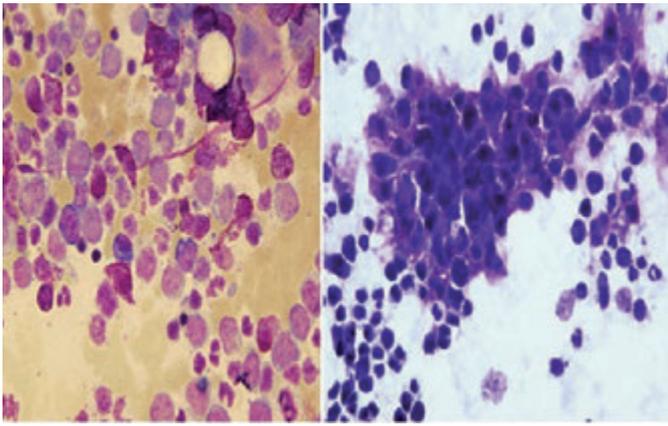


Figura 2.

En analítica presentaba una discreta elevación de la LDH y alteración de las pruebas de función hepática, una hemoglobina 7.8g/dl, leucocitos 18400 y Plaquetas 8000, con 15% de blastos y 26% de eritroblastos en el frotis de sangre periférica (Figura 1) por lo que ingresó con sospecha de progresión de su SMD, ante persistencia de las molestias abdominales se decide realizar TAC en el que se observó derrame pleural izquierdo, derrame pericárdico y hepatoesplenomegalia moderada. Se realizó aspirado-biopsia ósea con los siguientes hallazgos: Mielograma: hiper celularidad con displasia en las tres series, blastosis del 6.4% e infiltración por un 21.6% de mastocitos atípicos fusiformes y multinucleados 100% positivos con azul de toluidina. (Figura 2). Citometría de flujo: perfil inmunofenotípico aberrante sugestivo de precursor de mastocito CD34-CD117+ HLADR-, CD45+d, CD38+, nuTdT+ y expresión de antígenos asociados a linaje mastocito-basófilo (CD 203c+, CD22+, Cd25+, CD2-, CD123+, CD11b-). Citogenética: Cariotipo 46XX con traslocación compleja (cr 1, 5 y 17). Biología molecular: mutación en el gen KIT (D816V) (Mediante amplificación del exón 17 del gen KI). Anatomía patológica: evidencia 70% de infiltración por mastocitos 100% + con la técnica CD117. (Figura 3). Diagnóstico final: Mastocitos sistémica agresiva (Leucemia de mastocitos) asociada a neoplasia hematológica. Recibió tratamiento con interferón (3 millón U) y esteroides (metilprednisolona 40mg/día) sin respuesta, persistiendo fiebre y dolor abdominal, empeoramiento de las pruebas de función hepática y aparición de insuficiencia cardíaca congestiva por lo que se inicia segunda línea con Cladribina con empeoramiento y aparición de clínica hemorrágica grave que lleva al fallecimiento de la paciente a las 4 semanas del diagnóstico.

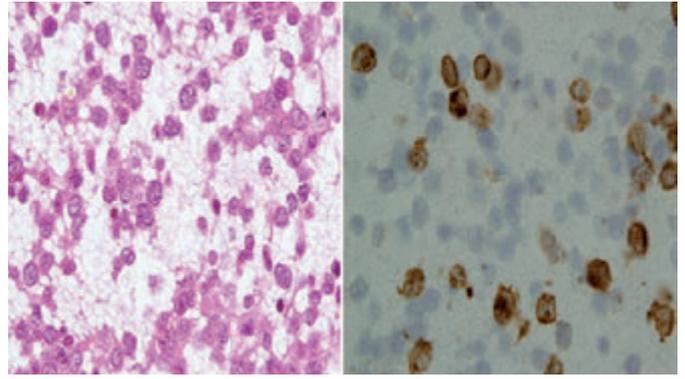


Figura 3.

*Conclusiones:* la mastocitosis sistémica es una enfermedad rara y aún menos frecuente en el paciente anciano, se trata de una proliferación clonal de mastocitos que infiltran diversos órganos y tejidos (hígado, pleura, médula ósea...) El pronóstico empeora con la edad con medianas de supervivencia en torno a 6 meses a pesar de tratamiento.

## Leucemias Agudas

PB-044

### SÍNDROME DE SWEET AMPOLLOSO EN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: UNA MANIFESTACIÓN ATÍPICA DE UNA COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE

Lerma Verdejo A., Fernández Maqueda C., Forés Cachón R., Pérez de Camino Gaisse B., Naya Errea D., Nájera Botello L., Cabrera Marín JR.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid)

**Introducción:** El Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica aguda), es una complicación rara y de causa desconocida. Se caracteriza por aparición brusca de fiebre, afectación del estado general, aparición de nódulos eritematosos y menos frecuente afectación muscular; no obstante, existe una variedad más atípica e infrecuente que forma ampollas: el Síndrome de Sweet Ampollosa. Presentamos el caso de un paciente con este diagnóstico durante el tratamiento de una leucemia mieloblástica aguda (LMA).

**Caso clínico:** Varón de 53 años con AP de DM tipo 2 mal controlada, ex consumidor de cocaína y actual fumador y bebedor de alcohol. Ingresa con diagnóstico de LMA de bajo riesgo. Se inicia tratamiento de inducción según protocolo con idarrubicina y citarabina con buena tolerancia al ciclo. En el día +10, estando neutropénico, comienza con malestar general y fiebre de hasta 40°C. Sin aislamientos microbiológicos se inicia antibioterapia de amplio espectro. En el día +14 se realiza aspirado de médula ósea como parte del protocolo y a las 24 horas aparece en el lugar de la punción una lesión plana de unos 3 cms, eritematosa y muy pruriginosa. En los días sucesivos se extiende a otras zonas del cuerpo y además, se convierten en lesiones coalescentes negruzcas, ampollas y supurativas. Coincidiendo con dicha afectación cutánea comienza con importante dolor en zona proximal del miembro inferior izquierdo con TAC compatible con miositis del músculo recto anterior del cuádriceps. Se realiza biopsia cutánea con cultivos y estudio de anatomía patológica. Se cubre de manera empírica con antifúngicos (anfotericina B liposomal) y se espera los resultados. Clínicamente el paciente se mantenía estable permaneciendo en todo momento hemocultivos y galactomanano negativos.



Figura 1.

**Resultados:** En los resultados definitivos de anatomía patológica se vieron amplias vesículas espongióticas en la epidermis, y en la dermis marcada extravasación hemática y un infiltrado neutrofílico intersticial y perivascular. Todo ello concordante con: Sweet Ampollosa. Se inició tratamiento corticoideo a dosis de 1mg/kg, con resolución completa de las lesiones.

**Conclusiones:** El diagnóstico del Síndrome de Sweet se basa en determinados criterios clínicos que nuestro paciente cumplía. Ambos criterios mayores (inicio súbito de placas o nódulos eritematosos y dolorosos y evidencia histopatológica de infiltrado neutrofílico denso sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica), así como más dos de los cuatro criterios menores: fiebre >38°C, neoplasia subyacente, respuesta excelente a los

corticoides y PCR elevada. En el síndrome de Sweet, el fenómeno de patergia es frecuente, y es precisamente esto lo que justifica que la lesión de mayor tamaño y con peor evolución fuera la lesión coincidente con la punción de la médula ósea. Además este síndrome presenta fenómenos de miositis y afectación muscular que fue otro de los síntomas evidenciados en nuestro paciente. Por lo que representa un caso típico de una enfermedad atípica.



Figura 2.



Figura 3.

PB-045

### RECAÍDA INESPERADA Y REMISIÓN POR MADURACIÓN

Moreno Ramirez S., Parrilla Navamuel L., Daza Pozo S., Rodriguez Hidalgo A., Roman Barbero A., Toledo Ruiz M.C., De Diego Vazquez E., Rollon Simon N., Alonso Aldama I., Boton Contreras E., Albizua Huarte E., Gomez Roncero M., Perez Rodriguez G., Rodriguez Alen J.A., Mauleon Echevarria M.P., Sanchez Moreno G., Muñoz Gama A., Abio Calvete M.O., Rodriguez Perez A., Sanchez Valle E., Coello De Portugal Casana C., Casado Montero L.F., Cuesta Tovar J.

Hospital Virgen De La Salud Toledo

Varón de 43 años sin antecedentes médicos de interés, que consulta en marzo 2013 por *astenia progresiva* desde hacía un mes, *disnea de moderados esfuerzos* en la última semana con aparición de *hematomas en extremidades inferiores (MMII)* y *gingivorragias* ocasionales. No había presentado fiebre,



mieloide hipogranular con formas pseudopelger. Estudio médula ósea: se confirma el diagnóstico de LMA (figura 1) con marcada displasia. Citogenética: cariotipo 46 XX con múltiples roturas en varias metafases; por FISH se descartan alteraciones en MLL, cromosomas, 5,7 e inversión del 3. NPM1 y FLT3 no mutados.

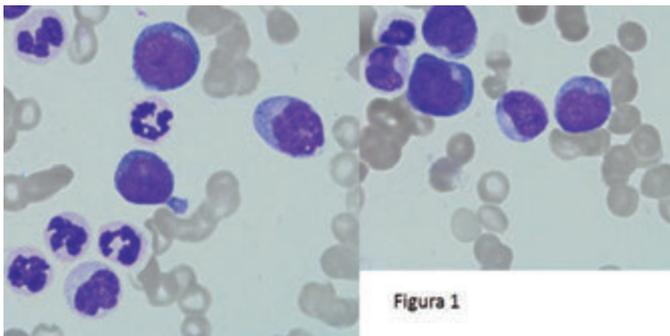


Figura 1.

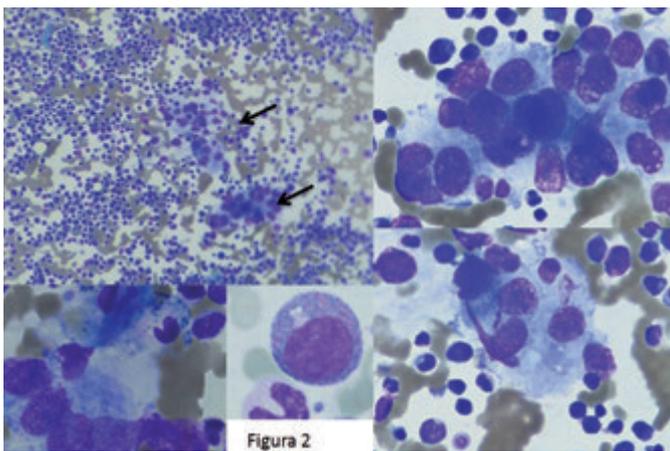


Figura 2.

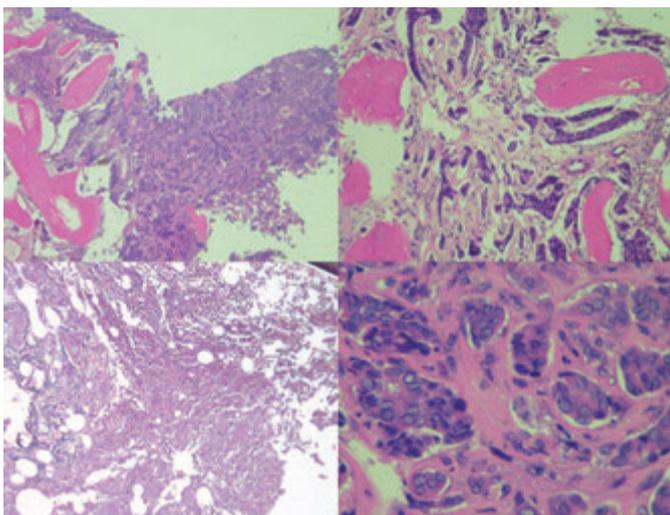


Figura 3.

Se decide inclusión en ensayo clínico con agente hipometilante (SGI-004), para lo que precisa nuevo estudio de médula ósea con biopsia. En dicho estudio (además de la LMA) se observa infiltración por células tumorales de origen no hematológico (figura 2). En la biopsia se ve infiltración submasiva de los espacios intertrabeculares por carcinoma que crece en cordones finos, con morfología compatible con primario de mama (figura 3). Se realiza una TC en la que se aprecian lesiones óseas compatibles con metástasis. Dado el tumor concomitante, no entra en

el ensayo. Se decide tratamiento con fulvestrant por parte de Oncología y esquema FLUGA por parte de Hematología. Hasta la fecha ha recibido 3 ciclos de FLUGA, 2 ciclos de idarubicina-citarabina (2/5) con control de la enfermedad (independencia transfusional) y respuesta parcial. El último estudio de médula ósea (abril 2017) muestra una médula intensamente hipocelular sin blastosis ni metástasis. Se realizó también una TC de reevaluación, en las que persisten lesiones lítico-blásticas metastásicas sin cambios. Han pasado 10 meses desde el diagnóstico.

**Conclusiones:** Presentamos un caso de LMA secundaria con diagnóstico concomitante de recaída de tumor de mama. Ante esta situación hay que valorar la supervivencia esperada para ambos tipos de tumores y decidir el tratamiento adecuado, que en este caso no tiene intención curativa, sino ampliar la expectativa de vida. Con un tratamiento combinado con un antagonista del receptor de estrógenos (fulvestrant) y quimioterapia semiintensiva se ha logrado estabilizar ambas enfermedades, con una buena calidad de vida y sin complicaciones relevantes.

**PB-047**

**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Ruiz Cobo M.A., Gil Espárraga E., Palma Vallengano A.J., Zapata Bautista R., Gómez Correcha K., Dominguez Rodriguez J.F., Ramírez García S., Díaz Roldán B., Rodriguez Rodriguez J.N.

Hospital Juan Ramón Jiménez

**Introducción:** La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una proliferación clonal de células precursoras mieloides con capacidad reducida de diferenciación en células maduras, que filtran la médula ósea, produciendo un grado variable de citopenias, comprometiendo diferentes órganos y/o sistemas. En niños es una entidad poco frecuente con una incidencia entre un 15-20%, siendo la segunda en frecuencia tras la leucemia linfoblástica aguda. La etiopatogenia es multifactorial. Existen dos grandes clasificaciones: la FAB y la OMS. Un 80% de los pacientes logran la remisión completa y un 50% están libres de enfermedad a los tres años. Aproximadamente un 3% mueren durante la inducción por complicaciones derivadas del tratamiento.

Tabla 1.

PACIENTE	EDAD	SEXO	FAB	GENÉTICA	BIOL.MOLECULAR	INMUNO MO
1	2 años	Niño	M4 Eo	46, XY [21]	-NPM-1:Negativo -Mutación FLT3-ITD: Negativo	-Blastos: 62.25%
2	2 años	Niño	M7? Síndrome de Down	46, XY,+21 [20]	-Mutación FLT3-ITD: Negativa -t(15;17):negativa	-Blastos: ¿?
3	14 años	Niña	M2/M4	46, XX [16]	- Gen WT1:Negativo - NPM1: Mutado. - t(15:17): Negativo -Test de Humara: Clonal	-Blastos: 62.3% -Displasia multilinea.
4	8 años	Niño	M5b	46,XY [23], inv(16)	- Gen CBFβ (16q22) - Inv (16)	-Blastos: 73.4%
5	14 años	Niño	M4 Eo	46,XY,add(9)(q24), inv(16)(p13q21)	-inv (16) -Negatividad para mutaciones de los genes NPM1 y FLT3-ITD. -t(8;21):Negativo	-Blastos: 50.2%
6	12 años	Niño	M2	46,XY, t(8;21)(q21;q 21).	-t(8;21) : Positivo -RUNX1/MTG8 y WT1 (0,613%): Positivo -NPM1, CEBPA y FLT3-ITD: Negativo	-Blastos: 85.4%
7	10 años	Niña	M4 Eo	46, XX (20)	-inv (16) -Fusión de los genes CBFM/MYH11 -NPM1 y FLT3-ITD: Negativo	-Blastos: 33.8% -Displasia multilinea.

**Objetivos:** Determinar la evolución, complicaciones y porcentaje de supervivencia en niños diagnosticados de LMA no promielocítica de Enero de 2007 a Abril de 2017 en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo en pacientes diagnosticados de LMA con edades comprendidas entre 0 y 14 años. Se recogieron variables en relación con datos epidemiológicos, enfermedad, tratamiento y resultados mediante revisión de historias clínicas.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 7 casos, con una media de edad al diagnóstico de 9 años, de los cuales un 71% eran varones (Datos recogidos en la tabla). La incidencia media en nuestro centro de LMA no

promielocítica es de 1 caso/año. De los casos analizados, la LMA-M4 (clasificación de la FAB), fue la más frecuente. Un 57% (4/7), fueron leucemias mieloides agudas con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico. La incidencia de displasia mioelode según los criterios de la OMS, fue de 28% (2/7). De los pacientes recogidos, cinco recibieron tratamiento con el protocolo BFM (BFM 92: 1, BFM 98: 1, BFM 98 Síndrome de Down: 1 y BFM 04: 3), uno protocolo ICE + HAM y uno protocolo AEIOP-LAM. Respecto a la toxicidad, cabe destacar que, independientemente del tratamiento, un 100% de los casos sufrieron toxicidad hematológica y gastrointestinal, siendo la segunda en frecuencia las infecciones bacterianas, que aparecieron en un 60% de los casos estudiados. Dos de los 7 pacientes sufrieron complicaciones graves precisando su ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria. La tasa de recaída fue del 28% (2/7), y en todos los casos se produjo durante la consolidación. Precisarón Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos el 43% (3/7: dos por recaída y uno por persistencia de enfermedad mínima residual positiva). EN todos los casos el trasplante fue de donante no emparentado. En la actualidad, todos los casos se encuentran en remisión completa de la enfermedad, estando 2 de 7 dados de alta de nuestro servicio una vez transcurridos 5 años de seguimiento tras finalización del tratamiento. La supervivencia global, ha sido del 100%.

Tabla 2.

PACIENTE	TRATAMIENTO	EXITUS	REMISIÓN	TPH	RECAÍDA	TOXICIDAD
1	AEIOP-LAM02	NO	SI	NO	NO	Gastrointestinal Hematológica Neumonía Infección catéter
2	AML-BFM08 Síndrome Down	NO	SI	NO	NO	Leucemia catéter Hematológica Gastrointestinal Infección catéter
3	AML-BFM 2004	NO	SI	NO	NO	Hematológica Gastrointestinal Infección catéter Mucositis Lumbalgia Linfadenitis
4	AML-BFM08	NO	SI	SI Nov 14	SI Julio 14 (SNC y medula) → Infección ICE + TPH No emparentado + Reinducción MIEP-LAM 07	Síndrome de fatiga respiratorio UCI Hematológica Gastrointestinal Neumonía + bacteriana Edema facial Síndrome fibril con aludamiento Mucositis
5	AML BFM 2004	NO	SI	NO	NO	Hematológica Mucositis Tachicardia Síndrome fibril no filiada Gastrointestinal
6	AML-BFM 2004	NO	SI EMR positiva	SI Abril 2017 → Reinducción adefensa ARA- C Jámbenicia y TIT + TPH no emparentado	NO	Hematológica Síndrome fibril sin Sinc. Toxicidad hepática Gastrointestinal Infección reservorio
7	ICE y mantenimiento con HAM	NO	SI	SI Junio 2010	1ª Agosto 2009 → ICE + TPH no emparentado  2ª Mayo 2011(SNC) → tratado con TIT, ARA-C AD + antimonia + BT encefopatia	Síndrome fibril no filiada Hematológica Neumonía bilateral grava aguda gangrena y peritonitis secundaria a gripe A (LCE) + Gastrointestinal

Conclusiones: Aunque disponemos de una serie corta de casos y se han utilizado diferentes tipos de protocolos, para obtener datos estadísticamente significativos, si podemos afirmar que nuestros datos son similares o superiores a los descritos en la literatura científica con otros esquemas.

**PB-048**  
**BLINATUMOMAB EN PEDIATRÍA: USO COMPASIVO EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B REFRACTARIA. EXPERIENCIA DE DOS CASOS. SEGURIDAD Y RESPUESTA HEMATOLÓGICA**

Molinos Quintana Á., Pérez de Soto C., Rodríguez Torres N.,

Pérez Simón J.A., Pérez Hurtado J.M.

Hospital Virgen del Rocío

Objetivos: Describir la experiencia de dos casos pediátricos que recibieron blinatumomab como uso compasivo en leucemia linfoblástica aguda B refractaria.

Caso clínico 1: Niño de 13 años con LLA-B común de alto riesgo por respuesta lenta y EMR positiva post-tratamiento. Receptor de trasplante alogénico de sangre periférica de hermano HLA idéntico con 6% blastos pre-trasplante. Retirada precoz de inmunosupresión por 2% blastos post-trasplante. Indicación blinatumomab: Recaída medular precoz post-trasplante en el día +70 con infiltración medular masiva. Pancitopenia secundaria, infección piel y partes blandas controlada e hipertransaminasemia (GPT 175mU/ml). Profilaxis anticomunal con levetiracetam Recibe 2 ciclos de blinatumomab (5microgr/m²x7 días y 15microgr/m²x21 días) sin respuesta (99,4% blastos en médula osea) y éxitus por progresión. Tolerancia a ambos ciclos muy buena, la mayoría administrada en domicilio. Pancitopenia pre-existente mantenida y no empeoramiento de hipertransaminasemia. No eventos neurológicos ni síndrome liberación de citoquinas.

Caso clínico 2: Niño de 7 años con LLA-B común. Receptor de trasplante alogénico de DNE en segunda remisión completa con EMR 1% . Quimerismo completo y persistencia EMR post-trasplante 0,01% . Indicación blinatumomab como tratamiento de rescate tras recaída medular (blastos 40,7%) en el día +98 post-trasplante. Recibe 1 ciclo de blinatumomab a 15microgr/m²x28 días con excelente tolerancia. No eventos neurológicos ni síndrome liberación de citoquinas, recuperación hematológica durante el ciclo de tratamiento y normalización de transaminasas durante el tratamiento (GPT inicial 104mU/ml). Posteriormente tras infusión de linfocitos del donante y EICH en piel grado 2 con respuesta a esteroides a 1 mg/Kg/día presenta 2º recaída post-trasplante actualmente en remisión completa tras nuevo ciclo de blinatumomab y nueva infusión de linfocitos del donante con escalada de dosis y 2º ciclo de blinatumomab de consolidación. Presentó síndrome de liberación de citoquinas y epistaxis en relación con coagulopatía y trombopenia. No precisó interrupción del tratamiento, tan sólo tratamiento de soporte.

Conclusiones: El blinatumomab ha resultado una alternativa terapéutica de rescate muy bien tolerada en el paciente frágil con LLA-B refractaria con recaída precoz post-trasplante alogénico y con historia de progresión bajo tratamiento quimioterápico convencional. La dosis de 15microgr/m²/día x28 días se ha mostrado segura y eficaz en nuestro paciente alcanzando en dos ocasiones una respuesta completa con el primer ciclo y permitiendo medidas de inmunoterapia post-trasplante con infusión de linfocitos del donante al recuperar la quimera completa del donante.

**PB-049**  
**IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN PRECOZ EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) CON GENOTIPO NPM1 FAVORABLE QUE PRESENTAN UNA RECAÍDA MOLECULAR**

Bataller Torralba A.<sup>1</sup>, Díaz Beyá M.<sup>1</sup>, Garrido A.<sup>2</sup>, Vives S.<sup>3</sup>, Vall Llovera F.<sup>4</sup>, López Guerra M.<sup>1</sup>, Pratorcorona M.<sup>2</sup>, Zamora L.<sup>3</sup>, Nomdedéu J.<sup>2</sup>, Colomer D.<sup>1</sup>, Brunet S.<sup>2</sup>, Sierra J.<sup>2</sup>, Esteve J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>3</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, <sup>4</sup>Hospital Mútua de Terrassa

Introducción: La LMA de novo con mutación de NPM1 (LMA NPM1mut) sin duplicación en tándem de FLT-3 (FLT3-ITD) o con FLT3-ITD con baja carga alélica (<0,5; FLT3-ITD<sub>LOW</sub>) se asocia a un riesgo favorable (Pratorcorona et al., 2013; Döhner et al., 2017). En estos pacientes, el seguimiento de la enfermedad residual mínima (ERM) basado en qRT-PCR de NPM1 muestra gran capacidad de predicción de recaída (Ivey et al., 2016). Por ello, el protocolo del grupo CETLAM 2012 propuso tratamiento post-remisión basado en dosis altas de ara-C para la LMA en esta categoría molecular, sin alo-TPH, reservando este último a los pacientes sin respuesta molecular (RCm) adecuada ó con una reaparición de NPM1 en el seguimiento (fracaso molecular). En este estudio se evaluó el resultado de la política de intervención precoz en pacientes que presentan un fracaso molecular.

Métodos: Pacientes diagnosticados de LAM NPM1mut incluidos en la rama terapéutica de riesgo favorable del protocolo terapéutico CETLAM-2012. Se definió como RCm la presencia de <200 copias NPM1 mutada por 10.000 copias de gen control (ABL) (Gorello, P Leukemia 2006).

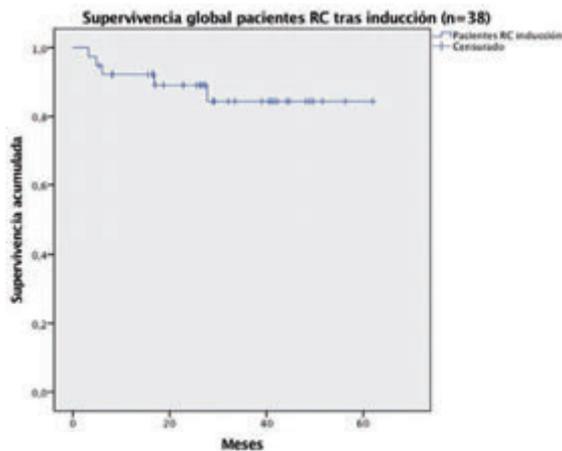


Figura 1.

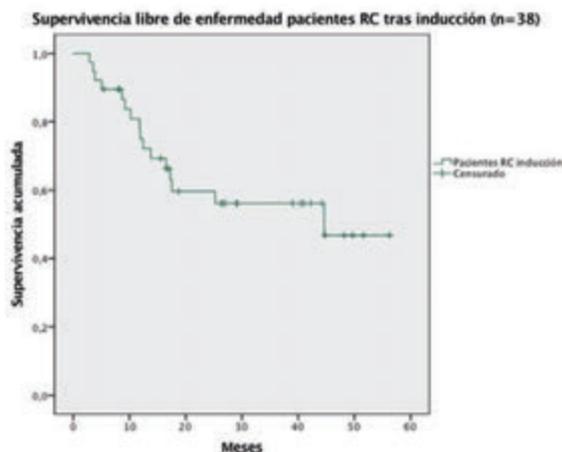


Figura 2.

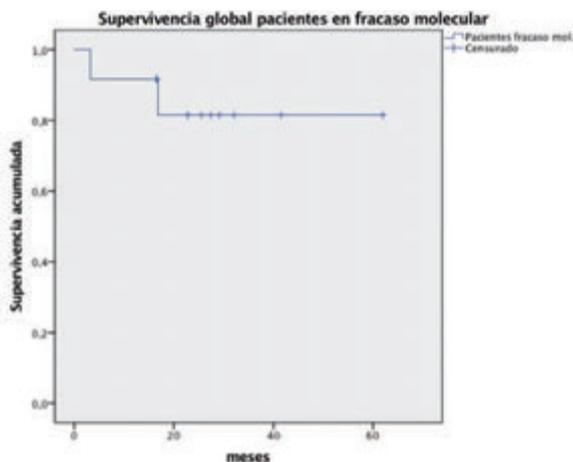


Figura 3.

**Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes (22 mujeres; edad mediana 54 años, 20-71), 9 de ellos con *FLT3-ITD<sub>LOW</sub>*. Un total de 32 pacientes completaron el tratamiento (31 en RCm). En el seguimiento, 12 de los 31 pacientes en RCm presentaron un fracaso molecular (6 meses de mediana tras alcanzar la RCm [2,5-37,8]). En estos últimos se adoptaron diferentes estrategias terapéuticas: tratamiento de rescate basado en altas dosis de ara-C seguido de alo-TPH (n=6, 50%), alo-TPH directo (n=3, 25%) o quimioterapia de rescate únicamente (n=2, 17%). Un paciente negativizó espontáneamente la ERM y no recibió tratamiento. La mediana de seguimiento de los pacientes que alcanzaron una RCm fue de 28 meses, con una supervivencia global y supervivencia libre de evento a los 2 años

del 92% y 58%, respectivamente. En los pacientes con fracaso molecular, la supervivencia a los 2 años fue del 92%, presentando 3 recaídas (25%) tras el tratamiento, 2 de las cuales pudieron ser rescatadas con quimioterapia y retirando la inmunosupresión del alo-TPH. Dos pacientes fallecieron, uno en la cohorte de tratamiento más alo-TPH y otro en el grupo de quimioterapia como único tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, la edad, la ratio de *NPM1* al diagnóstico o la presencia de *FLT3-ITD<sub>LOW</sub>* entre los pacientes con o sin fracaso molecular.

**Conclusiones:** Aunque una proporción significativa de pacientes con LMA *NPM1* mut de genotipo favorable presentan un fracaso molecular, este análisis preliminar muestra que una estrategia de tratamiento precoz se asoció a una RCm duradera y supervivencia favorable. Además, el alo-TPH directo podría ser una excelente estrategia en estos casos, si bien la conducta a seguir debe individualizarse. Se requerirá mayor experiencia en la estrategia terapéutica, pero la política de intervención precoz mediante el seguimiento de la ERM parece una opción razonable de tratamiento adaptado al riesgo.

**PB-050**

**BLINATUMOMAB COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RECAIDA POST-TPH DE LLAB. EXPERIENCIA EN UN CENTRO PEDIÁTRICO**

Prieto Bonilla M.R., Rodríguez Jimenez A.I., Pascual Martínez A.I., Bardán Rebollar D., Rodríguez Jiménez M.J., Heiniger Mazo A.I.

Hospital regional Universitario De Málaga

**Introducción:** Blinatumomab es un anticuerpo monoclonal biespecífico CD3-CD19, indicado en pacientes adultos con LLAB Phi negativa refractaria o en recaída. Sin embargo, el uso en pacientes pediátricos es muy limitado, bajo uso compasivo o ensayos clínicos. Se administra en ciclos de 28 días en infusión continua y como complicaciones más relevantes puede dar síndrome de liberación de citoquinas y toxicidad neurológica.

**Caso clínico 1:** Niña de 12 años con LLA B tipo ProB hiperleucocitaria. Reordenamiento MLL+. Recibió protocolo pediátrico según SEHOP PETHEMA LLA 2013 de ALTO RIESGO. En el día +33 de Inducción IA presenta remisión hematológica con una EMR 2.1%. EMR con EMR positiva tras los bloques de AR. Dada la persistencia enfermedad se decide realización de TPH Haploidéntico de sp con acondicionamiento secuencial, ya que no dispone de hermanos ni donante no emparentado HLA compatible. Se confirma remisión completa con EMR negativa en el control del día +58 post TPH. Iniciándose reducción de inmunosupresión de forma precoz a los 3 meses post-TPH, suspendiéndose a los 6 meses post-TPH por elevación de la quimera en sp (quimera 0.3%). En Enero 2017 se detecta trombopenia, objetivándose recaída medular franca aislada en el aspirado medular. Ante la recaída precoz post-TPH se decide tratamiento de rescate con Blinatumomab previo a ILD/ 2º TPH, del que ha recibido dos ciclos, con excelente tolerancia, sin efectos secundarios a nivel neurológico ni otros, salvo leve toxicidad hepática. Desde la finalización del primer ciclo se evidenció remisión completa hematológica, EMR negativa y del reordenamiento MLL. Actualmente, ha recibido el 2º ILD sin signos/síntomas de EICH, continuando en RC y EMR negativay alcanzando quimera completa del donante.

**Caso clínico 2:** Niño de 7 años de edad diagnosticado de LLAB tipo común. Recibió protocolo SHOP-PETHEMA 2013 de grupo Intermedio alcanzando RC1. Durante el tratamiento de mantenimiento presenta recaída medular aislada, por lo que se se trata según recomendaciones SEHOP / PETHEMA 2015 RECAIDAS alcanzando RC2. En la búsqueda de DNE sólo se encontró un donante 8/10 (con una diferencia en B y DQB1) por lo que se decide TPH Haploidéntico. En el día +148 presenta trombopenia aislada, objetivándose en el control medular recaída medular aislada. Ha recibido un ciclo de Blinatumomab, con buena tolerancia, aunque presentó fiebre de forma continuada sin clínica infecciosa asociada, con cultivos negativos y pruebas de imagen normales, remitiendo tras la finalización del tratamiento. No presento clínica neurológica. Actualmente recibe el 2º ciclo de Blinatumomab.

**Conclusiones:** Los pacientes con LLA en recaída post-TPH tienen un pobre pronóstico, por lo que tratamientos como el Blinatumomab que les induzcan a una nueva y profunda remisión, les ofrecen nuevas opciones terapéuticas como puente a un 2º TPH en pacientes seleccionados, aportando además un buen perfil de seguridad. En nuestro centro, se han obtenido un 100% de RC tras el primer ciclo de tratamiento y con una excelente tolerancia, sin embargo el seguimiento de estos pacientes aún es corto.

**PB-051****SARCOMA ERITROIDE PURO EN PACIENTE PEDIÁTRICO. A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Manresa Manresa P.<sup>1</sup>, Sarmiento Palao H.<sup>1</sup>, López Castaño F.<sup>1</sup>, Molina Pomares I.<sup>1</sup>, Arranz Oliva E.<sup>1</sup>, Díaz Rodríguez V.<sup>1</sup>, Verdú Belmar J.J.<sup>1</sup>, De Paz A.F.<sup>1</sup>, Marco Vera P.<sup>1</sup>, Niveiro De Jaime M.<sup>1</sup>, López Iniesta S.<sup>1</sup>, Moscardó Guillermo C.<sup>1</sup>, Del Cañizo Moreira M.<sup>1</sup>, Such Taboada E.<sup>2</sup>, Tarín Rodrigo F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante, <sup>2</sup>Hospital Universitari i Politèc La Fe. Valencia

**Introducción:** El sarcoma mielóide es una rara entidad definida en la clasificación de la WHO como una proliferación neoplásica focal de mieloblastos, con o sin características de maduración monocítica o granulocítica, que se produce sin evidencia de diseminación hematogena ni afectación medular. Presentamos el caso de una paciente pediátrica con masa orbitaria de rápido crecimiento y difícil filiación.

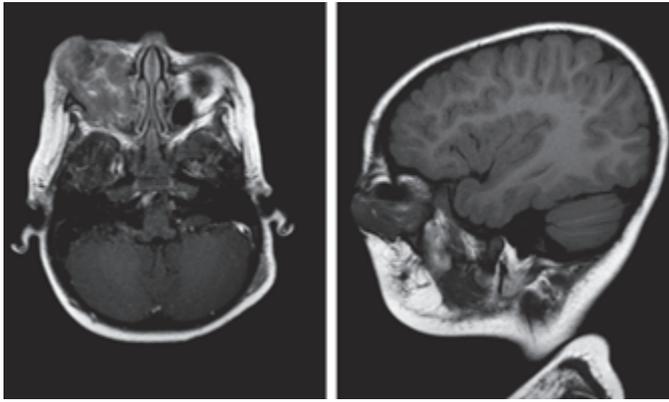


Figura 1.

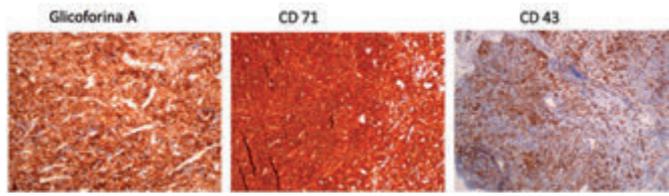


Figura 2.

**Caso clínico:** Niña de 17 meses sin antecedentes de interés que en septiembre de 2016 comienza con clínica inespecífica de fiebre, irritabilidad y edema palpebral derecho. Fue diagnosticada inicialmente de celulitis y tratada con antibioterapia y corticoterapia. En noviembre de 2016 presenta aparición de masa orbitaria de rápido crecimiento con proptosis ocular. La resonancia magnética mostró una masa polilobulada (55x40x15mm) con osteólisis de hueso maxilar y órbita derecha (figura 1). En analítica sanguínea se evidenció leucocitosis moderada, hemoglobina de 106gr/L y plaquetas de 154x10<sup>9</sup>/L. En los parámetros bioquímicos destacaba marcado incremento de LDH (2414 U/L). El estudio morfológico e histológico de aspirado y biopsia de médula ósea no demostró neoplasia hematológica. Sin embargo, la citometría de flujo (CMF) utilizando protocolos EuroFlow evidenció la presencia de un 0.3% de precursores eritroides inmaduros (CD36+ CD45- CD105+ CD117+) de elevado tamaño y complejidad, con expresión de CD33. La biopsia de la masa mostró una celularidad monomorfa de gran tamaño, muy indiferenciada, elevada actividad proliferativa (Ki-67>90%) y expresión parcial de CD43. Inicialmente no fue posible su filiación mediante inmunohistoquímica (IHQ) orientada a neoplasias epiteliales, neurales, musculares y linfoides. El estudio por CMF fue concluyente de proliferación de estirpe eritroide con expresión de CD36+ CD45- Glicoforina A+ CD105+ CD117+ CD71+ CD117+ (débil) CD33+ (parcial) en el 100% de las células. Estos hallazgos confirmaron el diagnóstico de sarcoma eritroide puro, que fue posteriormente documentado por IHQ específica de serie roja (figura 2). Se inició tratamiento de inducción, al-

canzando remisión completa y desaparición de la masa, aunque con enfermedad mínima residual detectable, programándose trasplante alogéneo. Tras tratamiento de consolidación se produce recaída sistémica agresiva (90% de infiltración medular por blastos eritroides, de cariotipo 46, XX, i(7)(q10), t(11; 20)(q13;q11.2) y progresión de lesión ocular) falleciendo en situación de refractariedad.

**Conclusiones:** El sarcoma eritroide puro es una entidad extremadamente rara, descrita en pacientes adultos, como evolución final de síndromes mielodisplásicos o de neoplasias mieloproliferativas. En nuestro conocimiento, el caso descrito es el cuarto documentado en edad pediátrica, existiendo dos precedentes de presentación similar, como masas orbitarias de rápido crecimiento. Por ello debe considerarse en el diagnóstico diferencial de otros tumores cuando el estudio IHQ no sea concluyente, siendo la CMF una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico diferencial de masas indiferenciadas.

**PB-052****LA CARA TROMBÓTICA DE LA LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA**

Vega Achabal G.

Fundación Jiménez Díaz

Varón de 27 años sin antecedentes médico-quirúrgicos que acude a urgencias por epigastralgia y astenia de una semana de evolución. Exploración física anodina. Analítica: Hb 11.6 g/dL, leucocitos 11x10<sup>9</sup>/L, plaquetas 31.000, TP 19.1 s, TTP 29.9 s, Quick 44%, Fibrinógeno 169, GOT 102 UI/L, GPT 147 UI/L, LDH 360 UI/L, resto de bioquímica en rango de normalidad. Puntuación ISTH para CID: 8. Ecografía abdominal: discreta hepato-esplenomegalia y líquido libre intraabdominal, todo ello sugestivo de hepatitis aguda. Ingresa en Medicina Interna y se realiza frotis de sangre periférica que describe formas inmaduras. Se analiza por citometría de flujo que cuenta 80% blastos compatibles con LAM M3 (CD56- CD2- CD15-). Aspirado de médula ósea: infiltración monomorfa de células grandes con frecuencia de núcleo bilobulado y granularidad citoplasmática variable, confirmando el diagnóstico citológico de leucemia aguda promielocítica variante. Citogenética: 46,XY,t(15;17)(q24;q21)[6]/46,XY[4]. Molecular: presencia del transcrito bcr1 del reordenamiento PML-RARA (en menor cantidad, copias del transcrito bcr3). Tratamiento según protocolo PETHEMA\_LPA\_2012 incluido Dexametasona por leucocitosis y soporte con transfusión de hemáties, plaquetas y fibrinógeno. El día +4 del ciclo el paciente presenta deterioro del estado general y exploración abdominal patológica con distensión y dolor a la palpación, sin irritación peritoneal. Se realiza TAC abdomen: "Hígado de densidad heterogénea con probable trombosis de las venas suprahepáticas media y derecha compatible con síndrome de Budd-Chiari". Se inicia anticoagulación con bomba de heparina no fraccionada a dosis bajas (15.000 UI a 10 mL/h). Empeoramiento clínico y analítico con desarrollo de encefalopatía hepática. Se realiza TIPS de urgencia e ingresa en UVI. El paciente fallece al día siguiente. Las leucemias agudas promielocíticas suponen el 5-10% de las leucemias agudas mieloblásticas. Dentro de este grupo la variante hipogranular constituye el 25%, suelen cursar con leucocitosis y tienen peor pronóstico. El 70-80% de los pacientes alcanza remisión completa con ATRA+QT. El 10% fallece durante la inducción. Aunque la mayoría de las complicaciones mortales se deben a eventos hemorrágicos, la leucemia aguda promielocítica constituye el subtipo de leucemia aguda con más eventos trombóticos. Esto se debe a la fisiopatología, que aumenta sustancias hipercoagulantes (protombina F1 + 2, complejos trombina-antitrombina, Dímero-D, fibrinopéptido A) y al tratamiento con ATRA, que tiene efecto procoagulante. La incidencia de muertes por eventos trombóticos según diferentes estudios oscila entre el 5.1% y 9.6% y los factores de riesgo identificados son: leucocitosis >17x10<sup>9</sup>/L, expresión CD2 y CD15, mutación FLT3-ITD y mayor prevalencia del transcrito bcr3 del reordenamiento PML-RARA. Para estos pacientes de riesgo no se recomienda profilaxis antitrombótica. En la literatura hay descritos cuatro casos de leucemia aguda promielocítica con síndrome de Budd-Chiari. Comparándolos con el nuestro, sólo uno era subtipo variante y sólo otro debutó con Budd-Chiari. Tres presentaron CID. Todos fallecieron. La citolisis inducida por el tratamiento quimioterápico empeora la coagulopatía en la leucemia promielocítica. Recientemente se ha aprobado el esquema terapéutico basado en trióxido de Arsenio y ATRA (ATO/ATRA) y prestar atención no sólo al riesgo hemorrágico sino también al trombótico, podrá disminuir la tasa de mortalidad.

**PB-053**

**EVOLUCIÓN FATAL EN LAS PRIMERAS 96 HORAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA AGUDA: ANÁLISIS DE 352 CASOS CONSECUTIVOS EN UN SOLO CENTRO**

Martín Batista S., Martín Santos T., Soria Santabárbara B., Martín Martín A., Moreno Vega M., González González B.J., Lakhwani Lakhwani S., De Bonis Braun C., Hernández García M.T., Raya Sánchez J.M.

Hospital Universitario de Canarias

**Introducción:** La muerte muy temprana en pacientes diagnosticados de leucemia aguda (LA) es una situación frustrante y existen muy pocos estudios publicados que analicen posibles factores asociados, exceptuando la LA promielocítica (LAP).

**Objetivos:** Nuestro objetivo principal fue estudiar las características de aquellos pacientes diagnosticados de LA en nuestro servicio que fueron *exitus* en las primeras 96 horas tras el diagnóstico, en los últimos 15 años.

**Métodos:** Estudiamos todos los casos de LA diagnosticados en nuestro centro desde Abril 2002 hasta Marzo 2017, centrándonos en aquellos que murieron en las primeras 96 horas tras el diagnóstico. En este grupo de pacientes recogimos algunos datos como la presentación clínica, cifras del hemograma, bioquímica y coagulación, realización o no de aspirado medular, subtipo de LA, terapia de inducción iniciada, horas desde el diagnóstico hasta la muerte y causa de muerte, entre otros.

Tabla 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
Subtipo de LA	Mieloblástica	Primitiva alfa	LLA-T	Mielomielocítica	Mielocidosis relacionada con tratamiento	Secundaria a MDS	Primitiva beta	Mielomielocítica
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	222	15	25	66	41	164	16	180
Hto (g/dL)	8,0	9,4	8,9	14,5	11,9	16	7,5	4,2
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	61	39	16	60	7	55	20	49
Riesgo de p	78	75	90	56	32	97	82	74
AMC	No	Si	No	Si	Si	No	Si	Si
LDH sérica	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
Creatinina	Normal	Elevada	Normal	Elevada	Elevada	Normal	Elevada	Elevada
Coagulograma	Si	Si	No	Si	No	Desconocido	Si	Si
CID	Si	Si	No	No	No	Desconocido	Si	Si
Tratamiento iniciado	Leucocitocida + Hidra	Qr de inducción	Soporte	No	No	Hidra	Qr de inducción	Leucocitocida + Hidra
Causa de muerte	Hemorragia intracranial	Fallo multiorgánico PMDC	Sepsis urinaria	PMDC	Lisis tumoral	Leucostasis pulmonar	PMDC	Hemorragia intracranial
Horas desde el diagnóstico	41	38	52	24	48	21	96	31

**Resultados:** Obtuvimos un total de 352 pacientes en el periodo señalado, 228 leucemias agudas mieloides (ALM 65%) y 124 leucemias agudas linfoides (LAL 35%). Las LAM incluyen 34 pacientes con LAP (15% de todas las LAM). Solo 8 pacientes murieron en las primeras 96 horas tras el diagnóstico (2,3%) con una media de 44 horas (rango 21-96). Las principales características clínicas y analíticas se muestran en la Tabla 1. De los 8 pacientes fallecidos, seis fueron varones y dos mujeres, con una mediana de edad de 58 años (rango de 22-91). Dos de ellos se diagnosticaron de LAP (6% de las LAP diagnosticadas). Todos los pacientes mostraron leucocitosis y se documentó hiperleucocitosis en 3/8 pacientes al igual que la existencia de trombopenia severa (Plt ≤ 20 x10<sup>9</sup>/L) en proporción similar. Se realizó aspirado medular en 5/8 pacientes. Se detectó coagulopatía en 5 de 7, incluyendo criterios de CID en cuatro casos. En 6 pacientes el *exitus* ocurrió en el Servicio de Medicina Intensiva y en dos en planta de hospitalización.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, un 2,3% de los pacientes diagnosticados de LA mueren en las primeras 96 horas tras el diagnóstico (incluyendo un 6% de LAP). Los hallazgos clínicos y analíticos en este grupo de pacientes son muy heterogéneos, aunque el diagnóstico de LAM predomina claramente sobre el de LAL. Todas las LA mostraban leucocitosis y en varios casos hiperleucocitosis. Finalmente, creemos que son necesarios estudios multicéntricos que profundicen en las circunstancias que puedan asociarse a una evolución fatal a muy corto plazo, en este grupo de pacientes.

**PB-054**

**PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Solís L.<sup>1</sup>, Gonzalo C.<sup>2</sup>, Sabater M.<sup>1</sup>, Serrano A.<sup>3</sup>, Bengochea M.L.<sup>3</sup>,

Méndez G.<sup>3</sup>, Rodrigo E.<sup>3</sup>, Varea S.<sup>3</sup>, Marí P.<sup>3</sup>, Llorente L.<sup>3</sup>, Pérez de Oteya J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad CEU San Pablo, <sup>2</sup>Universidad CEU San Pablo, <sup>3</sup>Hospital Universitario HM Sanchinarro

La neutropenia febril es una causa de morbimortalidad en pacientes con Leucemia Aguda Mieloide. Por este motivo hemos analizado los episodios de neutropenia febril correspondientes a todos los pacientes con Leucemia Aguda Mieloide, hospitalizados en nuestro centro desde marzo 2007 a diciembre de 2014. Se evaluaron un total de 200 episodios de neutropenia febril que ocurrieron en 54 pacientes con Leucemia aguda mielocida, lo que supone 3,8 episodios por paciente. La mediana de edad fue de 58 años (25-91). La duración mediana de la neutropenia fue de 18 días (1-118). Se aislaron gérmenes patógenos en un 47% de los episodios. El porcentaje de bacteriemias fue de 84%. Los gérmenes detectados fueron grampositivos (62%), gramnegativos (24%), anaerobios (6%), acinetobacter (1%) y hongos (6%). Entre los gramnegativos hubo un 69% de enterobacterias (E.Coli, Kepsilla/Enterobacter), un 21% Stenotrophomonas y un 10% Pseudomonas. Con respecto a los hongos, el 54% fueron Cándida, 38% Aspergillus y el 8% Mucor. La tasa global de infección fúngica invasora probada, probable o posible fue del 17%. La incidencia de infecciones asociadas a catéter fue del 22% del total de episodios. La duración de la neutropenia por encima de la mediana se correlacionó con una mayor probabilidad de aislamiento de un germen (p<0.05), y con una mayor probabilidad de infección fúngica invasora (p<0.05). El tratamiento antimicrobiano incluyó aminoglucósidos en 148 episodios, carbapenémicos en 110, antifúngicos en 105, quinolonas en 32 y miscelánea en 17 episodios. La mortalidad global fue del 7%. Los resultados obtenidos muestran el perfil epidemiológico específico de un grupo homogéneo de pacientes en un único centro, lo que permite contribuir al diseño de futuras estrategias de prevención y tratamiento tanto empírico como dirigido.

**PB-055**

**NELARABINA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE POR FALLO DE INDUCCIÓN EN COMPARACIÓN CON RECAÍDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFoblástica T**

Molinos Quintana A., Pérez de Soto C., Pérez López O., Pérez Simón J.A., Pérez Hurtado J.M.

Hospital Virgen del Rocío

**Objetivos:** Evaluar el efecto de la nelarabina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T) tras fallo de inducción o recaída refractaria a tratamiento convencional

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo del uso de nelarabina 650 mg/m<sup>2</sup> x 5 días cada 21 días como terapia de rescate en LLA-T. Descripción de los pacientes, terapias previas, situación hematológica y respuesta a nelarabina mediante citometría de flujo. Estudio comparativo del uso de nelarabina como tercera línea en fallo de inducción *versus* recaída leucémica.

Tabla 1.

	Leucemia	Indicación	Terapias previas	N.º ciclos	% blastos por citometría
Caso 1	Linaje ambiguo. Early preT	Fallo inducción	Inducción AR Inducción mieloblástica	1	Pre 60% Post 3,7 % Post-TPH EMR negativa
Caso 2	Leucemia madura T gamma-delta	Fallo inducción	Inducción AR Bloque Consolidación	3	Pre 37,7% 1º ciclo. 9% 2º ciclo. 4,4% 3º ciclo 1,3% Post-TPH. EMR negativa
Caso 2*	Leucemia madura T gamma-delta	Recaída post TPH		3	Recaída TPH 83% 1º ciclo 28% 2º ciclo 5% 3º ciclo 23,3%
Caso 3	LLA-T II	1º Recaída medular	Inducción AR FLAG-IDA Clotarabina + VP16 + ARA-C	2	Pre 70% Post 97,8%
Caso 4	LLA-T III	1º Recaída medular	Inducción AR FLAG-Dauno	2	Pre 95% Post: Blastosis periférica

**Resultados:** Se analizaron 5 casos de 4 pacientes (media de edad 8 años (2-12) con diagnóstico de LLA-T II, LLA-T III, leucemia aguda de linaje ambiguo con mayoría early pre-T y leucemia madura/linfoma T gamma delta estadio T4 EGIL. Dos pacientes reciben nelarabina tras fallo de inducción a 2 líneas de tratamiento obteniendo una primera remisión completa con EMR positiva (3,7% y 1,3%) tras 1 y 3 ciclos de nelarabina respectivamente; ambos recibieron trasplante alogénico posteriormente. Uno de ellos falleció por recaída 5 meses post-trasplante y el otro permanece en remisión a 6 meses post-trasplante. Tres pacientes recibieron nelarabina por recaída. Dos de ellos recibieron previamente 2-3 líneas de quimioterapia de rescate convencional sin respuesta. El tercero recibe nelarabina como primera línea de rescate tras recaída post-trasplante. En ninguno de estos tres casos se obtuvo respuesta y fallecieron por progresión. Hubo un caso de neuropatía motora grado 2 sin otros efectos secundarios relevantes.

**Conclusiones:** En nuestra casuística, la nelarabina permitió rescatar a pacientes con LLA-T de alto riesgo con fallo de inducción como puente a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, no se mostró eficaz en los casos de recaída leucémica refractaria

## PB-056

### EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EDAD PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Zapata Bautista R., Gil Espárraga E., Ruíz Cobo M.A., Díaz Roldán B., Domínguez Rodríguez J.F., Ramírez García S., Gómez Correcha K., Rodríguez Rodríguez J.N., Palma Vallellano A.

Hospital Juan Ramón Jiménez

**Introducción:** La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) constituye la hemopatía maligna más frecuente de la infancia. En las últimas tres décadas las variaciones en el tratamiento de esta entidad han permitido más del 80% de curaciones.

**Objetivos:** Evaluar los resultados obtenidos de los pacientes pediátricos con LLA que fueron tratados en nuestro hospital dentro de un período de 10 años.

**Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de LLA con edad comprendida entre 0 y 14 años en nuestro centro entre los años 2006 y 2017. Hemos recogido datos epidemiológicos, clínicos, enfermedad, tratamiento y resultados.

Tabla 1. Características básicas.

	Mediana (años), casos (%)
Edad	7 (2-14)
Sexo: Masculino	7/19 (36,8%)
Grupo de riesgo:	
Bajo riesgo	12/19 (63,2%)
Riesgo intermedio	2/19 (10,5%)
Alto riesgo	5/19 (26,3%)
Fenotipo/	
LLA-B	15/19 (78,9%)
LLA-T	3/19 (15,7%)
LLA Sd. Down	1/19 (5,4%)
Alteraciones citogenéticas/Biología molecular:	
Sin	10/19 (52,6%)
T (12;21) AML1	5/19 (26,3%)
T (12;219), T (19;22)BCR,ABL/AML1	1/19 (5,2%)
Respuesta SP el día + 8	
Buena	14/19 (73,6%)
Mala	5/19 (26,3%)
Respuesta MO el día + 33	
RC	17/19 (89,5%)
Refractario	2/19 (10,5%)

**Resultados:** Se diagnosticaron un total de 21 niños, de los cuales tratamos 19 en nuestro centro. La edad media fue de 7 años, siendo la mayoría niñas, las características de los pacientes se recogen en la tabla 1. Al diagnóstico, fueron LLA de bajo riesgo (BR) el 63,2% (12/19), de riesgo intermedio (RI) el 10,5% (2/19) y alto riesgo (AR) el 26,3% (5/19). Todos nuestros pacientes fueron tratados según el protocolo BFM 95/91. Dos de los pacientes clasificados en el grupo de bajo riesgo pasaron a alto riesgo por mala respuesta el día + 8 a corticoides. Las complicaciones que surgieron durante el tratamiento fueron las habituales en relación a la administración quimioterápica, las más frecuentes gastrointestinales

y neutropenia febril, esta última en su mayoría sin aislamiento microbiológico, siendo el foco respiratorio el más habitual. En los casos que obtuvimos aislamiento microbiológico fueron en su mayoría gram positivos siendo *S. epidermidis* el agente más frecuente. Todos los pacientes necesitaron transfusión de hemoderivados, siendo habitual la trasfusión de plasma por hipofibrinogenemia secundaria a asparaginasa. Ha fallecido un solo paciente por complicaciones de la quimioterapia en este caso con diagnóstico de enterocolitis necrotizante. Se han trasplantado tres pacientes, uno de ellos de AR por protocolo siendo este trasplante (TPH) de hermano idéntico y dos de ellos por recaída, una de ellas medular aislada que recibió TPH haploidéntico y la otra combinada con SNC que lo recibió de donante no emparentado. Los últimos fallecieron por progresión de la enfermedad tras TPH. En la actualidad, están en tratamiento dos pacientes y sin tratamiento un 73,6% (14/19). Un 78,9% (15/19) han permanecido en respuesta completa (RC) tras inducción y solo el 5,2% (1/19) está en RC tras el trasplante TPH. Han fallecido un 15,7% (3/19) de nuestros pacientes. La SLE y SG para los distintos grupos de riesgo se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Tabla de supervivencia.

	Casos (%)
SLE % a los 5 años	
BR	11/12 (91,6%)
RI	2/2 (100%)
AR	4/5 (80%)
SG % a los 5 años	
BR	10/12 (83,3%)
RI	2/2 (100%)
AR	4/5 (80%)

**Conclusiones:** Aunque no hemos podido establecer diferencias estadísticamente significativas por el escaso número de pacientes en nuestro estudio encontramos, con respecto a la respuesta al tratamiento, similares resultados a lo descrito en la literatura científica para los grupos de riesgo intermedio y alto riesgo. Sin embargo tenemos peores resultados en el grupo de bajo riesgo, lo que nos hace plantearnos la necesidad de utilizar nuevas estrategias terapéuticas que disminuyan el número de recaídas, mejoren la supervivencia de los grupos de bajo riesgo y minimicen la toxicidad secundaria a la quimioterapia.

## Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

### PB-057

#### ASOCIACIÓN DE DOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS RAROS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Arias Fernández T., Fonseca Mourelle A., Zanabili Al sibli J., Morais Bras L.R., Ávila Idrovo L.F., Castañón Fernández C., Solé Magdalena A., Bernal del Castillo T., Colado Varela E.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** La leucemia prolinfocítica T (LPL-T) es una neoplasia de células T post-tímicas extremadamente infrecuente, con una elevada heterogeneidad clínica, tratándose de un hallazgo casual en el 15% de los pacientes. El linfoma de la zona marginal esplénico (LZME) representa el 1-2% de los linfomas.

**Caso clínico:** Paciente de 62 años que consulta por linfocitosis. Como antecedentes presentaba hipertensión, diabetes, alteración de las pruebas de función hepática de origen desconocido y hernia discal. En el momento de la consulta refería astenia, plenitud postprandial y dolor abdominal bajo. A la exploración no tenía adenopatías, hepatoesplenomegalia ni infiltración cutánea. En el hemograma destacaba una linfocitosis leve y trombopenia (leucocitos  $10,16 \times 10^9/l$ , neutrófilos  $3 \times 10^9/l$ , linfocitos  $6,5 \times 10^9/l$ , Hb 150 g/l, VCM 92,7 fl, plaquetas  $94 \times 10^9/l$ , reticulocitos  $106 \times 10^9/l$ ). En el frotis de sangre periférica se confirma la trombopenia y presenta un 2.8% de linfocitos grandes granulares. El proteinograma fue normal. En el estudio inmunofenotípico, se demostraron dos poblaciones clonales. La primera, linfocitos B monoclonales IgM Lambda con un fenotipo de célula B de memoria con características impropias de su estadio madurativo (como CD305+), lo que supone como diagnóstico diferencial LZME y linfoma linfoplasmocítico. En el contexto de la paciente, el diagnóstico sería el primero. La segunda población son células T clonales en estadio madurativo de central memory sin expresión de marcadores citotóxicos ni de activación y con expresión muy alta de moléculas coestimuladoras. Aunque la expresión de cyTCL1 es negativa, este fenotipo solo es compatible con una LPL-T. Se confirmó la monoclonalidad de esta población mediante un estudio de reordenamiento del gen TCRG por PCR. Se realizó una separación de células T y B para estudio de FISH. Se detectó delección de una copia del gen ATM en el 76% de las células T y delección del gen ABL en el 12%. Estas alteraciones no se encontraron en los linfocitos B. Tampoco se detectaron reordenamientos de TCL1. En médula ósea se detectan las mismas poblaciones con un porcentaje de infiltración menor.

**Conclusiones:** Mientras que el LZME se trata de un linfoma indolente, la LPLT presenta un mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 7 meses a 4 años. La progresión es inevitable y con frecuencia muy rápida. El mejor tratamiento es alemtuzumab seguido de un trasplante alogénico y se recomienda no tratar mientras los pacientes permanezcan asintomáticos. Nuestra paciente permanece en observación con seguimiento estrecho.

### PB-058

#### BRAF O NO BRAF: "TRICO" ES LA CUESTIÓN

Daza Pozo S., Botón Contreras E., Román Barbero A., Algara Plana P., Moreno Ramírez S., Rodríguez Hidalgo A., Parrilla Navamuel L., Rollón Simón N., Alonso Aldama I., Pérez Rodríguez G., Gómez Roncero M., Casado Montero F., Toledo Ruiz M.C., De Diego Vázquez E., Mollejo Villanuevo M., Cuesta Tovar J.

Hospital Virgen De La Salud. Toledo

**Introducción:** La Tricoleucemia es un Síndrome Linfoproliferativo Crónico con una incidencia de 0,2-0,3 casos/100.000 habitantes y es más frecuente en varones de edad media. Se suele presentar con pancitopenia, monocitopenia, esplenomegalia y aspirado medular seco en un 80% de los casos. El diagnóstico se realiza mediante citología y citometría de flujo de sangre periférica y médula ósea, y desde que en 2011 se descubriese la alteración genética responsable de su patogenia, también se determina la mutación de BRAF V600E mediante PCR. Ésta consiste en un cambio de valina por glutamato en la posición 600 de la secuencia proteica y provoca la activación de la vía de señalización RAS-RAF-MEK-ERK, que confiere un aumento en la supervivencia y proliferación de las células tumorales. La mutación se encuentra en el 75-97% de los casos,

pudiendo no detectarse en presencia de otras alteraciones genéticas. Además, ha permitido el desarrollo de tratamientos con inhibidores de BRAF y MEK para Tricoleucemia refractaria al tratamiento convencional o en recaída.

**Objetivos:** Conocer la sensibilidad de la detección de BRAF V600E en los pacientes diagnosticados de Tricoleucemia en nuestro centro desde el año 2005 hasta 2017.

**Material y Métodos:** Se han evaluado 9 casos catalogados como Tricoleucemia en este periodo: 7 de manera retrospectiva hasta 2012 (año de implantación de la técnica) y otros dos casos prospectivamente. En todos ellos se ha realizado la detección de BRAF V600E mediante PCR.

**Resultados:** En el estudio retrospectivo 2 de 7 pacientes fueron positivos para BRAF. Otro fue catalogado de Tricoleucemia variante, con BRAF negativo como es lo esperable. Analizando las características de los restantes 4 casos, 2 cumplían criterios convencionales de tricoleucemia clásica aunque la mutación fuese negativa. En los otros dos casos negativos, el diagnóstico de Tricoleucemia era cuestionable. Por lo tanto, la sensibilidad de BRAF fue sólo del 50% en la revisión retrospectiva. Prospectivamente se han analizado dos casos de Tricoleucemia, ambos con BRAF V600E positivo. En conjunto la sensibilidad global fue del 66%.

**Conclusiones:** Tras el descubrimiento de la mutación BRAF V600E como responsable de la patogenia de la Tricoleucemia, su detección se ha convertido en un gold standard para el diagnóstico. Con los resultados publicados en la literatura la tendencia actual es a diagnosticar como Tricoleucemia sólo a aquellos pacientes con BRAF V600E positivo. Tras la obtención de nuestros resultados animamos a que cada centro intente valorar la sensibilidad de la técnica en sus series históricas de Tricoleucemia. Los avances en los estudios genéticos aportan una mejora innegable en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hematológicas, pero a pesar de la tendencia actual a la definición molecular de las enfermedades, en ocasiones debemos seguir atendiendo a las características clínico patológicas de los pacientes para llegar a un diagnóstico certero.

### PB-059

#### INTRODUCCIÓN DEL IBRUTINIB EN EL DÍA A DÍA EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Martinez Hellin A., Picó Rico L., Serrano Martinez A., Palacios Torres C.G., Gómez Catalán I., Ibañez García A.

Hospital General Universitario De Albacete

**Introducción:** La entrada del ibrutinib ha supuesto una revolución en el mundo de la leucemia linfática crónica y una nueva alternativa en neoplasias de células B como el linfoma del manto y la macroglobulinemia de Waldenström. La inhibición del BCR y la señalización de receptores de citoquinas mediante la inhibición de la BTK representan una nueva estrategia de tratamiento. Además se trata de un fármaco de cómoda posología y con efectos adversos bien tolerados. Los resultados obtenidos en diversos estudios lo han posicionado en primera línea en leucemia linfática crónica, desbancado el uso de otras terapias con mayor toxicidad hematológica y mayores efectos adversos.

**Métodos:** Se revisan todos los pacientes tratados con ibrutinib en nuestro centro. Se incluyen en el estudio efectos adversos, respuestas, criterios de tratamiento, tiempo de tratamiento y terapias previas.

**Resultados:** De la búsqueda de paciente se obtiene 15 paciente con una mediana de edad 75 años, el 54% son hombres y el 46% mujeres. Entre ellos uno es un linfoma del manto (LM), otro una macroglobulinemia de waldestron(MW) y el resto leucemia linfática crónica. Entre 13 pacientes con leucemia linfática crónica los criterios de tratamiento fueron el en el 31% doblaje linfocitario uno de ellos con del17p, el 69% fue progresión adenopática. La tasa de respuestas fue de un 85%, de estas respuestas una de ellas fue tras suspender tratamiento por efectos secundarios. De los 13 pacientes todos habían recibido tratamientos previos a excepción del paciente con la del 17p. Hubo 4 pacientes que abandonaron el tratamiento, uno de ellos por progresión, dos por infecciones respiratorias y otro por efectos secundarios tipo astenia anorexia e hiporexia. El efecto secundario más común fue la linfocitosis que se observó en el 60% de pacientes. El 38% de los pacientes presentaron neumonías, dos de ellos por neumococo. Dos de los paciente presentaron dispnea, 2 fibrilación auricular y 2 toxicidad hematológica. Uno de los pacientes presentó hiporexia anorexia y astenia acompañado de linfocitosis que tuvo que abandonar el tratamiento. El paciente no con MW no respondió al tratamiento habiendo recibido previamente 2 líneas de tratamiento sin éxito. El paciente con LM se encuentra actualmente en tratamiento.

Tabla 1.

NOMBRE	EDAD	DIAGNOSTICO	EMPEÑO	EFFECTOS SEVEROS	RESPUESTA	Nº TRATAMIENTOS PREVIOS	SUSPENSIÓN DE TTD
MUJER	55	LLC-B	Dolaje, Interferón Alfa2b	Leucemia Neutrofila por neutropenia	SI	Leucemia Jun14	NO
MUJER	55	LLC-B	Dolaje, Interferón Alfa2b	Leucemia Neutrofila	SI	Clorembol (interferón Alfa2b) No suspendido de TTD	NO
MUJER	55	LLC-B	Interferón Alfa2b, Dolaje, Interferón Alfa2b	Leucemia Neutrofila por neutropenia	SI	SI (TRAS SUSPENSIÓN TTD)	Leucemia (patología de TTD) SI (SI HAY más de un TTD) EFECTOS SEVEROS
MUJER	55	LLC-B	Progresión sintomática de LLC	neutropenia grado 2, hemoglobina grado 3	NO	AFD 12/13	SI ERIBUTUS
MUJER	55	MM	Aumento del peso	Diabetes	NO	BOR, R-BENDA +TADP	SI
VARÓN	55	CLPC & T. CL (E4,10)	Progresión sintomática y sintomática Apo7E	Leucemia Síndr. A	SI	AFD 01/13	NO
VARÓN	55	LLC-B	Progresión sintomática de LLC	Neutropenia grado 2, FA Neutropenia por neutropenia	SI	AFD 06/13	NO
VARÓN	55	LLC-B	Dolaje, Interferón Alfa2b, Interferón Alfa2b, FabryT	Leucemia	SI	no	NO
VARÓN	55	LLC-B	Progresión sintomática de LLC	Diabetes	SI	AFD 10/13	NO
VARÓN	54	LLC-B	Progresión sintomática de LLC	FA	SI	Clorembol Jun14	NO
MUJER	57	LLC-B	Progresión sintomática de LLC	Neutropenia ID	SI	Clorembol Jun14	SI (debido neutropenia)
MUJER	71	LLC-B	Progresión sintomática de LLC	NAC de grado 2, febril	SI	R-BENDA 01/16	NO
VARÓN	55	LLC-B	Progresión sintomática de LLC	Leucemia Neutrofila por C. Mucorales	SI	Clorembol Jun14, Síndr. Apo7E, Interferón Alfa2b	SI (debido neutropenia)
VARÓN	55	LLC-B	Progresión sintomática de LLC	Leucemia	SI	R-Benda sep16	NO
VARÓN	55	Infección del tracto urinario	Progresión del síndrome	-	SI	EDOPR, EDOPR +TADP Jun14	NO

**Conclusiones:** La experiencia en nuestro centro ha sido satisfactoria en el tratamiento de la leucemia linfática crónica. La tasa de respuesta fue de 85% con muy buena tolerancia al fármaco lo contribuyó a su adherencia. Los resultados obtenidos se corresponden con los numerosos estudios realizados, haciendo que el ibrutinib sea una primera opción a la hora del tratamiento de la leucemia linfática crónica.

**PB-060**  
**MENINGOENCEFALITIS POR CRIPTOCOCO EN UN PACIENTE TRATADO CON FLUDARABINA**

Paul Vidaller P.J.<sup>1</sup>, Romero Quezada L.L.<sup>1</sup>, Yus Cebrian M.F.<sup>1</sup>, García Ronquillo J.C.<sup>1</sup>, Perella Arnal M.I.<sup>1</sup>, Campuzano Saavedra V.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Hospital de Barbastro, <sup>2</sup>Hospital Santa Bárbara

**Introducción:** La criptococosis es una infección fúngica oportunista, generalmente causada por *Cryptococcus neoformans*, cuya manifestación más frecuente es la meningoencefalitis. Se caracteriza por un inicio insidioso a lo largo de 2 a 4 semanas, desarrollando progresivamente cefalea, fiebre, confusión, letargia y, en ocasiones, puede conllevar el fallecimiento del paciente. Si bien la mayor parte de los casos son diagnosticados en pacientes con VIH, su incidencia en pacientes con neoplasias hematológicas es mucho menor, y se asocia a cifras de linfocitos CD4 disminuidas (<100/mm<sup>3</sup>). Presentamos un caso de meningoencefalitis criptocócica en un paciente diagnosticado de LLC y tratado con Rituximab-Fludarabina-Ciclofosfamida (R-FC).

**Caso clínico:** Varón de 50 años de edad diagnosticado de LLC/linfoma linfocítico en febrero de 2014; con gran afectación ganglionar, hepatoesplenomegalia y pancitopenia (Hb 3,9 g/dL; leucocitos 2,3x10<sup>9</sup>/L, neutrófilos 0,25x10<sup>9</sup>/L; linfocitos 1,98x10<sup>9</sup>/L; plaquetas 25x10<sup>9</sup>/L). El paciente era alérgico a penicilinas, no tenía antecedentes personales de interés y la serología de VIH era negativa. Dado el gran componente adenopático se inició tratamiento quimioterápico según esquema R-CHOP y posteriormente se cambió al tratamiento estándar con rituximab (375mg/m<sup>2</sup> el día 1 del primer ciclo y 500mg/m<sup>2</sup> el día 1 de los ciclos 2 a 6), fludarabina (25mg/m<sup>2</sup> vía oral los días 1 a 5 del ciclo) y ciclofosfamida (150mg/m<sup>2</sup> vía oral los días 1 a 5 del ciclo). Se realizó profilaxis con aciclovir 800mg/24h y cotrimoxazol 800/160mg cada 12 horas los lunes, miércoles y viernes. El paciente finalizó el tratamiento en junio de 2014,

con buena tolerancia a excepción de un episodio de fiebre neutropénica resuelto con antibioterapia empírica (meropenem). Acudió al servicio de Urgencias en julio de 2014, tres semanas tras finalizar la quimioterapia, por síndrome febril de 10 días de evolución, desorientación, ataxia y somnolencia progresiva. En la analítica realizada destacaba: Hb 12,4g/dL; leucocitos 1,1x10<sup>9</sup>/L (neutrófilos 0,76x10<sup>9</sup>/L; leucocitos 0,01x10<sup>9</sup>/L); plaquetas 68x10<sup>9</sup>/L; hiponatremia (sodio 122mEq/L); PCR elevada (12,7mg/L) y procalcitonina normal. Se realizó TAC cerebral en el que se objetivaba una moderada hidrocefalia, sin otros hallazgos; y una punción lumbar en la que se comprobó una presión de apertura muy elevada (400mmH<sub>2</sub>O). En el líquido cefalorraquídeo (LCR) destacaban unas proteínas elevadas (167mg/dL). En la visión directa con tinta china del LCR se observaron levaduras compatibles con *Cryptococcus*, que posteriormente se confirmó mediante aglutinación con látex y cultivo. A pesar del tratamiento empírico administrado (Aztreonam, Vancomicina, Cotrimoxazol, Aciclovir y Fluconazol, que posteriormente se cambió a Anfotericina B liposomal y Flucitossina), el paciente presentó progresivo deterioro neurológico con coma y posterior fallecimiento.



Figura 1.

**Conclusiones:** aunque la criptococosis es una infección poco frecuente en pacientes hematológicos, se debe incluir en el diagnóstico diferencial en pacientes con clínica de encefalitis, fundamentalmente en aquellos con LLC tratados con fludarabina.

**PB-061**  
**CATEGORIZACIÓN DE UN GRUPO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA SEGÚN SU ESTADO FUNCIONAL**

Cabrera Ruiz F.J., González Fernández A., Pérez Fernández I., Ruiz Arredondo J.J.  
*Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga*

**Introducción:** La leucemia linfática crónica (LLC) es una enfermedad que afecta a personas de edad avanzada, con sus consiguientes patologías concomitantes. El número y el tipo de comorbilidades que presenta el paciente reflejan, probablemente de forma más adecuada que la edad o valores analíticos aislados, el estado funcional del mismo, debiendo facilitarnos el diseño de estrategias terapéuticas más ajustadas.

**Métodos:** Pretendemos describir el estado funcional de un grupo de pacientes afectados de LLC y proponer un forma de categorización de los mismos en tres grupos diferenciados en función de sus comorbilidades, de fácil y rápida realización, siendo necesario únicamente tener acceso a la historia clínica del paciente. Se ha seleccionado aleatoriamente un grupo de 62 pacientes diagnosticados de LLC (aproximadamente el 40% del total de los pacientes en seguimiento en la consulta), con una media de edad de 71,76 años. Se ha recogido la función renal de cada paciente,

en forma de filtrado glomerular (FG) y se han aplicado a dos escalas de morbilidad: la escala CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) y el Índice de Charlson (Charlson Comorbidity Index).

**Resultados:** Con los datos obtenidos se ha planteado la categorización de estos pacientes en tres grupos: un primer grupo, que podríamos considerar "FIT", que debe cumplir todos los siguientes criterios: Edad <65 años,  $FG \geq 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ,  $CIRS \leq 3$  y Charlson  $\leq 1$ , siendo en nuestra muestra un 6,5%. Un segundo grupo, que podría ser considerado "UNFIT", que debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios: Edad  $\geq 65$  años,  $FG < 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ,  $CIRS 4-6$  ó Charlson 2, siendo del 33,9% en nuestra muestra. Y por último un tercer grupo, denominado "FRAIL", que debe cumplir alguno de los siguientes criterios:  $CIRS > 6$  ó Charlson  $> 2$  con un 59,7% de representación en nuestra población a estudio. Sin embargo, quizás sea necesario diferenciar dentro de este último conjunto varios subgrupos de pacientes, para poder afinar aún más la situación de los mismos y el beneficio terapéutico posible con los diferentes agentes disponibles. Ya que dentro de ese 59,7% de la muestra categorizado como "FRAIL", un 22,6% tienen un  $CIRS \leq 6$ , un 19,4% un  $CIRS 7-9$ , un 12,9% un  $CIRS 10-12$  y sólo el 4,8% de los pacientes presentan un  $CIRS > 12$ .

**Conclusiones:** Nuestra intención en este estudio preliminar es describir la distribución de pacientes en nuestra consulta para poder prever y gestionar mejor las distintas opciones terapéuticas novedosas que en la actualidad y en un futuro inmediato vamos a tener disponibles para el manejo de esta patología. Llama la atención el escaso porcentaje de pacientes totalmente "FIT" (solo el 6.45%) de la muestra recogida, así como el elevado porcentaje de pacientes categorizados como "FRAIL" (59,7%). Si bien es cierto que habría que precisar aún más en este último conjunto, ya que un 22,6% de los mismos presentan un  $CIRS \leq 6$  y un 19,4% un  $CIRS$  de 7-9, pudiendo beneficiarse probablemente del tratamiento con inhibidores del BCR.

## PB-062

### PROYECTO NACIONAL RED53 EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC): UN AÑO DE EXPERIENCIA

Navarro Cubells B.

En representación del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)

**Introducción:** En la LLC, la inactivación del gen TP53 por mutaciones fundamentalmente de los exones 4-9 y/o deleciones del brazo corto del cromosoma 17 del (17) (p13) confiere un pronóstico adverso en términos de tiempo al primer tratamiento, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Además, el índice pronóstico internacional cataloga a estos pacientes en el grupo de muy alto riesgo y la recomendación terapéutica en estos casos es la administración de inhibidores del BCR (ibrutinib o idelalisib) o inhibidores de BCL2 (venetoclax). Por ello, su determinación se considera indispensable antes de decidir cada línea terapéutica. Si bien la mayoría de los centros hospitalarios tienen acceso a las técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) para la detección de del(17p), la posibilidad de disponer del estudio de mutaciones es compleja y no está al alcance de todos. Por ello, el GELLC en su misión de mejorar la atención a los pacientes con LLC ha avalado un proyecto que facilita el acceso a dicha determinación a todos los centros que lo soliciten.

**Métodos:** Se seleccionaron 4 centros (Hospital Clínico de Valencia, Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, y Hospital Universitario de Salamanca) con capacidad técnica para la determinación por Sanger de las mutaciones de TP53 acreditada por el grupo ERIC, y de acuerdo a sus recomendaciones. El tiempo de respuesta fue de 10 días. Se incluyeron de forma prospectiva los pacientes con LLC que requerían tratamiento de primera línea.

**Resultados:** El proyecto comenzó en Abril de 2016 y en un año de reclutamiento han sido analizados un total de 495 pacientes procedentes de 197 hospitales. En 52 de 495 (10.50%) se han identificado mutaciones en TP53. La relación de mutaciones identificadas se describe en la figura 1. Todas ellas han sido descritas como patogénicas salvo una que fue definida como parcialmente funcional; c.(329G>A). Las mutaciones se acumulan en la zona de la proteína de unión al DNA habiéndose detectado 3 mutaciones de splicing. Además, 4 pacientes mostraron mutaciones en más de un exón. En 267 de los 495 pacientes ha sido posible conocer si presentaban del (17p) por FISH. En conjunto un total de 73/495 casos (14,74%) presentaron inactivación de TP53 bien por mutación o por del(17p). De ellos 15/73 (20.55%) presentaban ambas alteraciones, 17/73 (23.28%) tenían el TP53 mutado sin del(17p) y 21/73 (28.77%) única-

mente presentó del (17p) sin identificarse la mutación de TP53. En 20/73 (27.40%) casos con mutación de TP53 el FISH no fue realizado.

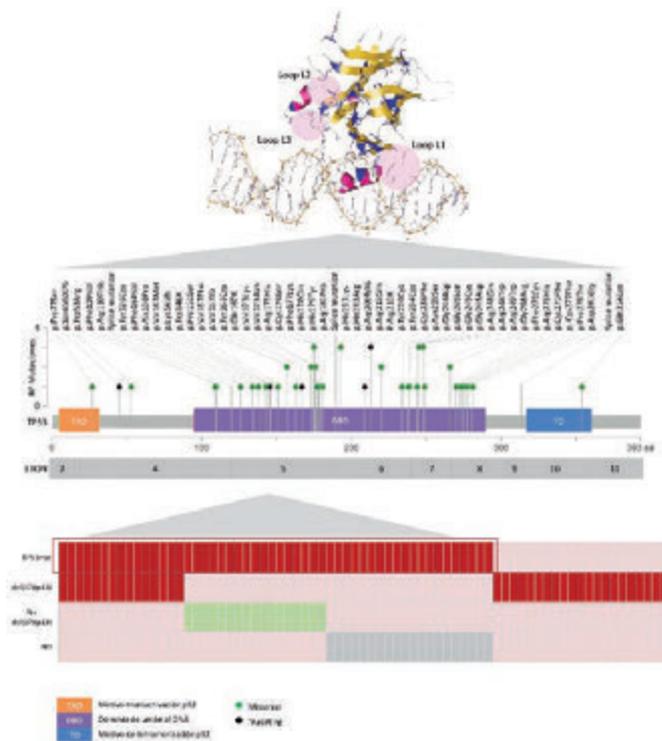


Figura 1.

**Conclusiones:** El presente proyecto nacional avala la factibilidad de analizar TP53 en un plazo de tiempo razonable previo a la decisión terapéutica. Dado el impacto pronóstico negativo asociado a la inactivación de TP53, y la disponibilidad de terapias dirigidas a diana aprobadas en esta indicación se recomienda tanto el análisis de mutaciones de TP53 por Sanger como el FISH de del(17p) en todos los pacientes con LLC susceptibles de tratamiento, y su repetición previa a la decisión de una nueva línea terapéutica.

Proyecto financiado por Janssen

## PB-063

### LINFOMA DE HODGKIN COMO ALTERNATIVA DE TRANSFORMACIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Cornago Navascués J., Aguado Bueno B., Urquía Renke A., Agrados del Llano M., Loscertales Pueyo J.

Hospital Universitario de La Princesa

**Introducción:** La leucemia linfocítica crónica (LLC), a lo largo de su historia natural, puede transformarse a otras entidades linfoides de carácter agresivo. El síndrome de Richter, con una tasa de incidencia de 0,5% por año, es el más frecuente y supone la transformación a un linfoma difuso de célula grande (LDCGB). Sin embargo, se han descrito otras como el linfoma de Hodgkin (LH), clonalmente relacionadas o no.

**Material y Métodos:** Se han recogido retrospectivamente los datos de 2 pacientes con diagnóstico previo de LLC que han desarrollado un LH como variante de transformación en el Hospital Universitario de La Princesa. Se describen características clínicas de los pacientes, así como histológicas de la biopsia diagnóstica.

**Resultados:** El primer paciente analizado es un varón de 76 años diagnosticado de LLC en 2013 y tratado entonces con 6 ciclos de Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR), alcanzando remisión completa (RC) con enfermedad mínima residual (EMR) positiva. 3 años después, en estudio por inestabilidad de la marcha, se identifica en resonancia magnética (RMN) un engrosamiento del cávum. Se realiza biopsia concluyente de linfoma de Hodgkin (LH) clásico tipo celularidad mixta (CM), con presencia de células de Hodgkin y Reed-Sternberg con positividad para CD30, CD15 y EBV-LMP1; descartándose a su vez infiltración medular.

Con datos de síndrome constitucional, febrícula vespertina, adenopatías cervicales (estadio IIB) y LDH normal, se ha realizado tratamiento con 3 ciclos de Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina (ABVD) y radioterapia con 36 Gy sobre campo afecto, alcanzando buena respuesta parcial. El segundo paciente es un varón de 84 años con diagnóstico de LLC en 2006, sin criterios de tratamiento en ningún momento, que presenta 10 años después una masa laterocervical derecha de 4 x 2,5 cm de diámetro. Sin síntomas B y LDH normal, se realiza biopsia de la lesión donde se diagnostica de LH clásico tipo CM con células CD30 y CD15 positivas, negativas para EBV-LMP1. Con esplenomegalia asociada (estadio IIIAS), ha recibido 2 ciclos de ABVD, pendiente de evaluación de la respuesta. En ninguno de los casos se ha podido estudiar si hay o no relación clonal entre LH y LLC. Por tanto, se trata de 2 pacientes varones con una mediana de edad al diagnóstico de LLC y EH de 73 y 80 años respectivamente y una mediana de intervalo entre ambas entidades de 78 meses. Sólo uno de ellos había recibido tratamiento previo para la LLC y presentaba síntomas B al diagnóstico de Hodgkin. Ambos pacientes han sido tratados con ABVD con buena respuesta.

**Conclusiones:** El LH puede ser el resultado de la transformación de una LLC previa. De acuerdo con el grupo italiano y el de MD Anderson, parece tener peor pronóstico que los LH *de novo* aunque mejor que el síndrome de Richter clásico. Alcanzar una buena remisión se ha demostrado como el único factor independiente y significativo con impacto en la supervivencia. Por tanto, son necesarias Investigaciones que describan las características genéticas que pueden influir en el tipo de transformación y puedan traducirse en avances terapéuticos significativos.

**Bibliografía**

Mauro, FR. *et al.* Factors predicting survival in chronic lymphocytic leukemia patients developing Richter syndrome transformation into Hodgkin lymphoma. *Am J Haematol.* (2017) 92: 529-535.  
 Vitale, C. *et al.* Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* (2016) 11: 43-51.  
 Rossi, D. *et al.* Richter syndrome: pathogenesis and management. *Semin Oncology* (2016) 43: 311-319.

**PB-064**

**ALTERACIÓN EN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS COMPARTIMENTOS MADURATIVOS DE CÉLULAS B NORMALES DE SANGRE PERIFÉRICA EN LBM Y LLC-B**

Criado I.<sup>1</sup>, Blanco E.<sup>2</sup>, Pérez Andrés M.<sup>1</sup>, Contreras Sanfeliciano T.<sup>2</sup>, Romero Furones A.<sup>1</sup>, Fernández Navarro P.<sup>2</sup>, González Díaz M.<sup>3</sup>, Alcoceba López M.<sup>4</sup>, Puig N.<sup>5</sup>, Bastida J.M.<sup>6</sup>, Almeida J.<sup>2</sup>, Orfao A.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer [IBMCC, CSIC-USAL], Servicio de Citometría (NUCLEUS) y Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, <sup>2</sup>IBSAL, Salamanca, <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Salamanca, <sup>4</sup>Centro de Atención Primaria de Salud Miguel Armijo, Salamanca, <sup>5</sup>Centro de Atención Primaria de Salud de Ledesma, Salamanca, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** Los pacientes con leucemia linfática crónica B (LLC) y linfocitosis B monoclonal (LBM) de elevado recuento (LBMhi) sufren frecuentes infecciones, condicionadas por una respuesta inmune alterada, que se agrava a medida que avanza la enfermedad, pero ya aparece en etapas tempranas (LBM). La causa de esta alteración es multifactorial, siendo especialmente frecuente la hipogammaglobulinemia. Nuestro objetivo ha sido analizar la distribución de las subpoblaciones de linfocitos B normales residuales en sangre periférica (SP), que aclare el origen y mecanismo de la inmunodeficiencia en LBM y en LLC.

**Métodos:** Se han analizado muestras de SP de 103 sujetos (71±11 años): 32 controles sanos, 26 LBM de bajo recuento (LBMlo), 16 LBMhi y 29 LLC (25 Binet A y 4 Binet B/C). La identificación de los diferentes estadios madurativos B (linfocitos inmaduros, naive, memoria -MemB- y células plasmáticas -CPs-), atendiendo también a la expresión de subclase de inmunoglobulina (Ig) de membrana, se ha realizado mediante citometría de flujo.

**Resultados:** El número de linfocitos B normales disminuyó (p<0.05 vs. controles) con la progresión de la enfermedad, a expensas de las células B inmaduras (desde LLC Binet A), naive (desde la fase de LBMhi) y CPs (evidente ya en LBMlo). Por el contrario, el número de células MemB totales se mantenía en el rango normal, salvo en LLC Binet B/C (Fig1). Excepto en estos estadios avanzados de la leucemia (que tenían una reducción significativa de MemB y CPs de todas las subclases de Ig) no había diferencias en el número absoluto de células MemB IgG3+, IgG1+,

IgA1+ e IgA2+ en el resto de los grupos (vs. controles), mientras que la población IgG2+ estaba reducida en LLC ya en casos Binet A (Fig2), y las MemB IgG4+ estaban reducidas en todos los grupos. La disminución global observada en el número de CPs con la progresión de la enfermedad era también más acusada para las poblaciones IgG2+, IgG4+ e IgA2+.

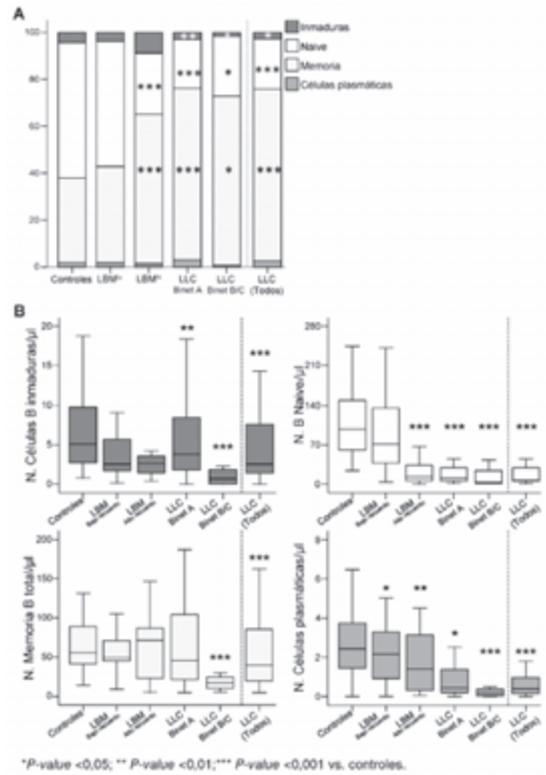


Figura 1.

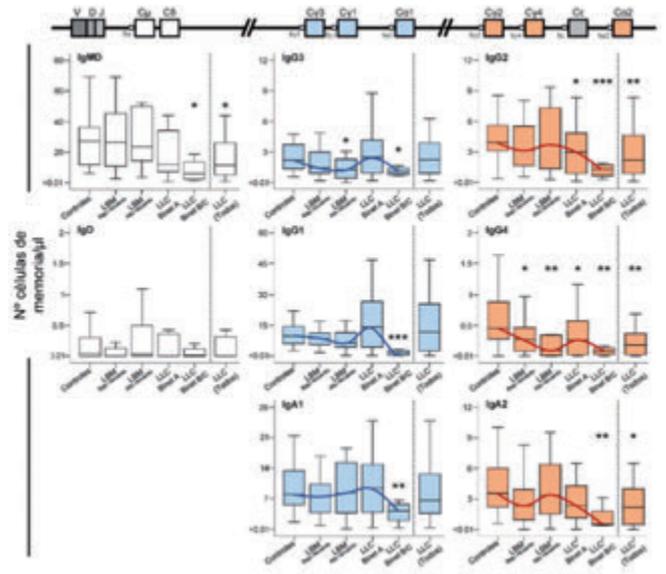


Figura 2.

**Conclusiones:** Existen alteraciones notables en la distribución de las poblaciones B normales residuales de SP en LBM/LLC, que se agravan con la progresión de la enfermedad, algunas de las cuales aparecen ya en la LBMlo. Estos cambios son consistentes por un lado con un bloqueo en la producción de células inmaduras/naive y, por otro, la acumulación de células de MemB/CPs IgG3, IgG1 e IgA1 asociado a una disminución de IgG2 e IgG4 desde fases tempranas sugiere la existencia de un bloqueo en el cambio isotópico. Estas alteraciones explican en parte la inmunodeficiencia de los pacientes con LBM y LLC; su posible contribución a

la progresión de la enfermedad debe evaluarse en estudios longitudinales con series más amplias de casos.

**PB-065**

**DE LA EVIDENCIA A LA EXPERIENCIA CON OBINUTUZUMAB EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) EN NUESTRO CENTRO**

Do Nascimento J., Vallansot R., Escoda Teigell L., Vuelta Arce M., López Broseta A.P., Talam Forcadell C., Aguinaco Culebras R., Cervera Calvo M., Martínez Roca A., Sola Fernández M., Araguas Arranz C., Vicent Castello A., Giménez Pérez T., Esteban Figuerola A., Sarra Escarre J.

Hospital Juan XXIII Tarragona

**Introducción:** La LLC es la neoplasia hematológica más frecuente en países occidentales, representa casi 30-40% de todas las leucemias. La edad media al diagnóstico es de 72 años y de fallecimiento, 79 años. Muchos de estos pacientes tienen una necesidad médica no cubierta, debido a sus comorbilidades que limitan la tolerabilidad a regímenes intensivos de quimioinmunoterapia. Obnutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 humanizado tipo II del isotipo IgG1 modificado por glicoingeniería, indicado en combinación con clorambucilo para pacientes adultos con LLC, no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.

**Objetivos:** Evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con obnutuzumab en combinación con clorambucilo en primera línea en pacientes adultos con LLC no candidatos a recibir fludarabina.

**Tabla 1. Características clínico-biológicas.**

Características	n
	11
Sexo, n (%)	
Varón	8 (76)
Mujer	3 (14)
Edad, años, mediana (rango)	76 (68-86)
ECOG PS mediana	1
Binet estadio, n (%)	
A	0 (0)
B	4 (37)
C	7 (63)
Linfocitos totales, n (%)	
<25 x10 <sup>9</sup> cel/L	1 (10)
≥25 x 10 <sup>9</sup> cel/L	10(90)
B2-microglobulina, n (%)	
<3.5 mg/L	2(18)
≥3.5 mg/L	4(36)
N/D	5 (46)
FISH, n (%)	
17p-	0(0)
11q-	0(0)
12+	4(36)
13q-	2(18)
Otras	5(46)
Citogenética, n (%)	
Cariotipo complejo	2(18)
Normal	5(54)
No Crecimiento	3(28)
Escala CIRS, mediana , rango	6(0-13)

**Material y Métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva pacientes con LLC que cumplían criterios de tratamiento según la IWCLL (Hallek, 2008) y no eran candidatos a recibir fludarabina. Período de estudio: de julio 2016 a mayo 2017. Esquema de tratamiento: Ciclo 1: obnutuzumab 100mg día 1, 900mg día 2, 1000mg días 8,15; clorambucilo: 0,5mg/kg días 1, 15. Ciclos 2-6: 1000mg días 1; clorambucilo: 0,5mg/kg días 1, 15; periodicidad: 28 días. La seguridad se evaluó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de obnutuzumab mediante el análisis del registro de efectos adversos de la historia clínica, retraso en el tratamiento y/o necesidad de medicación concomitante o hemo-

derivados. La efectividad se evaluó según criterios IWCLL(Hallek, 2008) tras al menos 2 meses de finalizado el tratamiento.

**Tabla 2. Reacciones adversas no hematológicas.**

Eventos adversos (cualquier grado)	Pacientes N=11 (%)
Infecciones	5 (46)
Pirexia	4 (37)
Fatiga	1 (9)
Cefalea	1 (9)
Tos	1 (9)
Insomnio	1 (9)
Hipotensión	1 (9)
Insuficiencia renal aguda	1 (9)
Náuseas	1 (9)
Vómitos	1 (9)
Anorexia	1 (9)
Hepatotoxicidad	1 (9)
<b>EA relacionados con la infusión</b>	<b>Pacientes N=11 (%)</b>
Pirexia	9 (82)
Hipotensión	6 (55)
Temblores	5 (46)
Desaturación	4 (37)
Hipertensión	2 (18)
Taquicardia	2 (18)
Insuficiencia renal aguda	1 (9)
Diuresis hemática	1 (9)
Parestesia	1 (9)
Prurito	1 (9)
Diarrea	1 (9)
Nauseas	1 (9)
Vómitos	1 (9)
Rubor facial	1 (9)
Opresión torácica	1 (9)
Disnea	1 (9)
Náuseas	1 (9)
Vómitos	1 (9)
Diarrea	1 (9)
Hiperpotasemia	1 (9)

**Tabla 3. Reacciones adversas hematológicas.**

	Cualquier grado	Grado ≥3
	N=11 (%)	N=11 (%)
<b>Neutropenia</b>	<b>8 (73)</b>	<b>5 (46)</b>
<b>Plaquetopenia</b>	<b>5 (46)</b>	<b>2 (18)</b>
<b>Anemia</b>	<b>1 (9)</b>	<b>0</b>

**Resultados:** Se incluyeron 11 pacientes cuyas características clínico-biológicas se describen en la tabla 1. En cuanto a los efectos adversos se describen en la tabla 2. Durante la primera infusión todos presentaron algún efecto adverso. 55% de pacientes (6/11) tuvieron que interrumpir temporalmente la infusión; la causa fue dolor torácico sin signos de isquemia miocárdica (33%) y desaturación que recuperó con medidas de soporte (66%). Los siguientes ciclos se administraron sin complicaciones. El principal motivo de retraso en el tratamiento fue la toxicidad hematológica (tabla 3), presente en 90%(10/11), fundamentalmente neutropenia. Un 45% (5/11) de los pacientes han requerido G-CSF durante el tratamiento. Tres pacientes necesitaron soporte transfusional: dos transfusiones de hematíes y uno de plaquetas. De los pacientes que tuvieron complicaciones infecciosas un 60%(3/5) requirieron ingreso. Asimismo, un paciente presentó hepatotoxicidad grado 3 secundaria a clorambucilo que obligó a suspender el tratamiento con dicho fármaco. La efectividad se evaluó en los 8 pacientes que habían concluido el tratamiento en el momento del análisis. Respuesta: 75% respuesta completa y 25% respuesta parcial.

**Conclusiones:** El esquema Obinutuzumab-clorambucilo demostró un perfil de seguridad aceptable y manejable en pacientes con comorbilidad de base, los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones relacionadas con la perfusión, mayormente en el primer ciclo, y la neutropenia fue la alteración hematología más frecuente. En cuanto a la respuesta demostró una gran eficacia, no obstante es necesario realizar un seguimiento continuo de los pacientes para comprobar la repercusión en la efectividad a largo plazo.

## Síndromes Mielodisplásicos

**PB-066**

### EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SMD DE ALTO RIESGO CON ENFERMEDAD ESTABLE (EE) SIN MEJORÍA HEMATOLÓGICA, TRAS RECIBIR 6 CICLOS DE TRATAMIENTO CON 5-AZA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Revelles Peñas M., García Fortes M., Fernández Fernández A., García Delgado R.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, con una anormal diferenciación que conduce a: citopenias periféricas, cambios en la morfología de las células y una propensión variable a leucemia mieloide aguda (LMA) (1). Debido a este riesgo de progresión a LMA, los pacientes con SMD tienen una supervivencia global (SG) acortada, siendo el principal objetivo en estos pacientes, modificar la evolución natural de la enfermedad. Los agentes hipometilantes como 5-azacitidina (5-AZA) han demostrado una mejora en la SG comparado con los regímenes convencionales de tratamiento, con una media de 24.5 meses vs 15.0 meses, respectivamente (2-3).

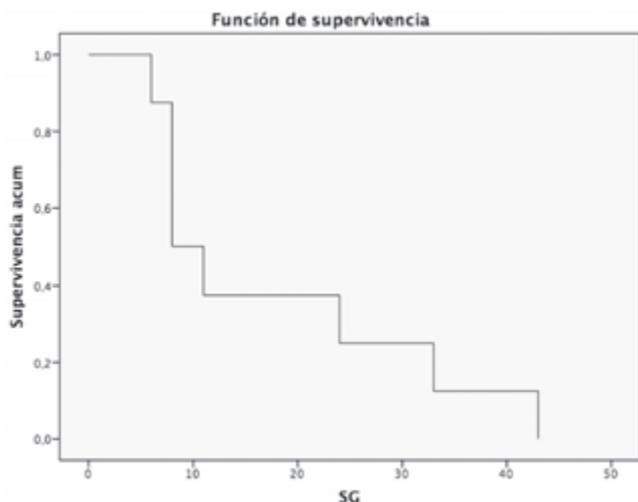


Figura 1.

**Objetivos:** Evaluar la supervivencia global y la necesidad de mantener tratamiento con 5-AZA, en pacientes con SMD de alto riesgo con enfermedad estable (EE) y que no alcanzan mejoría hematológica, tras recibir 6 ciclos de tratamiento. Se define EE como el fallo en conseguir al menos una RP, pero sin evidencia de progresión durante más de 8 semanas.

**Métodos:** Se realiza un análisis retrospectivo de los pacientes tratados en nuestro centro, diagnosticados de SMD de alto riesgo entre marzo del 2013 y diciembre del 2016 y que iniciaron tratamiento modificador de la enfermedad con 5-AZA.

Tabla 1.

N	Edad	SEXO	ECOG	IPSS	CICLOS AZA	SG	EXITUS
1	79	V	1	Bajo	x6	11	Si
2	82	M	1	Alto	x6	6	Si
3	67	V	2	Bajo	x6	-	No
4	66	V	1	Alto	x6	8	Si
5	70	V	1	Alto	x6	8	Si
6	70	F	1	Alto	x6	-	No
7	84	V	1	Bajo	x6	33	Si
8	79	F	1	Int-1	x6	43	Si
9	80	V	0	Int-1	x6	8	Si
10	89	V	1	Alto	x6	24	Si

**Resultados:** Se analizan los datos de 10 pacientes que alcanzaron EE tras 6 ciclos de 5-AZA. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad era de 79 años (rango 66-89). Las categorías

de riesgo según IPSS- R al diagnóstico fueron 30% Bajo, 20% Intermedio-1 y 50% Alto. Todos los pacientes recibieron 6 ciclos de tratamiento con 5-AZA a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> durante 7 días. Con una mediana de seguimiento de (6-43) la SG de todo el grupo fue de 9,5 meses. Figura 1.

**Conclusiones:** 5-AZA ha demostrado ser un tratamiento eficaz, mejorando la SG en pacientes con SMD que alcanzan EE; siendo la SG mejor si se alcanza una RC, RP o mejoría hematológica. De acuerdo con nuestros resultados, en los pacientes con EE que no alcanzan mejoría hematológica tras 6 ciclos, suspender el tratamiento o plantear el cambio a otra estrategia, parece la opción más razonable. No se ha observado un aumento de progresión a LMA en estos pacientes, aunque no se dispone de grupo control. Sería interesante establecer modelos predictivos de respuesta para este tipo de pacientes, de cara a evitar toxicidades innecesarias relacionadas con el tratamiento.

### Bibliografía

1. AM Zeidan, MA Sekeres, G Garcia-Manero. Comparison of risk stratification tools in predicting outcomes of patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azanucleosides. *Leukemia*. 2016 March; 30(3): 649-657. doi:10.1038/leu.2015.283.
2. Silverman LR, Demakos EF, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002; 20:2429-2440. [PubMed: 12011120].
3. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006; 106:1794-1803. [PubMed: 16532500].
4. Aziz Nazhaa, Mikkael A. Sekeres, Guillermo Garcia-Manero. Outcomes of patients with myelodysplastic syndromes who achieve stable disease after treatment with hypomethylating agents. *Leuk Res*. 2016 February; 41: 43-47. doi:10.1016/j.leukres.2015.12.007.

**PB-067**

### ESTUDIO DE ANEMIA CRÓNICA EN EL ANCIANO

Villalba A., Santiago M., Freiria C., Senent M<sup>L</sup>., Gomis F, Vicente A.I., Sempere A., Andreu R., Romero S., Cordon L., Ibañez M., Such E., Sanz M.Á.

Hospital Universitario la Fe

**Introducción:** El déficit de cobre es una causa poco conocida de anemia y neutropenia reversibles, frecuentemente mal diagnosticada como síndrome mielodisplásico debido a los rasgos morfológicos displásicos que muestra.

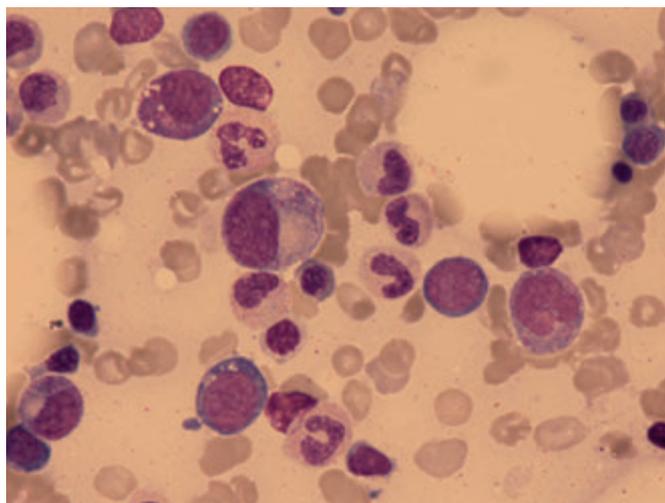


Figura 1. Vacuolas intracitoplasmáticas en precursores eritroides y mieloides.

**Caso clínico:** Presentamos a un varón de 81 años con anemia macrocítica de larga evolución, refractaria al tratamiento con hierro y a la suplementación con vitamina B12 y ácido fólico. En sus antecedentes destacan en 2006 una anastomosis esófago-gástrica por retenciones alimentarias en un bolsón esofágico, y en 2012 la colocación de una PEG para nutrición enteral exclusiva por úlceras sangrantes sobre la anastomosis. En los resultados analíticos se observaba una hemoglobina 8,6g/dL, VCM 99μL, reticulocitos 2,65%, plaquetas 160x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, leucocitos 4,5mil/mm<sup>3</sup>. En

la bioquímica la creatinina, transaminasas, vitamina B12, ácido fólico y TSH eran normales. Los niveles de eritropoyetina estaban aumentados, 65 U/L (3,70-31 U/L), y el metabolismo del hierro alterado con ferritina 1189ng/mL (30-400ng/mL), índice de saturación de la transferrina 10% (25-37%), capacidad de fijación del hierro total 235 $\mu$ L/dL (240-440 $\mu$ L/dL) y hierro 24 $\mu$ L/dL (33-193 $\mu$ L/dL). Se solicitó un proteinograma que fue normal. El aspirado de médula ósea mostró rasgos megaloblásticos de la serie roja, vacuolas intracitoplasmáticas en precursores eritroides y mieloides, y aumento de células plasmáticas, algunas de ellas con citoplasma de contornos irregulares. La tinción de Perls objetivó un aumento del hierro reticular, y células plasmáticas con gránulos de hierro. En el frotis de sangre periférica destacaban anisocitosis y alteración en la segmentación de los neutrófilos. El estudio de citometría de flujo fue normal. Ante la sospecha de déficit de cobre se solicitaron los niveles con resultado de <3 $\mu$ L/dL (70-140 $\mu$ L/dL).

una médula ósea con deficiencia de cobre muestra característicamente vacuolas intracitoplasmáticas en precursores eritroides, y células plasmáticas con gránulos de hierro. La citogenética y la citometría de flujo son normales. La reposición de cobre, con suplementos orales o parenterales, conducirá a una corrección de las anomalías hematológicas. Por lo tanto, la deficiencia de cobre representa una causa tratable que debe descartarse antes de hacer un diagnóstico de síndrome mielodisplásico, sobre todo en pacientes con antecedentes de cirugías abdominales, nutrición parenteral total, alimentación por sonda o enteropatías.

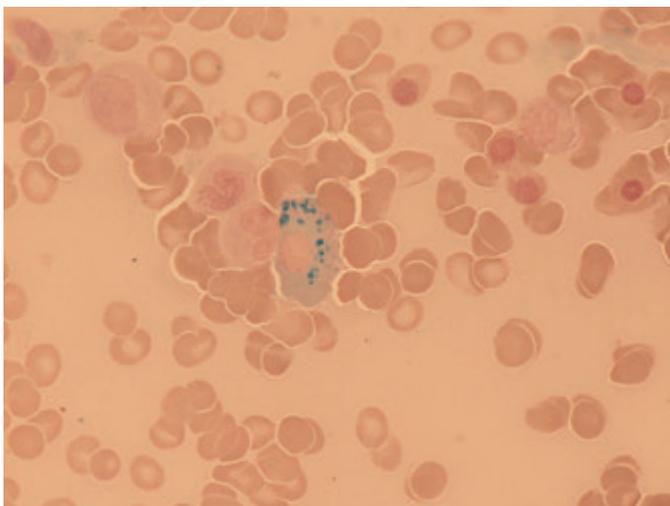


Figura 2. Célula plasmática con gránulos de hierro intracitoplasmáticos.

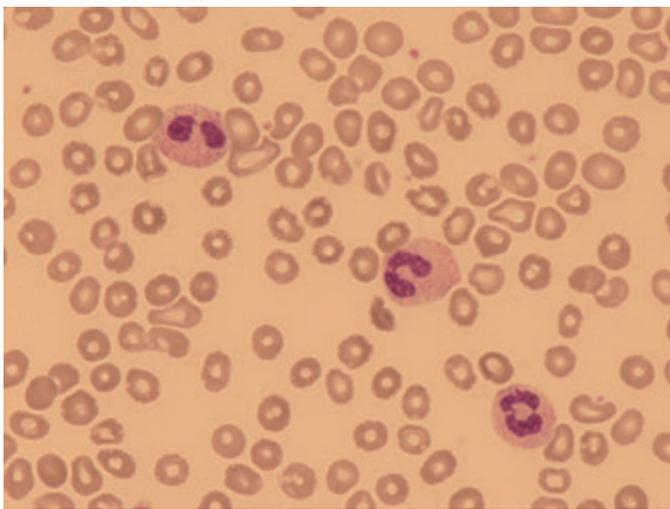


Figura 3. Alteración en la segmentación de los neutrófilos.

**Conclusiones:** El cobre es un elemento esencial para una correcta función hematopoyética. Se encuentra presente en la mayoría de los alimentos, y su absorción se produce en el estómago y el duodeno proximal. La deficiencia de cobre se ha relacionado con cirugías gástricas y bariátricas, nutrición parental y enteral crónica, y enteropatías. Produce anemia, neutropenia, y raramente trombocitopenia. La anemia puede ser microcítica, normocítica o macrocítica; y su patogénesis se basa en una eritropoyesis ineficaz por un defecto del metabolismo del hierro y su transporte, por lo que se acumula y su disponibilidad se reduce en la circulación y la médula ósea. Estas citopenias causadas por el déficit de cobre pueden ser diagnosticadas erróneamente como síndrome mielodisplásico debido a los rasgos displásicos acompañantes. Sin embargo,

## Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

PB-068

### LESIONES DERMATOLÓGICAS EN TROMBOCITOSIS ESENCIAL. EXPERIENCIA CLÍNICA ACTITUD TERAPEUTICA

De Miguel Llorente D., Vazquez Ramo A., Guillen H., Golbano Lopez N., Arbeteta Juanis J., Gil Perez A., Morales D., Herrero S., Pinedo Albiz B.  
Hospital Universitario De Guadalajara

**Introducción:** los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP), fundamentalmente la trombocitosis esencial (TE) y la policitemia vera (PV), suelen presentar manifestaciones cutáneas (1-40%), consistentes en prurito, acrocianosis, eritromelalgia... que condiciona una morbilidad importante, y en ocasiones no responden al tratamiento de la enfermedad de base, o incluso empeoran con determinados agentes terapéuticos, obligando a su modificación.

**Objetivos:** registrar las principales lesiones dermatológicas presentes en los pacientes con trombocitosis esencial durante un periodo de tiempo limitado (4 meses), establecer si existe una causalidad con el tratamiento recibido, así como las medidas correctoras que se tomaron.

**Material y Métodos:** durante el periodo de tiempo de septiembre a diciembre de 2016, se realizó una encuesta (20 items) dirigida a los pacientes con trombocitosis esencial, en la que se registró el tiempo de evolución de la enfermedad, los tratamientos recibidos, la presencia de síntomas o signos cutáneos (sequedad, prurito, caída de cabello, aftas bucales, etc.. Tabla 1). De igual modo, se anotó la actitud terapéutica que se tomó en función de la clínica del paciente.

Tabla 1.

## ¿¿Qué preguntar??

1. ¿Le ha visto un dermatólogo recientemente, o tiene cita para verlo?
2. ¿Tiene varices o problemas de circulación?
3. Ha notado:
  - ¿Caída del pelo?
  - ¿Manchas en las uñas?
  - ¿Úlceras en las piernas?
  - ¿Úlceras orales?
  - ¿Manchas en la piel?
  - ¿Prurito?
  - ¿Alguna otra anomalía en la piel?



Tabla 2.

### Experiencia del HUG: 28 pacientes diagnosticados de TE periodo de recogida de 28 sep al 12 diciembre 2016

Sexo	Mujeres 24	Hombres 4
Edad	65.6 años (30-91)	
Tipo de tratamiento	AAS	HU (+AAS) Anagrelide IFN
	2	21 (17) 4 1
Tiempo de tto. Con HU	108 meses (10-192)	
Lesiones dermatológicas	Piel seca 8 Picor 5 Caer pelo 4 Úlcera MMII 3 Lesiones en bucales 2 Lesión rasposa cc 2 Calor en MM 1 Peor calidad de vida 1 Manchas en uñas 1	
Cambio de HU	Anagrelide 3 (5 años) --Úlceras en MMII 2 --Mal control Plaquetas 1	

**Resultados:** se realizó la encuesta en 28 pacientes, sometidos a distintos tratamientos [ácido acetil salicílico (AAS), hidroxiurea (HU), anagrelide, e interferón (IFN)]. Como consecuencia del tratamiento recibido, fue necesario modificar la actitud terapéutica en 4 pacientes (14%) y se documentaron 25 episodios cutáneos (Tabla2).

**Conclusiones:** 1) Las lesiones dermatológicas son relativamente frecuentes en los pacientes con trombocitosis esencial, en ocasiones obligan a modificar el tratamiento empleo. 2) Es necesaria una anamnesis dirigida, ya que en muchas ocasiones no se diagnostican. 3) Se recomienda una revisión regular por un Dermatólogo de los pacientes sintomáticos.

PB-069

### NEUTROFILIA Y MUTACIÓN DEL ONCOGÉN CSF3R

Guinot Segarra M., Saus Carreres A., Osorio Zuluaga J., Freiría Alberte C., Díaz González Á., Regadera González A.I., Such Taboada E., Sanz Santillana G., Sanz Alonso M.Á.

La Fe

La leucocitosis como hallazgo casual en analíticas de control es motivo habitual de consulta en hematología. Es signo de alteración sistémica pero no requiere tratamiento *per se*, ya que esto dependerá del trastorno subyacente. Se presenta el caso de un varón de 73 años en el que, tras síntomas constitucionales de tres meses de evolución, se detecta anemia, trombopenia y leucocitosis con más de 50.000 por milímetro cúbico ( $\text{mm}^3$ ) a expensas de neutrófilos. Destaca esplenomegalia de 17 centímetros (cm) en la exploración. Se realiza aspirado de médula ósea en el que se observa hiperplasia sin rasgos de displasia y sin blastos, y biopsia medular que confirma fibrosis grado 1. Ambos son sugestivos de Neoplasia Mieloproliferativa Crónica. Los resultados de biología molecular descartan la presencia de transcritos BCR/ABL, excluyendo también los reordenamientos atípicos, y la mutación V607F de JAK-2 es negativa. Con todos estos datos se cumplen criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016 para las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativas de Leucemia Neutrofílica Crónica (LNC). En este punto se amplía el estudio molecular y se localiza la mutación en el exón 14 del gen CSF3R, sin encontrar alteración del gen SETBP1. No se ven variaciones en PDGFRA/B, FGFR1 ni CALR y el cariotipo es normal. Además se solicita análisis de secuenciación masiva que detecta mutaciones en el gen U2AF1 y en ASXL1. No se observa banda monoclonal. Se inicia tratamiento con hidroxycarbamida, asociado a eritropoyetina para minimizar la anemia. A los cuatro meses desde el diagnóstico, requiriendo cada vez más dosis de citorreductor para controlar la mieloproliferación, se solicita Ruxolitinib. A pesar de no tener una indicación actual en esta patología, existen datos suficientes que apoyan su utilización en casos particulares como el nuestro (mutación de CSF3R sin alteración de SETBP1). Tras la aprobación iniciamos Ruxolitinib y retiramos progresivamente hidroxycarbamida. A los 18 meses del diagnóstico se encuentra sin síntomas constitucionales, con tamaño de bazo y leucocitosis de  $25.000/\text{mm}^3$  estables. Presenta requerimientos transfusionales cada 4-5 semanas y solo ingresa una vez por neumonía que se resuelve en una semana con antibioterapia intravenosa. La LNC se caracteriza por neutrofilia persistente y esplenomegalia. Se han encontrado mutaciones del oncogén CSF3R en más de un 80% de los casos descritos. Predominan las detectadas en el dominio extracelular, llamadas también activadoras proximales de membrana. Un ejemplo sería la T618I. Éstas activan fuertemente la vía de las proteínas quinasas asociadas a Janus (JAK 1/2), las cuales median la transducción de señales de varias citoquinas y de factores de crecimiento, que a su vez son importantes para la hematopoyesis y la función inmune. Como resultado existe una mayor sensibilidad a inhibidores selectivos de la vía JAK 1/2 como Ruxolitinib. Actualmente se discute si estas mutaciones podrían ser utilizadas como biomarcadores diagnóstico y/o pronóstico de determinados tratamientos. De momento no debemos olvidar descartar cualquier otra causa que justifique la neutrofilia detectada, llegando al diagnóstico por exclusión.

PB-070

### LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO EN UN MISMO PACIENTE. ¿CUÁL ES EL CAMINO A SEGUIR?

Morente Constantín E., Puerta Puerta J.M., García Martín P., Mesa Simón B., Nuñez García A., Jurado Chacón M.

**Introducción:** La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se asocia en ocasiones a una Gammopatía Monoclonal (GM), siendo necesario el seguimiento estrecho de ambas de cara al control clínico de estos pacientes.

**Objetivos:** Revisar la coexistencia de una LMC y una GM desde la experiencia en nuestro centro de dos pacientes que sufren ambas enfermedades.

**Métodos:** El primer paciente es un varón de 67 años derivado a Hematología al detectar una leucocitosis de 65.100 leucocitos/uL y un pico monoclonal IgM (1.050mg/dL). El segundo paciente es un varón de 62 años sin antecedentes personales reseñables que fue diagnosticado en diciembre de 2.009 de una LMC Phi+, detectándose también una GM IgA.

**Resultados:** En lo que concierne al primer paciente, ante la sospecha de una LMC en el frotis de sangre periférica, se realizó PAMO+cariotipo, así como se solicitó una ecografía abdominal y un TAC toraco-abdominal. Se inició en ese momento tratamiento citorrreductor con Hidroxicarbamida 500mg junto a Alopurinol. La PAMO resultó compatible con una LMC, con BCR/ABL positivo e inmunofenotipo en el cual no se hallaron células plasmáticas. La terapia citorrreductora fue resolutive. Quedó confirmado el diagnóstico de LMC Phi+ junto a una GM IgM y se inició tratamiento con Nilotinib, siguiéndose periódicamente en consulta. Tras tres meses de tratamiento, el paciente presentó RHC+RCC+RM con un BCR/ABL de 0,014%, por lo que se mantuvo el tratamiento con Nilotinib. La GM persistió estabilizada. En el segundo paciente, una vez diagnosticado de las dos patologías, se decidió implantar tratamiento con Imatinib (alcanzando al mes RHC+RCC y descenso del BCR/ABL) y llevar a cabo un seguimiento tanto de la LMC como de la GM. Periódicamente, se han solicitado PAMOs con cariotipo e inmunofenotipo, y se ha repetido el BCR/ABL. También se han llevado realizado varios PET-TAC, sin focos hipermetabólicos. En las sucesivas consultas, se ha constatado un aumento del número de células plasmáticas en médula ósea, presentando en el último aspirado una plasmocitosis del 9% (a expensas de elementos maduros), eosinofilia y monocitosis moderadas. En lo que afecta a la cuantificación de inmunoglobulinas, presenta un descenso de IgG e IgM y una IgA de 4.035mg/dL (70-400). La ratio Kappa/Lambda está elevada: 9,13 (0,26-1,65). El paciente no presenta sintomatología CRAB propia del Múltiple Múltiple (MM). En la actualidad, continúa con el tratamiento con Imatinib y acudiendo a las sucesivas citas de revisión.

**Conclusiones:** Cuando coexisten una LMC y una GM es necesario llevar a cabo el tratamiento específico de la LMC, así como un seguimiento de ambas entidades, de cara a actuar de forma precoz ante una posible progresión de la GM a MM. La situación de estos pacientes es comprometida, puesto que se plantea el gran problema de cómo tratarlos cuando la GM evoluciona. Estos casos son muy poco frecuentes, existiendo muy poca información al respecto, lo cual agrava la situación futura en cuanto a la necesidad de tratamiento. Por tanto, sería recomendable la comunicación de este tipo de casos, con coexistencia de 2 hemopatías, para elaborar protocolos de actuación.

## PB-071

### ESTUDIO DESCRIPTIVO-ANALÍTICO SOBRE LOS AVANCES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS, Y SU REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE (2000-2015)

Sarmiento Palao H., Perez Sala M., García Hernandez C., Fernandez P., Marco Vera P.

Hospital General Universitario de Alicante, Servicio de Hematología

**Introducción:** La introducción de nuevas técnicas citogenéticas y moleculares aplicadas al diagnóstico y seguimiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) ha supuesto una revolución en el conocimiento y manejo de la patología. El desarrollo de fármacos específicos ha mejorado la esperanza de vida y se valora la posibilidad de mantener respuestas moleculares profundas que permitan suspender el fármaco sin que ello implique la recaída. Con este estudio se pretende valorar la evolución de un grupo de pacientes con LMC del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) analizando la edad y el sexo, valores hematimétricos, el índice de Sokal, las opciones terapéuticas actuales junto con sus efectos adversos, el tipo de respuesta alcanzada o el tiempo transcurrido hasta que ésta se alcanza, y su repercusión en la supervivencia.

**Material y Métodos:** Se estudiaron 38 pacientes de forma retrospectiva, diagnosticados de LMC entre los años 2000 y 2015 por el Servicio de Hematología del HGUA y en seguimiento hasta el periodo actual. Se anali-

zaron los datos mediante el software IBM SPSS STATISTICS utilizando el test T para variables cuantitativas y la prueba Chi cuadrado para variables cualitativas, asumiendo un nivel de significancia del 5%. Para el cálculo de la supervivencia total se utilizó el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** La media de edad al diagnóstico fue de 48 años, siendo los grupos de edad más numerosos los comprendidos entre los 21 hasta más de 70. Así mismo, se diagnosticó un número considerable de casos con edades cercanas a la tercera década de la vida, afectando cada vez a sujetos más jóvenes. Se observó una clara predominio masculino (76,3%), lo que coincide con la evidencia existente. En relación con los síntomas al diagnóstico, el 92,1% debutaron sin ellos, diagnosticándose por alteraciones analíticas entre las que predomina la leucocitosis (63.592/mm<sup>3</sup> de media). El 90% de los pacientes debutaron en fase crónica y el 47% presentó un Sokal intermedio. Un 33% de los sujetos con un pronóstico desfavorable según Sokal alcanzaron la respuesta molecular profunda, lo que sugiere la eficacia de los nuevos fármacos incluso en estos pacientes. En cuanto al tratamiento, el fármaco más utilizado fue el Imatinib (63%), precisando tratamiento de segunda línea el 85%, frente a solo el 15% de los pacientes tratados con ITKs de segunda generación en primera línea (fig. 1). Solo el 8% de los pacientes falleció debido a la enfermedad, obteniendo la mayor supervivencia los que debutaron en fase crónica (182 meses) (fig. 2). Actualmente el 87% de los pacientes está en respuesta molecular profunda grado 4.

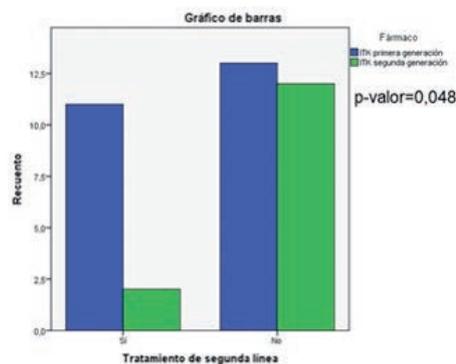


Figura 1. Tratamiento de segunda línea según ITK.

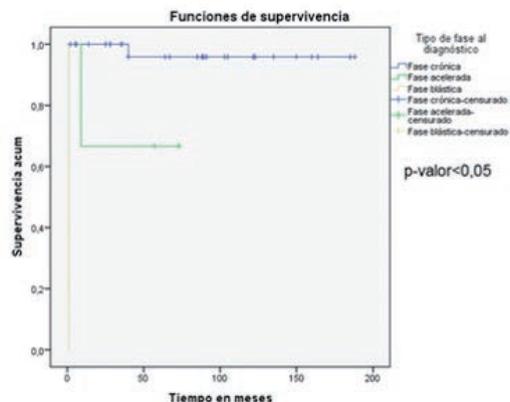


Figura 2. Curva de supervivencia según fase.

**Conclusiones:** En nuestro centro el aumento de la prevalencia en los últimos años ha mejorado el manejo y el conocimiento de la LMC, permitiendo adaptar las terapias más actuales a los pacientes según el riesgo. Esto ha contribuido a aumentar la supervivencia y a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados, contribuyendo a la inclusión de estos en ensayos de discontinuación, acercando cada vez más la posible curación de la enfermedad.

## PB-072

### SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO CRÓNICO FAMILIAR: A PROPÓSITO DE UN CASO

Posada Alcón L., Sierra Aisa C., Martín Martitegui X., Gómez Pérez C., Arzuaga Méndez J., Moretó Quintana A., Díez Zubia H.,

Piñán Francés M.Á., García Ruiz J.C.

Hospital Universitario Cruces

**Introducción:** La presencia de las mutaciones en JAK2V617F, MPL o CAL-R constituyen un criterio diagnóstico mayor de la Trombocitemia Esencial (TE). Todos estos genes participan en las vías de señalización del receptor de la Trombopoyetina (TPO) y el efecto de su mutación radica en una ganancia de función. Aunque a estas mutaciones se les atribuye un carácter adquirido, se han descrito en la literatura casos concretos donde se evidencia una predisposición familiar. Describimos un caso de dos hermanos gemelos idénticos diagnosticados de TE.

**Caso Clínico:** Paciente 1: varón de 37 años que consulta en el año 2006 por trombocitosis extrema (1.000.000 plaquetas/microl) diagnosticándose de TE. Presentaba factores de riesgo cardiovascular y además era bebedor esporádico y fumador de un paquete y medio. Refería un episodio reciente de arteriopatía severa en primer dedo de MID y primer y tercer dedo de MII. Se completó el estudio con los siguientes.

**Resultados:** Ecografía abdominal: bazo de 12cm. Estudio de hipercoagulabilidad negativo. Mutación V617F del gen JAK2 positiva. Bcr-abl p190 y p210 negativos. Estudio medular: hiperplasia con hiperplasia megacariocítica. Cariotipo 46XY. Según la escala de riesgo IPSET-Trombosis se trataba de un paciente joven de alto riesgo por lo que inició tratamiento citorreductor con hidroxiurea y aspirina. Se modificó el tratamiento a anagrelide por mala tolerancia. Paciente 2: En Febrero de 2013, su hermano ingresa en la Unidad de Ictus a los 44 años de edad con hemiparesia derecha por un ACV en la arteria cerebral media izquierda así como TVP iliaca derecha y tromboembolismo pulmonar. Analíticamente, 480.000 plaquetas/microl. El estudio mostró la presencia de mutación V617F permitiendo el diagnóstico de TE. El paciente inicia inmediatamente tratamiento con hidroxiurea con excelente tolerancia a la misma. Ningún hermano volvió a presentar episodios trombóticos o isquémicos. El paciente 1 ingresó en Noviembre de 2016 en Medicina Interna por metástasis hepatoesplénicas de carcinoma primario desconocido, falleciendo 5 meses después. Se solicitó valoración al Servicio de Genética para Consejo Genético, permitiendo estudiar a la hija del paciente que resultó negativa para la mutación de JAK2.

**Conclusiones:** Según la literatura, no se podrían considerar estas mutaciones "familiares" como única causa de la proliferación clonal, sino que sería necesaria la adquisición de otras mutaciones somáticas adicionales. El patrón hereditario sería muy heterogéneo y se cree que pueden participar diferentes mutaciones a nivel germinal. Esto podría explicar las diferencias en cuanto a tolerancia al tratamiento o edad de debut, observadas entre los pacientes. Además, se han descrito haplotipos de JAK2 que podrían conferir un mayor riesgo de desarrollar la mutación JAK2V617F. Aunque la presentación clínica no difiere de los casos esporádicos, sí se han descrito edades más tempranas de debut en aquellos familiares.

#### PB-073

##### HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR CUTÁNEA EN UN PACIENTE CON MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA EN TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB

Solé Rodríguez M.<sup>1</sup>, Ruiz Mercado M.<sup>2</sup>, Montero Cuadrado I.<sup>3</sup>, Pulpillo Á.<sup>3</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Complejo hospitalario de Huelva-Hospital Juan Ramón Jiménez, <sup>2</sup>Hospital Costa del Sol, Marbella, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen Del Rocío, Sevilla

**Introducción:** La hematopoyesis extramedular cutánea es una complicación extremadamente infrecuente de la mielofibrosis idiopática (MI) habiéndose reportado en todo el mundo menos de 40 casos hasta la fecha. El pronóstico de la MI continúa siendo pobre y se cree que la afectación extramedular cutánea ocurriría en la etapa más tardía de la enfermedad. Afortunadamente en los últimos años se están desarrollando nuevos fármacos para el tratamiento de la MI, destacando entre ellos Ruxolitinib (Jakavi®) por su reciente aprobación en España para este uso. Presentamos el caso de una paciente con MI secundaria a policitemia vera (PV) en la que ha aparecido hematopoyesis extramedular cutánea durante el tratamiento con Ruxolitinib. Hasta donde sabemos no se ha comunicado previamente la afectación extramedular cutánea por MI en pacientes tratados con Ruxolitinib por lo que podría tratarse del primer caso.

**Resultados:** Describimos el caso de una paciente de 61 años de edad que consultó por la aparición de lesiones máculo-papulosas violáceas en tórax y brazos de 1 mes de evolución. Las lesiones eran numerosas (más

de 20), de consistencia dura y de tamaños que oscilaban entre las subcentimétricas y los 3cms y que no eran dolorosas ni pruriginosas. La paciente había sido diagnosticada de PV JAK2 V617F homocigota diez años atrás, evolucionando a mielofibrosis hacía 3 años, con score de riesgo de Cervantes de alto riesgo. No había tolerado tratamiento con hydrea previamente por lo que se había incluido en un ensayo clínico con Ruxolitinib 18 meses atrás. La respuesta alcanzada hasta la aparición de las lesiones cutáneas había sido de enfermedad estable ya que aunque mantenía anemia habían desaparecido los síntomas B y disminuido la demanda transfusional. La dosis había tenido que reducirse progresivamente por toxicidad hematológica, fundamentalmente trombopenia, recibiendo en ese momento una dosis de 5mg/24h. En el momento de la consulta la paciente presentaba un hemograma normal salvo por anemia grado 1 en tratamiento con Eritropoyetina y destacaba en la exploración, además de las lesiones cutáneas, una esplenomegalia palpable de 3cm que previamente no era palpable. Ante la sospecha de progresión de su enfermedad se realizó una biopsia y aspirado de médula ósea y una biopsia "punch" de las lesiones cutáneas. El aspirado y biopsia de la médula ósea descartaron progresión a leucemia aguda y la biopsia cutánea fue compatible con afectación extramedular cutánea por MI. La paciente ha continuado tratamiento con Ruxolitinib y se está intentando realizar reescalada de dosis para control de los síntomas pero está siendo dificultado por toxicidad hematológica.

**Conclusiones:** La afectación cutánea es un complicación muy infrecuente de la MI que podría indicar una pérdida de respuesta al tratamiento. Aunque Ruxolitinib ha demostrado mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con MI, continúa siendo necesario el desarrollo de nuevos fármacos para tratar a los pacientes que pierdan la respuesta al mismo.

#### PB-074

##### ESTUDIO ANALÍTICO-DESCRIPTIVO DE LOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y PRONÓSTICAS DE PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE (2000-2016)

Molina Pomares I., García Hernández M.D.C., Marco Vera P., Sarmiento Palao H., Manresa Manresa P., López Castaño F.

Hospital General Universitario De Alicante

**Introducción:** La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo de curso benigno, con una supervivencia similar a la población normal, pero que repercute en la calidad de vida de estos en relación a la aparición de complicaciones. Múltiples estudios intentan establecer índices pronósticos para identificar subgrupos en los que iniciar tratamiento para prevenir dichas complicaciones. El objetivo de este trabajo consiste en determinar los aspectos epidemiológicos y clínico-biológicos en una serie de pacientes con TE, así como comparar si existen diferencias en pacientes con complicaciones; y valorar la concordancia entre los distintos índices.

Tabla 1.

ANTECEDENTES	Nº DE CASOS	%
TROMBOSIS	6	6,4
HEMORRAGIA	3	3,2
CARDIOPATÍA	28	29,8
HIPERTENSION ARTERIAL	33	35,1
DIABETES MELLITUS	12	12,7
DISLIPEMIA	35	37,2
TABACO	17	18,1

**Material y Métodos:** Se revisaron datos epidemiológicos y clínico-biológicos (edad, sexo, antecedentes médicos, clínica al diagnóstico, resultados de biopsia de médula ósea, mutaciones: JAK-2, CALR y MAPL, complicaciones y tratamiento) de 94 pacientes diagnosticados de TE en el HGUA durante el periodo 2000-2016. Se clasificaron de acuerdo al índice clásico, IPSET supervivencia e IPSET trombosis.

Tabla 2.

DATOS	Hb	Hto	Leucocitos	Plaquetas	Glucemia	Colesterol	HDL
	(gr/L)	(%)	(10 <sup>9</sup> /L)	(10 <sup>9</sup> /L)	(mg/dl)	total	(mg/dl)
Mediana	143,5	43,5	9,4	811	90	192	46
Rango	26	6	3,4	421,4	16,2	40	15
intercuartílico							
Moda	160	42	10	1000	80	200	45
Valor mínimo	110	36	4,4	468	65	83	22
Valor máximo	171	53	24	1650	208	257	95
Rango	61	17	19,6	1182	143	174	73

Tabla 3.

CLÍNICA	Nº CASOS	%
CEFALEA	5	13,9
PARESTESIAS	3	8,3
VÉRTIGO	3	8,3
ERITROMEALGIA	6	16,7
TROMBOSIS VENOSAS	5	13,9
TROMBOSIS ARTERIALES	10	27,8
HEMORRAGIAS MAYORES	1	2,8
HEMORRAGIAS MENORES	3	8,3

Tabla 4.

TRATAMIENTO	SI	%	NO	%
ANTIAGREGACIÓN	83	88,3	11	11,7
ANTICOAGULACIÓN	7	7,4	87	92,5
CITOREDUCCIÓN	70	74,5	24	25,5

**Resultados:** Los resultados de estudio son coincidentes con las características clínico-biológicas descritas en estudios previos: baja prevalencia, edad media de 56,7 años, predominio femenino y supervivencia similar a la población normal. No se han encontrado diferencias significativas de las diferentes variables sobre la aparición de complicaciones con excepción del tratamiento con AAS y de la supervivencia de este grupo. En este trabajo, los nuevos índices parecen no aportar información relevante respecto al índice clásico. SEXO: Masculino 43,6%. Femenino

56,4%. EDAD: El rango de edad de los pacientes al momento del diagnóstico oscila entre los 17 años (mínimo) y 88 años (máximo) con una media de 56,7 años, y una desviación estándar de 18. El grupo con mayor incidencia lo encontramos entre 61-70 años (20,2%).

**Conclusiones:** El análisis de las características epidemiológicas y clínico-biológicas de este trabajo reproduce ampliamente las descritas en series previas. Se necesitan más estudios para determinar los factores asociados al pronóstico de estos pacientes.

**PB-075**

**MUTACIÓN JAK2 V617F: DEMANDA DE PETICIONES EN NUESTRO ÁREA SANITARIO**

García Alcalá Hernández M.<sup>1</sup>, Mora Lucas C.<sup>1</sup>, Serrano Martínez A.<sup>1</sup>, Da Silva Cabañero B.<sup>1</sup>, García Fernández F.J.<sup>1</sup>, Juan García P.<sup>1</sup>, Varo Sánchez Gema M.<sup>2</sup>, Torío Ruiz A.<sup>1</sup>, Ontañón Rodríguez J.<sup>1</sup>, Rada Martínez R.<sup>1</sup>, Vicente Gutierrez L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General De Albacete, <sup>2</sup>Hospital Alto Guadalquivir

**Introducción:** La Policitemia Vera (PV), la Trombocitemia Esencial (TE) y la Mielofibrosis Primaria (MP) son neoplasias mieloproliferativas caracterizadas por una proliferación excesiva de una o más líneas mieloides. En el año 2005 se identificó una mutación somática en el gen *Janus kinase 2 (JAK2)*, que tiene como resultado el reemplazo en la proteína de una fenilalanina por una valina en la posición 617 (*JAK2 V617F*). Esta mutación se encuentra en el 95% de pacientes con PV, y en la mitad de los casos de TE o MP, por lo que ante la sospecha de cualquiera de los síndromes anteriores se debe solicitar la detección de la mutación. El objetivo de este estudio es evaluar la demanda de peticiones de mutación *JAK2<sup>V617F</sup>* en nuestro área hospitalario y su asociación con los valores de hemoglobina, recuento plaquetar, sexo y edad de los pacientes.

**Métodos:** Se han estudiado todas las peticiones de la mutación *JAK2<sup>V617F</sup>* solicitadas durante un periodo de un año (enero a diciembre de 2016). Se ha considerado trombocitemia a valores de plaquetas superiores a 450.000 plaquetas/L y policitemia a valores de hemoglobina superiores a 18.5 g/dL en hombres y a 16.5 g/dL en mujeres. La determinación de dichos parámetros hematológicos se llevó a cabo en el analizador Advia® 2120 de Siemens.

**Resultados:** En el periodo estudiado se realizaron un total de 198 peticiones, de las cuales 170 (85.9%) presentaron resultado negativo, 26 (13.1%) resultado positivo y 2 (1.0%) resultado indeterminado. Del total de peticiones, 93 correspondían a varones y 105 a mujeres. Predomina la solicitud a mujeres (53.0%) aunque más varones tienen un resultado positivo (15.1% frente a 11.4% en las mujeres). La edad media de la muestra estudiada es de 57.6 años y 87 de las peticiones (44%) correspondían a pacientes con edad superior a 60 años, de los cuales 23 obtuvieron un resultado positivo para la mutación (lo que supone el 88,5% de los resultados positivos en nuestro estudio). En cuanto a la asociación con los parámetros hematológicos: De las 41 peticiones con trombocitemia, 14 de ellas presentaron resultado positivo, lo que significa que un 34,1% de las trombocitemias fueron confirmadas con la mutación. De las 26 peticiones con policitemia (18 correspondían a varones y 8 a mujeres), 7 de ellas (3 varones y 7 mujeres) presentaron resultado positivo (lo que supone 26,9% de las politemias confirmadas con la mutación).

**Conclusiones:** La mayoría de los positivos obtenidos en nuestro laboratorio corresponden a pacientes con trombocitemia y con edad superior a superior a 60 años.

**PB-076**

**TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB EN MIELOFIBROSIS Y POLICITEMIA VERA EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Moya Arnao M.<sup>1</sup>, Pérez López R.<sup>1</sup>, Martínez Marín A.<sup>1</sup>, Fernández Poveda E.<sup>1</sup>, Navarro Almenzar B.<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M.<sup>1</sup>, Cabañas Perianes V.<sup>1</sup>, Salido Fiérez E.<sup>1</sup>, Moreno Belmonte M.J.<sup>1</sup>, Cerezo Manchado J.J.<sup>1</sup>, Labbadia F.<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M.<sup>1</sup>, García Hernández A.M.<sup>1</sup>, Martínez García A.B.<sup>2</sup>, Melero Amor A.<sup>3</sup>, Rosique Cortina P.<sup>1</sup>, Ruiz Sánchez M.<sup>4</sup>, Moraleda Jiménez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arraxaca-Imib, Universidad De Murcia., <sup>2</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, <sup>3</sup>Hospital General Universitario Los Arcos, <sup>4</sup>Hospital Público Comarcal La Inmaculada

**Introducción:** Actualmente el ruxolitinib, inhibidor JAK1/JAK2, consti-

tuye un fármaco fundamental en el tratamiento de la Mielofibrosis (MF), con aumento progresivo de su uso en la Policitemia Vera (PV) refractaria o con intolerancia a la hidroxiurea. El objetivo del estudio es conocer las indicaciones del tratamiento con ruxolitinib, el manejo del fármaco y sus complicaciones, la tasa de respuestas globales, clínicas, hematológicas, disminución de la esplenomegalia y evolución de nuestros pacientes.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de una cohorte de 11 pacientes tratados con ruxolitinib en nuestro centro entre 2012 y 2017 diagnosticados de MF y PV. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, MF primaria o MF secundaria o PV, indicación del ruxolitinib, tratamiento previo con hidroxiurea, recuentos sanguíneos, presencia de blastos en sangre periférica, esplenomegalia inicial, dosis mínima tolerada, tratamiento concomitante con hidroxiurea, respuesta clínica, respuesta hematológica, disminución tamaño del bazo, efectos secundarios, necesidad de tratamiento antianémico, progresión a leucemia mieloide aguda y éxitus. El análisis estadístico se realiza mediante el sistema SPSS v.22.

**Resultados:** Entre el 2012 y el 2017, 11 pacientes (2 casos de PV, 4 de MF primaria, 4 de MF post-PV y 1 caso de MF post-TE) recibieron ruxolitinib, con edad media 70 años (rango 60-83 años). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 15 años en el caso de la PV (rango 13-17 años) y 12 meses en el caso de la MF (rango 0-84 meses). Al inicio del tratamiento el 72% de los pacientes estaban asintomáticos, el resto refería síndrome anémico, sintomatología constitucional y molestias por la esplenomegalia. Presentaban esplenomegalia el 78% de los casos de MF. Recuentos sanguíneos al inicio del tratamiento: hemoglobina <10g/dL (18%), leucocitosis >15x10<sup>9</sup>/L (27%), trombocitopenia <100x10<sup>9</sup>/L (9%) y blastos ≥1% (9%). Las indicaciones del tratamiento sintomatología persistente 45% (50% en PV, 46% en MF), intolerancia hidroxiurea 36% (50% en PV, 33% en MF) y esplenomegalia 45% (0% en PV, 56% en MF). La dosis media de ruxolitinib recibida fue de 26 mg/diarios, las causas del descenso de dosis se debieron principalmente a anemia y toxicidad gastrointestinal (45% y 18% respectivamente). El 45% recibió tratamiento antianémico y el 55% recibió hidroxiurea concomitante (100% de PV, 44% de MF). Tasa de respuestas globales del 91%, disminución de la esplenomegalia del 56% de los pacientes con MF; respuesta clínica del 81% (100% en PV y 78% en MF) y evolución a LAM 9%. En total 4 éxitus (1 progresión de la MF; 1 progresión a LAM, 1 infección respiratoria y 1 sepsis urinaria), todos diagnosticados de MF. Mediana de supervivencia tras el inicio del ruxolitinib hasta mayo del 2017 en MF de 24 meses y en PV de 7 meses.

**Conclusiones:** El Ruxolitinib es un fármaco con buena tolerancia y una tasa de respuesta elevada, siendo especialmente efectivo en el control sintomático de los pacientes. Es necesario optimizar el tratamiento de la anemia secundaria a su empleo, mediante de fármacos antianémicos y ajuste de dosis hasta mínima efectiva.

**PB-077**

**NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRÓNICA CON REORDENAMIENTO DE ABL1 TRATADA CON DASATINIB**

Martínez Roca A.<sup>1</sup>, Escoda L.<sup>1</sup>, Bru N.<sup>1</sup>, Giménez T.<sup>1</sup>, Granada I.<sup>2</sup>, Vallansot R.<sup>1</sup>, Talam C.<sup>1</sup>, Aguinaco R.<sup>1</sup>, Cervera M.<sup>1</sup>, Sola M.<sup>1</sup>, Do Nascimento J.<sup>1</sup>, Vicent A.<sup>1</sup>, Esteban A.<sup>1</sup>, Araguás C.<sup>1</sup>, Rozman M.<sup>3</sup>, Sarrá J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO-Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, <sup>2</sup>Hospital Trias i Pujol-ICO, Badalona, <sup>3</sup>Hospital Clínic. Barcelona

**Introducción:** La presencia de un gen de fusión entre el *ETV6* y *ABL1* se puede encontrar en neoplasias mieloproliferativas asociadas a eosinofilia en fase crónica o blástica. Aunque es una entidad rara, se describen casos en la literatura que plantean su incorporación como subcategoría diagnóstica de la WHO.

**Métodos:** Reportamos la actualización con respecto a clínica, tratamiento y respuesta de un caso de neoplasia mieloproliferativa crónica clasificable con reordenamiento de *ABL* en *12p* (probablemente *ETV6*).

**Resultados:** Paciente de 67 años derivada en julio del 2014 a nuestro servicio para estudio de leucocitosis con eosinofilia y basofilia, no destacaba sintomatología concomitante. Se realizan pruebas complementarias (tabla 1), diagnosticándose de neoplasia mieloproliferativa crónica clasificable con reordenamiento de *ABL* en *12p*. Se decide iniciar tratamiento con Imatinib 400mg/día con normalización de la leucocitosis pero con persistencia de eosinofilia, basofilia y de alteraciones citogenéticas (cariotipo y FISH). Se decide entonces cambio a Nilotinib

400mg/12hr en octubre del 2015 presentando reacción adversa al medicamento por lo cual se retira. Se inicia Dasatinib 100mg/día con lo cual la paciente alcanza respuesta completa hematológica y citogenética, la cual mantiene actualmente. (Figura 1).

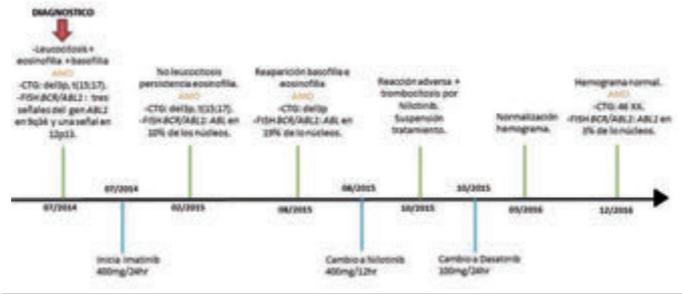


Figura 1.

Tabla1. Estudios al diagnóstico.

Hemograma	Leucocitos 19.14 x 10 <sup>9</sup> (neutrófilos 41%, cayados 1%, metamielocitos 4%, mielocitos 3%, blastos 1%, linfocitos 18%, monocitos 3%, eosinófilos 25%, basófilos 12%); hemoglobina 130 g/L; plaquetas 637 x 10 <sup>9</sup> .
Bioquímica	LDH: 477 U/L (208-378). Resto de parámetros analíticos normales.
Frotis sangre periférica	Elementos de la granulopoyesis en todos los estadios madurativos con basofilia y eosinofilia marcada.
Mielograma	Celularidad normal con aumento del número de megacariocitos, disminución serie eritroide e hiperplasia de la serie granulocítica. Incremento serie eosinofílica con granulación pre eosinofila. No se observa aumento de células blásticas.
Biopsia de médula ósea	Celularidad moderadamente aumentada con predominio de la serie granulocítica y de la serie eosinofílica. No se observan células blásticas ni fibrosis.
Citogenética	46, XX, del(3)(p13p23) [10]/46,XX,t(15;17)(q21;q12)[4]/46,XX[7].
FISH BCR-ABL1	Se observan 2 copias de BCR sobre el cromosoma 22 y 3 copias de ABL1, dos sobre el cromosoma 9 y la tercera copia sobre el cromosoma 12p.

**Conclusiones:** Delante de una neoplasia mieloproliferativa sugestiva de leucemia mieloide crónica la ausencia de *t(9;22)* y de *bcr/abl*, obliga a realizar estudio FISH para identificar potenciales genes de fusión de tirosin-kinasa como el *ETV6-ABL1*. La evolución de este caso es similar a la de los escasos pacientes descritos en la literatura, la mayoría de los cuales alcanza respuesta completa hematológica y citogenética con la introducción de ITKs de segunda generación, por lo que se recomienda su uso en primera línea de tratamiento.

**PB-078**

**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO CRÓNICO PHILADELPHIA NEGATIVO. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL COMARCAL**

Herráez Albendea M.M., Verdesoto Cozzarelli S.R., Jiménez Búrgos F., Cruz Conde De Boom R., Jarilla Fernández M.C. Hospital Santa Bárbara

**Introducción:** Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) filadelfia negativos, constituyen un grupo de enfermedades clonales originadas en la célula madre pluripotencial. Comparten características hematológicas, clínicas y evolutivas, como la proliferación de las tres series hematopoyéticas, riesgo de complicaciones trombo-hemorragicas, esplenomegalia, fibrosis de la médula ósea y tendencia al desarrollo de leucemia aguda. Las manifestaciones dermatológicas propias de la enfermedad son prurito, eritromelalgia, livedo reticularis, sangrados menores, acrocianosis y fenómeno de Raynaud. Otras manifestaciones desarrolladas en relación con los tratamientos recibidos son úlceras en mucosa oral y en extremidades inferiores, queratosis actínica, carcinoma espinocelular e hiperpigmentación de piel y uñas. La eficacia mostrada por diferentes fármacos utilizados en los últimos años, hidroxycarbamida, interferón-alfa (IFN-alfa), anagrelida y ruxolitinib ha condicionado la aparición de lesiones cutáneas inducidas por dichos agentes.

**Objetivos:** Alertar de los signos y síntomas cutáneos que puedan contribuir al diagnóstico precoz de un posible SMPc, conocer la frecuencia y describir el tipo de eventos dermatológicos desarrollados, secundarios al tratamiento recibido.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de las manifestaciones cutáneas desarrolladas en pacientes diagnosticados de SMPc en un hospital comarcal en los últimos 10 años. El diagnóstico se realizó basándose en la clínica, anatomía patológica y exploraciones complementarias. Se recogen los tratamientos recibidos y la periodicidad con la que los pacientes habían consultado a un especialista en dermatología.



Figura 1.



Figura 2.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 74 pacientes: 51 afectados de trombocitemia esencial (TE), 24 (47,50%) varones y 27 (52,94 %) mujeres. La edad media fue 66 años, rango entre 31 y 87 años. 34 (66,66%) desarrollaron afectación cutánea secundaria al tratamiento: 15 (44,11%) úlceras orales, 12 (35,29%) hiperpigmentación ungueal, 4 (11,76 %) úlceras maleolares, 2 (5,88%) queratosis actínica y 1 paciente (2,94%) carcinoma epidermoide. El tiempo medio de evolución de las lesiones cutáneas fue 28 meses. Previamente al diagnóstico de las lesiones ningún paciente había sido valorado por un dermatólogo. Los tratamientos empleados fueron: hidroxycarbamida 43 (84,31%), anagrelida 6 (11,66%). 2 pacientes (3,92%) no iniciaron tratamiento. Ninguno recibió tratamiento con IFN-alfa ni otra terapia. Ninguno en tratamiento con anagrelida desarrolló lesiones dérmicas. 23 pacientes, fueron diagnosticados de policitemia vera, 11(47,82%) varones y 12 (52,17%) mujeres. La edad media fue 61 años, rango entre 51 y los 72 años. Once desarrollaron afectación cutánea secundaria al tratamiento recibido: 9 (81,81%) desarrollaron úlceras orales, 8 desarrollaron hiperpigmentación ungueal (72,72%), 2 pacientes (18,18%) desarrollaron queratosis actínica y 1 paciente (9,09%) desarrolló un carcinoma epidermoide. Todos (100%) recibieron hidroxycarbamida en algún momento de su periodo de seguimiento, anagrelida 3 pacientes (27,27%). Dos pacientes (18,18%) recibieron ruxolitinib. Ningún paciente en tratamiento con anagrelida y ruxolitinib desarrolló lesiones dérmicas. No se incluyó ningún paciente diagnosticado de mielofibrosis primaria.

**Conclusiones:** El desarrollo de manifestaciones cutáneas inducidas por diferentes agentes terapéuticos puede ser un efecto adverso cada vez más frecuente, oscilando desde manifestaciones benignas hasta otras

como son neoplasias. Identificar y tratar estas lesiones puede ayudar al paciente a optimizar la adherencia al tratamiento y mejorar el pronóstico de su enfermedad de base. Se requiere un manejo multidisciplinar que nos permita realizar un diagnóstico precoz y seguimiento adecuado.

**PB-079**

**DISCONTINUACIÓN EN LMC, EXPERIENCIA EN 9 PACIENTES**

Bao Pérez L.<sup>1</sup>, Abuín Blanco A.<sup>1</sup>, Mosquera Orgueira A.<sup>1</sup>, Ferreiro Ferro R.<sup>1</sup>, Pérez Encinas M.M.<sup>1</sup>, López Jaime FJ.<sup>1</sup>, Quintero García C.<sup>2</sup>, Barros Angueira F.<sup>2</sup>, González Martínez T.<sup>2</sup>, Ulibarrena Redondo C.<sup>1</sup>, Rabuñal Martínez M.J.<sup>1</sup>, Díaz Varela N.<sup>1</sup>, Alonso Vence N.<sup>1</sup>, Bendaña López Á.<sup>1</sup>, González Pérez M.S.<sup>1</sup>, Cortés Vidal Á.<sup>1</sup>, Fernández Mellid E.<sup>1</sup>, De Andrés y Jacob A.<sup>1</sup>, Díaz Arias J.A.<sup>1</sup>, Abuín Méndez I.M.<sup>1</sup>, Vilariño López M.D.<sup>1</sup>, Bello López J.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, <sup>2</sup>Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica

**Introducción:** La terapia ITK ha mejorado la supervivencia de los pacientes diagnosticados LMC.No obstante,hasta un tercio de los pacientes presentan efectos adversos al menos moderados en relación con la toma del fármaco.Los buenos resultados obtenidos en los ensayos de discontinuación parecen abrir un nuevo horizonte en el manejo de la LMC.

**Métodos:** 9 pacientes diagnosticados de LMC que discontinuaron ITK en el CHUS entre el 09-12-2013 y el 23-09-2016.Recogidos datos clínicos,hematimétricos,de respuesta previos y durante discontinuación,efectos adversos a la toma de ITK; datos de respuesta en los pacientes que necesitaron retratamiento.

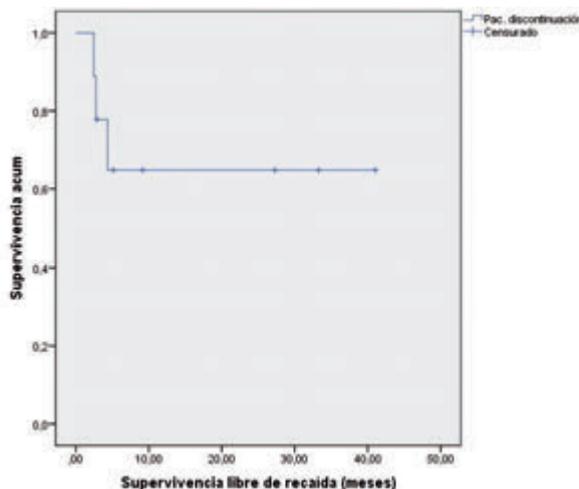


Figura 1. Supervivencia libre de recaída.

**Resultados:** Media de edad al diagnóstico 62.5 años.Sokal bajo 6,intermedio 1 y alto 2 pacientes. Imatinib de inicio 8 pacientes,nilotinib en 1.Discontinuación en 1ª línea 7 pacientes, 1 en 2ª,1 en 3ª.Mediana de tiempo de tratamiento con ITK:78.8 meses(60.8-131)Mediana de tiempo hasta RMM con 1ª línea:10.76 meses(2.7-16.3),hasta RM4.5:26.26 meses(3-77).Respuesta molecular en la discontinuación:1 RM4,los demás RM4.5 o indetectable.Causa de discontinuación:3 sangrados digestivos severos,2 colestiasis complicada, 1 IAM,2 neoplasias (Linfoma,Ca.pulmonar) 1 protocolo de ensayo. 3 reiniciaron ITK:2 por pérdida de la RMM,1 por pérdida de la RCC.IS en el momento del reinicio:3.9%, 0.35% y 57%,tiempo desde discontinuación hasta reinicio:2.76 meses, 4.36 meses y 2.46 meses(Fig.1: Supervivencia libre de recaída)2 pacientes recuperaron RM4.5(tiempo hasta recuperación de respuesta:7.7 y 7 meses),otro en RMM tras 2.6 meses desde reinicio. 1 paciente perdió RM4.5 pero no RMM sin precisar tratamiento. *Pacientes que mantienen discontinuación sin recidiva* 4 mujeres, 2 varones ITK de comienzo:Imatinib. Discontinuación en 1ª línea 5; uno en 3ª línea por intolerancia a 2 líneas previas. Grado de respuesta en la discontinuación:RM4.5 o mejor. Sokal al diagnóstico:3 pacientes bajo riesgo,1 riesgo intermedio,2 alto riesgo. Mediana de tiempo desde inicio ITK hasta RMM:10.25 meses (8.46-12.03). Mediana de tiempo desde inicio ITK hasta RM4.5:22.78 meses

(10.96-77). Mediana de tiempo de tratamiento con ITK: 102.78 meses (60.87-131.20). *Pacientes que precisaron retratamiento* 3 varones ITK de comienzo: 2 pacientes imatinib, 1 nilotinib. Discontinuación en 1ª línea: 2 pacientes (1 imatinib y 1 nilotinib); 1 en 2ª línea (Nilotinib, ensayo) Grado de respuesta en la discontinuación: 1 en RM4, 2 en RM4.5. Todos Sokal bajo riesgo. Mediana de tiempo desde inicio ITK hasta RMM: 13.53 meses (2.7-16.3). Mediana de tiempo desde inicio ITK hasta RM4.5: 32.23 meses (3-39.63). Mediana de tiempo de tratamiento con ITK: 74.2 meses (64-102.67).

**Conclusiones:** La discontinuación sin recidiva parece factible en un alto número de casos. El reinicio del ITK tras recidiva permite restablecer la respuesta en todos los casos. Esto lo convierte en una opción a considerar en los pacientes que presentan efectos adversos al ITK o desarrollan comorbilidades serias que dificultan la continuación de la terapia. Nuestros resultados apoyan el objetivo de discontinuación sugerido recientemente por expertos y algunas guías.

## Terapia Celular

### PB-080

#### USO DE CÉLULAS MESENCIMALES ALOGÉNICAS POST TRASPLANTE EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Marcos Jubilar M., Figueroa Mora R., Villar Fernández S., Tamariz Amador L.E., Rifón Roca J.J.

Clínica Universidad de Navarra

**Introducción:** Las células mesenquimales (MSC) son células multipotentes con capacidad de auto-regeneración y diferenciación trilineal. Destacan sus propiedades inmunosupresoras e inmunomoduladoras así como la capacidad de regeneración tisular. En el contexto del postrasplante alógeno se han realizado ensayos que demuestran su eficacia en el tratamiento de EICH grave corticorrefractaria y favoreciendo el injerto.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes tratados con infusión de células mesenquimales en nuestro centro, en el periodo comprendido entre diciembre 2007 y marzo 2017. Las células eran obtenidas de médula ósea de donantes voluntarios no relacionadas con el donante de progenitores hematopoyéticos. Se realizaron 4 infusiones (días 1, 4, 11 y 18) de 1 millón de células/Kg en cada infusión. Se evaluó la respuesta obtenida a los 14 y 28 días de iniciar tratamiento.

Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos pacientes.

SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO	TIPO TRASPLANTE	ESTADO AL TRASPLANTE	FECHA	MÉDICA/AJENO	PROFILACTICO	INDICACIÓN
V	55	LMA	Donante emparentado	SP Respuesta completa	06/07	Fu/Bu	Tacrolimus Micofenolato	EICH crónica
V	46	LMA	Donante emparentado	SP Respuesta completa	Jun 11	CFM/ICT	Tacrolimus Micofenolato ATG	EICH crónica
V	55	IMD	Donante emparentado	Al diagnóstico	May 12	Fu/Bu	Tacrolimus Micofenolato	EICH crónica
V	48	LIC	Donante emparentado	E-Enfermedad estable	Jul 12	Fu/Bu/Trp	Tacrolimus Micofenolato	EICH crónica
M	73	LMA	Donante emparentado	SP Respuesta completa	Mar 15	Fu/Bu	Tacrolimus Sirolimus	EICH crónica
M	36	EH	Donante emparentado	xSP Respuesta completa	Oct 15	Fu/Bu	Tacrolimus Sirolimus	EICH crónica
V	21	LMA	Haploidéntico	Respuesta parcial	Feb 16	Fu/Bu/Cy	Tacrolimus Micofenolato	EICH aguda
V	54	Mielofibrosis	Donante emparentado	SP Respuesta completa	Feb 16	Fu/Bu	Tacrolimus Sirolimus	EICH aguda Injerto
V	56	LMA	Haploidéntico	xSP Respuesta completa	Jul 16	Fu/Bu/Cy	Tacrolimus Micofenolato	EICH aguda
M	46	LMA	Haploidéntico	SP Respuesta completa	Oct 16	Fu/Bu/Cy	Tacrolimus Micofenolato	Cistitis hemorrágica EICH aguda Injerto
V	75	LMA	Haploidéntico	Respuesta parcial	Oct 16	Fu/Bu/Cy	Tacrolimus Micofenolato	EICH aguda Injerto

Fu: Flutastina, Bu: busulfán, CFM: ciclofosforato, ICT: irradiación corporal total, Trp: terapia

Tabla 2.

Tabla 2. Resultados.

(N, %)	Día +14			Día +28		
	RC	RP	EE	RC	RP	EE
<b>EICH AGUDA (n= 4)</b>						
Cutánea (n= 2)	2 (100)	-	-	2 (100)	-	-
Hepática (n=0)	-	-	-	-	-	-
Digestiva (n= 4)	3 (75)	-	1 (25)	3 (75)	-	1 (25)
Otras (n= 1)	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)
<b>EICH CRÓNICA (n= 6)</b>						
Cutánea (n= 4)	1 (25)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
Hepática (n= 3)	-	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	-
Digestiva (n= 2)	1 (50)	-	1 (50)	1 (50)	1 (50)	-
Otras (n= 3)	1 (33,3)	2 (66,7)	-	2 (66,7)	1 (33,3)	-

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable

**Resultados:** Presentamos un total de 11 pacientes con alotrasplante, 72,7% varones, media de edad 46,5 años, de los cuales 7 tenían donante HLA idéntico y 4 haploidéntico. Un 54,5% de los pacientes padecían LMA. Las indicaciones de administración fueron: EICH corticorresistente (n=10), 40% agudo y 60% crónico; potenciar el injerto (n=2) y cistitis hemorrágica por virus BK resistente al tratamiento (n=1). (Datos demográficos en tabla 1). Todos los pacientes que recibieron MSC como tratamiento de EICH habían sido tratados en primera línea con corticoides e inmunosupresión. Se consideró respuesta parcial (RP) la mejoría parcial de la clínica o mejoría de pruebas de función hepática y respuesta completa (RC) la desaparición de la clínica y/o corrección analítica. En la evaluación a los 14 días, en EICH aguda se obtuvieron un 75% de RC independientemente del tipo de EICH y en EICH crónica un 16.6% de

RC y 50% de RP. A los 28 días se mantuvieron sin cambios las respuestas en EICH aguda y aumentaron a un 50% las RC y a un 33.3% las RP en EICH crónica. (Tabla 2 desglosado por tipo de EICH). En aquellos pacientes en los que la indicación fue fortalecer el injerto, presentaron un 50% de respuestas, con mejoría de la plaquetopenia y neutropenia. En cuanto a la tolerancia, no hubo ninguna reacción asociada a la infusión. Dos pacientes presentaron recaída de su enfermedad de base. No se objetivó un aumento en la reactivación de CMV, sin embargo cuatro pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas (50% virales), uno de ellos durante el ciclo de tratamiento con MSC.

**Conclusiones:** Las células mesenquimales se presentan como una buena alternativa en el tratamiento de la EICH corticorresistente, con un buen balance riesgo beneficio. Nuestra experiencia sugiere ser más efectivas en EICH aguda, tal como se reporta en la literatura. Quizás en EICH crónica puede presentar mejor tasa de respuestas conforme se aumenta el número de infusiones. Se necesitan estudios prospectivos que nos permitan conocer las dosis adecuadas y periodicidad de administración más adecuados.

## PB-081

### RESCATE EN PACIENTES MUY MALOS MOVILIZADORES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS A SANGRE PERIFÉRICA CON G-CSF A 20MCG/KG Y PLERIXAFOR

Campo Palacio Heidy J., Correa Alonso M.A., Domínguez Acosta L.

Hospital Jerez De La Frontera

**Introducción:** El autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (Auto TPH) es una modalidad terapéutica ampliamente empleada en el tratamiento de diferentes neoplasias hematológicas. El empleo de sangre periférica (SP) como fuente de progenitores hematopoyéticos (PH) ha desplazado prácticamente a la médula ósea, pero no todos los pacientes consiguen una cantidad suficiente de células CD34+ para asegurar el éxito del trasplante. Cuando esto ocurre, el Plerixafor, un fármaco antagonista del receptor CXCR4 de las células madre hematopoyéticas, actúa bloqueando su unión al factor de células estromales (SDF1a) de médula ósea, lo cual facilita la movilización de PH a la SP.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
SEXO	MUJER	VARON	VARON	VARON	VARON
EDAD	26	59	50	66	44
DIAGNÓSTICO	LNH	LNH	MM	EH	LNH
Nº CICLOS DE TTO	14	12	4	7	6
Nº LÍNEAS DE TTO	2	2	1	2	1
RADIOTERAPIA	NO	NO	NO	NO	NO
INFILTRACIÓN MO	NO	SI	SI	NO	NO

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo en el que se analizaron los pacientes movilizados desde Octubre del 2016 hasta la actualidad, siendo un total de 15 donantes sanos y 15 pacientes. La movilización se realizó con G-CSF 10mcg/kg/día desde 4 días antes del inicio de la aféresis (AF). En los pacientes, en el día +4 de la movilización se realizaba determinación de CD34+ basal, si ésta era <10<sup>6</sup>/ul, se añadía Plerixafor 240 mcg/kg el mismo día y si la cifra de leucocitos lo permitía, se duplicaba la dosis de G-CSF a 20mcg/kg/día, en la noche del día +4 y la mañana del día +5, continuando así hasta conseguir mínimo 2x10<sup>6</sup>/kg de CD34+ para la realización de un trasplante y 4x10<sup>6</sup>/kg de CD34+ en caso de dos trasplantes. Se emplearon los separadores celulares COBE Spectra y Spectra Optia, y se procesaron al menos 3 volemias.

**Resultados:** La mediana de edad del grupo de pacientes fue de 53 años (26-66) de los cuales 12 eran varones. Un total de 11 pacientes estaban diagnosticados de Linfoma No Hodgkin (LNH), 2 de Linfoma Hodgkin (LH) y 2 de Mieloma Múltiple (MM). La mediana de líneas de tratamiento recibida fue 3 (1-4). En 6 (40%) pacientes movilizados la CD34+ basal del día +4 fue <10<sup>6</sup>/ul y recibieron Plerixafor en la noche de ese día. En 5 de ellos (33%) la CD34+ era ≤5<sup>6</sup>/ul y la cifra de leucocitos permitió duplicar la dosis de G-CSF. Las características de éstos pacientes pueden observarse en la tabla-1. La mediana de CD34+ obtenida tras la primera AF fue 0.89x10<sup>6</sup>/kg (0.56-2.34), la mediana de CD34+ total obtenida fue de 2.52x10<sup>6</sup>/kg (2.07-11.04). El número de aféresis necesarias para obtener una cifra de CD34+ de 2x10<sup>6</sup>/kg fue de 2 (1-3). Tabla-2.

Tabla 2.

VARIABLES	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
CD34+/ul BASAL DIA +4	0.9	4.19	2.3	1	5
CIFRA LEUCOCITOS x 10 <sup>3</sup> /ul DIA +4	9.19	41.62	23.07	42.46	12.62
CD34+/ul BASAL DIA +5	13	27.09	48.19	31.28	17.48
CD34 x 10 <sup>6</sup> /Kg obtenida en la 1ª AF	0.8	0.56	2.34	0.89	0.9
CD34 x 10 <sup>6</sup> /Kg total obtenida	3.98	2.07	11.04	2.31	2.52
Nº de aféresis necesaria para obtener 2x 10 <sup>6</sup> /Kg	2	3	1	2	2

**Conclusiones:** Cuando la cifra de CD34+ basal es muy baja (≤5<sup>6</sup>/ul) y la cifra de leucocitos lo permite, el uso del Plerixafor y el aumento de dosis de G-CSF de 10 a 20mcg/kg/día, nos ha permitido rescatar a pacientes en los que a "priori", parecía imposible obtener una adecuada cifra de CD34+ para realizar un Auto TPH.

## Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

PB-082

### EL TIEMPO: COMPONENTE ESENCIAL EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA HUÉSPED CUTÁNEA ESCLERODERMIFORME Y EL PAPEL DEL RUXOLITINIB

Novelli S., Portos J.M., Martino R., Vega C., Sierra J.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** La enfermedad del injerto contra huésped crónica (EICHc) afecta a un 30-70% de los pacientes tras un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (aloTPH). El órgano más afectado es la piel. El EICHc cutáneo requiere presencia de poiquiloderma, lesiones tipo liquen plano, tipo mórfea o liquen tipo esclerosis. Este último llamado EICHc cutáneo esclerodermiforme (EICHccs). El EICHccs produce una gran limitación en la movilidad del paciente debido a la fibrosis profunda de la piel. La piel se rompe con más facilidad y tarda mucho en repararse.

**Objetivos:** Ilustrar un caso típico de EICHccs y las complicaciones tanto del manejo como del diagnóstico.

**Métodos:** Paciente de 45 años con una leucemia mieloide aguda de alto riesgo que a los 18 meses tras un aloTPH de donante emparentado sin diferencias en HLA, acondicionada con ciclofosfamida-TBI a dosis ablativas y profilaxis de la EICH con Ciclosporina y Metotrexato, presentó un cuadro de eritema y edema a predominio de extremidades inferiores. Inicialmente se orientó como una dermatitis por estasis. Estaba ya sin inmunosupresión pero había presentado clínica y confirmación diagnóstica de un EICHc gástrico moderado que se controlaba correctamente con beclometasona oral.



Figura 1.

**Resultados:** Los dermatólogos indicaron cremas a bases de corticoides y medias compresivas. Tras 2 semanas el cuadro empeoró. La piel estaba muy tensa y con signos severos de induración. En el resto del cuerpo se observaba rigidez leve en muslos y extremidades superiores y rigidez moderada en la región abdominal y dorsal. Con la sospecha de EICHccs se realizó una biopsia en la pierna derecha que fue confirmatoria. Se iniciaron corticoides a 1mg/Kg y se reintrodujo la inmunosupresión. Se inició Sirolimus ya que la paciente tuvo una mala tolerancia digestiva a la Ciclosporina y clínica hipertensiva. El edema mejoró sin embargo, la piel continuaba con la misma rigidez. La escala de Rodnan para evaluar la rigidez fue >10 puntos. La biopsia desencadenó una úlcera profunda, con signos de infección que precisó durante todo el seguimiento curas especializadas semanales y antibióticos sistémicos. Se plantea iniciar fotoaféresis con metoxipsoraleno pero la paciente lo rechazó. Se decide iniciar Talidomida a dosis ascendentes asociado a profilaxis con AAS. La dosis máxima tolerada fue de 200mg/día. Se observó una respuesta parcial con el tratamiento tras 8 meses. La dosis de prednisona se logró reducir a 15mg/d al igual que el Sirolimus. En febrero 2016 presentó un accidente isquémico transitorio que obligó suspender la Talidomida. En marzo 2016 se inició Ruxolitinib a 5mg/12h y posterior ascenso a 10mg/12h. La respuesta fue evidente en 2 semanas con una desaparición total de los edemas y un lenta mejoría de la rigidez de la piel. Esto permitió la correcta evolución de la úlcera hasta la fecha actual. (figura 1).

**Conclusiones:** El tiempo y la adaptación de las terapias según el perfil del paciente es fundamental. El Ruxolitinib ofrece respuesta objetivas con pocos efectos adversos en el EICHccs como se ha descrito por otros grupos<sup>1</sup>.

## Referencias

1. C. Hurabille *et al.* Efficacy and tolerance of ruxolitinib in refractory sclerodermatous chronic Graft-Versus-Host Disease. Br J Dermatol. 2017 Apr 19.

PB-083

### UNIDADES DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL DISTRIBUIDAS PARA TRASPLANTE DEL BANCO DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL DE MÁLAGA

Hurst K., Ponce Verdugo L., Gomez Maldonado P., Pérez Salazar C., Moya Moreno M.T., Gallardo Bonilla V., España Ramos T., Hernández Lamas M.C., Prat Arrojó I.

CRTS Málaga

**Introducción:** Desde el primer trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) en 1988, este campo ha evolucionado considerablemente. El TSCU es una buena opción terapéutica para una variedad de enfermedades hematológicas, y los resultados del trasplante continúan mejorando con una mejor selección de unidades de sangre de cordón umbilical (SCU). Los centros de trasplante seleccionan unidades cada vez más grandes, basándose en el recuento de células nucleadas totales (CNT) o dosis de CD34+, dada la asociación entre dosis celular e injerto. Analizaremos el impacto de los cambios de criterio en el control de calidad en la actividad trasplantadora.

**Métodos:** Mediante esta comunicación exponemos el recorrido del Banco de Sangre de Cordón Umbilical de Málaga, desde su comienzo en diciembre de 1995 hasta finales de 2016. Se han analizado las siguientes variables de las unidades de SCU distribuidas para trasplante: número trasplantes año, media de CNT, media de CD34+, media de Colony Forming Units (CFU)

**Resultados:** La distribución de unidades aumentó de forma paralela al número de unidades almacenadas en el banco durante los primeros 14 años de actividad. De 2011 a 2016, se ha mantenido el número de unidades enviadas, hecho que se podría deber a la reciente introducción del trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidéntico. Los valores de CNT y CD34+ se han incrementado a lo largo de los años, debido en parte al aumento de la dosis celular mínima necesaria antes de procesar. (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las unidades enviadas para trasplante.

AÑO	ENVIOS	MEDIA CNT X 10 <sup>6</sup>	MEDIA CD34	MEDIA CFU
1998	2	7,8 (9,9-5,8)	17,4	-
1999	3	16 (20,1-13,3)	51,9	-
2000	6	18,2 (20,1-13,3)	41,2	-
2001	4	14,1 (14,9-12)	41,4	-
2002	4	11,2 (13,7-7,2)	-	-
2003	2	10 (11-9)	-	-
2004	4	18,5 (24,2-8,5)	-	-
2005	6	14,6 (22,8-7,1)	15,6	-
2006	11	17,2 (28,2-4,6)	39,4	-
2007	17	13,9 (22,6-7,1)	28,3	-
2008	23	15,6 (36,5-6,2)	46,1	-
2009	33	17,5 (31,1-6,5)	81,5	-
2010	51	16,5 (29,5-7,5)	54,4	-
2011	63	17,3 (37,5-9,5)	85,9	-
2012	85	17,7 (30,6-5,8)	115,5	-
2013	79	18,2 (35,7-9,4)	119,1	255,4
2014	74	19,9 (40,4-8,9)	112,9	709
2015	85	19,1 (33-7,7)	116,5 (284,8-24)	420 (952-112)
2016	83	19,8 (40,8-6,9)	140,6 (354-20)	499,4 (3100-50)
<b>TOTALES</b>	<b>635</b>			

**Conclusiones:** Las medias de CNT y CD34+ han ido aumentando con los años y estos parámetros deben ser los indicadores de calidad para realizar la depuración de inventario y modificar futuros criterios de aceptación de unidades criopreservadas. Se están produciendo importantes avances en la medicina regenerativa, como el uso de la SCU en diversas terapias para enfermedades neurológicas, oftalmológicas y autoinmunes, y los nuevos estudios sobre los posibles usos de las células mesenquimales de cordón umbilical. Aunque los datos ofrecidos por registros internacionales indican que el número de TSCU ha disminuido en los últimos años, en relación con el aumento del número de trasplantes haploidénticos, está claro que el TSCU seguirá teniendo su papel en el futuro.

PB-084

### EVALUACIÓN DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS AUTOTRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPUYÉTICOS EN NUESTRO CENTRO

Zapata Bautista R., Gil Espárraga E., Palma Vallelano A.,

Rodríguez Rodríguez J.N., Gómez Correcha K., Ramírez García S., Domínguez Rodríguez J.F., Ruíz Cobo M.A., Díaz Roldán B.

Hospital Juan Ramón Jiménez

**Introducción:** El autotransplante de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es un procedimiento empleado de forma rutinaria y creciente como tratamiento de consolidación en pacientes con hemopatías malignas. Las infecciones durante el período de neutropenia constituyen una de las principales causas de morbilidad lo que resulta especialmente preocupante en un contexto de aumento de resistencias a los antibióticos.

**Objetivos:** Evaluar las características clínicas y microbiológicas asociadas a los episodios de neutropenia febril de los pacientes durante el ingreso para el TASPE.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo basado en la revisión de los registros clínicos de los procedimientos de TASPE realizados en nuestro centro desde Enero de 2011 a Mayo de 2017.

Tabla 1.

Procedimientos con fiebre durante TASPE	N=65
Edad media	51 años (21-70)
Sexo varón:	43/65 (67.2%)
- Discrasias de células plasmáticas.	30/65 (46%)
---Mieloma Múltiple	29/30 (96.7%)
----Respuesta Completa (RC)	8/27 (29.6%)
----Respuesta Parcial (RP)	10/27 (37%)
----Muy buena respuesta parcial (MBRP)	6/27 (22.3%)
----Enfermedad en progresión (EP)	3/27 (11.2%)
---Leucemia de CP (MBRP)	1/30 (3.4%)
- SLP:	34/65 (52.3%)
---Estado al TASPE	
----Respuesta Completa	17/33 (51.5%)
----Respuesta Parcial	17/33 (51.5%)
---Subtipos:	
----LH	6/34 (17.6%)
----LBDCG	15/34 (44%)
----Inclasificable	2/34 (5.8%)
----Manto	4/34 (11.7%)
----Zona marginal	1/34 (2.9%)
----Folicular	4/34 (11.7%)
----T anaplásico	2/34 (5.8%)
- LPA (RC)	1/65 (1.5%)

Tabla 2. Aislamientos microbiológicos.

Aislamientos microbiológicos N	23/65 (35.4%)
Procedimientos con aislamientos N	20/65 (30.1%)
Gram positivos:	13/23 (56.5%)
Bacilos Gram positivos	
-E. Faecalis	2/23 (8.6%)
Cocos Gram positivos:	
--S. Epidermidis	4/23 (17.4%)
--S. Aureus MS	1/23 (4.34%)
--G. Haemolysans	1/23 (4.34%)
--S. Haemoliticus	5/23 (21.7%)
Bacilos Gram negativos	9/23 (39%)
--E. Coli	1/23 (4.34%)
--S. Maltophilia	2/23 (8.7%)
--E. cloacae	1/23 (4.34%)
--P. Aureoguginosa	3/23 (13%)
--S. Marcesne	1/23 (4.34%)
--A. Baumannii	1/23 (4.34%)
Levaduras:	
--Candida Parasilopsis	1/23 (4.34%)

**Resultados:** Se realizaron 86 TASPE a 83 pacientes (67 hombres y 26 mujeres), con una edad media de 51 años. Se diagnosticaron 65 cuadros de neutropenia febril de los que 48 (73,8%) tenían asociado un cuadro de mucositis (grado III-IV en 27). La distribución por patología y la situación de la enfermedad al trasplante se presentan en la tabla 1. Otros posible focos de infección fueron: en 1 episodio (1,5%) afectación perianal, en 5 (7,7%) clínica respiratoria, en 12 (18,4%) signos de infección del catéter venoso central (CVC) y en 47 (72,3%) no se evidenció ningún

foco clínico adicional salvo la posibilidad de que estuviese en relación a la propia mucositis. Se presentó una situación de shock séptico en 7 de los cuadros de neutropenia febril (10,7%) sin que se llegase a producir ningún fallecimiento por infección. Se objetivó un aislamiento microbiológico en hemocultivos en 23 de los episodios (35,4%): 56,5% Gram positivos y 39% Gram negativos (ver tabla 2) de los cuales en 12 el hemocultivo fue positivo exclusivamente en el CVC y en los 8 restantes en CVC y punción venosa directa. Todos los pacientes recibieron profilaxis con levofloxacino, fluconazol y aciclovir, además de trimetoprim/sulfametoxazol en los casos de linfoma. El tratamiento de la neutropenia febril consistió en antibioterapia empírica según protocolo de nuestro centro fundamentado en el uso secuencial de un antibiótico antipseudomona (100%) (meropenem mayoritariamente), teicoplanina (35%) y anfotericina liposomal (3%), con variación sobre este esquema en función de la situación clínica del enfermo (combinación de los anteriores +/- amikacina). La mediana de recuperación de neutrófilos (>500/mcl) se alcanzó en el día + 11 de mediana, sin que se produjese ningún fallo de implante.

**Conclusiones:** En nuestra población hemos encontrado una mayoría de episodios de neutropenia febril sin aislamiento microbiológico que se han resuelto de forma adecuada con antibioterapia empírica. A diferencia de lo encontrado en la bibliografía sólo un 35% precisó añadir un glucopéptido. Reseñar la mayor frecuencia en nuestro grupo de pacientes de las infecciones por agentes gram positivos a diferencia de la observada en estudios recientes.

**PB-085**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA ACTIVIDAD DEL REGISTRO DE DONANTES DE MÉDULA ÓSEA EN CASTILLA LA MANCHA**

Juan García P., Torio Ruiz A., Ontañón Rodríguez J., Juncos Tobarra M.Á., García Alcalá Hernández M., Navarro Casado L.

Complejo Hospitalario Universitario De Albacete

**Introducción:** Cada año 5.000 personas son diagnosticadas de leucemia en España. Muchas necesitarán un trasplante de médula ósea para superar la enfermedad. Las posibilidades de encontrar el donante idóneo dentro de la familia son de un 30%, por eso, en el 70% de los casos es preciso recurrir a la búsqueda del donante no emparentado (DNE) que pueden obtenerse mediante la búsqueda en los registros de donantes de todo el mundo. En 1988, LA Fundación Internacional Josep Carreras, puso en marcha en España el registro de donantes voluntarios de médula ósea (REDMO). Desde 2012 el laboratorio de histocompatibilidad de nuestro hospital es, junto a Ciudad Real, centro de referencia de Castilla La Mancha, y responsable del tipaje HLA de donantes para su inclusión en el REDMO. Actualmente se acepta como DNE ideal aquel que comparte al menos los mismos alelos que el paciente en los loci HLA-A, -B, -C y -DRB1, dejándose a elección del centro trasplantador la ampliación del tipaje para buscar una compatibilidad mayor. Si existiese más de un DNE compatible se siguen unos criterios para la selección del DNE más conveniente al paciente, como edad del donante, sexo, peso y grupo ABO.

**Objetivos:** Análisis descriptivo de la actividad del registro de donantes de médula ósea en nuestro centro.

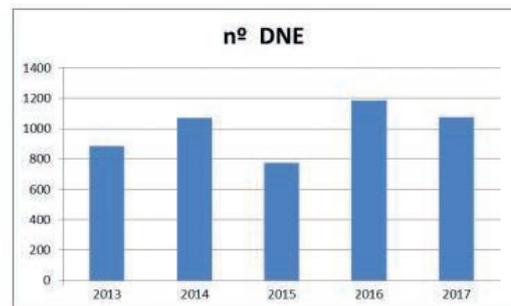


Figura 1.

**Material y Métodos:** A partir de los datos obtenidos de los registros durante los años 2013-2017, se analizó el número de DNE y tipajes HLA realizados, su procedencia y las búsquedas efectuadas. La tipificación

HLA se realizó mediante (PCR-SSO). El ADN amplificado se hibrida con sondas SSO (Oligonucleótico de secuencia específica) que garantizan la discriminación alélica.

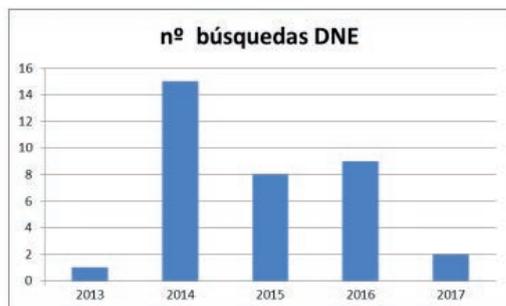


Figura 2.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1. A la vista de estos resultados podemos decir que: Que la evolución del número de DNE anuales es algo irregular pero con tendencia al incremento, de hecho es destacable el gran aumento sufrido en el 2017, ya que con sólo cuatro meses de registro prácticamente iguala el número de DNE durante todo el año 2016. Hay una inversión a partir del año 2016 donde hay un gran aumento de donantes en Guadalajara a expensas de Toledo, debido a un cambio en la distribución de muestras a los dos centros de referencia existentes en nuestra Comunidad Autónoma. El año en el más búsquedas se realizaron fue 2014.

Tabla 1.

Año	Nº DNE	Albacete	Ciudad Real	Cuenca	Guadalajara	Toledo	Otros	Nº búsqueda DNE
2013	884	443	21	97	82	221	20	1
2014	1073	591	18	114	92	240	18	15
2015	776	571	10	108	36	41	10	8
2016	1185	672	7	230	237	11	28	9
2017	1074	534	6	207	208	89	30	2
Totales	4992	2811	62	756	655	602	106	35

**Conclusiones:** Se observa un considerable crecimiento de la actividad de este banco con un aumento exponencial del número de donantes anuales, aumentado las posibilidades para los pacientes así como la esperanza de vida que ello conlleva.

#### PB-086

##### NOCARDIOSIS DISEMINADA EN PACIENTE CON EICH PULMONAR CRÓNICO

Prieto Bonilla M.R., Rodríguez Jimenez A.I., Pascual Martínez A.I., Bardan Rebollar D., Rodríguez Fernández M.J., Palomo Bravo A., Butron Vila R., Heiniger Mazo A.I.

Hospital Regional Universitario De Malaga

**Introducción:** Niño de 14 años diagnosticado de Leucemia Aguda Bilineal, trasplantado de Médula Ósea Familiar 9/10 (diferencia HLA-A). Como complicaciones desarrolló EICH Aguda grado IV cutánea e intestinal que requirió varias líneas de tratamiento y EICH crónico pulmonar tipo bronquitis obliterante con necesidad de tratamiento inmunosupresor y corticoideo de larga duración. Como profilaxis infecciosa se administraba Aciclovir, TMP-SMX y Voriconazol.

**Caso Clínico:** Ingresa por síndrome febril y exacerbación de la clínica respiratoria de base, sin mejoría con antibioterapia oral. Se inicia tratamiento antibiótico empírico endovenoso (cefepime, teicoplanina, azitromicina y voriconazol) y realizamos TAC de tórax donde se observan múltiples nódulos en ambos campos pulmonares, algunos cavitados y con halo periférico (hemorragia perilesional). *Figura 1* En los cultivos de esputos seriados informan del crecimiento de bacilo grampositivo ramificado aerobio compatible con *Nocardia*, por lo que iniciamos tratamiento con Cotrimoxazol. Se realiza estudio de extensión que resulta normal. A pesar del tratamiento específico, el niño sufre un empeoramiento respiratorio y la aparición de lesiones cutáneas y articulares compatibles con diseminación hematogena (nódulos subcutáneos y artritis-miositis en codo izquierdo). *Figura 2*. Ante la progresión clínica,

iniciamos tratamiento con Meropenem, Linezolid y Amikacina, asociándolo al Cotrimoxazol. Tras varias semanas presenta mejoría progresiva, por lo que se decide alta hospitalaria con tratamiento oral (Linezolid y Cotrimoxazol) del que ha completado un año, con resolución completa del cuadro infeccioso.

**Conclusiones:** La nocardiosis es una infección bacteriana infrecuente y con alta mortalidad, asociada con estados de inmunodeficiencia grave y patología pulmonar de base. La forma clínica común es la pulmonar, aunque es frecuente la diseminación hematogena en piel y sistema nervioso central. El tratamiento de elección son sulfonamidas, siendo el imipenem mas amikacina de elección en formas graves. La duración del tratamiento recomendada es un año y en inmunodeprimidos crónicos puede plantearse de por vida.

#### PB-087

##### INFECCIONES EN TPH ALOGÉNICO DE DONANTE ALTERNATIVO: HAPLOIDÉNTICO VS DONANTE NO EMPARENTADO

García García I., Michael Fernández B., Martínez Geijo C., Velázquez Kennedy K., Page Herraiz I., Martín Moro F., Marquet Palomares J., Herrera Puente P., López Jimenez J.

Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** Las infecciones constituyen la principal causa de mortalidad en pacientes sometidos a trasplante alogénico (alo-TPH). Con mayor frecuencia se realizan TPH de donantes alternativos al HLA idéntico: Donante no emparentado (DNE) y haploidéntico (haploTPH). Asimismo, el uso de nuevos regímenes de inmunosupresión condiciona alteraciones en el estado inmunológico de los pacientes. Una de las principales causas de infección son las bacterias, siendo sus manifestaciones y etiologías diversas.

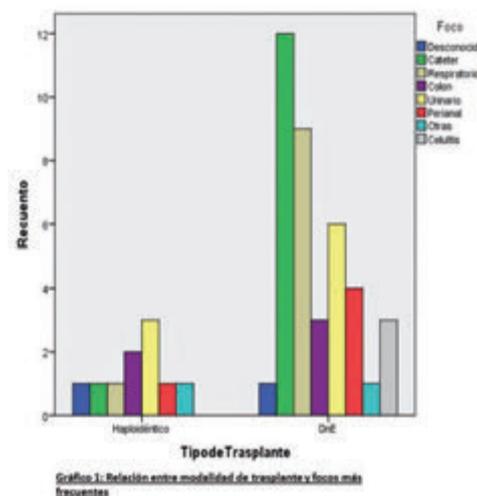


Figura 1.

**Métodos:** Se han comparado las infecciones bacterianas desarrolladas en las modalidades haploTPH y DNE, analizando los factores de riesgo implicados. Se seleccionaron alo-TPH de DNE (n=21) y haploTPH (n=12) realizados desde Enero de 2015 hasta Diciembre de 2016, con una mediana de seguimiento de 20 meses. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1. El 17% de los haploTPH y el 48% de alo-TPH DNE recibieron acondicionamiento mieloablativo. La profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR), para el TPH de DNE, se basó en ciclosporina y metotrexato con/sin globulina antitumoral (ATG) o ciclosporina y micofenolato con/sin ATG. Los pacientes con haploTPH recibieron como profilaxis de la EICR esquemas basados en ciclofosfámid postTPH. Calculamos prevalencias y asociaciones entre infecciones y factores de riesgo utilizando el test exacto de Fisher. La supervivencia global (SG) fue estimada utilizando el método de Kaplan-Meier. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v22.

**Resultados:** No se apreciaron diferencias significativas entre el tipo de trasplante y SG. La media del número de infecciones bacterianas por paciente fue similar, 1.5 ( $\pm 1.5$ ) en DNE y 0.8 ( $\pm 1.2$ ) en haploidéntico. Tam-

poco hubo diferencias significativas entre las resistencias de los microorganismos documentados. Respecto a los acondicionamientos, la media de número de infecciones en regímenes mieloablativos fue de 0.9 (±0.3) y en RIC 1.6 (±0.3). El periodo postrasplante con más infecciones en haploTPH fue el periodo preinjerto (<30 días), (prevalencia 60%), asociándose con neutropenia en dicho periodo. En el DNE se dieron en un periodo más tardío (>100 días) (prevalencia 54%). En ambos tipos de aloTPH fueron más frecuentes los Gram positivos (G+) con una prevalencia del 56% en haploTPH y 54% en DNE. La prevalencia de G+ fue mayor en el periodo preinjerto (prevalencia 75%). El foco más frecuente para G+ fue el catéter venoso central (CVC) (prevalencia 44%), siendo estadísticamente significativa (p=0.028). El foco de infección más prevalente en haploTPH fue el urinario y en DNE el CVC con prevalencias respectivamente del 30% y 31%. Los pacientes con neutropenia severa (<500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) en el momento de la infección tuvieron mayor prevalencia (24%) de exitus, frente a pacientes con neutrófilos >500/mm<sup>3</sup> (3.8%), siendo esta relación estadísticamente significativa (p=0.041).

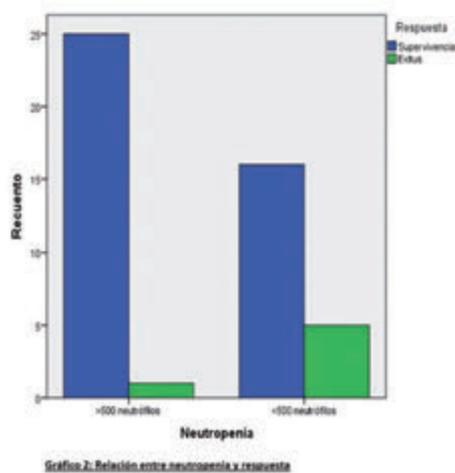


Figura 2.

Tabla 1.

	Haploidéntico	DNE
<b>Nº pacientes</b>	12	21
<b>Media edad</b>	54	46,7
<b>Ratio H:M</b>	0,5:1	1:0,6
<b>Acondicionamiento</b>	-Mieloablativo 17% - RIC 83%	- Mieloablativo 48% - RIC 52%
<b>Profilaxis EICR</b>	Regimenes basados en ciclofosfamida	- Mieloablativos: Cp + MTX ± ATG - RIC: Cp + MM ± ATG
<b>Diagnósticos</b>	LMA 42% LNH 25% SMD 17% LLA 8% LH 8%	LMA 43% SMD 14% LNH 10% MielomaM 10% HPN 10% LH 5% LMC 5%

**Tabla 1. Características de los pacientes.**  
RIC: Regimenes de intensidad reducida. Cp: Ciclosporina, MTX: Metotrexato, ATG: Globulina antimitocítica. LMA: Leucemia mieloide aguda, LLA: Leucemia linfoblástica aguda, LNH: Linfoma no Hodgkin, LH: Linfoma Hodgkin, SMD: Síndrome mielodisplásico, MielomaM: Mieloma múltiple, HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna, LMC: Leucemia mieloide crónica.

**Conclusiones:** La incidencia de infecciones bacterianas fue similar en ambas modalidades de TPH. La incidencia de infecciones fue mayor durante el periodo preinjerto en haploTPH, siendo más tardías en DNE. Los G+ fueron los más frecuentes en ambas modalidades de trasplante, predominando en periodo preinjerto y asociados a CVC. La neutropenia en el momento de la infección se asocia a mal pronóstico.

## Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

PB-088

### SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA SECUNDARIO A ENFERMEDAD DE STILL: A PROPÓSITO DE UN CASO

López García A., Tomero Romero F., Font Urgelles J., Trelles Martínez R., Bolaños Calderón E., Morado Quiñoa I., Benavente C., Calvo Porqueras B., Núñez Orantos M.J., Cabello Clotet N., Martínez Martínez R.

Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** La linfohistiocitosis se caracteriza por la proliferación agresiva de los macrófagos e histiocitos que fagocitan otras células. Se diferencian la forma primaria, definida por mutaciones genéticas, y la secundaria desencadenada por infecciones, síndromes linfoproliferativos (SLP), otras neoplasias o fármacos que puede presentar mutaciones o no. Dentro de las secundarias se distingue el síndrome de activación macrofágica (SAM) como la variante de origen autoinmune. Se trata de una complicación posible en cualquier enfermedad sistémica de origen autoinmune destacando la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad de Still (ES). El SAM se define como un proceso agudo y grave de insuficiencia hepática, coagulopatía de consumo y encefalopatía, asociado a la presencia inconstante en médula ósea de macrófagos activados con signos de hemofagocitosis. La ES del adulto es una enfermedad inflamatoria, idiopática y sistémica con tendencia a las recidivas y a la cronicidad. Se caracteriza por fiebre alta en picos acompañada de leucocitosis, hiperferritinemia, artralgias o artritis, erupción maculopapular asalmónada evanescente, odinofagia intensa, dolor abdominal, adenopatías, hepatoesplenomegalia, pleuropericarditis, y estudio de autoanticuerpos negativo, siendo su diagnóstico de exclusión.

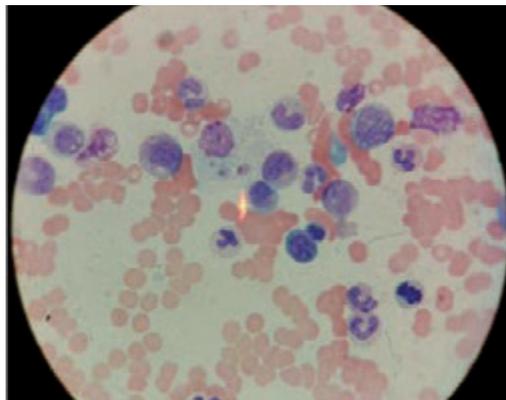


Figura 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la linfohistiocitosis hemofagocítica (diagnóstico 5 de 8 criterios).

Tabla 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA. (DIAGNÓSTICO 5 DE 8 CRITERIOS)	
<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>	
-	Fiebre (> 7 días > 38,5°C)
-	Esplenomegalia (> 3 cm)
<b>CRITERIOS DE LABORATORIO</b>	
-	Bicitopenia (Hemoglobina 9 g/L, Plaquetas < 100.000 $\mu$ L, Neutrófilos < 1.500 $\mu$ L)
-	Hipertiglicidemia (> 3 mmol/L en ayunas) y/o hipofibrinogemia (< 1.5 g/L)
-	Ferritina > 1.500 $\mu$ g/L
-	Actividad NK disminuida o ausente
-	CD25 soluble > 2.400 IU/ml
<b>CRITERIOS HISTOLÓGICOS</b>	
-	Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático

**Métodos:** Describimos el caso de un varón de 22 años que ingresa en la Unidad Coronaria por miopericarditis y fiebre elevada. Desde hacía un año presenta episodios recurrentes de fiebre de hasta 40°C, odinofagia y exantema urticariforme tratado con antiinflamatorios y antihistamínicos. En la bioquímica destaca elevación de los reactantes de fase aguda con hiperferritinemia y elevación progresiva de transaminasas

con datos de insuficiencia hepática. Los anticuerpos antinucleares (ANA), el factor reumatoide (FR) y las serologías víricas resultan negativos. Se realizó PET-TC con presencia de adenopatías supra e infradiaphragmáticas y esplenomegalia de 13cm. Se completa estudio con aspirado, biopsia y cultivo de médula ósea para descartar SLP como primera opción.

**Resultados:** El aspirado y biopsia medular muestra una médula reactiva, con aumento de la celularidad y fenómenos de hemofagocitosis (Figura 1), sin apreciarse infiltración por SLP. El cultivo medular es negativo para bacterias y micobacterias. Se diagnóstica de ES habiendo sido descartadas otras patologías.

**Conclusiones:** La linfohistiocitosis es una entidad clínica infrecuente que requiere de criterios clínicos, de laboratorio e histológicos para su diagnóstico (Tabla 1). Los fenómenos de hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios es un hallazgo inconstante que no resulta por sí solo diagnóstico y que puede observarse en otras situaciones, lo que hace de esta patología un reto diagnóstico. En nuestro caso se cumplen 6 de los 8 criterios. El paciente evolucionó favorablemente con tratamiento inmunosupresor. Actualmente se encuentra asintomático, en tratamiento con Ciclosporina A, antiIL1 y prednisona.

**PB-089**

**DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS SOSPECHA DE SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO CATASTRÓFICO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Bosch A., Romero L., Monter A., Llobet D., Vallvé C., Cuartero M., Ovejero M., Vilalta N., Fontcuberta J.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de patologías de afectación multisistémica desencadenadas por un daño endotelial el cual desencadena eventos isquémicos y trombóticos. Se conocen varias causas desencadenantes. Los diversos tipos son similares histopatológicamente y, analíticamente, comparten los hallazgos de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (AHM) (presencia de esquistocitos) y altos niveles de LDH.

Tabla 1.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)	Síndrome hemolítico-urémico (SHU) tónico	SHU atípico o medido por complemento	Síndrome antifosfolipídico catastrófico (SAFC)
ADAMTS 13 de 113% e inhibidor negativo. Descarta PTT	Toxina Shiga negativa (verotoxina 1 y 2 también negativas)	Complemento: No ↓ C3 y C4.	Anticoagulante lipico: Russell +, resto AAF negativos

**Caso Clínico:** Mujer de 58 años. **Antecedentes personales:** Síndrome de Raynaud, nunca estudiado. Sin medicación habitual. **Motivo de ingreso:** Durante las 48h previas al ingreso cuadro de diarreas, vómitos e hiperalgiesia en extremidades superiores e inferiores. En el momento del ingreso, situación de fallo multiorgánico. **Exploración:** Signos de inestabilidad hemodinámica y de mala perfusión periférica, cianosis y necrosis acra, y trabajo respiratorio. **Análítica:** Bioquímica: Acidosis metabólica (pH: 7.19, HCO<sub>3</sub>: 8, lactato: 8), hipocalcemia, insuficiencia renal y hepática graves y agudas, LDH: 1598 U/L; Hemograma: Hb: 95g/L (1-2% de esquistocitos); plaquetas: 25x10<sup>9</sup>/L, Leucocitos: 18x10<sup>9</sup>/L. Test de Coombs negativo; Hemostasia: Tiempo de protrombina (TP):2.2 RATIO y tiempo de tromboplastina activada (TTPa): 2 RATIO. Se inició tratamiento de soporte con sueroterapia y antibioticoterapia de amplio espectro. Dado el rápido deterioro clínico y analítico precisó intubación orotraqueal y hemodiálisis. El angioTAC urgente descartó patología vascular de gran tamaño. La biopsia cutánea informó de signos de microtrombosis compatibles con SAF vs depósito por crioglobulinas. La determinación de crioglobulinas en suero fue negativa. Durante el proceso se monitorizaron los niveles de proteína C dado su valor pronóstico (Coamatic PC Chromagenic). Por la presencia de esquistocitos y el fallo multiorgánico, se orientó el caso como una MAT. Diagnóstico diferencial resumido en la tabla 1. **Orientación diagnóstica:** Se orientó el cuadro como un SAFC dada la presencia de criterios diagnósticos de consenso de SAFC: afectación de >3 órganos, desarrollo en <1 semana y confirmación anatomopatológica. **Tratamiento:** Corticoides a dosis de 1g + anticoagu-

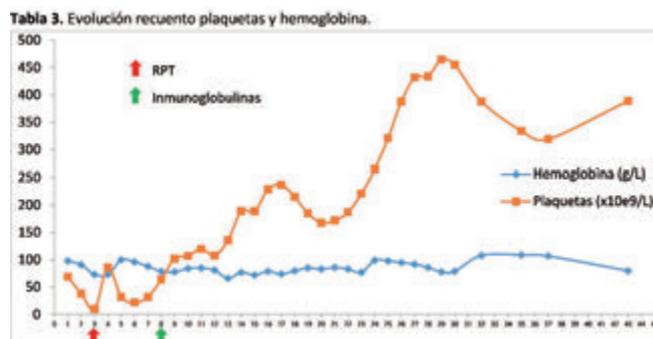
lación con heparina sódica + recambios plasmáticos (RPT) diarios. **Evolución:** Tras el cuarto recambio y ante la persistencia de la AHM, se inició tratamiento con Inmunoglobulinas. Se estudió la posibilidad de administrar Rituximab en caso de empeoramiento clínico. Tras 9 sesiones de RPT se procedió con el weaning respiratorio y no precisó de más sesiones de hemodiálisis. En las tablas 2 y 3 se documenta la evolución de la determinación de AAF, recuento de plaquetas y hemoglobina durante el ingreso e inicio tratamiento. Se realizó amputación transtibial de EID y transmetatarsiana de EII. Resta en espera de reconstrucción de nariz.

Tabla 2.

Tabla 2. Evolución de los AAF

	DIA +2	DIA +8	DIA +15	DIA +21	DIA +29
L. A. Silica	Negativo (0,66)	Negativo (0,65)	-	-	-
TEST DE RUSSELL	Positivo (1,42)	Negativo	-	-	-
IgG anti CARDIOLIPINA	2,58	2,99	3,06	3,06	2,76
IgM anti CARDIOLIPINA	1,78	2,7	1,85	1,55	1,87
IgG anti FOSFATIDILSERINA	3,15	3,52	3,53	-	-
IgM anti FOSFATIDILSERINA	2,93	3,59	2,96	-	-
IgG anti B2GPI	2,5	2,96	2,65	2,65	2,57
IgM anti B2GPI	0,21	4,51	0,33	0,18	0,17

Tabla 3.



**Conclusiones:** El SAFC es una entidad muy infrecuente (< del 1% de los pacientes diagnosticados de SAF) y con una elevada tasa de mortalidad. El diagnóstico es difícil por la falta de experiencia y por qué, en fase aguda, el título de AAF puede ser negativo por un fenómeno de hiperconsumo. Ante la sospecha diagnóstica, debe iniciarse un tratamiento precoz, agresivo y dirigido para evitar la progresión del fallo multiorgánico. Es necesario el registro de estos pacientes para ampliar el conocimiento y promocionar el estudio de nuevas terapias dirigidas.

**PB-090**

**ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL EMPLEO DE ANALOGOS DEL RECEPTOR DE TROMBOYETINA EN EL AREA II DEL SERVICIO MURCIANO DE SALUD**

Martinez Frances A.<sup>1</sup>, Martinez Garcia A.B.<sup>1</sup>, Romera Martinez M.<sup>1</sup>, Gutierrez Meca Maestre D.P.<sup>1</sup>, Martinez Penella M.<sup>2</sup>, Iturbe Hernandez T.<sup>1</sup>, Ibañez Garcia J.<sup>1</sup>, Español Morales J.I.<sup>1</sup>, Lopez Tornero R.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sº Hematología Hu Sª Lucía. Cartagena, <sup>2</sup>Sº Farmacia Hu Sª Lucía. Cartagena, <sup>3</sup>Sº Salud Laboral Hu Sª Lucía. Cartagena

**Introducción:** El uso de los análogos del receptor de trombopoyetina (romiplostim y eltrompogag) en el manejo de la trombopenia autoinmune, ha supuesto un gran avance para el tratamiento de los pacientes con trombopenia autoinmune recaída tras esteroides. Su empleo tanto en pacientes esplenectomizados, como en los que dicha intervención contraindicada, no está exento de riesgo de trombosis.

**Objetivos:** Analizar la eficacia y seguridad en condiciones reales de uso de los análogos del receptor de trombopoyetina (ARTs), en pacientes tratados con dichos fármacos en nuestro hospital.

**Métodos:** Se seleccionaron los pacientes que habían sido tratados con romiplostim y/o eltrompogag, entre los años 2011 y 2017, a partir de los registros de dispensación de fármacos del Sº de Farmacia. Se reco-

gieron en la historia clínica electrónica los datos demográficos, clínicos y de laboratorio, para valorar toxicidad y respuesta. Los datos se analizaron por métodos de estadística descriptiva

**Resultados:** Treinta y dos pacientes recibieron tratamientos con ARTs. Recibieron eltrombopag 18 (56%), romiplostim 9 (28%), y los restantes 5 (16%) con ambos fármacos de forma secuencial. La mediana de edad de la serie completa era de 65 (27-84) años, 69 (29-84) en el caso de romiplostim y 59 (27-84) con eltrombopag. De entre los pacientes que recibieron eltrombopag un 70% eran mujeres y con romiplostim un 60%. Un total de diez pacientes recibieron romiplostim dentro de indicación (7 no candidatas a esplenectomía y 3 previo a dicha cirugía), mientras que los usos en ficha técnica con eltrombopag fueron en 17 pacientes (13 no esplenectomizables, 1 recaído tras la intervención y tres antes de la misma). Cinco pacientes recibieron ARTs fuera de indicación, tres por aplasia postquimioterapia, una en trombopenia central hereditaria, y otro en aplasia medular, no alcanzando respuesta en ningún caso. De entre los pacientes con trombopenia autoinmune, todos habían recibido previamente esteroides: 16 (59%) de forma única, 10 (37%) junto con inmunoglobulinas o rituximab y 1 (4%) tras tratamiento con esteroides y esplenectomía. En seis pacientes se emplearon los ARTs como terapia puente previa a la esplenectomía: tres tras eltrombopag con remisión mantenida posterior, dos tras romiplostim, también con respuesta y el otro con terapia secuencial con ambos ARTs, con recaída tras la intervención. Tres (23%) de los pacientes tratados con romiplostim mantienen remisión sin tratamiento, siendo en el caso de eltrombopag 7 (37%). Con respecto a la toxicidad, doce (92%) pacientes tratados con romiplostim no tuvieron efectos adversos, mientras que con eltrombopag fueron 13 (68%), presentando tras este último tratamiento 4 pacientes fenómenos trombóticos.

**Conclusiones:** En nuestra serie los usos dentro de indicación consiguen una alta tasa de respuestas, con más de una cuarta parte de respuestas sin tratamiento. La mediana de edad de los pacientes tratados con eltrombopag es diez años inferior a la de los tratados con romiplostim, por la facilidad de administración en población activa. El empleo de eltrombopag, en nuestra serie, se ha asociado a una tasa de trombosis secundaria no desdeñable. Los usos fuera de indicación han de continuar siendo explorados con ensayos clínicos.

## Linfomas

### PB-091

#### EXPRESIÓN SUBCUTÁNEA DEL SÍNDROME DE RICHTER. A PROPÓSITO DE UN CASO

González Salinas A.M., Moreno Paredes Nahir D., Daorta Melisa A., Lopez García A., Trelles Martínez R., Peña Cortijo A., Polo Zarzuela M., Benavente Cuesta Celina M., Alvarez Carmona A.M., Martínez Martínez Rafael B.

Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** El Síndrome de Richter (SR) se define como la transformación a Linfoma No Hodgkin (LNH) de alto grado en pacientes con diagnóstico previo de Leucemia Linfática Crónica (LLC)/LNH linfocítico. Dicha transformación ocurre en torno al 3% de los casos y suele desarrollarse en los ganglios linfáticos siendo rara su localización extranodal. La afectación subcutánea por SR es una entidad muy poco frecuente, siendo pocos los casos reportados en la literatura.

**Métodos:** Presentamos el caso de una mujer de 76 años con diagnóstico previo de LLC de 8 años de evolución que se encontraba en primera línea de tratamiento con Bendamustina-Rituximab, que presentó nódulos subcutáneos de rápida aparición diseminados principalmente en tórax y cuello con infiltración subcutánea a nivel de mama izquierda. A la exploración se objetivaba adenopatía axilar izquierda, presente previamente.



Figura 1.



Figura 2.

**Resultados:** Se realizó biopsia de uno de los nódulos subcutáneos, con diagnóstico anatomopatológico compatible con LNH B Difuso de Células Grandes, con inmunohistoquímica positiva para CD20, bcl-2, débilmente para CD43 con un Ki67 del 95%. Así mismo se realizó aspirado y biopsia de médula ósea, sin objetivarse infiltración por síndrome linfoproliferativo. El estudio por biología molecular fue negativo. Se tomó muestra mediante BAG de adenopatía axilar izquierda con resultado negativo para malignidad. En estudio de extensión mediante PET-TC se demostró captación de FDG con intensa actividad metabólica, sugerente de infiltración de tejido cutáneo y subcutáneo de glándula mamaria izquierda, músculos pectorales y glúteos. Como hallazgo cabe destacar, que en el estudio de la muestra de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) pre-

sentaba un conteaje en cámara 2 células/ $\mu\text{L}$ , objetivándose por citometría de flujo (CMF) un 21.64% de Linfocitos B con positividad para CD19, CD5 y negatividad para CD20 y CD10, kappa negativa, lambda positiva, siendo compatible con infiltración por LLC. El estudio en sangre periférica descartó posible contaminación, no detectándose monoclonalidad, con hemograma con Leucocitos  $1300 \times 10^3/\mu\text{L}$  (N 46%, L 39%, M 8%), Hb 8,8g/dL, Plaquetas  $133000/\mu\text{L}$ . Actualmente en tratamiento con CHOP-Rituximab.

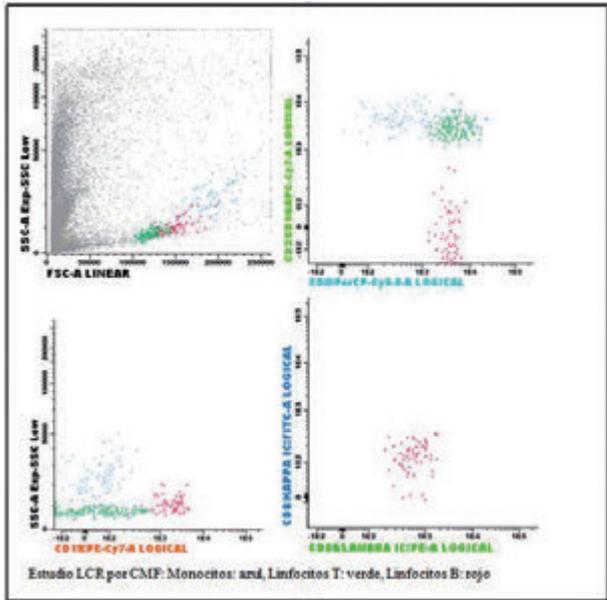


Figura 3.

**Conclusiones:** La expresión subcutánea del SR es poco frecuente, no obstante es una entidad a tener en cuenta en pacientes con diagnóstico previo de LLC. Existen pocos datos sobre la evolución y respuesta al tratamiento, no obstante la información de la que disponemos hasta el momento es que aquellos casos diagnosticados precozmente suelen responder mejor al tratamiento y en general tienen mejor pronóstico.

#### PB-092

##### A PROPÓSITO DE UN CASO: LINFOMA PRIMARIO ÓSEO FOLICULAR Y MULTIFOCAL

Campoy D., Ene G., Jaramillo A., Artaza G., Pero A., Velasquez C., Olivera P., Pujol M., Subira M., Salinas R.

Banc De Sang I Teixits

**Introducción:** El linfoma óseo primario es una peculiar forma de presentación extranodal. Según la WHO (World Health Organization) del 2013 se trata de una neoplasia linfoide maligna que se extiende a nivel óseo, sin infiltración nodal ni otras lesiones extranodales. Representa el 7% de los tumores óseos malignos, el 5% de los linfomas extranodales y <1% de los linfomas no Hodgkin. El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el tipo histológico más común (80%), si bien sus características moleculares no han sido estudiadas. La infiltración ósea en la mayoría de casos es unifocal, siendo los huesos largos la localización más frecuente. En casos multifocales, la más frecuente es la columna vertebral. Las lesiones óseas son generalmente líticas. En los casos publicados no hay establecidos factores pronósticos, aunque la edad avanzada, lesiones multifocales, estadio IV, extensión a partes blandas e IPI de alto riesgo confieren mal pronóstico. La quimioterapia y radioterapia, solas o en combinación, suele ser el tratamiento de elección, aunque la mayoría de casos analizados son LBDCG. A continuación presentamos un caso de linfoma primario óseo folicular y multifocal.

**Caso clínico:** Mujer de 56 años sin antecedentes destacables, derivada por tumoración maxilar izquierda, sin síntomas asociados. Se realizó PET-TAC que mostró lesiones hipercaptantes en hueso sacro-ilíaco, hemitórax D5, escápula y diáfisis femoral, así como una extensa lesión mandibular (SUV máx. 8,7). Se realizó biopsia mandibular, compatible con linfoma B folicular con patrón nodular y difuso, grado 2, con índice

proliferativo Ki67 del 50%. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad de CD20, CD79a, Bcl-2, Bcl-6, CD10, CD43 y MUM-1. La biopsia de médula ósea descartó infiltración por linfoma y el estudio analítico mostró hemograma, bioquímica, serologías víricas, LDH y beta2microglobulina sin alteraciones. Se catalogó de linfoma primario óseo folicular estadio IV-AE. Se comentó en comité de linfomas y se inició tratamiento con inmunoterapia (R-CHOP). La paciente ha finalizado el 4º ciclo, con buena tolerancia clínica, aunque ha requerido tratamiento con factores estimulantes de granulocitos por neutropenia. Actualmente está pendiente PET-TAC *interim*, pero la tumoración mandibular ha desaparecido.

**Resultados:** El linfoma primario óseo folicular y multifocal es una entidad rara con muy pocos casos reportados en la literatura y sin consenso terapéutico. Varios estudios excluyeron pacientes con afectación ósea múltiple, considerándolos como linfoma primario óseo estadio IV o linfoma sistémico con afectación ósea, asociándoles un peor pronóstico. Las opciones terapéuticas en los tipos histológicos de alto riesgo con afectación multifocal se basan en la quimioterapia y radioterapia, con varias series que reportan mejores resultados con la combinación de ambas. Nosotros optamos por R-CHOP, asumiendo que la multifocalidad le confiere mal pronóstico pese a ser un linfoma histológicamente de bajo grado.

**Conclusiones:** Debido a la escasa incidencia de esta entidad son necesarios más estudios para poder establecer un nivel de evidencia aceptable que apoye decisiones pronósticas y terapéuticas. Sería útil realizar una base de datos común de este tipo de linfomas para poder establecer marcadores pronósticos y consensuar algoritmos terapéuticos según sus características histológicas y moleculares.

#### Bibliografía

1. H Wu *et al*. Prognostic significance of soft tissue extension, international prognostic index, and multifocality in primary bone lymphoma: a single institutional experience. *Br J Haematol*. 2014; 166:60-68.
2. L Cai *et al* Early-stage primary bone lymphoma: a retrospective, multicenter Rare Cancer Network (RCN) Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 1;83(1):284-291.
3. U Gianelli *et al* Lymphomas of the bone: a pathological and clinical study of 54 cases. *International Journal of Surgical Pathology*, 10, 257-266.
4. Wu *et al* Clinical characteristics and prognostic factors of bone lymphomas: focus on the clinical significance of multifocal bone involvement by primary bone large B-cell lymphomas, *BMC Cancer* 2014, 14:900.

#### PB-093

##### LINFOMA DE HODGKIN DURANTE EL EMBARAZO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Rodrigo Alvarez E.<sup>1</sup>, Bengochea M.<sup>2</sup>, Marí P.<sup>3</sup>, Mendez G.D.<sup>4</sup>, Serrano A.<sup>2</sup>, Varea S.<sup>2</sup>, L Lorente L.<sup>2</sup>, Perez Oteiza J.J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>HM-Montepíncipe, <sup>2</sup>HM-Sanchinarro, <sup>3</sup>HM-Torrelodones, <sup>4</sup>HM-Puerta del Sur

**Introducción:** El manejo de un Linfoma de Hodgkin (LH) diagnosticado en una mujer embarazada, supone un reto complejo. Sólo un 3% de todos los LH se diagnostican durante la gestación, y el planteamiento en cuanto al estudio de extensión o las distintas aproximaciones terapéuticas requieren tener en cuenta diversos aspectos tales como factores fetales, factores y deseos maternos, estadio y agresividad de la enfermedad, presencia de síntomas y edad gestacional en el momento del diagnóstico.

**Descripción del caso:** Se trata de una paciente de 40 años, gestante de 20 semanas, que ingresa por fiebre de origen desconocido de 20 días de evolución, con tos y disnea, sin respuesta a tratamiento ATB habitual, serologías negativas y estudio ginecológico sin alteraciones. Se realiza un TAC torácico de baja radiación con protección fetal, donde se evidencian adenopatías mediastínicas. La biopsia de una adenopatía paratraqueal confirmó el diagnóstico de LH clásico celularidad mixta. Realizamos estudio de extensión con eco cervical, eco abdominal, RMN abdominopélvis y biopsia de médula ósea, constatándose finalmente el dx definitivo de, LH clásico celularidad mixta, estadio IVB (afectación esplénica, hepática y medular) con 3 factores de mal pronóstico (Hb <10g/dl, linfopenia y albúmina <4g/dl). Analíticamente además presento aumento progresivo de la cifra de bilirrubina, compatible con ictericia febril colestásica, confirmada mediante las pruebas de imagen. Considerando el rápido deterioro de la paciente con persistencia de fiebre, aumento de la bilirrubina hasta 9,32mg/dl, el estadio avanzado de la enfermedad y la edad gestacional y, tras consensuar el caso con la pa-

ciente y con Ginecología, decidimos iniciar tratamiento QT según esquema ABVD a dosis estándar. La paciente recibió 3 ciclos de ABVD, presentando como complicaciones, Muguet oral, ITU y neutropenia, por lo que precisó tratamiento concomitante con ondansetron (considerado categoría B por la FDA en el embarazo), 2 dosis de G-CSF (categoría C), amoxicilina (categoría A) y fluconazol (categoría B). Paralelamente se realizaron controles semanales ecográficos, incluyendo eco-doppler de arteria cerebral media. En la semana 32, se observaron datos de posible anemia fetal por lo que se realizó cesárea, resultando nacimiento de RN vivo, de sexo femenino, APGAR 5, sin bajo peso y sin anomalías morfológicas. Analíticamente no presentaba anemia ni trombocitopenia ni neutropenia ni alteraciones bioquímicas. Tras el parto se realizó PET-RMN para evaluar la respuesta al tratamiento, encontrándose en remisión completa metabólica. 15 días tras el parto se reanudó el tratamiento con AVBD, del que ha completado hasta la fecha 5 ciclos. La bebé sigue controles habituales por pediatría, sin incidencias.

**Conclusiones:** El tratamiento del LH durante diagnosticado durante el embarazo supone un reto complejo. Las decisiones terapéuticas deben tomarse consensuadamente con la gestante. Nuestro caso demuestra que es posible realizar un tratamiento adecuado en un caso de LH de mal pronóstico durante el 2º trimestre del embarazo, empleando quimioterapia a dosis plenas, así como fármacos de soporte habitual, siendo necesario un enfoque multidisciplinar de Hematología, Ginecología y Obstetricia.

**PB-094**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS EN SUPERVIVENCIA DE LOS LDCGB EN FUNCIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS Y SUBTIPOS, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA**

Gálvez Carvajal L., Moreno I., Vicioso L., Ramos I., Robles M., Domínguez M.E., Baena J., Ruíz S., Alba E., Quero C.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria

**Introducción:** El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el subtipo más frecuente de linfoma no hodgkiniano (30-40%). El índice pronóstico internacional (IPI) continua siendo la herramienta clínica pronóstica más importante, pero además existen factores biológicos pronósticos y predictivos de respuesta, como la subclasificación molecular en origen centro germinal (CGB) y de célula B activada (CBA).

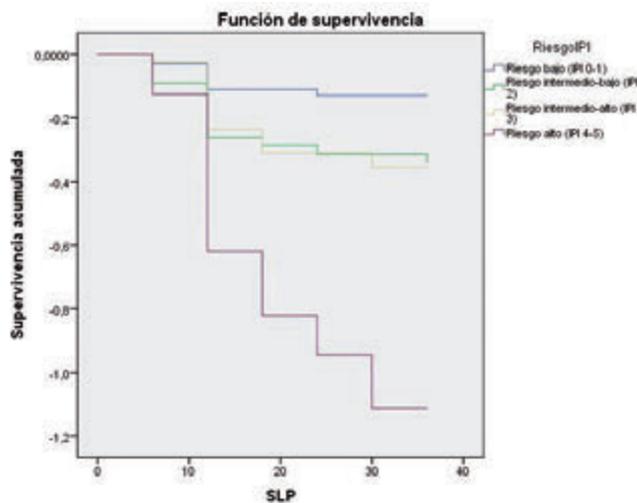


Figura 1.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo de 194 pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga desde 1999 hasta 2016 inclusive. El objetivo principal fue analizar la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función del índice pronóstico internacional y en función de los subgrupos CGB y no-CGB (clasificados por inmunohistoquímica (IHQ), según el algoritmo de Hans).

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran varones (54%), con una mediana de edad de 61 años. La mediana de seguimiento fue de 49

meses. La mediana de SG fue de 185 meses (122-247). La mayoría de los pacientes presentaron un IPI de riesgo bajo/intermedio (35% IPI riesgo bajo; 30% IPI riesgo intermedio-bajo; 21% IPI riesgo intermedio-alto; 14% IPI riesgo alto). Las diferencias en SLP y SG fue significativa en función del IPI (p=0.000), con una SLP a 3 años del 74% para los bajo riesgo, 60% para los intermedio-bajo riesgo, 70% para los intermedio-alto riesgo y 22% para los alto riesgo (figura 1). También se obtuvieron diferencias significativas en SG en función del IPI (riesgo bajo: mediana no alcanzada; riesgo intermedio-bajo: 144 meses; riesgo intermedio-alto: 185 meses; riesgo alto: 27 meses), p=0.000. Fue posible clasificar a 141 pacientes en función de la clasificación IHQ en CGB (n=79) y no-CGB (n=62). No se obtuvieron diferencias significativas en la SLP en función de la clasificación IHQ según el algoritmo de Hans, aunque sí tendencia a favorecer al subtipo CGB (mediana 160 vs 69 meses (IC95%, 59-260), p=0.11) (figura 2), con una SLP a 2 años de 58% vs 47%. Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en SG, aunque sí tendencia a favorecer al subtipo CGB (SG a 2 años: 57% vs 52%).

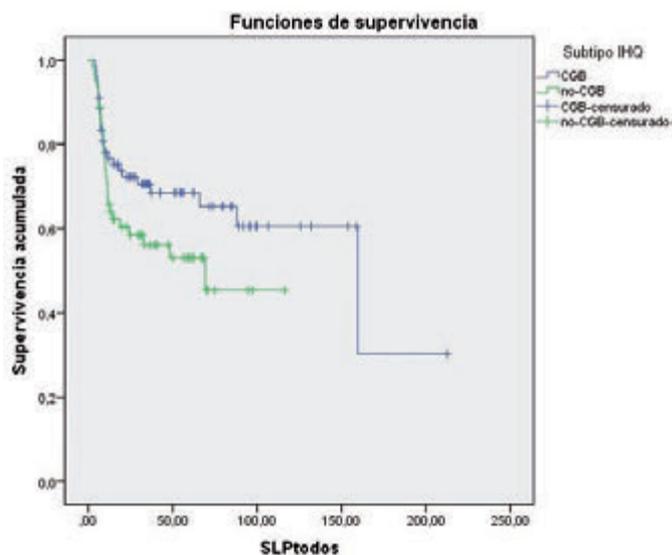


Figura 2.

**Conclusiones:** Los resultados apoyan el índice pronóstico internacional como herramienta pronóstica clínica útil para predecir el riesgo de los pacientes con LDCGB. La subclasificación según el algoritmo IHQ de Hans en CGB/no-CGB aún no está validado como factor pronóstico (a diferencia de la subclasificación molecular), aunque es factible y con la adecuada revisión centralizada de los datos podría usarse como marcador pronóstico en estos pacientes.

**PB-095**

**HALLAZGO DE CÉLULAS B EN LÍQUIDO PLEURAL RECIDIVA DE LINFOMA DE BURKITT**

Mora Lucas C., García Alcalá Hernández M., Serrano Martínez A., García Fernández F.J., Da Silva Cabañero B., Juan García P., Juncos Tobarra M.Á.

Hospital General Universitario De Albacete

**Introducción:** El linfoma de Burkitt, un tipo de linfoma no Hodgkin agresivo de células B, puede presentarse bajo tres formas clínicas distintas: endémica, esporádica y asociada a inmunodeficiencia. Es una neoplasia poco habitual, que afecta especialmente a pacientes jóvenes suponiendo el 1-5% del total de linfomas. Se ha descrito que en un 3% en formas endémicas y un 19% en esporádicas, se presentó por medio de derrame pleural. Morfológicamente caracterizado por proliferación de blastos monomórficos, tamaño mediano, cromatina laxa, varios nucleolos, y citoplasma intensamente basófilo con abundantes vacuolas. Suelen observarse imágenes mitóticas. Inmunológicamente presenta células B (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+); SíM+, CD10+, CD5- y CD23-. Genéticamente, suelen detectarse traslocaciones del gen c-myc localizado en cromosoma 8 (t(8;14), t(8;2), t(8;22)), que produce desregulación

y sobreexpresión del gen, responsable de la proliferación continuada y descontrolada. Clínicamente se caracteriza por masas ganglionares de crecimiento rápido y síndrome constitucional, con frecuente infiltración extraganglionar como MO y SNC. El tratamiento tiende a producir síndrome de lisis tumoral por alta carga tumoral al inicio.

**Métodos:** Se revisó un caso clínico con intención de ampliar el conocimiento acerca del linfoma de Burkitt y otras formas de presentación menos comunes, como en este caso, mediante derrame pleural. Se trataba de una paciente de 76 años que acudió a Urgencias por presentar disnea progresiva hasta hacerse de esfuerzos pequeños-moderados (caminar) desde tres días atrás, y tos poco productiva. Antecedentes personales y exploración física: Linfoma de Burkitt en seguimiento por Hematología, en remisión completa desde septiembre de 2016, ingresó en Medicina Interna en octubre por taponamiento cardíaco y FA paroxística. Auscultación pulmonar: disminución de murmullo vesicular en hemitórax izquierdo, semiología de derrame pleural, roncus y sibilantes.

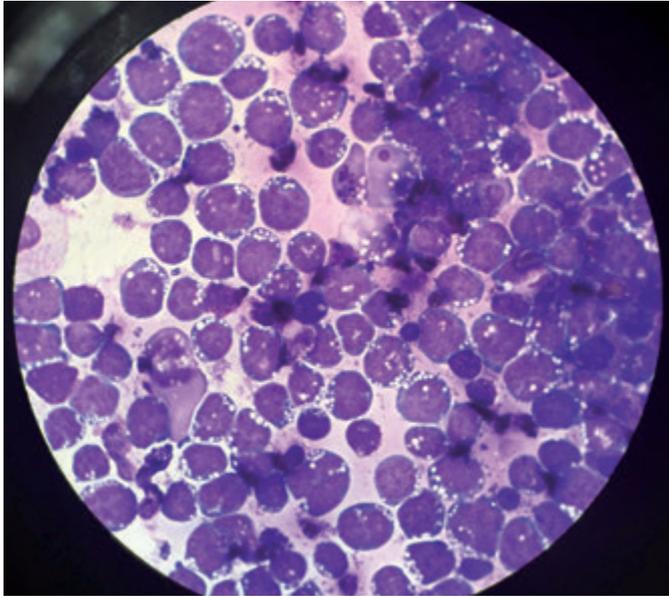


Figura 1.

Tabla 1.

	LÍQUIDO PLEURAL	SANGRE
LEUCOCITOS	18960 células/μL	7050 células/μL
PMN vs MN	1% vs 99%	65% vs 35%
LDH	1956 UI/L	1120 UI/L

**Resultados:** TC torácica: derrame pleural bilateral, mayor en hemitórax izquierdo donde está loculado y condiciona atelectasia compresiva del pulmón subyacente. Pequeña consolidación pulmonar en lóbulo superior derecho. Recibimos en el laboratorio líquido pleural tras toracocentesis, y muestras de sangre para su análisis. **Resultados:** Análisis microscópico del líquido pleural: predominio de células mononucleares con aspecto de linfocitos grandes, cromatina laxa, nucleolos, intensa basofilia citoplasmática, frecuente vacuolización y alguna imagen mitótica. Con sospecha de posible recaída de su enfermedad de base, avisamos al Servicio de Hematología, confirmando que las células pertenecen a su proceso hematológico. Pruebas complementarias: Citometría de flujo: el 70% de los leucocitos son células B grandes y complejas que expresan CD19+, CD10+, CD45++. Ante esta situación, se inició rápidamente el tratamiento, según el esquema R-GDP (RITUXIMAB - GEMCITABINA/DEXAMETASONA/CISPLATINO).

**Conclusiones:** El interés del caso, viene porque el análisis por parte del laboratorio del líquido pleural de la paciente, que ingresaba con sospecha inicial de derrame pleural submasivo izquierdo e infección respiratoria de vías bajas, permitió un rápido diagnóstico de recaída de su anterior patología hematológica, manifestada por infiltración a nivel pulmonar, que provocó un derrame pleural con células características de la enfermedad. Esto facilitó la instauración de forma precoz del adecuado tratamiento.

**PB-096**

**BENEFICIOS DEL USO DE RITUXIMAB SUBCUTÁNEO: DATOS DE VIDA REAL**

Raposo Puglia J.Á., Ramírez Sánchez M.J., Gavira Moreno R., Montaña Barba J.M., Berruezo Salazar M.J.

Hospital Universitario Jerez de la Frontera

**Introducción:** Desde su aprobación en 1997, Rituximab (RTX) i.v ha mejorado de manera evidente los resultados del tratamiento de los linfomas B. Recientemente ha sido aprobada la formulación subcutánea (s.c) para Linfoma Folicular (LF) en 1ª línea junto a quimioterapia de inducción y en mantenimiento si existe respuesta a la misma y en Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) CD20+ en 1ª línea en combinación con CHOP. Por sus características, permite la administración de un volumen fijo de 1400 mg, sin necesidad de ajustes según superficie corporal ni monitorización por parte de enfermería, a diferencia de la vía intravenosa, mejorando la satisfacción del paciente y liberando recursos sanitarios.



Figura 1.



Figura 2.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que incluye a aquellos pacientes con LF y LDCGB que han recibido RTX s.c en tratamiento de inducción y/o en fase de mantenimiento desde su introducción en nuestro centro en abril de 2016 y hasta mayo de 2017. Se beneficiaron de su uso pacientes con líneas de tratamiento activas cambiando la vía i.v por s.c así como aquellos que iban a recibir inmuno-quimioterapia o mantenimiento por primera vez, tras recibir al menos una dosis i.v. Se llevaron a cabo 2 registros mediante formulario escrito para analizar los tiempos de preparación en la Farmacia Hospitalaria y de administración en Hospital de Día para ambas vías de administración, así como posibles reacciones adversas con la administración s.c.

**Resultados:** Incluimos 39 pacientes (17 varones y 22 mujeres): LDCGB 13, LF 26. Mediana de edad 62 años. El nº total de administraciones s.c fueron 179. Las características detalladas se muestran en la tabla 1. El empleo de la formulación s.c supuso una reducción notoria en el cómputo global de minutos tanto en preparación farmacéutica: -721 min, así como en la administración en Hospital de Día: -9.555 min (R-CHOP). Gráficas 2 y 3. Para el mantenimiento s.c el promedio se situó en 28 min/sesión incluyendo la premedicación. Sólo un paciente refirió dolor leve en el punto de administración de RTX s.c.

**Conclusiones:** El uso de Rituximab subcutáneo reduce los tiempos de preparación farmacéutica, administración y de estancia hospitalaria. Permite liberar al personal sanitario para el desempeño de otras tareas, posibilitando la administración de otros tratamientos al liberar sillones en

Hospital de Día. Esta vía de administración más rápida y sencilla mejora el grado de satisfacción de los pacientes. Ha mostrado ser un fármaco seguro con sólo una reacción local leve en nuestra serie.

**Tabla 1. Características.**

N	V	39
	M	22
EDAD (AÑOS)	PROMEDIO RANGO MEDIANA	61,69 28-83 62
PATOLOGÍA	LDCGB (V) (M)	13 5 8
	FOLICULAR (V) (M)	26 12 14
MOMENTO S.C	INICIO CAMBIO	8 31
ESQUEMA/PACIENTES	MANTENIMIENTO / 60	12
	MANTENIMIENTO / 90	3
	R-BENDAMUSTINA	2
	R-CHOP 21	22
DOSIS SC POR ESQUEMAS	MANTENIMIENTO / 90	7
	MANTENIMIENTO / 60	62
	R-BENDAMUSTINA	5
	R-CHOP 21	105
	TOTAL	179

**PB-097**

**DOS CASOS DE LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO TRATADOS CON EL ESQUEMA VR-CAP/VR-DHAP**

Yus Cebrian F<sup>1</sup>, Sevil Puras F.J.<sup>2</sup>, Dueñas Perez AB.<sup>2</sup>, Aguilar Franco C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Barbastro, <sup>2</sup>Hospital Santa Bárbara

**Introducción:** El linfoma de células del manto (LCM) es un LNH-B agresivo que supone el 7-9% de todos los linfomas diagnosticados en Europa. La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico es de 60 años y predomina en . Los pacientes presentan remisiones cortas cuando son tratados con terapias convencionales, y la mediana de SG es 4-5 años. Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona (VR-CAP) se aprobó en 2015 como tratamiento de 1º línea en pacientes con LCM no candidatos a trasplante tras un ensayo fase 3 (LYM-3002) que demostró un aumento de la SLP y que podría hacer lo mismo con la SG en LCM de nuevo diagnóstico.

**Objetivos:** Describir las características clínicas y resultados del tratamiento de 2 pacientes con LCM candidatos a auto-TPH tratados con esquema VR-CAP/VR-DHAP como inducción previa a auto-TPH en nuestro centro durante 2015 y 2016.

**Métodos:** Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y radiológicos, y del tratamiento administrado, que fue una variante del esquema R-CHOP/R-DHAP, en el que se modificó la 1º parte al suprimir vincristina (VR-CAP) y asociar bortezomib según pauta bisemanal clásica (1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1,4,8,11 por vía subcutánea) a ambas partes. La evaluación de la respuesta se llevó a cabo mediante estudio analítico, citometría de flujo de médula ósea y PET-TAC

**Resultados:** La descripción de los datos relevantes de los pacientes tratados se ha llevado a cabo en la tabla 1.

**Conclusiones:** Ambos pacientes alcanzaron RC tras la administración de bortezomib (VR-CAP/VR-DHAP) como parte del esquema inicial, lo cual apoya los datos encontrados en la literatura de que el uso de bortezomib aumenta la eficacia del tratamiento en LCM de nuevo diagnóstico. La experiencia existente con esta variante terapéutica del esquema

clásico no permite hasta el momento determinar si dicha efectividad se traduce en un aumento en la SLP en pacientes candidatos a terapia intensiva al igual que ocurre en los no candidatos a la misma, si bien deberían estudiarse estos resultados en una población más amplia. La toxicidad del esquema VR-CAP/VR-DHAP ha sido compatible con la esperable en la versión original del mismo (R-CHOP/R-DHAP). Ninguno de los 2 casos presentaron neuropatía periférica 2º al uso bortezomib. Por tanto, sería interesante valorar la eficacia clínica y toxicidad del esquema VR-CAP/VR-DHAP en una serie más amplia de pacientes LCM candidatos a tratamiento intensivo cuando se emplea en 1º línea de tratamiento.

**Tabla 1. Pacientes tratados con el esquema VR-CAP/VR-DHAP.**

	CASO 1	CASO 2
Estado	IV-A	IV-A
Edad	31	46
Sexo	Varón	Mujer
SG/SLP	7)	18/5- Revisión
Variante clínica de LCM	Clásica	Clásica
Leucocitos al diagnóstico	9.25 x 1000/µL [3.90 - 10.50]	5.64 x 1000/µL [3.90 - 10.50]
Citometría de flujo de médula ósea al diagnóstico	28.5% de células tumorales CD19+, CD23, CD20+, CD18+d, Lambda+, CD5+, CD103-, CD11-, CD16-, CD45+	25% de células tumorales CD19+, CD22+, CD23-, CD26+, CD38+d, Lambda+, CD5+, CD103-, CD11-, CD16-, CD45+
TC al diagnóstico	Afectación ganglionar axilar, mediastínica y abdomen-pélvica. Trombosis incidental vena cava inferior, iliaca y femoral común bilateral	Afectación ganglionar cervical, axilar, mediastínica, retroperitoneal pélvica e inguinal bilateral
Espionomegalia al diagnóstico	Si	No
Afectación extramedular al diagnóstico	Ósmica/Médula ósea	Médula ósea
FISH	t(1;14)-BCL1-IGH	t(1;14)-BCL1-IGH
Respuesta a VR-CAP/VR-DHAP	Remisión completa (RC)	Remisión completa (RC)
Toxicidad registrada del tratamiento	Insuficiencia renal (grado 3), infección respiratoria (grado 3), neutropenia (grado 3) y trombocitopenia (grado 4), anemia (grado 2), intolerancia a la glucosa (grado III), trombocitopenia (grado 2)	Cefalitis en EID (grado 1), anemia (grado 2)
Auto-TPH	Pendiente de realización.	Si, actualmente recibe mantenimiento con rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> cada 2 meses).

**Bibliografía**

- Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2015 uptodate on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol 2015; 90: 740-745.
- Drach J, Huang H, Samoilova OS, Belch A, Farber CM, Bosly A et al. Efficacy and safety of frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (VR-CAP) vs R-CHOP in a subset of newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL) patients medically eligible for transplantation in the randomized phase 3 LYM-3002 study (NCT00722137). Blood 2014; 124: 3064-3069.
- Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. N Engl J Med 2015; 372: 944-953.
- Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrere F and Hermine O for the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2013; 121: 48-53.

**PB-098**

**LINFOMA T ANAPLÁSICO ALK-NEGATIVO CD30+ CON CÉLULAS "REED-STEMBERG LIKE" A PROPÓSITO DE UN CASO**

Peña Cortijo A, Palomar Ramos J., Sánchez Noboa L., García Roa M., Velasco Cueto P.A., Bobes Fernández A., González Salinas A.M., Ibarra Morales M.M., Trelles Martínez R., López García A., Moreno Paredes N.D., Daorta M.A., Benavente Cuesta C., Bolaños Calderón E., Mateo Morales M., Medina Salazar S.F., Pérez López C., Polo Zarzuela M., Ortega Medina L., Martínez Martínez R.B.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

**Introducción:** Los linfomas T periféricos son un subtipo poco frecuente de linfomas no Hodgkin T, con un curso clínico agresivo y pronóstico desfavorable.

**Métodos:** Se presenta el caso de un varón de 40 años derivado por su médico de atención primaria por hiperleucocitosis (26.200/mm<sup>3</sup>) e hipe-reosinofilia (11.790/mm<sup>3</sup>) con resto de hematimetría normal, y crecimiento progresivo de tumoración supraclavicular de 3 cm no dolorosas, sin otras megalias, fiebre ni otros síntomas B. Presentaba desde hace seis meses lesiones cutáneas eritematosas pruriginosas en espalda, deltoides y glúteo izquierdos, intermitentes con resolución espontánea, biopsiadas unos días antes en centro privado, pendiente de informe definitivo. El

frotis de sangre periférica confirma dicha eosinofilia, con eosinófilos bien diferenciados, sin otras alteraciones morfológicas significativas. En la analítica destacaba LDH 646, coagulación normal, serologías VHC/VHB/VIH negativos y radiografía de tórax sin infiltrados pulmonares ni ensanchamiento mediastínico. El inmunofenotipo en sangre periférica no detecta monoclonalidad B ni inmunofenotipo aberrante de linfocitos T. Ante el diagnóstico de sospecha de síndrome linfoproliferativo, se realiza biopsia de médula ósea no infiltrada y PET-TAC que evidencia múltiples adenopatías de tamaño y captación patológica significativa supra-infradiaphragmáticas, afectación ósea y pleura apical izquierda. La biopsia de adenopatía supraclavicular derecha es diagnóstica de linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta CD30+, CD15+, CD20-, CD3-, LMP1 débilmente positivo. El paciente aporta informe de biopsia cutánea con diagnóstico de linfoma T periférico anaplásico ALK- negativo, con infiltrado polimorfo constituido por linfocitos, e inmunohistoquímica de estirpe T (CD3+, CD5+, CD2+) y predominantemente CD4+, con frecuentes células que expresan CD30 y MUM-1+, y Ki67 del 30%. Conocido el diagnóstico de linfoma T cutáneo se revisa la biopsia ganglionar, realizándose reordenamiento del gen del receptor para antígeno de las células T (TCR), siendo policlonal para TCR-beta y monoclonal para TCR-gamma, y se amplía estudio inmunohistoquímico con CD2, CD4, CD8, CD5 siendo diagnóstico de linfoma T periférico con células estemborgoides (Reed-Stemberg like cells). Con el diagnóstico de linfoma T periférico ALK-1 negativo estadio IVA IPI 2, se decide tratamiento quimioterápico con esquema CHOEPx6-8 ciclos, el cual ha recibido el primer ciclo con buena tolerancia y posterior consolidación con auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**Resultados:** La hipereosinofilia, definida como cifra de eosinófilos en sangre periférica >1500/ $\mu$ L, puede ser un hallazgo común constituyendo un síndrome paraneoplásico en el curso de diferentes síndromes linfoproliferativos, más frecuentemente linfoma Hodgkin y linfomas T periféricos como síndrome de Sézary. Se debe a la proliferación no-clonal de eosinófilos estimulados por la producción anormal de factores de crecimiento como IL-3 ó IL-5 por los linfocitos Th2 helper (CD4). A pesar de que se han reportado casos en la literatura, la asociación de linfoma de Hodgkin y linfoma T periférico es muy infrecuente. Existe un solapamiento entre ambas entidades en cuanto a la morfológica, con presencia de células de intermedio-gran tamaño, núcleo de contorno irregular aunque con citoplasma más basófilo y múltiples nucleolos en el linfoma T, así como inmunofenotípicas, dado que ambas coexpresan CD30 y CD15.

**Conclusiones:** El linfoma T periférico CD30+ puede mimetizar al linfoma Hodgkin y plantea un reto diagnóstico para el patólogo.

#### PB-099

#### TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN CON AFECTACIÓN HEPÁTICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Serrano Martínez A., Picó Rico L., García Alcalá Hernández M., Palacios Torres C., Gómez Catalán I., García Fernandez F.J., Da Silva Cabañero B., Mora Lucas C., Romero Macías J.R.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

**Introducción:** El linfoma de Hodgkin puede presentarse con infiltración o afectación hepática impidiendo el uso de las combinaciones clásicas de antineoplásicos para su tratamiento. Se deben explorar nuevas opciones no hepatotóxicas para estos pacientes.

**Caso clínico:** Paciente de 57 años sin antecedentes de interés excepto importante hábito tabáquico. Ingresó en neumología por fiebre sin foco y síndrome constitucional. A la exploración física presentaba hepatoesplenomegalia no dolorosa. Analíticamente destacaba GPT 50mg/dL, GOT 47mg/dL, GGT 209mg/Dl, FA 552, BT 1.7, LDH 370 y en el hemograma leucocitos 2690/mcl y plaquetas 29000/mcl. En la radiología simple se objetivó aumento hilar derecho por lo que se amplió estudio con TAC corporal que mostró adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. Ante la sospecha de SLP se realizó EBUS con muestra insuficiente para diagnóstico y estudio de médula ósea que no demostró infiltración, por lo que se recurrió a biopsia de un pequeño ganglio axilar y se comenzó tratamiento corticoideo (dexametasona 20mg/24h). A los 6 días de ingreso persistía la fiebre con anemia y trombopenia y un progresivo aumento de transaminasas y bilirrubina (6.1mg/dL) a expensas de directa (secundario a compresión de vía biliar por adenopatías e infiltración por linfoma). Dada la tardanza en el diagnóstico, con los datos preliminares y con la progresiva afectación hepática se decidió comenzar

con ciclofosfamida (300mg/m<sup>2</sup>/12h x6 dosis). El informe anatomopatológico dio el diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico estadio IV-B. Se decidió añadir brentuximab (1.2mg/Kg/21 días) como terapia puente hasta mejoría de función hepática. Se objetivó empeoramiento analítico los primeros días, hasta alcanzarse cifras de BT de 43mg/dL, sin datos de encefalopatía en todo momento. Posteriormente, tras dos ciclos de brentuximab, comenzó un descenso progresivo de la bilirrubina, hasta la casi normalización, por lo que se decidió comenzar con tratamiento según esquema ABVD ajustado.

**Resultados:** La afectación hepática en LH es una posible complicación de la enfermedad. Hay poca literatura disponible sobre el tratamiento de estos pacientes. Hasta ahora los esquemas clásicos de tratamiento incluyen drogas hepatotóxicas con pocas posibilidades de éxito terapéutico. Solo hay descritos cinco casos tratados hasta normalización de la cifra de bilirrubina y mejoría de función hepática con brentuximab vedotin. Al igual que en el resto de casos, nuestro paciente necesitó al menos dos ciclos de BV y tardó alrededor de dos meses en recuperar una función hepática que permitieran aplicar un tratamiento de primera línea. Tanto en los casos previamente descritos como en nuestro caso, se obtuvieron buenos resultados con la terapia puente.

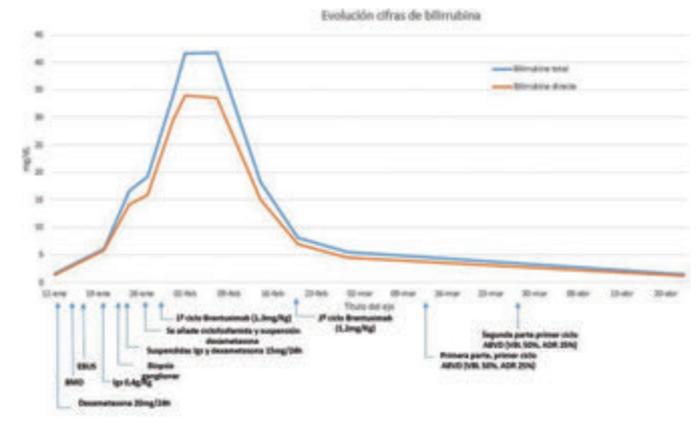


Figura 1.

**Conclusiones:** El tratamiento con brentuximab vedotin en casos de LH con afectación hepática parece ser una terapéutica útil hasta poder emplear un tratamiento de primera línea. Son necesarios más estudios dirigidos de cara a una posible estandarización de uso de este medicamento en esos casos, así como el desarrollo de nuevos fármacos que permitan dar una oportunidad de tratamiento a estos pacientes.

#### PB-100

#### EXPERIENCIA EN LINFOMA FOLICULAR TRANSFORMADO EN UN HOSPITAL TERCIARIO EN LA ERA RITUXIMAB

López Oreja I.<sup>1</sup>, Zumalde Murua A.<sup>2</sup>, Pérez Santaolalla E.<sup>1</sup>, Sirvent Azurmendi M.<sup>1</sup>, Segues Merino N.<sup>1</sup>, Urretabizkaia Barallorbe I.<sup>1</sup>, Artola Urain T.<sup>1</sup>, Otero Longo I.<sup>1</sup>, Arambarri Larrañaga A.<sup>1</sup>, Arrizabalaga Fernandez H.<sup>1</sup>, Caminos Altuna N.<sup>1</sup>, González González C.<sup>1</sup>, Ceberio Echepea I.<sup>1</sup>, Araiz Ramírez M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Donostia, <sup>2</sup>Universidad del País Vasco

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) es una enfermedad indolente con un riesgo de transformación a linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) de un 2-3% anual.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia, los tratamientos recibidos y la supervivencia de los pacientes con LF transformado a LDCGB.

**Métodos:** Identificamos de forma retrospectiva todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de LF entre los años 2006-2016 en el Hospital Universitario Donostia y analizamos los que presentaban una transformación a LDCGB. Criterios diagnósticos: Histológicos: *De novo*: Histología compuesta de LDCGB y LF, LF grado 3b, Transformación a LDCGB de LF grado 1-3ª previo, Clínicos: SUV max >17 en FDG-PET, aumento brusco de niveles de LDH, crecimiento rápido de adenopatías, presencia de síntomas B, deterioro repentino de la situación funcional, hipercalcemia y/o extensión extraganglionar inusual.

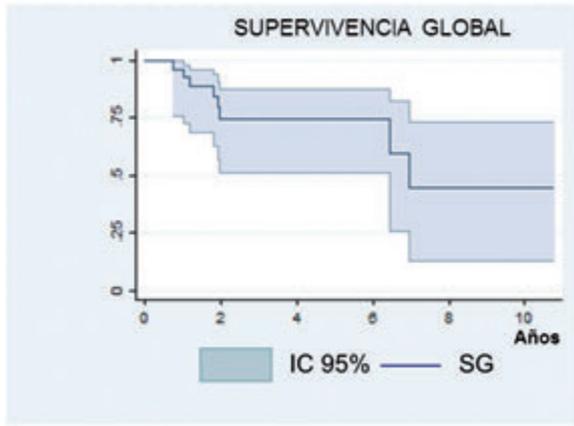


Figura 1. Supervivencia global.

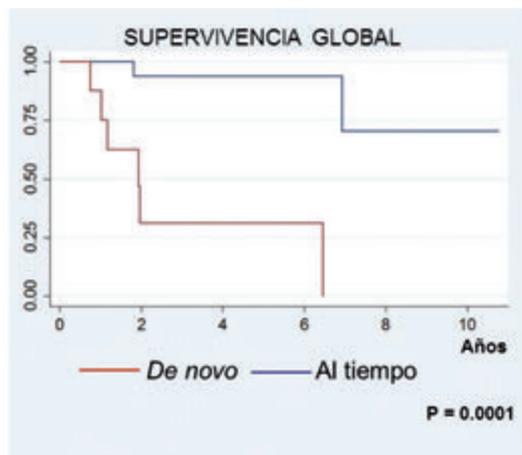


Figura 2. Supervivencia global por tiempo de transformación.

Tabla 1. Características de los pacientes con transformación a LDCGB.

	N=29	
	N	%
<b>Edad al diagnóstico de LF (mediana, rango)</b>	63 (47-81)	
<b>Sexo</b>		
Mujer	17	58.6
Hombre	12	41.4
<b>Cronología de la transformación</b>		
De novo	19	65.5
Al tiempo	10	34.5
<b>Tipo histológico del LDCGB</b>		
CBA	3	10.3
CG	23	79.3
No especificado	3	10.3
<b>Tratamiento recibido</b>		
Rituximab	29	100
De novo: R-CHOP	17/18	94
Transformación al tiempo: esquemas basados en platino	7/10	70
<b>Transplante autólogo</b>	5	17.2

**Resultados:** Identificamos 291 pacientes con diagnóstico de LF de los cuales 29 presentaron transformación a LDCGB (tabla 1) con una prevalencia del 6.5% en nuestra serie. 12 pacientes disponían de FDG-PET en el momento de la transformación 9 de ellos tenían un SUV máx. >13. 2/19 pacientes con diagnóstico *de novo* y 3/10 con transformación posterior recibieron trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (autoTPH), en casos de progresión o recaída, nunca como tratamiento de consolidación. Con una mediana de seguimiento de 2 años (0.5-10.7 años), 22 pacientes (76%) presentaron remisión completa (RC), 11 pro-

gresión/recaída (8 tras la RC) y 8 fallecieron (4 por linfoma, 3 por neoplasias secundarias y 1 por toxicidad del tratamiento). 8 de los 11 pacientes que progresaron o recayeron lo hicieron en los primeros 2 años tras el diagnóstico así como 6 de los 8 pacientes que fallecieron. 2 de los 5 pacientes que se trataron con autoTPH y el único paciente que recibió fludarabina desarrollaron neoplasias hematológicas secundarias (SMD y LMA) y fallecieron a causa de estas. La cohorte presenta una mediana de supervivencia global (SG) de 7 años (Figura 1). Los pacientes con transformación de novo, la mayoría de histología compuesta, presentan mejor SLP ( $p=0.0188$ ) y SG ( $p=0.0001$ ) (Figura 2).

**Conclusiones:** La utilización del R-CHOP permite obtener buenas respuestas sin tener que emplear el autoTPH como consolidación en primera línea. Los pacientes con transformación de novo, la mayoría de histología compuesta, tienen mejor SLP y SG que los que presentan transformación al cabo de un tiempo. Debemos tener en cuenta el riesgo de producir neoplasias secundarias a la terapia a la hora de tratar a nuestros pacientes.

**Bibliografía**

C Casulo *et al.* Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2015.  
R Kridel *et al.* Cell of origin of transformed follicular lymphoma. *Blood*, 2015.

**PB-101**

**LINFOMA DE BURKITT CON ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE**

Lemes Quintana C., Guedes Mesa S., Fernández Martín R., Caballero Gómez M., Morales Ruiz Y., Negrín López M.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil

**Introducción:** La Encefalopatía Posterior Reversible (EPR) es una entidad clínico-radiológica caracterizada por cefaleas, alteración de la consciencia, de la visión y convulsiones junto a edema cerebral en región parietooccipital en la RM. Exponemos un caso de una paciente que desarrolló EPR durante la quimioterapia. *Historia Clínica* Mujer de 55 años diagnosticada de Linfoma de Burkitt, estadio IV-XB (médula ósea, sigma), IPI alto riesgo. Inicia quimioterapia según protocolo Magrath: 1° R-CODOX-M (Rituximab, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato y profilaxis del SNC). Tras mejoría en el día +11 recibe Metotrexate, presentando en el día +12 súbitamente ceguera cortical e hipertensión arterial, posteriormente mutismo y crisis cólicas parciales. Nuestra primera sospecha fue infiltración del SNC, pero tras LCR normal (descartadas causas infecciosas e infiltración) y neuroimagen descrita se diagnostica de EPR. RM cerebral (Fig1): Focos de pequeño tamaño hiperintensos en T2 en hemisferios cerebrales y cerebelosos junto a edema vasogénico en región occipital. *Evolución* Se inicia Fenitoína y control de cifras tensionales. Tras 72h presenta recuperación progresiva de la visión, del habla y desaparición de las convulsiones con mejoría de la RM (Fig2). Dado la sospecha de EPR secundaria a quimioterapia e HTA no se administra TIT con Metotrexato el día +16. Finalizó quimioterapia, actualmente en remisión y sin recurrencia del cuadro neurológico.

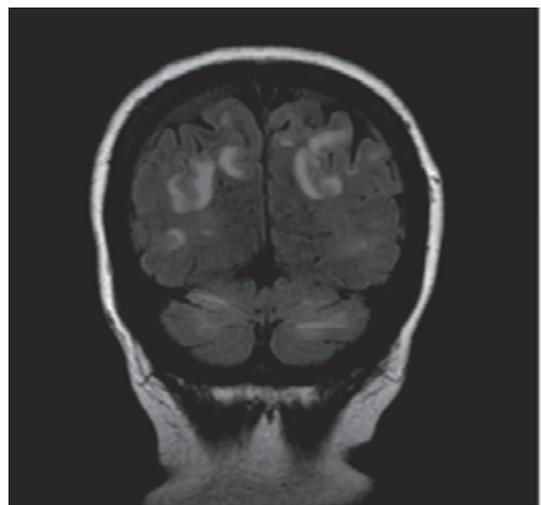


Figura 1.

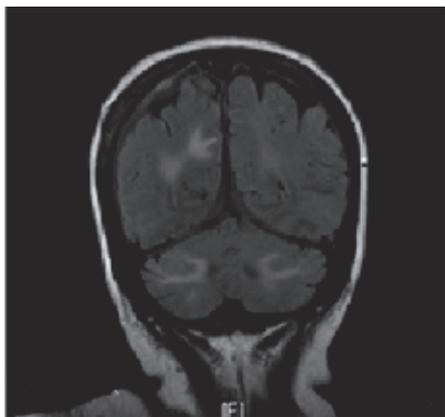


Figura 2.

**Conclusiones:** El diagnóstico de la EPR está basado en características clínicas y radiológicas reversibles, como edema cerebral por señales hiperintensas en T2 en hemisferios posteriores. La hipótesis más aceptada consiste en fallo de la regulación vascular cerebral, con vasodilatación arteriolar, lesión de la barrera-hematoencefálica y edema vasogénico. La inervación simpática de los vasos cerebrales controla normalmente variaciones en el flujo sanguíneo, explicando la predilección por lóbulos posteriores debido a la escasa inervación simpática vertebrobasilar. Generalmente está causado por incremento en la TA, fracaso renal o fármacos quimioterápicos por citotoxicidad directa sobre el endotelio como cisplatino, citarabina, ciclofosfamida o metotrexato. El tratamiento consiste en control de la tensión arterial, de las convulsiones y retirar el desencadenante. En la mayoría de los casos dicho cuadro es reversible en días-semanas, con bajo riesgo de recurrencia. Es un síndrome que debe ser considerado en un paciente con quimioterapia que desarrolle de forma aguda HTA junto a complicaciones neurológicas, para poder así realizar un diagnóstico y tratamiento precoz y evitar posibles secuelas.

#### PB-102

##### IMPACTO PRONÓSTICO DEL REORDENAMIENTO MYC/BCL2 O BCL6 EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN: PRESENTACIÓN DE 2 CASOS

Mendes T., Mousinho F., Sousa e Santos P., Lamelas R., Sanchez Puga M., Gomes A.P., Lima F.

Servicio de Hematología Clínica, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal

**Introducción:** El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) de alto grado con reordenamiento MYC, BCL2 y/o BCL6, es un tipo de linfoma no hodgkin (LNH) ya reconocido en la clasificación de la OMS 2016. Su incidencia es baja, presenta un comportamiento clínico agresivo, y es generalmente resistente a los esquemas de quimioterapia convencionales con una mediana de supervivencia inferior a 12 meses, estando aún por definir cuál la estrategia terapéutica más eficaz.

**Métodos:** Análisis retrospectiva de pacientes con nuevo diagnóstico de LDCBG Doble Hit (LDCBG DH), con reordenamiento MYC/BCL6 y MYC/BCL2, entre febrero/2012 y abril/2013, sometidos a diferentes abordajes terapéuticos. Los reordenamientos de los genes MYC, BCL2 y BCL6 fueron confirmados por FISH.

**Resultados:** Las características clínico-laboratoriales de los pacientes están descritas en la tabla 1. **Paciente 1:** Hombre, 62 años, saludable, dolor abdominal con 1 mes de evolución, leucocitosis de  $24 \times 10^9/L$ , LDH sérica elevada (2271 U/L). TAC: adenopatías supra e infradiaphragmáticas y conglomerado adenopático retroperitoneal. BMO: LDCBG, Ki67>60%, cariotipo complejo, FISH positivo para IGH/MYC (21%) y IGH/BCL6 (57%). Hizo 6 ciclos de R-CHOP21, con respuesta completa después del 3º ciclo. Recaída 7 meses después con masa voluminosa en el lóbulo derecho del hígado (10x7cm). Biopsia hepática: LDCBG con los mismos biomarcadores, Ki67>80%. Terapéutica de 2ª línea con 3 ciclos de R-DHAP, siguiendo intensificación con trasplante autólogo. Dos meses después progresa con envolvimiento gástrico, hizo 3 ciclos de HyperCVAD/MA, como puente para el trasplante alogénico. Falleció en progresión 22 meses después del diagnóstico. **Paciente 2:** Hombre, 51 años,

saludable, dolor abdominal con 1 mes de evolución, leucocitosis  $18 \times 10^9/L$ , LDH sérica elevada (2537 U/L). TAC: adenopatías para-aórticas y abdominales, ascitis, nódulos en el hígado y peritoneo. Inmunofenotipo del líquido ascítico: 54,8% de células de LDCBG, FISH positivo para IGH/MYC y IGH/BCL2. Médula con infiltración focal, cariotipo normal. Hizo 4 ciclos de R-CHOP21+TIT, con respuesta parcial, seguido de trasplante autólogo. Tres meses después progresa con paraplejía por masa paravertebral dorsal, infiltración medular con cariotipo complejo y los mismos biomarcadores. Realizó Radioterapia y 3 ciclos de R-DHAP, como puente para el trasplante alogénico. Falleció en progresión 12 meses después del diagnóstico.

Tabla 1. Características clínico-laboratoriales de los pacientes.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2
Estadio	IV B	IV B
IPI	3	2 (ajustado a edad)
Infiltración MO	S	S
Afectación SNC	N	N
FISH	MYC/BCL6	MYC/BCL2
Cariotipo	Complejo	Complejo
1ª línea	R-CHOP	R-CHOP+ITC
Respuesta	RC	RP
2ª línea	R-DHAP	AutoTPH
Respuesta	P	P
3ª línea	AutoTPH	RT + R-DHAP
Respuesta	P	P
4ª línea	HyperCVAD/MA	N
Respuesta	P	-
AlotPH	N	N

**Conclusiones:** Los 2 casos corroboran el pronóstico adverso del LDCBG DH, y refuerzan la necesidad de más estudios para encontrar estrategias terapéuticas que mejoren la supervivencia, sin aumentar la toxicidad.

#### PB-103

##### LINFOMAS DE PRESENTACIÓN EXTRAGANGLIONAR CON LOCALIZACIÓN ÚNICA

Jorge A., Afonso C., Lima F.

Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

**Introducción:** Los linfomas extraganglionares (LEG) pueden ser localizados o diseminados. En los estadios avanzados la estrategia terapéutica es común a los linfomas ganglionares y está basada en el tipo histológico y en los factores pronósticos. En los estadios localizados el lugar anatómico e histología pueden suponer cambios importantes en las opciones terapéuticas y en los LEG de bajo grado no hay consenso en la utilización de quimioterapia sistémica (QT).

**Métodos:** Se han revisado las historias de los pacientes (pts) con LEG localizado entre 2012 y 2016. Se evaluaron las características demográficas, histología, tratamiento (tto), respuesta y tiempo de seguimiento (TS).

**Resultados:** Fueran diagnosticados 21 pts con LEG, mediana de edad de 66 años, 52% (n=11) eran mujeres. Todos los pts presentaron LEG localizado - estadio IE. Los tipos histopatológicos, localización, tto, respuesta y TS se muestran en la tabla 1. Los linfomas de células grandes (LCG) recibieron QT seguida de radioterapia (RT) siempre que el *performance status* del pt y la localización del linfoma lo permitió. Diez de los 12 pts con LCG han alcanzado respuesta completa (RC): 6 están vivos con un tiempo medio de seguimiento (TMS) de 35.5 meses, 3 murieron en RC por motivos no relacionados con la patología hematológica y hubo pérdida de seguimiento en 1 pt. Dos pts murieron en progresión con un TMS de 4 meses, ambos diagnosticados de LCG del SNC. Los 2 linfomas foliculares de grado 3B recibieron QT y en los 2 de bajo grado se ha optado por la vigilancia. Los 2 pts tratados se mantienen en RC y

los 2 en vigilancia mantienen enfermedad estable con un TMS de 42.3 meses. El tipo de tto de los MALT dependió de la localización de la enfermedad. Los 3 MALT gástricos, todos en estadio IE de la clasificación de Lugano, recibieron tto para H.pylori con RC, el MALT de la mama RT con RC y el MALT de pulmón QT con respuesta parcial.

**Tabla 1. Caracterización de la población de pacientes, del linfoma y de la respuesta al tratamiento**

EDAD	SEXO	ESTADIO AL DIAGNÓSTICO	HISTOLOGÍA	LOCALIZACIÓN	TRATAMIENTO	RESPUESTA	RECÍDIVO	SEGUIMIENTO	ESTADO
40	M	II	linfoma de células grandes	abdominal	R-CHOP	RC	No	36 meses	Vivo
40	M	II	linfoma de células grandes	abdominal	R-CHOP	RC	No	24 meses	Vivo
40	M	II	linfoma de células grandes	Mama	R-CHOP + RT	RC	No	12 meses	Vivo
40	M	II	linfoma de células grandes	Mama	RT	RC	No	24 meses	Vivo
40	M	II	linfoma de células grandes	Mama	R-CHOP	RC	No	12 meses	Fallecido por complicaciones
40	M	II	linfoma de células grandes	Mama	RT	RC	No	14 meses	Muerto
40	M	II	linfoma de células grandes	MMA	Prototaxina+lepten + RT	RC	No	44 meses	Vivo
40	M	II	linfoma de células grandes	MMA	Prototaxina+lepten + RT	RC	No	36 meses	Muerto
40	M	II	linfoma de células grandes	MMA	Prototaxina+lepten + RT	RC	No	4 meses	Muerto
40	M	II	linfoma de células grandes	MMA	Prototaxina+lepten + RT	Progresión	No	3 meses	Muerto
70	M	II	linfoma de células grandes	testicular	Observación + R-CHOP + RT testicular sistémico	RC	No	36 meses	Vivo
40	M	II	linfoma de células grandes	testicular	Observación + R-CHOP + RT testicular sistémico	RC	No	32 meses	Vivo
40	M	II	linfoma folicular, grado III	abdominal	R-CHOP + RT	RC	No	36 meses	Vivo
40	M	II	linfoma folicular, grado I	Mama	Mantenimiento/observación	RC	No	48 meses	Vivo
40	M	II	linfoma folicular, grado I	testicular	Observación	RC	No	42 meses	Vivo
40	M	II	linfoma folicular, grado III	Mama	R-CHOP	RC	No	36 meses	Vivo
40	M	II	MALT	MMA	RT	RC	No	36 meses	Vivo
40	M	II	MALT	abdominal	R-CHOP	RC	No	36 meses	Vivo
40	M	II	MALT	abdominal	R-CHOP	RC	No	36 meses	Vivo
40	M	II	MALT	abdominal	R-CHOP	RC	No	36 meses	Vivo
40	M	II	MALT	abdominal	R-CHOP	RC	No	36 meses	Vivo

**Conclusiones:** La mayoría de los LEG localizados tienen buen pronóstico por su ubicación única sin embargo, la histología y la localización del linfoma influyen de manera decisiva en las opciones terapéuticas y en el pronóstico de los pts. Parece razonable proponer QT en los casos de LEG con histología agresiva y en los casos de baja agresividad vigilancia o tto local. La RT puede ser considerada como tto local sin embargo los efectos secundarios en determinados campos no pueden ser menospreciados.

**PB-104**

**IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS "NUEVOS" FACTORES PRONÓSTICO DEL LINFOMA FOLICULAR**

Aguinaga L.<sup>1</sup>, Feliu J.<sup>1</sup>, García Muñoz R.<sup>1</sup>, Pichardo Condorhuaman L.<sup>1</sup>, Peralta Benítez R.<sup>1</sup>, Jorge del Val L.<sup>1</sup>, Casajus Navasa A.<sup>2</sup>, Campeny Nájara A.<sup>1</sup>, Rabasa Baraibar M.P.<sup>1</sup>, Hermsilla Fernández M.M.<sup>1</sup>, Herrera Pérez M.P.<sup>1</sup>, Nájera Irazu M.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, <sup>2</sup>Departamento de Farmacia, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) constituye el 20-25% de los linfoma no Hodgkin (LNH) y es el linfoma indolente más frecuente. Se caracteriza por una larga supervivencia pero con frecuentes recaídas, y ocasional transformación a LNH de alto grado de malignidad. Recientemente se han propuesto nuevos factores pronóstico no incluidos en el FLIPI, que siguen siendo evaluados.

**Objetivos:** Determinar el impacto en la supervivencia en LF de: recaída precoz (<12 meses), transformación a LNH de alto grado de malignidad, Remisión Completa mantenida a 30 meses (CR30) del diagnóstico(dx) y recuento de células NK en sangre periférica <0.15x10<sup>9</sup>/L al dx.

**Métodos:** Análisis retrospectivo, observacional, mediante revisión de historia clínica de los 26 pacientes con dx de LF en el Hospital San Pedro de Logroño del 01/01/09 al 31/12/11.

**Resultados:** 26 pacientes con LF(17 /9 ). Mediana de edad al dx: 62 años (rango 34-82). Al dx 19/26(73%) presentaba Est IV y 14/26(54%) FLIPI de alto riesgo. Tratamiento inicial: 5/26(19%) abstención y 21/26(81%) inmuno-QTP. 20/26(77%) alcanzaron RC, 4/26(15%) RP y 2/26(7%) progresión. 21/26(81%) recibieron tratamiento de mantenimiento con Rituximab. La supervivencia global (SG) mediana fue de 68 meses (rango 4-100). Con una mediana de seguimiento de 5.7 años, 7/26(27%) recayeron. En 4/7(57%) recaídas, esta fue precoz (<12 meses), con una mediana de tiempo hasta la recaída de 9 meses. 1/4(25%) con recaída precoz sufrió >3 recaídas, mientras que todos los LF con recaída tardía alcanzaron 2<sup>o</sup>RC mantenida. La SG en los LF con recaída precoz fue de 51 meses (rango 11-84) vs 66 meses (rango 46-97) en los LF con recaída tardía (p=0.538). La Supervivencia Libre de Evento (SLE) en los LF con recaída precoz fue de 9 meses (rango 8-9) vs 44 meses (rango 17-81) en los LF con recaída tardía (p=0.018). En 3/27(12%) pacientes el LF se transformó a LNH de alto grado. La SG en los LF con transformación fue de 46 meses (rango 8-97) vs 69 meses (rango 4-100) en los LF sin transfor-

mación (p=0.105). La SLE en los LF con transformación fue de 17 meses (rango 8-81) vs 68 meses (rango 4-100) en los LF sin transformación (p=0.056). 15/26(58%) pacientes presentaban CR30. Con una mediana de seguimiento de 6.2 años ninguno ha recaído. En 15 pacientes disponíamos de NK al dx y en 6/15 eran <0.15x10<sup>9</sup>/L. La SG en los LF con NK al dx <0.15x10<sup>9</sup>/L fue de 80 meses (rango 68-88) vs 69 meses (rango 17-100) en los LF con NK al dx eran ≥0.15x10<sup>9</sup>/L (p=0.124). La SLE en los LF con NK al dx <0.15x10<sup>9</sup>/L fue de 72 meses (rango 9-88) vs 57 meses (rango 9-100) en los LF con NK al dx eran ≥0.15x10<sup>9</sup>/L (p=0.243).

**Conclusiones:** en concordancia con la literatura, la recaída precoz (<12 meses) y la transformación a alto grado tendrían un impacto negativo en la supervivencia de pacientes con LF, mientras que CR30 es un factor pronóstico favorable. NK al dx <0.15x10<sup>9</sup>/L no mostró impacto en la supervivencia, probablemente por pequeño tamaño muestral.

**PB-105**

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA Y EL PET/TAC EN EL ESTADIAJE DE LOS LINFOMAS HODGKIN Y LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE FENOTIPO B AGRESIVOS. POSIBLE CAMBIO EN EL ALGORITMO DE ESTADIAJE**

Segura L., Muñoz M.L., Perea G., Rodríguez A., Rámila E., Soler J.A., Piernas S., Gómez M., Martínez M., Roig I.

Parc Taulí Hospital Universitari

**Introducción:** La técnica *gold standard* para la valoración de la infiltración medular en los linfomas ha sido la BMO, pero recientemente el PET/TAC (PET) ha demostrado superior exactitud en la detección de afectación ósea/medular por lo que esta técnica está reemplazando a la biopsia en algunos linfomas. En el linfoma de Hodgkin (LH) el PET es superior a la BMO. Sin embargo en el linfoma no Hodgkin de fenotipo B agresivo (LNHAG) los resultados no son tan claros debido a los casos falsos negativos del PET. Otro punto controvertido es el patrón difuso observado en el PET que no se asocia a infiltración en todos los casos. El objetivo de nuestro estudio es comparar ambas técnicas en la valoración de la infiltración medular, analizando de forma individual el patrón difuso del PET y plantear un cambio de algoritmo de estadiaje.

**Tabla 1. Resultados comparativos Médula ósea infiltrada o no en BMO versus PET.**

LINFOMAS HODGKIN							
	Médula ósea infiltrada	Médula ósea no infiltrada			Médula ósea infiltrada	Médula ósea no infiltrada	
BMO +	4	0	4	PET +	10	0	10
BMO -	6	39	45	PET -	0	39	39
	10	39	49		10	39	49

**Métodos:** Se incluyeron los pacientes (pts) diagnosticados en nuestro centro de LH y LNHAG entre 2011-2016 con BMO y PET como estadiaje inicial. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y la exactitud de cada una de las técnicas. En el PET se valoraron tres patrones: focal, difuso con actividad hipermetabólica específica de infiltración que se consideró PET+ y difuso inespecífico considerado como PET-.

**Tabla 2. Resultados comparativos Médula ósea infiltrada o no en BMO versus PET.**

LINFOMAS NO HODGKIN							
	Médula ósea infiltrada	Médula ósea no infiltrada			Médula ósea infiltrada	Médula ósea no infiltrada	
BMO +	10	0	10	PET +	17	0	17
BMO -	10	37	48	PET -	3	38	41
	20	37	58		20	38	58

**Resultados:** Se incluyeron 107 pts, 49 con LH y 58 con LNHAG (45 LDGC-B, 9 Linfomas foliculares grado 3B, 2 LB inclasificables LDGC-B/LH, 1 LB inclasificable LDGC-B/LBurkitt y 1 Linfoma Burkitt). LH: 10 pts tuvieron infiltración medular (20%) todos con PET+, de estos 4 presentaban BMO + y 6 BMO -. Patrón radiológico: 7 tenían una afectación ósea focal, 3 patrón de captación difusa específico los 3 con BMO + y 1 caso mostró patrón difuso inespecífico valorado como PET-con BMO-. LNHAG: 20 pts tuvieron infiltración medular (34%). De estos; 10 pre-

sentaban BMO+ y 10 BMO- mientras que por PET/TAC, 17 pts fueron + y 3-. De estos 3 casos falsos negativos del PET, 2 fueron LDCG-B transformados con MO infiltrada por un linfoproliferativo (SLP) de bajo grado. En cuanto al patrón radiológico difuso, 3 tenían un patrón difuso específico con BMO+ y 2 un patrón difuso inespecífico con BMO-. El análisis estadístico (Tablas 1,2 y 3) mostró que el PET obtuvo mejores resultados con una mayor exactitud tanto en LH como en LNHAG. Sin embargo en el LNHAG se obtuvieron 3 falsos negativos del PET. En nuestra experiencia el patrón radiológico de afectación ósea difusa hipermetabólica específica siempre se asoció a BMO+ mientras que el patrón difuso inespecífico siempre se asoció a BMO-.

**Tabla 3. Comparación parámetros estadísticos entre BMO y PET.**

		BMO	PET
LH	Sensibilidad	40 %	100 %
	Especificidad	100 %	100 %
	Valor Predictivo Positivo	100 %	100 %
	Exactitud	86 %	100 %
LNH	Sensibilidad	50 %	85 %
	Especificidad	100 %	100 %
	Valor Predictivo Positivo	100 %	100 %
	Valor Predictivo Negativo	80 %	93 %
	Exactitud	83 %	95 %

**Conclusiones:** En el LH el PET es superior a la biopsia por lo que no sería necesario realizar BMO de forma rutinaria. En el LNHAG el PET también fue superior a la biopsia pero existen falsos negativos. Según estos resultados el cambio en el algoritmo de estadiaje sería realizar primero el PET, si éste es + no realizar la biopsia, pero si el PET es - realizar siempre BMO. Además la BMO en estos linfomas puede ayudar a la detección de linfomas transformados en aquellos casos en los que no existiera evidencia previa de un SLP previo de bajo grado.

## PB-106

### LINFOMA NO HODGKIN PLASMABLÁSTICO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

De Soto Álvarez T., Gómez Prieto P., Reguera Ortega J.L., Sánchez Vadillo I., Meijon Ortigueira M.d.M., Martínez Velandia A.M., Fabra Urdiola M., López Riñón M., Dos Santos Orta A., García Pérez E., Panizo Echaugui I., Goyanes Martín M.I., Humana Barbier K., López de la Guía A., García Fernández M.E., Canales Albendea M., Jiménez Yuste V.

Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** Los linfomas plasmablásticos (LP) son un subtipo de linfoma no-Hodgkin muy poco frecuente. Se caracterizan por presentar una naturaleza agresiva y diferenciación típicamente de célula plasmática, constituyendo un reto diagnóstico. Un alto porcentaje de los mismos se relaciona con VIH u otras inmunodeficiencias. En general tiene un pronóstico pobre con tasas de supervivencia global menores a dos años.

**Material y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente los datos de 8 pacientes con diagnóstico histológico de LP en nuestro centro desde 2005 hasta 2016.

**Resultados:** Se objetivó un notable predominio del sexo masculino, ya que 7 de estos pacientes eran varones. La media de edad al diagnóstico fue de 53 años con valores comprendidos entre 43 y 78 años. El estadiaje en todos los casos en que fue posible su realización, fue avanzado (Ann Arbor IV en 6 de los 7 pacientes) e IPI variable de 1 a 4, con presencia de masa Bulky en uno de los casos. En todos los pacientes hubo presencia de afectación extraganglionar, en localizaciones variables riñón, bazo, glúteo, cutáneo, páncreas, óseo y pericárdico) así como un caso con afectación de MO. Dentro de la inmunosupresión asociada a este tipo de linfomas, 3 de los 8 pacientes eran VIH positivos, en diferentes estadios y con diferente control del virus. Dos de los casos no VIH se asociaron a un linfoma previo y a una inmunodeficiencia no filiada. Las muestras analizadas expresaban un ki67 elevado, comprendido entre 70-95%, con positividad para CD138 en todos los casos y variabilidad en el resto de marcadores analizados, predominando CD20 (1 caso), CD30, CD45,

MUM-1, EBER y con negatividad en la mayoría de casos para CD3 y EMA. En cuanto al tratamiento, 7 de los 8 pacientes recibieron distintos esquemas variando la primera línea entre CHOP en los pacientes en los primeros años de nuestra serie y EPOCH en los últimos. Uno de los pacientes recibió un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y otro está pendiente de recibirlo en la actualidad. El intervalo de supervivencia en nuestra serie es muy variable (1 mes a 2.5 años y aumentando) aunque en la mayoría de los casos la supervivencia no fue superior a los 6 meses. La causa de muerte fue la progresión de la enfermedad en 5 de los 6 casos fallecidos, asociado en algunos a infecciones.

**Tabla 1.**

Pac	sexo	Edad	Ann Arbor	IPI	Inmunohistoquímica	Tratamiento	Causa muerte	SG (m)
1	V	43	IVA	4	ki67 80-90%, CD20+, CD79a+, CD3-, EMA-	zevalin + R + Velcade + R + R-CHOP + MTX-AraC	progresión, Oct/2006	38
2	V	50	N/C	N/C	CD79a+, CD20-	No (dx postmortem)	hemorragia intracraneal post qe	0
3	V	42	IVA	3	CD20-, CD3-, CD79a+, EMA+	hyperCVAD, CODOX M/IV AC, ICE+RT X2	progresión + complic VIH	9
4	V	54	IVA	4	CD138+, EMA+, CD79a-, CD20-, CD3-, CD30-	CHOP+6 + R mantenim. ESHAP3 + ICEx1	progresión + insuf. renal	4
5	V	76	IIA	4	ki67 90%, CD138+, CD20-, CD3-, CD30-, EMA-	CHOPX6	Hemorragia cerebral + inf respirat. (RC)	54
6	V	49	IVA	1	ki67 80%, CD138+, CD30+, CD3-, CD79a-, EMA-	Gemcitabina 1 dosis (GEMOX)	Shock séptico de origen respiratorio	1
7	V	56	IVA	4	ki67 90%, CD138+, CD20-, CD79a+, CD3-, EMA-	VTDX1, R-EPOCHx6, ICEx3, TASPE	Vivo	30+
8	F	53	IVA	1	ki67 90%, CD138+, CD79a+, CD3-, CD20-, CD30-	R-EPOCHx6 (pendiente TASPE)	Vivo	6+

**Conclusiones:** Tras el análisis de los datos de nuestra serie, concluimos que los LP son una entidad muy rara y agresiva, si bien se observa una mejoría en la supervivencia en los casos tratados con esquemas más intensivos. Dado que expresa marcadores típicos de células plasmáticas, cabría pensar en la posibilidad de uso de nuevos fármacos como el anti-CD38 en el futuro.

## PB-107

### EVALUACIÓN DEL VALOR DEL PET-FDG EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS T EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Marcos Jubilar M.<sup>1</sup>, Paisan Palacio L.<sup>2</sup>, Villar Fernández S.<sup>1</sup>, Figueroa Mora R.<sup>1</sup>, Martínez Calle N.<sup>1</sup>, Tamariz Amador L.E.<sup>1</sup>, Panizo Santos C.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clínica Universidad de Navarra, <sup>2</sup>Facultad Medicina, Universidad de Navarra

**Introducción:** Múltiples estudios han demostrado la validez del PET-FDG en el diagnóstico y estadiaje del linfoma, así como la utilidad pronóstica y predictora de PFS y OS del Interim PET (iPET) en pacientes con linfomas B. Sin embargo, existen pocos estudios que demuestren su validez en linfomas de células T. Los linfomas T se engloban dentro de los linfomas no Hodgkin, representan un 5-10% de todos los linfomas, siendo un grupo muy heterogéneo en cuanto a clínica, inmunofenotipo como genotipo. En general presentan un comportamiento agresivo con un pronóstico desfavorable.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados y tratados de linfoma de células T en nuestro centro a los que se les realiza un PET-FDG al diagnóstico, evaluación Interim y al finalizar el tratamiento, en el periodo comprendido entre noviembre de 1995 y diciembre 2016.

**Resultados:** Presentamos un total de 32 pacientes (51.5% varones), con una mediana de edad de 57 años (rango 17-76 años). Nuestra serie incluye un 33% de linfoma anaplásico ALK-, 27% linfoma T periféricos, 27% linfomas angioinmunoblástico, 13% de otros linfomas T. El 86% de los pacientes con PET positivo tras el tratamiento de primera línea (RP) presentaron una recaída en menos de un año tras el tratamiento (VPP) y el 65% de los que tenía PET negativo no recayeron (VPN), esta asociación presenta una OR=3,5, p=0,062. En el análisis de subgrupos la asociación de la respuesta en PET y la recaída fue estadísticamente significativa en pacientes con linfoma T periférico (OR=5,7, p=0,016), en los pacientes con linfoma angioinmunoblástico se encontraba pró-

ximo a la significación estadística (OR=3,7, p=0,076). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el resultado del iPET y el desenlace en cuanto a recaída y mortalidad. En nuestra cohorte el 56% de los pacientes están vivos en la actualidad. El 86% de los pacientes que recayeron fallecieron sin responder al tratamiento posterior (OR=17,8, p<0,001). Tener una LDH elevada, una beta-2 microglobulina elevada o presentar síntomas B no demostraron tener valor pronóstico en cuanto a supervivencia global como a libre de progresión.

**Conclusiones:** El PET-FDG puede ser una herramienta eficaz para valorar el pronóstico de pacientes con linfoma T tras el tratamiento. En nuestro caso, aquellos pacientes en los que presentaron un iPET positivo se modificó el tratamiento y aquellos que tras la primera línea presentaron un PET positivo se administró una segunda línea de tratamiento, por lo que quizás subestimemos el valor predictivo del PET en cuanto a supervivencia.

**PB-108**

**MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB TRIMESTRAL TRAS LA QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN EL LINFOMA FOLICULAR - EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Oliveira F, Moreira A., Pavão C., Viveiros C., Araújo A.L., Fraga C.

Serviço de Hematologia do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE

**Introducción:** El Linfoma no Hodgkin (LNH) Folicular corresponde al subtipo más frecuente de los LNH indolentes. La asociación de rituximab a los regímenes de quimioterapia revolucionó el tratamiento de estos Linfomas y el estudio PRIMA (Salles G, Lancet 2010) mostró beneficio en la supervivencia libre de progresión (PFS) con la introducción de este anticuerpo monoclonal como régimen de mantenimiento de 2/2 meses durante 2 años.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de LNH Folicular que realizaron mantenimiento con rituximab de 3/3 meses durante 2 años, después de la quimioterapia de primera línea con 6 a 8 ciclos de R-CHOP o R-CVP (n = 18). Se incluyeron pacientes con edad superior a 18 años, LNH folicular grado 1, 2 o 3a, sin otras terapias previas, diagnosticado por biopsia ganglionar entre el 01/01/2005 y el 31/12/2016. Para la clasificación de respuesta se utilizaron los criterios de definición de respuesta del IWC (Cheson BD, JCO 2007). El análisis estadístico se realizó utilizando las curvas de Kaplan-Meier.

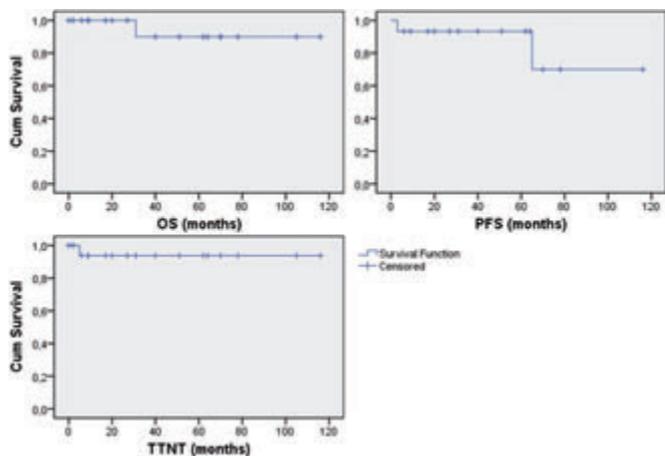


Figura 1.

**Resultados:** La tabla 1 muestra la caracterización de la población estudiada. En este análisis retrospectivo se incluyeron 18 pacientes que se observó 1 mediana de 8 ciclos de mantenimiento [1-9], estando al momento de la recolección de los datos 5 pacientes a completar los 8 ciclos de rituximab. Con un seguimiento medio de 43 meses tras el inicio de mantenimiento con rituximab, se observó una supervivencia global (OS) del 90%, una PFS del 93.3% y un tiempo hasta el tratamiento siguiente (TTNT) del 93.8%. Un paciente falleció a los 31 meses de seguimiento, siendo un evento no relacionado con la enfermedad o el tratamiento. No se observó diferencia estadísticamente significativa (p > 0,05) cuando se compararon los regímenes de inducción previamente utilizados (R-CHOP vs R-CVP).

Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes analizados

	Enfermos (n=18)
Sexo masculino	9 (50,0%)
Edad mediana [variación]	54 [31-76]
Edad >60 años	4 (22,2%)
Grado	
1/2	13 (72,2%)
3a	5 (27,8%)
Estadio Ann Arbor	
I-II	3 (16,7%)
III-IV	15 (83,3%)
FLIPI	
Bajo riesgo (0-1)	5 (27,8%)
Riesgo intermedio (2)	6 (33,3%)
Alto riesgo (3-5)	7 (38,9%)
Hb <12g/dL	3 (16,7%)
LDH alta	6 (33,3%)
B2-microglobulina ≥3mg/L*	6 (37,5%)
Regiones nodales ≥4	9 (50,0%)
Síntomas B	3 (16,7%)
Involucramiento medular*	11 (73,3%)
Masa bulky (>7cm)	5 (27,8%)
Compresión de órgano por tumor*	2 (13,3%)
Efusión pleural y/o peritoneal*	2 (13,3%)
Quimioterapia de inducción	
R-CHOP	14 (77,8%)
R-CVP	4 (22,2%)
Media ciclos de inducción [variación]	7,1 [6-8]
Respuesta inducción	
Respuesta completa	11 (61,1%)
Respuesta parcial	7 (38,9%)

\*B2-microglobulina disponible en sólo 16 pacientes

\*Involucramiento medular, compresión de órgano por tumor y efusión pleural y/o peritoneal disponibles en sólo 15 pacientes

**Conclusiones:** Aunque se trata de una muestra pequeña (n = 18), los resultados obtenidos con el régimen de mantenimiento con rituximab de 3/3 meses se presentan prometedores en el tratamiento del LNH folicular tras la quimioterapia de primera línea, habiéndose observado una OS, PFS y TTNT del 90%, 93.3% y 93.8%, respectivamente.

**PB-109**

**RECAÍDA PRECOZ EN PACIENTE AFECTO DE LINFOMA B ESPLÉNICO DIFUSO DE LA PULPA ROJA ESPLENECTOMIZADO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Verdugo Cabeza de Vaca V., Blázquez Goñi C., Berruero Salazar M<sup>ª</sup>J., Salamanca Cuenca A., Campo Palacios Heidy J., Raposo Puglia J.A., Ordoñez.Vahí S.

Hospital General del SAS de Jerez de la Frontera

**Introducción:** El linfoma B esplénico difuso de la pulpa roja (SDRPL) es una neoplasia rara de células pequeñas B que se incluye provisionalmente en la categoría de linfoma/leucemia de Células B esplénico de la WHO 2008. Se caracteriza por infiltración difusa que afecta a la pulpa roja de linfocitos B pequeños monomorfos. Es una enfermedad indolente pero incurable, más frecuente en hombre y sus principales manifestaciones son esplenomegalia y linfocitosis, con infiltración de la médula ósea en la mayoría de los casos. Presentamos a un paciente que a los 5,5 meses de la esplenectomía sufrió recaída precoz por SDRPL.

**Caso clínico:** Varón de 53 años que ingresa para estudio por esplenomegalia dolorosa de meses de evolución, linfocitosis y Trombocitopenia. En el frotis de sangre periférica se evidencia la presencia de una población linfocitaria monomorfa con prolongaciones vellosas, cuyo IF es informado como SLPC pendiente de tipificar. Se realizó estudio de extensión:BMO informada con infiltración por proceso Linfoproliferativo B de bajo grado. Al diagnóstico no presentaba afectación nodal. En la serología se detectó infección concomitante por el VHC. Ante la alta sospecha de linfoma esplénico asociado a VHC se decidió tratamiento para VHC y ver la evolución de la esplenomegalia. Se consiguió erradicar la infección pero la esplenomegalia aumento y las citopenias se agudi-

zaron por lo que se decidió reevaluar y posteriormente realizar esplenectomía diagnóstica/terapéutica. Tras ello las citopenias se resolvieron y la AP de la pieza quirúrgica fue informada como Linfoma B Esplénico Difuso de la Pulpa Roja con alto índice proliferativo: CD20+, CD79a+, Bcl-2+, IgM, IgD, ciclina D3, DBA44, restricción de cadenas ligeras lambda y Ki67 del 70%. Dado estos resultados sugerían comportamiento más agresivo. A los 5,5 meses de la esplenectomía durante la reevaluación se palpó adenopatía laterocervical de 1 cm. Se solicitó nuevo estudio de extensión evidenciándose adenopatías supra-infradiaphragmáticas en relación con recidiva de su proceso de base. Se realizó exeresis de adenopatía siendo compatible con SDRPL. Decidimos esquema R-CHOPx6, alcanzándose RMC por PET tras 4 ciclos. Actualmente el paciente esta asintomático pendiente de la reevaluación tras fin de tratamiento

**Conclusiones:** El SDRPL es una nueva entidad, rara, con pocos casos publicados en la literatura y ninguno asociado a VHC. Se trata de linfoma indolente con alta tasa de recaídas sin una clara estrategia terapéutica ya que la mayoría de los autores optan por esplenectomía y relegan la quimioterapia para la recaída. En nuestro caso el paciente presentaba marcadores de mal pronóstico por IHQ lo que nos obligo a realizar seguimiento estrecho por la posibilidad de recaída precoz. Dada la mínima incidencia no hay establecido esquemas terapéuticos definidos ni scores pronósticos que orienten a la evolución del paciente ya que a pesar de ser definido como indolente en nuestro caso la recaída fue muy precoz, sistémica y “explosiva”. Sería necesario revisiones de las series de casos y poder establecer marcadores de mal pronósticos para decidir la terapéutica más eficaz en cada caso.

**PB-110**

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS LINFOMAS T PERIFÉRICOS NO ESPECIFICADOS: 16 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO**

Corrochano M., Novelli S., Sierra J., Briones J.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** El linfoma T periférico no especificado (LNHT-NOS) representa la entidad más heterogenea dentro del grupo de los linfomas T periféricos. Se trata de linfomas que no se han podido clasificar dentro de los grupos definidos por la OMS. Constituyen un 26% de todos los linfomas de células T periféricos ganglionares, siendo el subgrupo más numeroso. En su mayoría tienen un comportamiento muy agresivo con tasas de supervivencia a los 5 años menores del 30%.



Figura 1.

**Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico de LNHT NOS entre los años 2000 y 2017. Se evaluaron las principales características clínico biológicas así como la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) tras la primera línea de quimioterapia. Se utilizó el programa SPSS (IBM) Statistics versión 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). La incidencia acumulada y los gráficos se calcularon con R Studio Version 1.0.143 (The R Foundation for Statistical Computing)

**Resultados:** De un total de 53 casos de linfomas T nodales diagnosticados entre los años 2000 y 2017, 23 (43%) fueron LNHT-NOS. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de

seguimiento fue de 9 meses (0-148 meses). La probabilidad de SG en la mediana fue de 43,5% (IC 95%, 27-70%), 39,1% (IC 95%, 24-65%) a los 12 meses y 13% (IC 95%, 5-38%) a los 5 años tras la primera línea de quimioterapia. Se analizó también la SG según el IPI, edad, el ECOG, estadio, síntomas B y LDH. La SG de los pacientes menores de 60 años fue de 63,6% (IC 95% 41-100%) mientras que la de los pacientes mayores o iguales de 60 años fue del 25% (IC 95% 9-67%) (p<0.05). No se observaron diferencias significativas en la SG según el IPI, ECOG, estadio, síntomas B y LDH (p>0.05). La incidencia acumulada de muerte en la mediana de seguimiento tras la primera línea de quimioterapia fue del 56% (IC 95% 31% - 73%). Ocho casos recibieron un TASP, la mediana de líneas pre TASP fue de 2. Casi la totalidad (7/8) de los pacientes progresaron y fallecieron de la enfermedad.

**Supervivencia de los LNHT-NOS**

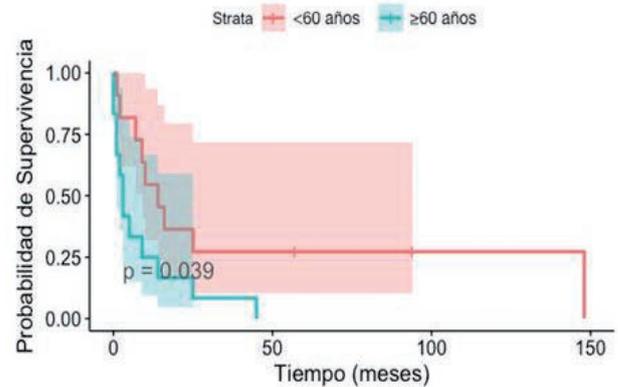


Figura 2.

Tabla 1.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad	60 años (33-83 años)	
Género	Masculino : 12	52,2%
	Femenino: 11	47,8%
ECOG	<2 : 15	65,2%
	>=2: 8	34,8%
Estadio	I: 0	0%
	II: 1	4,3%
	III: 12	52,2%
	IV: 10	43,5%
IPI	1: 3	13%
	2: 6	26,1%
	3: 8	34,8%
	4: 5	21,7%
	5: 1	4,3%
Tipo terapia recibida	QT con antraciclinas: 21	91,3%
	Otro esquema: 2	8,7%
TASP	Si: 8	34,8%
	No: 15	65,2%
Respuesta previa a TASP	Parcial: 4	17,4%
	Completa: 9	39,1%
	No respuesta: 10	43,5%

Acronimos: IPI = Índice Pronóstico Internacional, ECOG = escala de performance status, TASP= Trasplante autólogo de sangre periférica.

**Conclusiones:** Respecto a otros estudios publicados la proporción de LNHT-NOS parece ser ligeramente superior y el pronóstico es infausto. En concordancia con lo publicado en amplios estudios de registro los regímenes habituales con antraciclinas y el TASP no parecen aportar un beneficio en la SG en nuestra serie. El pronóstico de estos pacientes continúa siendo infausto sin que se hayan realizado avances terapéuticos significativos.

## Miscelánea

### PB-111

#### FLUOROSIS Y PERIOSTITIS MULTIFOCAL COMO COMPLICACIÓN DEL USO PROLONGADO DE VORICONAZOL EN TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Aroca Valverde C., Castillo Rodríguez M., Reguilón Gallego L., Iniesta López Matencio P., López Godino O., Revilla Calvo N., De Arriba de la Fuente F., Lozano Almela M.L., Pérez Ceballos E., Amigo Lozano M., Heras Fernando I., Vicente García V.

Servicio de Hematología y Oncología médica. Hospital universitario Morales Meseguer y centro regional de hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia. Murcia

**Introducción:** Desde la introducción del voriconazol en la práctica clínica hace más de una década, han emergido nuevos efectos secundarios en pacientes en tratamiento prolongado con este fármaco (fototoxicidad, tumores cutáneos, neuropatía periférica, alopecia e hiponatremia, entre otros). Aunque la periostitis por voriconazol se describe por vez primera en 2009, sigue siendo un efecto adverso excepcional caracterizado por dolor musculoesquelético generalizado, elevación de fosfatasa alcalina, aumento de la captación del trazador en los huesos afectados en la gammagrafía ósea y engrosamiento del periostio con formación de nuevo hueso en las pruebas de imagen. Reconocer las características clínico-biológicas y radiológicas de esta infrecuente complicación es esencial para poder manejarla correctamente.

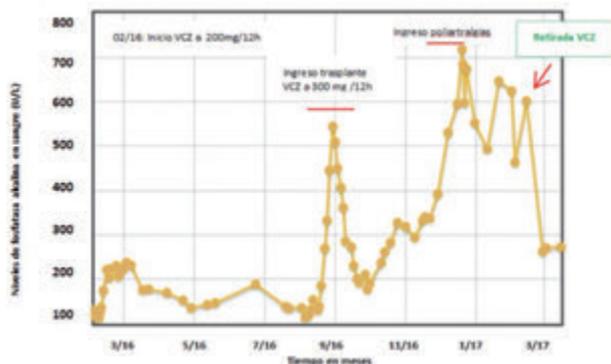


Figura 1. Los niveles de fosfatasa alcalina se elevan significativamente tras varios meses de tratamiento con voriconazol y tras aumentar la dosis, y disminuyen rápidamente tras retirar el fármaco.

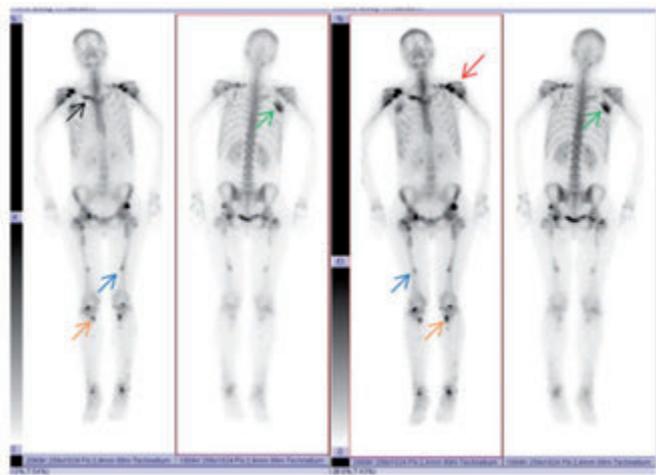


Figura 2. Gammagrafía ósea (Tc99m-HDP). Estudio gammagráfico con hiper captación del trazador en escápula derecha (Flecha verde), segmento posterior de 6° arco costal derecho, hombros (Flecha roja), claviculas (flecha negra), caderas, diáfisis femorales (Flecha azul) y tibiales bilaterales (Flecha naranja).

**Caso clínico:** Mujer de 41 años, diagnosticada en 2015 de leucemia monoblastica refractaria a quimioterapia de inducción, que inició trata-

miento con Voriconazol (VCZ) en Febrero de 2016 tras el diagnóstico de una posible infección fúngica (IFI) pulmonar durante la aplasia post-quimioterapia de rescate. Poco después del inicio de este azol la paciente comienza con leves dolores óseos articulares que inicialmente se interpretaron como posible toxicidad post-quimioterapia. En Septiembre de 2016, ingresa para realizar un trasplante haploidéntico, en situación de aplasiada sin blastos. Recibe inicialmente profilaxis secundaria con Anfotericina B liposomal y posteriormente VCZ. Durante el ingreso se aumenta la dosis de VCZ (200 a 300mg/12 horas) tras objetivar nódulos pulmonares sugerentes de IFI en un TC de control por fiebre persistente. En los meses posteriores, presenta un cuadro de artralgias generalizadas, que empeoran progresivamente hasta ser incapacitantes e interferir en sus actividades habituales. Llega a requerir ingreso por este motivo y a precisar analgesia de tercer escalón y recibir esteroides, sin conseguir un buen control sintomático. Se descartó la presencia de artritis, recaída de la enfermedad o EICH. El Servicio de Reumatología estableció un diagnóstico de exclusión de fibromialgia tras un estudio exhaustivo sin hallazgos patológicos (radiografías, estudios microbiológicos, serología y autoinmunidad). En febrero de 2017, persistía un cuadro de poliartalgias incapacitantes, en codos, tobillos y rodillas. Reconsiderando el cuadro clínico, así como el aumento significativo de fosfatasa alcalina (FA) (Figura 1) se sospechó que pudiera tener una periostitis por voriconazol. Se solicitó una gammagrafía ósea con Tecnecio 99 en la que se observó una hiper captación del trazador en distintas localizaciones (Figura 2), un TAC óseo donde se objetivan áreas de periostitis (Figura 3) así como un nivel de flúor en sangre elevado (245mcg/L; valor normal <19mcg/L). Tras la retirada del voriconazol mejora rápidamente con resolución completa de la clínica a las 4 semanas.

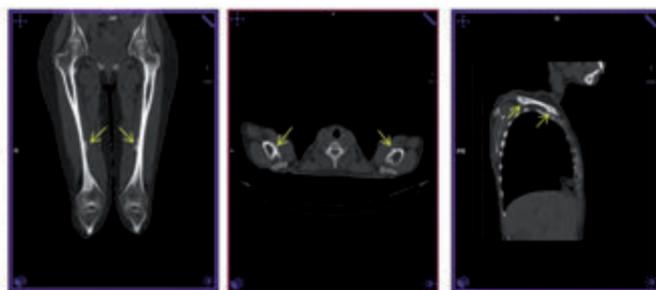


Figura 3. TC. Las fechas muestran áreas de periostitis en: a) Vertiente medial de la diáfisis de ambos fémures; b) Porción proximal de los húmeros; c) Vertiente lateral de ambas clavículas.

**Conclusiones:** La periostitis por uso prolongado de voriconazol es un evento infrecuente pero muy incapacitante. Aunque la fisiopatología de esta entidad no es del todo conocida, se relaciona con el hecho de que el voriconazol es una molécula trifluorada que aporta un exceso de flúor (62.6mg/día a dosis estándar respecto a los <6mg/día recomendados por la OMS). Conocer esta complicación evita hacer pruebas innecesarias así como retrasar un tratamiento eficaz: retirar el voriconazol.

### PB-112

#### CONSUMO DE TABACO POR PACIENTES HEMATOLOGICOS Y PERSONAS DE SU ENTORNO

García Nieto A.<sup>1</sup>, Capote Huelva FJ.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fundación Biomedica De Cadiz, <sup>2</sup>Hospital Puerta Del Mar De Cadiz

**Introducción:** El tabaquismo es un trastorno adictivo considerado como una enfermedad crónica. Es la principal causa prevenible de cáncer y de muertes por cáncer. En 2011 la Organización Mundial de la Salud declaró que el tabaco causa 6 millones de muertes al año y que en 2030 esta cifra será de 8 millones. El consumo de cigarrillos no solo causa cáncer sino que tiene un impacto negativo en el tratamiento y la supervivencia de la persona con cáncer, al facilitar complicaciones infecciosas y segundas neoplasias, entre otras. En 2013 el American National Cancer Institute publicó que el 50% de los individuos con cáncer que fumaban antes del diagnóstico continuaban fumando durante el tratamiento, y que para estos pacientes la tasa de recaída era más elevada. Ahora se reconoce que los cuidadores juegan un papel importante en el contexto de la enfermedad, y que es necesario darles soporte al igual que a los pacientes.

Se ha referido que en muchos casos éstos aumentan el consumo de alcohol, fármacos y tabaco como consecuencia de la llamada sobrecarga del cuidador.

**Métodos:** Con el objetivo de conocer datos sobre consumo de tabaco por pacientes con trastornos hematológicos y las personas de su entorno hemos realizado un estudio descriptivo transversal en el que han participado pacientes con trastornos hematológicos y sus cuidadores y familiares. Los sujetos respondieron a un cuestionario autoadministrado sobre consumo de tabaco. Se registraron datos sociodemográficos. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R (versión 3.0.2)

**Resultados:** Han participado 76 pacientes (28 mujeres) con linfoma (28), mieloma (21), leucemia (19) y otros (8). Edad: 62 años (17-86). Refieren no haber fumado nunca el 39,5% y un 44.8% se reconocen como exfumadores. Un 15.5% dicen seguir fumando a pesar de la enfermedad y sólo el 6.7% ha disminuido el consumo de cigarrillos por este motivo. Ellos mismos o su pareja son quien más ha influido en el abandono del tabaco ya que menos del 20% ha recibido ayuda por parte de profesionales (médicos y enfermeros), hijos y amigos. Han participado 149 cuidadores y familiares (106 mujeres) de pacientes con linfoma (52), mieloma (28) y leucemia (59). Edad: 52 años (17-84). Refieren no haber fumado nunca el 47.7%. Un 22.5% dicen seguir fumando a pesar de la enfermedad de su familiar y el 16.2% considera que ha aumentado el consumo de cigarrillos durante la enfermedad. Ellos mismos o su pareja son quien más ha influido en el abandono del tabaco.

**Conclusiones:** Se aportan datos sobre consumo de tabaco por afectados de enfermedades hematológicas en nuestro medio. Muchos pacientes siguen fumando durante la enfermedad a pesar del perjuicio adicional de este hábito durante la misma, siendo un dato preocupante la falta de ayuda recibida por estos por parte de los profesionales. Un considerable número de cuidadores y familiares aumentan también el consumo en relación quizás con el estrés y la sobrecarga del cuidado. Consideramos que sería útil la implementación de programas antitabaco para los afectados por enfermedades hematológicas.

#### PB-113

##### INTERCONSULTAS MÁS FRECUENTES EN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

Calle Gordo M.V., Orozco Colón R.E., Gómez Núñez M.R., García Cañadas M.C., Jurado Herrera S., Gracia Escudero A.

Hospital Torrecárdenas

**Introducción:** Se pretende analizar los motivos más frecuentes de interconsulta de otras especialidades médicas y quirúrgicas al servicio de Hematología, el rango de edad y sexo más habitual de los pacientes, y las especialidades que más frecuentemente consultan en un Hospital de segundo nivel.

**Objetivos:** Determinar cuáles son los motivos de interconsulta más frecuentes en el Hospital Torrecárdenas. Determinar la distribución por especialidades de los distintos motivos de consulta. Determinar la distribución por edad y sexo de los pacientes.

**Métodos:** Se han analizado todas las interconsultas realizadas al servicio de Hematología del Hospital Torrecárdenas desde el 1 Enero de 2016 al 31 Diciembre de 2016. En total se realizaron 1794 interconsultas, de las cuales 1483 fueron para inicio (20%) o seguimiento (80%) de tratamiento anticoagulante. De las 311 restantes, 155 fueron por citopenias, 76 por enfermedades del sistema linfóide, 15 por enfermedades del sistema mielóide, 7 por enfermedades del sistema eritrocitario, 44 por enfermedades de la hemostasia y 4 por otros motivos. Centrándonos en las 311 interconsultas que no fueron de anticoagulación, la distribución por sexo fue de 158 mujeres y 153 hombres y por edad: 5 menores de 20 años, 60 entre 20-50 años, 192 entre 50-80 años y 54 mayores de 80 años. En cuanto a la distribución por especialidades que realizaron las interconsultas los resultados fueron los siguientes: Medicina Interna 126, especialidades quirúrgicas 53, Neurología 29, Nefrología 21, Digestivo 21, Neumología 15 y otras 46.

**Conclusiones:** A la vista de los resultados obtenidos, las interconsultas más frecuentes están relacionadas con los tratamientos anticoagulantes, seguidas de las consultas por pacientes con citopenias y enfermedades del sistema linfóide. La especialidad que más interconsulta a Hematología en nuestro hospital es Medicina Interna, seguida de las especialidades quirúrgicas (Cirugía General y Traumatología principalmente) y Neurología. El rango de edad más frecuente de los pacientes fue de entre 50 y 80 años, no habiendo apenas diferencias respecto al sexo.

#### PB-114

##### HISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN LISINURIA CON INTOLERANCIA A PROTEÍNAS

Martín Núñez I.A., Gil Pérez Á., Guillén García H., Arbeteta Juanís J., Vázquez Ramo A., Golbano López N., Subirá Pérez D., De Miguel Llorente D., Díaz Morfa M.L., Morales Sanz D., Herrero Martín S., Pinedo Albiz B.

Hospital Universitario de Guadalajara

**Introducción:** Presentamos un caso clínico en el que un hallazgo en la citomorfología medular fue crucial en el diagnóstico de una enfermedad no hematológica. La lisinuria con intolerancia a proteínas (LIP) es una rara enfermedad genética (autosómica recesiva) causada por una mutación en el gen SLC7A7. Este gen codifica la proteína y(+)-LAT-1 que forma parte del transportador intestinal y renal de aminoácidos catiónicos. La absorción intestinal es deficiente y hay un aumento de la eliminación renal de dichos aminoácidos.

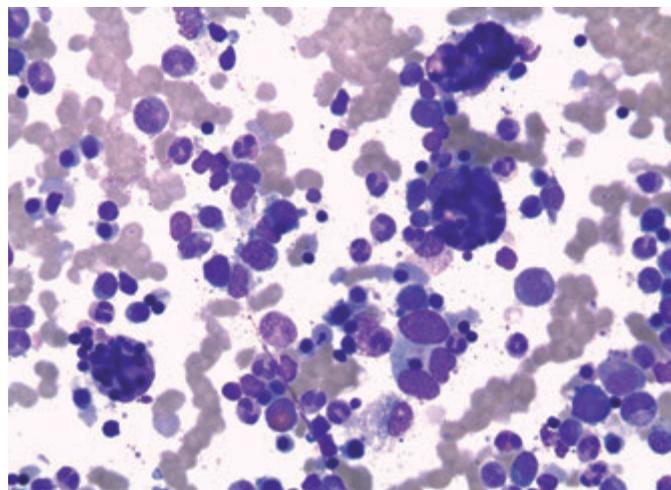


Figura 1.

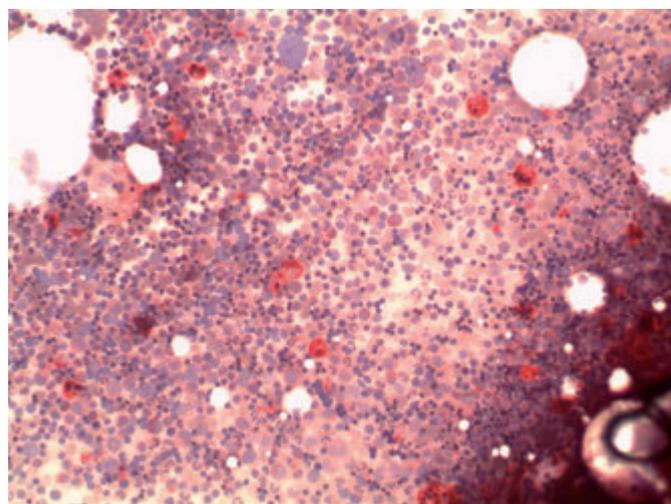


Figura 2.

**Caso clínico:** Niño 5 años de edad, procedente de Marruecos, en estudio en consulta externa por presentar retraso de crecimiento, acropaquias sin cianosis, hepatoesplenomegalia sin signos ecográficos de hipertensión portal y fracturas de cúbito y radio. Hemograma: leucocitos 7.360/ $\mu$ l, hemoglobina 13,1 g/dl y plaquetas 212.100/ $\mu$ l. El frotis de sangre periférica no mostraba alteraciones morfológicas. Fórmula: 1% C, 61% S, 30% L, 5% M y 2% E. Bioquímica: ferritina 389 ng/ml, triglicéridos 204 mg/dl, ALT 20 U/l, AST 64 U/l, LDH 1.560 U/l y fibrinógeno 232 mg/dl. Tras descartar, por determinación enzimática, la primera sospecha diagnóstica (enfermedad de Gaucher) se solicitó un aspirado de médula ósea (AMO) y una biopsia cutánea para buscar alteraciones en

enzimas lisosomales (enfermedad Niemann-Pick) en fibroblastos. Se practicó AMO en CIPSI con sedación. Reveló una muy rica celularidad con hematopoyesis conservada, siendo llamativa la histiocitosis con hemofagocitosis (eritrofagocitosis fundamentalmente). No se identificaron células de depósito (Gaucher, histiocitos espumosos ni histiocitos azul marino). Este hallazgo (linfocitosis hemofagocítica 2<sup>a</sup>), en ausencia de criterios de Síndrome Hemofagocítico ha sido descrito en la LIP y en otros errores innatos del metabolismo. Con la sospecha diagnóstica de LIP, se solicitó estudio de aminoácidos en orina y sangre, que mostraba una disminución en plasma de lisina y arginina (aminoácidos catiónicos) y en orina hiperaminoaciduria generalizada con especial aumento de lisina, ornitina y arginina. Siendo todo esto informado como compatible con LIP. El diagnóstico fue confirmado con el estudio de las mutaciones del gen SLC7A7. El paciente y una de sus hermanas (con síntomas similares) presentaban la mutación p.Arg410Ter en homocigosis, los padres y la hermana menor eran todos portadores.

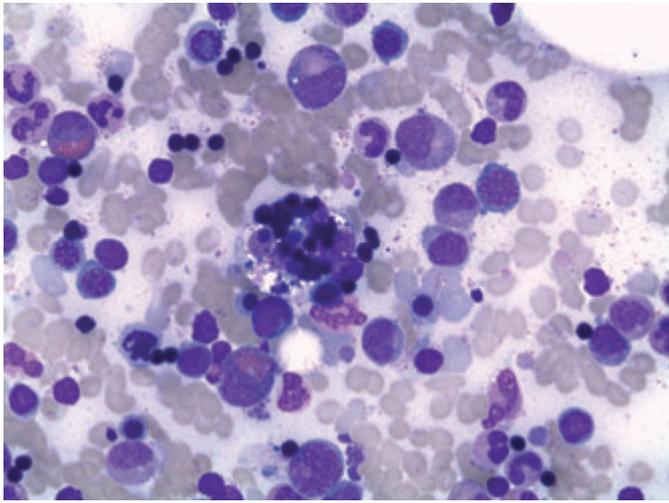


Figura 3.

**Conclusiones:** La citomorfología continúa siendo un elemento muy útil en la orientación de procesos hematológicos y extrahematológicos. La hemofagocitosis, aún marcada, no es sinónimo de Síndrome Hemofagocítico. La LIP es uno de los errores del metabolismo que pueden producir Linfocitosis Hemofagocítica Secundaria.

#### PB-115

#### LA IMPORTANCIA DE LA MORFOLOGÍA DE MÉDULA ÓSEA EN EL DIAGNÓSTICO DE UNA ENTIDAD AGRESIVA: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Morente Constantín E., Badiola González J., Ríos Tamayo R., Garrido Collado M.d.P., González Sierra P.A., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica se produce fruto de una activación patológica a nivel inmunológico. Existe, por tanto, una situación de inflamación desproporcionada en la cual pueden aparecer fiebre, citopenias, esplenomegalia, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. También se caracteriza por la aparición de fenómenos de hemofagocitosis en médula ósea. Puede presentarse de forma primaria o por causa de tumores o infecciones. Para poder diagnosticar un síndrome hemofagocítico se debe cumplir al menos uno de los siguientes supuestos: Que haya un estudio molecular que así lo confirme (PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4). Que se den al menos 5 situaciones de las siguientes: fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hemofagocitosis a nivel medular, ganglionar o esplénico, ferritina elevada, CD25 soluble >2.400U/mL, actividad de células NK nula o ausente. En cuanto al pronóstico de los pacientes que padecen un síndrome hemofagocítico, hay que señalar que éste ha mejorado en los últimos años, fruto del desarrollo e implantación en 1.994 de un protocolo internacional de tratamiento. Este tratamiento utiliza dexametasona, etopósido y metotrexato intratecal durante 8 semanas, reevaluando posteriormente cada caso.

**Objetivos:** Realizar una revisión de una patología de difícil diagnóstico y cuyo pronóstico depende en gran medida de la sospecha y tratamiento precoz.

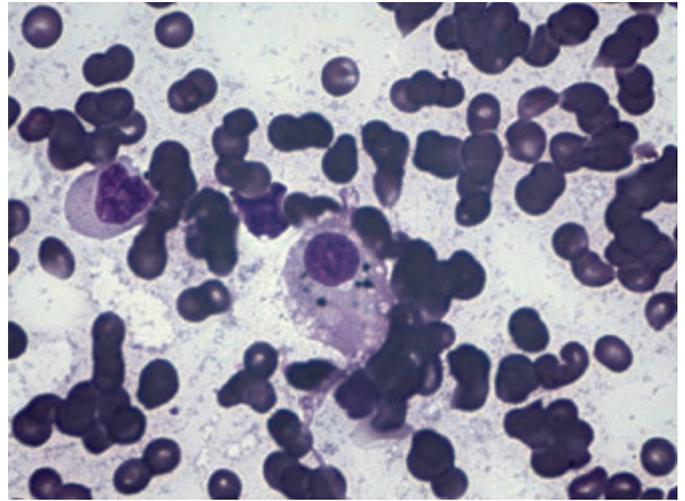


Figura 1. Imagen del estudio morfológico de médula ósea en la cual se observa un macrófago cargado de detritus celulares, vacuolización citoplasmática y pigmento basófilo. 100x.

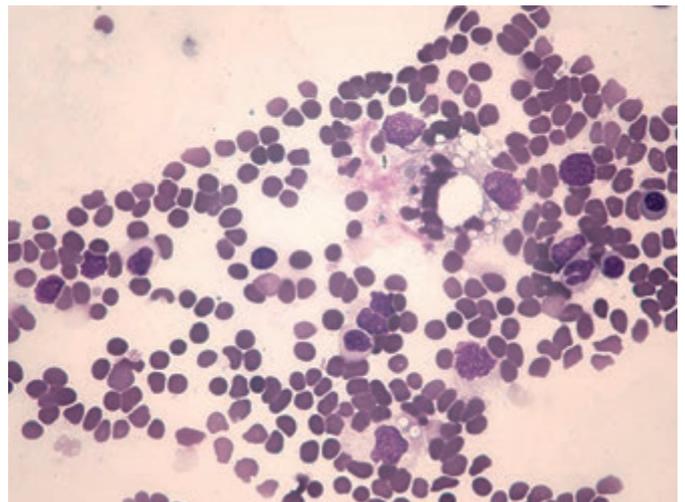


Figura 2. Fenómeno de hemofagocitosis: macrófago de gran tamaño en cuyo citoplasma se observan numerosos hematíes y varias plaquetas.

**Métodos:** Paciente de 57 años con antecedentes de hipertensión arterial y artritis gotosa que fue ingresado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas debido a un shock séptico de origen urinario. Se resolvió el cuadro y fue dado de alta. Posteriormente fue diagnosticado de un cáncer de recto con metástasis hepáticas, hecho que se descubrió en un nuevo ingreso. Durante dicho ingreso desarrolló un cuadro febril persistente y necesitó una reevaluación por parte de Infecciosas. Como datos analíticos destacables, llamaba la atención una pancitopenia, junto con hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia e hiperferritinemia. Con la presunción diagnóstica de síndrome hemofagocítico y para aclarar el diagnóstico diferencial del cuadro se realizó una PAMO. En este contexto se decidió iniciar de forma precoz tratamiento empírico con dexametasona.

**Resultados:** El resultado del aspirado medular confirmó, junto a los datos clínicos y analíticos, que cumple criterios de síndrome hemofagocítico. Como el paciente tuvo una excelente respuesta al tratamiento corticoideo con dexametasona se decidió mantenerlo, programando una reducción paulatina. Continuó el seguimiento de su cáncer de recto por parte de Oncología y se citó por Hematología para llevar a cabo una reevaluación. En las siguientes revisiones el paciente mostró un muy buen estado general, sin que aparecieran hallazgos patológicos en la exploración. La analítica se fue normalizando, por lo que se está procediendo a

descender progresivamente la pauta de corticoides. Actualmente se encuentra pendiente de la próxima revisión.

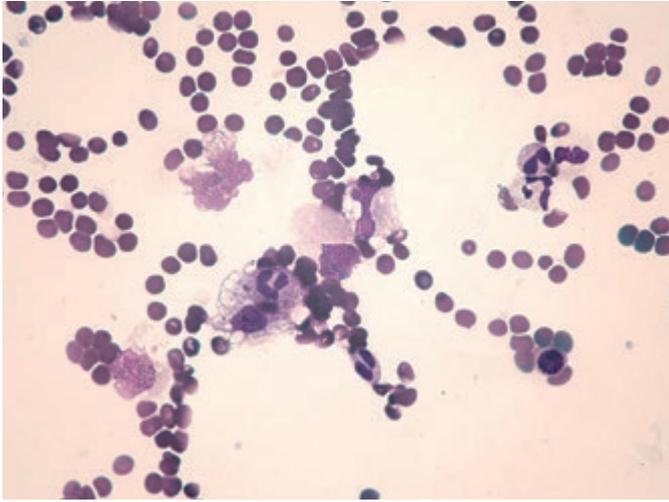


Figura 3. Digestión de un cayado, varias plaquetas y un hematíe por parte de un macrófago. 50x.

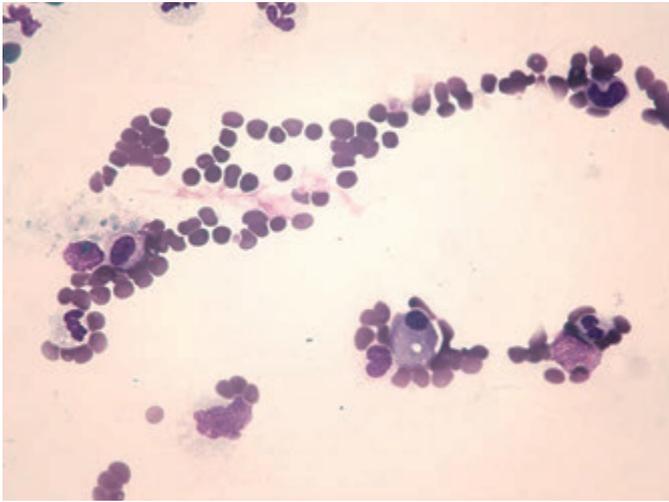


Figura 4. Macrófago en cuyo citoplasma se encuentra atrapado un mielocito. 50x.

**Conclusiones:** El síndrome hemofagocítico es una enfermedad que asocia una mortalidad elevada. Por lo tanto, es necesario conocerlo de cara a poder realizar un diagnóstico precoz y así iniciar de forma temprana el tratamiento del mismo. Los datos de la morfología de médula ósea son muy importantes para el diagnóstico, por lo que el papel del hematólogo es fundamental en esta patología tan heterogénea.

#### PB-116

##### LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOSES EN UNA ENTIDAD AGRESIVA: EL SARCOMA GRANULOCÍTICO

Morente Constantín E., Cruz Díaz A.J., González Sierra P.A., Romero Aguilar A., Moratalla López L., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

**Introducción:** El sarcoma granulocítico (SG) es un tumor raro de localización extramedular compuesto por células inmaduras de la serie granulocítica, originadas a partir de los mieloblastos.

**Objetivos:** Realizar una revisión de una enfermedad rara y de difícil diagnóstico a partir de dos casos vistos recientemente en nuestro servicio.

**Métodos:** El primer caso corresponde a una mujer de 63 años derivada desde su MAP por presentar una discreta leucocitosis y trombopenia, así como una monocitosis mantenida desde 2.010. El segundo caso lo

constituye un varón de 56 años, derivado desde su MAP para estudio de una masa laterocervical izquierda dolorosa. Además, refiere la aparición de fiebre con escalofríos y tiritona. También señala la pérdida de 10-15 Kg en los últimos 6 meses.

**Resultados:** En cuanto al primer caso, el inmunofenotipo mostró un 28% de monocitos maduros (expresando la mitad CD56+). Con la sospecha de leucemia mielomonocítica crónica se llevó a cabo un seguimiento. Dado que la cifra de plaquetas fue en descenso progresivamente, la siguiente conducta que se tomó fue la realización de una PAMO para estudio de cariotipo, FISH e inmunofenotipo de médula ósea. Se llegó al diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Variante Mieloproliferativa Tipo 1 con un IPSS de Bajo Riesgo y estudio JAK2/CALR/MPL negativos. Se inició tratamiento con Azacitidina. Al año, la paciente desarrolló una masa sangrante en la fosa nasal derecha, que se biopsió e informó como sarcoma mielóide. Se hizo biopsia de médula ósea, que indicó que los hallazgos morfológicos eran concordantes con un proceso mieloproliferativo/mielodisplásico tipo LMMC, con mielofibrosis grado 1. Se presentó el caso en sesión clínica. Se cursó el ingreso y se solicitó un PET-TAC, así como se indicó inicio de tratamiento quimioterápico intensivo de LMA, necesario al contar con un SG asociado a la LMMC, confiriendo esta situación un alto riesgo. En el segundo caso, la biopsia de la adenopatía laterocervical informó de la presencia de un sarcoma mielóide. Se realizó un PET-TAC que confirmó la aparición de focos hipermetabólicos a nivel laterocervical izquierdo. A partir de estos hallazgos, se realizó un estudio de extensión que reveló la presencia de una gammapatía policlonal, con cadenas Kappa libres en suero elevadas, así como el cociente Kappa/Lambda. También se encontró un aumento de la beta2microglobulina. El frotis de sangre periférica no mostró alteraciones, pero en el inmunofenotipo de médula ósea se detectó un 30% de blastos. Se inició tratamiento según esquema de LMA.

**Conclusiones:** El SG puede aparecer de forma secundaria a un proceso oncohematológico, pero también puede antecederlo o acompañarlo. Independientemente del momento de aparición, la conducta terapéutica ha de ser intensiva, ya que es un proceso que condiciona un mal pronóstico. Ante un paciente con LMA, la aparición de una masa, debe hacer pensar en un SG. La biopsia es fundamental, sobre todo en aquellos pacientes sin expresión leucémica en sangre periférica o médula ósea, puesto que el tratamiento precoz es de suma importancia y al tratarse de una patología poco frecuente puede pasar desapercibida, siendo retrasado su diagnóstico.

#### PB-117

##### SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO DEBIDO A LA DUPLICACIÓN DEL GEN PDGFR-BETA (5Q33): A PROPOSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

De Miguel Llorente D., Arbeteta Juanis J., Guillen García H., Vazquez Ramo A., Golbano López N., Herrero Martín S., Pinedo Albiz B.

Hospital Universitario de Guadalajara

**Introducción:** El diagnóstico molecular ha sentado las bases de las neoplasias mieloides con eosinofilia. La familia de enfermedades generadas por desregulación de los genes de fusión tirosin kinasa (TK) es reconocida como una categoría por la OMS ("Neoplasias Mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamiento de PDGFRA, PDGFRB, o FGFR1, o con PCM1-JAK2"). Estos pacientes pueden presentarse como SMD/NMP, así como leucemias/linfomas *de novo* o secundarios con fenotipo mixto. La eosinofilia es común, pero no es una característica invariable de estas enfermedades. La historia natural de estas neoplasias PDGFRA y PDGFRB ha cambiado dramáticamente con el empleo de imatinib.

**Caso clínico:** Varón de 82 años remitido a nuestro Servicio por eosinofilia moderada persistente (1000-3500/mm<sup>3</sup>), identificada 9 años antes y sin respuesta a corticoides. No presentó ninguna otra alteración en su hemograma. En la exploración física destacaba un rash en la espalda. Otras causas de eosinofilia (alérgica, reumatológica, yatrogenica) fueron descartadas por la historia clínica, pruebas cutáneas, análisis de sangre y heces. Ni por analítica ni por pruebas de imagen hubo evidencia de afectación cardíaca, neurológica, pulmonar, neurológica o esplénica. El aspirado/biopsia de MO reveló hiperplasticidad con un 15% de eosinófilos. El FISH en MO demostró la presencia de PDGFRBeta (5q33). El cariotipo fue normal y no se identificó ninguna mutación en el FIP1L1-PDFGR-alpha. La biopsia cutánea mostró una foliculitis aguda. El paciente inició tratamiento con imatinib 100mg/d vo. Las dosis de bajas de imatinib, por inhibición de la fosforilación de PDGFRA, son



**PB-120****INFECCIÓN POR HISTOPLASMA CAPSULATUM EN PACIENTE CON TRASPLANTE BIPULMONAR**

Naya Errea D., Pérez del Camino Gaisse B., Lerma Verdejo A., Fernández Maqueda C., Alarcón Tomás A., Romera Martínez I., Forés Cachón R., Cabrera Marin R.

H.U. Puerta de Hierro

**Introducción:** La infección por *Histoplasma Capsulatum* en pacientes inmunocomprometidos naturales de un país europeo es excepcional. La biopsia de médula ósea (BMO) se considera uno de los elementos básicos para el diagnóstico de la patología hematológica. Sin embargo, su rentabilidad en otras situaciones, como la fiebre de origen desconocido, es cuestionable. Presentamos un caso clínico de un paciente inmunodeprimido por un trasplante bipulmonar diagnosticado de *Histoplasma Capsulatum* mediante BMO.

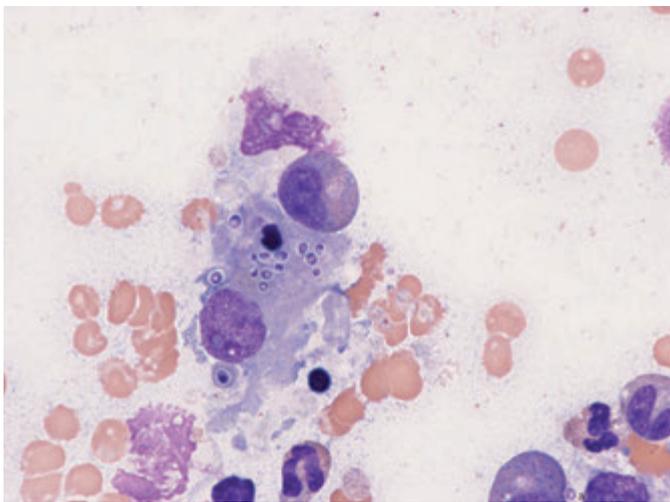


Figura 1.

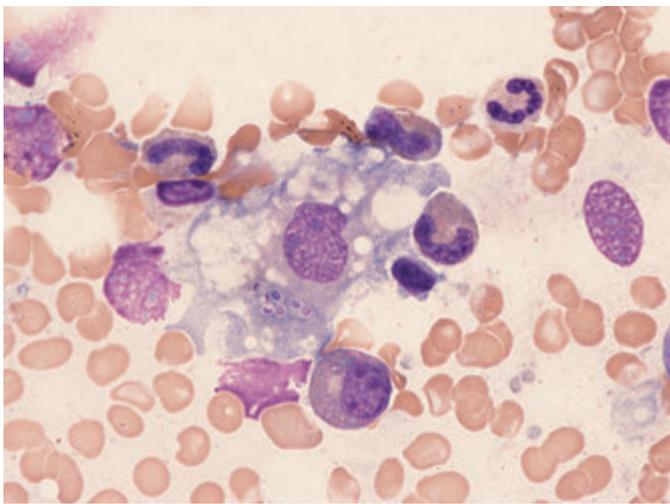


Figura 2.

**Caso clínico:** Se trata de un varón de 59 años, natural de España y sin antecedentes de viajes al extranjero, que había recibido trasplante bipulmonar 12 meses antes y en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus. Acude a urgencias por diarrea persistente de un mes de evolución y fiebre en las últimas 48 horas. A su llegada se realiza analítica completa sin hallazgos, y tras la recogida de cultivo de sangre, orina y heces se inicia tratamiento con antibioterapia empírica con piperazilina/tazobactam y ciprofloxacino. Ante la falta de mejoría se añade Linezolid a las 48 horas. Posteriormente se prescribe azitromicina tras el crecimiento de *Campylobacter jejuni* en el cultivo de heces. Pese a la administración de dichos

antibióticos, el paciente mantuvo picos de febriles de hasta 39°C. En este contexto, presentó pancitopenia progresiva ( $2.25 \times 10^9$  leucocitos/L, hemoglobina 95g/L,  $28 \times 10^9$  plaquetas/L). Se realizaron múltiples serologías (incluyendo leishmania), TC y ecografía abdominal objetivando únicamente una esplenomegalia leve. Ante la falta de diagnóstico y dado el deterioro progresivo del paciente, se realizó aspirado (AMO) y BMO. En el AMO se observó hiperplasia linfoide y granulocítica. Llamaba la atención la presencia de numerosas inclusiones en los histiocitos, cuya morfología ovalada y encapsulada era compatible con *Histoplasma Capsulatum*; así como algún signo de eritrofagocitosis. En la biopsia de médula ósea, no se observaron granulomas pero sí se observó la presencia del *Histoplasma Capsulatum*. El diagnóstico se confirmó además con determinación de PCR positiva mandado a otro centro. El paciente se trató con un anfotericina B liposomal intravenosa durante 1 mes seguido de posaconazol oral, con resolución total del cuadro.

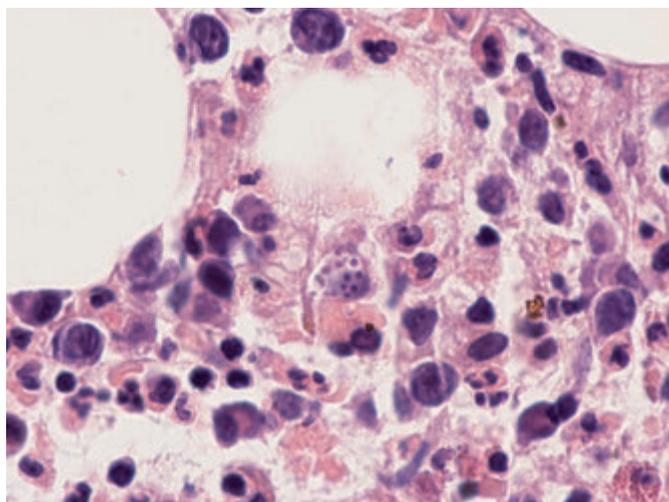


Figura 3.

**Conclusiones:** El hallazgo de la infección por *Histoplasma Capsulatum* como infección autóctona en un apaciente inmunodeprimido es extraordinariamente raro. La BMO se presenta como instrumento importante en el diagnóstico de este tipo de patologías.

**PB-121****¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES CON HEMOPATÍAS QUE REQUIEREN INGRESO EN UCI?**

Morente Constantín E., Rivera Ginés A.B., González Sierra P.A., Manzano Manzano F., López Fernández E., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

**Introducción:** Los pacientes hematológicos a menudo requieren ingreso en UCI, ya sea para el tratamiento de problemas derivados de su enfermedad o debido a complicaciones del tratamiento que reciben.

**Objetivos:** Analizar el pronóstico de los pacientes hematológicos que han requerido ingreso en UCI y los factores que pueden modificar su pronóstico.

**Métodos:** Presentamos 90 pacientes hematológicos que ingresaron en UCI de nuestro centro entre 2010 y 2015. Se han recogido: sexo, edad, fecha de ingreso en UCI, motivo del ingreso en la misma, hemopatía de base y si se encontraba activa en el momento del ingreso, necesidad de VMI y el número de días, fallecimiento durante el ingreso, TPH y tipo del mismo, existencia de EICH y de neutropenia.

**Resultados:** La mortalidad global al ingreso fue del 67% (fallecieron 60 pacientes de los 90). En total se registraron 62 varones (68%) y 28 mujeres (32%), siendo las cifras de mortalidad del 69% y del 64% respectivamente. La edad media de los pacientes fue de 53 años, con un rango de edad de 20 a 83. Las patologías hematológicas de base que más se ingresaron fueron: 32 LNH (35,5%); 19 LMA, (21,1%); 9 LH (10%); 6 LLA y 6 MM (6,67% cada uno); 4 SMD y 4 LLC (4,4% cada uno); 2 LMC y 2 PV (2,2% cada uno). También ingresaron en UCI 1 anemia aplásica, 1 amiloidosis cardíaca y 1 plasmocitoma intracraneal. Hay 2 casos con

diagnóstico desconocido. Las causas más frecuentes que desencadenaron el ingreso son, por sí solas o asociadas: el fallo respiratorio agudo (el más frecuente, involucrado en 51 casos, el 56,67%), seguido de las infecciones en sus distintas modalidades (26, el 28,89%) y del fallo cardíaco (9 pacientes, 10%). El hecho de requerir VMI se asoció a una mortalidad del 71% (69 pacientes), cifra que se eleva al 74% si se necesitó por un periodo de 7 o más días. De los 26 pacientes sometidos a un TPH fallecieron 23, suponiendo un 88% de muertes (83% en los autólogos y 90% en los alogénicos). De los 61 pacientes que tenían su hemopatía activa en el momento del ingreso fallecieron 37 (un 60%), cifra que alcanza el 93% (14 de 15) cuando lo que tenían activa era una EICH. Un total de 34 pacientes presentaron neutropenia al ingreso en UCI, de los cuales fallecieron el 82% (28).

**Conclusiones:** Los pacientes con enfermedades hematológicas tienen un mayor riesgo de padecer situaciones que requieran su ingreso en UCI y, una vez en ella, suponen un tipo de paciente con un especial riesgo de desenlace fatal (mortalidad global del 67%). Según nuestro estudio las situaciones que se vinculan a una mayor mortalidad son: EICH activa (mortalidad del 93%), ser receptor de un trasplante (88%), neutropenia (82%) y requerir VMI (71%).

**PB-122**

**CONSULTA DE HEMATOLOGÍA PARA EMBARAZADAS: CÓMO LA HEMATOLOGIA CONTRIBUYE EN LA REDUCCIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD MATERNO-FETAL**

Jorge A., Afonso C., Lima F.

Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

**Introducción:** El embarazo cursa con alteraciones hematológicas fisiológicas secundarias a mecanismos adaptativos y al aumento del estrógeno en la circulación. El reconocimiento de las alteraciones fisiológicas evita investigaciones y tratamientos (tto) innecesarios. Por otro lado el diagnóstico de la patología hematológica en el embarazo es difícil y debe ser precoz para evitar la morbimortalidad materno-fetal (MMF).

**Métodos:** Se ha revisado las historias de las embarazadas valoradas en el servicio de hematología entre 2013 y 2016. Se evaluaron los motivos de consulta, diagnósticos definitivos y MMF.

**Resultados:** Se han consultado 72 pacientes (pts). Los motivos de consulta y diagnósticos definitivos se muestran en la *tabla 1*. En 66.7% (n=48) pts se ha confirmado patología hematológica aunque en sólo 1 caso se ha producido pérdida fetal. De las 27 pts consultadas por trombocitopenia, 9 tenían trombocitopenia inmune primaria (PTI) y 3 necesitaron de tto dirigido con corticoide e/o inmunoglobulina humana. Solo 1 pt con PTI ha sido sometida a cesárea sin criterios obstétricos con plaquetas >50x10<sup>9</sup>/L. No hubo episodios de discrasia hemorrágica materno-fetal. De las 13 pts con anemia ferropénica, 4 presentaban Hb <9g/dl. Un aborto ha sido reportado en contexto de anemia grave. Cuatro de las pts consultadas por anemia microcítica/hipocrómica fueran diagnosticadas de β-talasemia menor, 1 con embarazo previo sin exclusión de hemoglobinopatía paterna. De las 8 pts con hemoglobinopatías con diagnóstico previo, 4 tenían embarazos previos y en 2 había sido excluida hemoglobinopatía paterna. Uno de los padres era portador de hemoglobinopatía y fueran enviados a consulta de genética, recién nacido (RN) saludable. Todas fueran enviadas a consulta en el 2º trimestre del embarazo. Dos de las pts con patología de la coagulación cumplían criterios para tto anticoagulante profiláctico y han logrado embarazos a término sin incidencias (ambas con trombosis/aborto en embarazos previos). Las pts con SMD-AREB II y con tricoleucemia no recibieron tto dirigido a la patología hematológica (la 1ª por recusa y la segunda por no cumplir criterios emergentes de tto). Ambas recibieron tto de soporte y han tenido embarazos a termino con RN saludables. La pt con trombocitemia esencial, con aborto previo, ha recibido tto con antiplaquetarios durante todo el embarazo y anticoagulación en el parto y puerperio sin incidencias.

**Conclusiones:** El reconocimiento precoz de parámetros analíticos de alarma asociado a una vigilancia estrecha y a un tto adecuado puede evitar la MMF relacionada con la patología hematológica en el embarazo.

**PB-123**

**EL RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO COMO TRATAMIENTO DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE**

Carmona Zabala I., Escolano Escobar C., Álvarez Juárez M., Galán Vega J., Urriaga Valle S., Labrador Marcos S., Chica Gullón E., Aladro Benito Y., Pinel González A., Escolar Escamilla E., Somolinos de Marcos N., Oña Compán F, Morlán Gracia L.

Hospital Universitario de Getafe

**Introducción:** La encefalitis autoinmune es una entidad poco frecuente que cursa con alteraciones neuropsiquiátricas, trastornos del movimiento y disminución del nivel de conciencia, que puede precisar soporte en una Unidad de Cuidados Intensivos. Plantea el diagnóstico diferencial con procesos infecciosos (encefalitis víricas), enfermedades psiquiátricas y tumorales, ya que con frecuencia son entidades paraneoplásicas. Los anticuerpos implicados se pueden detectar en suero o LCR y se dirigen contra antígenos de superficie de la membrana neuronal. Entre los tratamientos disponibles se encuentran los corticoesteroides, inmunoglobulinas (Ig), rituximab, ciclofosfamida y el recambio plasmático terapéutico (RPT).

**Métodos:** Se recogen los casos de encefalitis autoinmunes diagnosticados en el H. U. Getafe entre 2010 y 2016 (7 casos) tratados con RT. El RPT se realizó con el separador celular CS-3000 en el primer caso y en el resto con el separador de Amicus(Fenwal®).

**Resultados:** (Tablas 1 y 2). Nuestra población de pacientes con encefalitis autoinmunes tiene una media de 41 años de edad, con predominio de sexo femenino (4 mujeres y 3 varones). El anticuerpo aislado con mayor frecuencia es anti NMDAR (3/7), seguido de anticuerpos contra canales de potasio (2/7), uno asociado a anticuerpos antifisina y un caso con positividad débil anti NMDAR, posteriormente no confirmada. Los pacientes fueron tratados inicialmente con corticoesteroides e Ig, recibieron una media de 7 RPT y se realizaron 1.2 volemias de media por procedimiento (rango 1-1.5 volemias). Se ha administró de forma profiláctica vitamina K iv, fibrinógeno según niveles y Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup> iv según clínica y parámetros analíticos.

**Conclusiones:** El RPT tiene indicación con distintos grados de evidencia en numerosas entidades neurológicas mediadas por anticuerpos. La evidencia disponible en la encefalitis autoinmune es escasa, precisándose más estudios para poder consolidar su papel. Sin embargo, dado que se trata de una enfermedad grave pero potencialmente curable y que suele ser refractaria a la primera línea de tratamiento, el RPT constituye una

**Tabla 1. Motivos de consulta y diagnósticos definitivos de las embarazadas consultadas.**

MOTIVOS DE CONSULTA	DIAGNÓSTICOS DEFINITIVOS	
TROMBOCITOPENIA (N= 27)	Trombocitopenia gestacional (N=13)	
	Trombocitopenia inmune primaria (N=8)	
	Trombocitopenia inducida por EDTA (N=3)	
	Síndrome de May Hegglin (N=1)	
	Sin trombocitopenia confirmada (N= 1)	
ANEMIA (N= 24)	Anemia normocítica/normocrómica (N= 6)	Anemia gestacional (N= 1) Anemia carencial mixta (N= 4)
	Anemia microcítica/hipocrómica (N= 17)	Anemia ferropénica (N= 1) Anemia ferropénica (N= 13) β-talasemia menor (N=4)
	Anemia macrocítica/normocrómica (N= 1)	SMD-AREB II (N= 1)
	HISTORIA FAMILIAR O DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINOPATÍA (N= 10)	β-talasemia menor (N=4) Drepanocitosis heterocigota (N= 4) Patología no confirmada (N= 2)
	SOSPECHA O PATOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN CONFIRMADA (N= 5)	Factor V de Leiden heterocigota (N=1)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (N=1)		
Disminución de proteína S heterocigota (N= 1)		
Patología no confirmada (N= 2)		
TROMBOCITOSIS (N=6)	Trombocitemia esencial (N= 1)	
	Patología no confirmada (N= 3)	
PANCITOPENIA (N=1)	Tricoleucemia (N=1)	
INCOMPATIBILIDAD ANTÍGENOS HPA 2.5/15 MATERNO-PATERNO (N= 1)		

segunda línea a valorar de forma precoz en estos pacientes. En nuestra experiencia, algunos de los casos, después de empeoramiento/estabilidad de la clínica de debut durante el tratamiento de primera línea, presentaron una franca mejoría tras el inicio de los RPT, llegando en uno de los casos a realizar hasta 12 RPT. Consideramos que dada la respuesta de los pacientes y la escasa incidencia de complicaciones graves asociadas al procedimiento, el RPT es una opción valorable para estos enfermos. Destaca el caso de la encefalopatía autoinmune con síndrome opsoclonus-mioclonus idiopático que, tras múltiples recurrencias, respondió favorablemente al RPT sin reingresos posteriores. Probablemente, los avances en la inmunología permitirán un diagnóstico cada vez más precoz de las encefalitis autoinmunes, con una mayor capacidad de detección de los anticuerpos responsables que darán lugar a una optimización terapéutica.

Tabla 1.

SEXO/EDAD	MUJER 38 años	HOMBRE 59 años	MUJER 41 años
CLÍNICA	Cefalea, clínica psiquiátrica, estatus.	Alucinaciones, afasia motora, mioclonías.	TI, MEG y cefalea. Crisis T-C.
PPCC INICIALES	-TAC craneal: N. -EEG: identificación difusa. -LCR: 77 celi/ul, 98% monoN, prot 54 mg/dL, gluc N.	-TAC craneal: atrofia cortico-subcortical. -EEG: desorganización y justificación difusa. -LCR: acetular, prot 28 mg/dL, gluc 68.	-TAC craneal: N. -EEG: desorganización y justificación difusa. -LCR: 148 celi/ul, monoN 94%, prot 333, gluc 46.
MANEJO INICIAL	Aciclovir, cefotaxima, ampicilina y dexametasona.	Levetiracetam.	Levetiracetam, cefotaxima, vancomicina, aciclovir y dexametasona. Antituberculosos.
PRESENCIA AC/DIA	Anti-NMDAR (titro +38)	Anti canal K	Anti-titro (+20 meses)
3º NEO	Tumora ovario	No	No
TTO	-Día +17: corticoides a lg iv x5 días. -Día +41: coforectomía.	-Corticoides 1gr/ola x5 días. -Corticoides a dosis mantenimiento.	-corticoides 3 gr/ola x5 días. -ciclo de lg a 0.4 mg/día x5 días.
RPT	- 8 RPT / x5 días, después días alternos) - VOLEMIAS: 1-2-2 - L. Reposición: Albúmina 5% y SSP - Via: central - Lugar: UCI - Complicaciones: hipoTA	- 6 RPT - VOLEMIAS: 1 - L. Reposición: Albúmina 5% - Via: central - Lugar: UCI - Complicaciones: hipotensión, hipoCa++	- 6 RPT - VOLEMIAS: 1,2-1,5 - L. Reposición: Albúmina 5% - Via: central - Lugar: UCS - Complicaciones: hipotensión, hipoCa++  Inicio: 30 días después + corticoides vo en pauta descendente.
UC/SM	54 días/SI	24 días/SI	No/No
TITRO AC/ALTA	Desconocido título.	Negativo.	Positivo. Desconocido título
EVOLUCIÓN CLÍNICA	Ateraciones subjetivas de memoria y dificultad para la expresión no observada en estudio neuropsicológico.	Alteración mnésica y epilepsia focal. Fallece por neumonía aspirativa.	Gran fluctuación. Temblor, alteraciones del sueño, autonómicas y de la memoria a corto plazo.

Tabla 2.

SEXO/EDAD	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7
CLÍNICA DEBUT	MUJER 19 años Fiebre, crisis convulsivas, est. Confusional.	HOMBRE 37 años Síndrome gripal, fiebre, cefalea y estatus epiléptico	MUJER 27 años Cefalea, clínica psiquiátrica, crisis convulsivas.	HOMBRE 66 años Mareos, inestabilidad de la marcha, temblor.
PPCC INICIALES	-TAC craneal: N. -EEG: identificación difusa. -LCR: 35 celi/ul, 92% monoN, prot y gluc N.	-TAC craneal: normal -EEG: actividad epiléptica -LCR: 5 celi/ul, proteínas normales, gluc N.	-TAC craneal: N. -EEG: identificación difusa. -LCR: 150 celi/ul, proteínas 120 mg/dL, gluc normal.	-TAC craneal: discreta atrofia cerebral y cerebelosa. -EEG: actividad cerebral normal. -LCR: normal al diagnóstico
MANEJO INICIAL	Aciclovir, cefotaxima, ampicilina y dexametasona.	Aciclovir	Aciclovir, cefotaxima, ampicilina y dexametasona.	Immunoglobulinas iv a dosis de 0.5mg/kg/día x 5 días.
PRESENCIA DE ANTICUERPOS/ DÍAS	Anti-NMDAR (+10 días)	Anti canal K	Anti-NMDAR LCR: 1/360. (+11 días)	Posibilidad de titro inicial para anti-NMDAR no confirmado posteriormente.
3º NEO	No	No	Tumora ovario	No
TTO	-RPT + lg iv (a días alternos) - corticoides. - Rituximab (8 dosis sem). - lg iv (6 ciclos).	- Corticoides intravenosos (9 días) + RPT	-Doble coforectomía (+4) y +109 días). -RPT + lg iv (a días alternos, x 37 ciclos) + corticoides. -Rituximab (8 dosis sem). -Cicloflorfanida (9 dosis mensuales).	-Metilprednisona 1g x5 días. - lg iv 0.5mg/kg/día x5 (2 ciclos) - lg iv 0.4mg/kg/día x3 días -Rituximab x2 dosis
RPT	- 6 RPT - VOLEMIAS: 1,2 - L. Reposición: Albúmina 5% - Via: central - Lugar: BEA - Complicaciones: sangrado cav. oral y agitación.	- 5 RPT - VOLEMIAS: 1,2 - L. Reposición: Albúmina 5% - Via: central - Lugar: UCS - Complicaciones: hipoCa++	- 6 RPT + 6 RPT - VOLEMIAS: 1,5 - L. Reposición: Albúmina 5% - Via: central - Lugar: UCI - Complicaciones: hipoTA.	- 6 RPT - VOLEMIAS: 1,5 - L. Reposición: Albúmina 5% - Via: central - Lugar: UCS - Complicaciones: hipoTA
UC/SM	5 días / No	28 días / SI	48 días / SI	11 días/ SI
TITRO AC/ALTA	LCR: 1/10.	Desconocido	LCR: 1/40 Sangre: 1/1600	No procede
EVOLUCIÓN CLÍNICA	Asintomática. Administración manual de lg iv.	Alteración cognitiva secundaria leve-moderada en atención, funciones ejecutivas, procesamiento de la información y memoria (antegrada y retrograda).	Importante deterioro cognitivo. Labilidad emocional. Lenguaje pobre. Dependiente ABVD. Tratado a centro rehabilitador.	Leve temblor, alteración del seguimiento ocular. No deterioro cognitivo.

**PB-124**

**SEGURIDAD Y TOXICIDAD DE LA CITARABINA LIPOSOMAL EN LA INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**

García Ramírez P., Millacoy Austenrritt D.P., Galicia Flores T., Mateos Rodríguez M.C., Arguiñano Pérez J.M., Ardaiz Labairu M.A., Zudaire Ripa M.T., Viguria Alegría M.C., Gorosquieta Sánchez A., Pena Carbó E., Rodríguez Calvillo M., Goñi Herranz M.A., Zabalza San Martín A., Quispe Cuba I., Alvarellos Outeiro M., Signes Fort B., Antelo Caamaño M.L.

Complejo Hospitalario de Navarra

**Introducción:** La afectación del sistema nervioso central (SNC), tanto leptomeníngea como parenquimatosa, tiene mal pronóstico en las neoplasias malignas hematológicas. Además del uso de quimioterapia sistémica que atraviesa la barrera hematoencefálica, la quimioterapia intratecal (ITI) es uno de los esquemas más utilizados debido a su acción directa en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La citarabina liposomal (Depocyte®) por sus características farmacocinéticas permite que las concentraciones citotóxicas de citarabina en el LCR se mantengan durante un período prolongado de tiempo (>14 días), esto permite disminuir la frecuencia de las punciones lumbares sin pérdida de eficacia y minimizando el malestar del paciente.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio observacional y retrospectivo, es evaluar la eficacia y la seguridad de la citarabina liposomal en pacientes con infiltración del SNC en neoplasias hematológicas malignas.

**Métodos:** Se recogieron consecutivamente los pacientes con enfermedad hematológica y riesgo de infiltración del SNC mediante análisis estandarizado por citometría de flujo (CMF) en un único centro desde Diciembre de 2014 a Diciembre de 2016. La afectación del SNC se evaluó utilizando citología estándar de LCR, CMF de 8 colores o por resonancia magnética. Todos los pacientes que se consideraron que presentaban infiltración del SNC fueron tratados con ITI con citarabina liposomal junto a la terapia sistémica. Se administraron 50 mg de citarabina liposomal cada 2 semanas en un total de 4 dosis y una dosis posterior cada 4 semanas. De manera concomitante se asoció dexametasona tanto intravenosa (iv) como intratecal (IT) como profilaxis de la aracnoiditis. Se analizó la tasa de eventos adversos (EA) y el tiempo de aclaramiento del LCR. El corto seguimiento excluyó la evaluación de la incidencia acumulada de recaída y/o progresión en el SNC.

Tabla 1. Características demográficas.

Características de los pacientes n (%)	(n=36)
<b>Edad</b>	52 años (16-69)
<b>Sexo</b>	
- Hombre	16 (44,5%)
- Mujer	20 (55,5%)
<b>Diagnóstico de infiltración SNC:</b>	
Citometría de flujo	9 (75%)
Resonancia magnética	3 (25%)
Citología	0
<b>Diagnósticos pacientes infiltrados</b>	
Leucemias agudas	6 (50%)
LMA	3 (25%)
LLA	3 (25%)
Síndrome linfoproliferativo	5(41,7%)
LLC	1 (8,3%)
LDGCB	3(25,1%)
L. Burkitt	1 (8,3%)
Mieloma múltiple	1 (8,3%)

**Resultados:** Se analizaron 36 pacientes, con las siguientes características clínicas y demográficas. *Tabla 1.* La mediana del número de dosis por paciente fue de 6,5 (DE 1,7). El aclaramiento del LCR se logró después de una mediana de 1 dosis (1-3) o 20 días (16-86). La tasa global de respuesta fue del 100%. Dos pacientes (16,7%) presentaron recaída leptomeníngea durante el tratamiento IT. La incidencia global de EA fue del 66,7%. Los EA más comunes incluyen: dolor de cabeza, neuropatía sensitiva periférica, dolor lumbar y náuseas. Se observó neurotoxicidad severa en cua-

tro pacientes: síndrome de la cauda equina (2), encefalitis (1) y aracnoiditis (1). El tratamiento tuvo que interrumpirse en 3 pacientes debido a los efectos secundarios, pero esto no condujo a la recaída. El tiempo hasta la aparición de EA fue de 6 ciclos (4-7) o 110 días (33-227). La incidencia y la gravedad de la EA parecían aumentar con el número acumulado de ciclos administrados. En la mayoría de los pacientes las complicaciones neurológicas se resolvieron o mejoraron con el tiempo.

**Conclusiones:** El uso de la citarabina liposomal IT se ha convertido en una opción eficaz para el tratamiento de la afectación leptomeníngea por tumores malignos hematológicos. Los EA neurológicos son reversibles, sin embargo, estos se acumulan y empeoran con el tiempo, impidiendo así su uso prolongado.

**PB-125**

**EVOLUCIÓN DE INFECCIONES DOCUMENTADAS EN UN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y ADAPTACIÓN DE PROTOCOLOS**

De Ramón C.<sup>1</sup>, Andres I.<sup>2</sup>, Gonzalez A.<sup>2</sup>, Diaz Francisco J.<sup>2</sup>, Cuello R.<sup>2</sup>, García de Coca A.<sup>2</sup>, Zato E.<sup>2</sup>, Lado T.<sup>3</sup>, Castellanos M.<sup>1</sup>, Bourgeois M.<sup>1</sup>, Bombin C.<sup>1</sup>, Cebeira M.J.<sup>1</sup>, Peñarrubia M.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid

**Introducción:** Los pacientes onco-hematológicos tienen especial riesgo de padecer infecciones por su enfermedad y los tratamientos recibidos, siendo las complicaciones infecciosas la principal causa de morbimortalidad. Se considera fundamental optimizar su profilaxis y tratamiento. Para ello, debemos conocer los microorganismos más prevalentes en nuestro entorno y adaptar los protocolos; así como asegurar que las estrategias de profilaxis primaria se realizan adecuadamente.

**Material y Métodos:** Se analizan datos referentes a pacientes hospitalizados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) entre 2012 y 2016, en especial en el Servicio de Hematología y Hemoterapia (SHH). Los datos provienen de los mapas microbiológicos anuales del Servicio de Microbiología.

**Objetivos:** Conocer la distribución y localización de infecciones y aislamientos microbiológicos de pacientes hospitalizados en el SHH del HCUV. Valorar la repercusión de medidas preventivas adoptadas.

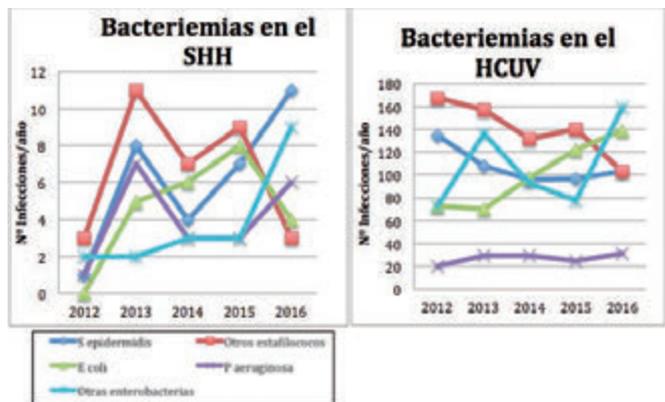


Figura 1.

**Resultados:** Entre 2012 y 2016 ingresaron en el HCUV una media de 31070 pacientes/año, con una media de 2752 infecciones/año (8,85%) (Tabla 1). La localización de las infecciones fue: tracto urinario (38,26%), piel y partes blandas (23,07%), tracto respiratorio (19,82%) y bacteriemia (18,85%). El SHH presenta una media de 491 pacientes/año hospitalizados (1,58% del total de pacientes del HCUV), con una incidencia media de infección de 12,62% (tabla 2). Un 40,32% fueron infecciones del tracto urinario, 38,70% bacteriemia, 17,74% tracto respiratorio y 3,24% piel y partes blandas. En el estudio de bacteriemia (figura 1), observamos una tendencia progresiva al aumento de infecciones por Staphylococcus epidermidis, Enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa; a diferencia del HCUV, donde Escherichia coli sigue siendo la principal responsable, con un aumento también de Enterobacterias. El porcentaje medio de infecciones en los pacientes del SHH (12,62%) es mayor que

la media hospitalaria (8,85%), probablemente debido a su inmunodepresión. En ellos, la distribución de infecciones según localización también varía, siendo la bacteriemia una de las más frecuentes (38,7%), a diferencia del HCUV (18,8%). El descenso de infecciones observado durante los años 2014 y 2015 en el SHH parece estar relacionado con la incorporación durante el año 2013 de soluciones hidroalcohólicas en la puerta de cada habitación. Por otro lado, se objetiva un aumento de infecciones en el año 2016 de 9,89% (2015) a 16,07%, que podría estar en relación con un aumento de la complejidad (Grupos Relacionados por Diagnóstico) de los pacientes ingresados durante ese año. No obstante se está realizando una búsqueda de reservorios de infección en la planta mediante toma de muestras, estudio y vigilancia epidemiológica.

Tabla 1.

INFECCIONES DOCUMENTADAS EN HCUV					
	2012	2013	2014	2015	2016
Nº Ingresos	23254	32585	33724	33325	32462
Nº infecciones	2820	2734	2689	2588	2931
% infecciones	12,12	8,39	7,97	7,76	9,02
Infecciones del tracto urinario	955	962	951	1074	1324
Infecciones de piel y partes blandas	687	684	727	568	510
Infecciones del tracto respiratorio	689	606	525	408	498
Bacteriemia	489	482	486	538	599

Tabla 2.

INFECCIONES DOCUMENTADAS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA					
	2012	2013	2014	2015	2016
Nº Ingresos	335	514	566	586	454
Nº infecciones	43	78	59	58	73
% infecciones	12,83	15,17	10,42	9,89	16,07
Infecciones del tracto urinario	19	28	23	23	31
Infecciones de piel y partes blandas	8	1	1	0	2
Infecciones del tracto respiratorio	8	17	13	7	11
Bacteriemia	8	32	22	28	29

**Conclusiones:** La colaboración con otros servicios como Microbiología y Medicina Preventiva es fundamental para adaptar los tratamientos profilácticos al contexto ambiental concreto. En inmunodeprimidos es primordial aplicar medidas preventivas estandarizadas que disminuyan el riesgo ambiental mediante aislamiento protector. El seguimiento de las infecciones nos permite ver su evolución, valorar el impacto de actividades preventivas, y adoptar medidas correctivas en caso de ser precisas.

**PB-126**

**ANÁLISIS DE BACTERIEMIAS POR BACILOS GRAM NEGATIVOS FRECUENTES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

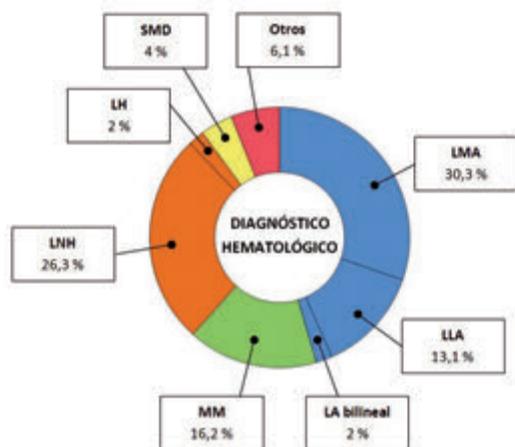
Martín Moro F., García García I., Michael Fernández B., Martínez Geijo Román C., Velázquez Kennedy K., Page Herraiz I., Marquet Palomares J., Loza Fernández de Bobadilla E., López Jiménez F.J.

Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** La bacteriemia es una causa muy frecuente de morbimortalidad en el paciente oncohematológico, encontrándose tres veces más

presente que en el resto de pacientes oncológicos. Los principales gérmenes implicados son los Gram negativos (GN), mayoritariamente *E. coli* y *K. pneumoniae*. Las bacteriemias por GN multirresistentes están en aumento, lo que plantea un reto en cuanto a su manejo terapéutico, especialmente en el paciente neutropénico.

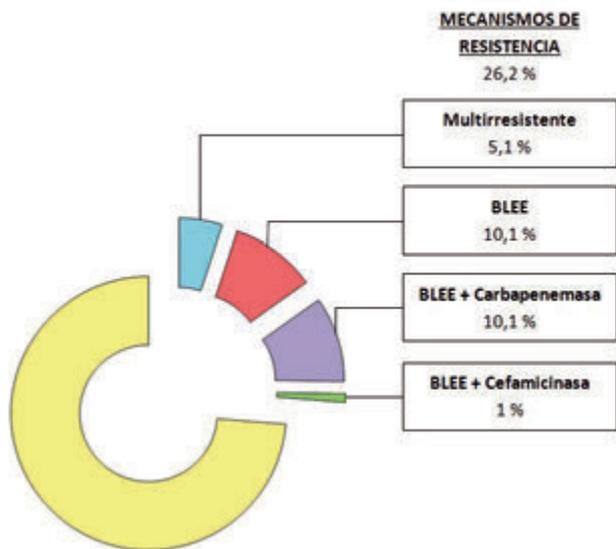
**FIGURA 1.** Distribución de los pacientes según su diagnóstico hematológico en el momento de la bacteriemia.



**Figura 1.**

**Métodos:** El objetivo del estudio es analizar las bacteriemias por bacilos GN (BGN) en nuestro centro, haciendo especial hincapié en los gérmenes multirresistentes, y evaluar la adecuación del tratamiento empírico instaurado y los posibles cambios posteriores. Para ello, se revisaron retrospectivamente las bacteriemias detectadas en pacientes oncohematológicos entre enero de 2013 y diciembre de 2016, objetivándose 99 bacteriemias por BGN frecuentes. El análisis se realizó con el programa SPSS v22.0.

**FIGURA 2.** Distribución de los mecanismos de resistencia.



**Figura 2.**

**Resultados:** La edad media fue de 55,34 años ( $\pm 14,35$ ), con 23,2% de los pacientes  $>65$  años. El 35,4% eran mujeres. La entidad más frecuentemente implicada fue la leucemia aguda, seguida del linfoma (figura 1). El 59,6% presentaba  $\leq 500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> al diagnóstico de la bacteriemia, objetivándose  $\leq 100$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> en el 81,4% de ellos. No se identificó foco clínico en el 34,6%, en el resto: respiratorio (19,8%), urológico (13,6%), asociado a catéter (9,9%), abdominal (7,4%), cutáneo (7,4%) y varios posibles focos (7,4%). Los antibióticos empíricos más utilizados fueron Piperacilina/tazobactam (56,1%) y Meropenem

(35,08%) con/sin Amikacina, empleándose quinolonas en el resto de los casos (la mayoría en no neutropénicos). La mediana de estancia hospitalaria fue de 24 días. En orden descendente de frecuencia, los BGN aislados fueron: *Escherichia coli* (47,5%), *Klebsiella pneumoniae* (24,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (15,2%) y otros menos frecuentes (13,1%). *K. pneumoniae* prácticamente solo se aisló en leucemia aguda, y se encontró relación entre BGN menos frecuentes y linfoma. *P. aeruginosa* no coincidió con neutropenia marcada al diagnóstico, a diferencia del resto de gérmenes. El 5,1% de los microorganismos aislados (siendo 3,1% *K. pneumoniae* y 2% *A. baumannii*) eran resistentes a betalactámicos, carbapenémicos y aminoglucósidos. *K. pneumoniae* fue el germen que presentó una mayor proporción de resistencias a la antibioterapia empírica inicial. Los mecanismos de resistencia identificados se muestran en la figura 2. En los no neutropénicos, el BGN aislado no era sensible al antibiótico pautado en el 52% de los casos (generalmente Quinolona). En los neutropénicos esto ocurrió en el 29% de los casos (generalmente pacientes tratados con Piperacilina/tazobactam en monoterapia). En el 71,4% de los pacientes se modificó la pauta antibiótica inicial (tabla 1).

**Tabla 1.**

Manejo del tratamiento antibiótico una vez recibidos los resultados del antibiograma.

¿MICROORGANISMO CUBIERTO?	MANEJO ANTIBIÓTICO	%
SÍ, SENSIBLE	Se mantiene	28,57
	'Desescalada'	19,04
	Cambio para mejorar cobertura	14,28
NO, RESISTENTE	Cambio por ausencia de cobertura	38,09

**Conclusiones:** El BGN más frecuentemente implicado fue *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*. El 5% de las bacteriemias son causadas por gérmenes multirresistentes. Tras obtener el aislamiento microbiológico se modificó la pauta antibiótica inicial en el 71,4% de los pacientes.

**PB-127**

**PCR Y PROCALCITONINA EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO CON FIEBRE NEUTROPÉNICA**

Muñoz Garcia C., Herruzo Delgado B., Dominguez Velasco N., Montero Benitez J., Rodriguez Fernandez A.

Ugc-Huv. Macarena

**Introducción:** La sepsis en el paciente Hematológico es una de las primeras causas de morbi-mortalidad. Tantola Proteína Creativa (PCR) como la procalcitonina (PCT), son reactantes de Fase Aguda que se elevan en el caso de infección y Sepsis. Los estudios revelan que la PCT tiene un valor diagnóstico más alto que PCR para la detección de infección bacteriana en pacientes con Fiebre Neutropénica, siendo la primera una prueba más específica que sensible que ayudaría a confirmar Infecciones bacterianas en lugar de descartarlas. A diferencia de la PCT, la PCR también es inducida por estados inflamatorios no infecciosos, infecciones bacterianas leves o infecciones víricas, de manera que, aunque es más sensible, también es menos específica.

**Objetivos:** Valorar si existe correlación entre ambas variables, así como analizar episodios febriles y agentes etiológicos detectados para poder discernir el origen bacteriano en función de valores de PCR Y PCT.

**Material y Métodos:** Hemos analizado de forma prospectiva 73 determinaciones de ambos biomarcadores en 38 pacientes que presentan Fiebre Neutrópica. Se estratifican en tres categorías cada reactante. (Gra. 1).

**Resultados:** La mediana de edad fue de 59 años, con 50% de hombres y 50% de mujeres. Por patologías el 31% fueron LMA, 13% LLC y LNH, 10.5% MM y SMD, 5.2% TASPE y 2.6% de Aplasia, LLA y Mielofibrosis. Los focos infecciosos detectados fueron: Respiratorios 20 casos (52%), abdominal 5%, partes blandas un 7.8%, y un 5% asociado a catéteres, perianal, ORL y Ulcera sacra respectivamente. En un 5% de los casos no se encontró foco infeccioso. En cuanto a aislamientos microbianos, el 89% de los hemocultivos fueron negativos. 5 pacientes pre-

sentaron bacteriemias: 2 casos de Pseudomona Aeruginosa, SAMS y Enterococo faecium y un caso E. Coli. (Infección múltiple). Un 18.4% fueron Viremias: 6 casos por Virus Influenza A y un caso de VRS. Resultaron Exitus 10%. Existe correlación estadísticamente significativa entre PCR y PCT con un valor Chi-cuadrado de Pearson de 0.001, siendo más fuerte dicha correlación con niveles extremos que intermedios. Graf.2 Cuando se trata de Viremias, el 71% mostró niveles negativos de PCT (Elevado Valor predictivo Negativo, VPN, para bacteriemia), sin embargo en éstos pacientes sólo el 25% la PCR fue < 50. De los 8 pacientes con Sepsis Grave, mostraron valores PCT >2 y PCR > 100. De los 20 determinaciones de PCR >200, un 40% mostró niveles <0.5 PCT.

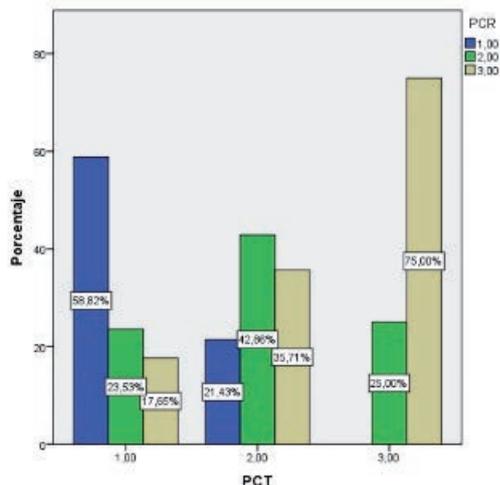


Figura 1.

Tabla 1.

PCT	PCR
negativo	<0,5 ng/ml >100
zona gris	0,5-2 100-200
sepsis	>2 >200

**Conclusiones:** Existe correlación estadísticamente significativa entre ambos marcadores, Niveles negativos de PCT muestran elevado VPN para bacteriemias que ayudaría a simplificar antibioterapia empírica. Son necesarias series más amplias para poder confirmar estos datos. Por tanto la monitorización de ambos reactantes consideramos debe realizarse dado el impacto tanto en supervivencia, como en el farmacoeconómico.

**PB-128**  
**IMPACTO SANITARIO Y ECONÓMICO DE LA CREACIÓN DE COMISIONES DE TRABAJO COLABORATIVAS ENTRE FARMACIA Y HEMATOLOGÍA DE ANÁLISIS DEL GASTO FARMACÉUTICO**

Alarcón Payer C., García Martín P., Jiménez Morales A., Puerta Puerta J.M., Ríos Tamayo R., Fernández Jiménez D., Entrena Ureña L., Hernández Mohedo F, Jurado Chacón M., Cabeza Barrera J.  
 Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** El gasto global en medicamentos en el ámbito hospitalario ha experimentado un crecimiento sostenido en los últimos años. Este hecho, unido a la situación actual de crisis económica, demanda implantar estrategias consensuadas entre todos los estamentos implicados, dirigidas a obtener los resultados en salud deseados a un coste que garanticen la calidad, sostenibilidad, la equidad y cobertura de la atención sanitaria pública, especialmente en los pacientes más vulnerable.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de todas las reuniones realizadas en la creación de 4 comisiones de trabajo colaborativas de Farmacia y Hematología y medidas de eficiencia implantadas en las mismas durante el año 2016 en un hospital de tercer nivel. La finalidad de estas comisiones es revisar bimensualmente los datos de gasto de las patologías hematológicas de mayor impacto económico, diseñar medidas de

eficiencia e implantación y seguimiento de las mismas. Las patologías hematológicas tratadas fueron Leucemia Mieloide Crónica y Síndromes Linfoproliferativos (Comisión 1), Mieloma Múltiple (Comisión 2), Hemofilia (Comisión 3), Síndrome Mielodisplásico, Mielofibrosis y Linfoma Hodgkin (Comisión 4).

**Resultados:** Se realizaron una media de 5 reuniones en cada una de las comisiones de trabajo, con una media de 6 asistentes por reunión. En el desarrollo de estas reuniones se establecieron las siguientes medidas de eficiencia: Compromiso de optimización de dosis de Nilotinib de 400mg a Nilotinib de 300mg por intolerancias y de dasatinib de 100mg a 70mg o 50mg por reacciones adversas, uso de rituximab subcutáneo a partir de una superficie corporal de 1,7 m2, inclusión de pacientes en los ensayos activos de Hematología, uso de una media de 4 ciclos de brentuximab en pacientes con linfoma de Hodgkin refractarios a tratamiento quimioterápico previo a trasplante de progenitores hematopoyéticos, cambiar el esquema de tratamiento de 5-azacitidina de 7 días a 5 días en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, que según evidencia científica se puedan beneficiar de este cambio, suspensión del tratamiento antimieloma en 9 pacientes con enfermedad mínima residual negativa y PET negativo, inclusión de 2 pacientes en el acuerdo de riesgo compartido de pomalidomida, protocolización del tratamiento en la leucemia linfática crónica, aumento del uso de factor VIII plasmático frente a recombinante en pacientes con déficit de von willebrand y pacientes con hemofilia leve previo a cirugía, inclusión de pacientes con nuevos factores recombinantes de tercera generación que suponen un ahorro con respecto a los factores recombinantes que ya se usaban. El diseño y la implantación de estas medidas de eficiencia en la comisión de trabajo de Leucemia Mieloide Crónica y Síndromes Linfoproliferativos supuso un ahorro económico de 55.000 euros, en la comisión de Hemofilia fue de 663.800 euros y de 290.000 euros en la comisión de Mieloma Múltiple.

**Conclusiones:** La creación y desarrollo de comisiones de trabajo colaborativas entre Farmacia y Hematología donde se revisa el gasto farmacéutico de las patologías hematológicas de alto impacto económico supone una importante medida de contención del gasto farmacéutico y favorece la sostenibilidad del sistema, además de facilitar la incorporación de la innovación y medir los resultados en salud.

**PB-129**  
**LA CALIDAD EN EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS. SEGUIMIENTO DE LOS INDICADORES DURANTE EL PERÍODO 2011-2015**

Llobet Lorente D., Vallvé Fornieles C., Tirado García I., Romero Román L., Murillo Escoda J., Vilalta Setó N., Fontcuberta Boj J.  
 Hospital De La Santa Creu I Sant Pau

**Introducción:** La Calidad en el laboratorio engloba 2 aspectos: los procesos principales: pre-analítica, analítica y post-analítica y los procesos estratégicos: personal, investigación, docencia, formación y compras. El funcionamiento de estos procesos se monitoriza con los indicadores. La Unidad de Hemostasia y Trombosis está formada por las siguientes áreas: Hemostasia CORE: donde se realizan los estudios básicos de coagulación; Hemostasia plasma: donde se realizan los estudios especializados; Hemostasia molecular: donde se realizan los estudios genéticos y el área de TAO: tratamiento anticoagulante oral.

**Material y Métodos:** Valorar los indicadores de cada área usando el estadístico "seis sigma". Una proporción con un valor de "seis sigma" cercano a 6 indicaría que el proceso se desarrolla a la perfección, cercano a 3, de forma aceptable y, por debajo de 3, sería deficiente.

**Resultados:** Durante estos cinco años han aumentado el número de indicadores (de 9 el 2011 a 14 el 2015). Se han valorado los indicadores correspondientes a los procesos principales:

**Pre-analítica:** En 2011 el número de incidencias de pre-analítica era muy elevado (un exceso de tubos de citrato coagulados o con la proporción de sangre/citrato incorrecta) con la consecuente repetición de la extracción al paciente. Se formó a las enfermeras mediante una rotación por el laboratorio explicando los motivos por los que se rehusaba una muestra mal pinchada. Esta medida redujo notablemente las incidencias. En 2015 se crearon los indicadores de pre-analítica: muestra inadecuada (para las muestras coaguladas y mal pinchadas) y muestra hemolizada. El seguimiento de estos indicadores es muy positivo. Se han obtenido valores de "seis-sigma" superiores a 3 todos los años. **Analítica:** **Controles de Calidad:** Se participa en programas de evaluación externa de la Calidad

en Hematología de la SEHH, National External Quality Assessment Scheme for Blood Coagulation de UK y de la ECAT Foundation. Se evalúan 5 ítems en el área del CORE, 15 en el área de plasma, 2 en el área de molecular y 1 en el TAO: obtenemos resultados satisfactorios durante todos los años (nuestro valor planificado es del  $\geq 95\%$  de valores aceptables). *Tiempo en Rango Terapéutico (TTR)* Obtenemos valores cercanos al 63% de TTR durante los primeros años, en 2015 se cambió el programa informático del TAO. Esto permitió filtrar de manera más exhaustiva los pacientes (p.ej. se excluyen los pacientes con heparina) ello hace que el TTR haya aumentado hasta 74%. *Post-analítica (Tiempo de entrega de los resultados)*: Se valora la Antitrombina III (área de plasma), el Factor V Leiden (área de molecular) y el Tiempo de Protrombina de rutina y el Dímero D urgente (área de CORE). Se valora la media de días de entrega y los valores de "seis sigma". Se ha incrementado en número de indicadores a lo largo de los años. Las "seis sigmas" obtenidas se han mantenido todas superiores a 3.

*Conclusiones*: Los indicadores de calidad reflejan la evolución del laboratorio a lo largo del tiempo, valorando aspectos notables de su funcionamiento.

### PB-130

#### UTILIDAD DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA EN 2017: A PROPÓSITO DE UN CASO

Morais Bras L.R., Ávila Idrovo L.F., Castañón Fernández C., Solé Magdalena A., Zanabail Al Sibai J., Arias Fernández T., Bernardo Gutiérrez Á., Fonseca Mourelle A.

Hospital Universitario Central de Asturias

*Introducción*: es ampliamente conocido que la realización de exámenes morfológicos de sangre periférica es útil en la orientación diagnóstica cuando hay sospecha de hemopatía (síndromes mielodisplásicos, linfoproliferativos, etc.), la revisión de frotis de sangre periférica de manera sistemática y universal en función de reglas validación internacionales permite también, en muchas ocasiones, la orientación y/o sospecha diagnóstica en procesos no hematológicos por lo que continúa siendo una prueba valiosa y rentable (por accesibilidad, rapidez y bajo coste).

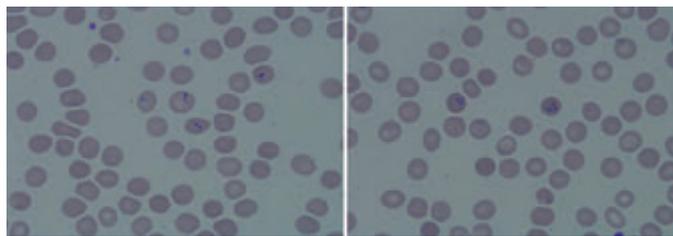


Figura 1.

*Caso clínico*: Se presenta el caso de una mujer de 86 años que consulta por un cuadro de 2-3 meses de evolución de astenia, malestar general, molestias abdominales inespecíficas y náuseas vómitos exacerbado en los últimos días y acompañado de fiebre de menos de 24h. Entre los antecedentes personales destacan que vive en una casa de campo en contacto con animales (vacas, gallinas, perros y conejos) y había viajado hacia 7 meses a Venezuela. En las pruebas complementarias destaca: Creatinina 0.98mg/dL, Bilirrubina total 1.4mg/dL (directa 0.4mg/dL), AST 105UI/L. En ecografía abdominal dilatación de la vía biliar intra y extrahepática, conducto de Wirsung dilatado hasta el confluente con el colédoco. Lesión en ovario izquierdo con áreas líquidas y sólidas y aumento de vascularización. Ingresa en Digestivo como sospecha de colangitis aguda. En las primeras 24horas la paciente se mantiene estable y sin dolor abdominal. En datos complementarios presenta Urea 87mg/dL, creatinina 2.81mg/dL, bilirrubina total 3.8mg/dL. Hemoglobina 10.6g/dL, leucocitos  $5.93 \times 10^9/\mu\text{L}$  ( $N3.63 \times 10^9/\mu\text{L}$ ), plaquetas  $65 \times 10^9/\mu\text{L}$ . Siguiendo las normas de validación de nuestro centro realizamos revisión de frotis de sangre periférica con los hallazgos en figura 1. Ante los mismos se sugiere descartar infestación por *Babesia* como primera posibilidad. Inicia tratamiento con doxiciclina. La tinción Giemsa fue positiva con lo que se confirma el diagnóstico de Babesiosis y se inicia tratamiento específico con atovacuona y azitromicina. Desde el inicio del tratamiento la parasitemia disminuye de manera llamativa pero la paciente presenta deterioro de la función renal que requiere ini-

ciar hemodiálisis (figura 2). La cifra de plaquetas inicialmente mejora pero posteriormente de nuevo se produce un descenso de cifras hemoperiféricas empeoramiento del estado general, aparición de clínica hemorrágica y fallece a los 20 días de ingreso.

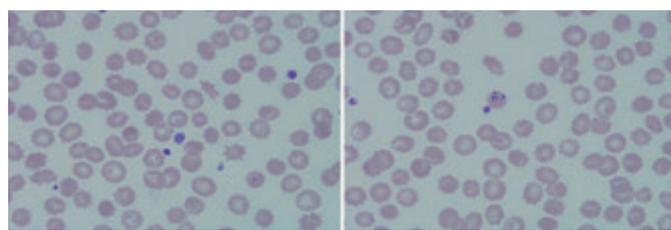


Figura 2.

*Conclusiones*: Numerosas patologías neoplásicas y no neoplásicas manifiestan distintos hallazgos morfológicos característicos en sangre periférica. La revisión morfológica continúa siendo relevante en la era de los sofisticados sistemas de analizadores automáticos. Siendo coste y tiempo efectiva. Ayuda al diagnóstico en casos en que la clínica es inespecífica y sirve como guía para realizar pruebas diagnósticas y/o iniciar tratamiento apropiado.

### PB-131

#### EVOLUCION DE NUESTRA ESPECIALIDAD: DE LA HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA (SEHH) A SEH + SETH + SETS. UN FUTURO INCIERTO

Loza Aguirre J.A., Pereda Vicandi A., Guinea de Castro J.M., Unamunzagaza Cilaurren A., Gabilondo Jalon M., Oartzabal Ormategi I., Sainz Garcia A., Perez Persona E., Díez Angulo Rosa A., Menchaca Echevarria C., Robles De Catro D., Mendizabal Abad A., De Miguel Sanchez C., Rodriguez Eleta F.

S. Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Araba

*Introducción*: Nuestra especialidad vive momentos difíciles. Estamos perdiendo parcelas de actividad que constituyen pilares de la misma: Transfusión y Laboratorio por ejemplo. Corremos el riesgo de desaparecer con nuestra actividad desintegrada y absorbida por especialidades vecinas en aras de una malentendida y muy discutible eficiencia.

*Objetivos*: Reflexionar sobre los riesgos que corre nuestra especialidad en el futuro. Abrir un debate imprescindible en la que es indispensable la implicación y participación de los hematólogos jóvenes. Desde el análisis de la situación actual, proponer vías de futuro, actuación y solución.

*Métodos*: Comparación entre la situación de nuestra especialidad en 1980 y en la actualidad. Relaciones con especialidades con actividades similares. Nichos de eficiencia en relación con dichas especialidades.

*Resultados*: Constatación de: pérdida progresiva de liderazgo en la Transfusión con aparición de Organizaciones de Transfusión que desarrollan su actividad sin relación administrativa e independientes de los Servicios de Hematología hospitalarios. Aparición de una Sociedad Científica desmembrada de la Sociedad de Hematología y Hemoterapia; pérdida mayoritaria de la gestión del área de laboratorio de Hematología (Hematimetría, anemias, Hemostasia,...). Esto conlleva en muchos casos una pérdida de calidad y eficiencia ya se ha pasado de enviar informes a una mera información de resultados sin la interpretación clínica que podemos aportar; hipertrofia desmedida de la Oncohematología; pérdida del equilibrio clínica-biológica; ausencia de una relación estructurada con la Atención Primaria.

*Conclusiones*: Cinco amenazas que podrían provocar la desaparición de la especialidad como tal: 1. Práctica Trasfusional asumida por Organizaciones de Servicios desvinculados de los Servicios de Hematología hospitalarios con pérdida de la relación directa con el resto de especialidades hospitalarias; 2. Organización de Laboratorios Centralizados regidos mayoritariamente por especialidades con formación meramente o fundamentalmente diagnóstica (Análisis Clínicos, ...); 3. Coagulación desmembrada: pérdida de liderazgo en la terapia anticoagulante tal como ocurrió con la terapia antiagregante; 4. Pérdida del diagnóstico citomorfológico asumido por Anatomía Patológica y Análisis Clínico; 5. Absorción de la Oncohematología por Oncología Médica. Alternativas: 1. Ser conscientes de la situación y de los riesgos futuros. Realizar una autocrítica constructiva e inculcar a todos nuestros residentes la importancia del carácter integral de nuestra especialidad como uno de sus ma-

yores activos (trasladar también esta idea a los gestores sanitarios); 2. Mantener nuestra presencia en el laboratorio de Hematología. Participar activamente y coliderar las Unidades de Gestión Clínica de laboratorio; 3. Potenciar todos los elementos trasversales de la especialidad; 4. Apostar por la creación y liderar las Unidades de Trombosis; 5. Establecer alianzas con la Atención Primaria.

**PB-132**

**ANÁLISIS DE LAS DERIVACIONES DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS. EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

Ordoñez Vahi S., Silva Romeiro S., Salamanca Cuenca A.

Hospital De Jerez De La Frontera

**Introducción:** Las enfermedades hematológicas son un muy grupo heterogéneo de patologías, con numerosas alternativas terapéuticas a día de hoy. En muchas ocasiones no existe un claro consenso acerca de cuando un paciente deja de ser candidato a tratamiento quimioterápico, prolongándose en estos casos tratamientos agresivos con escasa probabilidad de mejoría. Dado que los Cuidados Paliativos se han asociado clásicamente a la patología oncológica de tumores sólidos, creemos conveniente realizar un análisis de la situación dentro del ámbito hematológico, para así ayudar a estos pacientes a recibir una atención más adecuada en la fase final de la enfermedad.



Figura 1.

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes derivados de la UGC de Hematología y Hemoterapia a la Unidad de Cuidados Paliativos en el Hospital de Jerez de la Frontera de Enero-2015 a Enero-2017, tanto procedentes de Consultas Externas como hospitalizados. Las variables recogidas han sido sexo, edad, diagnóstico, tiempo entre diagnóstico y derivación, motivo de derivación, nivel de información de paciente y familia, intervención solicitada, ECOG, nivel de complejidad (según IDC-Pal), necesidad de sedación y tiempo entre derivación y exitus.

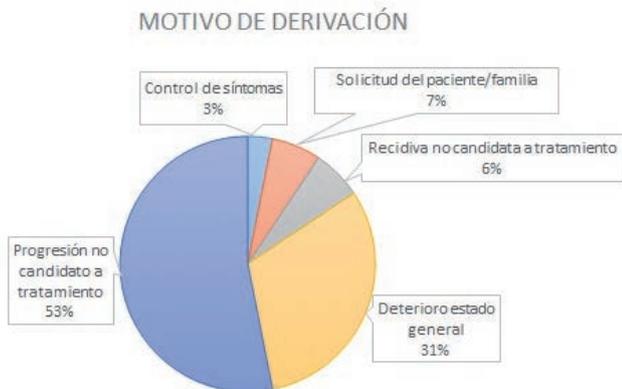


Figura 2.

**Resultados:** Durante este período se derivaron 31 pacientes, con ligero predominio de los hombres (56% de las derivaciones). La media de edad fue de 74,2 años. Respecto a las patologías derivadas, destaca el LDCGB, con un 25%, seguido del Mieloma múltiple, con 22%, y los SMD con 19%; el resto de patologías se muestran en el gráfico adjunto. La media entre diagnóstico y derivación fue de 4,5 años, siendo el principal motivo de derivación la progresión de la enfermedad, no siendo el paciente candidato a tratamiento (53,1%), seguido de deterioro del estado general y consecuente limitación del esfuerzo terapéutico (31,2%). En un 43,7% de los casos la intervención solicitada fue el seguimiento por equipo domiciliario de CCPP, seguido de las solicitudes de colaboración terapéutica entre servicios para seguimiento conjunto (21,8%); en menor porcentaje se solicitó derivación a consultas externas de Cuidados Paliativos o traslado de servicio en pacientes hospitalizados (18,7% y 15,6% respectivamente). En todos los casos la familia era conocedora de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, mientras que entre los pacientes el 43,7% eran conocedores de diagnóstico pero no de pronóstico, y únicamente el 12,5% conocían tanto diagnóstico como pronóstico. En cuanto a la situación funcional, únicamente el 6,2% presentaban ECOG de 1, y un 9,3% presentaban ECOG 4; los restantes presentaban ECOG 2-3. Respecto a nivel de complejidad según el IDC-Pal, un 90,6% presentaba nivel de complejidad medio-alto. La supervivencia de los pacientes derivados fue de media 2,6 meses.

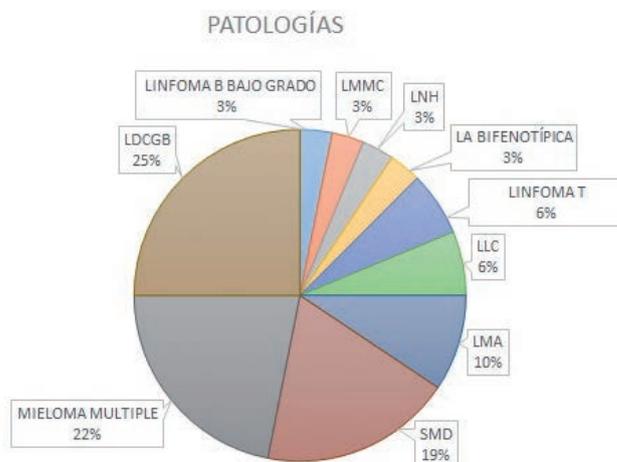


Figura 3.

**Conclusiones:** De nuestro estudio podemos concluir que gran porcentaje de los pacientes son altamente complejos, de edades avanzadas y con situaciones funcionales comprometidas, lo que hace que la decisión de derivación al equipo de Cuidados Paliativos se deba tomar de manera interdisciplinar y teniendo en cuenta los deseos del paciente y familia. Dado el corto tiempo medio de seguimiento por la UCP, apenas dos meses y medio, consideramos que existe un posible área de mejora seleccionando de forma más precoz a aquellos pacientes candidatos a UCP, para que así pudieran beneficiarse, tanto ellos como su familia, de éstos cuidados durante un tiempo más prolongado.

**PB-133**

**BACTERIEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO: ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

Ordoñez Vahi S., Verdugo Cabeza De Vaca V., Raposo Puglia J.A., Dominguez Acosta L., Rubio Sanchez V.

Hospital De Jerez

**Introducción:** La bacteriemia es, actualmente, una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente hematológico. A la inmunosupresión intrínseca de estas enfermedades se unen la agresividad de los regímenes quimioterápicos, la creciente incidencia de gérmenes multiresistentes o la cada vez mayor prevalencia de catéteres centrales, siendo fundamental para el clínico conocer la etiología y factores relacionados con este tipo de complicación con el fin de aplicar el tratamiento más adecuado.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que analizamos los resultados de los hemocultivos positivos extraídos entre Enero de 2014 y Diciembre de 2015. Las variables registradas se recogen en tabla adjunta.

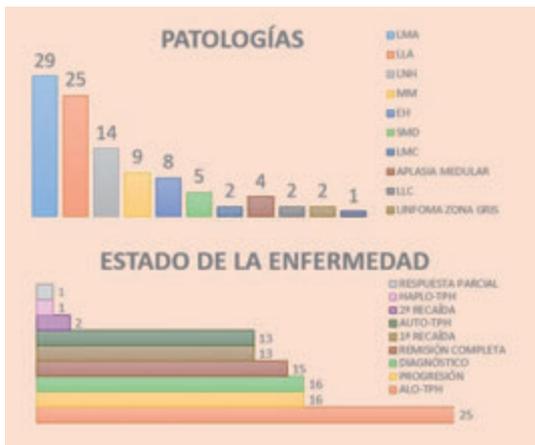


Figura 1.

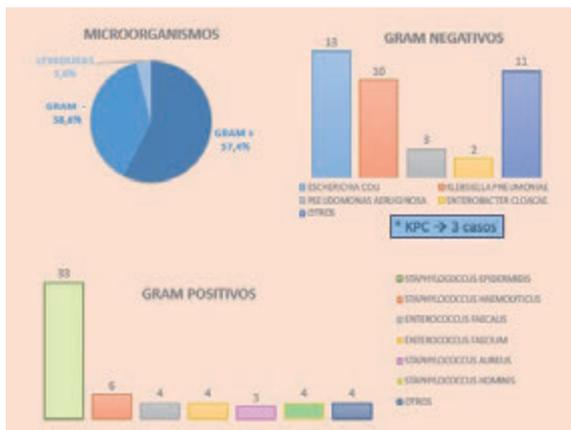


Figura 2.

Tabla 1.

Parámetros registrados	
Factores demográficos (edad y sexo)	Patología de base
Estado de la enfermedad	Tratamiento con esteroides (7 días previos)
Neutropenia (cuantificación y duración)	Microorganismo detectado
Idoneidad del tratamiento empírico en función de antibiograma posterior	Mortalidad relacionada con el episodio infeccioso

**Resultados:** Durante este periodo se obtuvieron 101 HC positivos. La media de edad fue 40 años, con predominio de varones (57 frente a 44 mujeres). Un 28.7% de los episodios corresponden a pacientes con leucemia mieloblástica, seguida de la leucemia linfoblástica (24.7%), linfomas no Hodgkin (13.8%) y mieloma múltiple (8.9%). Un 22.7% de la muestra se compone de pacientes en periodo peritrasplante; por detrás se encontraban pacientes en proceso de diagnóstico/recién diagnosticados y aquellos con enfermedad en progresión (15.8% cada grupo). El 25.7% estaba recibiendo en ese momento o había recibido en la semana previa corticoides. Un 54.9% presentaba menos de 1000 neutrófilos en la extracción (media de 20 neutrófilos en este grupo). Más de la mitad de éstos (57,1%) presentaba neutropenia de más de 7 días de duración. En el 17.8% de los casos pudo documentarse infección por CVC, siendo un 72,2% por gérmenes Gram+. 58 episodios fueron causados por microorganismos Gram+, destacando Staphylococcus epidermidis (N=33), Enterococcus (N=8) y Staphylococcus haemolyticus (N=6). Entre los Gram- (39 episodios) destacan E. Coli (N=13), Klebsiella Pneumoniae (N=10, tres productoras de carbapenemasas) y Pseudomonas Aeruginosa (N=3). Cuatro episodios fueron producidos por Candida Parapsilosis. En el 66.3% de los episodios la antibioterapia empírica instaurada en el pico febril fue la adecuada de acuerdo con el antibiograma posterior. En aquellos en que no fue adecuada, más de 1/3 eran infecciones por Staphylococcus epidermidis. En los otros 2/3 destacan 2 casos de

KPC y un 52% de pacientes no neutropénicos. 13 de los pacientes fallecieron (15.8% del total de episodios), 11 de los cuales presentaban infección por Gram- (destacan 5 casos por Klebsiella). Sin embargo, sólo en 6 de los casos la mortalidad puede ser directamente atribuida al proceso infeccioso, siendo la progresión de la enfermedad y las complicaciones post-TPH las otras principales causas de exitus.

**Conclusiones:** -En nuestra serie más de la mitad de las bacteriemias se producen en pacientes con leucemia aguda, de acuerdo con la literatura. El periodo peri-TPH constituye el momento de enfermedad de mayor riesgo para el desarrollo de estas infecciones. La neutropenia prolongada y los CVC son reconocidos factores de riesgo confirmados en nuestra serie. El mayor número de bacteriemias se produce por agentes Gram+, pero son las producidas por Gram- las de mayor tasa de mortalidad. La mortalidad ligada a sepsis por Gram- es frecuentemente un evento final en pacientes con neoplasia en progresión o complicaciones severas post-TPH no controladas.

**PB-134**

**REVISIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICADOS DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DE UN HOSPITAL TERCIARIO. ESTUDIO DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO**

Rodríguez Núñez R.M., Suárez Ordóñez S., Nieto Vázquez A., Insua Vilas C., Cidre López R., Albo López C.

Hospital Alvaro Cunqueiro de Vigo

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SHF) es un síndrome grave, infrecuente e infradiagnosticado, caracterizado por una exagerada respuesta inflamatoria debida a la activación de macrófagos y linfocitos T; y que requiere un diagnóstico y tratamiento precoz. Existen dos formas de presentación: una familiar o primaria, que afecta sobre todo a niños, y otra esporádica o secundaria. Puede aparecer de forma espontánea o desencadenada por neoplasias, enfermedades autoinmunes o infecciones, siendo el virus Epstein Barr (VEB) la más frecuente. El cuadro clínico inicial puede presentarse de forma inespecífica, con distintos signos y síntomas, siendo los más comunes fiebre, citopenias y hepatoesplenomegalia.

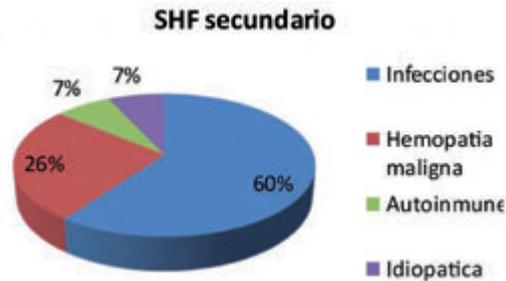


Figura 1.

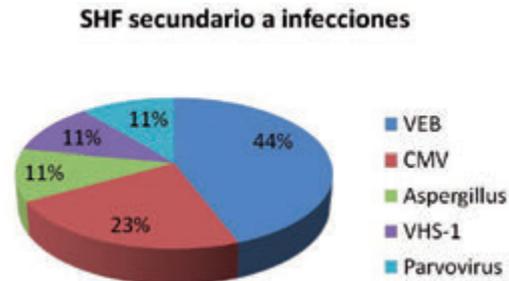


Figura 2.

**Objetivos:** El objetivo principal ha sido realizar un estudio descriptivo de los casos diagnosticados de SHF en nuestro Hospital desde el año 2011 hasta la actualidad; analizando su etiología, características clínicas y de laboratorio, así como su evolución.

**Material y Métodos:** Se recogieron de forma retrospectiva los episodios diagnosticados de SHF durante un periodo de 7 años (2011-2017).

Tabla 1.

	Total	Malignidad	Infección	Autoinmune	Idiopático
Media de Edad (Rango)	53.8 (16-77)	52 (51-53)	50.4 (16-68)	77 (77)	57 (54-59)
Sexo					
- Mujer	4 (26.0%)	1 (25%)	3 (33.6%)	0	0
- Hombre	11 (73.4%)	3 (75%)	6 (66.4%)	1 (100%)	1 (100%)
Fiebre	15 (100%)	4 (100%)	9 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Esplenomegalia	9 (60%)	2 (50%)	5 (55.5%)	1 (100%)	1 (100%)
Anemia (Hb <9)	4 (26.6%)	1 (25%)	3 (33.3%)	0	0
Trombopenia (plaquetas <100000)	14 (93.3%)	4 (100%)	8 (89%)	1 (100%)	1 (100%)
Neutropenia (PMN <1000)	6 (40%)	3 (75%)	3 (33.3%)	0	0
Hipertriglicidemia	13 (86.6%)	3 (75%)	8 (89%)	1 (100%)	1 (100%)
Hipofibrinogenemia (150-600)	2 (13.3%)	0	2 (22.2%)	0	0
Ferritina ≥500	15 (100%)	4 (100%)	9 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Ferritina ≥5000	12 (80%)	3 (75%)	7 (77.8%)	1 (100%)	1 (100%)
Aumento IL2R	1 (6.7%)	-	1 (11.1%)	-	-
Hemofagocitosis	11 (73.4%)	2 (50%)	7 (77.8%)	1 (100%)	1 (100%)
Actividad NK (descenso)	1 (6.7%)	1 (50%)	0	-	-
Rash	4 (26.6%)	1 (25%)	4 (44.4%)	0	0
Linfadenopatías	5 (33.3%)	2 (50%)	3 (33.3%)	0	0
Hepatomegalia	11 (73.4%)	3 (75%)	6 (66.6%)	1 (100%)	1 (100%)
Hipertransaminemia	9 (60%)	1 (50%)	6 (66.6%)	1 (100%)	1 (100%)
Hiperbilirrubinemia	6 (40%)	1 (50%)	5 (55.5%)	0	0
LDH elevada	15 (100%)	4 (100%)	9 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Alteración autoinmune	2 (13.3%)	0	1 con ANAs	1 (100%)	0
			1/30		

**Resultados:** Se incluyeron 15 episodios de SHF en el periodo indicado, correspondientes a 10 pacientes. De los cuales 11 eran varones y 4 mu-

jes, con una mediana de edad de 53.8 años (16-77). De ellos 9 episodios eran secundarios a infecciones, 4 a enfermedad hematológica, 1 de origen autoinmune, y 1 idiopático. Todos ellos cursaron con fiebre y ferritina elevada. Se evidenció hemofagocitosis en 11 de los 15 episodios (en 2 de ellos no se realizó médula ósea y en otros 2 esta fue no concluyente). La actividad NK sólo se estudio en dos ocasiones, estando descendida sólo en una. La determinación de IL-2R sólo se realizó en uno de los episodios, resultando alterada. En la mayoría la fiebre desapareció antes de 10 días, excepto en cuatro casos en los que se mantuvo 12, 14, 16 y 33 días. Decir que de los 5 fallecimientos; 2 eran secundarios a enfermedad hematológica, 2 a infección y 1 secundario a enfermedad autoinmune. Entre los tratamientos recibidos encontramos: Protocolos HLH 2004 y HLH 1994; quimioterapia convencional en los casos relacionados con hemopatía, y tratamiento de infección causal.

**Conclusiones:** En nuestra serie, al igual que en la literatura, la causa más frecuente del SHF secundario es la infección por VEB; siendo también los criterios diagnósticos más prevalentes la fiebre y la elevación de ferritina. En la mayoría de los episodios se observa una demora diagnóstica, ya que en el momento inicial no cumplían suficientes criterios, debido en parte a que sólo en algún episodio se realizó la determinación de la actividad NK y de IL-2R por la inaccesibilidad de los estudios. El hecho de incluir el SHF en el algoritmo diagnóstico del Síndrome febril persistente con citopenias y elevación de reactantes de fase aguda; permitiría un diagnóstico precoz e iniciar tratamiento anticipado mejorando así el pronóstico. Así mismo, la correcta etiología e identificación microbiológica supondría en nuestra experiencia una adaptación del tratamiento, evitando posible toxicidad farmacológica.

## Author Index

- Abalo Pérez L 82  
Abellá E 9, 18, 70, 207, 220, 225, 267, 268  
Abella Monreal E 96, 98  
Abio M 28  
Abio Calvete MO 314  
Abraira V 43  
Abril Sabater L 168, 204, 223  
Abrisqueta P 232, 267  
Abuín Blanco A 334  
Abuín Méndez IM 334  
Acedo A 309  
Acha P 32, 274  
Acosta Fleitas C 146, 300  
Acuña P 272  
Adam Felici V 269  
Adrados del Llano M 324  
Afonso C 96, 349, 360  
Afonso V 279  
África Martín A 209  
Aggarwal SK 18  
Agirre X 10, 11, 22  
Aguado Bueno B 186, 324  
Aguilar Franco C 97, 135, 256, 346  
Aguilar Guisado M 67, 244  
Aguilera C 267  
Aguinaco Culebras R 254, 259, 326, 333  
Aguinaga L 290, 304, 350  
Aguirre X 12  
Ahmadi A 116, 120  
Aladro Benito Y 360  
Álamo JM 137  
Alarcón Payer C 94, 246, 260, 364  
Alarcón Tomás A 242, 359  
Alba E 344  
Alba García P 242  
Alba Sosa A 295  
Alba Valdivia Lázaro I 166  
Albizua Huarte E 314  
Albo López C 86, 269, 367  
Albors Ferreiro M 166, 199  
Alcoceba López M 9, 39, 58, 69, 173, 175, 232, 325  
Alcoceba Sánchez M 270  
Alegre Amor A 18, 102, 166, 186  
Alegre del Rey EJ 242  
Alessandro L 7  
Alfonso P 237  
Algara Plana P 322  
Algarín EM 3, 9, 12  
Alier M 252  
Alignani D 10  
Alkadi N 278, 287  
Alkorta A 214  
Allen S 268  
Allende L 258  
Allende M 5  
Allende Martínez L 47  
Almeida J 37, 325  
Almeida JC 131, 288  
Almeida Parra J 270  
Almeida Santos S 131  
Almela S 265  
Alonso C 121, 265  
Alonso E 189, 266  
Alonso JM 22, 136, 293  
Alonso R 10, 92, 105  
Alonso S 69  
Alonso Aldama I 314, 322  
Alonso Álvarez S 39, 198, 201, 211  
Alonso Caballero C 136, 222  
Alonso Domínguez JM 144, 147, 175, 228, 284  
Alonso Fernández de Gatta M 273, 275  
Alonso García L 58  
Alonso Lazaro N 248  
Alonso Madrigal C 221, 227, 229, 255, 277  
Alonso Pérez V 135  
Alonso Prieto C 7, 132, 261, 263, 264  
Alonso Saladrígues A 74  
Alonso Vence N 334  
Alós M 36  
Altimiras Vasco L 144  
Alvarelos Outerio M 171, 186, 361  
Alvares A 311  
Álvarez BE 300  
Álvarez MT 49  
Álvarez S 33, 272  
Álvarez Sanchez AI 187  
Álvarez Carmona AM 238, 342  
Álvarez Fernández C 48, 53  
Álvarez Flores B 308  
Álvarez Juárez MÁ 117, 300, 360  
Álvarez Larrán A 4, 21, 22, 25, 26, 284  
Álvarez Rivas AI 42  
Álvarez Rivas MA 63, 104  
Álvarez Román MT 256, 257, 272  
Álvarez Sánchez AI 63, 271  
Álvarez Twose I 36, 49, 50, 236  
Alves Polo D 171  
Amat P 23, 163, 191, 194  
Amat Martínez P 178, 269  
Amer Salas N 170  
Amigo ML 29, 35, 110, 272  
Amigo Lozano M 174, 354  
Amores G 214  
Amores Contreras G 181  
Amorós C 14  
Amunarriz C 64  
Amutio Diez E 99, 168  
Ana E 265  
Ancin Arteaga I 234  
Ancochea Serra A 151  
Anderson Kenneth C 15  
Andrade MM 256  
Andrade Campos M 237, 239, 262, 266, 267  
Andrés C 73  
Andres I 362  
Andreu R 101, 327  
Angomás Jiménez EB 132, 218  
Angona A 21, 22, 284

- Angona Figueras A 96  
 Anguel Martínez M 293  
 Anguita E 23  
 Anguita J 56, 61, 62, 115, 123, 124, 303  
 Antelo ML 186  
 Antelo Caamaño ML 208, 361  
 Antelo Cataño ML 119  
 Antón A 39, 175  
 Antón P 9  
 Antón García PA 12  
 Antunes C 161  
 Araguás C 333  
 Araguás Arasanz C 254, 259  
 Araguas Arranz C 326  
 Araiz M 214  
 Araiz Ramírez M 140, 347  
 Arambarri Larrañaga A 347  
 Arambarri Uruñuela S 99  
 Aranguren A 119  
 Araújo AL 141, 352  
 Araújo LF 103, 131  
 Arbeteta J 98  
 Arbeteta Juanís J 329, 355, 357  
 Arbide Del Río N 136  
 Arce Fernández O 134, 136  
 Arcos Carmona MJ 145  
 Ardaiz Labairu M<sup>ª</sup>Á 171, 186, 208, 361  
 Arellano E 22  
 Arenas A 79, 274, 287  
 Arenas Santos P 100, 144, 169  
 Arenillas L 9, 22, 29, 89, 131, 150  
 Argiles Aparicio B 31  
 Argüello Junquera M 312  
 Argüello Viudez L 248  
 Arguiñano JM 186  
 Arguiñano Pérez JM 208, 361  
 Arias A 299  
 Arias Fernández T 87, 114, 119, 149, 190, 194, 198, 221, 308, 312, 315, 322, 365  
 Arias Sampederro JA 227, 252  
 Arjonilla E 110  
 Armengol L 89  
 Aman M 79  
 Arnán Sangerman M 78, 127, 168  
 Amao M 101  
 Arnés E 173, 175  
 Arnés Moreta E 39  
 Aroca Valverde C 110, 354  
 Aróstegui JI 13, 20  
 Arquero T 43, 85  
 Arquero Portero T 175, 228  
 Arqueros Martinez V 187  
 Arranz E 133  
 Arranz R 44, 46, 227, 269  
 Arranz Muñoz E 186  
 Arranz Oliva E 280, 309, 319  
 Arranz Sáez R 186  
 Arratibel N 51, 69, 188, 225, 275  
 Arratibel Zalacaín N 56, 61, 182, 197, 273  
 Arrizabalaga B 4, 145  
 Arrizabalaga Amuchastegui B 151  
 Arrizabalaga Fernandez H 347  
 Arroyo AB 4  
 Arroyo JL 64, 84, 206  
 Artaza G 113, 217, 251, 343  
 Artaza Miñano G 120  
 Artola Urain T 347  
 Arzuaga Méndez J 145, 168, 234, 330  
 Asensio del Río A 229  
 Askari E 85, 87, 107, 144, 175  
 Atance M 33, 107, 272  
 Atiba-Davies M 107  
 Attal M 15  
 Atutxa Fernández JA 134, 136  
 Auria Caballero C 277  
 Avellaneda Molina C 280  
 Avendaño A 51, 209, 212, 225  
 Avendaño Pita A 56, 61, 182, 197  
 Avet Loiseau H 15  
 Ávila Idrovo LF 87, 114, 119, 121, 149, 190, 198, 194, 308, 315, 322, 365  
 Avilés García T 94, 108  
 Awol R 149, 153, 160  
 Ayala R 4, 9, 11, 12, 22, 24, 32, 76, 79, 80, 85, 139, 252, 287, 300  
 Ayala RM 274  
 Ayala Díaz R 7, 133, 165, 262, 283, 284  
 Aymerich M 127  
 Aymerich Gregorio M 261  
 Azaceta Reinares G 221, 227, 229, 255  
 Azevedo A 143, 150, 151, 161  
 Azevedo J 288  
  
 Bacon P 19, 107  
 Badenes M 295  
 Badiola González J 238, 246, 260, 262, 301, 356  
 Baena J 344  
 Baile M 41, 43, 45, 51, 61, 188, 225, 232, 273, 275  
 Baile González M 56, 182, 197  
 Bailén Almorox R 62, 258  
 Balanzategui A 9, 39, 69, 175  
 Balas A 137  
 Balerdi Malcorra A 168  
 Ballarín G 70  
 Ballester C 27, 150, 151  
 Ballester I 68, 232  
 Ballesteros J 37, 76  
 Ballesteros M 303  
 Ballesteros Martín I 280  
 Ballina B 92, 94, 104, 106, 107, 188  
 Balsalobre P 61, 62, 70, 123, 124, 137, 210, 233  
 Baltasar P 66, 166  
 Bañas Llanos MH 145  
 Banchs MI 89  
 Bandres E 186  
 Bao Pérez L 334  
 Barata A 70, 207  
 Barba P 67, 70, 71, 192, 207  
 Barba Suñol P 58, 199  
 Barbera JL 237  
 Barbero N 46  
 Barbosa N 99  
 Barceló I 46  
 Barceló Liébana E 299  
 Bárcena P 75  
 Bárcena Carrasco P 270  
 Barcia Villalobos M 185, 200  
 Bardán Rebollar D 155, 271, 318, 339  
 Bárez A 18, 175, 256  
 Bárez García A 30, 285  
 Bargay J 44, 79, 99  
 Bargay Leonart J 170, 176, 180

- Baringo T 262  
 Barón M 46  
 Barquero M 237  
 Barragán E 76, 85, 172, 177  
 Barragán González E 7, 72, 138, 165  
 Barranco G 43  
 Barranco Lampon G 78  
 Barreiro Pérez M 273, 275  
 Barrena S 41, 75, 77, 178  
 Barreña Oveja B 134  
 Barrenetxea Lekue C 78, 134, 136, 222  
 Barrientos J 268  
 Barrio S 11, 12  
 Barrios García M 196, 243  
 Barros I 161  
 Barros Angueira F 334  
 Bastida JM 49, 188, 256, 325  
 Bastida Bermejo JM 273, 275  
 Bastidas Mora G 261  
 Bastos M 43, 46, 56, 73, 90, 233  
 Batalha Reis A 161  
 Bataller A 212  
 Bataller Torralba À 168, 317  
 Batlle A 31, 41, 267  
 Batlle M 71, 223  
 Batlle López A 44  
 Batlle Massana M 190, 204, 252  
 Baumann T 40, 127, 264  
 Bautista G 25, 284  
 Bautista JM 274  
 Bautista Carrascosa G 242  
 Beà S 1, 89  
 Bea Bobet S 261  
 Beach CL 176  
 Beekman R 11  
 Bejarano García JA 74  
 Belarte LC 89  
 Belendez C 258  
 Bellas C 245  
 Bellei M 46  
 Bello JL 44, 227  
 Bello López JL 334  
 Bellosillo B 4, 9, 21, 22, 26, 85, 150, 284  
 Beltrán V 29  
 Beltrán Álvarez P 175  
 Ben Azaiz Ben Lahsen RR 96, 98  
 Ben Yehuda D 176  
 Benavente C 340  
 Benavente Cuesta C 219, 238, 342, 346  
 Benboubker L 15  
 Bendaña López Á 334  
 Beneit P 14, 78, 265  
 Beneit Villena P 280  
 Beneitez D 155  
 Beneitez Pastor D 29, 144, 151  
 Benet C 121, 232  
 Benet Campos C 132, 261, 263, 264  
 Bengochea ML 320, 343  
 Benitez Carabante M 58  
 Benítez Hidalgo O 196, 219, 243  
 Benito B 136  
 Benito R 88, 135, 177  
 Benito V 310  
 Benito Bernal A 71  
 Benito Parra L 300  
 Bento C 28, 143, 150, 151, 153  
 Bento L 41, 213, 221, 230  
 Bentsen PT 107  
 Benzaquen A 125  
 Benzo G 214  
 Benzo Callejo G 181  
 Berberana Fernández M 181  
 Berenguer Piqueras M 55, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 204, 332  
 Bergua J 18, 37, 45, 76  
 Bergua JM 18  
 Bergua Burgués J 145  
 Berkovits A 77, 178  
 Bermejo N 49  
 Bermejo Vega N 145  
 Bermúdez A 31, 64, 71, 207, 210, 309  
 Bermúdez Cortés M 29  
 Bermúdez Rodríguez A 60, 184, 205, 206  
 Bermúdez Rodríguez MA 80  
 Bermudo Guitarte C 14, 17, 291  
 Bernabéu J 14  
 Bernabeu Gutierrez J 280  
 Bernal M 85  
 Bernal T 177  
 Bernal del Castillo T 198, 322  
 Bernal Noguera S 149  
 Bernal Ruíz R 128  
 Bernardo P 28, 143, 150  
 Bernardo Gutiérrez Á 149, 308, 312, 365  
 Bernat S 49, 256  
 Berruco Moreno R 74, 299  
 Berruzo Salazar M<sup>ª</sup>J 193, 352, 345  
 Besalduch J 99  
 Besses C 4, 9, 21, 22, 220, 225, 284  
 Besses Raebel C 96  
 Bienert García Á 133, 244  
 Bilbao C 85, 279  
 Bilbao Sieyro C 135, 179, 259  
 Binder D 15  
 Bishton M 226  
 Bladé J 9, 12, 13, 20, 99, 250  
 Bladé Jr J 250  
 Blanchard MJ 99, 293  
 Blanchard Rodríguez MJ 183  
 Blanco A 278, 284  
 Blanco B 212  
 Blanco E 325  
 Blanco G 268  
 Blanco L 89, 267  
 Blanco ML 282  
 Blanco O 39  
 Blanco S 191  
 Blanco Álvarez A 29, 144  
 Blanco Álvarez E 130  
 Blanco Benigno A 305  
 Blanco González Á 134, 136  
 Blanco Hortas A 252  
 Blanco Sánchez G 242  
 Blanco Vaca F 27  
 Blanes M 14, 265  
 Blanquer Blanquer M 55, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 204, 332  
 Blas C 147  
 Blas López C 144, 175, 276  
 Blázquez A 10  
 Blázquez Goñi C 240, 352  
 Blázquez Ortiz A 14, 17, 291

- Blázquez Ríos B 134, 136  
 Ble M 89  
 Bobes A 28, 146, 311  
 Bobes Fernández A 219, 238, 346  
 Bobillo S 46, 269  
 Bobillo Varela S 232  
 Bodí Saera A 254  
 Boianelli Martín D 144  
 Boix Palop L 234  
 Bolaños E 49  
 Bolaños Calderón E 219, 238, 340, 346  
 Boluda Navarro M 32, 72, 138, 165, 172, 177  
 Boluda Pascual B 7  
 Bombin C 362  
 Bonafonte Arruga E 221, 227, 229, 255, 277  
 Bongiovanni D 188  
 Bonis Izquierdo E 218  
 Boqué C 4, 23, 24  
 Boqué Genovart C 279  
 Borrajo Sánchez J 59, 60  
 Borrás Vives J 180  
 Borrel Sole N 235  
 Borrero Rubio JM 242  
 Bosch A 341  
 Bosch F 232, 265, 267  
 Bosch Albareda F 93, 199, 249  
 Bosch Vilaseca A 192  
 Botella C 133  
 Botella Estrada R 208  
 Botella García C 240, 288  
 Botet J 33, 85, 272  
 Botón Contreras E 314, 322  
 Bougeon S 267  
 Bourgeois M 362  
 Bourhis F 239  
 Brás G 143, 150, 151  
 Bravo Barahona P 15  
 Bravo de Laguna Jiménez S 179  
 Briceño Casado MP 242  
 Bridoux F 19  
 Briones J 39, 48, 53, 207, 353  
 Bru N 333  
 Brunet S 70, 78, 79, 207, 317  
 Brunet Mauri S 127, 168  
 Buch J 278, 284  
 Buckstein R 176  
 Buño B 258  
 Buño I 56, 61, 62, 73, 137, 303  
 Burgaleta C 76  
 Burguete Vidondo Y 141, 247, 251, 303  
 Bussaglia E 282  
 Bustamante G 40  
 Bustamante Balén M 248  
 Bustamante Ramirez G 234  
 Bustins A 278, 283  
 Bustins Tarrats A 306  
 Butrón Vila R 155, 271, 339  
 Butta N 66  
 Butta Coll N 257, 272  
 Buxó M 278, 284, 306
- Caballero AC 46, 48  
 Caballero D 44, 45, 51, 188, 212, 225, 269  
 Caballero G 22, 49  
 Caballero MD 39, 46, 69, 182, 201, 209, 210, 211  
 Caballero T 209  
 Caballero Barrigón M<sup>a</sup>D 56, 61, 65, 182, 197  
 Caballero Gómez M 348  
 Caballero Gonzalez A 167  
 Caballero Velázquez T 54, 57, 58, 65, 74, 75, 128, 171, 172  
 Cabañas Perianes V 55  
 Cabañas V 18  
 Cabañas Perianes V 24, 95, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 204, 332  
 Cabello S 27  
 Cabello Clotet N 340  
 Cabero A 31, 309  
 Cabero Martínez A 80, 84, 184, 205, 206  
 Cabeza Barrera J 246, 364  
 Cabezas I 143  
 Cabezón M 23, 85, 126  
 Cabezón MM 127  
 Cabezudo Moreno M 30, 285  
 Cabral R 167  
 Cabrera SC 145  
 Cabrera de Olano V 215  
 Cabrera Jaime S 253  
 Cabrera Marín JR 242, 245, 314, 359  
 Cabrera Morales C 167  
 Cabrera Ruiz FJ 16, 101, 241, 323  
 Cabrero M 51, 57, 69, 182, 188, 209, 210  
 Cabrero Calvo M 56, 61, 182, 197, 201, 211  
 Cacabelos P 46  
 Caceres Hernandez S 145  
 Cadenas Sevilla B 29  
 Calabuig M 36, 194  
 Calabuig Muñoz M 178  
 Calasanz MJ 22, 85, 131, 267  
 Calasanz Abinzano MJ 130  
 Calbacho Robles M 181, 183, 279  
 Calbo E 234  
 Caldas C 36, 49, 50, 270  
 Calderón C 209  
 Calderón Cabrera C 33, 54, 57, 67  
 Caldú R 46  
 Calimlim B 285  
 Calle Gordo MV 294, 355  
 Calle Primo C 96  
 Calviño E 143  
 Calviño Suárez M 227, 252  
 Calvo C 237  
 Calvo X 9, 89, 268  
 Calvo Martín I 273, 275  
 Calvo Porqueras B 340  
 Calzada R 25  
 Camacho L 9, 21, 22, 284  
 Cambronero M 188  
 Camean Castillo M 242  
 Caminos N 214  
 Caminos Altuna N 347  
 Camós Guijosa M 74, 299  
 Campano Garcia A 218  
 Campeny A 304  
 Campeny BA 267  
 Campeny Nájara A 290, 350  
 Campo E 1, 11, 39, 40, 45  
 Campo Palacio HJ 296, 352, 336  
 Campos Garrigues A 241  
 Campos Rodríguez V 29, 272  
 Campoy D 113, 217, 251, 343  
 Campoy Castaño D 120

- Campoy García F 199  
 Campuzano Saavedra V 97, 249, 323  
 Canales M 44, 227  
 Canales Albendea M 66, 166, 351  
 Cañas de Dios L 78  
 Cancho Galán G 136  
 Canet Maldonado M 24, 234  
 Cañigral C 295  
 Cañigral G 295  
 Cañigral Ferrando G 93  
 Cañizo MC 182, 275  
 Cannata Ortiz J 227  
 Cano H 237  
 Canovas M<sup>a</sup>J 163  
 Cánovas V 121  
 Cánovas Giménez V 132, 261, 263, 264  
 Cantalapiedra Díez A 218  
 Canyelles Vich M 152  
 Caparrós E 35  
 Capel Rekalde I 134  
 Capote F 227  
 Capote Garcia J 222  
 Capote Huelva FJ 222, 354  
 Caracuel García R 74  
 Carbonell D 56, 61, 73, 258  
 Carbonell F 26  
 Carbonell L 189  
 Carbonelli Solei D 299  
 Cardesa R 145  
 Carmen Martin C 271  
 Carmona Zabala I 117, 300, 360  
 Carnicero Gonzalez F 145  
 Carpio N 180, 296  
 Carpio Martínez N 116  
 Carrasco A 10, 11  
 Carrasco MÁ 217  
 Carrasco Baraja V 97  
 Carrascosa P 295  
 Carrascosa Mastell P 93  
 Carreño G 22  
 Carreño Gómez Tarragona G 139  
 Carreño Parrilla A 96  
 Carrera MD 121  
 Carrera Merino M<sup>a</sup>D 132, 261, 263, 264  
 Carretero V 290  
 Carrillo E 46, 85, 278, 287  
 Carrillo J 51, 209, 212, 225  
 Carrillo M 237  
 Carrillo Checa J 56, 61, 182, 197  
 Carrillo Cruz E 58, 74, 224  
 Carrillo Vico A 58  
 Casado A 29, 272  
 Casado F 24  
 Casado Montero LF 25, 314, 322  
 Casajus Navasa A 290, 350  
 Casaño Sánchez FJ 63  
 Casanova Espinosa M 224  
 Casas Aviles I 145  
 Castaño T 85  
 Castaño V 14  
 Castaño Bonilla T 228  
 Castañón Fernández C 87, 114, 119, 121, 149, 190, 194, 198, 308, 315, 322, 365  
 Castilla M 52  
 Castellano G 22  
 Castellanos M 362  
 Castellví J 232  
 Castilla C 69  
 Castilla Llorente C 71, 110, 203  
 Castillo C 227  
 Castillo M 88, 110  
 Castillo Rodríguez M 174, 354  
 Castro M 167  
 Castro N 79, 252  
 Castro Quismondo N 133  
 Català Temprano A 74, 299  
 Cava Valenciano F 82  
 Cavo M 15  
 Cebeira MJ 362  
 Ceberio I 214  
 Ceberio Echevia I 347  
 Cebolla Jorge J 236, 247  
 Cebrian Hernandez N 218  
 Cedená T 11, 32, 76, 80, 92, 105, 252, 274  
 Cedillo A 70  
 Cejalvo MJ 101  
 Celis M 31, 309  
 Célis Álvarez M 60, 184, 205, 206  
 Cerdá N 148, 153  
 Cerdá S 92, 94, 104, 106, 107, 188  
 Cerdà Gordillo N 152  
 Cerdá Rodríguez S 164  
 Cerezo Manchado JJ 55, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 204, 332  
 Cerrato C 66  
 Cervantes F 26  
 Cervera J 172, 177, 306  
 Cervera M 79, 172, 333  
 Cervera Calvo M 254, 259, 326  
 Cervera Zamora JV 7, 32, 72, 138, 165, 174  
 Chamorro Chamorro P 159  
 Champ D 210  
 Chaves Martínez J 269  
 Chen C 15  
 Chen G 15  
 Chen Liang TH 29, 35, 88, 105, 203, 231, 272  
 Chic Acevedo C 42  
 Chica Gullón E 117, 300, 360  
 Chicano M 56, 73, 303  
 Chicano Lavilla M 61, 258  
 Chillón C 75  
 Chillón MC 9, 39, 85, 173, 175  
 China Rodríguez A 181, 183, 189  
 Chiorazzi N 268  
 Chirlaque MD 105  
 Chiu Pui Y 268  
 Chng WJ 19  
 Churrua Sarasqueta J 258  
 Cibeira M 13, 20  
 Cibeira M<sup>a</sup>T 250  
 Cidoncha Morcillo B 218  
 Cidre López R 86, 367  
 Cifuentes Riquelme R 82  
 Cigudosa J 33, 272  
 Cillero Peñuela M 113  
 Cintora MJ 143  
 Cisneros JM 67  
 Cisneros Sala A 127  
 Ciudad J 178  
 Cladera A 227  
 Cladera Serra A 170, 180

- Clavel M<sup>a</sup>J 295  
 Clavel PJ 93  
 Clavero Farré C 294  
 Clavero Sánchez ME 94, 102, 108, 295  
 Climent F 267  
 Clot G 1, 39  
 Cobas Freire A 227  
 Coello De Portugal Casana C 118, 314  
 Coimbra F 92  
 Colado Varela E 75, 77, 198, 322  
 Coll R 278, 284  
 Coll Jordà R 78, 127, 168, 305  
 Collado R 26, 89, 265, 267  
 Colom B 24  
 Colomer D 25, 317  
 Colomer J 299  
 Colomer Pujol D 261  
 Colomo L 22, 39, 89, 220, 225  
 Colorado M 31, 64, 76, 210, 235, 309  
 Colorado Araujo M 60, 80, 184, 205, 206, 207  
 Comenzo RL 20  
 Company D 32, 177  
 Conde E 25, 44, 46  
 Condori Arenas M 181, 214  
 Conesa V 25, 49  
 Conesa García V 24  
 Contento A 62  
 Contreras Molina C 94, 108  
 Contreras Sanfeliciano T 130, 325  
 Contreras Tornero MB 93  
 Corbacho C 242  
 Corchete L 9, 12, 59, 60, 69  
 Corcia Palomo Y 197  
 Córdoba R 43, 46, 87, 223  
 Cordoba Mascuñano R 228  
 Cordón L 327  
 Cordón Gallego L 72, 138  
 Coria E 269  
 Cornago Navascués J 186, 324  
 Cornejo Calvo ME 238, 260, 262, 301, 302, 358  
 Corral R 9, 39, 173, 175  
 Corral Mateos A 12  
 Correa JG 26  
 Correa Alonso MÁ 112, 296, 336  
 Corrochano M 353  
 Cortes J 285  
 Cortés M 23, 256  
 Cortés S 70  
 Cortés Vidal Á 334  
 Cortesão E 103  
 Costa D 299  
 Costa F 167  
 Costa P 278, 284  
 Costa Bordes D 261  
 Costa Pavão C 141  
 Coucelo M 131, 288  
 Coutinho J 276, 290  
 Criado I 130, 325  
 Criado V 148, 160  
 Criado Lluellas A 156, 159  
 Cruz D 278, 284  
 Cruz Conde De Boom R 333  
 Cruz Cruz N 300  
 Cruz Diaz AJ 357  
 Cruz García D 127, 305  
 Cruz Viguria M 65  
 Cuanca I 11  
 Cuartero M 341  
 Cuatrecasas M 212  
 Cuello R 362  
 Cuenca I 12  
 Cuenca Aprell Carlos A 166, 199  
 Cuesta M 58, 62  
 Cuesta Casas MA 196, 243  
 Cuesta Tovar J 314, 322  
 Cuevas B 157  
 Cunha E 28, 143, 150, 151, 153  
 Da Silva Cabañero B 307, 332, 344, 347, 358  
 Dalmau J 237  
 Danhof S 52  
 Daorta MA 28, 219, 238, 342, 346  
 Dapena JL 29  
 Dasí Carpio MÁ 31  
 Dasilva N 36  
 Dasilva Freire N 49, 50  
 Dávila De las Fuentes B 134, 136  
 Dávila Valls J 30, 135, 285  
 Daza Pozo S 118, 314, 322  
 De Andrés y Jacob A 334  
 De Arriba de la Fuente F 70, 88, 99, 105, 109, 110, 203, 354  
 De Arriba Méndez S 130  
 De Béjar Riquelme N 110  
 De Bonis Braun C 320  
 De Brabandere C 159  
 De Cabo E 256  
 De Diego Vázquez E 314, 322  
 De Haro N 274  
 De Haro Muñoz T 14, 17, 291  
 De la Banda E 89, 266, 267  
 De la Cámara Llanza R 186  
 De la Cruz F 232, 287  
 De la Cruz Vicente F 224  
 De la Fuente A 78  
 De la Fuente I 136  
 De la Fuente Cadenas JA 252  
 De La Fuente Graciani I 218  
 De la Iglesia S 151  
 De la Iglesia Íñigo S 179  
 De la Plaza Rodríguez R 144  
 De la Puente A 116, 120  
 De La Rivas J 37  
 De La Rubia J 15, 19, 101  
 De la Serna J 37, 166  
 De Laiglesia LA 242, 245  
 De las Heras N 46, 88, 104, 106, 107, 188  
 De Leval L 1  
 De los Reyes García MA 4  
 De Matteo B 32, 72, 138, 165, 172  
 De Matteo DM 177  
 De Miguel C 16  
 De Miguel D 98  
 De Miguel Jiménez C 242  
 De Miguel Llorente D 329, 355, 357  
 De Miguel Sanchez C 365  
 De Oña R 43  
 De Pablos Romero P 299  
 De Paz AF 280, 319  
 De Paz F 14, 133  
 De Paz R 24, 66, 272

- De Pedro N 166  
 De Poo Rodriguez MV 277  
 De Ramón C 362  
 De Ramón Ortiz C 66  
 De Ramón Sánchez C 132  
 De Soto Álvarez T 351  
 Debén Ariznavarreta G 215  
 Del Campo R 41  
 Del Campo García R 170, 180  
 Del Cañizo C 35, 51, 188, 212, 258  
 Del Cañizo MC 13, 59, 60  
 Del Cañizo Fernández Roldán MC 273  
 Del Cañizo Moreira M 319  
 Del Oro M 252  
 Del Río Garma J 199  
 Delabie J 1  
 Delforge M 15  
 Delgado J 40, 127, 264, 265  
 Delgado P 131, 142  
 Delgado Beltrán MP 97, 136  
 Delgado Calvo Flores C 117, 122  
 Delgado Gonzalez J 261  
 Delmiro A 10  
 Derdak S 274  
 Di Raimondo F 107  
 Díaz J 89, 278, 283  
 Díaz MÁ 54  
 Díaz MDM 214  
 Díaz Aizpún CL 196, 219, 243  
 Díaz Arias JA 334  
 Díaz Beyá M 79, 317  
 Díaz de Heredia C 71  
 Díaz de Heredia RC 58  
 Díaz del Arco C 219  
 Díaz Francisco J 362  
 Díaz Gallardo MS 246  
 Díaz Goizueta M 181  
 Díaz González Á 26, 165, 329  
 Díaz Jaime F 248  
 Díaz López A 43, 78  
 Díaz Martínez Y 162, 163  
 Díaz Merchan R 47  
 Díaz Morfa ML 355  
 Díaz Navarro J 242  
 Díaz Pedroche C 262  
 Díaz Peláez E 273, 275  
 Díaz Pérez MÁ 65  
 Díaz Rodríguez V 133, 280, 309, 319  
 Díaz Roldán B 316, 321, 338  
 Díaz Rueda T 92, 139, 262  
 Díaz Santa J 306  
 Díaz Tejedor A 3, 9, 12  
 Díaz Varela N 334  
 Dieli Crimi R 100  
 Diez JL 210  
 Díez M 166, 258  
 Díez Martín JL 137  
 Díez P 37  
 Díez Angulo Rosa A 365  
 Díez Campelo M 13, 35, 51, 60, 177, 212, 258, 273, 275  
 Díez Gallarreta Z 134, 136  
 Díez Martín JL 24, 56, 61, 62, 70, 73, 90, 115, 123, 124, 233, 303  
 Díez Zubia H 330  
 Dimopoulos M 15, 19  
 Dimopoulos Meletios A 19  
 Dispenzieri A 15  
 Dlouhy I 39, 40, 45, 264  
 Do Nascimento J 254, 259, 326, 333  
 Döhner H 176  
 Dombret H 176  
 Domingo Domenech E 44, 266, 267  
 Domingo Paricio F 269  
 Domínguez D 23, 126  
 Domínguez E 101  
 Domínguez JF 43  
 Domínguez MÁ 278, 287  
 Domínguez ME 344  
 Domínguez Acosta L 240, 248, 336, 366  
 Domínguez Esteve J 170, 180  
 Dominguez Lopez M 222  
 Domínguez Muñoz MA 277  
 Domínguez Pinilla N 47  
 Domínguez Rivas Y 286  
 Domínguez Rodríguez JF 316, 321, 338  
 Domínguez Velasco N 124, 129, 291, 363  
 Donlo Gil MC 251  
 Dorado Herrero N 258  
 Dos Santos Orta A 351  
 Dourdil Sahún MV 221, 227, 229, 255, 277  
 Douze M 96  
 Droste C 37  
 Duarte M 131  
 Duarte RF 70  
 Duarte Palomino R 242  
 Dueñas Márquez A 146, 158, 160, 256  
 Dueñas Perez AB 346  
 Durán A 22  
 Durán MA 27, 83, 221  
 Durán S 265  
 Durán Nieto MS 280  
 Duran Pastor MA 150, 152, 235  
 Durie B 13  
 Duro Millán R 291  
 Echevarria Azuara JL 234  
 Egea M 310  
 Eguia Lopez B 118  
 Eguilaz Esparza N 208  
 Einsele H 52, 53  
 Elices Apellániz M 308  
 Elorza Alvarez I 58  
 Elosua R 89  
 Encinas C 102  
 Ene G 113, 120, 217, 251, 343  
 Enjuanes A 39, 89  
 Entrena Ureña L 364  
 Erkiaga S 145  
 Erro E 46  
 Ervin Haynes A 15  
 Escalante F 9, 18, 94, 99, 104, 107, 188  
 Escamilla V 209  
 Escamilla Gómez V 54, 65  
 Escoda L 39, 46, 79, 333  
 Escoda Teigell L 93, 254, 259, 326  
 Escolano Escobar C 117, 300, 360  
 Escolar Escamilla E 360  
 Escribà Garcia L 48, 53  
 Escribano L 36, 49, 50  
 Escudero E 153  
 Escudero Vilaplana V 24

- Escutia B 208  
 Espadaler M 282  
 Espadana AI 103, 288  
 España Ramos T 337  
 Español Morales JI 341  
 Esparza del Valle C 31  
 Espeleta I 119  
 Esperanza Cebollada E 74, 299  
 Espeso M 45  
 Espeso de Haro M 219  
 Espigado I 33, 67, 171, 185, 200, 209, 278, 287  
 Espigado Tocino I 54, 57, 65, 197, 244, 277  
 Espinet B 1, 89, 220, 265, 267, 268  
 Espinet Solà B 299  
 Espinola A 143  
 Espinosa Lara N 51, 131, 142, 212, 262  
 Espinosa Nieto M 158, 160  
 Esquirol A 69, 70, 192, 207  
 Estany Gestal A 227  
 Esteban A 333  
 Esteban Figuerola A 254, 259, 326  
 Esteban Jurado C 29  
 Esteban Lafuente L 166  
 Estela J 46  
 Estella Aguado C 74, 299  
 Esteve J 79, 317  
 Esteve Pastor MA 2  
 Esteve Reyner J 168  
 Estévez Rodríguez R 159  
 Estrada J 166  
 Estrada N 126, 278, 283  
 Estrada Barreras N 279  
 Eugenia A 89  
 Eusebio Ponce E 218  
 Expósito Anchuela P 163  
 Ezponda T 10, 11
- Fabra Urdiola M 66, 166, 351  
 Facon T 15  
 Falantes J 67, 185, 200, 278, 287  
 Falantes González J 33, 54, 170, 197, 244, 277  
 Falcão F 224  
 Falkenhain D 115  
 Fañanas N 31  
 Fanjul F 235  
 Fdez Delgado M 295  
 Federico M 46  
 Felipe C 24  
 Feliu E 23, 126, 223, 309  
 Feliu J 304, 350  
 Feliu Frasnado E 163, 253  
 Félix C 267  
 Fernández Mercado M 131  
 Feng S 19  
 Fermand JP 15  
 Fernández Fernández A 286  
 Fernandes F 92  
 Fernandes I 167  
 Fernández C 75, 77, 178, 309  
 Fernández L 21, 52, 166  
 Fernández M 265  
 Fernández M<sup>a</sup>A 76  
 Fernández N 61, 282  
 Fernández P 76, 261, 270, 330  
 Fernández R 41, 43
- Fernández V 73  
 Fernández Abellán P 133, 215  
 Fernández Álvarez CR 159  
 Fernández Álvarez R 44  
 Fernández Avilés F 66, 68, 212  
 Fernández Bello I 66, 257, 272  
 Fernández Caballero M 105, 109  
 Fernandez Canal C 159  
 Fernández de la Fuente L 310  
 Fernández de Larrea C 13, 18, 20, 250  
 Fernández de Sevilla A 266, 267  
 Fernández del Pozo A 154  
 Fernandez Delgado MM 93  
 Fernández Fernández A 327  
 Fernández Fernández E 218  
 Fernández Fernández MT 145, 169  
 Fernández Ferrero S 164  
 Fernández Fontecha E 218  
 Fernández Fuertes F 256  
 Fernández Gabriel E 215  
 Fernandez Galán MA 237  
 Fernández García MS 315  
 Fernández González M 232  
 Fernandez Guijarro M 299  
 Fernández Ibarrondo L 284  
 Fernández Jiménez D 94, 246, 364  
 Fernández Jiménez MD 250  
 Fernández Larrea C 264  
 Fernandez Leyva H 292, 293  
 Fernández Maqueda C 242, 245, 314, 359  
 Fernández Maqueda CT 242  
 Fernández Martín R 348  
 Fernández Martínez C 31, 60, 80, 84, 184, 206  
 Fernández Mellid E 334  
 Fernandez Mercado M 130, 304  
 Fernández Miñano C 14, 49, 256  
 Fernández Monteagudo B 107  
 Fernández Navarro P 325  
 Fernandez Navas M 299  
 Fernández Pons E 269  
 Fernández Poveda E 55, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 204, 332  
 Fernández Rodríguez A 256  
 Fernández Rodríguez C 9, 21, 22, 85, 230, 284  
 Fernández Rosales MN 299  
 Fernández Valle MC 229, 255  
 Fernández Valle MdC 280  
 Ferrá C 65, 70, 189, 223  
 Ferrà Coll C 190, 204, 252  
 Ferra I Coll C 58  
 Ferrández A 191  
 Ferrandis P 290  
 Ferraro MP 89, 213, 220, 225, 230  
 Ferraro Rosset M 98  
 Ferré Ó 69, 211  
 Ferré Bermejo O 61  
 Ferreira K 161  
 Ferreiro J 214, 269  
 Ferreiro Ferro R 334  
 Ferrer A 9, 89, 220, 267, 268  
 Ferrer B 163, 191, 194, 265  
 Ferrer G 268  
 Ferrer Chaves C 280  
 Ferrer Garrido G 135  
 Ferrer Lores B 178, 269  
 Ferrer Marín F 4, 22, 23, 35, 82

- Ferrero Díaz S 227  
 Ferriols F 36  
 Ferry J 1  
 Fiallo DV 4  
 Fiallo Suárez Dolly V 146, 259, 300  
 Fierro M 178  
 Figueiredo M 111  
 Figuera Á 76, 137  
 Figuera Álvarez Á 186  
 Figueroa Mora R 335, 351  
 Fita Torró J 29  
 Florensa L 131, 150, 155  
 Flores Ballester E 143  
 Flores Montero J 9, 12  
 Flores Sanz V 118  
 Florido Ortega Y 135, 179, 259  
 Foncillas MA 158, 284  
 Foncillas García MÁ 283  
 Fonseca Mourelle A 149, 308, 312, 315, 322, 365  
 Font P 115, 233  
 Font Urgelles J 340  
 Fontanes Trabazo E 227  
 Fontcuberta J 27, 157, 310, 341  
 Fontcuberta Boj J 364  
 Foreman A 285  
 Forero M 177  
 Forés Cachón R 242, 245, 314, 359  
 Fortuny Rubí A 299  
 Fox C 226  
 Fox L 144  
 Fradera M 237  
 Fraga C 141, 352  
 Franch M 223  
 Franch Sarto M 168  
 Francisco De Asis Perez L 145  
 Franco R 237  
 Freiriá C 180, 327  
 Freiriá Alberte C 116, 296, 329  
 Freixa J 148  
 Fu K 1  
 Fuentes M 37  
 Fuentes Hernández F 299  
 Fuentes Trillo A 269  
 Fuertes M 44, 94, 104  
 Fuertes MÁ 44  
 Fuertes Palacio MÁ 221, 256  
 Fuertes Palacios MÁ 255  
 Fujimura Esteban FK 218  
 Fumero Guersi S 122  
 Funes Vera C 111  
 Furundarena JR 214  
 Furundarena Salsamendi JR 140  
 Fuster JL 29  
 Fuster Tormo F 274  
  
 Gabilondo Jalon M 16, 365  
 Galán P 41  
 Galán Lacoba B 156, 159  
 Galán Vega J 117, 300, 360  
 Galego A 269  
 Galende J 88  
 Galiano Alcalá L 162  
 Galicia Flores T 186, 208, 303, 361  
 Galindo C 305  
 Galindo Rodríguez MdC 135  
  
 Gallardo D 79, 278, 284  
 Gallardo M 10, 11, 38, 76, 80, 287  
 Gallardo Bonilla V 337  
 Gallardo Escribano CC 155  
 Gallardo Giralt D 127, 306  
 Gallart Blanco MA 156, 159  
 Gallego C 68  
 Gallego J 46  
 Galván Pérez AB 299  
 Gálvez E 54  
 Gálvez Carvajal L 344  
 Gambacorti Passerini C 285  
 Gamberi B 19  
 Gamrani S 179  
 Garate L 10  
 Garayoa M 3, 9, 12  
 García A 79  
 García B 166  
 García E 46, 71  
 García F 213  
 García Gala JM 121  
 García I 166, 295  
 García J 166  
 García JF 43, 44  
 García L 188, 211, 213, 230  
 García M 44, 223  
 García MJA 166  
 García N 24  
 García O 43, 44, 223, 226  
 García R 76, 304  
 García Alcalá Hernández M 307, 332, 338, 344, 347, 358  
 García Alonso L 300  
 García Álvarez M 9, 39, 69, 173, 175  
 García Arias Salgado E 272  
 García Arroba J 254  
 García Ávila S 31, 60, 84, 184, 205, 206, 210, 309  
 García Barcenilla S 257  
 García Barrasa J 299  
 García Bautista J 117, 122, 295, 297  
 García Bautista JA 113, 117, 122  
 García Blanes C 31  
 García Boyero R 93, 295  
 García Cadenas I 65, 70, 71, 192, 207  
 García Calduch O 231, 252, 279  
 García Cañadas MC 294, 355  
 García Candel F 55, 97, 103, 108, 140, 142, 164, 204  
 García Caro M 252  
 García Cossio M 288  
 García de Beas Silva JL 102  
 García de Coca A 135, 136, 362  
 García de Paredes Esteban JC 242  
 García de Veas Silva JL 14, 17, 94, 108, 291  
 García Delgado R 286, 327  
 García Donas G 75  
 García Donas Gabaldón G 129  
 García Erie JA 119  
 García Feria A 290  
 García Fernández FJ 332, 344, 347, 358  
 García Fernández JR 102  
 García Fernández ME 351  
 García Fortes M 16, 101, 286, 327  
 García Frade LJ 132, 256  
 García Frade Uria J 218  
 García Gala JM 114, 119  
 García García I 84, 202, 339, 362

- García Gisbert N 9  
 García Guerrero E 52, 69  
 García Gutiérrez JV 65  
 García Gutiérrez V 4, 24, 25, 183, 279, 283, 288  
 García Hernández A 97, 103, 111, 140, 164  
 García Hernández AM 55, 97, 103, 108, 111, 140, 204, 332  
 García Hernández C 4, 133, 309, 330  
 García Hernández MC 280  
 García Hernández MDC 331  
 García Iglesias L 145, 169  
 García Lario JV 14, 17, 291  
 García López A 144  
 García Lozano JR 85  
 García Lozano R 58, 74  
 García Malo MD 29, 88, 105, 109, 110, 135, 203, 272  
 García Martín P 246, 260, 262, 329, 358, 364  
 García Menéndez Tévar F 114, 119  
 García Miralles C 161  
 García Montero AC 36, 49, 50  
 García Muñoz R 350  
 García Navarro I 93  
 García Nieto A 354  
 García Noblejas Moya A 186  
 García Otero A 142  
 García Pallarols F 41, 70, 89, 96, 98, 207, 220, 225, 230  
 García Pérez E 351  
 García Pérez MJ 294  
 García Ramírez P 171, 186, 208, 361  
 García Raso A 228  
 García Recio M 27, 41, 83, 150, 152, 213, 235  
 García Roa M 28, 219, 238, 346  
 García Ronquillo JC 323  
 García Ruíz A 246, 295, 297  
 García Ruiz JC 99, 145, 168, 234, 331  
 García Ruiz MA 114, 125, 250  
 García Sánchez MJ 280  
 García Sánchez C 133, 244  
 García Sánchez O 13  
 García Sánchez R 16, 101  
 García Sanz R 9, 12, 13, 39, 61, 69, 99, 102, 173, 175, 225  
 García Sardina R 31  
 García Torres E 63, 104, 187  
 García Tuñón I 135  
 García Unzueta M 235  
 García Vela JA 76, 166, 300  
 García Vela MJ 15  
 García Vicente A 15  
 García Villa A 262  
 Gamacho Montero J 197  
 Garrido A 70, 79, 207, 317  
 Garrido Collado MdP 114, 291, 301, 302, 356  
 Garrido Collado P 108, 246  
 Garrido Díaz A 168  
 Garrido Ruiz R 242  
 Garrote Moliner L 253  
 Garzon S 67  
 Garzón López S 106, 193  
 Gascón A 295  
 Gascon Buj A 93  
 Gasió M 66  
 Gassiot Riu S 74, 299  
 Gavira R 106  
 Gavira Moreno R 345  
 Gaya A 68  
 Gayoso J 44, 56, 61, 62, 90, 115, 123, 124, 137, 210  
 Geijo Rodríguez A 122  
 Gener G 223  
 Gener Ricós G 168  
 Geraldés C 15, 103, 131  
 Gertz MA 20  
 Gich I 70, 207  
 Gil A 98  
 Gil Cano A 248  
 Gil Cortes C 133  
 Gil Espárraga E 316, 321, 337  
 Gil Herrero ML 174  
 Gil Pérez Á 329, 355  
 Gil Rodríguez A 199  
 Gil Sierra MD 242  
 Giménez T 333  
 Giménez Garrido F 294  
 Giménez Mesa E 236, 308  
 Giménez Pérez T 254, 259, 326  
 Gimeno E 9, 44, 89, 220, 225, 230, 265, 267, 268  
 Gimeno MT 295  
 Gimeno V 36  
 Gimeno Brosel MT 93  
 Giné E 40, 127, 232, 264  
 Giraldo P 25, 236, 237, 239, 247, 262  
 Gironella M 18  
 Gironella Mesa M 93, 95, 100, 249  
 Godoy Molias AC 97  
 Gogishvili T 52  
 Golbano N 98  
 Golbano López N 329, 355, 357  
 Goldberg SL 285  
 Goldschmidt H 19  
 Gomes AP 224, 349  
 Gomes M 131  
 Gómez A 105  
 Gómez C 37, 299  
 Gómez G 79  
 Gómez L 46, 234  
 Gómez M 89, 125, 163, 194, 350  
 Gómez MJ 175  
 Gómez P 66, 232  
 Gomez S 252  
 Gómez Arbonés J 155, 159  
 Gomez Calafat M 178  
 Gómez Casares MT 4, 24, 25, 85, 135, 146, 179, 195, 259, 279, 281, 284, 305  
 Gómez Catalán I 322, 347  
 Gómez Centurión I 24  
 Gómez Correcha K 316, 321, 338  
 Gómez Crespo MJ 154, 156  
 Gomez de la Torre A 59  
 Gómez Espuch J 164, 232  
 Gómez García L 15  
 Gómez García LM 78  
 Gómez García de Soria V 186  
 Gómez Gómez C 163  
 Gómez Llonín A 89, 267, 268  
 Gomez Maldonado P 337  
 Gómez Marzo P 274  
 Gómez Núñez MR 256, 294, 355  
 Gómez Pérez C 145, 168, 234, 330  
 Gómez Pérez D 170, 180  
 Gómez Prieto P 351  
 Gomez Rodriguez MJ 299  
 Gómez Rojas S 154, 156

- Gómez Roncero M 15, 118, 314, 322  
 Gómez Seguí I 116, 180, 296  
 Gómez Toboso D 121, 132, 261, 263, 264  
 Gómez Vázquez MJ 298  
 Gomis F 327  
 Gonçalves C 167, 276, 290  
 Goñi MÁ 186  
 Goñi Herranz M<sup>a</sup>A 208, 361  
 González A 28, 76, 142, 362  
 González B 39, 76  
 González E 18, 172  
 González FA 149  
 Gonzalez I 158  
 González J 287  
 González M 9, 37, 39, 69, 75, 135, 225, 265  
 González P 94, 104, 106, 107, 116, 120  
 González R 166  
 González SP 310  
 González T 265  
 González Y 99, 278, 284  
 González Arias E 283  
 González Bachs E 170, 180  
 González Barca E 44, 45, 232, 266, 267  
 González Briones S 136  
 González Brito G 279  
 Gonzalez Calle V 102  
 González Campos J 33, 67, 78, 128, 171, 172, 185, 197, 200, 244, 277, 278  
 González Carmona P 92, 164, 188, 298  
 González Conejero R 4  
 González de Villambrosía S 31, 43, 232  
 González del Castillo LM 122  
 González Díaz M 173, 175, 270, 325  
 Gonzalez Espinosa M 167  
 González Fernández A 16, 101, 323  
 González Fernández FA 82  
 González Fernández FA 28  
 González Fernández J 174  
 González Fernando A 146  
 González Ferrer B 186  
 González García E 44  
 Gonzalez Gascon I 88  
 González Gascón Marín I 265  
 González Gómez N 97  
 Gonzalez Gonzalez B 78  
 González González BJ 320  
 Gonzalez Gonzalez C 140  
 González González C 82, 347  
 González Granado LI 47  
 González Huerta AJ 87, 190, 194, 198  
 Gonzalez Lopez LM 96  
 González López TJ 49, 256  
 González Martín JM 179, 259, 305  
 González Martín JM 135  
 González Martínez T 334  
 González Medina J 283  
 González Medina J 154  
 González Mena B 30, 285  
 González Méndez L 3, 9, 12  
 González Mesones B 31  
 Gonzalez Montes Y 306  
 González Muñoz S 87, 121, 149, 190, 194, 198  
 Gonzalez Olmedo J 262  
 González Pérez E 279, 281  
 González Pérez E 135  
 González Pérez MS 334  
 González Pinedo L 146, 300  
 González Porras JR 256  
 Gonzalez Revuelta E 294  
 González Rodríguez AP 87, 190, 194, 198  
 González Rodríguez MR 169  
 González Romero E 32, 72, 138, 165, 177  
 González Romero Y 184  
 González Ruíz N 186  
 González Salina A 149  
 González Salinas AM 219, 238, 342, 346  
 González San Miguel J 24  
 González San Miguel JD 279  
 González Segura P 301  
 González Serna AD 29  
 González Sierra P 65, 238, 246, 260, 262  
 González Sierra PA 356, 357, 359  
 González Vicent M 54, 71  
 González Vincent M 65  
 Gonzalo C 320  
 González Fernández J 300  
 Gonzalez Hernández JA 146  
 Gordillo M 279  
 Gorosqueta Sánchez A 208  
 Gorosquieta A 186  
 Gorosquieta Sánchez A 361  
 Gorrochategui J 37  
 Goterris R 125, 194  
 Gotlib J 36  
 Goyanes I 272  
 Goyanes Martín MI 351  
 Gozalbo Flor D 174  
 Gracia I 237  
 Gracia Aznarez FJ 130  
 Gracia Escudero A 294, 355  
 Gracia Escudero M 294  
 Gracia Gemar GM 246  
 Granada I 333  
 Granada Font I 127, 299  
 Grande C 41, 44, 45, 46  
 Grande Garcia C 269  
 Granell M 207  
 Granell Gorrochategui M 93  
 Grasa Ullrich JM 78  
 Grau J 23, 274  
 Grau Cat J 127, 279  
 Gaus F 46  
 Grifols JR 189  
 Grijalba Uche A 251  
 Groiss J 151  
 Gual C 41  
 Gual F 44  
 Guardia R 79  
 Guàrdia R 278, 284  
 Guàrdia Sanchez R 127, 305  
 Gudiol C 67  
 Guedes Mesa S 348  
 Guerra L 195  
 Guerra Domínguez L 122, 188  
 Guerra Hernando JM 170, 180  
 Guerrero L 49, 153  
 Guerrero P 278, 287  
 Guerrero López L 152  
 Guerrero Martínez E 215  
 Guerri V 178  
 Guijarro F 13

- Guillén C 300  
 Guillén H 98, 102, 329  
 Guillén García H 355, 357  
 Guillén Rienda C 82  
 Guillén Santos R 82  
 Guinea JM 41, 44  
 Guinea de Castro JM 16, 365  
 Guinot M 232  
 Guinot Segarra M 329  
 Guiomar B 137  
 Guiote R 310  
 Guiu Anfruns J 156, 161  
 Guruceaga E 5  
 Guthrie SD 20  
 Gutiérrez A 41, 43, 46, 213, 221, 230  
 Gutiérrez ML 75, 80  
 Gutiérrez N 3, 9, 12, 39, 44, 102  
 Gutiérrez NC 9, 173, 175  
 Gutierrez O 75  
 Gutiérrez Fernández D 229  
 Gutiérrez Gallegos S 128  
 Gutiérrez García G 68, 212  
 Gutierrez López de Ocariz X 133  
 Gutierrez Meca Maestre D 95  
 Gutierrez Meca Maestre DP 341  
 Gutierrez Pérez O 218  
 Gutiérrez Serrano M 82, 300  
 Guzmán A 52
- Hajek R 18  
 Hamsten A 27  
 Hehlmann R 285  
 Heiniger Mazo A 16, 101, 129, 155, 167, 187, 196, 219, 243, 271, 276  
 Heiniger Mazo AI 318, 339  
 Henriques A 36, 49, 50  
 Henriques J 161  
 Heras C 158  
 Heras I 69, 110, 125, 203  
 Heras Fernando I 174, 354  
 Heredia González Á 120  
 Hermida G 49  
 Hermida J 5  
 Hermosilla M 304  
 Hermosilla Fernández MM 290, 350  
 Hermosin ML 88  
 Hernández D 257  
 Hernández JÁ 135, 158, 265  
 Hernández MT 99  
 Hernández P 37  
 Hernandez Sanchez M 88  
 Hernández Boluda JC 4, 22, 23, 26, 68, 163, 191, 194  
 Hernández Díaz P 128  
 Hernández García MT 269, 320  
 Hernández García S 3, 9, 12  
 Hernández González M 95, 100  
 Hernandez Jimenez P 262  
 Hernández Lamas MC 246, 337  
 Hernández Mohedo F 102, 125, 238, 246, 260, 297, 364  
 Hernández Pérez P 183  
 Hernández Rivas J 41, 44, 76, 135, 136, 166, 177, 227, 256, 265  
 Hernández Rivas JÁ 41, 44, 76, 88, 102, 166, 227  
 Hernández Rivas JM 4, 88, 135, 136, 177, 265  
 Hernandez Rodriguez I 29  
 Hernández Ruano M 39, 173, 175  
 Hernandez Ruiz B 96
- Hernández Ruiz MB 15  
 Hernández Sánchez J 135, 136, 177  
 Hernández Sánchez JM 88, 135, 177  
 Hernández Sánchez M 135, 136, 265  
 Hernández Vázquez L 134, 136, 222  
 Hernández Vidaña A 113, 117, 122, 295, 297  
 Hernando A 68  
 Herráez I 41, 221  
 Herráez Albendea MM 333  
 Herráez Balanzat I 170, 180  
 Herráez García R 236, 308  
 Herráez Rodríguez S 222, 136  
 Herranz N 279  
 Herrera A 151, 287  
 Herrera P 76, 304  
 Herrera Arroyo C 63, 104, 187  
 Herrera Pérez MP 290 350  
 Herrera Puente P 183, 279, 339  
 Herrero E 122  
 Herrero S 98, 329  
 Herrero Martín S 355, 357  
 Herrero Sánchez M 132  
 Herruzo Delgado B 124, 129, 291, 363  
 Hidalgo C 182  
 Higuera R 166  
 Higuero V 102  
 Hirst A 239  
 Holgado del Águila P 227, 252  
 Hormigo AI 87  
 Hornbaker M 38  
 Horta Herrera S 145  
 Houck V 15  
 Hoyos M 79  
 Hudecek M 52, 53  
 Huerta AR 49  
 Huerta J 258  
 Huertas N 46  
 Hulin C 15  
 Humala K 66  
 Humana Barbier K 351  
 Hungria V 18  
 Hurst K 246, 337  
 Hurtado AM 29, 35, 88, 203, 272  
 Hurtado Ilzarbe G 303  
 Husein Alonso M 218
- Ibañez A 237  
 Ibañez M 72, 306, 327  
 Ibáñez M 46, 172, 177, 306  
 Ibáñez MJ 46  
 Ibañez Company M 7, 32, 138, 165  
 Ibáñez Espacio F 145  
 Ibañez Garcia A 322  
 Ibañez Garcia J 341  
 Ibarra G 223  
 Ibarra M 23, 28, 149, 311  
 Ibarra N 4  
 Ibarra Fernández G 190, 204  
 Ibarra Morales MM 219, 346  
 Iglesias Perez AM 234  
 Iglesias Varela R 166  
 Infante MS 102, 158, 265  
 Iniesta P 203  
 Iniesta López Matencio P 110, 125, 354  
 Íñigo B 18. 102

- Ínigo Rodríguez B 219  
 Insua Vilas C 86, 367  
 Insunza A 31, 64, 309  
 Insunza Gaminde A 60, 80, 84, 184, 206  
 Irún P 236, 237, 247  
 Isola I 261  
 Isusi Gorbea P 134, 136  
 Iturbe Hernandez T 341  
 Izquierdo Sebastián S 31  
 Izuzquiza Fernández M 221, 227, 229, 255, 277
- Jaffe ES 1  
 Jara Acevedo M 36, 49, 50, 236, 270  
 Jaramillo A 113, 343  
 Jaramillo Rodríguez A 120  
 Jarana M 88  
 Jares P 39  
 Jarilla Fernández MC 333  
 Jarque I 45, 46, 49, 71, 99, 101, 256, 269  
 Jaime M 207  
 Javier Casaño S 271  
 Javier K 26  
 Javier Gonzalez K 78  
 Javier Walter Zambrano M 198  
 Jayo A 310  
 Jerez A 29, 35, 88, 105, 109, 177, 203, 231, 272  
 Jiménez A 105, 157  
 Jiménez C 9, 39, 173, 175  
 Jiménez J 92  
 Jiménez M 265  
 Jiménez R 250  
 Jiménez S 76, 195  
 Jiménez Bárcenas R 254, 277  
 Jiménez Bravo S 305  
 Jiménez Bravo de La Laguna S 188  
 Jiménez Búrgos F 333  
 Jimenez Candil J 273, 275  
 Jiménez Esteso M 14, 280, 309  
 Jiménez Lorenzo MJ 190, 204, 253  
 Jiménez Morales A 246, 364  
 Jiménez Moya M 124  
 Jiménez Navajas M 299  
 Jimenez Pichardo L 106  
 Jimenez Solas T 273, 275  
 Jiménez Ubieto A 15, 99, 269, 283  
 Jiménez Velasco A 85, 167, 276, 280  
 Jiménez Yuste V 66, 166, 257, 272, 351  
 Jiménez Zarate A 253  
 João Mende M 65, 182  
 Jorge A 68, 96, 349, 360  
 Jorge Almeida S 212  
 Jorge del Val L 350  
 Jose Antonio García M 137  
 Joshua D 19  
 Jou Turallas JM 154, 155  
 Juan García P 307, 332, 338, 344, 358  
 Juan Lizana C 160  
 Julià Arenas M 120, 234  
 Junca Iera J 160  
 Juncà Piera J 146, 158, 256  
 Juncos Tobarra MÁ 307, 338, 344  
 Juncos Tobarra MDLÁ 358  
 Junquera Botas M 95, 100, 249  
 Jurado M 115  
 Jurado Chacón M 94, 102, 108, 114, 125, 238, 246, 250, 260, 262, 291, 295, 297, 301, 302, 329, 356, 357, 358, 359, 364
- Jurado Herrera S 355  
 Justo Sanz R 66, 257, 272
- Kalina T 130  
 Karube K 39  
 Kelleher N 278, 284, 305  
 Kennedy K 232  
 Kerguelen A 4  
 Kestler González KE 124, 129  
 Kieso Y 268  
 Kimball AS 19  
 Kinney GG 20  
 Knight T 278, 287  
 Knight Asorey T 197  
 Kolitz J 268  
 Koller M 20  
 Kreuzman A 24  
 Kueenburg E 19, 107  
 Kuitinen O 226  
 Kulis M 10, 11  
 Kuo Ching Y 176  
 Kuusisto M 226  
 Kwon M 56, 61, 62, 115, 123, 124, 137, 210  
 Kyriakou C 107
- La Huerta JJ 92  
 Labbadia F 97, 103, 111, 140, 142, 164, 204, 332  
 Labrador J 136, 201  
 Labrador Marcos S 360  
 Lacalle L 88, 131  
 Lacalle Aicua L 142  
 Lado T 362  
 Lahuerta JJ 9, 10, 11, 12, 52, 99, 102, 105, 269, 293  
 Lahuerta Palacios JJ 15  
 Lakhwani Lakhwani S 320  
 Lamelas R 349  
 Lancharro A 265, 295  
 Lancharro Anchel A 93  
 Landau H 20  
 Landeta Callejo E 234  
 Larrayoz M<sup>a</sup>J 85, 89, 131, 267  
 Larrayoz Ilundain MJ 130  
 Larruzea Ibarra A 156  
 Laso Morales MJ 237  
 Latorre Campos AM 31  
 Lau C 167  
 Lauri B 107  
 Lavilla E 76  
 Lavilla Rubira E 227, 252  
 Leal da Costa F 92  
 Leal Martínez I 136, 222  
 Lecomte Q 77  
 Lecumberri R 5  
 Lee JH 18  
 Lee JJ 15  
 Legarda M 101  
 Legath I 111  
 Leivas A 79  
 Leivas Aldea A 52  
 Lema Puñal T 146, 256  
 Lemes Castellano A 146, 300  
 Lemes Quintana C 348  
 Lendines F 237  
 Leoz P 75, 77, 178  
 Lerma Verdejo A 242, 245, 314, 359

- Lersch F 19, 107  
 Lesende Rodríguez I 32  
 Liedtke M 20  
 Lievano Segundo P 262  
 Lillo Rodríguez RM 251  
 Lima F 96, 224, 349, 360  
 Lima M 167  
 Linares M 10, 32, 79, 223, 274  
 Linares MaD 295  
 Linares Alberich M 168  
 Linares Latorre D 93  
 Linio R 189  
 Lip GYH 2  
 Liquori A 32, 72, 138, 165, 172, 177  
 Lis M<sup>a</sup>J 265  
 Liu E 20  
 Llamas P 33, 85, 88, 107, 147, 223, 272, 312  
 Llamas Sillero P 144, 175, 228, 276  
 Llobet D 341  
 Llobet Lorente D 364  
 Llop M 172, 177  
 Llop García M 7, 72, 138, 165  
 Llopis D 162  
 Llopis Díaz M<sup>a</sup>A 146, 157, 158, 160, 163, 256  
 Llops M 76  
 Llorente L 320, 343  
 Llorente de Jesús R 312  
 Llorente González L 242  
 Lloveras N 278, 284  
 Lloveras Guelque N 127, 305  
 Lo Riso L 27, 83, 150, 151, 152, 235  
 Lobeira Rubio R 84  
 Longarón R 21, 284  
 Lopes A 151  
 Lopes S 111  
 López A 18, 75, 77, 121, 178, 214, 232  
 López B 27, 41, 83, 221  
 López EA 209, 252  
 López F 121  
 López I 214  
 López J 71, 195  
 Lopez JL 312  
 Lopez L 262  
 López M 182, 209  
 López Núñez JJ 279  
 López O 182, 209  
 López S 27  
 Lopez Andrade B 150, 152, 235  
 Lopez Anglada L 99  
 López Berrio A 117, 295, 297  
 López Brito J 122, 188  
 López Broseta AP 259, 326  
 López Brunso M 279  
 López Cadenas F 61, 211, 273, 275  
 López Castaño F 14, 133, 280, 309, 319, 331  
 López Cedeño T 14  
 López Chuliá F 132, 261, 263, 264  
 López Corral L 51, 56, 57, 58, 61, 65, 69, 182, 188, 197, 201, 209, 210, 211, 212  
 López de Frutos L 236, 247  
 Lopez De La Fuente M 234  
 López de la Guía A 66, 166, 351  
 López Díaz M 166, 199  
 López Duarte M 31, 60, 64, 80, 184, 205, 206, 207, 309  
 López Fernández A 270  
 López Fernández E 238, 246, 260, 359  
 López Fernández MF 145, 169, 215  
 López García A 28, 219, 238, 340, 342, 346  
 López Garrido P 280  
 López Godino OJ 58, 69, 110, 174, 197, 201, 203, 211, 354  
 López González A 149  
 López González L 227, 252  
 López González S 181  
 López Granados E 130  
 López Guerra M 85, 261, 317  
 López Guillermo A 39, 40, 43, 45, 46, 127, 264, 269  
 López Hernández R 122  
 López Iglesias AA 3, 9, 12  
 López Iniesta S 133, 319  
 López Jaime FJ 334  
 López Jiménez FJ 362  
 López Jiménez J 46, 84, 105, 181, 183, 189, 202, 232, 240, 269, 279, 288, 339  
 López Lorenzo JL 25, 175, 276  
 López Martínez A 132, 261, 263, 264  
 López Oreja I 347  
 Lopez Ortega R 299  
 López Otín C 1  
 López Parra M 46, 51, 59, 60, 188, 212, 258  
 Lopez Pavía M 177  
 López Riñón M 166, 351  
 López Riñón MM<sup>a</sup> 166  
 López Rubio M 143, 151  
 Lopez Tomero RM 341  
 Lopez Urrutia A 99  
 Lopez Vallejo JF 242  
 López Vélez MdS 14, 17, 291  
 Lopez Viaplana L 231  
 López Villar O 51, 188  
 Lorente P 121  
 Lorente Alegre P 132, 261, 263, 264  
 Lorenzo I 180  
 Lorenzo JI 208  
 Lorenzo Pérez M 145, 169, 215  
 Lorenzo Vizcaya A 227, 252  
 Loro Ferrer JF 135  
 Lorza Gil L 133, 244  
 Losa Maroto A 242  
 Loscertales J 166  
 Loscertales Pueyo J 324  
 Lostaunau G 18  
 Lourenço C 92  
 Loza Aguirre JA 16, 365  
 Loza Fernández de Bobadilla E 362  
 Lozano ML 29, 110, 125, 203  
 Lozano Almela ML 354  
 Lu J 15  
 Lucas J 133  
 Lucea I 115  
 Ludwig H 15  
 Luengo Gil G 4, 35  
 Lumbreras E 35, 177  
 Luño E 4  
 Luts I 151  
 Luzardo H 195, 279, 281  
  
 Macho A 116, 120, 298  
 Maciejewski J 35  
 Madrid S 68  
 Madrigal Toscano M<sup>a</sup>D 193

- Madureira B 224  
 Magalhaes MT 150  
 Magalhães MT 143, 151, 153, 288  
 Maglio LA 155  
 Magnano L 40, 127, 264, 269  
 Magro E 22  
 Maia T 28  
 Maietta P 33, 272  
 Maiques J 225  
 Malatesta R 74  
 Maldonado R 39, 173, 175  
 Mallo M 274  
 Malo Yagüe M 97  
 Malumbres Serrano S 163  
 Maluquer C 223  
 Maluquer Artigal C 168  
 Manolo Yebenes R 271  
 Manresa P 14, 309  
 Manresa Manresa P 133, 280, 319, 331  
 Mansilla Puerta C 171  
 Mañu Arruti A 130  
 Manzanares M 269  
 Manzanares Pérez M 124  
 Manzano Manzano F 359  
 Márquez Malaver F 200  
 Marcé S 23, 126, 274  
 Marcé Torra S 127  
 Marcé Torras S 279  
 Marcellini S 49  
 Marchan López A 262  
 Marchante Cepillo I 255  
 Marco P 14, 108, 133  
 Marco Amigot JJ 97  
 Marco Betes V 29  
 Marco De Lucas F 134, 136, 222, 284  
 Marco Vera P 280, 319, 330, 331  
 Marcos MÁ 212  
 Marcos Jubilar M 335, 351  
 Marí P 320, 343  
 Marín A 227  
 Marín F 2  
 Marín J 310  
 Marín K 158  
 Marín L 9, 39, 69, 173, 175  
 Marini S 28, 288  
 Mario Morgado J 49  
 Marques J 111  
 Marquet Palomares J 84, 181, 339, 362  
 Márquez G 196  
 Márquez Gómez I 243  
 Márquez Malaver FJ 33, 54, 57, 58, 70, 185, 197  
 Márquez Navarro JA 134, 136, 222  
 Marrero C 269  
 Marrero Quintana M 122  
 Martens JHA 11  
 Martí E 163, 191, 194  
 Martí J 121  
 Martí Tutusaus JM 168  
 Martí de Talavera J 132, 261, 263, 264  
 Martí Saez E 178  
 Martí Tutusaus JM 79, 234  
 Martín AÁ 39, 41, 43, 44, 45, 46, 51, 57, 69, 88, 98, 135, 182, 210, 227, 232  
 Martín F 105  
 Martín G 31  
 Martín J 209  
 Martín M 10, 177  
 Martín MÁ 10  
 Martín V 265  
 Martín X 145  
 Martín Antonio B 52  
 Martín Batista S 320  
 Martín Calvo C 63, 187  
 Martín Castillo I 174, 269  
 Martín Centellas A 56  
 Martín Chacón E 106, 193, 248  
 Martín Clavero E 156, 244, 293, 299  
 Martín García AC 273, 275  
 Martín García D 1, 39  
 Martín Hernández E 237  
 Martín Herrero S 107, 223, 276  
 Martín Izquierdo M 88, 135, 136  
 Martín López AÁ 56, 61, 182, 197  
 Martín Martín A 320  
 Martín Martín L 77  
 Martín Martitegui X 168, 234, 330  
 Martín Mateos ML 145  
 Martín Moro F 84, 202, 339, 362  
 Martín Nalda A 58  
 Martín Núñez G 135  
 Martín Núñez IA 355  
 Martín Peña A 67  
 Martín Ramos ML 299  
 Martín Reina MV 222  
 Martín Rodríguez E 141, 247  
 Martín Rojas R 185, 200  
 Martín Salces M 257, 272  
 Martín Sánchez G 64  
 Martín Sánchez J 57  
 Martín Sánchez M 3, 9, 12  
 Martín Santos T 231, 320  
 Martín Subero JI 10, 11, 22  
 Martínez C 4, 22, 68, 212, 282  
 Martínez D 22  
 Martínez E 310  
 Martínez J 24, 70  
 Martínez L 29, 89, 230  
 Martínez M 238, 350  
 Martínez N 137  
 Martínez P 46  
 Martínez R 131, 142, 166, 311  
 Martínez RB 99, 149  
 Martínez S 233  
 Martínez Avila JC 10  
 Martínez Badás MP 49, 30, 285  
 Martínez Bautista MJ 222  
 Martínez Calle N 22, 351  
 Martínez Chamorro C 18, 78  
 Martínez Cibrian N 68  
 Martínez Cuadrón D 7, 37, 76  
 Martínez de Pancorbo C 252  
 Martínez Díaz C 242  
 Martínez Fernández R 221, 255, 277  
 Martínez Francés A 95, 341  
 Martínez García AB 24, 55, 95, 97, 103, 108, 111, 341, 332  
 Martínez Geijo C 84, 181, 183, 202, 240, 339  
 Martínez Geijo Román C 189, 279, 362  
 Martínez Gómez CM 169  
 Martínez Hellin A 322  
 Martínez Iribarren A 146, 157, 158, 160, 162, 256  
 Martínez Laperche C 56, 61, 73, 85, 90, 137, 258, 303  
 Martínez Laso J 122  
 Martínez Lázaro B 221, 227, 229, 255, 277

- Martínez López J 7, 9, 10, 11, 12, 22, 24, 32, 37, 38, 52, 76, 79, 80, 85, 92, 99, 105, 133, 139, 154, 156, 165, 244, 252, 262, 274, 283, 287, 293
- Martínez Losada C 42, 104
- Martínez Marín A 55, 95, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 204, 332
- Martínez Martínez RB 28, 220, 340, 346
- Martínez Martínez Rafael B 342
- Martínez Millán C 231
- Martínez Moya MD 15
- Martínez Muñoz ME 242
- Martínez Nieto J 28
- Martínez Penella M 341
- Martínez Pérez A 27
- Martínez Rafael B 146
- Martínez Ramos R 128
- Martínez Revuelta E 114, 119, 121
- Martínez Robles V 49, 92, 94, 104, 106, 107, 164, 188, 256
- Martínez Roca A 254, 259, 326, 333
- Martínez Sánchez MP 133
- Martínez Señarís D 145, 169
- Martínez Serra J 41, 213, 221
- Martínez Serra L 96, 98, 220, 225
- Martínez Trillos A 127
- Martínez Veá A 254
- Martínez Velandia AM 351
- Martino M 67, 185, 200, 278, 287
- Martino R 69, 70, 71, 192, 207, 337
- Martino Bofarull R 65
- Martino Galiano ML 33, 57, 171, 244, 277
- Martirena F 14, 133
- Martos Martiínez R 276
- Marull A 278, 284
- Mas C 121
- Mas M 295
- Mas Ochoa C 132, 261, 263, 264
- Mascaró Riera M 170, 180
- Massó Asensio P 236, 308
- Mata M 22
- Mata Serna R 144
- Mata Vázquez MI 224, 280
- Matarráz S 75, 77, 178
- Mateo J 310
- Mateo Morales M 219, 346
- Mateos MV 3, 9, 12, 13, 57, 99, 102
- Mateos R 11, 12
- Mateos Rodríguez M<sup>a</sup>C 171, 186, 208, 361
- Matito A 36, 49, 50
- Matos S 161
- Mattlín H 89
- Matutes E 1
- Matutes Juan E 261
- Mauleon Echevarria MP 314
- Mauricio A 14, 133, 265
- Mauro M 285
- Mayado A 36, 49, 75
- Mayado Colino A 50
- Mayoralas Tendero A 96
- Mba C 24
- Mc Millan A 226
- Meana I 156
- Medina A 9, 39, 173, 175, 265
- Medina Pérez Á 224
- Medina Salazar SF 219, 346
- Medrano Domínguez M 74
- Meijon Ortigueira MdM 351
- Meireles F 161
- Melero C 89
- Melero Amor A 55, 97, 103, 108, 111, 332
- Mellado Gazquez A 294
- Melnick A 10, 11
- Menchaca Echevarría C 16, 365
- Mendes MJ 182, 197, 212, 209
- Mendes T 224, 349
- Méndez GD 320, 343
- Méndez JA 99
- Méndez M 145
- Mendez Lopez I 167
- Méndez Navarro G 181
- Mendizabal Abad A 365
- Mensa I 70, 207
- Mercadal S 39, 46, 266, 267, 269
- Merino A 155
- Merino E 54
- Merker JD 36
- Mesa SB 302
- Mesa Morales Z 238, 246
- Mesa Simón B 246, 291, 301, 329, 358
- Mesa Tudel A 234
- Mesegué Medà M 74
- Mesquita V 276, 290
- Mestre A 225
- Meydan C 10, 11
- Michael Fernández B 84, 202, 339, 362
- Michallet M 285
- Millacoy Austenritt DP 208, 361
- Millacoy Austenritt P 186
- Millán Salvador JM 72
- Minarik J 18
- Minden MD 176
- Minguela Puras A 55
- Mínguez Mínguez D 144
- Miras F 252
- Miras Calvo F 299
- Misiewicz Krzeminska I 60
- Moatassim de la Torre Y 102, 108, 280, 295
- Mogollón P 3, 9, 12
- Molero T 195
- Molero Labarta T 122, 135, 146, 179, 188, 259, 300, 305
- Molés Poveda P 208
- Molina B 54
- Molina E 5
- Molina I 309
- Molina Angulo B 65
- Molina Borrás A 154, 155
- Molina Guillamon J 24
- Molina Hoyo E 179
- Molina Hurtado JR 280
- Molina Pomares I 280, 319, 331
- Molinos Quintana Á 49, 173, 317, 320
- Molla S 265
- Mollejo Villanuevo M 322
- Monserrat Coll J 55, 108, 164
- Montalbán C 43, 44, 46
- Montañés M<sup>a</sup>Á 131, 142, 149
- Montaño A 135, 136, 177
- Montaño Barba JM 345
- Monteiro Á 111
- Montejano L 252
- Monter A 341
- Monter Rovira A 43

- Montero I 24, 58, 67, 185, 200  
 Montero Benítez J 124, 129, 291, 363  
 Montero Cuadrado I 33, 171, 197, 277, 331  
 Montero Cuadrado MI 244, 278, 287  
 Montero Díaz E 249  
 Montero Durán C 310  
 Montes C 31, 64, 207  
 Montes Gaisán C 80, 184, 206  
 Montes Moreno S 45  
 Montesdeoca S 9, 29  
 Montesdeoca Romero S 96, 98  
 Monteserín MdC 300  
 Montesinos P 37, 76, 177  
 Montesinos Fernández P 7, 133  
 Montoro J 177, 180, 208  
 Montoro Gómez J 93, 169  
 Montoya González MC 186  
 Monzón Manzano E 66, 257, 272  
 Mora C 14  
 Mora E 26  
 Mora LC 307  
 Mora Casado A 236, 308  
 Mora Casterá E 165  
 Mora Lucas C 332, 344, 347, 358  
 Morado Arias M 151  
 Morado Quiñoa I 340  
 Morado Quiñoá P 252  
 Moragues C 14  
 Morais Bras LR 87, 114, 119, 121, 149, 190, 194, 198, 308, 312, 315, 322, 365  
 Moraleda JM 44, 46, 269  
 Moraleda Jiménez JM 55, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 204, 332  
 Morales D 329  
 Morales MD 98  
 Morales ML 79, 274  
 Morales Camacho R 128, 171  
 Morales Indiano C 146, 157, 158, 160, 162, 256  
 Morales Ruiz Y 348  
 Morales Sanz D 355  
 Moran JC 225  
 Morán Jiménez MJ 145  
 Morán Sánchez J 222, 229, 255  
 Moratalla López L 246, 357  
 Moreau P 15, 19  
 Moreau S 32  
 Moreira A 141, 352  
 Morello D 125, 191  
 Moreno C 267  
 Moreno G 84  
 Moreno I 344  
 Moreno M 223, 226  
 Moreno N 28, 149  
 Moreno Paredes N 219  
 Moreno Belmonte MJ 55, 97, 103, 108, 111, 164, 204, 332  
 Moreno Beltrán E 224  
 Moreno Carralero AI 145  
 Moreno Carrasco G 16  
 Moreno Castaño A 212  
 Moreno Chulilla JA 229, 277  
 Moreno Fajardo DF 66  
 Moreno Flores F 163  
 Moreno Jimenez G 202  
 Moreno Paredes ND 238, 346  
 Moreno Paredes Nahir D 342  
 Moreno Ramírez S 118, 314, 322  
 Moreno Romero MV 280  
 Moreno Vega M 320  
 Moreno Velázquez M 190, 204, 252  
 Morente CE 114  
 Morente Constantín E 125, 238, 246, 260, 250, 262, 291, 301, 302, 329, 356, 357, 358, 359  
 Moret A 306  
 Moret C 278, 284  
 Moret Puig C 127, 305  
 Moretó Quintana A 330  
 Morgades M 189  
 Morgades de la Fe M 190  
 Morgades Delafe M 168, 204  
 Morillas Franco M 125  
 Morillo D 107, 272  
 Morillo Giles D 144, 175, 276  
 Morlán Gracia L 360  
 Morón Cazalilla G 299  
 Moscardó C 133  
 Moscardó Guillem C 319  
 Moscardó Martínez A 31  
 Mosquera D.P 290  
 Mosquera Orgueira A 334  
 Mostacedo S 278, 284  
 Mostacedo Marasovic S 306  
 Mota A 276  
 Mota D 28, 131  
 Mouhaffel Rivero N 135  
 Mousinho F 224, 349  
 Moya M 232  
 Moya Arnao M 55, 95, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 204, 332  
 Moya Moreno MT 337  
 Mozas P 40, 127, 264  
 Mozas Fernandez P 261  
 Mozos A 39  
 Muiña B 29, 231  
 Muiña B 265  
 Muitón S 212  
 Muñíz Díaz E 298  
 Muñoz C 24, 70, 71, 265  
 Muñoz L 36  
 Muñoz ML 350  
 Muñoz Ballester J 88, 110, 203  
 Muñoz Calleja C 186  
 Muñoz Gama A 314  
 Muñoz Garcia C 363  
 Muñoz García MC 124  
 Muñoz García N 270  
 Muñoz González JI 36, 49, 50  
 Muñoz Marín L 156, 161  
 Muñoz Mérida ML 155  
 Muñoz Muñoz JA 151  
 Muñoz Novas C 158  
 Muñoz Perez MI 129  
 Munshi N 10  
 Muntañola A 40, 44, 46  
 Muntañola Prat A 234  
 Muntión S 9, 59, 60, 258  
 Murillo Escoda J 364  
 Murillo Flores IM 97  
 Nadeu F 39  
 Najarro P 166

- Najera MJ 304  
 Nájera Botello L 314  
 Nájera Irazu MJ 290, 350  
 Nascimento T 28, 150, 151  
 Navaroo B 265  
 Navarro A 1  
 Navarro B 22, 26, 163, 177, 191, 194  
 Navarro D 68  
 Navarro JT 23, 126, 223, 226  
 Navarro Almenzar B 55, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 204, 332  
 Navarro Casado L 307, 338, 358  
 Navarro Cubells B 174, 178, 269, 324  
 Navarro Egea G 167  
 Navarro Ferrando JT 162, 163, 253  
 Navarro Ferrando T 146, 158, 256  
 Navarro Mirra MÁ 208  
 Navarro Ferrando T 160  
 Navas Alonso PI 47  
 Navas Arauz E 242  
 Navas Elorza B 133  
 Naya Errea D 242, 245, 314, 359  
 Neef A 32, 72, 138, 172, 177  
 Negrín López M 348  
 Nicolás C 44  
 Niesvizky R 19  
 Nieto JB 203  
 Nieto JM 146, 149  
 Nieto Moragas J 146, 157, 158, 160, 162, 163, 256  
 Nieto Rodríguez D 166  
 Nieto Vázquez A 86, 367  
 Niveiro De Jaime M 319  
 Nomdedéu JF 27, 79, 160, 282, 317  
 Nonell L 89  
 Noriega Concepción V 215  
 Novas Castellano N 294  
 Novelli I 207  
 Novelli S 43, 46, 70, 192, 269, 337, 353  
 Noya S 22  
 Noya Pereira MS 145, 169  
 Nuñez J 31, 64  
 Núñez Céspedes J 60, 84, 206  
 Núñez García A 246, 295, 329  
 Núñez Orantos MJ 340  
 Núñez Vázquez R 254  
 Nuño E 265
- O'Connor SJ 1  
 Oarbeascoa G 123, 124, 303  
 Obiols Alderius J 156, 161  
 Obreja M 18  
 Ocio E 9, 12, 102  
 Ocio Enrique M 3  
 Offidani M 19  
 Ohara K 233  
 Oiartzabal I 78  
 Oiartzabal Ormategi I 365  
 Oiartzabal Ormategui I 16  
 Ojeda E 242  
 Ojeda Betancor N 122  
 Olalla I 80  
 Olavarria E 25, 284  
 Olave Rubio MT 227  
 Olazabal Herrero J 218  
 Oliva A 122  
 Oliveira A 28, 143, 150, 151, 153, 266, 267
- Oliveira F 141, 352  
 Oliveira J 143  
 Oliveira L 161  
 Oliver A 157  
 Olivera P 49, 113, 217, 251, 343  
 Olivera Sumire PL 120  
 Olona Cabases M 254  
 Oltean I 299  
 Oña Compán F 117, 300, 360  
 Oñate G 160, 282  
 Onecha E 10  
 Onecha De La Fuente E 76, 80  
 Onecha De La Fuente ME 7  
 Ontañón A 64, 84  
 Ontañón Rodríguez J 307, 332, 338  
 Orbe Jaramillo IA 298  
 Ordóñez JL 135  
 Ordóñez R 10, 11, 22  
 Ordoñez Fernández B 159  
 Ordoñez García M 298  
 Ordóñez Vahí S 112, 193, 240, 296, 352, 366  
 Oreja Martin B 188  
 Orero MT 231  
 Orfao A 9, 13, 36, 37, 49, 50, 75, 77, 130, 178, 325  
 Orfao de Matos A 270  
 Oriol A 9, 15, 18, 19, 99  
 Oriol Rocafiguera A 190, 204  
 Orłowski RZ 19  
 Oma Montero E 146, 158, 160, 162, 163, 231, 253, 256, 279  
 Orozco Colón RE 294, 355  
 Ortega C 252  
 Ortega M 89, 265, 267, 299  
 Ortega R 59, 60, 212, 258  
 Ortega Blanco M 93, 144  
 Ortega Medina L 220, 346  
 Ortí G 25, 192  
 Orti PG 65  
 Orti Pascual G 58, 199  
 Ortiz J 227, 233  
 Ortiz M 189  
 Ortíz Cabrera NV 146  
 Ortiz Cascales M 55  
 Ortiz Maldonado GV 127  
 Ortiz Maldonado V 40, 264  
 Ortiz Martín J 115, 303  
 Ortiz Pareja M 129, 276  
 Ortiz Ruiz A 10  
 Orts M 265  
 Ortuño A 27, 83, 152, 235  
 Ortuño F 29, 35, 88, 137, 203, 232, 272  
 Osorio S 90, 258, 284  
 Osorio Prendes S 24, 283  
 Osorio Zuluaga J 329  
 Otamendi Goicoechea I 141, 247  
 Oterino Manzanas A 273, 275  
 Otero L 166  
 Otero MJ 78  
 Otero Longo I 347  
 Otero María J 78  
 Ott G 1  
 Ovejero M 341  
 Oyarzabal J 5  
 Oyola J 143  
 Oyonarte Gómez S 113, 117, 122, 297
- Paciello ML 252  
 Pacios A 290

- Padilla Barrio I 299  
 Pagán S 27, 153  
 Page Herráez I 183  
 Page Herraiz I 84, 181, 202, 240, 339, 362  
 Paíno T 3, 9, 12  
 Pais T 92  
 Paisan Palacio L 351  
 Paiva A 131  
 Paiva B 10, 11, 12, 13  
 Pajares Herraiz A 118  
 Palacio García C 93, 95  
 Palacios Torres CG 322, 347  
 Palma Vallengano A 316, 321, 337  
 Palma Vallengano AJ 316  
 Palomar Ramos J 346  
 Palomera Bernal LR 97  
 Palomera L 25, 44, 99, 269  
 Palomera Bernal L 221, 227, 229, 255, 277  
 Palomo L 32, 35, 274  
 Palomo T 300  
 Palomo Bravo A 271, 339  
 Palomo Bravo Á 155  
 Palomo Moraleda MdP 87, 190, 198  
 Palomo Moraleda MP 121  
 Palomo Moraleda P 149, 194  
 Panero I 52  
 Panero M 121  
 Panero Ruiz M 132, 261, 263, 264  
 Panizo C 44, 46  
 Panizo Echaugui I 351  
 Panizo Santos CM 351  
 Papaleo N 22  
 Paquette R 285  
 Paredes Henao V 267  
 Parejo Preciado I 157  
 Paricio Moreno M 97  
 Parody R 58, 67, 267  
 Parra Salinas IM 65  
 Parraga I 220  
 Parraga Leon I 225  
 Párraga León I 96, 98  
 Parrilla Navamuel L 118, 314, 322  
 Pascual A 272  
 Pascual C 115, 123, 124, 256  
 Pascual GT 143  
 Pascual M 22  
 Pascual Cascón M 46  
 Pascual Cascon MJ 167  
 Pascual Cascón MJ 62  
 Pascual Martínez A 144, 175  
 Pascual Martinez AI 155, 187, 271, 318, 339  
 Pastor I 125  
 Pastor Galán I 26, 191  
 Pastoriza C 49  
 Paul Vidaller PJ 249, 323  
 Paúl Vidaller PJ 97  
 Pavão C 352  
 Payan S 160  
 Payán S 148  
 Payán Pernía S 149, 152  
 Paz Coll A 229, 242, 255  
 Pecos Dorta P 122  
 Pedraza A 28, 311  
 Pedraza Navarrete A 219  
 Pedreño M 101  
 Pedro C 29, 79, 220, 225  
 Pedrola L 32, 306  
 Pedrola Vidal L 7  
 Pedrote Amador B 33, 170, 277  
 Pelak O 130  
 Peña A 25  
 Pena E 186  
 Peña M 223  
 Pena Carbó E 208, 361  
 Peña Cortijo A 219, 238, 342, 346  
 Peña Domingo M 168, 231, 252, 253  
 Penalva MJ 158  
 Peñalver FJ 41, 44, 76  
 Peñalver J 44  
 Peñarrubia MJ 41, 44, 49, 256, 362  
 Peñarrubia Ponce MJ 132, 218  
 Penedo Coello A 175, 228  
 Peralta Benítez R 350  
 Perea G 350  
 Perea Durán G 156, 161  
 Pereda Vicandi A 365  
 Perede Vicandi A 16  
 Pereira J 92, 150, 151, 153  
 Pereira Saavedra A 66  
 Pereiro Sánchez M 199  
 Perella Arnal MI 97, 249, 323  
 Perera M 195  
 Perera Álvarez M 135, 179, 188, 259  
 Pérez A 68, 98, 163, 191, 194, 310  
 Pérez AM 130  
 Pérez E 51, 57, 173, 182, 188, 210, 214  
 Pérez G 28, 252  
 Pérez JJ 41, 234  
 Pérez L 295  
 Pérez M<sup>a</sup>Á 33, 88, 272  
 Perez N 217  
 Pérez O 287  
 Pérez R 22  
 Pérez Simón JA 33, 128  
 Perez Amill L 52  
 Pérez Andrés M 325  
 Pérez Carretero C 136  
 Pérez Cases A 148, 160  
 Pérez Ceballos E 110, 174, 232, 269, 354  
 Pérez Corral AM 56, 115, 123, 124, 303  
 Pérez Crespo S 256  
 Pérez de Camino B 242  
 Pérez de Camino Gaisse B 245, 314, 359  
 Pérez de Oteyza J 37, 76, 310, 320  
 Pérez De Soto C 49, 173, 287, 317, 320  
 Pérez del Soto A 237  
 Perez Dominguez A 154, 155  
 Pérez Encinas MM 22, 285, 334  
 Pérez Esteban G 152  
 Pérez Fernández I 323  
 Pérez Galán P 39  
 Perez Garay R 99  
 Pérez Garrido R 254  
 Perez Gonzalez NF 294  
 Pérez Hurtado JM 317, 320  
 Pérez Hurtado De Mendoza JM 49, 173  
 Pérez Iribarne MdM 299  
 Pérez López C 220, 238, 346  
 Pérez López E 56, 61, 69, 182, 197, 201, 211  
 Pérez López O 74, 128, 129, 172, 320

- Pérez López R 24, 55, 97, 103, 108, 111, 140, 142, 164, 201, 204, 211, 332  
 Pérez Martínez A 52, 65, 178  
 Perez Montaña A 150  
 Pérez Montero S 29  
 Pérez Montes R 31, 49  
 Pérez Narvi6n B 255  
 Pérez Ortega L 254  
 Pérez Ortiz L 146  
 Perez Oteiza JJ 343  
 Pérez Oteyza J 76, 133  
 Pérez Pérez E 125  
 Pérez Persona E 16, 18, 365  
 Perez Rodriguez G 314  
 Pérez Rodríguez G 322  
 Pérez Rus G 49, 256  
 Pérez Sáenz MA 144  
 Pérez Sáez MÁ 175  
 Perez Sala M 330  
 Pérez Salazar C 337  
 Pérez Salazar M 251, 303  
 Pérez Santaolalla E 347  
 Pérez Segura G 154, 156  
 Pérez Sim6n JA 49, 52, 54, 57, 58, 65, 67, 69, 71, 74, 76, 171, 172, 173, 185, 197, 200, 209, 224, 244, 254, 277, 278, 287, 317, 320, 331  
 Pérez Trullén A 227  
 Pérez Vázquez G 31, 80  
 Pérez Zenni FJ 125  
 Perla A 101  
 Perú A 11, 113, 130, 217, 251, 322, 343  
 Pero Silva A 120  
 Perona Blazquez Á 15  
 Petrina Jauregui M<sup>a</sup>E 208  
 Pichardo L 304  
 Pichardo Condorhuaman L 350  
 Pic6 Forniés S 156, 159  
 Pic6 Rico L 322, 347  
 Pic6n I 290  
 Piconne Saponara L 96  
 Piernas S 350  
 Piñán MÁ 267  
 Piñán Francés MÁ 234, 331  
 Piñana JL 68, 180, 194, 208  
 Pinedo A 98  
 Pinedo Albiz B 329, 355, 357  
 Pinel González A 360  
 Pinho L 276  
 Pinto AL 288  
 Pinto T 161  
 Pinto Solano GA 84, 181, 183  
 Pinzon Mariño S 142  
 Piris MA 137  
 Piris Villaespesa M 240  
 Pison Herrero C 118  
 Plaza C 312  
 Plaza E 125  
 Plaza Meneses C 175, 276  
 Plensa I 299  
 Plesner T 107  
 Plumé Gimeno G 248  
 Poch M 65, 68, 191, 194  
 Pocoví M 237  
 Polo M 311  
 Polo Zarzuela M 220, 238, 342, 346  
 Pomares H 79  
 Ponce Romero M 248  
 Ponce Verdugo L 246, 337  
 Pons Beltrán V 248  
 Pont Martí S 74, 299  
 Pontes C 237  
 Pontes R 13  
 Popova Katsarova R 141, 247  
 Portabella E 282  
 Portero Frías MdlÁ 280  
 Portos JM 337  
 Posada L 145  
 Posada Alc6n L 168, 183, 234, 330  
 Post S 38  
 Pozas J 56  
 Pradillo V 90, 233, 258  
 Prado A 116, 120  
 Prat Arrojo I 246, 337  
 Pratorcorona M 79, 85, 282, 317  
 Prats C 287  
 Prats Mart6n C 170, 172  
 Preciado S 59, 60, 212, 258  
 Presa D 102  
 Prieto B 28  
 Prieto Conde I 39  
 Prieto E 107  
 Prieto I 9  
 Prieto MI 85  
 Prieto Bonilla MdR 155, 187  
 Prieto Bonilla MR 318, 339  
 Prieto Bonilla R 271  
 Prieto Conde MI 173, 175  
 Prieto Gonzalez J 145  
 Prieto Pareja E 144, 175, 276  
 Primo D 37  
 Prósper F 10, 11, 22  
 Prosper Cardoso F 130  
 Prusila R 226  
 Przychodzen B 35  
 Puente XS 1  
 Puerta JM 284  
 Puerta Puerta JM 238, 246, 260, 262, 280, 329, 358, 364  
 Puig N 9, 12, 39, 102, 130, 258, 270, 325  
 Puigdefabregas L 157  
 Puiggros A 89, 265, 267, 268  
 Puigr6s Metje A 299  
 Pujana Zaldegi Miren I 134  
 Pujol C 208  
 Pujol M 251, 343  
 Pujol MdM 217  
 Pujol Balaguer M<sup>a</sup>M 120  
 Pujol Balaguer MdM 113  
 Pujol Moix N 27  
 Pujoli Escobar N 299  
 Pulpillo Á 331  
 Queipo de Llano MP 79  
 Queizán JA 43, 136  
 Queralt6 Josep M 148  
 Quero C 344  
 Quijada M 88  
 Quijada Álamo M 135, 136  
 Quintanilla Martinez L 1  
 Quinteiro García C 334  
 Quintela Fandino M 79  
 Quiroz K 32, 274  
 Quispe Cuba I 208, 361

- Rabasa Baraibar MP 350  
Rabuñal Martínez MJ 334  
Rada Martínez R 332  
Rafael de la Cámara J 65  
Raheja Makhija P 151  
Rai K 268  
Rajnic P 18  
Ramasamy K 19  
Rámila E 350  
Ramilo P 52  
Ramirez MJ 46  
Ramírez García S 316, 321, 338  
Ramírez Huerto N 171  
Ramírez Payer Á 25, 107  
Ramírez Sánchez M<sup>a</sup>J 193, 280, 345  
Ramiro Infante L 254  
Ramos F 173, 175  
Ramos I 344  
Ramos MV 252  
Ramos S 267  
Ramos TL 58, 59, 60  
Ramos Ortega F 164  
Ramos Sevillano I 188  
Rapado I 32, 76, 79, 80, 139  
Rapado Martínez MI 133  
Raposo Puglia JA 112, 240, 248, 345, 352, 366  
Raya JM 232  
Raya Sánchez JM 320  
Recasens MV 131  
Recasens V 142, 149, 151  
Recio Hoyas MJ 47  
Recio Rueda I 30, 285  
Redondo A 51, 59, 60, 182, 188, 209, 212, 258  
Redondo S 283  
Redondo Guijo AM 56, 61, 182, 273, 275  
Regadas L 167  
Regadera A 26  
Regadera González A 165, 329  
Reglero A 111  
Reguera Ortega JL 351  
Reguilón L 110  
Reguilón Gallego L 82, 354  
Reig Román C 299  
Reinoso Segura M 197  
Relvas L 28, 143, 150, 151, 153  
Remacha AF 148, 153  
Remacha J 27, 148  
Remacha Angel F 27, 148  
Remacha Sevilla Á 149, 152  
Remacha AF 160  
Remesal A 130  
Remigia M<sup>a</sup>J 163, 191, 194  
Remigia Pellicer MJ 178  
Requena MJ 214  
Requena Rodríguez MJ 181  
Revelles Peñas M 16, 101, 241, 286, 327  
Reverter Calatayud JC 154, 155  
Revilla N 110, 125, 203  
Revilla Calvo N 354  
Rey M 214  
Reyes Rodríguez V 218  
Riancho JA 235  
Riaza R 214  
Riaza Grau R 181  
Ribas P 101  
Ribeiro J 28  
Ribeiro L 28, 103, 131, 288  
Ribeiro ML 143, 150, 151, 153  
Ribera JM 37, 79, 189, 223, 226  
Ribera Cortada I 1  
Ribera Santa Susana JM 162, 163, 168, 190, 204, 231, 252, 253  
Richard C 64, 207, 235  
Richard Espiga C 60, 80, 84, 184, 205, 206, 309  
Richard A 115  
Rico A 59, 60, 212, 258  
Riesco S 177  
Rifon J 22  
Rifón Roca JJ 335  
Río P 52  
Ríos E 265  
Ríos R 99, 105  
Ríos Sanchez E 242  
Ríos Tamayo R 14, 15, 17, 94, 102, 108, 246, 291, 356, 364  
Rivas M 214  
Rivas R 178  
Rivas Delgado A 39, 40, 127, 264  
Rivas Luque M 114, 246, 250, 295  
Rivas Pollmar I 257, 272  
Rivera D 24, 51, 61, 182, 209, 210, 212, 225  
Rivera Caravaca JM 2  
Rivera Delgado D 56, 197  
Rivera Esteban D 182  
Rivera Ginés AB 94, 102, 108, 114, 125, 246, 250, 291, 295, 297, 359  
Rivero A 92  
Rives Solà S 74, 299  
Robado Juez N 140  
Robledo C 135, 177  
Robles M 344  
Robles Bauzá J 152  
Robles De Catro D 16, 365  
Robles Marinas V 159  
Robredo B 27, 83, 150, 152, 213, 221, 230, 235  
Roca P 41  
Roca Espiau M 239  
Rodríguez Vicente AE 88  
Rodríguez C 207  
Rodrigo E 320  
Rodrigo Alvarez E 343  
Rodrigo Martínez C 205  
Rodrigues Mateos ME 222  
Rodríguez A 265, 310, 350  
Rodríguez C 59, 60, 212  
Rodríguez G 45  
Rodríguez JA 43, 94, 116, 120, 298, 310  
Rodríguez JN 136  
Rodríguez MJ 44  
Rodríguez N 185, 200, 278, 287  
Rodríguez R 214  
Rodríguez V 265  
Rodríguez Alen JA 314  
Rodríguez Arbolí E 54, 69  
Rodríguez Barcena M 31  
Rodríguez Calvillo M 171, 186, 208, 284, 361  
Rodríguez Domínguez MJ 30, 285  
Rodríguez Eleta F 365  
Rodríguez Estévez L 273, 275  
Rodríguez Fernández A 124, 129, 291, 363  
Rodríguez Fernández MJ 155, 271, 339  
Rodríguez Gambarte JD 118  
Rodríguez García A 274

- Rodríguez García G 231  
 Rodríguez García JA 92, 106, 107, 104, 188  
 Rodríguez García R 181  
 Rodríguez Gil A 74  
 Rodríguez Gutiérrez JI 134, 136  
 Rodríguez Hernández I 162, 163  
 Rodríguez Hidalgo A 118, 314, 322  
 Rodríguez Iglesias I 136  
 Rodríguez Jiménez AI 155, 187, 271, 318, 339  
 Rodríguez Jiménez MJ 318  
 Rodríguez Lobato LG 13, 20, 66, 68  
 Rodríguez Macías G 73, 76, 115, 137, 233  
 Rodríguez Martorell FJ 254  
 Rodríguez Martorell J 277  
 Rodríguez Medina C 179, 195, 305  
 Rodríguez Muñoz R 253  
 Rodríguez Núñez RM 86, 367  
 Rodríguez Perez A 314  
 Rodríguez Rivera M 89  
 Rodríguez Rodríguez JN 316, 321, 338  
 Rodríguez Rodríguez M 283  
 Rodríguez Ruiz T 94, 102, 108  
 Rodríguez Salazar MJ 43, 227  
 Rodríguez Santiago B 89  
 Rodríguez Segura E 119  
 Rodríguez Serrano C 258  
 Rodríguez Torres N 49, 54, 65, 67, 172, 197, 244, 317  
 Rodríguez Vega MR 146  
 Rodríguez Veiga R 7  
 Rodríguez Vicente AE 135, 136  
 Rodríguez Vigil C 149  
 Rodríguez Wilhelmi P 119  
 Roig I 350  
 Roig M 265  
 Roig Martínez I 237  
 Rojas Contreras R 63, 187  
 Rojas Martínez JA 244  
 Rojas Rodríguez E 149  
 Roldán A 102  
 Roldán E 192  
 Roldán V 2, 105, 109  
 Roldán Galván E 151, 199  
 Roldán Pérez A 78, 236, 308  
 Rollón Simón N 314, 322  
 Román C 182, 362  
 Román Barbero A 314, 322  
 Román Bravo D 96, 98  
 Romasanta LA 60  
 Romera Martínez I 242, 359  
 Romera Martínez M 24, 95, 341  
 Romera Segorbe AM 96  
 Romero C 143  
 Romero L 341  
 Romero MJ 55  
 Romero P 214  
 Romero S 101, 232, 327  
 Romero Aguilar A 246, 357  
 Romero Furones A 130, 325  
 Romero Macías JR 347  
 Romero Quezada LL 97, 249, 323  
 Romero Román L 364  
 Romón Í 31, 309  
 Romón Alonso Í 60, 84, 206  
 Roncero JM 278, 284  
 Roncero Vidal JM 305  
 Rondón F 94, 106, 107, 116, 120, 188, 298  
 Rondón García F 164  
 Rong Y 285  
 Ropero P 28, 142, 149  
 Ropero Gradilla P 146  
 Roque A 103  
 Ros T 213  
 Rosafalco M 125  
 Rosal Vela A 72  
 Rosell Mas A 280, 286  
 Rosenwald A 1  
 Rosettani B 19, 107  
 Rosiñol L 12, 13, 20, 68, 99, 212, 250  
 Rosique Cortina P 164, 332  
 Roué G 144  
 Rovira J 39, 40  
 Rovira M 67, 68, 212  
 Rozman M 22, 25, 333  
 Rozman Jurado M 261  
 Rubio A 22  
 Rubio L 101  
 Rubio Batlles M 358  
 Rubio Sánchez V 193, 248, 366  
 Rubio Tejero A 164  
 Rueda Domínguez A 224  
 Rueda Fernández D 47  
 Ruíz S 344  
 Ruíz Arredondo JJ 16, 101, 323  
 Ruíz Camps I 199  
 Ruíz Cobo MA 316, 321, 338  
 Ruíz de Gracia S 27, 83  
 Ruíz Gómez FA 84, 181, 183, 189, 202, 240, 279  
 Ruíz Heredia Y 9, 10, 11, 12, 32, 76, 80  
 Ruíz Llobet A 74, 299  
 Ruíz Mercado M 224, 331  
 Ruíz Nuño C 280  
 Ruíz Nuño M<sup>a</sup>C 129, 276  
 Ruíz Ortiz A 38  
 Ruíz Sánchez M 332  
 Ruíz Sánchez PL 155, 271  
 Ruíz Xivillé N 127, 265  
 Russiñol N 11  
 Rydzek J 53  
 Rymkiewicz G 1  
 Saavedra Gerosa S 65  
 Sabater M 320  
 Sabater Lleal M 27  
 Sáez F 41  
 Sáez Perdomo MN 24, 135, 195, 259, 279, 281  
 Sáez Salinas A 146, 188, 300  
 Saget MC 143  
 Sagüés M 23, 278, 283  
 Sagüés Serrano M 279, 306  
 Sainz García A 16, 365  
 Sainz Pérez J 94, 102, 108  
 Sala Pericas F 141, 247, 303  
 Sala Sanjaume À 146, 163, 158, 256  
 Sala Sanjaume M<sup>a</sup>À 162  
 Sala Sanjuan M<sup>a</sup>À 157, 160  
 Salamanca Cuenca A 106, 112, 193, 240, 352, 366  
 Salamero O 79  
 Salamero García O 168, 199  
 Salar A 9, 39, 41, 43, 44, 45, 46, 89, 213, 220, 225, 227, 230, 269  
 Salas Q 266

- Salaverría I 1, 39  
 Saldaña MR 193  
 Sales X 153  
 Salgado R 267  
 Salgado Rocío N 33, 107, 272  
 Salido E 35  
 Salido M 89  
 Salido Fierrez E 55, 97, 103, 108, 11, 140, 142, 164, 204, 332  
 Salido Galeote M 299  
 Salido Toimil F 145, 169  
 Salinas R 113, 217, 251, 343  
 Salinas Argente R 120  
 Salinas Moreno S 236  
 Salinero M 188  
 Salmerón D 105  
 Salvador Osuna C 75, 175  
 Sampol A 18, 27, 41, 79, 83, 150, 152, 213, 221, 235  
 Sampol Mayol A 78, 168  
 Samur M 10  
 San Jose EE 22  
 San Juan Pla A 72, 172, 177  
 San Miguel J 9, 10, 11, 12, 13, 99  
 San Segundo L 3, 9, 12  
 Sanchez A 311  
 Sánchez B 89  
 Sánchez JM 43, 46  
 Sánchez L 28, 311  
 Sánchez MJ 265  
 Sánchez PL 273, 275  
 Sánchez S 85  
 Sánchez Abarca LI 58, 59, 60  
 Sánchez Antón P 186, 208  
 Sánchez Argüello D 159  
 Sánchez Arias J 5  
 Sánchez Blanco JJ 29, 44, 232  
 Sánchez Crespo M 132  
 Sanchez De La Nieta GMD 96  
 Sánchez Escamilla M 31, 60, 84, 184, 205, 206, 309  
 Sanchez Fernandez M 29  
 Sánchez Fontarigo N 181  
 Sánchez Gallego JI 36, 49, 50  
 Sánchez García J 42, 104, 148, 160, 153, 271  
 Sánchez Godoy P 166, 181, 214  
 Sánchez González B 49, 70, 89, 207, 213, 220, 225, 230, 232, 256  
 Sánchez Guijo F 61, 209  
 Sánchez Guijo F 9, 24, 25, 51, 58, 59, 60, 182, 188, 212, 258  
 Sánchez Majano JL 309  
 Sanchez Martín J 107  
 Sánchez Matías S 159  
 Sanchez Moreno G 314  
 Sánchez Muñoz L 36, 49, 50  
 Sánchez Noboa L 219, 346  
 Sánchez Ortega I 65  
 Sánchez Pérez R 165  
 Sánchez Pina JM 262, 283  
 Sanchez Puga M 349  
 Sánchez Quiñones B 221, 255, 277  
 Sánchez Raga JM 27, 83, 152, 235  
 Sánchez Ramirez M 242  
 Sánchez Real Linacero J 164  
 Sánchez Rodríguez D 94, 102, 108  
 Sánchez Salinas A 55, 108, 164, 204  
 Sánchez Sánchez MJ 227, 252  
 Sánchez Sánchez S 14  
 Sánchez Sempere MJ 14, 280  
 Sánchez Sosa S 135, 179, 259  
 Sánchez Vadillo I 351  
 Sanchez Valle E 314  
 Sánchez Vega B 10, 11, 12  
 Sancho E 225, 230  
 Sancho JM 39, 41, 43, 44, 45, 46, 189, 223, 226, 232  
 Sancho Cía JM 190, 204, 231, 252  
 Sancho Tello R 121  
 Sancho Tello de Carranza R 132, 261, 263, 264  
 Sancho Val I 237  
 Sancho Val LI 97  
 Sanchorawala V 20  
 Sangil A 234  
 Sanjuan Pla A 32, 138  
 Sanjurjo P 237  
 Sanoja Flores L 12  
 Santafé Collado E 299  
 Santaliestra M 160  
 Santana Santana G 135, 179, 305  
 Santiago M 180  
 Santiago Alonso R 234  
 Santiago Balsera M 116, 296  
 Santigo M 327  
 Santini V 176  
 Santisteban Espejo A 222, 229, 255  
 Santos B 310  
 Santos M 110, 178, 223  
 Santos N 278, 284  
 Santos Carvajal NY 127, 305  
 Santos Díaz MT 31  
 Santos Gómez M 168  
 Santos Heredero X 310  
 Santos Montero AB 15  
 Santos Rodríguez M 203  
 Santurtún A 235  
 Sanz A 105, 310  
 Sanz G 172, 177, 180  
 Sanz J 71, 180  
 Sanz MÁ 76, 172, 177, 180, 296, 327  
 Sanz Alonso MÁ 7, 32, 72, 116, 138, 165, 329  
 Sanz Caballer J 165, 208  
 Sáenz Rupérez A 181, 183, 189, 202, 279  
 Sanz Santilla G 138  
 Sanz Santillana G 7, 32, 72, 329  
 Sarasa Valdés M 159  
 Sarasquete ME 9, 39, 173, 175  
 Sardà MP 27, 148  
 Sargas C 172, 177  
 Sargas Simarro C 7, 72, 138, 165  
 Sarmentero J 41  
 Sarmento Ribeiro AB 103  
 Sarmiento H 14, 309  
 Sarmiento Palao H 133, 280, 319, 330, 331  
 Sarrá J 333  
 Sarrà Escarré J 254, 259, 326  
 Sarrate García E 160, 162, 163, 168, 231, 252  
 Sartori F 221, 235  
 Sastre Moral JL 166, 199  
 Satorres Paniagua C 248  
 Saus A 32  
 Saus Carreres A 329  
 Saval A 101  
 Sayalero Rodríguez P 117  
 Scaff M 41  
 Schenk DB 20

- Schmidt-Hieber M 107  
 Schnake Mamut N 128  
 Schoumans J 267  
 Seabra P 167, 276, 290  
 Sebastián E 54  
 Segado A 191  
 Segovia E 166  
 Segues N 214  
 Segues Merino N 347  
 Segura A 131  
 Segura L 350  
 Segura S 68  
 Segura V 10, 22  
 Segura De La Torre L 156, 161  
 Segura Díaz A 142  
 Segurana I Ferre A 154, 155  
 Sellés J 32, 306  
 Sempere A 180, 327  
 Senent L 231  
 Senent M<sup>a</sup>L 327  
 Senin A 21  
 Senín A 26, 284  
 Senín Magán A 96, 98  
 Sentissi H 31  
 Seoane E 258  
 Serna Muñoz MJ 110  
 Serra JA 233  
 Serra M 148, 153, 160  
 Serra Caetano A 130  
 Serra Ferrer M 149, 152  
 Serralta San Martin G 236  
 Serrando M 278, 284  
 Serrano A 265, 320, 343  
 Serrano C 107, 223, 312  
 Serrano D 61, 62, 123, 124, 137  
 Serrano J 37, 76  
 Serrano L 295  
 Serrano Alcalá A 269  
 Serrano Lopez J 104, 187, 271  
 Serrano López Cándido B 358  
 Serrano Martínez A 322, 332, 344, 347, 358  
 Serrano Picazo L 93  
 Serrate E 223  
 Sevil Puras FJ 346  
 Sevilla J 54  
 Seymour JF 176  
 Sherry B 268  
 Siebert R 1  
 Siegel DS 18  
 Sierra J 48, 53, 70, 79, 192, 207, 282, 317, 337, 353  
 Sierra L 310  
 Sierra M 135  
 Sierra PM 49  
 Sierra R 214  
 Sierra Aisa C 330  
 Sierra Gil J 168  
 Sierra Martínez I 162  
 Signes Fort B 186, 208, 303, 361  
 Silva C 161  
 Silva Romeiro S 366  
 Silveira M 92  
 Simiele A 76  
 Simó Perdigo M 95  
 Simões AT 131, 288  
 Simón Pilo I 280  
 Simonsson B 285  
 Sirvent Azurmendi M 347  
 Sitges M 223  
 Sitges Arriaga M 168, 231, 252, 253  
 Sobejano E 102  
 Sola M 110, 333  
 Solà Fernández M 254, 259, 326  
 Solán Blanco L 61  
 Solanes N 274  
 Solano C 36, 68, 70, 71, 125, 191, 194  
 Solano Ramos F 15  
 Solano Tovar J 312  
 Solano Vercet C 178  
 Solé F 32, 35, 274  
 Solé M 46  
 Solé Magdalena A 87, 114, 119, 121, 149, 190, 194, 198, 308, 315, 322, 365  
 Solé Rodríguez M 224, 244, 331  
 Soler A 18  
 Soler JA 350  
 Soler MH 125  
 Soler Palacin P 58  
 Solís L 320  
 Solsona Gadea M 299  
 Solves P 180, 296  
 Solves Alcaina P 116  
 Somolinos N 18  
 Somolinos de Marcos N 117, 300, 360  
 Song KW 18  
 Songer S 176  
 Sonneveld P 19  
 Sopeña Corvinos M 82  
 Soques E 54  
 Soria JM 27  
 Soria Saldise E 171  
 Soria Santabárbara B 320  
 Soriano J 18  
 Sorigue M 223, 226  
 Sorigue TM 162  
 Sorigué Tomas M 231  
 Soto C 24, 33, 107, 147, 272  
 Soto de Ozaeta C 144, 175, 276  
 Sousa AE 130  
 Sousa e Santos P 224, 349  
 Souto JC 27  
 Steegmann JL 24, 25, 284  
 Stone RM 176  
 Streetly M 19  
 Stunnenberg HG 11  
 Suárez A 18, 195  
 Suárez J 56, 90  
 Suárez M 225  
 Suárez Cabrera A 259  
 Suárez González J 61, 73, 137  
 Suárez Lledó M 68, 71, 212  
 Suárez Ordóñez S 78, 367  
 Suarez Varela S 145  
 Subirá D 98  
 Subirà M 113, 217, 251, 343  
 Subirà Caselles M 120  
 Subirá Pérez D 355  
 Subirana I 89  
 Such E 85, 172, 177, 306, 327  
 Such Taboada E 7, 32, 138, 165, 174, 319, 329  
 Suito M 278, 287

- Suñe G 52  
 Sung AH 239  
 Sureda A 266, 267  
 Sutherland D 306  
 Swerdlow SH 1  
  
 Talam C 333  
 Talam Forcadell C 127, 254, 259, 326  
 Talavera Ramos E 299  
 Tamaño Macchiavello MN 138  
 Tamariz Amador LE 335, 351  
 Tàpia G 223, 226  
 Tapia M 279  
 Tarín F 14, 133, 309  
 Tarín Rodrigo F 280, 319  
 Taso M 133  
 Tassies Penella D 155  
 Tassies Perella D 154  
 Tazón Vega B 144  
 Teixidó Amorós M 155, 159  
 Tejedor Ganduxé X 146, 157, 158, 160, 162, 163, 256  
 Tejerina P 278, 284  
 Tellería Orriols JJ 132  
 Tellez Gabriel M 48, 53  
 Teno C 300  
 Tenorio M 84  
 Teodosio C 36, 49, 50  
 Terán C 87, 223, 312  
 Terán Benzaquén CM 175, 276  
 Terol MJ 191, 194, 227, 265  
 Terol Casterá M<sup>a</sup>J 269  
 Teruel AI 125, 191, 194, 231, 265  
 Teruel R 23, 137  
 Teruel Casaus A 269  
 Teruel Montoya R 4, 82  
 Tevar García Menendez F 194  
 Thuissard Vasallo I 117  
 Tirado I 157  
 Tirado García I 364  
 Titos Jose C 110  
 Togores Perez E 31  
 Toledo MC 47  
 Toledo Ruiz MC 314, 322  
 Tomás JF 44  
 Torío Ruiz A 167, 307, 332, 338  
 Tormo M 36, 76, 194  
 Tormo Diaz MDM 168, 178  
 Tornador Antolín C 29  
 Tornero Romero F 340  
 Torra Puig M 156, 161  
 Torredadell Burriel M 74, 299  
 Torrejón MJ 146  
 Torrent A 223  
 Torrent Catarineu A 190, 204, 252  
 Torres E 96, 225  
 Torres J 148  
 Torres Canizales J 130  
 Torres Carrete JP 215  
 Torres González N 294  
 Torres Grande ME 98  
 Torres Jiménez WM 82  
 Torres Romero S 157  
 Torres Varona J 159  
 Touchard Vicente A 15  
  
 Tovar N 13, 20, 250  
 Trabazo Del Castillo M 74  
 Trapiello Valbuena F 262  
 Trelles R 146, 311  
 Trelles Martínez RO 28, 219, 238, 340, 342, 346  
 Triguero A 223  
 Triguero Moreno A 160, 162, 163, 168, 231, 252  
 Trillo L 41  
 Trives L 310  
 Triviño JC 73, 137  
 Tuset E 278, 284  
 Tuset Andújar E 127, 305  
  
 Úbeda J 160  
 Ugarte A 5  
 Ulibarrena Redondo C 334  
 Unamunzagaza Cilaurren A 365  
 Uraga Aguirregomez corta A 140  
 Urbano Ispizua A 52  
 Urbano Ispizua Á 68, 212  
 Uriarte Elguezábal J 134, 136, 222  
 Uriol M 27  
 Urquía Plazaola A 151  
 Urquía Renke A 324  
 Urreta I 214  
 Urretabizkaia Barallorbe I 347  
 Urrutia S 116, 120  
 Urtiaga Valle S 360  
 Usero A 36  
 Ústariz Moneo MI 15  
  
 Vagace Valero JM 151  
 Valcarcel D 58, 256  
 Valcárcel D 70, 71, 192, 207  
 Valcárcel Ferreiras D 58, 199  
 Valdés M 2  
 Valera A 39  
 Valeri A 10, 11, 52, 92, 99, 105  
 Valero E 239  
 Valero M 121  
 Valero Núñez M 132, 261, 263, 264  
 Vall llovera F 25, 317  
 Vall Llovera Calmet F 24, 234  
 Vallansot R 25, 254, 259, 326, 333  
 Valle Rosado I 74  
 Vallejo C 269  
 Vallejo García V 273, 275  
 Vallejo Luna K 93, 95, 100, 249  
 Vallejo Ruiz M 171  
 Vallés Carbonera A 240  
 Vallés Giner J 31  
 Vallvé C 341  
 Vallvé Fornieles C 364  
 Valor L 257  
 Van de Donk Niels WCJ 19  
 Van der Velden V 75, 77  
 Van Dongen J 13, 75, 77  
 Van Dongen Jacques JM 130  
 Vanegas Uribe RJ 96  
 Varcárcel D 177  
 Varea S 320, 343  
 Varela Gómez MR 215  
 Varela Magallon A 58, 93  
 Varela Pérez M 227, 252  
 Vargas M 136, 265

- Vargas de los Monteros MT 172  
 Varo Sánchez Gema M 332  
 Vasallo FJ 86  
 Vásquez L 182, 209  
 Vázquez A 98  
 Vázquez I 41, 131, 220  
 Vázquez L 51, 67, 69, 71, 188, 201, 211  
 Vázquez Fernandez R 227  
 Vázquez López L 61, 182  
 Vázquez Manrique R 72  
 Vazquez Paganini JA 236, 308  
 Vázquez Ramo A 329, 355, 357  
 Vázquez Urio I 130  
 Vecilla C 143  
 Vega C 337  
 Vega G 223  
 Vega Achabal G 319  
 Vega García N 74  
 Vega García N 299  
 Vega González de Viñaspre A 16  
 Veiga Á 51, 61, 212, 225, 273, 275  
 Veiga Vaz Á 56, 182, 197  
 Vela MC 9  
 Velasco A 33, 272, 311  
 Velasco PA 28  
 Velasco R 46  
 Velasco Cueto PA 219, 346  
 Velasco Rodríguez D 144, 147  
 Velasco Valdazo A 144, 175  
 Velásquez C 113, 217, 251, 343  
 Velásquez Escandon C 120  
 Velázquez Kennedy K 24, 65, 84, 181, 183, 189, 202, 279, 339, 362  
 Vélez P 4, 23  
 Vélez Tenza P 279  
 Vera Goñi JA 78  
 Verdaguer Dot N 11  
 Verdesoto Cozzarelli SR 333  
 Verdú J 14  
 Verdú Belmar JJ 133, 280, 319  
 Verdugo Cabeza de Vaca MV 106, 112, 240, 352, 366  
 Viana J 161  
 Vicario JL 137  
 Vicent A 333  
 Vicent Castelló A 254, 259, 326  
 Vicente AI 327  
 Vicente C 28, 311  
 Vicente M<sup>a</sup>dC 146  
 Vicente M<sup>a</sup>L 37  
 Vicente N 188  
 Vicente V 2, 4, 29, 35, 88, 105, 109, 110, 125, 203, 272  
 Vicente Ayuso MC 219  
 Vicente García V 82, 174, 354  
 Vicente Gutierrez L 332  
 Vicioso L 344  
 Vico Herrera I 42, 63, 187, 271  
 Vidab Estévez J 298  
 Vidal MJ 46  
 Vidal Laso R 228  
 Vidal Manceñido MJ 135, 136, 164  
 Vidán J 116, 120  
 Vidan M 233  
 Vidan Estévez J 164  
 Vidriales B 39, 76  
 Vidriales MB 13, 41, 75  
 Viedma J 195  
 Viedma Gallego J 305  
 Viegas E 224  
 Viguria M<sup>a</sup>C 71  
 Viguria Alegría M<sup>a</sup>C 186, 208, 361  
 Vila Vidal M 152  
 Vilalta N 27, 157, 310, 341  
 Vilalta Setó N 364  
 Vilariño López MD 334  
 Villaescusa MT 87  
 Villaescusa de la Rosa T 223  
 Villalba A 180, 327  
 Villalba Valenzuela A 116, 296  
 Villalobos L 104  
 Villamón Ribate E 174  
 Villamón Vilate E 269  
 Villamor N 40, 127  
 Villamor Casas N 261  
 Villanueva M 227  
 Villar Fernández S 335, 351  
 Villarón E 51  
 Villarrubia B 14, 108  
 Villarubia Espinosa J 240  
 Villegas A 28, 146, 149  
 Villegas C 232  
 Villegas JA 121  
 Villena Permanyé C 299  
 Viveiros C 141, 352  
 Vives R 237  
 Vives S 37, 76, 79, 189, 223, 317  
 Vives Polo S 78, 127, 168, 190, 204, 252  
 Vuelta Arce M 259, 326  
 Walias D 64  
 Walling J 20  
 Weaver J 176  
 Wegner J 53  
 Weisel K 15  
 Weisel Katja C 19  
 Weisenburger D 1  
 Weiss BM 20  
 White D 15  
 Xandri M 126  
 Xandri Puig M 127  
 Xavier L 276, 290  
 Xercavins N 234  
 Xicoy B 23, 24, 126, 223, 274, 278, 283, 284  
 Xicoy Cirici B 162, 190, 204, 252, 253, 279  
 Yacoubi S 94, 164  
 Yagüe J 13, 20  
 Yáñez L 31, 64, 210, 269, 309  
 Yáñez San Segundo L 60, 71, 80, 205, 206, 207  
 Yáñez Sansegundo L 184  
 Yébenes Ramírez M 42, 63, 187  
 Yeguas Bermejo A 75, 77  
 Yus Cebrián MF 97, 249, 323, 346  
 Yuste M 85  
 Yuste P 239  
 Yuste Platero M 175, 276  
 Zabalegui Goicoechea MA 141, 247, 251  
 Zabalza A 186  
 Zabalza San Martín A 171, 208, 361  
 Zafra D 102

Zafra Torres D 92, 139	Zarabeitia MT 235
Zagorac I 79	Zato E 362
Zagorska A 285	Zhang X 38
Zalba Marcos S 141, 247	Ziyatdinov A 27
Zambrano Márquez WJ 87, 190, 194	Zonder JA 20
Zamora L 4, 23, 35, 126, 274, 278, 283, 317	Zubicaray J 214
Zamora Gómez M 47	Zudaire Ripa M <sup>a</sup> T 186, 208, 361
Zamora Plana L 127, 279	Zumalde Murua A 347
Zanabili Al Sibai J 87, 114, 119, 121, 149, 190, 194, 198, 308, 312, 315, 322, 365	Zúñiga A 306
Zapata Bautista R 316, 321, 337	Zúñiga S 32
Zapico E 148	Zyczynski T 285