

ISSN 0390-6078

Volume 104

OCTOBER
2019 - S3



 **haematologica**

Journal of the Ferrata Storti Foundation

**LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia
Valencia, España, 24-26 de octubre, 2019**

ABSTRACT BOOK

www.haematologica.org

haematologica

Looking for a definitive source
of information in hematology?

Haematologica is an Open Access
journal: all articles are completely
free of charge

Haematologica
is listed on *PubMed, PubMedCentral,*
DOAJ, Scopus and many other
online directories

5000 / amount of articles read daily

4300 / amount of PDFs downloaded daily

2.20 / gigabytes transferred daily

WWW.HAEMATOLOGICA.ORG

Editor-in-Chief

Luca Malcovati (Pavia)

Managing Director

Antonio Majocchi (Pavia)

Associate Editors

Omar I. Abdel-Wahab (New York), Hélène Cav e (Paris), Simon Mendez-Ferrer (Cambridge), Pavan Reddy (Ann Arbor), Andreas Rosenwald (Wuerzburg), Monika Engelhardt (Freiburg), Davide Rossi (Bellinzona), Jacob Rowe (Haifa, Jerusalem), Wyndham Wilson (Bethesda), Paul Kyrle (Vienna), 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

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-Bicetre); Per Ljungman (Stockholm); Francesco Lo Coco (Rome); Henk M. Lokhorst (Utrecht); John Mascarenhas (New York); Maria-Victoria Mateos (Salamanca); 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 Soci e (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 Cariati (Senior Graphic Designer), Igor Ebuli Poletti (Senior Graphic Designer), Marta Fossati (Peer Review), Diana Serena Ravera (Peer Review)

Affiliated Scientific Societies

SIE (Italian Society of Hematology, www.siematologia.it)

SIES (Italian Society of Experimental Hematology, www.siesonline.it)

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) and the International Committee of Medical Journal Editors (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), and the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (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).

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. 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).

Rates of the International edition for the year 2019 are as following:

	<i>Institutional</i>	<i>Personal</i>
<i>Print edition</i>	<i>Euro 700</i>	<i>Euro 170</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).

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.

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

Ancient Greek

αἷμα [haima] = blood
αἵματος [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.
2018 JCR impact factor = 7.570

**LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia
Valencia, España, 24-26 de octubre, 2019**

COMITÉ ORGANIZADOR

PRESIDENTE

Dr. Carlos Solano Vercet

VICEPRESIDENTA

Dra. Pilar Medina Badenes

VOCALES

*Dra. Cristina Arbona Castaño
Dr. Santiago Bonanad Boix
Dra. Marisa Calabuig Muñoz
Dr. Guillermo Cañigral Ferrando
Dra. Ana Rosa Cid Haro
Dr. Javier de la Rubia Comos
Dr. Francisco España Furió
Dra. María Guinot Martínez
Dr. Juan Carlos Hernández Boluda
Dra. Francisca López Chuliá
Dr. Pascual Marco Vera
Dr. Manuel Miralles Hernández
Dra. Blanca Navarro Cubells
Dra. Silvia Navarro Rosales
Dra. Ana Julia Oto Martínez
Dr. Jaime Sanz Caballer
Dr. Guillermo Sanz Santillana
Dra. M.^a José Terol Casterá
Dra. Anabel Teruel Casasús
Dra. Mar Tormo Díaz*

ABSTRACT BOOK

**LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia
Valencia, España, 24-26 de octubre, 2019**

COMITÉ CIENTÍFICO

PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SEHH

Dr. José Antonio Pérez Simón

VOCALES

Dra. Beatriz Arrizabalaga Amuchástegui

Dr. José Luis Arroyo Rodríguez

Dra. Gemma Azaceta Reinares

Dr. Valentín García Gutiérrez

Dr. Juan Carlos Hernández Boluda

Dr. Miguel Teodoro Hernández García

Dra. Concepción Herrera Arroyo

Dra. Lucía López Corral

Dr. Joaquín Martínez López

Dr. Pau Montesinos Fernández

Dr. Guillermo Rodríguez García

Dr. Francesc Solé Ristol

Dr. Álvaro Urbano Ispizua (coordinador del Programa Educativo)

Dra. Lucrecia Yáñez San Segundo

PRESIDENTA DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SETH

Dra. María Eva Mingot Castellano

VOCALES

Dra. M.ª Teresa Álvarez Román

Dr. Ángel Bernardo Gutiérrez

Dra. Ana Rosa Cid Haro (coordinadora del Programa Educativo)

Dr. Jorge Cuesta Tovar

Dr. Antonio Moscardó Martínez

Dra. Elena Pina Pascual

ABSTRACT BOOK

**LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia
Valencia, España, 24-26 de octubre, 2019**

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEHH

PRESIDENTE

Dr. Jorge Sierra Gil

PRESIDENTE ELECTO

Dr. Ramón García Sanz

VICEPRESIDENTA PRIMERA

Dra. Ángela Figuera Álvarez

VICEPRESIDENTE SEGUNDO

Dr. Pascual Marco Vera

SECRETARIO GENERAL

Dr. José Tomás Navarro Ferrando

SECRETARIO ADJUNTO

Dr. Joaquín Sánchez García

TESORERA

Dra. Cristina Pascual Izquierdoz

CONTADOR

Dr. Raúl Córdoba Mascuñano

VOCALES

Dr. José Ángel Hernández Rivas

Dr. Valentín Cabañas Perianes

Dra. M.^a Teresa Molero Labarta

Dra. Marta Morado Arias

Dra. Carolina Moreno Atanasio

Dra. Cristina Arbona Castaño

Dra. Sara Alonso Álvarez

Dra. Gemma Azaceta Reinales

EXPRESIDENTES DE LA SEHH

Dr. José M.^a Moraleda Jiménez

*Dra. Carmen Burgaleta Alonso
de Ozalla*

Dr. Evarist Feliu Frasnado

Dr. Luis Hernández Nieto

Dr. Vicente Vicente García

Dr. Eduardo Rocha Hernando

Dr. Juan M. Rodríguez Fernández

Dr. José M.^a Fernández Rañada

Dr. Manuel Giralte Raichs

Dr. Miquel Rutllant Banyeres

Dr. Antonio López Borrasca

Dr. Agustín Ríos González

Dr. Ricardo Castillo Cofiño

Dr. Julio Outeriño Hernanz

Dr. Juan Maldonado Eloy-García

Dr. Ciril Rozman Borstnar

Dr. Antonio Raichs Solé

Dr. José Sánchez Fayos

Dr. Gonzalo Díaz de Iraola

Dr. Jerónimo Forteza Bover

Dr. Pedro Farreras Valentí

Dr. Agustín Aznar Gerner Agustín Aznar Gerner

**LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia
Valencia, España, 24-26 de octubre, 2019**

JUNTA DIRECTIVA DE LA SETH

PRESIDENTE

Dr. José A. Páramo Fernández

VICEPRESIDENTA

Dra. Pilar Medina Badenes

VICEPRESIDENTE

Dr. Víctor Jiménez Yuste

SECRETARIO

Dr. Joan C. Reverter Calatayud

TESORERA

Dr. Pere Domènech Santasusana

VOCALES

Dra. Josune Orbe Lopategui

Dra. M.ª Eva Mingot Castellano

Dr. José Ramón González Porras

Dra. Olga Gavín Sebastián

Dr. Jorge Cuesta Tovar

Dr. Constantino Martínez Gómez

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

EXPRESIDENTES DE LA SETH

Dr. Vicente Vicente García

Dr. Pascual Marco Vera

Dr. Justo Aznar Lucea

Dr. Francisco Javier Batlle Fonrodona

Dr. Antonio López Borrasca

Dr. Fernando Martínez Brotons

Dr. Carlos Villaverde Grote

Dr. Miquel Rutllant Bañeres

LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Valencia, España, 24-26 de octubre, 2019

SESIÓN PLENARIA

..... 1

ORAL PRESENTATION

session 1.	CO-001-CO-007	Gammapatías Monoclonales I	7
session 2.	CO-008-CO-014	Gammapatías Monoclonales II	12
session 3.	CO-015-CO-021	Gammapatías Monoclonales III	16
session 4.	CO-022-CO-028	Linfomas I	21
session 5.	CO-029-CO-035	Linfomas II	26
session 6.	CO-036-CO-042	Trasplante De Progenitores Hematopoyéticos I	31
session 7.	CO-043-CO-049	Trasplante De Progenitores Hematopoyéticos II	37
session 8.	CO-050-CO-056	Trasplante De Progenitores Hematopoyéticos Y Terapia Celular	43
session 9.	CO-057-CO-063	Leucemias Agudas I	48
session 10.	CO-064-CO-070	Leucemias Agudas II	53
session 11.	CO-071-CO-077	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos I	58
session 12.	CO-078-CO-084	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos II	63
session 13.	CO-085-CO-091	Laboratorio Básico Y Biología Hematológica I	68
session 14.	CO-092-CO-098	Laboratorio Básico Y Biología Hematológica II	73
session 15.	CO-099-CO-104	Eritropatología I	78
session 16.	CO-105-CO-110	Eritropatología II	82
session 17.	CO-111-CO-117	Síndromes Mielodisplásicos	85
session 18.	CO-118-CO-124	Linfomas Y Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	89
session 19.	CO-125-CO-131	Terapia Celular	94
session 20.	CO-132-CO-138	Banco De Sangre, Trastornos Hematológicos de origen Inmune Y Miscelánea ...	98
session 21.	CO-139-CO-193	Thrombosis Area	103

COMUNICACIONES ORALES SELECCIONADAS PARA SIMPOSIUM

..... 138

PÓSTER ORAL

session 1.	PC-001-PC-009	Gammapatías Monoclonales	149
session 2.	PC-010-PC-015	Linfomas	154
session 3.	PC-016-PC-024	Trasplante De Progenitores Hematopoyéticos	158
session 4.	PC-025-PC-030	Leucemias Agudas	165
session 5.	PC-031-PC-036	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	169
session 6.	PC-037-PC-042	Laboratorio Básico y Automatización en Hematología	173
session 7.	PC-043-PC-048	Eritropatología	177
session 8.	PC-049-PC-051	Síndromes Mielodisplásicos	181
session 9.	PC-052-PC-054	Linfomas Y Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	183
session 10.	PC-055-PC-057	Terapia Celular	185
session 11.	PC-058-PC-060	Banco De Sangre, Trastornos Hematológicos De Origen Inmunes	187

LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Valencia, España, 24-26 de octubre, 2019

PÓSTER

session 1.	PO-001-PO-032	Gammapatías Monoclonales	190
session 2.	PO-033-PO-037	Gestión Y Organización	210
session 3.	PO-038-PO-040	Insuficiencia Medular	212
session 4.	PO-041-PO-078	Banco de Sangre	214
session 5.	PO-079-PO-106	Biología Hematológica:Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular .	236
session 6.	PO-107-PO-112	Laboratorio Básico Y Automatización en Hematología	254
session 7.	PO-113-PO-126	Eritropatología	257
session 8.	PO-127-PO-147	Leucemias	265
session 9.	PO-148-PO-162	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	280
session 10.	PO-163-PO-173	Síndromes Mielodisplásicos	290
session 11.	PO-174-PO-198	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	297
session 12.	PO-199-PO-206	Terapia Celular	312
session 13.	PO-207-PO-249	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	318
session 14.	PO-250-PO-262	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune	349
session 15.	PO-263-PO-280	Miscelánea	357
session 16.	PO-281-PO-327	Linfomas	367

PUBLICACIÓN

session 1.	PB-001-PB-022	Gammapatías Monoclonales	396
session 2.	PB-023-PB-031	Banco de Sangre	409
session 3.	PB-032-PB-039	Biología Hematológica:Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular .	414
session 4.	PB-040	Eritropatología	418
session 5.	PB-041-PB-062	Leucemias	419
session 6.	PB-063-PB-073	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	432
session 7.	PB-074-PB-083	Síndromes Mieloproliferativos Crónico	438
session 8.	PB-084-PB-086	Terapia Celular	444
session 9.	PB-087-PB-098	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	446
session 10.	PB-099-PB-100	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune	454
session 11.	PB-101-PB-112	Linfomas	455
session 12.	PB-113-PB-125	Miscelánea	462

ÍNDICE

.....i

LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Valencia, España, 24-26 de octubre, 2019

SESIÓN PLENARIA

SP-001

PREDISPOSICIÓN GERMINAL EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN ADULTO JOVEN SIN DISFUNCIÓN ORGÁNICA PREVIA: NUEVO HALLAZGO DE VARIANTES DELETÉREAS EN GENES RESPONSABLES DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

Chen-Liang TH¹, Hurtado AM¹, Zurdo M¹, Such E², Palomo L³, Jimenez-Lorenzo MJ, Del Orbe R⁴, Navarro B⁵, López-Cadenas F⁶, Salido E⁷, Benet C⁸, Muiña B⁹, Oña R¹⁰, De Haro N³, Ramos F¹¹, Hernández F¹², Ortuño Francisco J¹, Senent L², Vicente A², Diez-Campelo M⁶, Hermsólin L¹³, Bernal T¹⁴, Tormo M⁵, Arrizabalaga B⁴, Xicoy B, Solé F³, Sanz G², Jerez A¹

¹HU Morales Meseguer, CRH-IMIB, Murcia; ²Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ³Instituto de Investigación Josep Carreras, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁴Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo; ⁵Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia; ⁶Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ⁷Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ⁸Hospital Arnao de Vilanova; ⁹Hospital Rafael Méndez, Lorca; ¹⁰MD Anderson, Cancer, Madrid; ¹¹Hospital de León; ¹²Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ¹³Hospital de Jerez, Cádiz; ¹⁴Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Introducción: La entidad definida por la OMS2017 como neoplasias mieloides con predisposición germinal sin disfunción orgánica previa es particularmente interesante dentro de los síndromes mielodisplásicos (SMD) por dos razones principales: i) en la enfermedad mielode derivada de insuficiencias medulares congénitas, algunas estrategias terapéuticas (tipo de régimen de acondicionamiento, p.ej) están definidas; no así en el grupo de pacientes jóvenes con SMD portadores de variantes germinales que son, precisamente, candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ii) es un grupo de pacientes relativamente importante en número, que supera a los casos secundarios a insuficiencia medular congénita y en el que las implicaciones de consejo genético a pacientes y familiares están por definir y no se han abordado en el momento del diagnóstico del SMD.

Métodos: Se realizó exoma completo mediante HiSeq4000-NovaSeq6000-Illumina en muestras pareadas tumor-germinal de 102 pacientes de 15 centros del GESMD, con diagnóstico *de novo* de SMD entre 16-60 años, sin disfunción orgánica previa (profundidad media 100x,150 millones de lecturas por muestra, calidad Q30>95%). El análisis de las variantes se llevó a cabo mediante *pipeline* propio: eliminando intrónicas, sinónimas y aquellas con frecuencia en la población>1%. Para determinar patogenicidad se utilizaron 5 algoritmos (CADD, SIFT, Polyphen2, GAVIN, FATHMM).

Resultados: En 102 pacientes, la edad mediana al diagnóstico fue de 49 años(16-60) con los diagnósticos OMS2017: 10% SMD-displasia unilínea (DU), 9% SMD-sideroblastos en anillo (SA), 34,3% SMD con displasia multilínea (DM), 29,8% SMD-exceso de blastos (EB), 3% SMD-delección aislada-5q, 1,3% SMD-inclasificable, 11,9% leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Para determinar el carácter deletéreo/patogénico de la variante adoptamos criterios conservadores: ser considerada deletérea en la mayoría de los algoritmos y presentar un

score CADD>20. Encontramos variantes germinales deletéreas/patogénicas en 42 de 102 pacientes. Las frecuencias en genes no descritos como predisponentes de SMD fueron: *MSH6* (n=4; 3,9%), *ATR* (n=2;1,9%), *PMS2* (n=2;1,9%), *MLH1* (n=2;1,9%), *HCLS1* (n=2;1,9%), *ITGB3* (n=2;1,9%), *LYST* (n=2;1,9%). En genes ya descritos como predisponentes de SMD las frecuencias fueron: *ERCC6L2* (n=3;2,9%), *SAMD9* (n=1;0,9%), *MPL*(n=1;0,9%), *DDX41*(n=1;0,9%), *CTC1* (n=1;0,9%) y 4 casos en genes relaciones con la anemia de Fanconi (*FANCC*, *FANCD2*, *FANCG* y *FANCM*). Nos centramos en la caracterización de las variantes halladas en cuatro genes no descritos hasta la fecha como predisponentes en SMD: *ATR*, *MSH6*, *MLH1* y *PMS2*, implicados en la inestabilidad de los microsatélites y cuya alteración determina inestabilidad genómica. La frecuencia de pacientes portadores de estas variantes (9,8%) es muy superior a las variantes ya consideradas por la OMS en este tipo de pacientes: *DDX41* (0,9%). Además de las 4 mutaciones en *MSH6* consideradas deletéreas, encontramos otras 2 variantes que fueron descritas como benignas. Los diez pacientes portadores de estas mutaciones se caracterizaban por una edad mediana de 45 (16-65) años con los siguientes diagnósticos, 30% SMD-DM, 30% SMD-EB y 40% LMMC, presentando hasta el 50% estudio medular de tipo hipocelular.

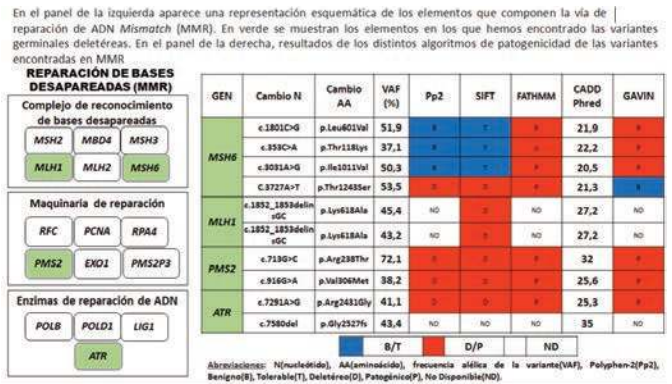


Figura 1.

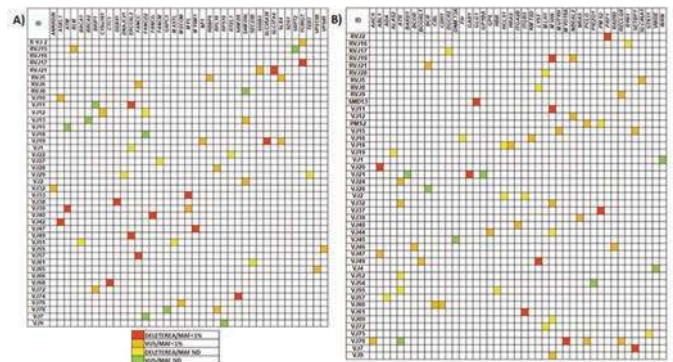


Figura 2.

Conclusiones: Describimos, por primera vez, una elevada frecuencia de variantes germinales en genes que dirigen la inestabilidad genómica mediante la modulación del sistema de microsatélites, *MSH6*, *ATR*, *MLH1* y *PMS2*, en SMD en adultos jóvenes. Su frecuencia y su elevado índice de patogenicidad en los distintos algoritmos usados, los hacen emerger como potenciales candidatos para ser incluidos en la reciente categoría de la OMS de neoplasias mieloides sin disfunción orgánica previa y a ser considerados en las estrategias clínicas, terapéuticas y de consejo genético.

Financiación: PI16/01302 ISCIII, PI18/01472 ISCIII, GVA/2018/004, CB16/12/00284 (CIBERONC), PI17/0575 ISCIII

SP-002

EL NICHU MESENQUIMAL DE LA MÉDULA ÓSEA REGULA EL BALANCE REDOX EN CÉLULAS MADRE DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Viñado-Solanas AC¹, Calvo-Arnedo I¹, Cenzano-Armendariz I¹, Rifón JJ², Prosper F², Saez B¹

¹Centro de Investigación Médica Aplicada; ^{2,3}Clínica Universidad de Navarra

A pesar de la creciente evidencia sobre la importancia del nicho de las células madre hematopoyéticas (HSCs) en el proceso de transformación neoplásica, la identidad celular del nicho y su contribución al desarrollo y progresión de la leucemia mieloide aguda (LMA) sigue sin resolverse. Al igual que las HSCs, las células iniciadoras de leucemia (LICs) residen en el nicho de la médula ósea (MO), que proporciona señales que controlan su mantenimiento y localización. Una molécula de especial relevancia para el mantenimiento de las HSCs es Cxcl12. Cxcl12 es una quimioquina producida por múltiples componentes del nicho de la MO, incluidas las células endoteliales, células mesenquimales perivasculares y células del linaje óseo. Si bien los niveles de Cxcl12 en la médula ósea de los pacientes con LMA no han sido evaluados formalmente, la sobreexpresión de Cxcr4 (principal receptor de Cxcl12) en blastos leucémicos se asocia con un pronóstico desfavorable. Asimismo, la inhibición del eje CXCL12-CXCR4 contribuye a la sensibilización de las células leucémicas a la quimioterapia, potencialmente mediante la prevención del efecto protector de la interacción de estas células leucémicas con su estroma. Estas evidencias sugieren que el eje CXCL12-CXCR4 es uno de los factores críticos en la interacción leucemia-estroma y, por consiguiente, su inhibición puede suponer un atractivo tratamiento en la LMA. Sin embargo, muchos de los aspectos fundamentales de la interacción LIC-estroma en la MO a través del eje CXCL12-CXCR4, como son: 1) el mecanismo celular y molecular por el cual CXCL12 ejerce su papel protector en la LMA *in vivo*; 2) la fuente celular de CXCL12 en la MO y 3) si CXCL12 producido por diferentes células del nicho de la MO ejerce diferentes efectos en el mantenimiento de las LICs, permanecen sin resolver. Mediante el uso de modelos de ratón de LMA y herramientas para la depleción específica de Cxcl12 de poblaciones del nicho de la MO *in vivo*, demostramos que Cxcl12 producido por células mesenquimales, pero no por células del linaje óseo, es fundamental para el mantenimiento de las LICs. En concreto, la depleción de Cxcl12 de células mesenquimales resulta en una marcada disminución de la infiltración leucémica y de la frecuencia de LICs, así como en un cambio en la composición del clon leucémico que resulta en un aumento significativo de la supervivencia de los animales. Además, estos cambios están asociados a distintos patrones de expresión génica en las LICs, que demuestran un enriquecimiento en genes asociados a estrés oxidativo. En consonancia, las LICs en animales deficientes en Cxcl12 demuestran niveles elevados de especies reactivas de oxígeno y un aumento de la apoptosis, que son revertidos mediante el tratamiento con antioxidantes como la N-acetil cisteína (NAC). En conjunto, nuestros resultados demuestran que las células mesenquimales del nicho de la MO son esenciales para el mantenimiento de las LICs, controlando el balance redox a través del eje Cxcl12-Cxcr4. El presente estudio refuerza la hipótesis de que la combinación de estrategias terapéuticas que modulen la interacción nicho-leucemia puede modificar la evolución de la enfermedad y la respuesta a terapias convencionales.

SP-003

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR, BIOLÓGICA Y CLÍNICA DE VARIANTES PATOGENICAS EN EL EXTREMO C-TERMINAL DE LA ANTITROMBINA

Bravo-Perez C¹, De la Morena-Barrio B¹, Padilla J¹, Miñano A¹, Vicente V¹, Corral J¹, De la Morena-Barrio ME¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia, Spain

Introducción: La antitrombina (AT) es un potente anticoagulante endógeno que pertenece a la familia de las serpinas. El estudio de casos de deficiencia de antitrombina (DAT) ha permitido profundizar en su conocimiento biológico. El extremo C-terminal de la proteína no constituye un dominio funcional, pero parece jugar un papel clave en su plegamiento, secreción y función. Cabe destacar que se han descrito varias mutaciones en el extremo C-terminal que, produciendo cambio en la fase de lectura (*frameshift*+1), no generan codones *stop* prematuros, de manera que sus tamaños son muy similares a la AT silvestre. **Objetivos:** Caracterización molecular, biológica y clínica de variantes C-terminales de AT.

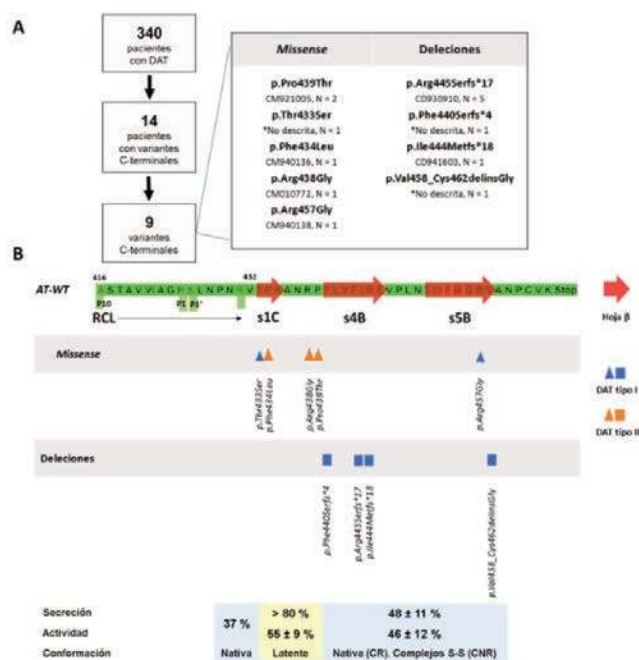


Figura 1. (A) Revisión de la cohorte de 340 casos no relacionados con deficiencia de antitrombina reclutados en nuestro centro (1998-2019). **(B)** Representación gráfica de las variantes C-terminales identificadas según su localización en la secuencia nativa de la antitrombina (AT-WT), así como el tipo de mutación (*missense* / *delecciones*) y el tipo de deficiencia de antitrombina que originan (tipo I / tipo II).

AT: antitrombina. DAT: deficiencia de antitrombina. WT: antitrombina nativa. RCL: centro reactivo (Ala416-Arg431). s1C, s4B, s5B: hojas beta. Stop: codón de parada. Secuencia verde: antitrombina nativa. Rectángulos verdes: residuos del RCL. Flecha negra: extensión del RCL. Flechas rojas: extensión de las hojas beta. Formas azules: deficiencias tipo I. Formas naranjas: deficiencias tipo II.

Métodos: Cohorte de 340 casos no relacionados con DAT reclutados durante 22 años (1998-2019). Se seleccionaron casos con variantes localizadas en el exón 7 que codifica el extremo C-terminal (p.Val432-Lys464). La AT plasmática se caracterizó mediante ensayos funcionales (sustratos cromógenos) y bioquímicos (*western-blot*). En casos seleccionados, se generó un modelo recombinante (*HEK-EBNA*). Además, mediante mutagénesis dirigida se generaron 9 variantes C-terminales diferentes, todas con *frameshift*+1, pero diferente longitud del extremo C-terminal aberrante (según el codón a partir del cual se generaba el *frameshift*).

Resultados: Se identificaron 9 variantes C-terminales (5 *missense* y 4 pequeñas *delecciones*) en 14 casos no relacionados (14/340;4,1%) (Figura

lógico se consigue a través del incremento de la actividad ADCC de las células infundidas.

AA	N (%)	
Todos	219 (100)	
Grado 0	141 (64.4)	
Grado 1	46 (21.0)	
Grado 2	25 (11.4)	
Grado 3	5 (2.3)	
desconocido	2 (0.9)	
AA relacionado, n (%)	Todos	Grade \geq 3
Todos	29 (100)	3 (100)
Diarrea	4 (13.8)	0 (0)
Neutropenia	3 (10.3)	3 (100)
Infección	6 (20.6)	0 (0)
Artralgia	7 (24.1)	0 (0)
Astenia	4 (13.8)	0 (0)
Eritema	1 (3.4)	0 (0)
Ansiedad/Depresión	1 (3.4)	0 (0)
Fiebre	1 (3.4)	0 (0)
Parestesias	1 (3.4)	0 (0)
Anorexia	1 (3.4)	0 (0)
AAG, n (%)	8 (3.7)	
Relacionado, n (%)	Sí	No
Todos	0 (0)	8 (100)
Urosepsis	0 (0)	2 (25.0)
Prostatitis	0 (0)	3 (37.5)
Esterilización femenina	0 (0)	1 (12.5)
IAM	0 (0)	1 (12.5)
Prostatectomía	0 (0)	1 (12.5)

Tabla 1. Eventos adversos (EA) y eventos adversos graves (EAG)

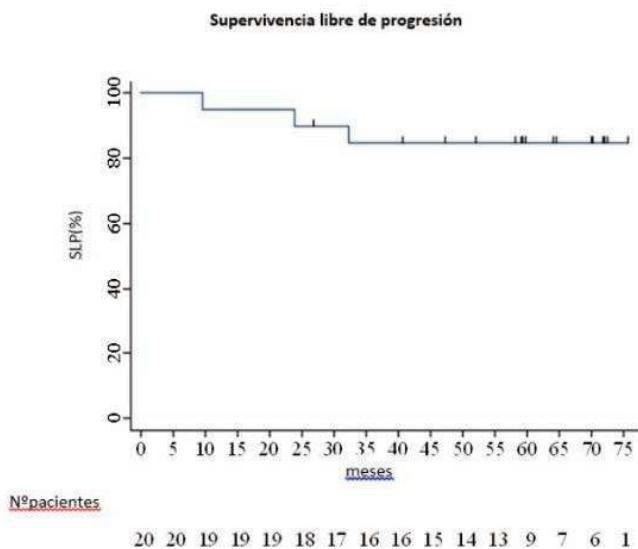


Figura 1.

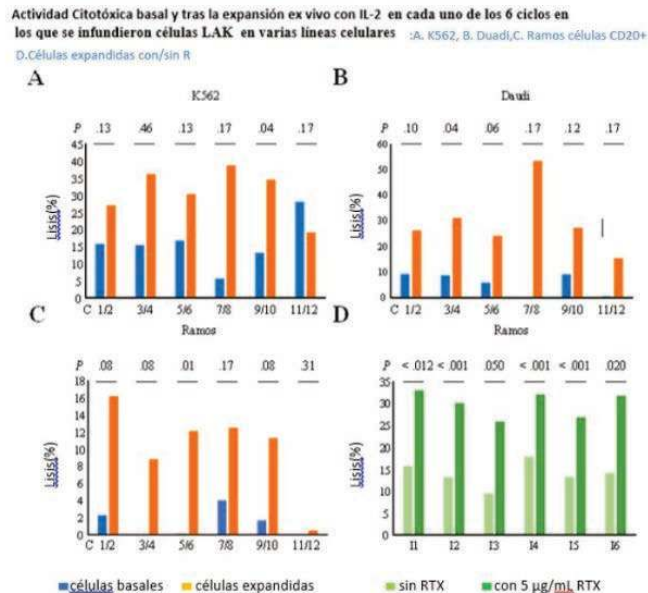


Figura 2.

SP-005

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA POR MIR-146A COMO NEXO ENTRE INMUNIDAD Y TROMBOSIS

Arroyo Rodríguez AB¹, Águila S¹, Fernández-Pérez MP¹, De los Reyes-García AM², García-Barberá N¹, García-Hernández R¹, Rivera J³, Hernández-Antolín R², Vicente V³, González Conejero R¹, Martínez C¹
¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arixaca, Murcia; ²Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arixaca, Murcia.; ³Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arixaca, Murcia. CIBER Enfermedades raras (CIBERER)

Introducción: Las plaquetas, más allá de su papel crítico en la hemostasia primaria, se consideran elementos inmunomoduladores cruciales al vincular procesos inflamatorios y trombóticos. NF-kB es un mediador central de inflamación involucrado en los mecanismos moleculares que conectan inflamación y trombosis. Las vías de señalización de NF-kB participan en la activación plaquetaria inducida por receptores clásicos, como PAR4 y en otros circuitos de retroalimentación secundaria. MiR-146a, que se expresa principalmente en células hematopoyéticas, actúa como un importante freno de reacciones inflamatorias e inmunológicas, bloqueando la vía NF-kB. Nuestro grupo ha identificado previamente que miR-146a se asocia con enfermedad de trombo-inflamatoria (sepsis y aterosclerosis) regulando la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET).

Objetivo: Evaluar el papel de miR-146a en la funcionalidad plaquetaria y su implicación en trombosis.

Material Y Métodos: El estudio se realizó en ratones silvestres (WT) y miR-146a^{-/-} (KO) en los que se evaluó: 1) Sangrado de cola (n=12/grupo); 2) Unión de fibrinógeno (Fg) y expresión de selectina P (SelP) mediante citometría de flujo en sangre total diluida, obtenida del seno retroorbital, que se activó con distintas dosis de agonistas plaquetarios (PAR4, CRP, ADP+U46619 y PMA) (n=7/grupo); 3) Inducción de tromboembolismo pulmonar (TEP) por inyección retroorbital (60µg/kg epinefrina + 0,4mg/kg colágeno) y monitorización del tiempo hasta la muerte (<30min) (n= 27 WT y 30 KO). La obstrucción del pulmón se evaluó inyectando 500µl de azul de Evans 1% en el ventrículo derecho. 4) Inducción de trombosis arterial (TA) con FeCl₃ y monitorización del tiempo de oclusión del flujo sanguíneo carotideo (n= 17 WT y 24 KO). Se cuantificó la formación de NET (DNA e histona 3 citrulinada (H3cit)) en los trombos arteriales por inmunofluorescencia (IF) (n=10/grupo).

Resultados: Los ratones KO presentaron un tiempo y volumen de san-

grado significativamente inferior que los WT ($p=0,02$). La unión de Fg y la secreción de Selp en plaquetas KO activadas con distintas dosis de PAR4 y PMA fueron significativamente mayores que en WT ($p<0,05$). No se encontraron diferencias en esas respuestas tras activar con CRP o ADP+U46619. Los ratones KO sucumbieron antes que los WT tras la inducción de TEP ($p=0,04$). La obstrucción de la circulación pulmonar, evaluada mediante la exclusión de azul de Evans, fue significativamente mayor en ratones KO ($p=0,01$). Finalmente, en el modelo de trombosis con FeCl₃, el tiempo de oclusión del flujo carotideo fue inferior en ratones KO vs WT ($p<0,05$). Además, los trombos extraídos de ratones KO presentaron significativamente más células DNA-H3cit positivas que los WT ($p<0,01$).

Conclusiones: Nuestros resultados *in vitro* e *in vivo* sugieren una hiperreactividad plaquetaria en ratones deficientes en miR-146a. Esta alteración condiciona un fenotipo pro-trombótico reflejado en los modelos de TEP y TA en estos ratones. La reactividad plaquetaria incrementada en los ratones KO podría contribuir a una mayor formación de NET, apoyando la participación de miR-146a en inmunotrombosis. Desentrañar los mecanismos de acción de miR-146a, podría ayudar al mejor manejo de eventos trombóticos en distintos escenarios clínicos.

Financiación: PI17/0051, PFIS18/0045, CD18/00044 (ISCIII y FEDER), 19873/GERM/15 (Fundación Séneca), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), Premio Lopez-Borrasca (SETH).

SP-006

ESTUDIO DE LA RELEVANCIA CLÍNICA Y DEL PERFIL GENÓMICO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES CON RIESGO ESTÁNDAR Y CON ALTO RIESGO CITOGÉNICO

Goicoechea I¹, Puig N², Cedena MT³, Cordon L⁴, Vidriales MB⁵, Burgos L¹, Flores-Montero J⁶, Gutierrez NC, Calasanz MJ¹, Martín-Ramos ML³, Lara-Astiaso D¹, Botta C⁷, García-Sanz R⁸, Martínez-Lopez J³, Oriol A⁹, Ríos R¹⁰, Martín J¹¹, Martínez R¹², Orfao A⁶, Rosiñol L¹³, Mateos MV⁸, Lahuerta JJ¹⁴, Bladé J¹⁵, San-Miguel JF¹⁶, Paiva B¹

¹Centro de Investigación Médica Aplicada; ²Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; ³Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁴Hospital Universitario La Fe; ⁵Hospital Universitario Salamanca; ⁶Cancer Research Center (IBMCC, USAL-CSIC); ⁷Università Magna Graecia di Catanzaro; ⁸University Hospital of Salamanca; ⁹Hospital Germans Trias i Pujol; ¹⁰Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; ¹¹Hospital Universitario Virgen del Rocío; ¹²Hospital Clínico San Carlos; ¹³Hospital Clínic; ¹⁴Department of Hematology, Hospital Universitario 12 de Octubre; ¹⁵Servei d'Hematologia, Hospital Clínic de Barcelona; ¹⁶Clínica Universidad de Navarra

Introducción: Hoy en día continúa siendo limitado el conocimiento del impacto de la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con citogenética de alto riesgo (HR) y riesgo estándar (SR) tratados con terapias modernas y monitorizados mediante técnicas de última

generación. Tampoco tenemos datos de los mecanismos de resistencia *in vivo* en pacientes de HR y SR. Por lo tanto, estudiar el perfil de las células de EMR podría ayudarnos a encontrar cuales son los mecanismos de resistencia en los pacientes de SR y HR.

Métodos: Este estudio se realizó en un total de 390 pacientes provenientes del ensayo clínico PETHEMA/GEM2012 (6 ciclos de inducción con VRD seguidos de trasplante autólogo y 2 ciclos de consolidación con VRD) en los que se analizó la EMR por citometría de nueva generación (NGF). En 40 pacientes [26 con SR y 14 con citogenética HR ej., t(4;14), t(14;16) y/o del(17p)], se sortearon por FACS las células plasmáticas patológicas al diagnóstico y tras la inducción con VRD. Se analizó el transcriptoma de las células sorteadas mediante MARSeq y, además, en 14 de esos pacientes (7 con SR y 7 con HR) se analizó su exoma mediante CHROMIUM Exome Solution.

Resultados: Los ratios de EMR fueron superiores ($p<0,01$) en los pacientes con del(17p) (29/38, 76%) en comparación con los pacientes con t(4;14) (24/42, 57%) y pacientes con SR (148/300, 49%). También observamos niveles superiores de EMR ($p<0,01$) en pacientes con del(17p) (0,02%) en comparación con pacientes SR (0,004%) y con t(4;14) (0,004%). A pesar de ello, los pacientes con del(17p) y EMR negativa presentaron una supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años similar a la de pacientes con t(4;14) e incluso a la de pacientes SR. Por el contrario, en pacientes con EMR positiva, la SLP decreció progresivamente desde pacientes SR a pacientes con t(4;14) y pacientes con del(17p) (59%, 46% y 24% respectivamente), siendo las diferencias significativas entre el primer y último grupo ($p<0,001$). Posteriormente, estudiamos el perfil transcripcional de las células de EMR tras la inducción con VRD y se comparó con muestras pareadas al diagnóstico ($n=40$). Identificamos 763 genes significativamente alterados ($P_{adj}<0,05$) entre los que se encontraban genes relacionados con el proteasoma. Al estudiar las vías responsables de la resistencia de la EMR en pacientes con citogenética HR mediante GSEA, encontramos la vía de ROS significativamente alterada ($FDR<0,01$). Estudios *in vitro* confirmaron éste hallazgo, encontrando niveles basales de ROS significativamente inferiores en células resistentes a bortezomib en comparación con células parentales. Por último, se estudió el perfil genómico de las células de EMR ($n=14$) y el de sus correspondientes diagnósticos. En general se encontraron perfiles similares, siendo los pacientes con SR los que mostraron mayores diferencias entre las muestras al diagnóstico y la EMR, resultados que fueron corroborados por NGF.

Conclusiones: Este es uno de los mayores estudios que integran citogenética y EMR. Nuestros resultados indican que la adquisición de la EMR negativa contrarresta el mal pronóstico de la citogenética, mientras que la EMR positiva reduce la SLP, sobre todo en los pacientes con del(17p). Los estudios genómicos demostraron más cambios en la EMR de pacientes con SR, tanto a nivel transcripcional como genético, mientras que en pacientes con HR la citogenética per sé, junto con la vía de ROS parecen tener un papel en la resistencia frente a VRD.

ORAL PRESENTATION

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES I

CO-001

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA RESPUESTA COMPLETA ESTRICTA EN MIELOMA MÚLTIPLE. ACTUALIZACIÓN DE LOS DATOS BASADOS EN EL ESTUDIO FASE 3 PETHEMA/GEM2012MENOS65

Jiménez Ubieta A¹, Martínez López J², Bruno P³, Rosiñol L⁴, Gonzalez Medina J⁵, Puig N⁶, Cedená MT¹, Calasanz MJ³, Ramos ML¹, Alonso R¹, Oriol A⁷, Blanchard MJ⁸, Rios R⁹, Martín J¹⁰, Martínez R¹¹, Sarra J¹², Hernández MT¹³, De la Rubia J¹⁴, Krnisk I¹⁵, Moraleda JM¹⁶, Palomera L¹⁷, Mateos MV⁶, Bladé J⁴, San Miguel J³, Lahuerta J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Hospital Universitario 12 de Octubre; ³Clínica Universitaria de Navarra; ⁴Hospital Clínic de Barcelona; ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁶Hospital Universitario de Salamanca; ⁷Hospital Germans i Trias; ⁸Hospital Ramón y Cajal; ⁹Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; ¹⁰Hospital Universitario Virgen del Rocío; ¹¹Hospital Clínico San Carlos; ¹²Instituto Catalán de Oncología; ¹³Hospital Universitario de Canarias; ¹⁴Hospital Doctor Peset; ¹⁵Hospital Puerta de Hierro; ¹⁶Hospital Virgen de la Arrixaca; ¹⁷Hospital Clínico de Zaragoza

Introducción: Para establecer diferencias pronósticas entre los pacientes con MM que alcanzan RC, el IMWG introdujo un criterio de respuesta más estricto (RC estricta) añadiendo al criterio de RC, la existencia de cadenas ligeras en suero (CLLs) normales y la ausencia de CP clonales en MO por IHQ. En el año 2011 la CMF de baja sensibilidad se incluyó como técnica alternativa a la IHQ para establecer RC estricta (RCs). Sin embargo, el valor pronóstico de la ratio kappa/lambda no está claro (Blood 2015. 126:858-62).

Métodos: Se incluyeron 458 pacientes ≤ 65 años del ensayo clínico GEM2012MENOS65 (NCT01916252). Ocho discontinuaron pronto y no fueron evaluables. Las CLLs fueron clasificadas como normal (0.26-1.65) o anormal (<0.26 si el paciente era ≤ 65 años; >1.65 si el paciente era > 65 años) (FREELITE assay). La EMR fue evaluada mediante citometría de flujo (CMF). El límite de detección fue de 3×10^{-6} . Todas las RC con CLLs normales y ausencia de CP por CMF con una sensibilidad de 10-2 fueron considerados en RCs. La mediana de seguimiento fue 47.5 meses.

ni en términos de SLP (SLP 2 años 89% vs 87%; $P=.7$) (Figura 1a) ni de SG (SG 2 años 94% vs 94%; $P=.9$). Los pacientes con CLLs anormales ($n=67$) vs normales ($n=125$) presentaron un SLP (SLP 2 años 88% vs 87%; $P=.9$) (Figura 1b) y SG (SG 2 años 96% vs 94%; $P=.8$) similar. Sin embargo, los pocos pacientes ($n=3$) en los que la clonalidad en MO fue detectado mediante el método adaptado de CMF de baja sensibilidad tuvieron una peor SLP (SLP 2 años 89% vs 67%; $P=.03$) (Figura 1c) y SG (SG 2 años 95% vs 67%; $P=.8$) que los pacientes en los que la clonalidad fue indetectable o detectable a niveles de mayor sensibilidad. La positividad de la EMR ($>10^{-4}$) fue detectable en 39 de 193 pacientes (20%), quienes; en comparación con los pacientes con EMR negativa tuvieron una peor SLP (SLP 2 años 91% vs 80%; $P=.01$) (Figura 1b) y SG (SG 2 años 96% vs 87%; $P=.01$). Como validación, reproducimos el análisis del trasplante como end-point. De 395 pacientes evaluables, 238 (60%) alcanzaron \geq CR. De nuevo, los pacientes en RCs no obtuvieron diferencias favorables respecto a los CR ni en SLP ($P=.3$) ni en SG ($P=.6$). Los pacientes con CLLs anormales ($n=51$) vs normales ($n=173$) mostraron similar SLP ($P=.9$) y SG ($P=.6$). Los pacientes con MRD+ ($>10^{-4}$), tuvieron inferior SLP ($P=.003$) pero similar SG ($P=.2$) que los EMR-.

Conclusión: Estos resultados confirman nuestro estudio previo basado en los ensayos clínicos GEM05menos65/ GEM10mas65. Para los pacientes con MM en RC, el criterio de RC estricta no predice un pronóstico diferente. Si este criterio esencial en la definición de RCs no tiene connotaciones pronósticas, no está justificado mantener una categoría de respuesta cuyo real significado depende de la combinación del criterio tradicional de RC con una EMR negativa basada en IHQ o CMF de baja resolución.

CO-002

MODELOS DE COMPETICIÓN CLONAL PARA COMPRENDER LA PROGRESIÓN Y LA RESISTENCIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Haertle L¹, Martín L², Munawar U¹, Cuenca I², Vogt C¹, Da-Via M¹, Garitano Trojaola A¹, Rasche L³, Gallardo M², Stühmer T¹, Martínez López J², Kortüm M¹, Barrio S⁴

¹Departamento de Medicina Interna II, Hospital Universitario de Würzburg, Alemania; ²Departamento de Hematología, Hospital 12 de Octubre; ³Departamento de Medicina Interna II, Hospital Universitario de Würzburg, Alemania; ⁴Departamento de Medicina Interna II, Hospital Universitario de Würzburg, Alemania, Departamento de Hematología, Hospital 12 de Octubre

La progresión y la recaída en Mieloma Múltiple (MM) esta inducida por cambios en la composición clonal. Con el objetivo de comprender mejor los mecanismos subyacentes a estas dinámicas, hemos desarrollado modelos de competición clonal basados en el co-cultivo de células de MM isogénicas marcadas por fluorescencia, con o sin la alteración a estudio. Para entender el efecto de las lesiones TP53 mono- y bi-alélicas utilizamos la línea celular TP53 de tipo salvaje (WT) AMO1. Tras modificación con CRISPR/CAS9, seleccionamos subclones con delección mono- o bi-alélica de TP53. Para la caracterización de alteraciones en RAS, seleccionamos células OPM2, una de las pocas líneas con la vía RAS intacta. Sobre ellas, generamos las sublíneas KRAS WT, G12A y A146T mediante transfección estable con vectores Sleeping Beauty. Para estudiar mutaciones relacionadas con resistencia a IMiDs y PiIs, introdujimos en las líneas sensibles a estos fármacos AMO1 y L363, mutaciones en los genes diana IKZF1 (WT, A152T, Q170D o R439H), CUL4B (KO), y PSMB5 (WT o A20T). Todas las sublíneas WT y mutantes fueron también transformadas de forma estable con E-GFP o LSS mKate-RFP para su análisis mediante citometría de flujo.

Tras caracterizar a nivel molecular los diferentes mutantes, procedimos a combinar las diferentes células marcadas en presencia de diferentes fármacos. Primero comprobamos como las lesiones en TP53, tanto mono- como bi- alélicas, inducen una ventaja de crecimiento a las células afectadas. Sin embargo, la combinación de células mono-alélicas con bi-alélicas favorecía a estas últimas. Este efecto de "Fitness proliferativo", independiente del tratamiento fue confirmado en los mutantes KRAS (G12A o A146T vs WT). A continuación caracterizamos los efectos de mutaciones de resistencia y la exposición a fármacos. Tanto los mutantes IKZF1 A152T como CUL4B KO fueron seleccionados frente a las células WT en presencia de Lenalidomida. El mismo efecto se observó para el mutante PSMB5 A20T expuesto a Bortezomib. Esta selección ("Fitness de supervivencia") no ocurría sin la presencia

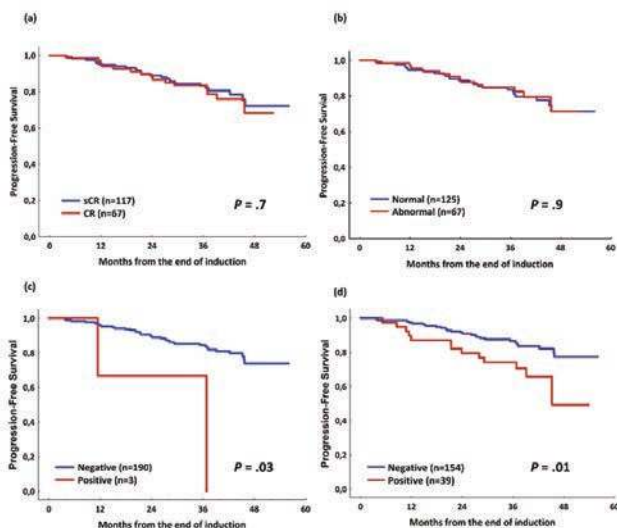


Figura 1.

Resultados: Tras la inducción, 425 pacientes fueron evaluables; 201 (47%) alcanzaron \geq CR. Las CLLs y la EMR fue evaluable en 192 y 193 pacientes, respectivamente. En los pacientes en RC evaluables para el criterio de RCs ($n=184$), la ratio de RCs fue 64% ($n=117$). En el análisis landmark desde el final de la inducción, la RCs no obtuvo diferencias

del fármaco. Además, tanto los mutantes *CUL4B* KO como *PSMB5* A20T eran superados por las células WT cuando la droga era eliminada del co-cultivo, sugiriendo que estas lesiones solo inducen ventaja en presencia de fármaco. Esto podría explicar por qué tales alteraciones no se detectan con más frecuencia en recaída. Las mutaciones de *IKZF1* fuera del área de unión de IMiDs/CRBN (Q170D y R439H) no proporcionaron ninguna ventaja a las células. Mediante estos estudios hemos definido tres vías de selección clonal; Fitness de supervivencia negativa, inducida por la exposición al fármaco pero con un impacto negativo si este es eliminado (*CUL4B* y *PSMB5*). Fitness de supervivencia neutra (*IKZF1*), y Fitness de proliferación, independiente de la exposición al tratamiento (lesiones mono y bi-alélicas *TP53* y *KRAS*). Estos resultados muestran que las dinámicas clonales pueden caracterizarse y cuantificarse, y que la detección temprana de las lesiones que las rigen pueden ser una gran ventaja a la hora de definir de forma individualizada el pronóstico y las mejores opciones terapéuticas de los pacientes con MM.

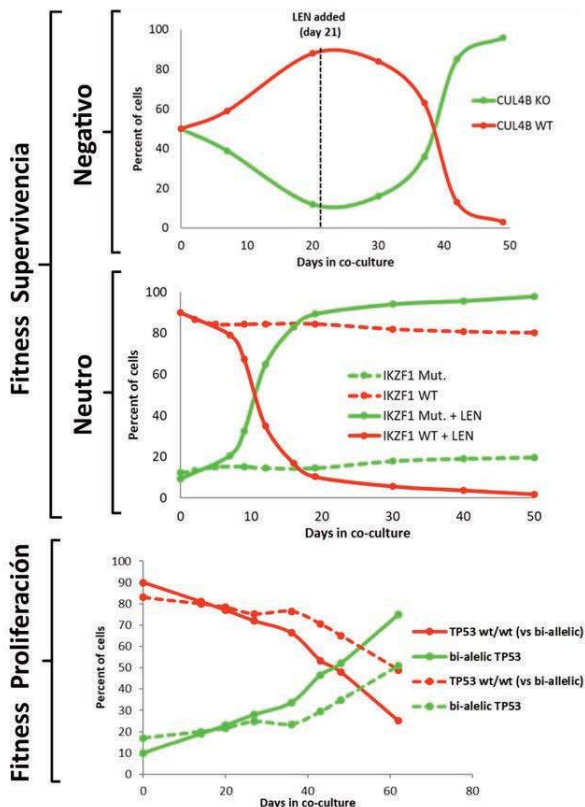


Figura: Ejemplos de ensayos de competición clonal para cada unas de las dinámicas descritas. Fitness de supervivencia negativo: El mutante con *CUL4B* KO disminuye respecto a las células con *CUL4B* WT hasta que Lenalidomida (LEN) es añadida al cultivo. En Supervivencia neutra, Los mutantes *IKZF1* se mantienen estables sin la droga. En fines de Proliferación, los mutantes *TP53* mono- y bi- alélicos se seleccionan sin exposición a ningún fármaco.

Figura 1.

CO-003

ANÁLISIS DE UNA SERIE DE PACIENTES CON MM CON t(11;14)

Sobejano Fuertes E¹, González V¹, Higuero V¹, García-Sanz R¹, Presa D¹, Azibeiro R¹, Fonseca M¹, Rey B¹, Puig N¹, Gutierrez N¹, Leoz P¹, Labrador J², Aguilera C³, Escalante F⁴, Alonso José M⁵, López R⁶, García Mateo A⁷, García de Coca A⁸, Hernández R⁹, Báez A¹⁰, Dávila J¹⁰, Redondo E¹¹, Mateos MV¹²

¹Hospital Universitario Salamanca; ²H.Burgos; ³H.Bierzo; ⁴H.León; ⁵H.Carrion,Palencia; ⁶H.Plasencia; ⁷H.Segovia; ⁸H.Clínico Valladolid; ⁹H.Zamora; ¹⁰H. Nuestra Señora de Sonsoles.Ávila; ¹¹Fundación Hematología Castilla y León; ¹²Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: La t(11;14) por FISH se encuentra en el 15 – 20% de los pacientes con mieloma. Aunque clásicamente fue considerada una translocación de riesgo estándar o incluso de buen pronóstico, estudios recientes realizados en la era de nuevos fármacos, muestran resultados contradictorios y no está bien establecido si tienen que considerarse de riesgo intermedio o estándar.

Métodos: Hemos analizado 394 pacientes diagnosticados de MM sintomático en el Hospital Clínico de Salamanca entre 1988 y 2018 de acuerdo con los criterios vigentes en cada momento. La FISH se realizó en células seleccionadas de acuerdo a la normativa internacional. Los objetivos del estudio fueron: i) evaluar la significación pronóstica del MM con t(11/14), ii) evaluar el papel del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en los resultados obtenidos en términos de supervivencia.

Resultados: Las características basales de los 394 pacientes fueron : una mediana de edad de 71 años (rango:30-91). 145 fueron menores de 65 años. 215 (56,1%) fueron MM IgG, ;104 (27,1%) IgA; 47 (12,2%) Bence Jones; 13 (3,1%) no secretores, y 2 casos de MM IgM e IgD . En 114 pacientes (28,9%) se realizó un TAPH. Recibieron nuevos fármacos en 1ª línea 219 (55,6%), frente a 175 (44,4%) que no. 122 (34,5%) alcanzaron respuesta completa (RC) tras primera línea, y 272 (76,8%) al menos una respuesta parcial. 59 pacientes de los 288 en que se realizó la t(11:14) fueron positivos (15%). En 5 pacientes, se asoció la presencia de otras alteraciones de alto riesgo (t(14:16), t(4:14) o del17p (p53)). Las características basales de los pacientes con y sin t(11:14), incluyendo los tratamientos recibidos no mostraron diferencias significativas. La mediana de SLP para el grupo de pacientes con citogenética de riesgo estándar (excluyendo la t(11;14) fue de 38,2 meses, similar a la observada en los pacientes con la t(11:14), 36.88 meses. El grupo de paciente con citogenética de alto riesgo presentó una SLP significativamente más corta, 18,31 meses p= 0,028 , HR 1,284 (IC 95%: 1,042-1,582)). Gráfica 1. La mediana de SLP de los pacientes con t(11;14) que habían sido sometidos a trasplante autólogo fue significativamente superior en comparación con aquellos que no lo habían recibido, 99,12 vs 26,46 meses, p= 0,001 HR 0,212 (IC95%: 0,080-0,567). Gráfica 2. Observamos que la mediana de SLP de los pacientes que habían recibido nuevos agentes en primera línea era más baja que los que no lo habían recibido (19,98 vs 39,5) aunque sin significación estadística, P 0,296. La SG de los pacientes que recibieron TAPH y tenían t(11;14) fue significativamente más larga que la de aquéllos que teniendo la t(11,14) no recibieron TASPE, 120 frente a 29,2 meses P 0,002 HR:0,229 (IC95%:0,086-0,615). En cuanto a la mediana de SG en los pacientes que recibieron nuevos fármacos en 1ª línea fue inferior con respecto a los que no los recibieron, 55,2 vs 62,1 meses sin significación estadística P 0,484.

Conclusión: En el análisis comparativo el pronóstico de los MM 11/14 se asemejan a los de riesgo estándar. El MM t(11:14) obtiene un beneficio muy representativo del TASPE, tal vez mayor que otros subgrupos.

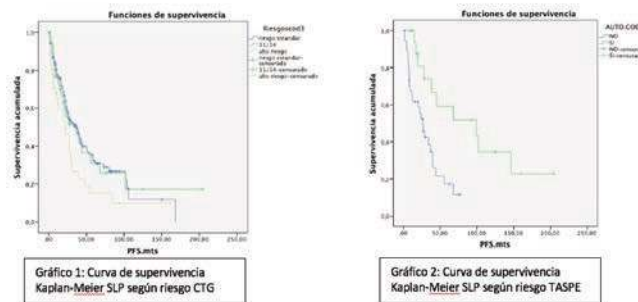


Figura 1.

CO-004

SECUENCIACIÓN MASIVA DE LAS SECUENCIAS CODIFICANTES Y NO CODIFICANTES DE TP53 EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE.

De Ramón C¹, García-Álvarez M¹, Alcoceba M¹, Misiewicz-Krzeminska I¹, Rojas E¹, Corchete Luis¹, Isidro I¹, Prieto T¹, Gutiérrez V¹, Martínez-López J², García-Sanz R¹, Oriol A³, González M¹, Bladé J⁴, Lahuerta Juan J², San Miguel J⁵, Mateos MV¹, Gutiérrez NC¹

¹Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, España.; ²Hospital Universitario 12 de Octubre, CIBERONC, Madrid, España.; ³Hospital Germans i Trias, Barcelona, España.; ⁴Hospital Clínic, Barcelona, España.; ⁵Clínica Universidad de Navarra-CIMA, Pamplona, España

Introducción: Los métodos de secuenciación de nueva generación (NGS) han confirmado la baja incidencia de mutaciones en la región codificante de TP53 en el mieloma múltiple (MM) en el momento del diagnóstico, que se sitúa en torno al 3-8%. Sin embargo, existen datos recientes en la literatura que indican que la presencia de variantes somáticas en regiones no codificantes (UTR e intrones) podrían influir significativamente en la expresión génica. En este contexto, nos planteamos identificar variantes en la secuencia completa de TP53, incluyendo los exones, intrones y las regiones UTR, mediante técnicas de NGS, y analizar si su presencia se asociaba con el pronóstico de los pacientes.

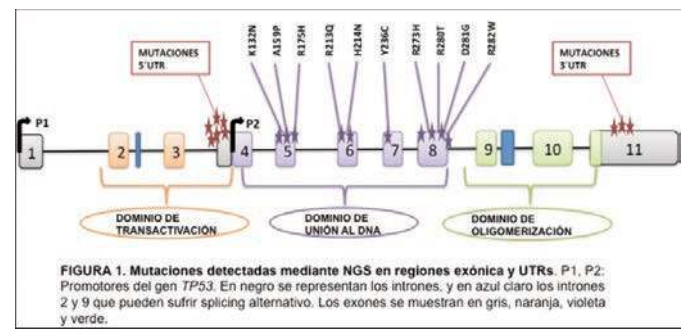


Figura 1.

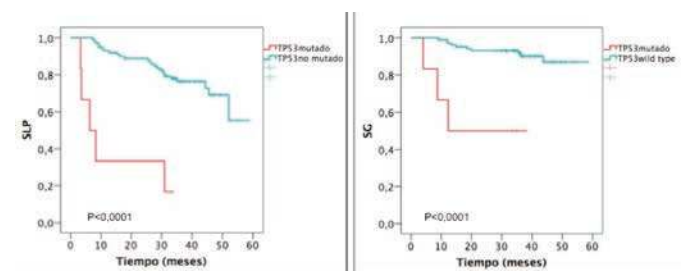


Figura 2.

Material Y Métodos: Se incluyeron en el estudio 120 pacientes diagnosticados de MM que recibieron tratamiento según el ensayo GEM2012MENOS65 (inducción con VRD, trasplante autólogo y consolidación con VRD). El DNA en todos los casos se extrajo a partir de células plasmáticas purificadas CD138+ de aspirados medulares. Se estudió el gen TP53 mediante un panel NGS de diseño propio basado en tecnología de captura (NimbleGen SeqCap Target Enrichment, Roche), que incluye sondas que mapean tanto sus regiones codificantes como las intrónicas y UTR. La secuenciación se llevó a cabo en un NextSeq (Illumina) y se utilizó la plataforma BaseSpace Variant Interpreter de Illumina para la anotación y filtrado de variantes, considerando aquellas con un número de lecturas superior a 100x y frecuencia de la variante alélica (VAF) mínima del 5%.

Resultados: En el análisis centrado en las regiones codificantes de TP53

(profundidad de cobertura media de 1724x, intervalo 1019-2877), se identificaron un total de 10 mutaciones en 9 pacientes (8,3%). Se localizaron en su mayoría en el exón 8, seguidas de los exones 5, 6 y 7. Todas eran mutaciones tipo “missense” descritas en las bases de datos IARC y COSMIC. El 57% de los pacientes con mutación de TP53 tenían del(17p) frente al 2,9% de los no mutados ($p < 0,0001$). La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) fueron significativamente menores en los pacientes con mutación de TP53, independientemente de la VAF. En el estudio de las regiones reguladoras (UTR) se detectaron un total de 44 variantes: 11 localizadas en la región 3 UTR en 11 pacientes, y 30 en la región 5 UTR en 18 pacientes. Estas variantes no tuvieron una repercusión en la supervivencia. En el análisis de las regiones intrónicas, se observó que el intrón 1 contenía el mayor número de variantes: 61% de los pacientes presentaban al menos una variante en este intrón. En el resto de intrones se encontraron un total de 135 variantes en 105 pacientes.

Conclusión: Las mutaciones en regiones exónicas de TP53 se asociaron significativamente a del(17p). La SLP y SG de los pacientes con estas mutaciones fueron significativamente más cortas independientemente de la VAF. Las variantes en intrones del gen TP53 son frecuentes en los pacientes con MM.

Proyecto financiado por Instituto de Salud Carlos III/ fondos FEDER (PI16/01074).

CDR financiada por la Fundación AECC. MGA y IMK financiadas por la FEHH.

CO-005

SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) REFRACTARIOS A INHIBIDORES DEL PROTEASOMA, INMUNOMODULADORES Y ANTI-CD38

Gener Ricós G¹, Abril Sabater L¹, Ibarra Fernández G¹, Franch Sarto M¹, Santos Gómez M¹, Cañamero Giró E¹, Comes Escoda M¹, Espasa Pérez A¹, De La Fuente Montes C¹, Huguet Mas M¹, Quintela Vílchez D¹, Ribera-Santassusana JM¹, Oriol Rocafiguera A¹

¹Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Introducción y Objetivos: Las combinaciones de inhibidores de proteasoma (IP), inmunomoduladores (IMiDs) y anticuerpos anti-CD38 (anti-CD38), además de alquilantes y glucocorticoides, han prolongado enormemente la supervivencia de los pacientes con MM. Aún así, la mayor parte de pacientes recaen y acaban desarrollando refractariedad a estos fármacos. Las opciones de tratamiento en esta situación son muy limitadas. El objetivo de este estudio fue evaluar la supervivencia de los pacientes con MM refractarios a las tres familias de fármacos principales, así como describir factores pronósticos de un desarrollo precoz de resistencia.

Métodos: A partir de un registro prospectivo de todos los pacientes tratados en un centro desde el diagnóstico, se seleccionaron aquellos con criterios de refractariedad a IP, IMiDs y anti-CD38, según el International Myeloma Working Group (IMWG). Se analizó el tiempo hasta la triple refractariedad (3R) y la supervivencia global (SG) desde el momento de la 3R.

Resultados: Se incluyeron 437 pacientes entre 2008-2018. Edad mediana al diagnóstico de 65 años (extremos 28-92), 53% varones. Citogenética de alto riesgo 14,7% (60/407) e índice pronóstico IPSS-R 1, 2 y 3 (disponible en 309 casos) de 24,3%, 65% y 10,7%, respectivamente. El 44% recibieron una primera línea que incluyó altas dosis de melfalán (Mel200). En el momento del análisis 335 pacientes (77%) habían recibido alquilantes, 77% bortezomib, 20% carfilzomib, 25% talidomida, 61% lenalidomida, 14% pomalidomida y 19% anti-CD38. 111 (25%) cumplían criterios de refractariedad a IP, 29% a IMiDs y 10% a anti-CD38. Un 6% (26 pacientes) cumplieron criterios de 3R. La mediana de SG de la serie fue de 6 años (IC95% 5,12-6,77), de 8 años (IC95% 7,28-10,33) para los pacientes que recibieron Mel200 y de 4 años (IC95% 3,29-4,92) para los que no lo recibieron, $p < 0,0001$ (Figura 1). La mediana de tiempo hasta 3R fue de 6,03 años (0,36-10,83) y la mediana de supervivencia de dichos pacientes de 7,4 meses (Figura 2). La citogenética de alto riesgo (HR 3,16; IC95% 1,28- 7,81; $p = 0,013$) y el ISS-R 3 (HR 2,89; IC95% 1,34-6,27; $p = 0,007$) se asociaron a un tiempo inferior desde el diagnóstico a la 3R en el análisis multivariante (Figura 3).

Conclusiones: En una cohorte unicéntrica, la citogenética de alto riesgo

y el ISS-R se asociaron a un tiempo inferior hasta el desarrollo de triple refractariedad. La supervivencia de los pacientes resistentes a IP, IMiD y anti-CD38 fue mala.

Subvencionado en parte con las ayudas SGR 288 (GRC) y Fundación "La Caixa".

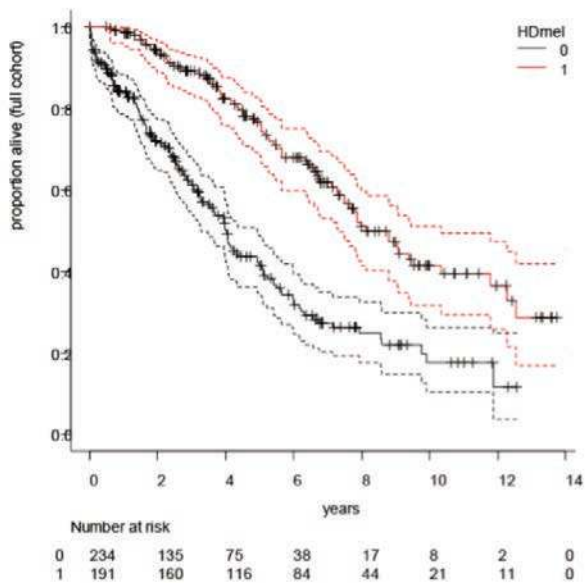


Figura 1.

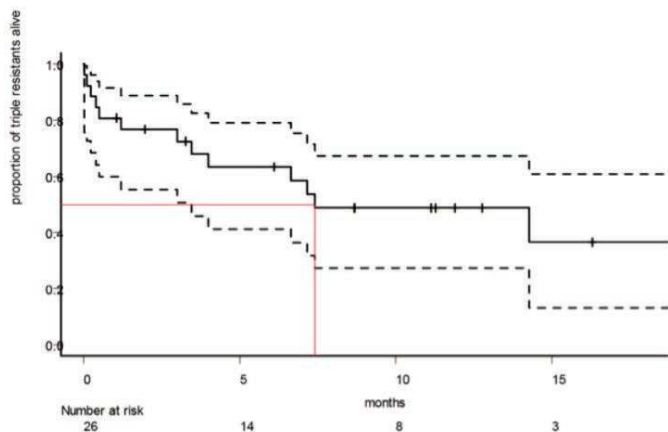


Figura 2.

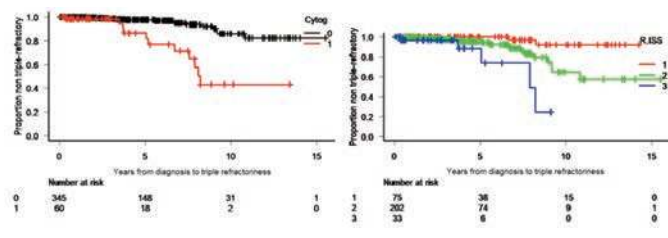


Figura 3.

CO-006

EL AUMENTO DE ACTIVIDAD MITOCONDRIAL COMO MECANISMO DE PROGRESIÓN Y RESISTENCIA MIELOMA MÚLTIPLE, UNA NUEVA OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA

Ortiz-Ruiz A¹, Ruiz-Heredia Y², Aguilar-Garrido P¹, Morales M^a L², Valeri A², Bárcenas C², García-Martín RM², Garrido V², Martínez-López J², Linares M¹, Gallardo M¹

¹CNIO; ²Hospital 12 de Octubre

Introducción: Resultados previos (Ruiz-Heredia et al) han demostrado que en el origen y progresión del Mieloma Múltiple (MM) se produce un aumento de la carga mitocondrial, pudiendo jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad. Los objetivos de este trabajo fueron: 1. Estudiar el impacto genético, proteico y funcional de la mitocondria en la progresión y resistencia del MM. 2. Evaluar el potencial de explorar la actividad mitocondrial como diana funcional en la terapia del MM.

Métodos: Se estudió la expresión de genes involucrados en la función mitocondrial como *c-Myc*, *TFAM*, *EF-Tu*, *NRF1* y *HNRNPK* en pacientes con distintos estadios de MM (N=40; 9 MGUS, 10 SM, 14 MM al diagnóstico y 7 MM en recaída.) Además, se analizó por técnicas histoenzimática e inmunohistoquímica tanto la actividad como la expresión proteica mitocondrial de la citocromo c oxidasa (COX), proteína representativa de la carga mitocondrial (N=28 y N=11). Se testó el efecto de la tigeciclina, como inhibidor mitocondrial, sola o en combinación con bortezomib (bortezomib 2 nM, tigeciclina 100, 33, 11, 3,7 y 1,2 μM), en las líneas celulares de MM JLN3, L363 y NCI-H929. Se realizó WB de OXPHOS (anticuerpos de los complejos de la fosforilación oxidativa) además de estudios funcionales por histoenzimática y respiración celular por Seahorse. Finalmente, se llevó a cabo un experimento *in vivo* con 40 ratones NSG injertados IV con la línea celular JLN3-GFP (1x10⁶) y tratados con tigeciclina, bortezomib y su combinación.

Resultados: Se observó sobreexpresión génica de *TFAM* y *EF-Tu* y una tendencia en alza para *C-Myc* y *HNRNPK* en el grupo de MM en recaída en comparación con los demás grupos (p valor * < 0.05; Figura 1A). Además, había un aumento de la proteína mitocondrial COXII en los grupos de MM al diagnóstico y a la recaída en comparación con MGUS (p valor * 0.02; Figura 1B). Este resultado se correlaciona con el aumento de la actividad mitocondrial en el grupo de MM en recaída (p valor *** < 0.0001; Figura 1C). En conjunto todos estos resultados sugieren que la elevación de la actividad mitocondrial juega un papel en el mecanismo de resistencia al tratamiento y/o de progresión del MM y la consecuente recaída de los pacientes.

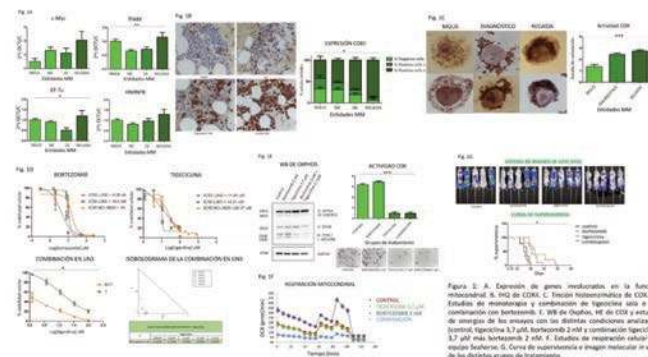


Figura 1.

Tigeciclina y la combinación con bortezomib mostraron efectos citotóxicos en las tres líneas celulares de MM (IC50 JLN3 11,91 μM; IC50 L363 10,21 μM y NCI-H929 26,37 μM, p valor * < 0.05) así como sinergismo (CI < 0.5) (Figura 1D). El WB, la histoenzimática y los ensayos de *seahorse* de respiración celular, mostraron que bortezomib producía el aumento de respiración y actividad mitocondrial, mientras que la tigeciclina y la combinación disminuían esta actividad (Figura 1E y 1F). Finalmente, los grupos de ratones tratados con la tigeciclina sola o en combinación con bortezomib mostraron una mayor supervivencia y una menor infiltración de la JLN3-GFP (p valor * < 0.05; Figura 1G).

Conclusiones: El aumento de la función mitocondrial juega un papel crítico en el desarrollo de progresión y resistencia en pacientes de MM.

Dicho incremento en las células plasmáticas se postula como un mecanismo de resistencia a bortezomib. Inhibir la actividad mitocondrial con fármacos como la tigeciclina permite revertir la resistencia a bortezomib.

Este estudio ha sido subvencionado con PI13/02387 y PI16/01530, y por 2014/0120 de la Fundación CRIS. M.L. es beneficiaria de una beca de la SEHH.

CO-007

ANÁLISIS DE LA COMPLEJIDAD Y HETEROGENEIDAD DEL TRANSCRIPTOMA DE LOS lncRNAs Y SU RELEVANCIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Carrasco-León A¹, Ezponda T¹, Meydan C², Valcarcel LV³, Ordóñez R¹, Kulis M⁴, Garate L¹, Miranda E¹, Segura V¹, Guruceaga E¹, Vilas-Zornoza A¹, Alignani D¹, Castro-Labrador L¹, Pascual M¹, Paiva B¹, San Miguel J⁵, Martín-Subero JI⁴, Melnick A², Prósper F⁵, Agirre X¹

¹CIMA Universidad de Navarra; ²Weill Cornell Medical College; ³Tecnun Universidad de Navarra; ⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer; ⁵Clínica Universidad de Navarra

Introducción: En los últimos años se ha estudiado la implicación de la desregulación de los RNAs largos no codificantes (lncRNAs) en el desarrollo de distintas neoplasias, y entre ellas, el mieloma múltiple (MM). En el MM se ha detectado la alteración de varios lncRNAs, mostrando un papel importante en esta enfermedad; sin embargo, no se ha realizado un estudio completo de estos genes. Por ello, realizamos un análisis completo del transcriptoma de los lncRNAs en el MM con el fin de determinar su implicación en el desarrollo de esta neoplasia.

Métodos: Mediante RNA-seq direccional analizamos el transcriptoma completo de células plasmáticas (CPs) de médula ósea de 38 MM y 3 donantes sanos; así como de distintas poblaciones de células B (Naïve, centro germinal, memoria y CPs de amígdala). A partir de esos resultados, estudiamos la heterogeneidad de la expresión de los lncRNAs, su dinamismo transcripcional y su regulación epigenómica (mediante ChIP-seq de las marcas de histonas H3K4me1, H3K4me3, H3K9me3, H3K36me3, H3K27me3 y H3K27Ac) a lo largo de la diferenciación B y

en el MM. Funcionalmente, nos centramos en el estudio de la implicación del *LINC-SMILO* analizando el efecto de su inhibición mediante shRNAs a nivel de proliferación y apoptosis, y su mecanismo mediante RNA-seq. Por otra parte, estudiamos el papel de la sobreexpresión de los lncRNAs como factor pronóstico.

Resultados: El análisis del transcriptoma nos ha permitido detectar 40.511 nuevos lncRNAs en las CPs del MM que junto a los lncRNAs previamente anotados, nos demuestra que el 82% del transcriptoma del MM se debe a la expresión de los lncRNAs. Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad que presenta la expresión de los lncRNAs en el MM, identificamos 10.351 lncRNAs sobreexpresados y 9.535 inhibidos en al menos el 50% de los MM. El análisis de estos lncRNAs nos mostró que 989 lncRNAs presentaban un dinamismo transcripcional en el que prácticamente su expresión era nula durante toda la diferenciación B, aumentando drásticamente en las CPs del MM. A su vez, observamos que la sobreexpresión de 31 de ellos se asociaba con una activación epigenómica *de novo*. Para determinar el papel funcional de los lncRNAs pertenecientes a dicho grupo, nos centramos en primer lugar en el *LINC-SMILO*, demostrando que su inhibición daba lugar a un descenso significativo de la proliferación celular y un aumento de la apoptosis, en parte debido a un mecanismo de activación de muerte inmunogénica y la ruta del interferón. Por otra parte, mediante el análisis de los datos de RNA-seq de 700 MMs incluidos en el proyecto *CoMMpass* concluimos que la sobreexpresión del lncRNA *PDLIM1P4* era un marcador de mal pronóstico, que junto con la amplificación 1q o la delección del 17p, nos permitía dividir a los pacientes de MM en 3 grupos de riesgo en función de la ausencia o presencia de 1 o 2 de estas alteraciones.

Conclusiones: En este estudio hemos definido por primera vez el transcriptoma completo de los lncRNAs del MM, mostrando el importante papel que juegan tanto como marcadores para el diagnóstico y pronóstico del MM, como en el proceso del desarrollo esta neoplasia. A su vez, estos resultados abren una puerta al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en los lncRNAs que mejoren el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con MM.

Fuentes de financiación: Instituto de Salud Carlos III. Ciberonc, Gobierno de Navarra y Fondo Social Europeo.

GAMMAPATIAS MONOCLONALES II

CO-008

INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LAS MOLECULAS MODULADORAS DE LA RESPUESTA INMUNE EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

Gonzalez Montes Y¹, Osca Gelis GA², Rodriguez Romanos R³, Llopis Puigmarti F⁴, Oriol Rocafiguera A⁵, Sureda Balari A⁶, Clapes Puig V⁷, Baca Cano C⁶, Escoda Teigell L⁸, Sarra Escarre J⁹, Cruz Garcia D¹⁰, Granada Font I¹¹, Gallardo Giralt D¹²

¹Departamento hematología hospital Josep Trueta Girona; ²Registro hospitalario hospital Josep Trueta Girona; ³Laboratorio Hematología IDIBGi Girona; ⁴Enfermería ICO hospital Josep Trueta Girona; ⁵Departamento hematología ICO hospital Germans Trias i Pujol Badalona; ⁶Departamento hematología ICO hospital Duran i Reynals Hospitalet LL; ⁷Departamento hematología ICO hospital Duran i Reynals Hospital LL; ⁸Departamento hematología ICO hospital Joan XXII Tarragona; ⁹Departamento hematología ICO hospital Joan XXIII Tarragona; ¹⁰Laboratorio Hematología ICO hospital Josep Trueta Girona; ¹¹Laboratorio citogenética ICO hospital Germans Trias i Pujol; ¹²Departamento hematología ICO hospital Josep Trueta Girona

Los linfocitos T específicos para antígenos asociados a tumores juegan un papel importante en la vigilancia inmunológica evitando el desarrollo y progresión de los tumores. Esta respuesta inmune adaptativa está estrechamente regulada por múltiples vías coestimuladoras e inhibitoras. Las moléculas más conocidas y relevantes son CTLA-4, BTLA, CD28, CD200 y PD-1. Un desequilibrio en el funcionamiento de estas vías daría lugar a una respuesta inmune atenuada mecanismo que frecuentemente usan los tumores para desarrollarse y progresar.

Objetivos: Analizar polimorfismos de los genes de CTLA-4, BTLA, CD28, CD200 y PD-1 en pacientes afectos de MM y evaluar la posible influencia de estos en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Material y Métodos: Se analizó mediante RT-PCR a partir de ADN total de sangre periférica o médula ósea los polimorfismos genéticos para CTLA-4 (rs231775), BTLA (rs9288953), CD28 (rs3116496), CD200 (rs1131199 y rs2272022), PD-1 1.1 (rs36084323) y PD-1 1.3 (rs11568821) en 273 pacientes con MM de nuevo diagnóstico o en recaída/progresión entre 1995 y 2018.

Resultados: La mediana de edad de nuestra cohorte fue 67.5 (39-89) años, con un 57% hombres. Debutaron como asintomáticos un 22% y 78% como sintomáticos. Los índices pronósticos fueron ISS1:37%, ISS2:29%, ISS3:25% y no disponible: 9%. Citogenética disponible en 160 casos: alto riesgo un 8.1% y estándar 91.1%. Un 76% recibió tratamiento basado en inhibidores del proteosoma y/o IMiDs, un 21% agentes alquilantes y un 3% daratumumab. Recibieron trasplante un 35% de los pacientes (94 autólogos/2 alogénicos). El análisis de SLP del gen CTLA-4 mostró para los genotipos agrupados AA+AG una mediana significativamente inferior al genotipo GG, 32 meses (IC 27.3-36,3) vs 94 meses (IC 31.8-156.2); p 0.012. La diferencia se mantuvo en el análisis multivariante (HR 3.14; p 0.026) junto con la edad, trasplante y ISS. El análisis de SG del gen CD200 (rs1131199) mostró para el genotipo GG una mediana de supervivencia significativamente inferior a los genotipos agrupados CC+CG, 68 meses (IC 48.5-86.7) vs 103.5 meses (IC 84.5-122.5); p 0.002. La diferencia se mantuvo en el análisis multivariante (HR 1.66; p 0.042) junto con el sexo, trasplante, riesgo citogenético y ISS.

Conclusiones: En nuestra cohorte la presencia de los genotipos agrupados AA+AG en el gen CTLA-4 se asocia a una peor SLP. Adicionalmente la presencia del genotipo GG en el gen CD200 (rs1131199) se asocia a una peor SG. Nuestro estudio identificaría un subgrupo de pacientes con alto riesgo de progresión y muerte.

CO-009

EXPLORANDO LA CELULA DE ORIGEN Y LOS PROGRAMAS TRANSCRIPCIONALES PATOLÓGICOS EN MIELOMA MÚLTIPLE (MM) Y AMILOIDOSIS DE CADENA LIGERA (AL) MEDIANTE LA DISECCIÓN DEL DESARROLLO DE LA CELULA PLASMÁTICA (CP) NORMAL

Alameda D¹, Puig N², Cedena MT³, Ocio EM², Lecumberri R⁴, Labrador J⁵, Gonzalez ME⁶, Palomera L⁷, Gironella M⁸, Cabañas V⁹, Casanova M¹⁰, Oriol A¹¹, Krsnik I¹², Perez-Montaña A¹³, Martinez-Lopez J¹⁴, Mateos MV¹⁵, Lahuerta JJ⁸, Prosper F¹⁶, San Miguel J¹⁷, Paiva B¹⁷

¹Clinica Universidad de Navarra; ²Hospital Universitario de Salamanca (HUSAL); ³Hospital 12 de Octubre; ⁴University Clinic of Navarra; ⁵Hospital Universitario de Burgos; ⁶Hospital de Cabueñes; ⁷Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; ⁸University Hospital Vall d'Hebron; ⁹Hospital de la Arrixaca; ¹⁰Hospital Costa del Sol Marbella; ¹¹Institut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras; ¹²Hospital Universitario Puerta de Hierro; ¹³Hospital Universitario Son Espases; ¹⁴Hospital Universitario 12 de Octubre; ¹⁵Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL); ¹⁶Centro de Investigación Médica Aplicada; ¹⁷Clinica Universidad de Navarra

MM y AL son las dos gammopatias monoclonales malignas más comunes. Los intentos para identificar las diferencias genéticas entre ambas han tenido poco éxito. Además, se desconoce si MM y AL emergen del mismo compartimento de CPs normales. Nos proponemos definir el atlas transcripcional del desarrollo de la CP normal en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO), y compararlo con el programa transcripcional de las CPs clonales de MM y AL. Se estudiaron 93 individuos, en 7 donantes sanos (DS), se aislaron CP de SP según su isotipo de cadena pesada (IgG, IgA and IgM). Adicionalmente, se obtuvieron 5 subpoblaciones de CP de MO basadas en la expresión de CD19, CD39, CD81 y CD56. Las CPs clonales de pacientes con MM (n=38) y AL (n=41) se separaron mediante FACS por fenotipo aberrante específico de paciente. Para estudiar poblaciones de CP con un reducido número de células aisladas, empleamos un método de RNAseq de alta sensibilidad (MARS-seq). Se realizaron todas las comparaciones pareadas posibles de expresión diferencial (Deseq2). Se generaron datos de expresión mediante single-cell RNAseq (scRNAseq, 10xGenomics) de un total de 35,910 PCs de 3 HA, 2 MM and 2 AL, que fueron analizados de manera integrada con el paquete Seurat en R. El análisis de componente principal de datos de RNAseq desveló dos clusters de CP normales: uno en SP y el otro en MO, mientras que el subgrupo de MO CD19+CD39+CD81+CD56- colocaliza con CPs de SP y CD39- de MO. Las células clonales de pacientes de MM y AL clusterizan juntas con cierta variabilidad transcripcional relacionada con la localización espacial de CPs normales. Se encontraron un total de 2174 genes desregulados entre los 10 grupos de CPs y un clustering semi-supervisado por k-means desveló 8 módulos transcripcionales distintos. La transición entre CPs de SP y MO se caracterizó por genes relacionados con proliferación, mientras que los subgrupos de CPs CD39+ y CD39- de MO difieren en la expresión de genes de proliferación, homing y metabolismo. Por tanto, las CPs CD19+CD39+CD81+CD56- de MO emergen como puente entre las nuevas CPs de SP con las CPs de larga vida en la MO (CD39-). Interesantemente, las CPs clonales de MM y AL comparten funciones en quiescencia con las CPs de larga vida de la MO. Sin embargo, AL mostró expresión de módulos transcripcionales de proliferación y homing similares a CPs de SP y CD39+ de MO. También se observó un pequeño cluster de genes de la biogénesis ribosómica con mayor expresión en MM que AL. El estudio de CPs de DS, MM y AL a nivel single-cell identificó 11 clusters de CPs con una distribución heterogénea de células de cada grupo. Más de la mitad de CPs clonales se asignaron a un cluster también predominante en CPs normales. Sin embargo, un cluster con transcriptómica similar a las nuevas CPs se hace minoritario en MM y AL, mientras que algunas células con fenotipo inmaduro aparece en MM pero no en AL. Este es el primer análisis integrado de la transcriptómica de subgrupos de CPs normales y clonales de MM y AL que incluye RNAseq y single-cell RNAseq. Definimos los módulos específicos y comunes a estas CPs, lo que supone una herramienta útil para entender el desarrollo de la CPs normal y el origen celular de ambas gammopatias monoclonales malignas.

CO-010

EL PERFIL TRANSCRIPTÓMICO DE LA CÉLULA TUMORAL CIRCULANTE (CTC) DEL MIELOMA MÚLTIPLE: UN NUEVO MODELO PARA COMPRENDER LA DISEMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Garcés JJ¹, Simicek M², Growkova K², Calasanz M-J¹, Rios R, Martínez-Lopez J⁴, Millacoy P⁵, Palomera L⁶, Del Orbe R⁷, Perez-Montaña A⁸, Garate S¹, Blanco L¹, Maiso P¹, Flores-Montero J⁹, Sanoja-Flores L⁹, Jelinek T², Orfao A⁹, Hajek R², San Miguel JF¹, Paiva B¹

¹Clínica Universidad de Navarra - CIMA; ²University Hospital of Ostrava; ³Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁵Complejo Hospitalario de Navarra; ⁶Hospital Lozano Blesa; ⁷BioCruces Health Research Institute; ⁸Hospital Son Espases; ⁹Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca

Introducción: El número de células tumorales circulantes (CTCs) predice el riesgo de transformación en mieloma múltiple (MM) asintomático, así como la supervivencia en MM activo. Datos recientes sugieren que, conforme el tumor progresa y el microambiente se vuelve más hipóxico, las células plasmáticas (CP) clonales pasan a la circulación sistémica favoreciendo la constante invasión de nuevas regiones en la médula ósea (MO). Habría que señalar que la frecuencia de las CTCs es típicamente baja, por lo que sería concebible que dicha diseminación del MM dependiera de unas pocas células con unas características únicas que inducirían su salida de la médula y la extensión de la enfermedad a través de la sangre periférica (SP). Esta hipótesis no ha sido demostrada hasta ahora debido a que el perfil transcriptómico de la CTC en el MM no ha sido investigado.

Objetivos: Determinar funciones moleculares específicas en las CTCs que permitan identificar eventos responsables de la diseminación del MM a través del flujo sanguíneo.

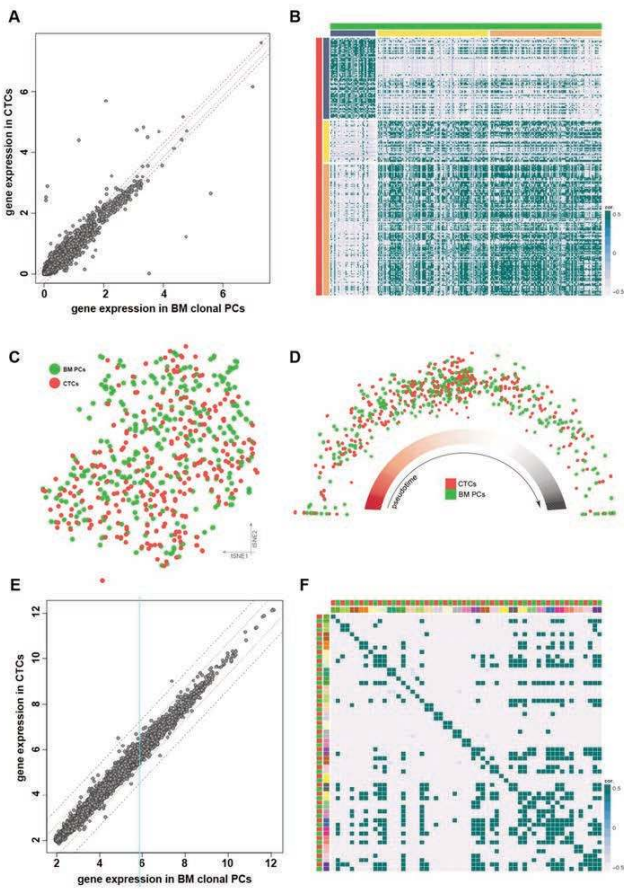


Figura 1.

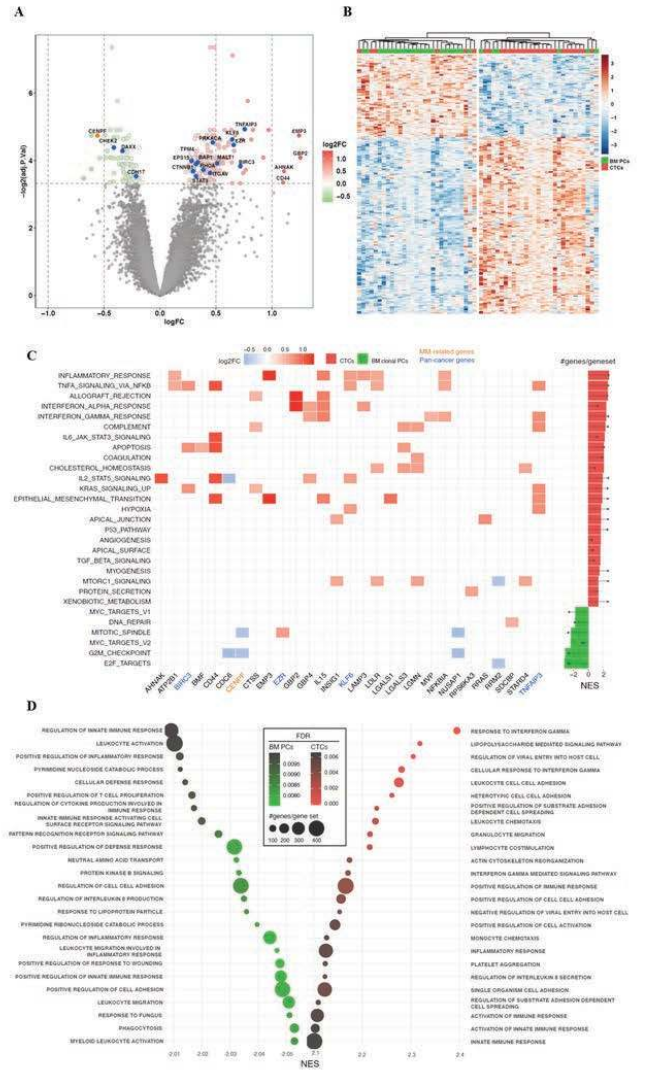


Figura 2.

Métodos: Usamos separación celular mediante FACS para aislar CTCs y CP clonales de muestras pareadas de MO y SP de un total de 32 pacientes: 23 MM de nuevo diagnóstico, 9 recaídas y 1 gammapatía monoclonal de significado incierto. El perfil transcriptómico se determinó tanto a nivel single-cell (n = 3) como bulk (n = 29), y fueron analizados mediante *Seurat* y *SCORPIUS*, y *limma* y *GSEA*, respectivamente. La función de genes específicos se determinó mediante noqueo a través de shRNA. Finalmente, el valor pronóstico de los genes deregulados se determinó mediante un modelo de regresión Cox usando datos del estudio CoMMpass (n = 553, versión IA11).

Resultados: El perfil transcriptómico de las muestras pareadas de CTCs y CP clonales de MO mostraron una gran correlación en la expresión génica a ambos niveles de single-cell y bulk (r=0.94, P=10⁻¹⁶), con solo 55 genes diferencialmente expresados entre CTCs y su contrapartida en MO. Genes sobre-expresados en las CTCs estaban implicados en la inflamación, la hipoxia o la transición epitelio-mesenquimal, mientras que aquellos infra-expresados estaban relacionados con la proliferación celular. El marcador de células madre cancerígenas *CD44* se encontraba sobre-expresado en la CTC, y su silenciamiento reducía significativamente la capacidad de migración de células mielomatosas así como su adhesión a fibronectina. Aproximadamente la mitad (29/55) de estos genes diferencialmente expresados en las CTCs tuvieron valor pronóstico en pacientes de nuevo diagnóstico (CoMMpass). En un análisis multivariable incluyendo el ISS revisado, la sobre-expresión de *CENPF* y *LGALS1* se asoció significativamente con una supervivencia inferior.

Conclusiones: Estos resultados ayudan a entender la presencia de CTCs en SP y sugieren que los nichos medulares hipóxicos, junto con

un ambiente pro-inflamatorio, inducirían una detención en la proliferación celular, forzando a estas células tumorales a circular en la SP y migrar a otros nichos de la MO donde puedan continuar creciendo.

tumores sólidos y hematológicos. Teniendo presente la posible importancia de la obesidad en MM, decidimos evaluar si las 32 variantes genéticas asociadas con obesidad en estudios GWAS influyen sobre el riesgo a desarrollar MM. Para ello utilizamos una población de 263 MM y 1087 controles sanos donde genotipamos con sondas KASPar (LGC) las variantes genéticas de interés. La asociación entre los polimorfismos genéticos y el riesgo de MM se realizó por regresión logística asumiendo un modelo de herencia aditivo. La consistencia de las asociaciones en población española se validaron con datos de un GWAS desarrollo en una población de 4189 alemanes (2121 casos de MM y 2068 controles sanos). Funcionalmente, evaluamos si alguna de las variantes genéticas correlacionaba significativamente con niveles de 7 hormonas esteroideas (androstendiona, cortisol, 11-deoxi-cortisol, 17-hidroxi progesterona, progesterona, testosterona and 25 hidroxi vitamina D3) y con niveles de 6 citoquinas (IFNg, IL1b, IL6, TNFA, IL17, and IL22) tras la activación de sangre completa, células mononucleares de sangre periférica y macrófagos de 408 individuos sanos con LPS, PHA, Pam3Cys y cpG (cohorte HFGP). La correlación entre los SNPs y los niveles hormonales y de citoquinas se evaluó por regresión lineal que se ajustó por edad y sexo. Los resultados del meta-análisis de ambas poblaciones mostró que ninguna de las variantes obesogénicas identificadas por GWAS tenía un impacto significativo sobre el riesgo a desarrollar MM (Tabla 1). Solo observamos un efecto protector muy débil del polimorfismo *MTCH2*_{rs3817334} sobre el riesgo a desarrollar MM (OR=0.90, 95%IC 0.83-0.97, P=0.015). Aunque no encontramos ningún vínculo entre las variantes genéticas asociadas con obesidad y el riesgo a desarrollar MM, nuestros estudios funcionales mostraron una fuerte correlación entre el polimorfismo *MAF*_{rs1424233} y los niveles de TNF e IL6 tras la estimulación de macrófagos con cpG, un ligando de TLR9 (P=7.09·10⁻⁵ y 4.35·10⁻⁴; Figura 1). En resumen, este trabajo nos permitió descartar el vínculo entre los polimorfismos obesogénicos y el riesgo a desarrollar MM pero nos mostró que el vínculo que ya conocemos entre la obesidad y la respuesta inmune mediada por TLR9 podría estar mediado por polimorfismos en el gen *MAF*. Este proyecto se financió con fondos internos del centro GENYO.

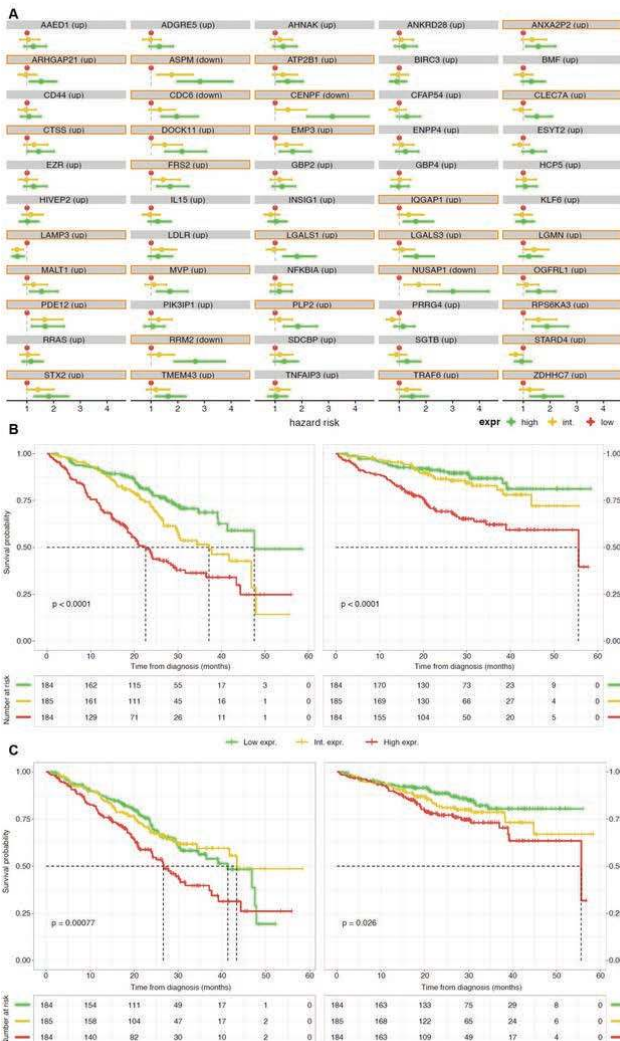


Figura 3.

CO-011

LA PRESENCIA DE POLIMORFISMOS OBESOGÉNICOS IDENTIFICADOS POR GWAS NO INFLUYE SOBRE EL RIESGO A DESARROLLAR MIELOMA MÚLTIPLE

Sánchez Maldonado JM¹, Ríos Tamayo R¹, Garrido P², Clavero E², Ruiz Maldonado V¹, Pérez Rojo B¹, Badiola González J², González Sierra P², Romero A², López Fernández E², Moratalla Molina L², Ter Horst R³, Jérez A⁴, Hemminki K⁵, Neta MG³, Li Y³, Försti A⁵, Martínez López J⁶, Sainz J¹

¹GENYO y Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ²Hospital Virgen de las Nieves; ³Radboud University Nijmegen Medical Center; ⁴Hospital Morales Meseguer; ⁵German Cancer Research Center (DKFZ); ⁶Hospital 12 de Octubre

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia incurable caracterizada por la presencia de células plasmáticas malignas en la médula ósea que secretan inmunoglobulinas monoclonales específicas al torrente sanguíneo produciendo un amplio rango de alteraciones entre las que destacan anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipercalcemia y fracturas óseas. Aunque se han hecho grandes progresos en la identificación de los mecanismos moleculares que subyacen al MM, hasta la fecha solo se conocen unos pocos factores de riesgo asociados con el desarrollo de esta enfermedad. Entre los factores de riesgo modificables, la obesidad ha atraído mucho interés ya que se ha asociado al desarrollo de múltiples

Tabla 1.

Meta-análisis de la asociación de polimorfismos de obesidad y el riesgo a desarrollar Mieloma Múltiple.

Gene	SNP ID	Chr.	Effect allele	OR (95% CI)*	P	OR (95% CI)*	P	OR (95% CI)*	P	P _{meta}
ADCY3	rs11676272	2	G	0.92 (0.75-1.11)	0.38	1.07 (0.98-1.17)	0.11	1.02 (0.88-1.17)	0.79	0.17
AKAP9/BPAS3	rs1722322	14	T	0.86 (0.70-1.05)	0.14	0.98 (0.90-1.07)	0.73	0.95 (0.85-1.06)	0.35	0.25
ADPGAP/ADPGAS	rs7164727	15	C	0.89 (0.72-1.10)	0.27	1.03 (0.94-1.13)	0.50	0.99 (0.87-1.12)	0.87	0.22
BONF/BONF-AS	rs62605	11	A	0.96 (0.75-1.22)	0.73	1.08 (0.98-1.18)	0.13	1.08 (0.96-1.17)	0.02	0.94
DNASE1	rs1053874	16	A	1.07 (0.85-1.32)	0.55	1.06 (0.96-1.17)	0.22	1.02 (0.92-1.13)	0.44	0.74
FAM2B/COX3D	rs7138803	12	A	1.07 (0.87-1.30)	0.52	0.98 (0.90-1.07)	0.62	0.99 (0.92-1.08)	0.87	0.43
FLT3	rs1933437	13	G	1.00 (0.82-1.21)	0.98	0.96 (0.88-1.05)	0.39	0.97 (0.89-1.05)	0.41	0.71
FTO	rs1421085	16	C	0.98 (0.77-1.24)	0.84	0.96 (0.88-1.04)	0.32	0.96 (0.88-1.05)	0.36	0.36
FTO	rs7160462	16	A	1.28 (1.04-1.56)	0.013	1.02 (0.94-1.12)	0.61	1.12 (0.90-1.40)	0.30	0.036
GMPD42	rs10583997	4	G	1.02 (0.84-1.23)	0.87	1.08 (0.99-1.17)	0.080	1.07 (0.99-1.15)	0.083	0.59
GPRC5B/GPR139/PDILT	rs12444979	16	T	1.22 (0.94-1.59)	0.14	1.00 (0.88-1.13)	0.99	1.07 (0.90-1.28)	0.49	0.18
ITIH4	rs4687657	3	T	1.00 (0.81-1.23)	0.99	1.04 (0.95-1.14)	0.41	1.03 (0.95-1.12)	0.44	0.74
KCTD15	rs11084753	19	A	1.02 (0.83-1.25)	0.85	1.04 (0.94-1.14)	0.46	1.04 (0.95-1.13)	0.42	0.87
LOC400650/LOC342784	rs17782313	14	C	1.37 (1.10-1.71)	0.0064	1.04 (0.94-1.15)	0.42	1.17 (0.88-1.53)	0.25	0.026
LMO1/1	rs2820312	1	A	1.07 (0.86-1.33)	0.57	0.99 (0.90-1.08)	0.82	1.00 (0.92-1.09)	0.95	0.50
MAF	rs1424233	16	T	1.01 (0.84-1.23)	0.89	0.99 (0.91-1.08)	0.79	0.99 (0.92-1.07)	0.87	0.85
MC4R	rs17706333	18	A	1.04 (0.89-1.21)	0.64	1.04 (0.95-1.14)	0.43	1.04 (0.96-1.13)	0.33	1.00
MST1R	rs2220990	3	C	0.97 (0.80-1.18)	0.77	0.95 (0.87-1.03)	0.22	0.95 (0.88-1.03)	0.22	0.84
MTCH2	rs3817334	11	T	0.95 (0.75-1.15)	0.58	0.89 (0.81-0.97)	0.010	0.90 (0.83-0.97)	0.012	0.35
MEGR1/SLC105378/797	rs2815752	1	G	0.94 (0.68-1.04)	0.009	0.98 (0.90-1.07)	0.62	0.94 (0.82-1.08)	0.35	0.19
MPC1/SLC35F4	rs1805081	14	C	1.10 (0.90-1.34)	0.35	1.00 (0.92-1.09)	0.98	1.02 (0.94-1.10)	0.71	0.39
MTSG2	rs1191590	10	C	1.00 (0.72-1.37)	0.98	0.98 (0.85-1.13)	0.79	0.98 (0.86-1.12)	0.80	0.91
PROS1/LOC441087	rs2112347	5	G	1.01 (0.83-1.23)	0.90	1.08 (1.00-1.20)	0.060	1.08 (0.96-1.18)	0.075	0.61
PCSK1	rs6235	5	C	1.10 (0.88-1.38)	0.41	0.98 (0.89-1.08)	0.68	1.00 (0.91-1.09)	0.96	0.30
SEC18B/LOC400796	rs454874	1	G	0.99 (0.77-1.28)	0.96	1.04 (0.93-1.16)	0.50	1.03 (0.93-1.14)	0.54	0.73
SH2B1	rs7359397	16	T	0.89 (0.72-1.09)	0.24	0.98 (0.90-1.08)	0.73	0.97 (0.88-1.05)	0.40	0.41
STK33	rs10769908	11	C	0.92 (0.78-1.10)	0.36	1.02 (0.93-1.11)	0.71	1.00 (0.92-1.08)	0.90	0.32
TFAP2B	rs2206277	6	T	0.89 (0.82-0.93)	0.011	1.07 (0.96-1.20)	0.22	0.88 (0.57-1.35)	0.55	0.006
TMEM48	rs6548299	2	T	1.13 (0.88-1.44)	0.35	0.94 (0.84-1.05)	0.29	1.00 (0.84-1.18)	0.96	0.18
TRAF3	rs10133111	14	A	1.11 (0.87-1.41)	0.39	1.07 (0.95-1.20)	0.26	1.08 (0.97-1.20)	0.16	0.79
UHRF1BP1	rs11755393	6	G	0.96 (0.79-1.17)	0.71	0.99 (0.91-1.09)	0.91	0.99 (0.91-1.07)	0.71	0.78
ZZZ3	rs17381664	1	C	1.00 (0.80-1.23)	0.97	0.96 (0.88-1.05)	0.40	0.97 (0.89-1.05)	0.40	0.73

Abreviaturas: SNP, single nucleotide polymorphism; OR, odds ratio; CI, confidence interval. Para el meta-análisis de las dos cohortes utilizamos el efecto random. A random effect model was assumed for the meta-analysis of both cohorts. *Los parámetros de asociación se calcularon asumiendo un modelo de herencia aditivo. P<0.05 en negrita.

CO-012

MUERTE PRECOZ EN MIELOMA MÚLTIPLE. ANÁLISIS DE PACIENTES TRATADOS EN VIDA REAL

Lakhwani Lakhwani S¹, Hernández García MT¹, Lorenzo Barreto P², Cabrera Brito D¹, Fernández González M¹, Díaz Gómez M¹, Raya Sánchez JM¹

¹Hospital Universitario de Canarias; ²Hospital Ramón y Cajal

Introducción: Durante los últimos años, la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple (MM) ha mejorado debido principalmente a la introducción de nuevos fármacos. A pesar de ello, hay pacientes que

mueren de forma precoz; esto es antes de dos años desde el diagnóstico. Hay pocos datos publicados de este grupo de pacientes con mortalidad precoz (MP) y la mayoría de los que hay analizan pacientes incluidos en ensayos clínicos.

Método: Revisamos los pacientes afectados de MM de nuestro centro de 1990 a 2017 y se identificaron los pacientes con MP. Registramos numerosas variables clínicas y biológicas, tanto al diagnóstico como evolutivas. Comparamos los datos de los pacientes con MP con el resto y analizamos qué variables confieren peor pronóstico de este grupo en un análisis multivariante. También creamos un modelo predictivo en el diagnóstico de pacientes con MP a través de un análisis discriminante.

Resultados: Identificamos 186 pacientes afectados de MM con una supervivencia inferior a dos años desde el diagnóstico, 87 mujeres y 99 hombres. La edad media era de 70,3 años (rango 42-99). La causa de muerte más frecuente fue la infección (42,33%) seguida de la progresión (39,26%). Pudimos comparar los datos de estos pacientes con aquellos sin MP diagnosticados entre 1990 y 2009 (n = 255) y encontramos que los pacientes con MP tenían mayor edad (p=0,039), tenían más comorbilidades (p=0,004) y peor ECOG (p<0,001). Tenían una enfermedad más agresiva y avanzada, con peor enfermedad ósea (p=0,019), menor hemoglobina (p<0,001) y albúmina (p<0,001); mayores niveles de calcio (p=0,007), creatinina (p<0,001), LDH (p<0,001) y β 2microglobulina (p<0,001), mayor inmunoparesia (p=0,007) y mayor porcentaje de células plasmáticas en médula ósea (p<0,001). En consecuencia, tenían peor estadiaje de Durie-Salmón (p<0,001) y peor ISS (p<0,001). También encontramos una peor respuesta al tratamiento de primera línea (p<0,001). En un análisis multivariado, las variables que confieren un peor pronóstico (supervivencia global) de los pacientes con MP fueron β 2-microglobulina = 5,5mg/l (HR:2.251, p=0,004), > 4 puntos en la escala de comorbilidad Cumulative Illness Rate Scale (CIRS) (HR:1.760, p =0,036) y enfermedad progresiva con la primera línea de tratamiento (HR:2.230, p=0,007). Creamos un modelo matemático predictivo al diagnóstico a través de un análisis discriminante usando calcio sérico, puntuación ISS y puntuación CIRS para identificar pacientes con MP. Con este método conseguimos clasificar correctamente el 68,4% de nuestros pacientes.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes con MM tratados en vida real, la mayoría de los que mueren precozmente lo hacen por infección o progresión. Tienen una situación basal peor (edad, comorbilidad, ECOG), una enfermedad más agresiva y evolucionada y una peor respuesta a tratamiento. Presentamos un modelo para tratar de identificar a estos pacientes en el momento del diagnóstico, que podría implicar un cambio en su manejo como dar profilaxis antibiótica para tratar de mejorar la supervivencia.

CO-013

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Cedena MT¹, Puig N², Paiva B³, Pérez A⁴, De Arriba F⁵, Cuéllar C¹, Blanchard MJ⁶, Martínez-Chamorro C⁷, Casanova M⁸, Sirvent M⁹, Rodríguez-Otero P³, Martínez-López J¹, Mateos MV², San Miguel JF³, Lahuerta JJ¹

¹H. 12 Octubre; ²H. Universitario Salamanca; ³Clínica Universitaria Navarra; ⁴H. Son Espases; ⁵H. J.M. Morales Meseguer; ⁶H. Ramón y Cajal; ⁷H. Quirósalud Madrid; ⁸Complejo hospital Costa del Sol; ⁹H. Donostia

Introducción: La enfermedad mínima residual (EMR) es un parámetro reconocido para evaluar la respuesta en pacientes con mieloma múltiple (MM) tras tratamiento.¹ Los resultados en ensayos clínicos han demostrado el valor pronóstico de la EMR negativa, por encima del criterio de remisión completa (RC).² Sin embargo, hasta el momento no existe información sobre el valor de medir EMR y su impacto en la práctica clínica puesto que la inmensa mayoría de los estudios se han realizado en ensayos clínicos.

Objetivos: Evaluar las tasas de EMR positiva y negativa en pacientes tratados en primera línea o sucesivas y que han alcanzado remisión completa tras tratamiento fuera de ensayos clínicos, y determinar el impacto de la EMR en la práctica clínica del MM.

Material Y Métodos: Estudio observacional prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional. El estudio está diseñado inicialmente para recoger información de 300 pacientes adultos con MM sintomático que hayan alcanzado RC en primera o posteriores líneas de tratamiento. Se reali-

zan una o más determinaciones de EMR en aspirado de médula ósea, una vez alcanzada la RC, mediante citometría de flujo de nueva generación³ de forma centralizada (H. Universitario 12 Octubre, H. Universitario de Salamanca, Clínica Universidad de Navarra). Se lleva a cabo una recogida prospectiva de datos de progresión y supervivencia cada 6 meses durante 3 años, en el que las visitas del estudio coincidirán con aquellas que realice normalmente el paciente a su médico durante el seguimiento habitual de su enfermedad.

Resultados: En los primeros 6 meses de reclutamiento (diciembre 2018 a mayo 2019), se han incluido 75 pacientes, se disponen datos de 66. Las características principales al diagnóstico de estos pacientes se recogen en la siguiente tabla. El análisis de EMR se realizó en 39 pacientes en primera línea (59%), y el resto en siguientes líneas (en segunda línea un 24% y tercera línea un 11%). Un 64% de los pacientes recibieron un trasplante autólogo, y un 38% mantenimiento. Se está evaluando la aplicabilidad de la citometría de flujo de nueva generación, su sensibilidad y tasas de respuesta. Considerando que se seleccionan pacientes ya en RC, la tasa de EMR negativa global de la serie hasta el momento es de 73%. Entre los pacientes jóvenes en primera línea, la tasa de EMR negativa es de 85%, y en pacientes en segunda o tercera línea de 53%. Se ha iniciado el seguimiento por lo que todavía no se disponen de datos de supervivencia libre de progresión ni supervivencia global.

Conclusión: ES: Este es el primer estudio prospectivo sobre el impacto de la monitorización de EMR mediante citometría de flujo de nueva generación en la práctica clínica. Se objetiva un interés muy elevado durante los 6 primeros meses de reclutamiento, tanto en primera línea como en sucesivas, sobre todo en pacientes más jóvenes.

Referencias

1. Kumar. Lancet Oncol. 2016
2. Lahuerta. J Clin Oncol. 2017
3. Flores-Montero. Leukemia. 2017



Figura 1.

Tabla 1.

Características de los pacientes al diagnóstico		Nº pacientes: 66
Sexo	Varón/mujer	39/27
Edad (años)	Mediana (rango)	65 (41-87)
Hemoglobina (g/dl)	Media (rango)	11,5(5-17)
Paraproteína suero (g/dl)	Media (rango)	3,2(0-13,1)
Paraproteína orina (g/24h)	Media (rango)	1(0-5,8)
Plasmocitomas	No	47(71%)
	Sí	16(24%)
	Desconocido	3(5%)
LDH	Normal	43(65%)
	Alta	12(18%)
	Desconocido	11(17%)
ISS	I	21(32%)
	II	4 (7%)
	III	21 (38%)
	Desconocido	5 (9%)
Citogenética	Normal	26 (39%)
	Alterada	19(29%)
	No disponible	21(32%)

CO-014

FACTORES CON IMPACTO PRONÓSTICO EN AMILOIDOSIS SISTÉMICA AL CON AFECTACIÓN CARDÍACA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Higuero-Saavedra V¹, González-Calle V¹, Sobejano-Fuertes E¹, Presa-Morales D¹, Rey-Bua B¹, Fonseca-Santos M¹, Azibeiro-Melchor R¹, Peña-Muñoz F¹, Morán-Molano L-G¹, Palomino D¹, Puig-Morón N¹, Garcia-Sanz R¹, Mateos-Manteca M-V¹

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción: En la amiloidosis sistémica (AL), la afectación cardíaca es la segunda más frecuente, pero condiciona la primera causa de mortalidad. Debido a sus similitudes con otras entidades en la forma de presentación, suele diagnosticarse en estadios avanzados, cuando las opciones terapéuticas son limitadas y asocian una supervivencia muy pobre.

Objetivos: Determinar factores con impacto pronóstico al diagnóstico de los pacientes con amiloidosis cardíaca.

Diseño: Se diseñó un estudio retrospectivo que incluyó a los pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica en el Hospital Universitario de Salamanca entre 1999 y 2018. Se recogieron datos de las características de los pacientes al diagnóstico, tratamiento y datos de respuesta hematológica y orgánica.

Resultados: Se diagnosticaron de amiloidosis sistémica un total de 51 pacientes, de los cuales 34 tenían afectación cardíaca al diagnóstico, y que representan nuestra población en este estudio. La mediana de edad al diagnóstico fue 64 años (rango 43-83). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 6 meses (1-48). La mediana de órganos afectados era de 2 (1-6), con 7 pacientes con afectación cardíaca única. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 28 meses (IC 95% 0-69) y la mediana de supervivencia global (SG) 61 meses (IC 95% 10-112). El número de órganos afectados tuvo un impacto directo en la SG: mediana de 63 m (IC 95% 59-67) para los pacientes con afectación cardíaca única, frente a solo 2 meses (IC 95% 0-11) para aquellos con más de 3 órganos afectados (p=0.01). Identificamos también algunas características asociadas con peor SG: edad =75 años (mediana SG 3.8m vs 76m; p=0.24), NT-proBNP>1800 ng/L (21m vs 96m; p=0.015), Tn-Troponina=0,025ng/mL (5.9m vs 78.7 m; p=0.036), proteinuria Bence-Jones = 500 mg/24h (76m vs 1.5m; p<0,001), estadiación revisada Clínica Mayo >II (10m vs 96m; p=0.05). En nuestra serie, el 67% de los pacientes (23 de 34) recibieron inducción basada en inhibidores de proteasoma (IP) y el 17% (6 de 34) recibieron inmunomoduladores. 9 pacientes (26.5%) fueron sometidos a trasplante autólogo (TASPE), como primera línea o tras inducción. El uso de IP parece mejorar la SG, aunque los resultados no son estadísticamente significativos (mediana SG 76.5m vs N/A; p=0.21). Además, el TASPE mejoró la SG (78.7m vs 18.6m; p=0.02), con una selección apropiada de pacientes (Estadio cardiaco =2). La respuesta a la terapia de inducción también tuvo impacto pronóstico: los pacientes que no alcanzaron al menos respuesta parcial hematológica tuvieron una SG significativamente mas baja (4m vs 78m; p=0.004). Igualmente, los pacientes que alcanzaron al menos respuesta parcial orgánica presentaron una SG mejor (96.4m vs 10m; p<0.001).

Conclusiones: El número de órganos adicionales afectados en la amiloidosis cardíaca AL se asoció con la SG, identificando un grupo de muy mal pronóstico con mas de tres órganos afectos incluyendo el corazón. La edad avanzada, la proteinuria Bence-Jones, y los biomarcadores incluidos en el estadiaje revisado de la Clínica Mayo, así como la respuesta al tratamiento, parecen tener un impacto en la supervivencia en nuestra serie de pacientes.

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES III

CO-015

DARATUMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS AL EN RECAÍDA O REFRACTARIA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO

Lecumberri R¹, Krsnik I², Askari E³, Sirvent M⁴, González Pérez MS⁵, Escalante F⁶, Pradillo V⁷, Tamariz LE¹, Gómez Hernando M⁸, Alegre A⁹, Gironella M¹⁰, González García ME¹¹, Infante MS¹², Lakhwani S¹³, Martínez Bilbao C¹⁴, Dourdil V¹⁵, Ramírez Payer Á¹⁶, Sarrá J¹⁷, Cibeira MT⁸

¹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ²Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid; ³Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁴Hospital Universitario Donostia, San Sebastián; ⁵Hospital Clínico Universitario de Santiago-CHUS; ⁶Complejo Asistencial Universitario de León; ⁷Hospital Universitario Quirón, Pozuelo de Alarcón, Madrid; ⁸Hospital Clinic, Barcelona; ⁹Hospital Universitario La Princesa, Madrid; ¹⁰Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ¹¹Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón; ¹²Hospital Infanta Leonor, Madrid; ¹³Hospital Universitario de Canarias, Tenerife; ¹⁴Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Vizcaya; ¹⁵Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ¹⁶Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ¹⁷Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona

Introducción: No existen recomendaciones uniformes para el tratamiento de la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) refractaria o en recaída. La toxicidad asociada al tratamiento de rescate constituye un factor limitante. Daratumumab podría ser una atractiva alternativa terapéutica en este escenario.

Métodos: Se incluyeron en este estudio, retrospectivo y multicéntrico, 37 pacientes adultos diagnosticados de amiloidosis AL que habían recibido Daratumumab como terapia de segunda línea o posterior.

Resultados: La edad mediana de la serie fue de 64 años, con ligero predominio de varones (22H/15M). La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue 32 meses y la mediana de líneas previas de tratamiento 2. Veintiocho pacientes (76%) tenían afectación orgánica cardíaca, 27 (73%) renal y el 40% tenían afectación de al menos 3 órganos. La distribución según el estadio Mayo-2012 fue: I- 16%; II-24%; III-32%; IV-24%. Todos los pacientes habían recibido previamente bortezomib, el 49% inmunomoduladores (IMiDs) y el 40% autotrasplante (TASPE). El 38% de los pacientes habían presentado una respuesta hematológica completa (RC) o muy buena respuesta parcial (VGPR) en alguna línea de tratamiento previa, mientras que el 62% fueron refractarios a la última línea recibida. Todos los pacientes excepto 3 recibieron Daratumumab intravenoso en monoterapia, según el esquema estándar aprobado para pacientes con mieloma múltiple. Tras una mediana de seguimiento de 8 meses desde el inicio del tratamiento y una mediana de 17 dosis de Daratumumab administradas (rango, 1-27), la tasa de respuesta hematológica global en 35 pacientes evaluables fue del 71%, incluyendo 54% de RC + VGPR (63% en individuos que no habían alcanzado ese nivel previamente). En general, las respuestas fueron muy rápidas, con una mediana de 2 semanas para la respuesta inicial y de 2 meses hasta la repuesta máxima. No se observaron diferencias en la tasa de respuesta hematológica en función de tratamiento previo con TASPE o IMiDs, pero sí cuando Daratumumab se administró como segunda línea frente a líneas posteriores (92% vs 56%; p=0,03). En los pacientes con respuesta inicial a Daratumumab y 6 meses de seguimiento, ésta se mantenía en 17/21 y a los 12 meses en 5/6. Las tasas de respuesta de órgano cardíaca y renal fueron 32% y 59%, respectivamente. Durante el seguimiento 3 pacientes experimentaron progresión hematológica (al mes, 3 y 18 meses del inicio de Daratumumab, respectivamente). En cuanto a seguridad, en un caso el tratamiento fue interrumpido por una reacción infusional durante la primera dosis, en un paciente por infecciones de repetición y en otro por una segunda neoplasia. Se han registrado 9 fallecimientos (25%), 7 de ellos por complicación directa de la amiloidosis. Con el seguimiento actual, no se ha alcanzado la mediana de supervivencia en ninguna de las categorías, si bien la mortalidad en los pacientes no respondedores alcanza el 30% frente a 10% en aquellos con RC+VGPR.

Conclusiones: Daratumumab es una atractiva alternativa terapéutica en pacientes con amiloidosis AL en recaída/refractaria, con una alta tasa de respuestas, de obtención rápida y duraderas, y escasa toxicidad. En nuestra serie, su eficacia fue superior cuando se administró como tratamiento de segunda línea que en posteriores fases de la enfermedad.

CO-016

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMPACTO PRONÓSTICO DE LA DELECCIÓN 17P EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO (MMND). EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO.

Moreno DF¹, Cibeira MT¹, Fernández de Larrea C¹, Tovar N¹, Isola I¹, Rodríguez Lobato LG¹, Oliver A¹, Jiménez Segura R¹, Bladé J¹, Rosiñol L¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: Las alteraciones citogenéticas t(4;14), t(14;16) y delección del cromosoma 17 (del(17p)) detectadas por FISH se consideran de mal pronóstico en el mieloma múltiple (MM). La del(17p) se presenta en un 5-10% de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND) constituyendo uno de los principales factores adversos. En este contexto, el objetivo del estudio fue analizar la evolución de los pacientes con MMND y del(17p) diagnosticados en nuestra institución.

Métodos: Analizamos de manera retrospectiva la serie de pacientes con MMND del Hospital Clínic de Barcelona en el período 2000-2018. Se analizó la respuesta al tratamiento de primera línea, la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en los pacientes con del(17p) y se comparó con la de los pacientes sin la delección.

Resultados: Se diagnosticaron 722 pacientes, disponiendo de estudio citogenético en 333 casos. La del17p se demostró en 41 pacientes (6 por citogenética convencional y 35 por FISH). De éstos, 29 (70%) pacientes se consideraron candidatos a trasplante. La tasa global de respuesta al trasplante fue del 80%, incluyendo un 28% de respuestas completas (RC). En esta población, la SLP mediana fue de 24 meses y la SG de 79 meses. Comparando con el grupo de pacientes candidatos a trasplante sin del(17p), los pacientes con la del(17p) tuvieron una SLP significativamente inferior (24 vs. 40 meses; $p=0,01$), y una SG menor (79 vs. 122 meses; $p=0,14$). Los pacientes con del(17p) que alcanzaron una RC post-trasplante tuvieron una SLP significativamente más prolongada que los pacientes que no alcanzaron RC (89 vs. 17, $p<0,01$; Figura 1), sin que se observaran diferencias significativas respecto a la población de pacientes sin del(17p). Los pacientes no candidatos a trasplante (12/41, 30%) fueron tratados mayoritariamente con inhibidor de proteasoma. El 50% respondieron al tratamiento de primera línea (20% MBRRP, 30% RP). La SG fue significativamente más corta que la de los pacientes sin del(17p) (16 vs. 50 meses; $p=0,001$) sin que se observaran diferencias significativas en la SLP. La SG mediana de los 333 pacientes según el estadio ISS fue de 83, 63 y 36 meses respectivamente (I, II, III). La del(17p) se asoció a una SG más corta en los pacientes con estadios avanzados (ISS II: 77 vs. 23 meses, $p=0,01$; ISS III: 49 vs. 18 meses, $p=0,027$) mientras que no tuvo impacto pronóstico en los pacientes con ISS I.

Conclusiones: La del 17p se asocia a una SLP y SG inferior. Sin embargo, en nuestra serie, los pacientes que alcanzaron una RC post-trasplante tuvieron una supervivencia similar a aquéllos sin del(17p). La del 17p empeora el pronóstico de los pacientes con estadio ISS avanzado (II y III), mientras que no tiene impacto pronóstico en los pacientes con estadio ISS I.

SLP en pacientes con MMND y del(17p) que han alcanzado RC vs. no RC después de trasplante

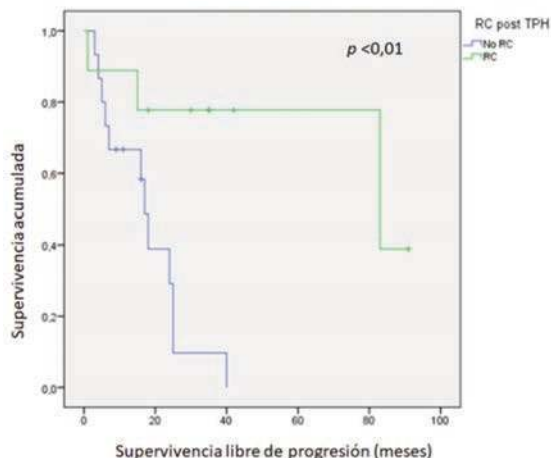


Figura 1.

CO-017

MIELOMA MÚLTIPLE (MM) EN PRIMERA RECAÍDA: PAPEL DEL SEGUNDO TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TASP). EXPERIENCIA DE DOS CENTROS

Villalobos MT¹, Del Campo R², Canet M¹, Amer N², Vélez P¹, Muntañola A¹, Borrás J², Soler JA³, López M¹, Díaz M¹, Cladera A², Mascaró M², Vall-llovera F¹, Bargay J², Martí JM¹

¹Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa; ²Hospital Universitari Son Llàtzer. Palma de Mallorca; ³Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell

Introducción: El 2º TASP está contemplado como tratamiento de rescate en las guías del IMWG del año 2016 para pacientes con MM en 1ª recaída, siempre que la duración de la respuesta al 1er TASP sea = 18 meses. En la actualidad, la creciente eficacia de los tratamientos disponibles en 2ª línea para el MM, podría poner en duda el papel del 2º TASP en este contexto.

Objetivos: Evaluar los resultados del 2º TASP como tratamiento de rescate en 1ª recaída en pacientes con MM.

Material Y Métodos: Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes con MM tratados con un 2º TASP en 1ª recaída desde enero de 2000 hasta abril de 2019 (el último trasplante incluido se realizó en febrero de 2018), en el Hospital Universitari Mútua de Terrassa y en el Hospital Universitari Son Llàtzer. El acondicionamiento de todos los TASP se realizó con Melfalán 200 mg/m². Ningún caso recibió tratamiento de mantenimiento después del 1º TASP y únicamente 5 pacientes lo recibieron tras el 2º TASP. La información de los pacientes ha sido recogida de manera retrospectiva consultando las historias clínicas. En la base de datos se han incluido variables demográficas, fecha de diagnóstico, tipo de MM, respuesta previa al primer y segundo TASP, fecha de primer y segundo TASP, fecha de progresión, fecha de última visita y mortalidad. Se ha realizado un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier para calcular la supervivencia libre de progresión (SLP) desde el 1º TASP hasta la recaída y desde el 2º TASP hasta la recaída o éxitus, así como la supervivencia global desde el diagnóstico.

Resultados: Se han efectuado un total de 21 doble TASP. Las principales características clínicas de la serie se describen en la Tabla 1. El seguimiento medio desde el diagnóstico es de 105,7 meses. La mediana de SLP tras el 1º TASP fue de 42 meses (Figura 1) y la mediana de SLP tras el 2º TASP fue de 23,8 meses (Figura 2). En el momento del estudio el 66,3% de los pacientes siguen vivos (Figura 3).

Conclusiones: En nuestra serie, el rescate con un 2º TASP en 1ª recaída permite alcanzar un tiempo libre de tratamiento y una SLP prolongados. Si consideramos las tasas de SLP obtenidas en 1ª recaída en los estudios pivotaes con las nuevas combinaciones terapéuticas (CASTOR DVd, 27m, POLLUX DRd 22,6m, ENDEAVOR Kd56 15,6m, ASPIRE KRd 26,3 m), el 2º TASP sigue siendo una buena opción de tratamiento, probablemente mejorable si se añade el efecto del mantenimiento con lenalidomida post-TASP.

Tabla 1.

Sexo	Hombres 15 (71,4%)		Mujeres 6 (28,6%)	
Edad 1º TASP media y extremos (años)	56 (36-64)			
Edad 2º TASP media y extremos (años)	61 (43-70)			
Tipo MM	IgA 5 (23,8%)	IgG 12 (57,1%)	IgD 1 (4,8%)	Cadenas ligeras 3 (14,3%)
Cariotipo	ND 7 (33,3%)	Normal 12 (57,1%)	Adverso 2 (9,6%)	
ISS	ISS1 8 (38,1%)	ISS2 8 (38,1%)	ISS3 4 (19%)	ND 1 (4,8)

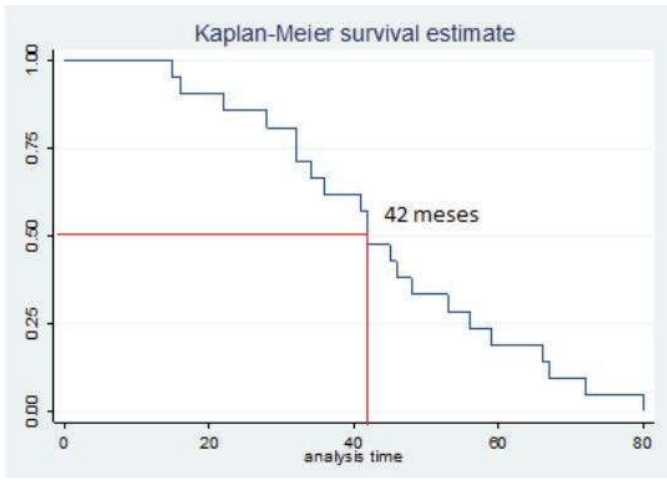


Figura 1. SLP después del primer TASP.

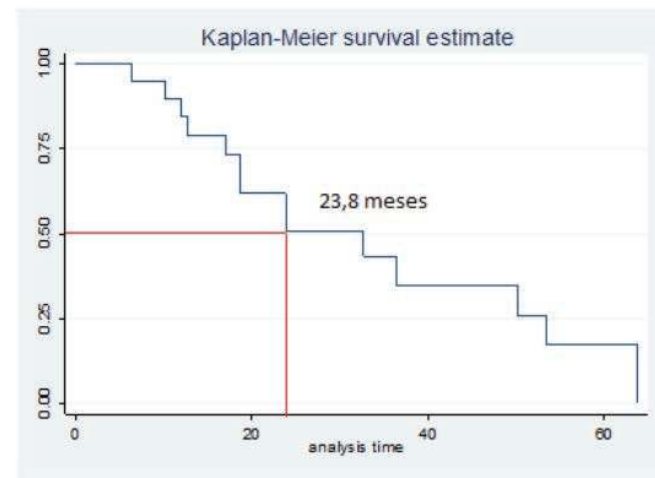


Figura 2. SLP después del segundo TASP.

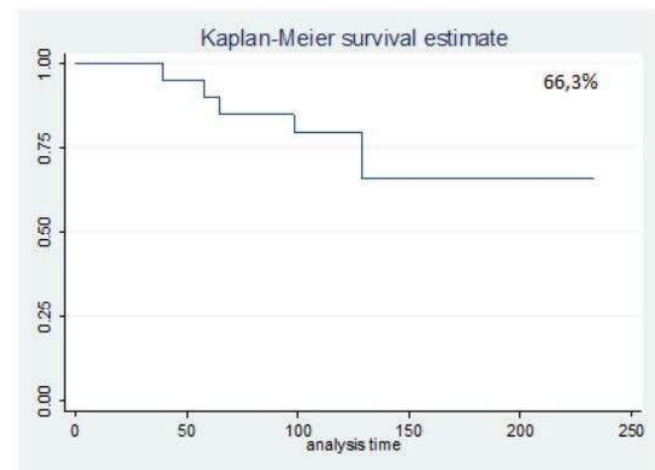


Figura 3. Supervivencia global desde el diagnóstico.

CO-018

DOBLE TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE ALTO RIESGO: ESTUDIO DE FACTIBILIDAD Y RESULTADOS PRELIMINARES

Jiménez Castillo M¹, Legarda Campo M¹, Rubio Lopes-García L¹, Francés Aracil E¹, Cejalvo Andújar MJ¹, García Feria A¹, Ribas García P¹, Donato Martín E¹, Fernández Llavador MJ¹, Fernández Zarzoso M¹, Gimeno Brosel M¹, Marco Buades JE¹, Sayas Lloris MJ¹, Tolosa Muñoz A¹, De la Rubia Comos J¹

¹Hospital Doctor Peset

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es el tratamiento de intensificación estándar de primera línea en los pacientes jóvenes con mieloma múltiple (MM). Sin embargo, los resultados del TAPH en pacientes de alto riesgo (AR), es decir, con citogenética de mal pronóstico y/o =RP tras inducción son subóptimos. Estudios retrospectivos sugieren que el doble TAPH (tándem) mejora el pronóstico en este grupo de pacientes. Analizamos la factibilidad y el impacto del procedimiento del TAPH en tándem en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con MM de AR y comparamos los resultados con los pacientes de RS sometidos a un único TAPH.

Métodos: Estudio observacional prospectivo con fase inicial retrospectiva. En esta primera fase se han incluido pacientes de hasta 70 años sin comorbilidades asociadas con MM de nuevo diagnóstico entre los años 2014-2018 sometidos a uno o dos TAPH. El reclutamiento de pacientes sigue en marcha; hasta la fecha se han incluido 45 pacientes, 30 de RS y 15 de AR. De los pacientes de AR, 13 lo fueron por citogenética de mal pronóstico y dos por tener =RP tras la inducción. Análisis estadístico: comparación mediante tests no paramétricos. Probabilidad de SLP y SG utilizando Kaplan-Meier y comparación con log-rank.

Tabla 1. Características demográficas, basales de la enfermedad y esquema de inducción.

	RS (1 TAPH) (n=30)	AR (2 TAPH) (n=15)	TOTAL (n=45)
Edad (extremos), años	60,3 (50-69)	59,8 (49-71)	59 (49-71)
< 65 n (%)	24 (80)	12 (80)	36 (80)
65 a 75, n (%)	6 (20)	3 (20)	9 (20)
Sexo, n (%)			
Hombres	20 (66,7)	8 (53,3)	28 (62,2)
Mujeres	10 (33,3)	7 (46,7)	17 (37,8)
Tipo de mieloma, n (%)			
Ig G	15 (50)	7 (46,7)	22 (48,9)
IgA	8 (26,7)	5 (33,3)	13 (28,9)
Cadenas ligeras	7 (23,3)	1 (6,7)	8 (17,8)
Otros	0	2 (13,3)	2 (4,4)
Estadio ISS, n (%)			
I	12 (40)	2 (13,3)	14 (31,1)
II	11 (36,7)	7 (46,7)	18 (40)
III	7 (23,3)	6 (40)	13 (28,9)
Estadio ISS-R, n* (%)			
I	5 (16,7)	0	5 (11,1)
II	17 (56,7)	9 (60)	26 (57,8)
III	0	5 (11,1)	5 (11,1)
Inducción, n (%)			
Esquema triple	26 (86,7)	14 (93,3)	40 (88,9)
Esquema doble	4 (13,3)	1 (6,7)	5 (11,1)
Tiempo diagnóstico- TAPH, meses	7,92	7,8	7,92
Citogenética, n (%)			
Riesgo estándar	24 (80)	2 (13,3)	26 (57,8)
Alto riesgo		13 (86,7)	13 (28,9)
Del 17p		4 (30,8)	4 (8,9)
t(4; 14)		2 (15,4)	2 (4,4)
Alteraciones cromosoma 1		10 (76,9)	10 (22,2)
Cariotipo complejo		2 (15,4)	2 (4,4)
No efectuado	6 (20)	0	6 (13,3)

* Disponible en 36 pacientes.

Resultados: Salvo los hallazgos citogenéticos, las características del MM al diagnóstico en ambos grupos fueron similares (Tabla 1). Once (73%) de los 15 pacientes de AR recibieron el TAPH en tándem previsto y en cuatro el segundo TAPH no se efectuó por: celularidad insuficiente

(1), trombocitopenia grave post primer TAPH (1), recaída precoz tras el primer TAPH (1) y negativa del paciente (1). La tasa de respuesta global (TRG) post inducción en el grupo de AR fue del 100% (=RP: 15, =MBRP: 11, =RC: 7) y la TRG post primer TAPH fue del 93,3% (=RP: 14, =MBRP: 13, =RC: 8); un paciente progresó tras el trasplante. De los 11 pacientes sometidos a segundo TAPH, uno está pendiente de evaluar la respuesta y en los 10 pacientes restantes se alcanzó: =RP: 9, =MBRP: 8, =RC: 6. En 4 de los 10 pacientes evaluables se mejoró la respuesta tras el segundo trasplante. En el grupo de RS, la TRG post inducción y post TAPH fue del 96,7% (=RP: 29, =MBRP: 24, =RC: 16) y del 96,7% (=RP: 29, =MBRP: 25, =RC: 20), respectivamente. En este grupo, 11 (36,7%) pacientes mejoraron la respuesta tras el TAPH. Con una mediana de seguimiento de 33,36 meses, la mediana de SLP en el grupo de AR es de 30 meses (IC95%, 15,30-44,69) y en el grupo de RS de 38 meses (IC 95% 13,58-62,51); $p=0,3$ (Figura 1). La mediana de SG no se ha alcanzado en ningún grupo (Figura 2). Ocho pacientes han fallecido, 3 en el grupo de AR: progresión del MM (2) y otras causas (1) y 5 en el de RS: progresión (2), mortalidad relacionada con el TAPH (1) y otras causas (2).

Conclusión: La estrategia de TAPH en tándem en pacientes con MM de AR es una opción aplicable a la mayoría de los casos. Los resultados preliminares no muestran diferencias en la evolución cuando se compara con los pacientes de RS. No obstante, se requiere un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado para confirmar estos datos.

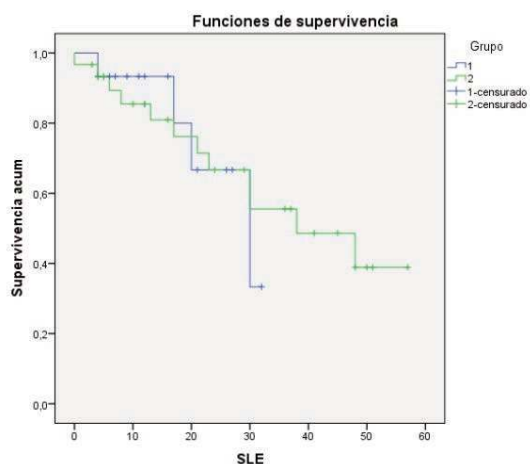


Figura 1. Curva de supervivencia libre de enfermedad.

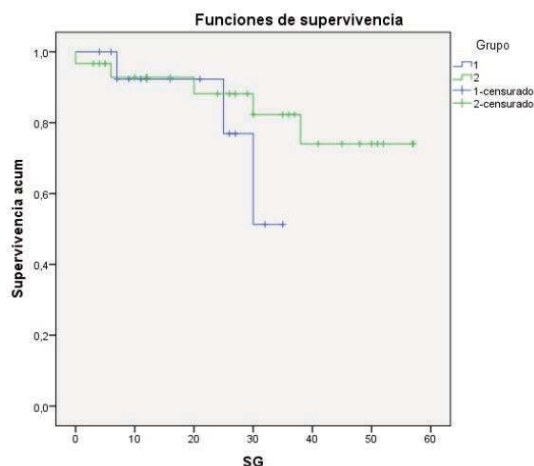


Figura 2. Curva de supervivencia global.

CO-019

CARACTERIZACIÓN DE LOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS IMPLICADOS EN LA PATOGENESIS DEL MIELOMA MÚLTIPLE Y SU PAPEL EN LA RESPUESTA AL ESTRÉS OXIDATIVO.

Ordoñez R¹, Kulis M², Russiñol N², Chapaprieta V³, Beekman R⁴, Duran-Ferrer M, Verdaguer-Dot N, Clot G,⁴ Vilarrasa-Blasi R, Gárate L, Estíbaliz M¹, Carrasco A, Ezponda T, Torrens D⁵, Calasanz MJ¹, Paiva B¹, San Miguel J⁶, Gut I⁷, Campo E⁸, Agirre X¹, Martín-Subero JI⁸, Prósper F⁶

¹Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Pamplona, Spain / Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC.; ²Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Barcelona, Spain; ³Departament de Fundaments Clínics, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain / Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC.; ⁵Programa Conjunto de Biología Computacional, Barcelona Supercomputing Center (BSC), Institut de Recerca Biomèdica (IRB), Spanish National Bioinformatics Institute, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Pamplona, Spain / Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC. / Iñica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain; ⁷CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain; ⁸Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Barcelona, Spain / Departament de Fundaments Clínics, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain / Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain / Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC

Introducción: Los mecanismos que regulan el proceso de transformación que lleva a una célula plasmática quiescente a dar lugar a una enfermedad agresiva y letal como el mieloma múltiple (MM) aún se desconocen. El análisis de las alteraciones genéticas, transcriptómicas o del perfil de metilación del ADN de estas células tumorales no ha permitido definir un mecanismo molecular de transformación común a todos los pacientes. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los cambios en la estructura de la cromatina y las marcas de histonas juegan un papel clave en el proceso de tumorigénesis del MM. Por ello, en este proyecto hemos llevado a cabo un estudio integrativo para definir el epigenoma del MM, que nos permite entender los mecanismos moleculares y la desregulación génica que ocurre en esta enfermedad.

Métodos: Hemos definido los epigenomas de referencia de 4 muestras de células plasmáticas de médula ósea de pacientes con MM, validando los resultados en una serie adicional de 17 pacientes. Además, como controles sanos, hemos analizado los epigenomas de referencia de células B-naive, centro germinal, memoria y plasmáticas. Para ello hemos perfilado 6 marcas de histonas mediante ChIP-Seq (H3K4me3, H3K4me1, H3K9me3, H3K36me3, H3K27me3 y H3K27Ac), accesibilidad de la cromatina (ATAC-Seq), metilación de DNA (WGBS) y el transcrito (RNA-Seq).

Resultados: El MM, pese a ser una enfermedad genéticamente muy heterogénea, comparte un perfil epigenómico específico caracterizado por una extensa activación *de novode* la cromatina, originada a partir de regiones heterocromáticas en las subpoblaciones B normales. Dicha activación se centra en elementos reguladores, tales como promotores y enhancers, que aumentan la expresión de más de 2.000 genes de forma específica en estos pacientes. La desregulación de estos genes se encuentra directamente implicada en la patogénesis de la enfermedad, ya que se ven alteradas funciones como la proliferación celular, la diferenciación de osteoclastos o la respuesta a estrés oxidativo, así como múltiples vías de señalización, como NFκB, mTOR1, TP53 o Notch. Más allá de la definición del epigenoma de referencia del MM, hemos querido validar funcionalmente la implicación de dicha activación de la cromatina en estas células. Uno de los principales mecanismos de supervivencia de las células de MM es la sobre-activación de las vías de respuesta a estrés oxidativo, que contribuyen a mantener la homeostasis de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en la célula. Desde un punto de vista epigenético, hemos identificado la activación *de novode* numerosos enhancer asociados a genes implicados en respuesta a ROS, como es el caso del gen *TXN*, cuya sobreexpresión en los pacientes con MM está asociada con la activación de una región enhancer específica de las células tumorales. Mediante un sistema de CRISPR-Cas9, hemos podido validar que tanto la sobreexpresión de *TXN* como la activación del enhancer asociado, son ambos eventos necesarios para la supervivencia y proliferación de las células de MM.

Conclusiones: En este estudio hemos definido por primera vez el epigenoma de referencia del MM, revelando una activación global de la cromatina en pacientes con MM, provocando una desregulación significativa del transcriptoma en estas células. Mediante ensayos de validación funcional, hemos podido corroborar que no solo la desregulación transcripcional, sino la activación de nuevas regiones enhancer en esta neoplasia juegan un importante papel en la patogénesis de esta enfermedad. Una estrategia de tratamiento en combinación con fármacos epigenéticos enfocada a revertir esta activación aberrante de la cromatina podría presentar una novedosa opción terapéutica para los pacientes con MM.

CO-020

ESTUDIO DE VIDA REAL DE LA EFICACIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Suárez Cabrera A¹, Luzardo Henríquez H², González J³, Pérez L¹, Guerra L¹, Perera M¹, Torres M¹, Gómez Casares MT², Lemes A¹, González Pérez E¹, Sáez Perdomo MN¹, Molero Labarta T², Jiménez Bravo de Laguna S¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín; ²Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín. ULPGC; ³Hospital Universitario de Canarias

Introducción: En los pacientes jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) (< 65 años y 66-70 en buenas condiciones físicas), el estándar de tratamiento es la inducción basada en tripletes que incluyan inhibidores de proteosomas (BTZ) seguida de altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Objetivos: El objetivo es analizar en nuestro centro: población vida real, respuesta y eficacia al tratamiento de 1ª línea en pacientes con MM candidatos a TAPH, con regímenes que incluyan BTZ (dobletes y tripletes) y TAPH si los resultados se pueden comparar con lo publicado en otros estudios.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo observacional, en el que se incluyeron 74 pacientes diagnosticados de MM candidatos a trasplante entre enero 2011 y diciembre 2018, 39 hombres y 35 mujeres, mediana de edad=61 años (33-69). Trasplantados 61/74, no llegaron a TAPH 13 pacientes: 4 por progresión y muerte, 1 por cirrosis VHC, 1 por decisión facultativa, 3 por comorbilidades y 4 están pendientes de trasplante. Regímenes de tratamiento: VD: 26; VRD: 6; VTD: 42. Características: según serotipo: IgG: 41 (55.4%), IgA: 20 (27%); cadenas ligeras libres: 13 (17,6%). Según índice pronóstico: ISS: I: 18 (24,3%); II: 24 (36,5%); III: 32 (43,24%). R-ISS: no valorable en 2 pacientes. I: 13 (18,1%); II: 46 (63,9%); III: 13 (18,1%). Usamos el SPSS V23 para el análisis por KM de la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) y el modelo de los riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Respuesta pretrasplante: RC: 22 (29,7%); MBRP: 26 (35,1%); RP: 17 (22,9%); EE: 5 (6,8%); Progresión: 4 (5,4%). Por tanto respuesta ≥ RP: 65 (87,8%). En la tabla 1 se detallan las respuestas según tratamiento. La mediana de SLP fue de 37,7 meses (IC=27,2-48,1). En el análisis multivariante de SLP en función de la respuesta pretrasplante encontramos una disminución del 52,1% de probabilidad de progresión o muerte en los pacientes que alcanzan una respuesta ≥ RP (p=0,03, HR=0,479). También encontramos diferencia significativa en SLP entre ISS III frente a I (p=0.05) y frente a II (p=0.005) (Figura 1). Al analizarla según esquema de tratamiento no se encuentra diferencia significativa entre los distintos esquemas de tratamiento. Encontramos una mediana de SG de 82.37 meses y la mediana de seguimiento de nuestra serie es de 40.37 meses.

Discusión y Conclusiones: En nuestra población de pacientes con MM candidatos a trasplante tratados con regímenes que incluyan BTZ la respuesta alcanzada, es equiparables a lo publicado en otros estudios. La SLP global es inferior a lo esperado, si la analizamos según esquema de tratamiento: SLP con VTD > VD (50,37 vs 25,27), según grupo de riesgo mejor ISS-I y II frente a III. Aunque no alcanzamos los resultados publicados por el GEM¹, posiblemente por el uso de terapia de mantenimiento en el ensayo y de una mayor proporción de pacientes con ISS III en relación con otros estudios (43% vs 22%)² por tratarse de un estudio de vida real. Sí se confirma en nuestra serie, que el mejor tratamiento de inducción debe ser un triplete que incluya I, proteosomas e IMiDs, La SG de nuestra serie es comparable con la de las publicadas.

Tabla 1. Respuestas pretrasplante según esquema de tratamiento.

Sexo	Hombres 15 (71,4%)		Mujeres 6 (28,6%)	
Edad 1ª TASP media y extremos (años)	56 (36-64)			
Edad 2ª TASP media y extremos (años)	61 (43-70)			
Tipo MM	IgA 5 (23,8%)	IgG 12 (57,1%)	IgD 1 (4,8%)	Cadenas ligeras 3 (14,3%)
Cariotipo	ND 7 (33,3%)	Normal 12 (57,1%)	Adverso 2 (9,6%)	
ISS	ISS1 8 (38,1%)	ISS2 8 (38,1%)	ISS3 4 (19%)	ND 1 (4,8)

Supervivencia libre de progresión según grupo pronóstico

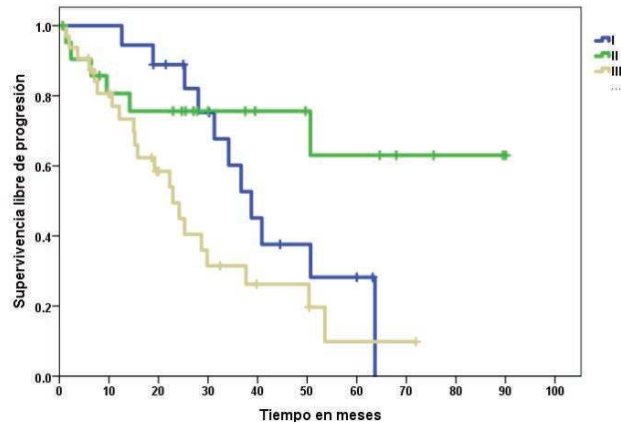


Figura 1.

Referencias

1. L. Rosiñol et al. Blood 2012;120(8):1589-1596
2. P. Moreau et al. Blood 2016;127(21):2569-2573

CO-021

NUEVA ERA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE .CONSECUENCIAS DE LA LLEGADA DE LOS NUEVOS AGENTES

Sobejano Fuertes E¹, González V¹, Higuero V¹, García-Sanz R¹, Pesa D¹, Azibeiro R¹, Fonseca M¹, Rey B¹, Puig N¹, Gutierrez N¹, Leóz P¹, Labrador J², Aguilera C³, Escalante F⁴, Alonso José M⁵, López R⁶, García-Mateo A⁷, García de Coca A⁸, Hernández R⁹, Báez A¹⁰, Redondo E¹¹, Mateos MV¹

¹H.Universitario Salamanca; ²H.Universitario Burgos; ³H.del Bierzo; ⁴H.Universitario León; ⁵H.Río Carrión Palencia; ⁶H.Plasencia; ⁷H.Segovia; ⁸H.Clínico de Valladolid; ⁹Complejo Asistencial Zamora; ¹⁰H.Nuestra Señora Sonsoles. Ávila; ¹¹Fundación Hematología Castilla y León

Introducción: La supervivencia de los pacientes con MM ha mejorado significativamente en la última década, debido a la introducción de quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) junto con la introducción de nuevos fármacos, pasando de ser una enfermedad incurable y con supervivencias cortas a una enfermedad potencialmente curable, con supervivencias más prolongadas.

Métodos: Hemos recogido de forma retrospectiva los datos de 394 pacientes diagnosticados de MM en el Hospital Clínico de Salamanca entre 1988 y 2018, de acuerdo con los criterios vigentes en cada momento, para evaluar: i) la influencia de la fecha de diagnóstico, antes o después de 2005; ii) el haber recibido nuevos fármacos en primera línea o no (Talidomida, Bortezomib, Lenalidomida, Daratumumab o Carfilzomib) y iii) la inclusión en ensayos clínicos en la supervivencia.

Resultados: Las características basales de la serie analizada fueron: una mediana de edad de 71 años (rango:30-91), 145 fueron menores de 65 años. 215 (56,1%) fueron MM IgG; 104 (27,1%) IgA; 47 (12,2%) Bence Jones; 13 (3,1%) no secretores, y 2 casos de MM IgM e IgD . Presentaron un ISS 1: 85 pacientes (26,1%) y 241 (73,9%) ≥2. Fueron diagnosticados antes de 2004: 98 pacientes (24,9%) y 296 (75,1%) a partir de 2005. Recibieron nuevos fármacos en 1ª línea 219 (55,6%) , frente a

175 (44,4%) que no. Un total de 160 (40,6%) fue incluido en EC en alguna de las líneas. Y, 114 pacientes (28,9%) se realizó un TAPH. 122 (34,5%) alcanzaron respuesta completa (RC) tras primera línea, y 272 (76,8%) al menos una respuesta parcial. La mediana de seguimiento para los pacientes vivos fue de 4,72 años (rango: 0-27,25). Para los pacientes <65 diagnosticados antes de 2005 la mediana de SG fue de 6,47 años, no siendo alcanzada en los diagnosticados tras 2005 P:0,03 HR 0,551 (IC 95%: 0,31-0,95). La mediana de SG de los pacientes mayores de 65 años, se incrementó de 2,2 para aquellos diagnosticados antes de 2005 a 3,23 en los diagnosticados posteriormente a 2005 (p: 0,037 HR:0,70 (IC95%: 0,508-0,981). Los pacientes que habían recibido nuevos fármacos en primera línea versus los que no incrementaron significativamente la mediana de SG 60,5 meses vs 34,5 P <0,001 HR 0,569 (IC95% 0,433-0,748) Gráfico1. La inclusión en ensayo clínico en general como parte de cualquier línea de tratamiento mejoró la mediana de SG de 82,6 ms frente a 31,1 P<0,001 HR 0,523 (IC95%: 0,397-0,690)Gráfico2. La mediana de SG en los pacientes diagnosticados tras 2005 fue mayor que los diagnosticados anteriormente 56,6 vs 37,38 meses P<0,005 HR 0,739 (IC95% 0,55-0,976). La mediana de SLP para los pacientes que habían recibido nuevos fármacos en 1ª línea frente a los que no fue de 31,5 meses vs 25 P=0,07.

Conclusión: En nuestra experiencia, la introducción de nuevos fármacos en primera línea ha permitido aumentar la supervivencia de nuestros pacientes y esto sucede tanto en menores como en mayores de 65 años. La inclusión de pacientes en ensayos clínicos condiciona también una mejor supervivencia debido tanto a que los pacientes reciben nuevos fármacos como que los pacientes son seleccionados.

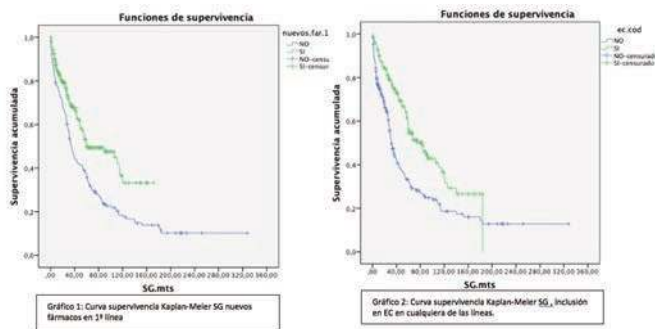


Figura 1.

LINFOMAS I

CO-022

NIVOLUMAB MÁS DOXORUBICINA, VINBLASTINA Y DACARBAZINA PARA LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO AVANZADO DE NUEVO DIAGNÓSTICO: SEGUIMIENTO DE 2 AÑOS EN EL ESTUDIO CHECKMATE 205

Domingo-Domènech E¹, Ramchandren R², Rueda A³, Trněšá, ný M⁵, Feldman T⁶, Lee Hun J⁷, Provencio M⁸, Sillaber C⁹, Cohen JB¹⁰, Savage KJ¹¹, Willenbacher W¹², Sumbul A¹², Sacchi M¹³, Armand P¹⁴, Ansell S

¹Institut Català d'Oncologia (ICO); ²University of Tennessee; ³Costa del Sol Hospital; ⁴Charles University in Prague and General University Hospital in Prague; ⁵Hackensack University Medical Center; ⁶University of Texas MD Anderson Cancer Center; ⁷Hospital Universitario Puerta de Hierro; ⁸Medical University of Vienna; ⁹Winship Cancer Institute, Emory University; ¹⁰British Columbia Cancer Center for Lymphoid Cancer; ¹¹Innsbruck University Hospital & OncoTyrol - Center for Personalized Cancer Medicine; ¹²Bristol-Myers Squibb; ¹³Dana-Farber Cancer Institute; ¹⁴Mayo Clinic

Introducción: Hasta un 30% de los pacientes con nuevo diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado (LHc EA) no se cura con poliquimioterapia. La expresión elevada de ligandos de PD-1 se asocia a alteraciones genéticas del cromosoma 9p24.1 en las células Reed-Stenberg, apoyando la investigación del bloqueo PD-1 en primera línea para LHc. En pacientes de nuevo diagnóstico de LHc EA, Nivolumab (anticuerpo monoclonal anti PD-1), seguido de Nivolumab más doxorubicina, vinblastina y dacarbicina (N-AVD) ha mostrado una actividad prometedora y una seguridad aceptable, con un seguimiento de 9 meses de la cohorte D del estudio CheckMate 205. Nuestro objetivo fue caracterizar la eficacia (valoración de Deauville *post hoc*) y la seguridad de nivolumab seguido de N-AVD en pacientes con LHc EA de nuevo diagnóstico de esta cohorte D con un seguimiento de 2 años.

Métodos: Pacientes = 18 años con LHc EA de nuevo diagnóstico (estadio IIB con factores de riesgo desfavorables, III o IV) que recibieron Nivolumab en monoterapia (4 dosis: 240 mg IV/2 semanas) y 6 ciclos de N-AVD (12 dosis). La variable principal fue la seguridad; la secundaria, la tasa de remisión completa (RC) según un comité revisor independiente (CRI) al final del tratamiento (FT), según los criterios de 2007 *International Working Group*; y las exploratorias, la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión modificada (SLPm, valorada en un análisis *post hoc*.) La respuesta metabólica completa (RMC) se consideró como una puntuación de Deauville = 3 (PET negativo).

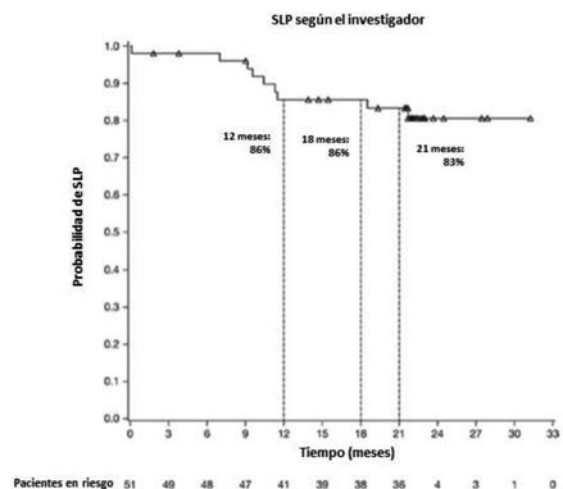


Figura 1.

Resultados: Se incluyeron un total de 51 pacientes, con una mediana de edad de 37 años ((18-87) y un seguimiento mínimo de 24,4 meses en el corte de datos. El 57 % presentaban estadio IV de la enfermedad, un

80% síntomas B, 31 % enfermedad voluminosa, 49 % afectación extranodal. El 96% (49/51) de los pacientes completaron la monoterapia, y el 90% (45/50) el tratamiento combinado. El seguimiento se realizó en 48 pacientes. Tras 2 ciclos de tratamiento combinado, la tasa de RC fue del 51% según el CRI (71% RMC) y del 71% según el investigador. Al FT, la tasa de RC fue del 69% (75% RMC) según el CRI y del 80% según el investigador. A los 21 meses, la SLPm fue del 80% (IC 95%: 66-89) y la SLP según el investigador, del 83% (IC 95%, 69-91; Figura 1). En total, 30 pacientes (59%) reportaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (AART) grados 3-4 (el más frecuente: neutropenia [21 pacientes, 41%]). La hepatitis fue el AA inmunomediado grado 3-4 más común (2 pacientes, 4%). No hubo AART grado 5 a = 30 días de la última dosis. Durante el seguimiento, un paciente de 68 años falleció 38 días después de la última dosis por toxicidad del tratamiento; y otro de 85 años, 451 días después por progresión de la enfermedad.

Conclusiones: En el seguimiento ampliado, Nivolumab seguido de N-AVD demostró una tasa de SLP a los 21 meses del 83% según el investigador y una RMC del 75% al FT según el CRI, sin nuevos problemas de seguridad. La valoración de Deauville mejoró la concordancia de RC entre el investigador y el CRI. Nivolumab seguido de N-AVD proporciona una alternativa terapéutica prometedora en pacientes de nuevo diagnóstico de LHc EA.

CO-023

APLICACIÓN DEL ÍNDICE PRONÓSTICO GENÓMICO M3D-IPI A PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B (LDCGB)

Rivas-Delgado A¹, Dlouhy I¹, Nadeu F², Enjuahes A², Karube K², Rovira J¹, Castrejón de Anta N³, Balague O³, Martínez A³, Mozas P¹, Baumann T¹, Correa J¹, Magnano L³, Delgado J¹, Villamor N³, Giné E¹, Campo E³, López-Guillermo A¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona; ²Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.; ³Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía patológica, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona

Introducción: El LDCGB es una neoplasia con gran heterogeneidad clínico-biológica. Existen diversos índices pronósticos (IPI, R-IPI, NCCN-IPI, GELTAMO-IPI) que combinan variables clínicas y analíticas para estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo. Recientemente se ha propuesto un nuevo índice, el m3D-IPI [Song JY, *et al. Blood* 132 (Suppl 1):346] que incorpora las mutaciones en *KMT2D*, *PIM1* y *MEF2B*, así como los reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y *BCL6*. El objetivo de este estudio es analizar la aplicabilidad de este índice en los pacientes de nuestra serie que disponen estudios genómicos.

Métodos: De los 779 pacientes diagnosticados de LDCGB entre 2002 y 2018 en nuestro centro, se seleccionaron 181 (H/M 90/91) que disponían de estudios de perfil mutacional y FISH para *MYC*, *BCL2* y *BCL6*. Todos los pacientes se trataron con inmunoterapia, en su mayoría R-CHOP (82%). Se clasificó a los pacientes en los diferentes grupos de riesgo según el m3D-IPI (riesgo bajo: 0-2 puntos; riesgo intermedio: 3-4 puntos; riesgo alto: ≥ 5 puntos). Se calcularon los principales índices pronósticos en LDCGB: IPI, R-IPI, NCCN-IPI y GELTAMO-IPI.

Resultados: La mediana de edad en nuestra serie fue de 65 años. Los linfomas de alto grado con reordenamientos de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* ("doble/triple hit") correspondieron a un 6% de los casos. En la serie, la frecuencia de mutaciones en los genes incluidos en el índice fue de 30% para *KMT2D*, 14% para *PIM1* y 8% para *MEF2B*. El 34% se estratificó como bajo riesgo, el 38% como riesgo intermedio y 28% como riesgo alto. De los 172 pacientes con respuesta evaluable, la tasa de respuestas completa fue de 82%, 67% y 47% respectivamente (p<0.001). Con una mediana de seguimiento de 8,8 años para pacientes vivos, 82 pacientes fueron refractarios o recayeron tras el tratamiento. La mediana de SLP no se alcanzó en el grupo de bajo riesgo, mientras que en los grupos de riesgo intermedio y alto fue de 43 y 16 meses, respectivamente (p<0.001). La supervivencia global a 10 años fue del 58%, 48% y 30% (p<0.001) (Figura 1). La capacidad predictiva de SG del m3D-IPI no fue superior a la de otros índices pronósticos (C-index: 0.635 m3D-IPI; 0.676 IPI; 0.646R-IPI; 0.680 NCCN-IPI; 0.681 GELTAMO-IPI).

Conclusión: ES: La aplicación del m3D-IPI a una serie de pacientes con LDCGB permite distinguir grupos pronósticos para la respuesta, SLP y SG; sin embargo, la capacidad discriminativa del índice genómico no

es superior a la de los índices clínicos tradicionales.

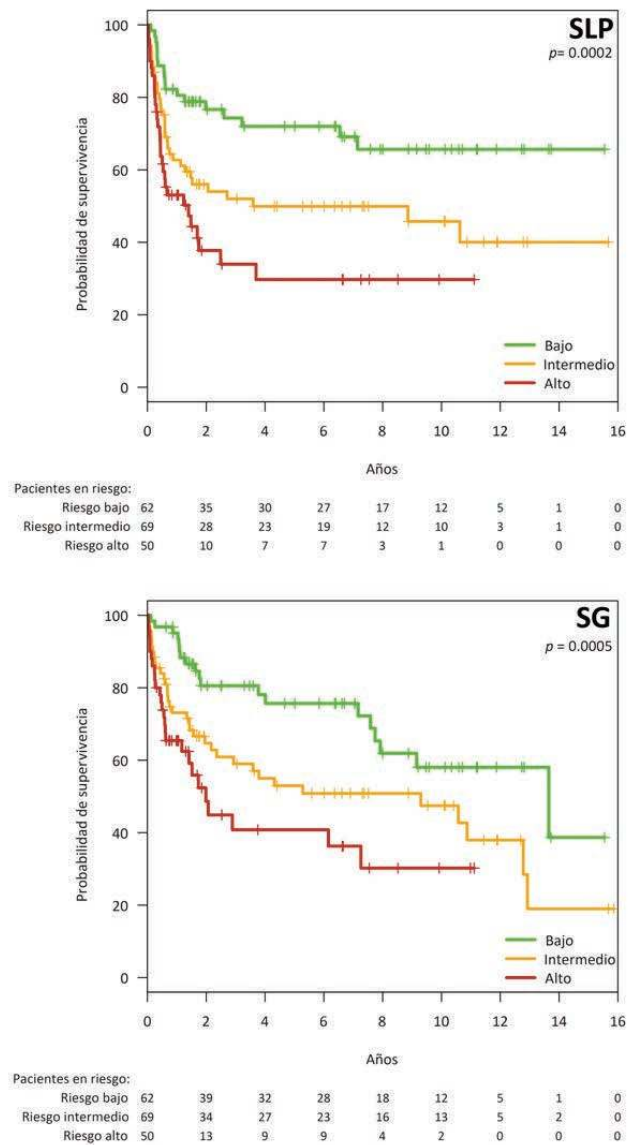


Figura 1.

CO-024

ANÁLISIS DEL PROTOCOLO BURKIMAB-14 EN PACIENTES CON LINFOMA DOBLE/TRIPLE HIT Y OTROS LINFOMAS B DE ALTO GRADO. ESTUDIO INTERGRUPOS PETHEMA/GELTAMO

Comes M¹, Sancho JM¹, García O¹, Vall-Ilovera F², Serrano J³, Buendía V⁴, Grande C⁴, García-Guinón A⁵, Ceberio I⁶, Moreno MJ⁷, Serrano A⁸, Bergua JM⁹, Gimeno E¹⁰, Barrenetxea C¹¹, Terol MJ¹², Ribera JM¹

¹ICO-IJC-Hospital Germans Trias i Pujol; ²Mútua de Terrassa; ³Hospital Universitario Reina Sofía; ⁴Hospital 12 de Octubre; ⁵Hospital Arnau de Vilanova; ⁶Hospital Universitario Donostia; ⁷Hospital Virgen de la Victoria; ⁸Hospital Madrid Sanchinarro; ⁹Hospital San Pedro Alcántara; ¹⁰Hospital del Mar; ¹¹Hospital Universitario Basurto; ¹²Hospital Clínico Universitario de Valencia

Fundamento y Objetivos: Los linfomas doble y triple-hit (DHL/THL) presentan resultados más favorables cuando son tratados con esquemas de quimioterapia intensiva que con el tratamiento estándar con R-CHOP (Petrich AM *et al. Blood*. 2014; 124:2354-61). El objetivo de este estudio fue evaluar el protocolo BURKIMAB-14 en linfomas B de alto grado no Burkitt.

Pacientes y Métodos: Tras el estudio diagnóstico se inició una prefase con ciclofosfamida y prednisona. Los pacientes 55 años en estadios lo-

calizados (I-II) recibieron 4 ciclos de inmunoterapia (A1, B1, C1, A2) mientras que los que se encontraban en estadios avanzados (III-IV) recibieron un total de 6 ciclos (A1, B1, C1, A2, B2, C2). A aquellos pacientes en RC en el estudio de extensión por PET/TC tras el segundo ciclo se les redujo un 33% la dosis de metotrexato, ifosfamida y citarabina en los ciclos subsiguientes. Por otra parte, los pacientes de edad avanzada (>55 años) no recibieron el ciclo C y las dosis administradas eran matizadas desde el inicio del protocolo, independientemente de los resultados del estudio de extensión precoz. Se recogieron datos clínico-biológicos y se analizó la eficacia y la toxicidad al tratamiento.

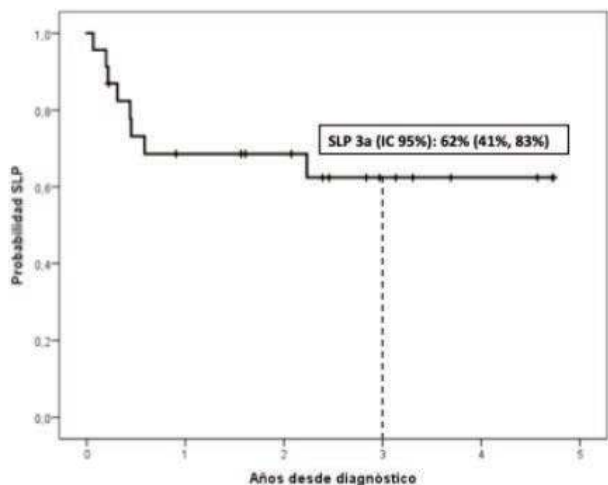


Figura 1. Supervivencia libre de progresión en linfomas doble/triple-hit y otros linfomas B de alto grado.

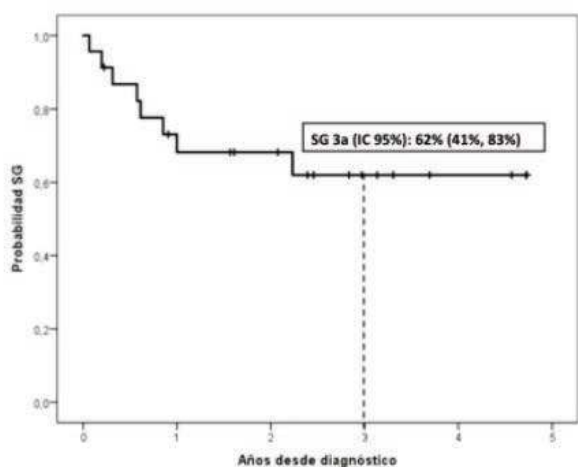


Figura 2. Supervivencia global en linfomas doble/triple-hit y otros linfomas B de alto grado.

Resultados: En el período entre 2014 y 2019 se incluyeron 23 pacientes, 15 DHL/THL y 8 linfomas B de alto grado. 11 (48%) eran varones y 14 (61%) tenían 55 años, con una mediana de edad de 45 años (extremos 19-86); 2 (9%) estaban infectados por el VIH, 21 (91%) se hallaban en estadio avanzado (III-IV), 16 (76%) tenían un IPI intermedio-alto/alto, 16 (73%) presentaban 2 o más áreas extranodales afectadas, 5 (23%) tenían una masa voluminosa, 19 (83%) LDH elevada y 5 (22%) afectación del sistema nervioso central. En la evaluación precoz (tras ciclo B1) se observó RG en 21 (91%) pacientes (RC en 16 [70%]), 1 (4%) progresó y 1 (4%) falleció por infección. Tras el ciclo B1, 3/21 (14%) progresaron o recayeron y 2/16 (13%) de los que alcanzaron RC fallecieron por infección. Se observaron las siguientes toxicidades grado 3-4: 20/22 (90%) neutropenia, 17/20 (85%) trombocitopenia, 4/21 (19%) lisis tumoral, 12/23 (56%) mucositis y 14/23 (61%) infección. Tres pacientes

>55 años fallecieron por infección (3/9, 33%). Con una mediana de seguimiento de 2.8 años (extremos 0.2 - 4.7), la SLP a los 3 años fue del 62% (IC 95%: 41%-83%), sin diferencias entre los linfomas DHL/THL y el resto de linfomas B de alto grado [71% (47%-95%) vs 44% (7%-81%), respectivamente, p 0.187]. La SG a los 3 años fue del 62% (IC 95%: 41%-83%) (Figuras 1 y 2).

Conclusiones: El protocolo BURKIMAB-14 parece eficaz para los linfomas DHL/THL y otros linfomas B agresivos. La toxicidad, principalmente hematológica e infecciosa, fue la esperada para un esquema de quimioterapia intensiva, teniendo mayores consecuencias en los pacientes de más edad.

Subvencionado en parte con las becas PI14/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación "La Caixa".

CO-025

PREVALENCIA E IMPACTO PRONÓSTICO DE LA INMUNOFIJACIÓN SÉRICA EN EL LINFOMA FOLICULAR

Mozas P¹, Magnano L², Rivas-Delgado A¹, Rivero A¹, Moreno DF¹, Nadeu F³, Bastidas G¹, Dlouhy I¹, Rovira J¹, Veloza L, González-Farré B, Balagué O, Giné E¹, Baumann T¹, Delgado J¹, Rozman M², Villamor N², Rosiñol L¹, Bladé J¹, Campo E, López-Guillermo A¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona; ²Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona; ³Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente y presenta un comportamiento clínico heterogéneo, por lo que es de gran interés el descubrimiento de variables al diagnóstico que permitan predecir su evolución. Se sabe que puede detectarse la presencia de una inmunoglobulina (Ig) monoclonal en la sangre y/u orina de algunos pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos B. Sin embargo, no se conoce con exactitud la frecuencia de este hallazgo en el LF ni su potencial impacto pronóstico.

Objetivos: Determinar la prevalencia de la inmunofijación sérica positiva (IFs+) al diagnóstico en pacientes con LF y su correlación con las características iniciales y la supervivencia.

Pacientes y Métodos: Se seleccionaron 312 pacientes diagnosticados de LF, grado histológico 1-3a, entre 1991 y 2018 (edad mediana 60 años [extremos: 26-88]; 143 H / 169 M) que disponían de IFs al diagnóstico. Se excluyeron los pacientes con LF localizado cutáneo o gastrointestinal, así como aquellos diagnosticados previamente de una GMSI. La mediana de seguimiento para los pacientes vivos fue de 4,6 años (extremos: 0,6-23,7). Se crearon dos grupos (IFs+ e IFs-) y se compararon las principales variables clínicas y biológicas al diagnóstico, así como su evolución en cuanto a supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG), riesgo de transformación histológica (RTH) y de segundas neoplasias (RSN).

Resultados: La IFs fue positiva en 82 pacientes (26%), con los siguientes isotipos: IgGκ (25%), IgGλ (24%), IgAκ (5%), IgMκ (15%), IgMλ (11%), cadenas ligeras libres λ (11%) y biclonal (9%). En el grupo de IFs+ con proteinograma sérico disponible, el 81% presentaba un componente monoclonal no cuantificable. Las características iniciales y evolutivas de los dos grupos se detallan en la Tabla. Aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mayoría de las características iniciales (incluyendo el tratamiento), los pacientes con IFs+ presentaban una mayor edad y una β2m más elevada. Pese a una tasa de respuestas completas similar, los pacientes con IFs+ presentaron una mayor proporción de recaídas precoces (POD24), así como inferior SLP y SG (Tabla y Figura). El RTH y el RSN fue similar en ambos grupos. Entre los pacientes con IFs+, el isotipo de la Ig no tuvo impacto pronóstico. Durante el seguimiento ningún paciente desarrolló mieloma múltiple. En un análisis multivariante que incluía el índice FLIPI, la β2m y la IFs, solo los dos primeros conservaron significación estadística para la SLP y SG.

Conclusiones: En nuestra serie, un 26% de los pacientes con LF presentaba una IFs+ al diagnóstico. Este grupo muestra algunas características iniciales de más alto riesgo (edad y β2m más elevadas) y se asocia a un mayor riesgo de recaída precoz y a una inferior SLP y SG.

CO-026

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DIFERENTES ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO TRAS REMISIÓN COMPLETA EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO, EN LINFOMA DE HODGKIN. UN ESTUDIO DEL GRUPO GELTAMO

Bastos Oreiro M¹, Gomez P², Liébana M³, Navarro B³, Llorente L⁴, Perez de Oteiza J⁴, Vidal MJ⁵, Del Campo R⁶, García Belmonte D⁷, Santero M⁸, García Sanz R⁹

¹Hospital Gregorio Marañón, Madrid; ²Hospital La paz, Madrid; ³Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda; ⁴Hospital Madrid Sanchinarro; ⁵Hospital Universitario de León; ⁶Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca; ⁷Hospital de La Zarzuela, Madrid; ⁸Hospital de Torrejón; ⁹Hospital Clínico de Salamanca

Introducción: La estrategia óptima de seguimiento temprano en el Linfoma de Hodgkin tras primera línea de tratamiento no está clara, pero indudablemente, cada vez se orienta más hacia la realización de menos estudios radiológicos en las estrategias de vigilancia. Basadas en recomendaciones de expertos, las guías NCCN recomiendan TAC de control a los 6, 12 y 24 meses desde la finalización del tratamiento. Y sin embargo, diversos ensayos clínicos de relevancia, obligan a la realización de un seguimiento con TAC trimestral durante el primer año post tratamiento, y cada 6 meses posterior. El objetivo de nuestro estudio es evaluar las diferentes estrategias de seguimiento tras 1era línea de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de LH que han alcanzado RC, y compararlas entre ellas para identificar la más costo efectiva.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características	n (%)
<i>Edad</i>	42 (r:32-56)
<i>Subtipo histológico</i>	EN 240 (64) CM 63 (17) RL 37 (10) DL 4 (1) PLN 31 (9)
<i>Estadio</i>	I-II: 225 (60); III-IV: 150 (40)
<i>Grupos de tratamiento</i>	Localizado favorable: 101 (27) Localizado desfavorable: 109 (29) Avanzado IP 1-3: 101(27) Avanzado IP 4-7: 64 (17)
<i>Tipo de tratamiento</i>	Radioterapia: 34 (9) Radioterapia+ quimioterapia: 157 (42) Quimioterapia: 184 (49%)
<i>Tipo de quimioterapia</i>	ABVD: 318 (85) BEACOPP: 37 (10) Otras: 20 (5)
<i>Estrategias de seguimiento</i>	Clínica/analítica: 106 (29) TAC trimestral: 34 (10) TAC semestral: 168 (45) PET TAC trimestral: 12 (3) PET TAC semestral: 49 (13)

Materiales y Métodos: Se trata de un estudio multicéntrico, retrospectivo. Se analizaron 375 pacientes de 7 centros integrantes del grupo GELTAMO, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin entre los años 2007 y 2016 que tuvieron PET-TAC en el estadiaje inicial, como en la valoración de la respuesta final. Se recogieron variables clínicas, analíticas y de respuesta al tratamiento por imágenes. Se agruparon los pacientes según el tipo de seguimiento realizado en: clínico/analítico, TAC ó PET TAC. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital Gregorio Marañón. Se utilizaron medianas, rangos y porcentajes para el análisis descriptivo y el test de X², test de Fisher y el test U de Mann-Whitney para la comparación de variables.

Resultados: Las características de los pacientes, de su enfermedad y del tratamiento administrado se incluyen en la Tabla 1. En la Tabla 2 se re-

cogen la cantidad de imágenes realizada, el número de visitas y las sospechas de recaída según la estrategia utilizada. La mediana de seguimiento fue de 60 meses (144-24). De 66 sospechas se identificaron 37 recaídas. El 70% de los pacientes tenía un análisis de sangre normal en el momento de la recaída, 12% tenían VSG elevada, 13% LHD elevada y 5% alteración en el hemograma. Comparando las estrategias utilizadas, la mediana de tiempo hasta la recaída fue de 17 meses (p25-75=8-47) con TAC, 27 meses (p25-75=15-48) en el seguimiento clínico analítico y 13 meses (p25-75=3-23) con PET-TAC, aunque este dato no alcanza significación estadística (p=0.4). La supervivencia global no es diferente utilizando cualquiera de las tres estrategias referidas (Figura 1).

Conclusiones: Si bien el seguimiento por TAC parece acortar el tiempo hasta la recaída en comparación al seguimiento clínico, esto no se traduce en un beneficio para la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la alta exposición a radiación y el coste de esta estrategia, desvirtúan su utilidad.

Tabla 2. Número de visitas, número de imágenes realizadas y sospechas de recaída en relación a la estrategia de seguimiento empleada.

medianas	Estrategias de seguimiento				
	C/A	TAC/3m	TAC/6m	PET/3m	PET/6m
Visitas/ años	4	4	4	3	3
TAC a 2 años	1	4	3	2	0
TAC a 5 años	1	7	5	4	1
PET TAC a 2 años	0	1	0	2	2
PET TAC a 5 años	0	1	0	3	3
Recaída	11/25	4/9	16/20	2/5	4/7
Sospecha/Confirmación	(40%)	(44%)	(80%)	(40%)	(57%)

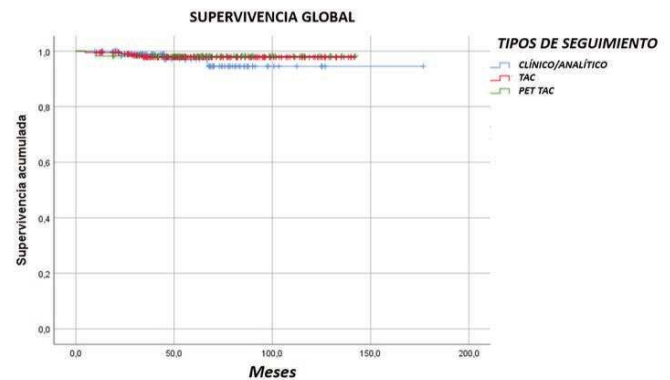


Figura 1. Supervivencia global según a estrategia de seguimiento utilizada.

CO-027

ESTUDIO DE LA INFILTRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA POR CITOMETRÍA DE FLUJO AL DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B NOS

Martín Moro F¹, Marquet Palomanes J¹, Piris Villaespesa M¹, García-Cosío Piqueras M¹, Villarrubia Espinosa J¹, Rodríguez Martín E¹, García García I¹, Michael Fernández B¹, Lario Arribas A¹, Luna de Abia A¹, Núñez-Torrón Stock C¹, Sáez Marín A¹, Herrera Puente P¹, López Jiménez J¹

¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Introducción: El estudio de médula ósea (MO) al diagnóstico del linfoma difuso de células grandes B (LDCCGB) sigue formando parte del estadiaje de la enfermedad a pesar de los avances en las técnicas nucleares (PET-FDG). De acuerdo con los criterios de Cheson *et al.* (JCO, 2007) los casos con infiltración medular < 2% mediante citometría de

flujo (CMF) deberían considerarse como MO normales siempre que la histología sea negativa. Nuestro objetivo es analizar el papel de la CMF, al margen de los hallazgos histológicos, en el estudio medular al diagnóstico del LDCGB.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes con LDCGB NOS (*not otherwise specified*) diagnosticados en un periodo de 5 años (2013-2017). Los casos fueron divididos en dos grupos según la infiltración medular por CMF al diagnóstico: CMF MO negativa (CMF-) y CMF MO positiva (CMF+). La CMF se llevó a cabo mediante panel de 4 colores hasta 2016 y de 8 colores desde entonces. Se han descrito las características de cada grupo al diagnóstico de la enfermedad y las diferencias en cuanto a la respuesta a la primera línea de tratamiento. Se han analizado las diferencias en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) entre ambos grupos. El paquete estadístico empleado ha sido IBM Spss Statistics 22.

Tabla 1. Características clínico-biológicas al diagnóstico del LDCGB NOS.

Variable	CMF MO negativa n=62	CMF MO positiva n=20	P	
Edad (años) ^a	63 (33-85)	67 (39-84)	0.4	
Sexo masculino ^b	33 (53.2)	12 (60)	0.6	
Non-GCB (algoritmo de Hans) ^b	28 (45.2)	14 (70)	0.06	
ECOG ≥ 2 ^b	8 (12.9)	2 (10)	0.7	
Síntomas B ^b	20 (32.3)	9 (45)	0.3	
Esplenomegalia > 15 cm ^b	11 (18.3)	8 (40)	0.04	
Ann Arbor estadio ^b	I-II III-IV	38 (61.3) 24 (38.7)	3 (15) 17 (85)	< 0.001
LDH (U/l) ^a	238 (127-2979)	528 (144-1465)	0.02	
B2M (mg/l) ^a	2.7 (1.1-9)	3.6 (2.2-11)	0.1	
Ratio neutrófilos/linfocitos ≥ 4 ^b	19 (30.6)	9 (45)	0.2	
IPIa riesgo ^b	Bajo	24 (38.7)	0 (0)	0.002
	Intermedio-bajo	19 (30.6)	5 (25)	
	Intermedio-alto	14 (22.6)	13 (65)	
	Alto	5 (8.1)	2 (10)	

^a Mediana (rango). ^b Número de casos (%).
 B2M: Beta-2 microglobulina; CMF: citometría de flujo; ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; IPIa: Índice Pronóstico Internacional ajustado a la edad; LDH: lactato deshidrogenasa; MO: médula ósea; Non-GCB: no-centrogerminal (activado).

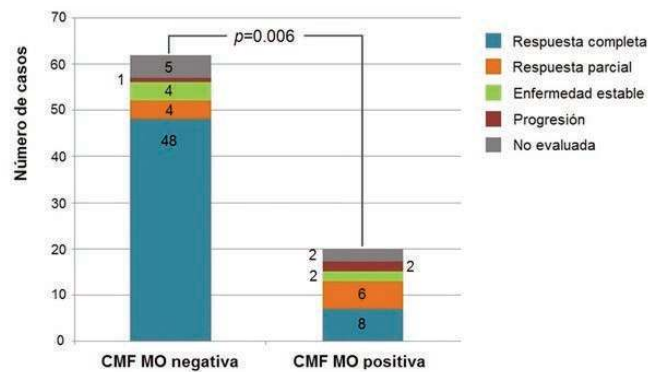


Figura 1. Respuesta al tratamiento de primera línea según la infiltración de médula ósea por CMF al diagnóstico del LDCGB NOS.

Resultados: Analizamos 82 casos de LDCGB NOS, según la infiltración medular al diagnóstico: CMF- 62 (75.6%) y CMF+ 20 (24.4%). Las características de cada grupo al diagnóstico se presentan en la Tabla 1. De los pacientes CMF+ 9/20 presentaban histología negativa para infiltración medular por linfoma ("discrepancia histología/CMF"). La mediana de infiltración medular del grupo CMF+ fue 1% (0.05-27). El tratamiento de primera línea fue homogéneo en ambos grupos, la respuesta al mismo en cada grupo se presenta en la Figura 1. La mediana de seguimiento de la serie fue de 33 meses. En la Figura 2 se presentan las curvas de SLP y SG según la infiltración medular por CMF. En el análisis univariante (CMF+ vs CMF-) la *hazard ratio* (HR) para la SLP fue de 4.8 (IC 95% 2.3-10, $p < 0.001$) y para la SG de 3.8 (IC 95% 1.8-8.3, $p = 0.001$).

En el análisis multivariante (algoritmo de Hans vs Ann Arbor vs IPIa vs CMF MO vs ratio N/L), la infiltración medular por CMF demostró asociación independiente con la SLP con una HR de 2.9 (IC 95% 1.3-6.6, $p = 0.01$), no así con la SG con una HR de 2.3 (IC 95% 0.9-5.4, $p = 0.07$).

Conclusiones: Estos resultados demuestran la importancia de la CMF en el estudio de MO al diagnóstico del LDCGB NOS y ponen en duda la utilidad del estudio histológico del cilindro óseo frente a un procedimiento menos invasivo y más rápido como es el análisis del aspirado medular mediante CMF. Se sugiere que la infiltración medular por CMF es un factor predictivo de peor respuesta a la primera línea de tratamiento y un factor pronóstico de menor supervivencia.

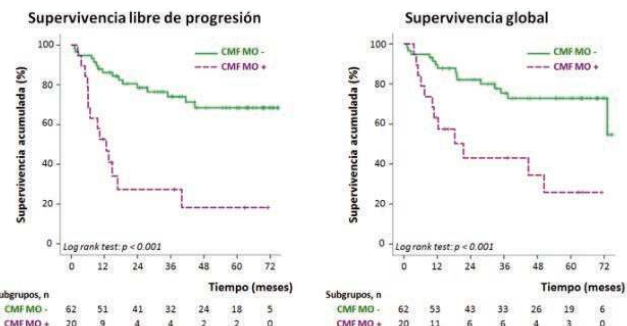


Figura 2. SLP y SG según la infiltración de médula ósea por CMF al diagnóstico del LDCGB NOS.

CO-028
FACTORES PREDICTIVOS DE CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON LINFOMA QUE RECIBEN ANTRACICLINAS EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

López García A¹, Macía Palafox E², Gómez Talavera S², Ibáñez Cabeza B², Castillo Bazán E², Llamas Sillero P², Martínez Martínez R¹, Córdoba Mascañano R²

¹Hospital Universitario Clínico San Carlos; ²Fundación Jiménez Díaz

Introducción: El tratamiento actual en Linfomas tanto Hodgkin (LH) como no Hodgkin (LNH) en primera línea se basan en esquemas de que contienen antraciclinas. La cardiotoxicidad es una complicación bien conocida, que puede condicionar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. El objetivo principal del trabajo es identificar factores de riesgo para poder prevenir efectos adversos y adaptar la terapia. MÉTODOS Se realiza un estudio retrospectivo de 129 pacientes con diagnóstico de LH o LNH tratados con antraciclinas en primera línea entre el 1/01/2017 y 31/12/2018, analizándose la incidencia de cardiotoxicidad e identificándose factores de riesgo clínicos, analíticos y por imagen para el desarrollo de cardiotoxicidad

Resultados: La media de edad fue de 57,89 años. El 51,16% (66/129) fueron hombres. Los diagnósticos fueron: 42% Linfoma B difuso células grandes, 30% LH, 18% linfoma folicular, 4% linfoma del manto, 4% linfoma mediastínico primario, 1% linfoma marginal esplénico y 1% de linfoma MALT transformado. La incidencia de eventos fue del 20,15% (26/129) definiéndose como evento el desarrollo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar y arritmias. La media de edad en pacientes que habían padecido algún evento fue de 70,85 años (IC 95% 65,3-76,39) vs 54,62 años (IC 95% 51,23-58-01) en grupo que no ($p < 0,0001$). La media de los niveles de troponina I media basal en pacientes con evento fue de 0,022 ng/ml (IC 95% 0,013-0,031) y de 0,018 ng/ml (IC 95% 0,014-0,022) en el grupo que no tuvo ($p = n.s.$). En cambio, a mitad de tratamiento fue de 0,031 ng/ml (IC 95% 0,021-0,041) vs 0,025 ng/ml (IC 95% 0,01-0,04), $p = 0,0009$; y al final del tratamiento fue de 0,07 ng/ml (IC 95% 0,024-0,1) vs 0,033 ng/ml (IC 95% 0,026-0,039), $p = 0,0082$. La media de los niveles de NT-proBNP basal en la población con evento cardiovascular fue de 456,1 pg/ml (IC 95% 156,2-755,9) vs 120,1 pg/ml (IC 95% 87,4-152,9) en los que no ($p = 0,0052$). En la mitad de tratamiento fue de 563,5 pg/ml (IC 95% 223,9-903,1) vs 125,9 pg/ml (IC 95% 94,05-157,8), $p = 0,003$. Y al final del tratamiento fue de 785,7 pg/ml (IC 95% 0,51-0,91) vs 165,4 pg/ml (IC 95% 124,1-206,7), $p = 0,022$. La media de hemoglobina basal en los

pacientes con evento fue de 11,8 gr/dL (IC 95% 10,87-12,47) y de 12,6 gr/dL (IC 95% 11,25-16,41) en los que no, con tendencia a la significación estadística (p=0,0503). Si la alcanzó a mitad del tratamiento, con media en pacientes con evento de 11,26 gr/dL (IC 95% 10,81-11,75) vs 11,96 gr/dL (IC 95% 11,66-12,27), p=0,03. La función cardiaca medida con FEVI no mostró diferencias significativas. La dislipemia (36,84% vs 13,19%, p 0,037) y la historia cardiológica previa (61,11% vs 14,02%, p 0,0001) fueron también factores de riesgo. No se detectaron diferencias en HTA (30,3% vs 16,67%, p 0,09), tabaquismo (21,43% vs 19,54%, p 0,8), obesidad (21,15% vs 19,48%, p 0,81) ni diabetes (20% vs 20,17%, p 0,98). **Conclusión:** ES La edad es un factor de riesgo en el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas. El aumento de los niveles de troponina I y NT-proBNP durante el seguimiento del paciente serían útiles para predecir un evento. La FEVI no fue útil encontrando diferencias entre ambos grupos, probablemente por la selección positiva de pacientes con buena función ventricular al inicio del tratamiento. Por último, los únicos factores de riesgo cardiovascular asociados a mayor riesgo fueron la dislipemia e historia cardiológica previa.

LINFOMAS II

CO-029

LA INTRODUCCIÓN: DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN FASES INICIALES MEJORA LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB) EN RECAÍDA PRECOZ O REFRACTARIOS

Serna A¹, Carpio C¹, Iacoboni G¹, Izuzquiza M¹, Molero A¹, Martín L¹, Rodríguez Y¹, Pérez A¹, García T¹, Castellví J¹, Marín A¹, López A¹, Bobillo S¹, Bosch F¹, Abrisqueta P¹

¹Hospital Vall d'Hebron

Introducción: Los pacientes con enfermedades neoplásicas en recaída o refractarios al tratamiento presentan un pronóstico desfavorable y continúan representando un reto terapéutico en la actualidad. Los ensayos clínicos en fases iniciales, aunque centrados en evaluar la seguridad de diferentes tratamientos, también representan una opción terapéutica para aquellos pacientes refractarios a los tratamientos convencionales. Sin embargo, la influencia de los programas de investigación clínica en la evolución clínica no está bien evaluada. Por ello, analizamos el impacto de la implementación de los ensayos clínicos en fase 1 o 2 en la evolución de los pacientes con LDCGB refractarios o en recaída precoz en nuestro centro.

Métodos: Se identificaron los pacientes con LDCGB entre los años 2005 y 2018 refractarios o con recaída precoz (< 6 meses) al tratamiento de primera línea con inmunoterapia, así como los pacientes refractarios al tratamiento de rescate de segunda línea tras una recaída tardía. Dividimos los pacientes en dos cohortes en base al año de inicio del tratamiento (2005-2014 y 2015-2018), por el incremento de pacientes incluidos en ensayos clínicos en fases iniciales en nuestro centro a partir de 2015. La supervivencia global fue estimada desde el tiempo de tratamiento de primera línea en los pacientes refractarios o en recaída precoz, y desde el tiempo del tratamiento de rescate de segunda línea en los pacientes recaídos.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características de los pacientes	2005-2014 (N= 57)	2015-2018 (N = 50)	P
Mediana edad (rango)	70 (30-88)	69 (35-87)	NS
Sexo, varones	44%	64%	.052
Estadio Ann Arbor			
I-II	11/42 (26%)	7/39 (18%)	NS
III-IV	31/42 (74%)	32/39 (82%)	
IPI			
Bajo	3/44 (7%)	3/36 (8%)	NS
Intermedio bajo	12/44 (27%)	9/36 (25%)	
Intermedio alto / Alto	29/44 (66%)	24/36 (67%)	
Trasplante progenitores hematopoyéticos			
Autólogo	7/57 (12%)	9/50 (18%)	NS
Alogénico	3/57 (5%)	1/50 (2%)	
Líneas de tratamiento, mediana (rango)	2 (1-9)	3 (2-7)	
Ensayos fase 1 / 2*	4/57 (7%)	30/50 (60%)	< 0.001
Categoría			
No respuesta/recaída <6m			NS
primera línea	39/57 (68%)	39/50 (78%)	
Refractario 2 línea	18/57 (32%)	11/50 (22%)	

*Tratamientos en monoterapia o en combinación de moléculas pequeñas inhibitoras, fármacos inmunomoduladores, inmunoterapia incluyendo nuevos anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados, anticuerpos bispecíficos y células CAR-T

Resultados: Entre los años 2005-2018, se incluyeron 107 pacientes, 57 en la cohorte de 2005-2014, y 50 en la cohorte de 2015-2018. Las principales características de los pacientes se describen en la Tabla 1. 47/57 (82%) de los pacientes de la cohorte 2005-2014 y 41/50 (82%) de la cohorte 2015-2018 fueron refractarios al tratamiento de rescate de segunda línea. 34 pacientes fueron incluidos en ensayos clínicos en fase 1/2, 4/57 (7%) pacientes en la cohorte 2005-2014, y 30/50 (60%) en la cohorte 2015-2018. Diez pacientes recibieron tratamientos en ensayos 1/2 como segunda línea, 24 pacientes como tercera línea, 10 pacientes como cuarta línea y 7 pacientes como quinta o posteriores líneas. La mediana de supervivencia global (SG) de la serie fue de 14.2 meses, 11.6 meses en la cohorte 2005-2014 y 21.1 meses en la cohorte 2015-2018 (p= 0.08). En los pacientes refractarios al tratamiento de segunda línea la mediana de SG fue de 11.9 meses, 9 meses en la cohorte 2005-2014

y 15 meses en la cohorte 2015-2018 ($p=0.053$). Finalmente, la mediana de SG de los pacientes que fueron incluidos en ensayos fase 1/2 fue de 24.3 meses en comparación con 10.7 meses en el resto de los pacientes ($p=0.005$).

Conclusiones: Se observa una tendencia a una mejoría en la evolución de los pacientes con LDCGB refractarios o en recaída precoz en los últimos años aunque su pronóstico continúa siendo muy desfavorable. La introducción de un programa de investigación clínica en fases iniciales aplicable cuando los tratamientos convencionales han fracasado es uno de los factores que podría contribuir a esta mejora.

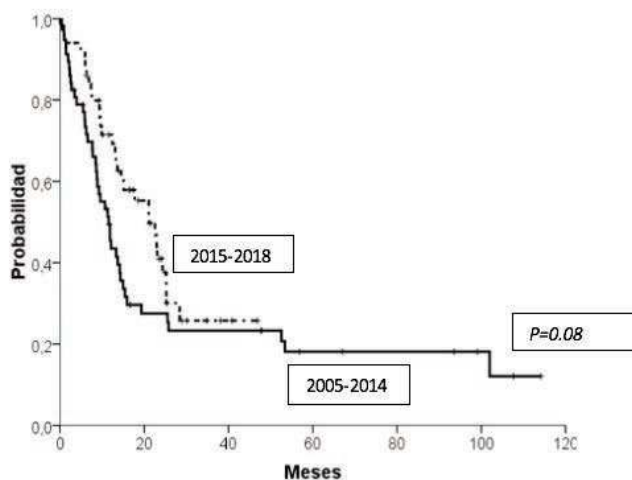


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes.

CO-030

TRASPLANTE EN LINFOMA FOLICULAR TRANSFORMADO: UNA OPCION CURATIVA

Rey Búa B¹, Fonseca Santos M², Prieto García L, Pérez López E, López Corral L, Delgado M, Sánchez-Guijo F, Martín López A, Navarro Bailón A, Baile González M, López Parra M, Alcoceba M, Azibeiro Melchor R, Tamayo Alonso P, Díaz González LG, Gutiérrez Gutiérrez NC, Blanco Muñoz OL, Vázquez López ML, Cabrero Calvo M, Martín García-Sancho A, Caballero Barrigón MD

¹Hospital Universitario De Salamanca, ²Hospital Clínico De Salamanca

Introducción: Los linfomas indolentes tienen una supervivencia larga, sin embargo la transformación a Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG) que se produce en un 8% de los pacientes a los 10 años según el estudio de GELTAMO (Alonso-Álvarez et al. 2017) se asocia a peor pronóstico con una supervivencia a los 5 años en torno al 30%. Tras la transformación el trasplante será una de las opciones a considerar.

Métodos: En este trabajo se analiza la indicación y resultados tras el trasplante en pacientes con LBDCG transformado en un único centro. De un total de 2565 pacientes trasplantados en la unidad de Salamanca entre 1995 y 2018 (1564 de ellos autólogos y 1001 alogénicos), 51 de ellos fueron realizados en LBDCG transformados de un Linfoma B indolente. De ellos 36 recibieron un trasplante autólogo (TASPE) y 15 alo-TPH.

Resultados: La mediana de edad fue de 60 años (rango de 40 a 69 años), y 52 (rango de 35 a 65 años) para pacientes que reciben TASPE y alo-TPH respectivamente. Todos los TASPEs se realizaron con acondicionamiento BEAM y los alo-TPH recibieron una combinación de fludarabina. La profilaxis de injerto contra huésped consistió en tacrolimus y sirolimus en un 87% y calcineurina y metotratate en un 13%. La mayoría de los pacientes, 28 (78%) estaban en respuesta completa (RC) antes del trasplante. En el grupo de alo-TPH, 11 (73%) recibieron 3 o más líneas de tratamiento previas y 13 pacientes (87%) recibieron previamente un TASPE, estando 11 en RC (73%), 3 en respuesta parcial (RP) y 1 en progresión. La mortalidad relacionada con el trasplante (TRM) fue de 3.2% en el TASPE y 27% en el alo-TPH. La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 25 meses fue del 94% y 76% (PFS) para pacientes que recibieron TASPE y del 63% y 56% para pacientes que recibieron alo-TPH. Con una mediana

de seguimiento de 57 meses para pacientes que recibieron TASPE, 21 enfermos (58%) permanecían en RC al último seguimiento, similar a la de los pacientes que recibieron un alo-TPH. En este grupo la mediana de seguimiento fue de 24 meses para la serie global y de 50 meses para los pacientes supervivientes. En este grupo pacientes están vivos y libres de enfermedad al último seguimiento y 6 fallecieron, 4 debidos a la TRM (28%). Acerca de la progresión, 12 (33%) han progresado tras TASPE y 2 tras alo-TPH.

Conclusiones: La indicación del trasplante de progenitores hematopoyéticos en LBDCG transformado se establece en pocos pacientes. Solo un 2% de los pacientes en nuestra Unidad. De acuerdo a nuestros resultados el trasplante debe ser considerado como una opción curativa como primera opción si se alcanza respuesta completa, siendo el alo-TPH si se presenta una recaída después del TASPE o no hay respuesta completa. En pacientes con linfoma B transformado nuestra recomendación sería TASPE. La mayoría de los pacientes fueron trasplantados en RC, por lo que nuevos agentes deben ser considerados para alcanzar la mejor respuesta previa al trasplante. La indicación de Células CART y los nuevos tratamientos en estos pacientes tendrán que coexistir con el trasplante y valorarse en cada paciente

CO-031

CARACTERIZACIÓN GENÉTICA MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DE DIFERENTES SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE LINFOMA NO HODGKIN B

Bastos M¹, Suárez-González J², Carrión C³, Andrés-Zayas A², Moreno S⁴, Carbonell D¹, Chicano M¹, Oarbeascoa G¹, Díaz-Crespo FJ⁵, Menarguez FJ⁶, Díez-Martín JL¹, Buño I⁶, Martínez-Laperche C¹

¹Servicio de Hematología. H. G.U. Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Gregorio Marañón; ²Unidad de Genómica. H. G.U. Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Gregorio Marañón; ³Unidad de Genómica. Instituto de Investigación Gregorio Marañón; ⁴Servicio de Anatomía Patológica. H. G.U. Gregorio Marañón; ⁵Servicio de Anatomía Patológica. H. G.U. Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Gregorio Marañón; ⁶Servicio de Hematología. Unidad de Genómica. H. G.U. Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Gregorio Marañón

Introducción: Los linfomas no Hodgkin B (LNH B) constituyen un grupo de enfermedades heterogéneas. Actualmente, el diagnóstico y pronóstico se basa principalmente en criterios histológicos y clínicos. El objetivo sería identificar diferentes subtipos histológicos de LNH B mediante un perfil genético realizado en la biopsia de tejido parafinado al diagnóstico.

Material y Métodos: Se seleccionaron 59 pacientes, no consecutivos, diagnosticados LNH B: linfoma B difuso de célula grande (LBDCG, n=28; CG=17, ABC=7, Mediastínico=3, inclasificable=1), linfoma folicular (LF, n=14), linfoma marginal (n=10), linfoma del manto (LMt n=6) y linfoma plasmablasto (n=1). Se analizaron 60 muestras de biopsia de tejido y de momento 1 muestra de ADN libre en plasma (ADNlt) al diagnóstico. Se utilizó un panel comercial de enriquecimiento por captura (*Lymphoma solution, Sophia genetics*) de 52 genes. La secuenciación se realizó en un MiSeq (Illumina, San Diego, CA). La profundidad del 90% fue > 1400x. Se estudiaron aquellas variantes presentes en más de un 10% de la muestra. El análisis bioinformático se efectuó mediante el software de *Sophia Genetics*. El grado de patogenicidad de cada variante se valoró en base al score del *American College of Medical Genomics (ACMG) 2015*. Se empleó el test de Fisher para determinar la asociación entre los diferentes tipos de linfomas y la presencia de variantes. El análisis estadístico se realizó con R Studio versión 3.5.0.

Resultados: Se detectaron 224 variantes en 46 genes, la mediana de mutaciones por muestra fue 4 (rango: 0-13). El 86% de los pacientes (51/59) presentaba mutaciones en alguno de los genes. Los genes más frecuentemente mutados fueron *KMT2D* (29%), *EP300* (24%) y *SOCS1* (24%; Figura 1). En 5/6 pacientes con alteraciones en *EZH2* se detectó la variante p.Tyr641His y en 6/8 con alteraciones en *MYD88* se detectó la variante p.Leu273Pro, ambas alteraciones podrían seleccionarse como marcadores moleculares de seguimiento en ADNlt. Se detectaron variantes exclusivas del LF en los genes *CCND1*, *PAX5*, *CREBBP*, *BCL2* y *REL* y del LBDCG en los genes *BRAF*, *TCF3*, *XPO1*, *PIM1*, *CHD2*, *ID3y BCL6*. Paralelamente, los genes *BCL2* ($p=0,0021$), *CREBBP* ($p=0,0004$), *NOTCH2* ($p=0,03$), *PAX5* ($p=0,01$) y *TNFRSF14* ($p=0,04$) se encuentran más frecuentemente alterados en pacientes con LF; el gen *ATM* ($p=0,02$) en el LMt, los genes *NFKBIE*

($p=0,03$), *CIITA* ($p=0,02$), *MYC* ($p=0,009$) y *PIM1* ($p=0,04$) en LBDCG, entre los cuales se vio que los linfomas de alto grado se asocian más frecuentemente con mutaciones en *CHD2* ($p=0,02$), *MYC* ($p=0,03$) y *MYD88* ($p=0,02$). No se detectó ninguna asociación entre las variantes de co-ocurrencia o si eran mutuamente excluyentes. El estudio genético en diferentes localizaciones, identifica perfiles moleculares distintos (biopsia adenopatía inguinal: *BCL2*, *EZH2*, *NOTCH2*, *TNFRSF14*, *EP300*, *FOXO1*, *GNA13* y *KMT2D*; biopsia de retroperitoneo: *BCL2*, *CD79A*, *EZH2*, *NOTCH2*, *PLCG2*, *SOCS1*, *CDKN2A*, *FOXO1*, *GNA13*, *KMT2D* y *MYC*). Por último, el ADNIt analizado presenta un perfil genético similar a la muestra de biopsia de ganglio.

Conclusión: Mediante el estudio con secuenciación masiva de 52 genes en biopsia de tejido al diagnóstico, somos capaces de identificar mutaciones que agrupan diferentes subtipos histológicos de LNHB. Además, estudiando diferentes localizaciones, observamos la heterogeneidad genética del tumor. En estos momentos estamos secuenciado el resto de muestras de ADNIt al diagnóstico para determinar si sería posible discriminar las diferentes histologías mediante estrategias no invasivas, identificar la heterogeneidad del tumor sin tener que biopsiar diferentes localizaciones.

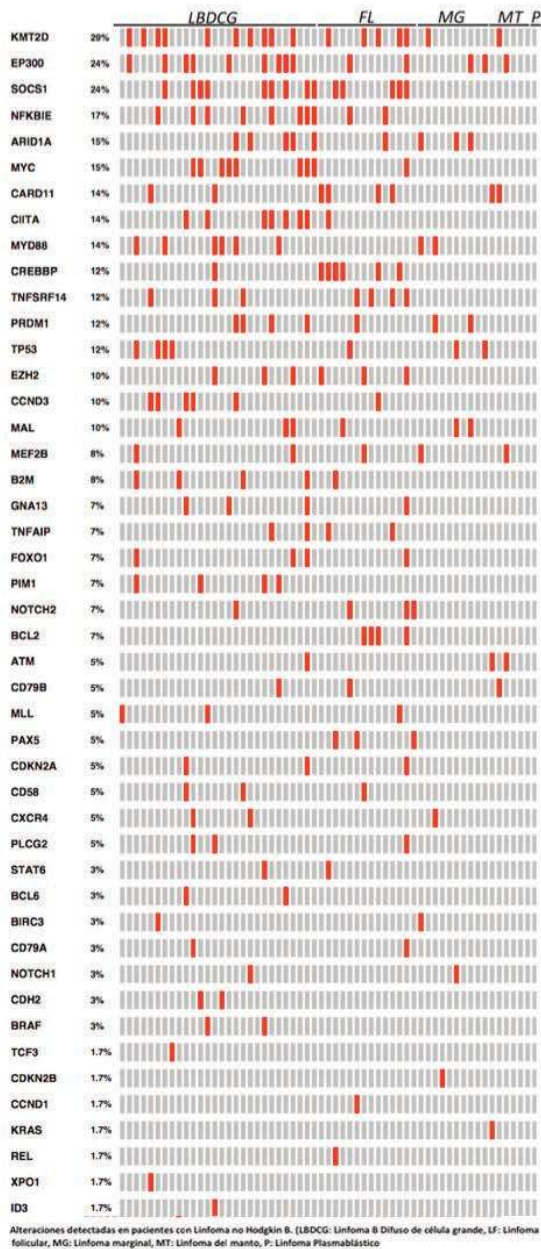


Figura 1.

CO-032

LA GANANCIA DE LA REGIÓN 4Q28 SE ASOCIA CON MAYOR RIESGO DE TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA EN LINFOMA FOLICULAR

García-Álvarez M¹, García JL², Alonso-Álvarez S³, Magnano L⁴, Rivas-Delgado A⁴, Mozas P⁴, Maldonado R¹, Jiménez-Ubieto A⁵, Bastos M⁶, De Cabo E⁷, Pardal E⁸, Blanco O⁹, Gutiérrez N¹, García-Sanz R¹, González M¹, Martín A¹, López-Guillermo A¹, Caballero MD⁴, Alcoceba M¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, España.; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Clinic de Barcelona; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁶Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario del Bierzo; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Puerto de Plasencia; ⁹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el linfoma no Hodgkin indolente más frecuente en los países occidentales. Durante su evolución, el LF puede transformarse en un linfoma agresivo, presentando un pronóstico desfavorable. El índice pronóstico internacional (FLIPI) alto es el único factor que se ha asociado con mayor riesgo de transformación histológica (TH), si bien no es un buen predictor de TH dado que existe un porcentaje de pacientes con FLIPI alto que no se transforma. Aunque el perfil genómico del LF es conocido, no se dispone de marcadores predictores al diagnóstico de TH. **OBJETIVOS** Identificar marcadores predictores de transformación histológica (TH) mediante el análisis de alteración del número de copias (CNAs) en pacientes con LF que sufren TH en comparación con LF con FLIPI alto y sin TH con un seguimiento mínimo de 5 años desde el diagnóstico. Validación de los marcadores en una serie global de pacientes tratados con inmuno-quimioterapia (R-IQT).

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 76 pacientes con muestra tumoral al diagnóstico de LF grado I, II o IIIa y con infiltración >20% de células tumorales, 41 de ellos (54%) tratados con esquemas de R-IQT. El estudio de CNAs se llevó a cabo mediante arrays de SNPs CytoScan 750K (n=50) en muestras en fresco u Oncoscan (n=26) en muestras parafinadas. Los arrays se analizaron los datos mediante Chromosome Analysis Suite (CHAS), considerando aquellas alteraciones por encima 300kb. Los datos de ambas plataformas se integraron mediante citobandas comunes.

Resultados: Se observaron como alteraciones recurrentes (>30%) ganancias en 7q, 8q y 12q, y pérdidas en 6q, 8p, 15q y 16p en la serie global. Al comparar los pacientes que sufren TH (n=30) con aquellos con FLIPI alto y sin TH con un seguimiento superior a 5 años desde el diagnóstico (n=17), se observó una mayor incidencia de ganancias en 4q28 (31% vs. 6%, $p<0.05$) y menor frecuencia de delección de 6q22 (15% vs. 59%, $p<0.05$) en los pacientes con TH respecto a los no TH. Al considerar la serie de pacientes que recibieron R-IQT, aquellos pacientes con ganancias en 4q28 presentaban un riesgo de TH a 10 años significativamente mayor que aquellos sin esta alteración y con pérdida de 6q22 (80% vs. 12.5%, $p<0.05$), y de aquellos sin ninguna de estas alteraciones (80% vs. 58%, $p<0.05$, Figura 1).

Conclusión: Los resultados preliminares del estudio indican que la alteración de la región 4q28 podría tener un papel en la TH. De confirmarse estos resultados en una serie mayor, el estudio de esta región podría servir como marcador predictor de TH.

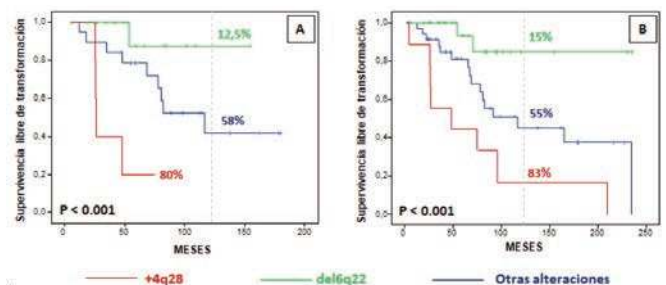


Figura 1. Riesgo de transformación histológica en función de ganancias en 4q28 (línea roja), del6q22 (línea verde) o sin ninguna de estas alteraciones (línea azul) en la serie tratada con R-IQT (izquierda) o en la serie global de 76 casos (derecha).

CO-033

VALIDACIÓN DEL NUEVO ÍNDICE PRONÓSTICO PARA LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICAS NO ESPECIFICADO (T CELL SCORE) EN TRES INSTITUCIONES

Sanchez-Gonzalez B¹, Novelli S², Jimenez S³, Garcia-Pallarols F, Aspas G³, Parraga I, Bento L³, Corrochano M², Gimeno E, Gutierrez A³, Briones J², Salar A

¹Hospital Del Mar, Medical Research Institute (Imim); ²Hospital De Sant Pau;

³Hospital Son Espases

Introducción: Recientemente, el International T cell Project Network ha publicado un nuevo índice pronóstico (T cell score) que identifica un grupo de linfomas de células T periféricas no especificado (LCTP no especificado) de muy mal pronóstico. Sin embargo, la validación en cohortes independientes sigue siendo un paso esencial para que los índices pronósticos obtengan un uso generalizado. **Objetivos:** validar el T cell score en las series de tres hospitales de España y además explorar la utilidad del T cell score en otros subtipos de linfomas de células T periféricas (LCTP).

Métodos: T cell score se basa en cuatro covariables: albúmina sérica, ECOG, estadio y cifra absoluta de neutrófilos. La puntuación del T cell score clasificó los pacientes (pts) en tres grupos de riesgo, como en el documento original y se aplicó retrospectivamente a series de todos los LCTP en tres instituciones. La validación se realizó siguiendo las pautas de Royston *et al.* La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) se calcularon utilizando Kaplan-Meier, la comparación entre las categorías por log-rank test y la regresión de Cox PH, y el efecto de las covariables se informó con un intervalo de confianza del 95% (95 IC).

Tabla 1. Características demográficas y covariables.

	N= 129	%
Sexo		
Hombre	80	62
Mujer	49	38
Edad, años (mediana)		
≤60	77	60
>61	52	40
ECOG		
0-1	84	65
≥2	45	35
Albumina		
<35 g/l	89	71
≥35 g/l	37	29
Recuento absoluto de neutrófilos		
>6.5x10 ⁹ cells/l	86	68
≤6.5x10 ⁹ cells/l	41	32
IPI para linfomas no Hodgkin		
0-1	35	28
2	36	29
3	26	21
4-5	28	22
Estadaje Ann Arbor		
I-II	29	23
III-IV	100	77
Subtipos de LCTP		
LCTP-no especificado	52	40
LTAI	24	26
LACG (ALK+)	10	8
LACG (ALK-)	17	13
Otros	16	12
Tratamiento		
Antraciclina	108	16
No-antraciclina	21	84

IPI: Índice Pronóstico Internacional, **LCTP:** linfomas de células T periféricas, **LACG:** linfoma anaplásico de células grandes.

Resultados: Se identificaron 129 casos de LCTP entre 1993 y 2018. Las covariables y las características demográficas se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 56 años (15-91), el 62% de los pts eran hombres y la enfermedad en estadio avanzado se encontró en el 77%. Subtipos de LCTP: LCTP-no especificado 52 pts (40%), linfoma de células T angioinmunoblástico (LTAI) 24 pts (26%), linfoma anaplásico de células grandes ALK+ (LACG-ALK+) 10 pts (8%), LACG-ALK negativos 17 pts (13%) y otros 16 pts (12%). El 77% de PTCL tenía enfermedad avanzada y el 35% tenía ECOG = 2. El 71% de los pts tenían albúmina

6.5x10⁹ células/L. El 84% de los LCTP fueron tratados con antraciclina. En una mediana de seguimiento de 102 meses, la mediana de SG y SLP fue de 30 y 9,5 meses, respectivamente. En el subtipo de LCTP-no especificado se identificaron los tres grupos de riesgo para la SG: riesgo bajo (RB, 6 pts, 11,5%, T cell score 0), riesgo intermedio (RI, 29 pts, 55,8%, T cell score 1-2) y riesgo alto (RA, 17 pts, 32,7%, T cell score 3-4) (Figura 1). Los tres grupos de riesgo tenían una SG a 5 años de 100%, 42% [95 IC 24-61] y 6% [95 IC 0-17], para pts con RB, RI y RA respectivamente (p < 0,001) (Figura 1). Datos aplicados según el IPI: 0-1, 64%; 2, 54%; 3, 20%; 4-5, 8% (Figura 2) Con respecto a la SLP, la SLP a 3 años fue de 33% [95 IC 0-70], 38% [95 IC 19-56] y 0, respectivamente, para pacientes en BR, RI y RA respectivamente (p < 0,001; datos no mostrados).

Conclusiones: La validación del T cell score se realizó en nuestra serie de LCTP-no especificado de tres hospitales españoles. La puntuación del T cell score identificó claramente tres grupos de riesgo para SG y SLP posiblemente de forma más precisa que el índice pronóstico internacional (IPI). Se deben realizar validaciones adicionales del T cell score en otras series independientes y analizar su aplicación potencial en otros subtipos de LCTP.

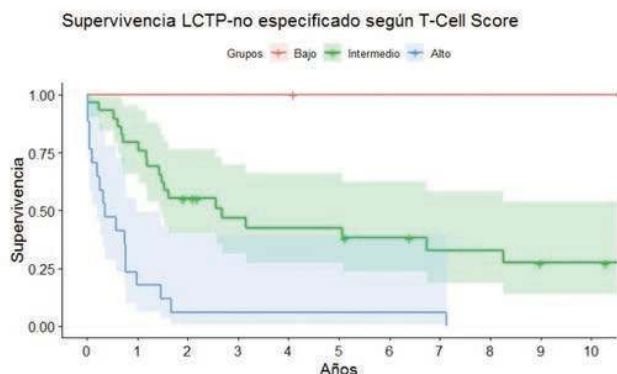


Figura 1. Supervivencia de LCTP-no especificado según T cell score.

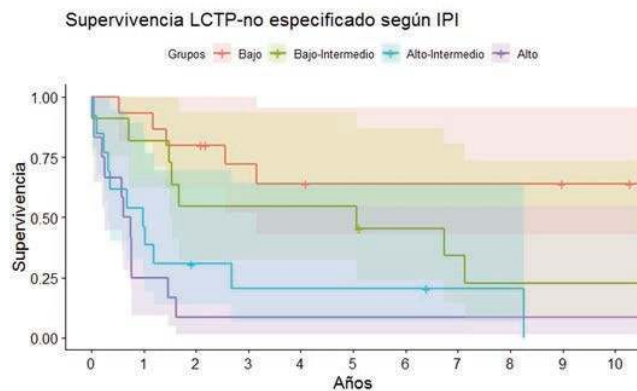


Figura 2. Supervivencia de LCTP-no especificado según IPI.

CO-034

ANÁLISIS DE LA REPERCUSIÓN DEL RETRASO DIAGNÓSTICO EN EL LINFOMA DE HODGKIN

Kumar Seri A¹, Hinojosa Orantos C¹, Verdugo Cabeza de Vaca MV¹, Fe Bitaupe R¹, Garzón López S¹

¹Hospital de Jerez. Área Sanitaria Norte de Cádiz

Introducción: El impacto del retraso diagnóstico en el Linfoma de Hodgkin (LH) es actualmente desconocido. Parece razonable suponer que los esfuerzos para conseguir un diagnóstico precoz tengan un efecto beneficioso para los pacientes en término de un mejor pronóstico. Sin embargo, esta hipótesis no puede ser asumida de manera inicial. Por ello, en este estudio observacional analizamos qué impacto tiene el re-

trazo diagnóstico en el estadio clínico y la respuesta al tratamiento, así como los factores que influyen en que se produzca dicho retraso.

Diseño: Estudio observacional retrospectivo.

Material Y Métodos: Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin en el Hospital de Jerez en los últimos 15 años, registrándose las características epidemiológicas y clínicas de los mismos, así como el tratamiento recibido y la respuesta al mismo. Como variable principal registramos la demora desde el primer síntoma hasta el diagnóstico, y analizamos la influencia en el estadio y la respuesta al tratamiento. Los factores estudiados que pudieron influir en el retraso diagnóstico fueron la edad y la forma de presentación de la enfermedad.

Resultados: Incluimos a un total de 166 pacientes, con una mediana de edad de 34,5 años (10-85), encontrándose un 54% entre 20 y 40 años. La distribución por subtipos histológicos fue la esperada, con un predominio de EN (56,6%) y CM (24,1%). En un tercio de los pacientes el primer síntoma fue una adenomegalia. Los pacientes se dividieron por igual entre estadios localizados y avanzados, siendo el más frecuente el estadio II (42,9%). El 56% de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico exclusivo y el 41% tratamiento combinado con RDT, siendo el esquema predominante (92%) ABVD, con una media de 6 ciclos y SD 2. El 78,3% alcanzó respuesta completa (RC), el 9% fueron refractarios y el 15% sufrieron recaída, precisando tratamiento de rescate un 28%. Un total de 14 pacientes fueron sometidos a autotrasplante. Hasta la actualidad han fallecido el 16,3% de los pacientes, permaneciendo el 77,1% en RC. La demora diagnóstica fue categorizada en <3 m, 3-6 m, 6-9 m, 9-12 m y >12 m, cuyos datos se presentan en la Tabla 1. Los pacientes <25 años sufrieron menor demora respecto a los >50 años (p=0,04). No hemos encontrado diferencias en la demora de los pacientes cuyo síntoma de presentación fue adenomegalia respecto al resto que presentó sintomatología B. Aunque no hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas entre el retraso diagnóstico y el estadiaje, parece existir una tendencia mayor a presentar estadios localizados en los pacientes con demora <3 meses y por tanto un requerimiento de menor número de ciclos. Finalmente la demora no parece influir en la obtención de RC y por tanto no afecta a la supervivencia global.

Conclusiones: Aunque no hemos encontrado diferencias significativas entre el retraso diagnóstico y el pronóstico de los pacientes, esta demora parece menor en los pacientes más jóvenes, lo cual podría ser atribuido a que se trate de una población al cuidado de sus padres, existiendo además una tendencia a presentar estadios localizados y menor necesidad de tratamiento en los pacientes con diagnóstico precoz.

Tabla 1. Distribución de frecuencias respecto a la demora diagnóstica.

	Nº pacientes	% pacientes
<3 meses	68	40,96
3-6 meses	37	22,29
6-9 meses	17	10,24
9-12 meses	9	5,42
>12 meses	21	12,65

CO-035

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B PRIMARIO MEDIASTÍNICO (LCBPM): EXPERIENCIA DE 4 HOSPITALES DEL GRUPO GELCAB (GRUPO PARA EL ESTUDIO DE LOS LINFOMAS CATALANO-BALEAR)

Cañamero E¹, González-Barca EM², Roncero JM³, García T⁴, Gustavo T, Climent F⁵, Mateu G, Vilardell F⁴, García O, Comes M, Espasa A, Iserte L⁴, Tuset E³, Sureda AM², Ribera JM¹, Sancho JM¹

¹ICO-IJC-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona); ²ICO-Hospital Duran i Reynals (Hospitalet de Llobregat); ³ICO-Hospital Universitari Josep Trueta (Girona); ⁴Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida); ⁵Hospital Universitari de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat)

Fundamento y Objetivos: El LCBPM es una entidad con características clínicas, patológicas y genéticas diferenciadas del resto de los linfomas B difusos de célula grande y que constituye el 6-10% de éstos. Afecta predominantemente a adultos jóvenes, sobre todo mujeres, y suele pre-

sentarse como una masa mediastínica voluminosa. No está bien definida la mejor estrategia terapéutica (inmunoquimioterapia estándar o intensiva, así como la radioterapia de consolidación). El principal objetivo de este estudio fue analizar una serie de pacientes con LCBPM en varios hospitales del grupo GELCAB.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con LCBPM tratados con inmunoquimioterapia de primera línea en 4 hospitales. Se recogieron las características clínicobiológicas, así como los resultados del tratamiento.

Resultados: Entre junio 2002 y marzo 2019 se incluyeron 58 pacientes con LCBPM. **Características:** Edad mediana 38 años (extremos 20-74), 39 (67%) mujeres, ECOG<2 44 (82%), estadio III-IV 20 (35%), afectación extraganglionar 21 (46%), masa voluminosa 28 (52%), derrame pleural y/o pericárdico 34 (67%), e IPI intermedio alto o alto 9 (18%). **Tratamiento:** 47 (81%) recibieron R-CHOP, 10 (17%) DA-R-EPOCH y 1 (2%) otro tratamiento. Un total de 35 (63%) recibieron radioterapia de consolidación (en 30 [65%] del grupo R-CHOP y en 5 [56%] del grupo DA-R-EPOCH). De los 55 pacientes en los que se analizó la respuesta, se observó RG en 51 pacientes (93%) y RC en 31 (56%), sin diferencias significativas entre los tratados con R-CHOP (RG y RC de 91% y 57%, respectivamente) y DA-R-EPOCH (RG y RC de 100% y 56%, respectivamente). Con una mediana de seguimiento de 4.1 años (extremos 0.1-16.7) la probabilidad de SLP a 3 años fue del 77% (IC 95%: 66-88%) y la de SG del 79% (IC 95%: 68-90%) (Figuras 1 y 2).

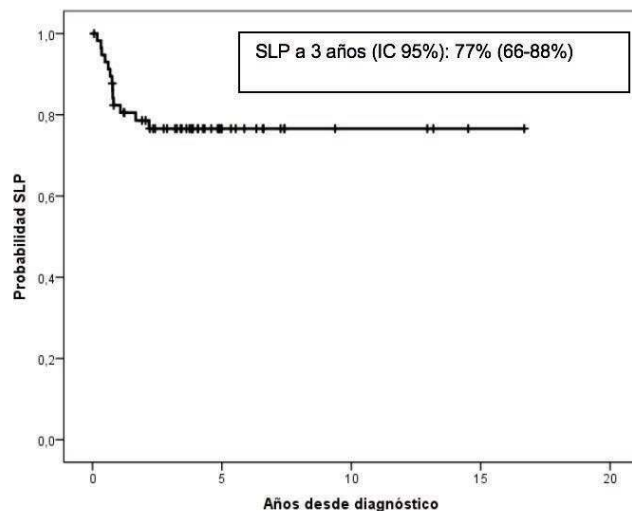


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con linfoma difuso de célula B grande primario de mediastino.

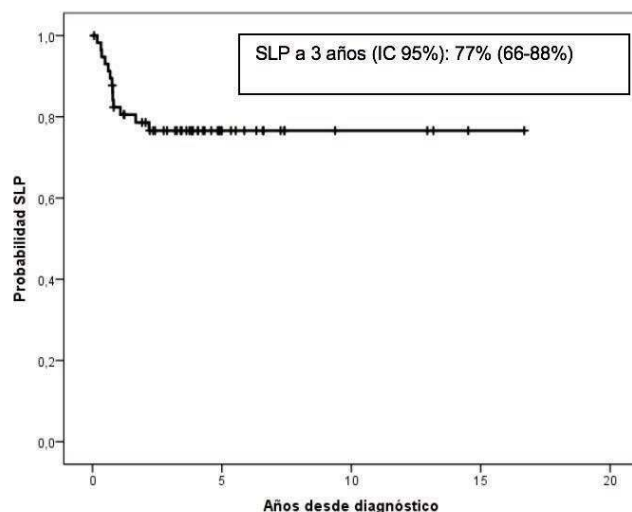


Figura 2. Supervivencia global (SG) de los pacientes con linfoma difuso de célula B grande primario de mediastino.

Un total de 11 pacientes (20%) fueron refractarios o progresaron tras

la primera línea, de los cuales 10 se trataron con inmunoterapia basada en platino y uno con el protocolo Burkimab, 2 recibieron posteriormente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La mediana de SG tras la progresión fue de 8,7 meses (IC 95%: 6,1-11,3).

Conclusiones: En esta serie, las características clínicobiológicas de los pacientes con LCBPM fueron similares a las descritas en la bibliografía. La pauta de inmunoterapia más utilizada fue R-CHOP y se utilizó con frecuencia radioterapia de consolidación. El pronóstico fue bueno y no se observaron diferencias con la utilización de pautas más intensivas. El pronóstico de los pacientes que fueron refractarios o recayeron tras la primera línea fue desfavorable.

Financiación: Subvencionado en parte con las becas PI14/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación "La Caixa".

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS I

CO-036

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DESARROLLO DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV) CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) EN EL ENSAYO DE PROFILAXIS CON LETERMIVIR

Molloy B¹, Marty Francisco M², Ellison Misoo C³, Rabitsch W⁴, Itälä-Remes M⁵, Dominiotto A⁶, Peggs K⁷, Browett P⁸, Moreno M⁹, Leavitt Randi Y¹⁰, Joshi A⁴, Badshah C⁴, Yeh Wendy W⁴

¹MSD España; ²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ³Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ⁴Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ⁵Medizinische Universität Wien, Viena, Austria; ⁶Turun Yliopistollinen Keskussairaala, Turku, Finlandia; ⁷Ospedale San Martino, Genova, Italia; ⁸University College London Cancer Institute, Londres, Reino Unido; ⁹Auckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda; ¹⁰Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

Contexto: En un estudio de fase 3, la profilaxis de CMV con letermovir durante 14 semanas en receptores de TPH seropositivos tuvo como resultado una incidencia más baja en infecciones por CMV clínicamente significativas (iCMV-cs), en comparación con aquellos pacientes que recibieron placebo durante las primeras 24 semanas post-TPH (57/325 [18%] vs. 71/170 [42%], letermovir vs. placebo), y fue en general bien tolerada. Se analizarán los factores de riesgo asociados con el desarrollo de iCMV-cs de cara a optimizar la futura utilización de letermovir en la práctica clínica y mejorar el diseño de próximos ensayos clínicos.

Métodos: Se incluyeron los 495 pacientes sin DNA de CMV detectable en el momento de la aleatorización (población de eficacia primaria). La iCVM-cs se definió como presencia de viremia por CMV que necesitó tratamiento anticipado (PET, por sus siglas en inglés) o enfermedad por CMV. No se incluyeron en este análisis aquellos pacientes sin iCVM-cs que fallecieron o se retiraron del estudio durante o antes de la Semana 24. Los posibles factores de riesgo para una iCVM-cs hasta la Semana 24 post-TPH se analizaron utilizando modelos de Cox univariable y multivariable de riesgos proporcionales. Los candidatos a covariables se incluyeron en el modelo multivariable de Cox si fueron asociadas con iCVM-cs en el análisis univariable o si habían sido previamente identificadas en la bibliografía como factores de riesgo significativos. Para evitar la colinealidad, la covariable del estudio de estratificación por alto riesgo de reactivación de CMV se reemplazó por una covariable actualizada que incluyó únicamente pacientes que se sometieron a trasplante de donante no idéntico, de cordón umbilical, con depleción de células T *ex vivo*, o que recibieron alemtuzumab. El TPH haploidéntico y el de donante idéntico no emparentado se consideraron por separado como categorías de alto riesgo del ensayo. La Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) y la exposición sistémica a glucocorticoides se incluyeron en el modelo como covariables dependientes del tiempo. La raza se clasificó en asiática y no asiática. El efecto del tratamiento en estudio no fue incluido en el modelo debido a los riesgos no-proporcionales. En cambio, el tratamiento con letermovir se utilizó como una variable de estratificación. Se calcularon los *Hazard Ratios* (HR) y los intervalos de confianza (IC).

Resultados: Se registraron 128 eventos de iCVM-cs (25,9%) en 495 pacientes hasta la Semana 24 post-TPH con una tasa de incidencia de 0,19/100 pacientes-día (IC 95%; 0,16-0,22). El modelo de Cox multivariable demostró que TPH haploidéntico (HR 2,77; IC 95% 1,51-5,07, p=0,001), raza asiática (HR 2,19; IC 95% 1,26-3,79; p=0,005), EICH dependiente del tiempo (HR 2,13; IC 95% 1,45-3,14; p<0,001), uso de glucocorticoides dependiente del tiempo (HR 1,97; IC 95% 1,35-2,87; p<0,001), uso de globulina antitímocítica (ATG) (HR 1,80; IC 95% 1,23-2,64; p=0,003) y la seronegatividad de CMV del donante (HR 1,69; IC 95% 1,18-2,43; p=0,004), se asociaron de manera significativa con un aumento en el riesgo de desarrollar iCVM-cs.

Conclusiones: Tener donante seronegativo para CMV, TPH haploidéntico, EICH, uso de glucocorticoides, uso de ATG y raza asiática proporcionaron un riesgo significativo de iCVM-cs hasta la Semana 24 post-TPH en un estudio de fase 3 de profilaxis con letermovir. Este estudio identifica grupos de pacientes de TPH que obtendrían un mayor beneficio de la profilaxis con letermovir.

CO-037

TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON DEPLECIÓN /CD19 EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: UNA RATIO PRECOZ MAYOR DE CÉLULAS NK CD56DIM/BRIGHT SE ASOCIA CON MENOR DE RECAÍDA Y MEJOR SUPERVIVENCIA

Diaz Miguel A¹, Zubicaray J¹, Molina B¹, Abad L¹, Castillo A¹, Sebastian E¹, Galvez E¹, Ruiz J¹, Vicario Jose L², Ramirez M¹, Sevilla J¹, Gonzalez Vicent M¹

¹Hospital Niño Jesus; ²Centro De Transfusion

Introducción: El trasplante haploidéntico se ha consolidado en los últimos años como tratamiento en pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo. Sin embargo, pocos estudios han realizado un análisis de los factores pronósticos, considerando la reconstitución inmune precoz y su impacto en el resultado del trasplante.

Métodos: El objetivo de este estudio prospectivo observacional fue analizar los resultados y los factores de riesgo para la supervivencia de los pacientes pediátricos que recibieron un trasplante alogénico haploidéntico con depleción ab/CD19 desde el año 2013 al año 2018 en nuestra Unidad.

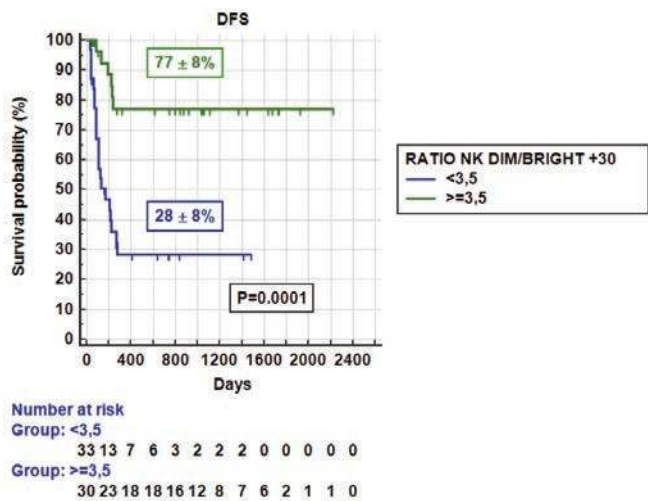


Figura 1. SLE según ratio NK CD56 dim/bright en el día +30.

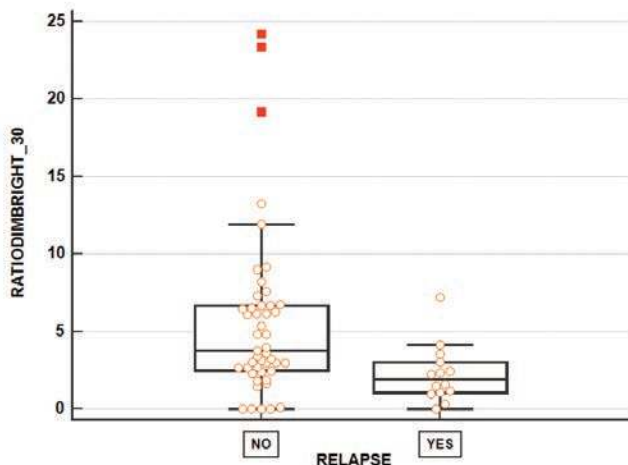


Figura 2. Recaída en función de la ratio NK CD56 dim/bright en el día +30.

Resultados: Se realizaron 63 trasplantes en 60 pacientes. Veintiocho pacientes fueron diagnosticados de LLA, 27 de LMA y 8 de otras neoplasias hematológicas. En el momento del trasplante, 23 estaban en 1ºRC, 20 en 2ºRC, y 20 en 3ºRC o con enfermedad activa. Cuatro pacientes desarrollaron fallo 1º de injerto, y se rescataron con un 2º tras-

plante. La mediana de injerto leucocitario y plaquetar fue a los 14 y 10 días, respectivamente. La incidencia acumulada de MRT en el día +100 fue del 10 ± 4%. Con una mediana de seguimiento de 28 meses, la incidencia acumulada de recaída fue del 32 ± 6% y la SLE del 52 ± 6%, siendo de 81±9% vs 41 ± 11% vs 29±11% en fase precoz, intermedia y avanzada, respectivamente (p<0.001). La reconstitución inmune precoz estaba marcada por las células NK. Así, una ratio elevada de células NK CD56 dim/bright en el día +30 se asoció con una mejor SLE (≥3.5; 77 ± 8% vs <3.5; 28 ± 8%; p = 0.001) debido a una menor incidencia de recaídas (≥3.5; 15 ± 7% vs <3.5; 37 ± 9%; p = 0.04) (Figuras 1 y 2). La reconstitución de linfocitos T fue más lenta y se correlacionó con infecciones graves después del trasplante. La reactivación/enfermedad viral y la presencia de síndrome de obstrucción sinusoidal en la población no caucásica tuvieron un impacto significativo en la MRT. El análisis multivariante de la SLE demostró como factores pronósticos: la enfermedad (LMA vs LLA), la EMR (negativa vs positiva), la presencia de EICH crónico (Sí vs No) y la ratio NK CD56 dim/bright en el día +30 ((≥3.5 vs <3.5) (Figura 3).

Conclusiones: El trasplante haploidéntico con depleción αβ/CD19 se asocia con resultados prometedores, especialmente en pacientes en fase precoz de la enfermedad. Una rápida expansión de las células NK dim después del trasplante se asoció con una menor probabilidad de recaída y mejor SLE.

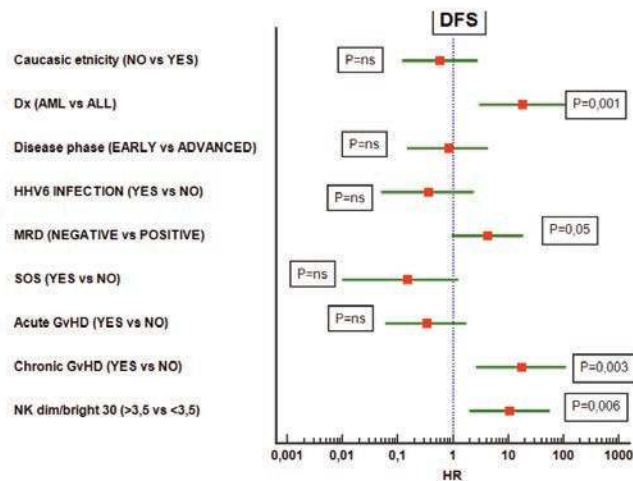


Figura 3. Análisis multivariante de la SLE.

CO-038

UTILIDAD PRONÓSTICA DE MIR-34A-5P Y MIR-148-3P EN LA RESPUESTA A LA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Teruel Montoya R¹, Lopez Godino O², García Barbera N², Cifuentes Riquelme R¹, Sola M², Heras I², Perotti C³, Vicente V¹, González Conejero R², Del Fante C³, Martinez C², Lozano ML¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca. CIBER Enfermedades raras CIBER-ER, Murcia.; ²Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca. Murcia.; ³Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia

Introducción: La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es un tratamiento ampliamente utilizado en enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica (EICHa/EICHc). Hasta el momento escasos estudios han explorado la regulación molecular de la EICH, y en ningún caso se ha evaluado si miRNA específicos podrían experimentar variaciones en su expresión durante la FEC, o si el perfil de estos marcadores podría ser predictor de respuestas a este tipo de terapias. Nuestro objetivo fue analizar si existen miRNA diferencialmente expresados en plasma de pacientes con EICH, así como su potencial carácter predictivo de respuesta a este tratamiento inmunomodulador.

Pacientes y Métodos: PPacientes con EICH fueron sometidos a FEC por métodos off-line según protocolos internos. Se extrajeron muestras de

sangre periférica pre-FEC y a los 6 meses tras su inicio. Los datos sobre las características de los pacientes, tratamientos y respuestas se obtuvieron de los registros médicos. Incluimos tres cohortes de estudio: 1) Cohorte inicial de 10 EICH (7 EICHc, 3 EICHa) y 3 controles; 2) Cohorte de validación interna incluyendo la cohorte inicial, en total 21 EICH (14 EICHc, 7 EICHa) y 10 controles; y 3) Cohorte externa de validación (Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia) compuesta por 24 EICH (17 EICHc, 7 EICHa) y 12 controles. Se purificaron los miRNA con *NucleoSpin miRNA Plasma* (Macherey-Nagel). En la cohorte inicial analizamos 178 miRNA, mediante el array *Plasma focus miRNAs PCR* (Exiqon). En las cohortes de validación cuantificamos, por qRT-PCR, los miRNA candidatos mediante *miRcury LNA RT miRNA PCR* (Exiqon) empleando primers específicos de Exiqon.

Resultados: En la cohorte inicial, 4 miRNA (miR-22-5p, miR-34a-5p, miR-148a-3p y miR-505-3p) mostraron una expresión superior en pacientes con EICH frente a controles ($p < 0,05$), y esta elevación descendió significativamente a valores similares a individuos sanos a los 6 meses post-FEC (Figura 1A). En la validación, tanto de la cohorte interna como externa, solamente miR-34a-5p y miR-148a-3p exhibieron un valor estadístico que reflejaba una reducción significativa frente a los niveles pre-FEC. Exploramos la capacidad de estos 2 miRNA de predecir las respuestas clínicas a FEC a los 6 meses: los respondedores mostraron mayores niveles pre-FEC de miR-34a-5p y más bajos de miR-148a-3p (Figura 1B), respecto a los no respondedores ($p = 0,009$ y $p = 0,003$, respectivamente). Las curvas ROC mostraron un área bajo la curva (AUC) de 0,82 para miR-34a-5p y 0,89 para miR-148a-3p. La capacidad de identificar a pacientes que responden a FEC fue mejorada ($p < 0,01$), al combinar ambos marcadores (AUC=0,96) (Figura 1C).

Conclusión: Este estudio muestra que miR-34a-5p y miR-148a-3p, podrían ser utilizados como biomarcadores pronósticos predictivos de respuesta a FEC, lo que permitiría facilitar el manejo personalizado de los pacientes con EICH. Estos hallazgos pueden contribuir a la identificación de potenciales genes diana de estos miRNA que pueden ser relevantes en la fisiopatología de la EICH.

Financiación: PI17/00051 (ISCIII y FEDER), 20644/JLI/18 (Fundación Séneca) y 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

CO-039

¿DEBEMOS SEGUIR INDICANDO UN TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES DE NOVO/TRANSFORMADO EN LA ERA DE LAS CAR-T CELLS?. REFLEXIONES DE LA EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA DE TRASPLANTE Y CAR-T

Fonseca Santos M¹, Rey Bua B¹, Prieto García L¹, Pérez López E¹, López Corral L¹, Delgado M¹, Sánchez-Guijo F¹, Martín López AA¹, Navarro Bailon A¹, Baile González M¹, López Parra M¹, Alcoceba M¹, Azibeiro Melchor R¹, Tamayo Alonso P¹, Díez Gonzalez LG¹, Blanco Muñoz OL¹, Vazquez López ML¹, Cabrero Calvo M¹, Martín García-Sancho A¹, Caballero Barrigón MD¹

¹Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) ha demostrado ser una opción curativa para pacientes menores de 65-70 años diagnosticados de linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) *de novo* o transformado de un linfoma indolente B, en recaída o que no son candidatos a quimioterapia intensiva incluyendo el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las complicaciones del procedimiento hacen que sea ofrecido a unos pocos pacientes. Recientemente dos CAR-T cells CD19 (YESCARTA y KYMRIAH) fueron aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en LBDCG de novo y transformado refractarios al menos a dos líneas de tratamiento basados en los resultados de dos ensayos clínicos fase II, que reportaron una tasa de 58% y 40% de respuestas completas (RC) a los 12 meses (Chow *et al.*, Blood.) Actualmente, 8 centros han sido aprobados por el Ministerio de Sanidad para administrar dichas terapias, incluído nuestro centro, y a pesar de las expectativas que presenta esta terapia, la posibilidad de ofrecerla a los 350-400 pacientes que al año pueden presentar esta indicación, no es una opción realista.

Métodos: Este trabajo analiza los resultados del trasplante alogénico en 40 pacientes que cumplen las indicaciones para recibir células CAR-T en la actualidad (Tabla 1). Estos pacientes estaban incluídos en nuestra base de datos con 1000 trasplantes alogénicos realizados entre 1995 y 2018.

Resultados: La mediana de edad fue de 53 años, el 85% recibió más de tres líneas de quimioterapia, un 70% recibió un trasplante autólogo; de estos, el 47% fueron refractarios a la primera línea de tratamiento y un 64% presentaron una duración de la respuesta inferior a los 12 meses. La respuesta completa a los 100 días del trasplante (Figura 1) fue del 67,5% y el 83% la mantiene a los 12 meses. La mediana de seguimiento fue de 46 meses, la supervivencia libre de progresión en 5 años (PFS) fue del 54% y la supervivencia global en 5 años (OS) el 48%, la mortalidad asociada al trasplante en 3 años fue del 18%. La refractariedad al momento del trasplante se asoció a peor pronóstico, únicamente 2 de los 9 pacientes refractarios fueron supervivientes a largo plazo. En el estudio ZUMA-1, que permitió la indicación de Yescarta, la respuesta completa fue del 55%, se mantuvo a los 12 meses en el 79%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la PFS en 18 meses fue de 41% y la OS a 18 meses de 53%.

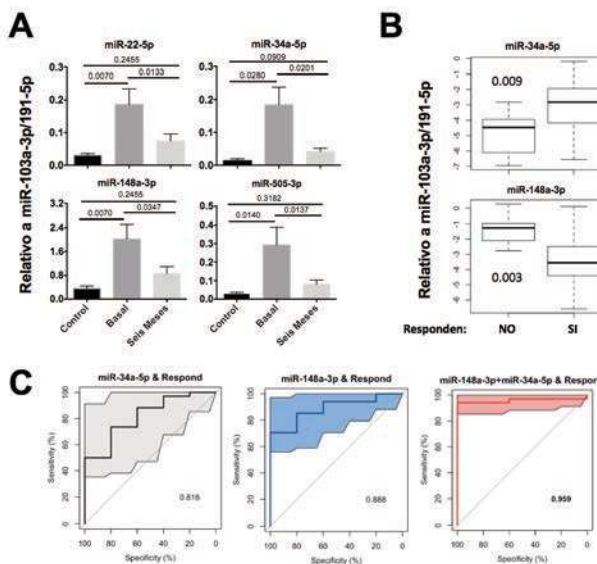


Figura 1. Niveles plasmáticos de miRNAs y su valor predictiva en la respuesta a fotoaféresis extracorporea. A) Gráficos de barras representando los niveles, en controles y pacientes (basal y 6 meses), de los 4 miRNA seleccionados en el estudio piloto. Los valores de p representados se calcularon aplicando U-Mann Whitney. B) Gráficos de cajas representando los niveles basales, en pacientes que responden y que no responden, de los 2 miRNA validados en las cohortes interna y externa. Los valores de p representados se calcularon aplicando t-test. C) Valor predictivo de los niveles basales de miR-34a-5p y miR-148a-3p sobre la respuesta a fotoaféresis extracorporea a 6 meses. De izquierda a derecha: modelo con miR-34a-5p, modelo con miR-148a-3p y modelo combinado de miR-34a-5p y miR-148a-3p. El valor representado es el AUC calculado para cada curva.

Tabla 1. Características de los pacientes sometidos a alo-TPH.

	Alo-TPH, n (%) n=40
Edad, mediana de edad	58 (23-76)
Más de 3 líneas previas	35 (85)
Recaída tras trasplante autólogo < 12 meses	16 (40)
Mejor respuesta (día +100 alo-TPH)	
1. Respuesta completa	27 (67.5)
2. Respuesta parcial	1 (2.5)
3. Enfermedad estable/Progresión	6 (15)
4. No evaluable	0

Conclusiones: A pesar de que a muy pocos pacientes con LBDCG de novo o transformado se les ofrece una alo-TPH (4% de los alo-TPH), se trata de una opción curativa para pacientes quimiosensibles, con datos más maduros y mayor seguimiento que la terapia con CAR-T; por esto el alo-TPH debe seguir ofreciéndose a pacientes con mal pronóstico. Aspectos a considerar sobre el trasplante incluyen que la mayoría de los pacientes tiene actualmente un donante disponible, a veces

es más rápido que las células CAR-T y, aunque la morbimortalidad potencial es más alta en trasplante, el mejor conocimiento del procedimiento hace que se pueda ofrecer a pacientes con ECOG superior a 1, criterio de exclusión actualmente para células CAR-T. Por tanto, el aloTPH y el tratamiento con CAR-T cells son estrategias que han de ser evaluadas en todo paciente joven con donante disponible que requieren a veces un trasplante en un corto espacio de tiempo.

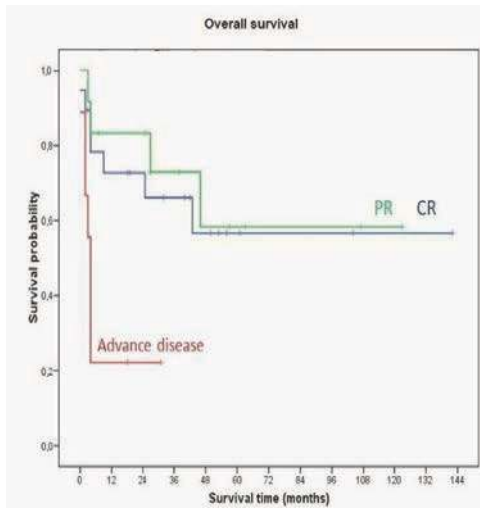


Figura 1. Supervivencia global de acuerdo al estado de la enfermedad al trasplante.

CO-040

CUANTIFICACIÓN SECUENCIAL DE TRECS (T-CELL RECEPTOR EXCISION CIRCLES) Y KRECS (K-DELETING RECOMBINATION EXCISION CIRCLES) POSTRASPLANTE ALOGÉNICO Y SU ASOCIACIÓN CON LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE

De Miguel Jiménez C¹, Sánchez Peral A², Royuela Vicente A³, Alonso Trillo R⁴, Núñez Martín-Buitrago L¹, Martínez Muñoz ME¹, Bautista Carrascosa G¹, Manchado-Perdiguero C², García-Marco JA¹, Cabrera Marín JR¹, Duarte RF¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ²Roche Diagnostics; ³Fundación Investigación Puerta de Hierro Segovia de Arana; ⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda - Universidad Politécnica de Madrid

Introducción: La capacidad de reconstitución inmune adaptativa T y B analizada mediante TRECs y KRECs tiene un impacto potencial en los resultados del trasplante alogénico (aloTPH). No obstante, su estudio ha estado hasta ahora limitado por la falta de plataformas técnicas estandarizables que permitiesen comparar y validar resultados entre centros.

Métodos: Este estudio realiza cuantificación absoluta por qPCR con sondas y primers para TREC-KREC-ACTB y la plataforma LightCycler 480 de Roche Diagnostics en muestras seriadas recogidas de forma prospectiva en 403 aloTPH entre 1999 y 2017. Aquí se presentan resultados de un análisis interino en time-points pre-trasplante y 1, 3, 6 y 12 meses post-trasplante en 208 aloTPH realizados entre 2009 y 2017.

Resultados: Se analizaron 208 aloTPH en 197 pacientes: 116 varones (58.9%); mediana de edad 45 años (16 – 68); 52.9% LMA/SMD, 15.9% SLPc, 14.9% LLA, 7.2% MM y 9.1% otras hemopatías; 45.2% donante hermano HLA idéntico (HLAi), 29.3% cordón dual (TSCU), 19.7% no emparentado (DNE) y 5.8% haploidéntico; 51.4% acondicionamiento mieloablatoivo. La figura 1 muestra la dinámica de evolución posttrasplante de TRECs y KRECs. Los pacientes de mayor edad tienen niveles más bajos de TRECs pretrasplante (inferiores a la mediana), pero no a 1 ó 3 meses posttrasplante. Los trasplantes con acondicionamiento mieloablatoivo, o de donante haploidéntico o de SCU tienen niveles de TRECs bajos a 1 y 3 meses posttrasplante. Asimismo, los niveles de TRECs bajos tanto pretrasplante como a 1 y 3 meses posttrasplante, se asocian con mayores tasas de recaída y menor supervivencia posttrasplante (Tabla 1). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre niveles de TRECs y otros factores como sexo, patología

hematológica, EICHa o infección por CMV. Como se muestra en la figura 1, los niveles de KRECs aumentan de forma marcada a los 3 meses posttrasplante. No obstante, los pacientes trasplantados por SLPc, que parten de niveles pretrasplante de KRECs similares al resto de patologías, tienen niveles bajos de KRECs a 3 meses (P=0.024), lo cual podría asociarse con un potencial impacto del uso previo de anti-CD20 en la reconstitución B postTPH. Sin embargo, en este análisis interino, los niveles de KRECs no mostraron asociación significativa con otras características o resultados del aloTPH.

Conclusiones: Este análisis muestra que el análisis de TRECs y KRECs como medida de reconstitución inmune adaptativa T y B se asocia con características y resultados del procedimiento. En particular, niveles bajos de TRECs se asocian con peores resultados en términos de recaída y supervivencia. El análisis completo en marcha en más de 400 aloTPH nos permitirá extender y validar estos hallazgos. Destacamos la realización de estos análisis con la plataforma estandarizada LightCycler 480 / TREC-KREC-ACTB de Roche Diagnostics, que permitirá validar y extrapolar estos análisis a otros centros. Nota: financiado por el proyecto IDI-20180259 del CDTI (Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Tabla 1. TRECs.

	PreTPH		+1m		+3m	
	Low	p	High	Low	p	High
Tipo de TPH	n.s.		0.001		<0.01	
TSCU / Haplo			78.6%	21.4%	74.4%	25.6%
HLAid / DNE			41.9%	58.1%	39.3%	60.7%
Acondicionamiento	n.s.		0.079		0.009	
Mieloablatoivo			59.6%	40.4%	61.8%	38.2%
Submieloablatoivo			43.5%	56.5%	39.1%	60.9%
Recaída	64.7%	0.061	35.3%	64.1%	0.038	35.9%
Mortalidad						
6 meses		n.s.		76.5%	0.02	23.5%
24 meses	61.5%	0.004	38.5%	62.7%	0.003	37.3%
				60.3%	0.015	39.7%

*Abreviaturas: TSCU (Trasplante de Sangre de Cordón umbilical); Haplo (Trasplante Haploidéntico); HLAid (Trasplante de hermano HLA idéntico); DNE (Trasplante de Donante no Emparentado).

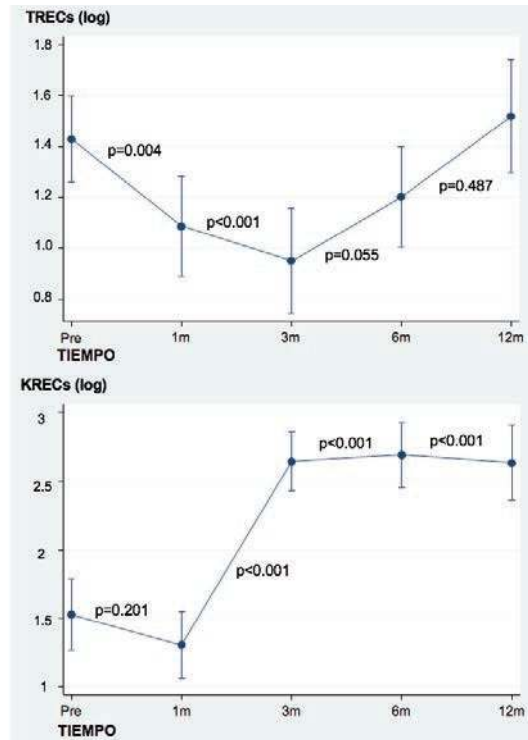


Figura 1. Evolución de TRECs y KRECs. *Evolución de TRECs y KRECs desde el preTPH hasta el primer año postTPH. Realizado mediante un modelo predictivo de regresión lineal a partir de los datos obtenidos en las qPCR.

CO-041

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA PD-1 EN PACIENTES CON LINFOMA EN RECAIDA CONSOLIDADOS CON TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Sanz Linares G¹, Mussetti A¹, Sánchez-Ortega I¹, Maluquer Artigal C¹, Verdesoto Cozzarelli S¹, Sureda Balari A¹, Domingo-Doménech E¹, Parody Porras R¹

¹Servei d'Hematologia Clínica, Institut Català d'Oncologia – Hospitalet, Barcelona

Introducción: Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1 (anti-PD-1) constituyen una nueva estrategia terapéutica en pacientes con linfoma en recaída o refractario. En muchas ocasiones, estos pacientes son considerados candidatos a recibir un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) como tratamiento de consolidación. Sin embargo, información derivada de estudios retrospectivos indica que la seguridad del procedimiento puede verse modificada con la administración previa de anti-PD1. Analizamos la experiencia de nuestro centro utilizando anti-PD1 como tratamiento previo a un alo-TPH en pacientes con linfoma, haciendo especial énfasis en la eficacia del procedimiento y la toxicidad relacionada con el mismo.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 10 pacientes [6 hombres; mediana de edad de 39 (20 – 66) años] diagnosticados de linfoma (linfoma de Hodgkin n = 8, Linfoma T folicular T-helper, n = 1, linfoma T angioinmunoblástico, n = 1). Las características clínicas de la serie, así como del procedimiento del trasplante están reflejadas en la Tabla 1.

Tabla 1. TREC.

Características.	N (%)
Sexo	
Hombres / Mujeres	6 (60) / 4 (40)
Edad [mediana (extremos)], en años	39 (20 - 66) años
Diagnóstico	
Linfoma de Hodgkin	8 (80)
Linfoma T (folicular – T helper)	1 (10)
Linfoma T angioinmunoblástico	1 (10)
Estadio al diagnóstico	
II	3 (30)
IV	7 (70)
Número de líneas de tratamiento previas al alo-TPH	4 (2 – 5)
Auto-TPH previo	
Si	3 (30)
No	7 (70)
Anti PD-1 recibido	
Nivolumab	6 (60)
Pembrolizumab	4 (40)
Intervalo de tiempo [mediana (extremos)] entre última dosis de anti-PD1 y alo-TPH, en días	144 (21 - 401).
Anti PD-1 como última línea de tratamiento pre-alo-TPH	5 (50)
Estado de la enfermedad previo al trasplante	
Remisión completa	4 (40)
Remisión parcial	5 (50)
Enfermedad estable	1 (10)
HCT-CI Score	
0	7 (70)
1	2 (20)
2	1 (10)
Tipo de donante	
Hermano HLA idéntico	4 (40)
Donante no emparentado	2 (20)
Donante haploidéntico	4 (40)
Sangre periférica como fuente de progenitores	100%
Tratamiento de acondicionamiento	
Mieloablato	4 (40)
De intensidad reducida	6 (60)
Profilaxis de EICH aguda	
CsA + MTX	1 (10)
Cy postrasplante + tacrolimus	2 (20)
Sirrolimus + tacrolimus	1 (10)
Cy postrasplante + CsA + MMF	6 (60)

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Auto-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Anti PD-1: anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1. EICH: enfermedad injerto contra receptor. CsA: ciclosporina. MTX: metotrexato. Cy: ciclofosfamida. MMF: mofetil micofenolato

Resultados: La recuperación hematológica post-trasplante fue completa en todos los pacientes con una mediana (rango) de días para recuperar $>500 \times 10^9/l$ neutrófilos de 17 (12 – 27) días y $>20 \times 10^9/l$ plaquetas de 31 (12 – 67) días. Seis pacientes desarrollaron enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda en los 3 primeros meses post-alo-TPH (todos con afectación cutánea, con afectación hepática y gastrointestinal adicional en dos casos); se catalogó como grado 4 según la clasificación de Glucksberg, en dos pacientes. La incidencia acumulada (IA) de EICH agudo grado 2-4 y 3-4 fue de 60% (CI95%: 28%-92%) y 20% (CI95%: 0%-45%), respectivamente. Se reportó 1 caso de EICH crónica moderada a 8 meses del alo-TPH (según criterios de NIH), con afectación de piel, hígado y riñón. Un paciente presentó infecciones de repetición, incluyendo reactivación de citomegalovirus recurrente y virus de Epstein-BAR, además de evidenciar reactivación tardía de EICH aguda cutánea. Dos pacientes presentaron complicaciones autoinmunes: poliartritis migratoria (n=1) y hepatitis autoinmune (n=1). Cuatro pacientes fallecieron por toxicidad relacionada con el procedimiento: fallo hepático relacionado con EICH aguda grado 3 (n=1), hepatitis autoinmune fulminante (n=1), leucoencefalopatía tóxica (n=1) y fracaso multiorgánico (n=1). La mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 34% (IC95%: 0%-68%). Un paciente recayó a los 5 meses del alo-TPH; la IA fue del 11% (IC95%: 0-33%). Con una media de seguimiento de 11 meses para los pacientes vivos, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a los 12 meses fueron del 53% (IC 95%: 19%-81%) y del 55% (IC 95%: 17%-80%), respectivamente.

Conclusiones: Nuestra experiencia limitada con un número reducido de pacientes indica que la combinación de anti-PD1 con un alo-TPH es una estrategia efectiva en pacientes politratados y de mal pronóstico, pero se encuentra asociada a una morbimortalidad post-trasplante superior a la esperada. Es importante optimizar estrategias de inmunoprofilaxis como la administración de ciclofosfamida post-trasplante que permitan disminuir la incidencia de EICH y de efectos adversos inmunomediados post-trasplante.

CO-042

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN MIELOFIBROSIS: EXPERIENCIA DE 4 CENTROS

Benzaquén A¹, Correa JG², De la Puerta R³, Sáez-Marín A⁴, Hernani R¹, Govira M², Mora E³, Pérez A¹, Montoro J³, Sanz J³, Solano C¹, García-Gutiérrez V⁴, Piñana JL³, Álvarez-Larrán A², Cervantes F², Hernández-Boluda JC¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia; ²Servicio de Hematología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona; ³Servicio de Hematología, Hospital La Fe, Valencia; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) constituye la única opción terapéutica curativa de la mielofibrosis (MF). Sin embargo, dado que conlleva una importante mortalidad, este procedimiento se reserva para los pacientes jóvenes con una MF de mal pronóstico. El objetivo del presente estudio fue evaluar de forma retrospectiva los resultados del trasplante en esta indicación.

Métodos: Entre Junio-2005 y Febrero-2019, 70 pacientes con MF (fase crónica: 60, fase agudizada: 10) se sometieron a un alo-TPH en 4 hospitales. El análisis de los factores pronósticos para la supervivencia se centró en los pacientes trasplantados en fase crónica. Para determinar la probabilidad de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, usando el test de log-rank para las comparaciones. El análisis multivariado se realizó mediante la regresión de Cox. La probabilidad de recaída y de enfermedad del injerto contra receptor (EICR) se estimó mediante curvas de incidencia acumulada con riesgos competitivos.

Resultados: La mediana de edad de la serie de 70 pacientes en el momento del trasplante fue de 58 años (extremos: 27-68) y 46 (66%) eran hombres. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de la MF (primaria: 40, post-trombocitemia: 22, post-policitemia: 8) y el trasplante fue de 18 meses (2-194). La mediana de seguimiento postrasplante de los pacientes vivos fue de 26 meses (2-115). En el momento del análisis, 37 pacientes habían fallecido debido a progresión de la MF (n=16), EICR aguda (n=7) o crónica (n=4), infección (n=4), fallo de injerto (n=3), fallo orgánico (n=2) y hemorragia cerebral (n=1). La probabilidad de supervivencia a los 5 años del grupo de pacientes trasplantados en fase aguda y en fase crónica fue del 27% (IC95%: 0-56) y del 44% (IC95%: 29-

59), respectivamente ($p=0,13$). La Tabla 1 muestra las características de los 60 pacientes trasplantados en fase crónica. Dos de ellos fallecieron en los primeros 14 días debido a un shock séptico y a un fallo multiorgánico, respectivamente. Dos enfermos presentaron un fallo de injerto primario. La incidencia acumulada de EICR aguda de grado II-IV fue del 43% a los 100 días postrasplante. La incidencia acumulada de recaída/progresión de la MF fue del 26% a los 3 años postrasplante. La Figura 1 muestra las curvas de supervivencia según la fecha del trasplante. En los trasplantados a partir de 2015, la probabilidad de supervivencia a los 2 años fue del 63% (IC95%: 42-84). En el análisis univariante, la fecha del trasplante, el empleo de ATG y la compatibilidad HLA donante/receptor mostraron una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia. Sin embargo, únicamente el haber recibido el trasplante en el periodo 2005-2009 (HR: 2,7, IC95%: 1,2-6; $p=0,013$) y el uso de ATG (HR: 2,5, IC95%: 1,1-5,6; $p=0,022$) se asociaron de forma independiente con una peor supervivencia. Se aplicó el nuevo índice pronóstico para el trasplante en mielofibrosis (MTSS: Myelofibrosis Transplant Scoring System) en un total de 45 pacientes evaluables, sin que permitiera discriminar diferentes grupos de riesgo (Figura 2).

Conclusiones: Estos resultados reflejan una mejora significativa de la supervivencia de los pacientes con MF sometidos a trasplante en los últimos años. Con todo, la recaída de la MF es frecuente y constituye la principal causa de muerte. El MTSS no fue útil para discriminar grupos de riesgo en nuestra serie.

Tabla 1. Características clínicas de 60 pacientes con mielofibrosis en fase crónica en el momento del trasplante.

Edad, años*	57.5 (27-68)
Sexo femenino, n (%)	20 (33)
Intervalo diagnóstico MF-trasplante, meses*	18 (2-179)
Karnofsky <90%, n (%) ¹	17 (31)
Índice de comorbilidad ≥ 3 , n (%) ¹	18 (33)
DIPSS, n (%)	
Intermedio 1 / Intermedio 2 / Alto	13 (22) / 37 (62) / 10 (16)
Tto. previo con inhibidor de JAK, n (%)	27 (45)
Esplenectomía previa, n (%)	4 (7)
Esplenomegalia palpable o por ecografía, n (%) ¹	52 (88)
Palpable >10 cm debajo del reborde costal, n	14
Osteosclerosis en médula ósea, n (%) ¹	18 (33)
Perfil molecular, n (%) ¹	
JAK2 / CALR / MPL / TN	31 (62) / 13 (26) / 2 (4) / 4 (8)
ASXL1	9 (35)
Donante CMV neg / Receptor CMV pos, n (%) ¹	18 (31)
Acondicionamiento, n (%)	
Mieloablatoivo / Intensidad reducida	10 (17) / 50 (83)
Donante familiar / no familiar, n (%)	25 (42) / 35 (58)
Fuente de progenitores, n (%)	
Sangre periférica / Médula ósea / Córdón	55 (91) / 1 (2) / 4 (7)
Compatibilidad HLA, n (%)	
No diferencias	41 (68)
Una diferencia / ≥ 2 diferencias	11 (18) / 8 (14)
Profilaxis enfermedad injerto contra receptor, n (%) ²	
ATG / Ciclofosfamida post-infusión	13 (22) / 27 (45)

*Mediana (extremos). ¹Porcentaje sobre el total de casos valorables. ²En combinación con otros fármacos.

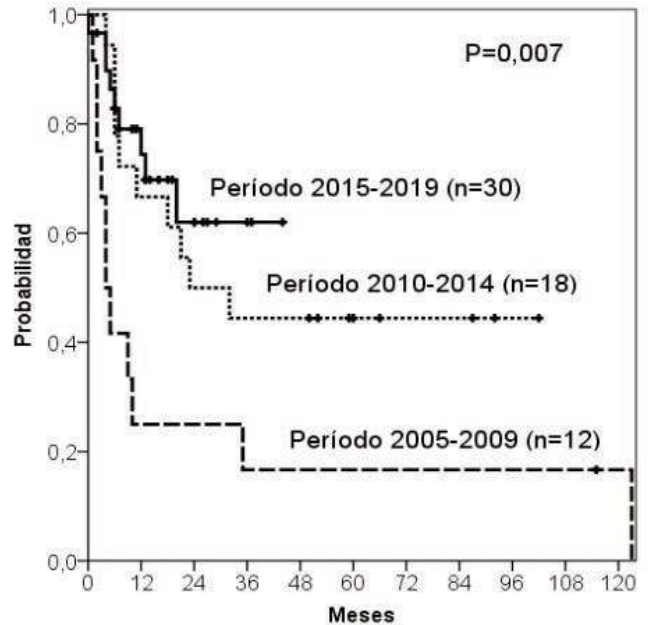


Figura 1. Supervivencia global de 60 pacientes con mielofibrosis en fase crónica según la fecha del trasplante.

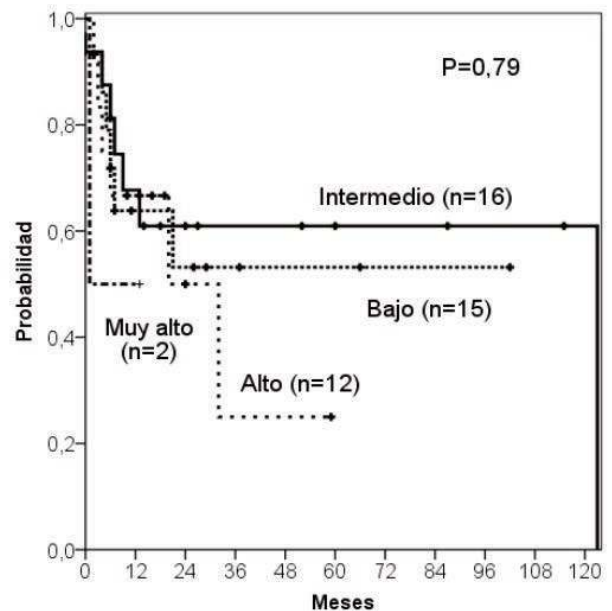


Figura 2. Supervivencia postrasplante de 45 pacientes con mielofibrosis en fase crónica según grupos de riesgo definidos por el MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System).

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS II

CO-043

USO DE ÁCIDO HIALURÓNICO INTRAVESICAL EN EL TRATAMIENTO DE LA CISTITIS HEMORRÁGICA ASOCIADA A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Martínez-Muñoz ME¹, Bautista G², Navarro B¹, Fernández-Maqueda C¹, De Miguel C¹, Piris M¹, Cabero M¹, Regidor C¹, De Laiglesia A¹, Bueno JL¹, Cabrera JR¹, Carballido JA¹, Rodríguez-Monsalve M³, Ramírez P³, Portero F³, Duarte RF⁴

¹Servicio Hematología H. Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ²Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro- Segovia Arana; ³Servicio Urología H. Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ⁴Servicio Microbiología H. Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: La cistitis hemorrágica (CH) es una complicación relevante del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La incidencia reportada es variable (7-70%) y la presentación clínica es heterogénea. Su aparición precoz se ha asociado a la toxicidad del acondicionamiento, mientras que los cuadros tardíos se relacionan con la reactivación del poliovirus BK y la inmunosupresión. Las opciones terapéuticas para esta complicación son limitadas, más allá del tratamiento de soporte convencional. El ácido hialurónico (AH), que ejerce un efecto protector sobre la mucosa vesical, se ha empleado con éxito en la CH y otras formas de daño urotelial, pero existen pocos datos de su uso en el contexto del TPH.

Métodos: Presentamos un análisis retrospectivo de los casos de CH macroscópica post-TPH de nuestro centro y su manejo mediante el empleo de AH intravesical.

Resultados: Durante el periodo de 2007 a 2017, se realizaron en nuestro centro 255 aloTPH y 171 autoTPH. Sólo en 25 aloTPH (10%) realizados en 24 pacientes, se registró algún episodio de CH grado =2 (28 episodios en total). La mayoría de los casos se dieron en varones (17 vs 7), con una mediana de edad de 41 años, rango 19-63 (Tabla 1).

Tabla 1.

Características de los Trasplantes.

Pac/TPH/Ep	Edad	Sexo	Dxo	Dte	Fuente	MA/IR	CFM	ICT	Prend N	Prend P	EICR +100d	CMV +100d
1	22	M	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	42	-	-	-
2	58	M	SMD	TSCU	SCU	MA	SI	NO	11	77	-11/II	-
3	47	F	LMA	TDNE	SP	MA	SI	NO	12	13	5/I	-
4.1.1	56	M	Aplasia	TDE	MO	IR	SI	NO	41	-	-	37
1.2												5
1.3												-26
5	49	M	LLA	TDE	SP	MA	SI	SI	13	13	-	-
6	25	M	LMA	Haplo	SP	MA	SI	NO	27	-	-	26
7	45	F	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	12	65	-	-35
8.1.1	41	F	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	25	75	13/II	-34
1.2												-38/II
9	39	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	NO	14	36	-	16
10	41	F	SMD	TSCU	SCU	MA	SI	NO	19	36	-	-
11	46	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	NO	11	64	-	-35
12	36	M	LNH	Haplo	SP	IR	SI	SI	26	-	-	-9
13	32	F	LLA	TDE	SP	IR	NO	SI	12	16	-	-
14	34	M	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	10	-	-	-2
15	41	M	LNH	Haplo	SP	MA	SI	NO	18	23	0/I	-28
16	63	F	LNH	Haplo	SP	IR	SI	NO	25	-	16/II	-9
17	42	F	SMD	TSCU	SCU	MA	SI	NO	12	32	-	-14
18	28	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	NO	13	37	28/II	-
19	36	M	LMA	TDE	SP	MA	SI	NO	11	14	-	-
20.1.1	41	M	LMA	TDNE	SP	MA	SI	NO	16	11	-	-9
2.1	42	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	10	-	-	-20
21	19	M	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	12	-	-	-30
22	23	M	LMA	TDE	SP	MA	SI	SI	18	14	-	-
23	59	M	LMA	Haplo	SP	IR	SI	NO	22	37	-13/I	-13
24	52	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	NO	14	30	-	35

Abreviaturas: CFM: ciclofosfamida; CMV +100d: reactivación citomegalovirus hasta +100 días posttrasplante; Dte: donante; Dxo: indicación de trasplante; EICR +100d: enfermedad injerto contra receptor antes del día + 100; Ep: episodio de cistitis hemorrágica; F: femenino; Haplo: Haploalotípico; ICT: irradiación corporal total; IR: intensidad reducida; LLA: leucemia linfoblástica Aguda; LMA: leucemia mielooblástica aguda; LNH: linfoma no Hodgkin; M: masculino; MA: acondicionamiento mieloablativo; MO: médula ósea; Pac: paciente; Prend N: prendimiento granulocitario; Prend P: prendimiento plaquetario; SCU: sangre de cordón umbilical; SMD: Síndrome Mielodisplásico; SP: sangre periférica; TDE: trasplante de donante emparejado; TDNE: trasplante de donante no emparejado; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical.

En la mayoría de los casos (86%) la presentación fue tardía (= 8 días

post-TPH) con una mediana de 30 días (1-122) post-TPH, detectándose la presencia de virus BK durante el curso de la complicación en 20 episodios (71%). La gravedad del cuadro fue de grado II en 12 casos, grado III en 8 y grado IV en 8 casos (Tabla 2). En total, 23 episodios (82%) se trataron con instilaciones vesicales de AH, en ausencia de respuesta al tratamiento inicial de soporte con hidratación y transfusiones, con o sin irrigación vesical. Las instilaciones de AH se iniciaron a una mediana de 2 días (0-59) tras el inicio de los síntomas, con una frecuencia variable en función de la evolución y una mediana de 4 dosis (1-12). La tasa de respuesta global al tratamiento con AH tras el fallo de medidas iniciales fue del 68% (respuesta completa 65%), empleándose en sólo 3 casos medidas adicionales de forma concomitante (cidofovir IV en 2 y leflunomida en 1 episodio [Tabla2]). La mejoría sintomática se produjo en una mediana de 4 días (1-22) tras el inicio del AH, alcanzando la mejor respuesta en una mediana de 8 días (2-42). La respuesta fue incluso mayor en aquellos en los que se inició el tratamiento durante la primera semana desde el inicio de los síntomas (72% vs 40%). La tolerancia al fármaco fue muy buena en todos los casos. Los episodios de CH tuvieron una duración mediana, hasta mejor respuesta o fallecimiento del paciente, de 15 días (6-63). En total, 9 pacientes fallecieron durante el episodio de CH y, aunque sólo en 2 casos de forma directamente relacionada con la complicación, la mortalidad fue mayor en los casos de CH grado IV con respecto a los de grado III o II (63% vs 25% vs 17% respectivamente).

Conclusiones: La instilación vesical de AH es un procedimiento bien tolerado y puede ser útil en aquellos casos en los que las medidas convencionales no resulten eficaces, especialmente si se emplea de manera precoz. En nuestra serie, los episodios de CH grave y ausencia de respuesta al tratamiento presentaron una mortalidad más elevada.

Tabla 2.

Pac/TPH/Ep	Edad	Sexo	Dxo	Dte	Fuente	MA/IR	CFM	ICT	Prend N	Prend P	EICR +100d	CMV +100d	Inicio CH (días)	Grado	Tratamiento	Respuesta	Duración (días)	Fallecimiento	Relación	
1	22	M	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	42	-	-	-	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
2	58	M	SMD	TSCU	SCU	MA	SI	NO	11	77	-11/II	-	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
3	47	F	LMA	TDNE	SP	MA	SI	NO	12	13	5/I	-	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
4.1.1	56	M	Aplasia	TDE	MO	IR	SI	NO	41	-	-	37	1	IV	SI	65%	2	2	SI	SI
1.2												5	1	IV	SI	65%	2	2	SI	SI
1.3												-26	1	IV	SI	65%	2	2	SI	SI
5	49	M	LLA	TDE	SP	MA	SI	SI	13	13	-	-	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
6	25	M	LMA	Haplo	SP	MA	SI	NO	27	-	-	26	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
7	45	F	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	12	65	-	-35	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
8.1.1	41	F	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	25	75	13/II	-34	1	IV	SI	65%	2	2	SI	SI
1.2												-38/II	1	IV	SI	65%	2	2	SI	SI
9	39	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	NO	14	36	-	16	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
10	41	F	SMD	TSCU	SCU	MA	SI	NO	19	36	-	-	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
11	46	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	NO	11	64	-	-35	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
12	36	M	LNH	Haplo	SP	IR	SI	SI	26	-	-	-9	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
13	32	F	LLA	TDE	SP	IR	NO	SI	12	16	-	-	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
14	34	M	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	10	-	-	-2	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
15	41	M	LNH	Haplo	SP	MA	SI	NO	18	23	0/I	-28	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
16	63	F	LNH	Haplo	SP	IR	SI	NO	25	-	16/II	-9	1	IV	SI	65%	2	2	SI	SI
17	42	F	SMD	TSCU	SCU	MA	SI	NO	12	32	-	-14	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
18	28	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	NO	13	37	28/II	-	1	IV	SI	65%	2	2	SI	SI
19	36	M	LMA	TDE	SP	MA	SI	NO	11	14	-	-	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
20.1.1	41	M	LMA	TDNE	SP	MA	SI	NO	16	11	-	-9	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
2.1	42	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	10	-	-	-20	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
21	19	M	LLA	TSCU	SCU	MA	SI	SI	12	-	-	-30	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
22	23	M	LMA	TDE	SP	MA	SI	SI	18	14	-	-	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI
23	59	M	LMA	Haplo	SP	IR	SI	NO	22	37	-13/I	-13	1	IV	SI	65%	2	2	SI	SI
24	52	M	LMA	TSCU	SCU	MA	SI	NO	14	30	-	35	1	II	SI	65%	2	2	SI	SI

Tabla 2. Datos Clínicos de los Episodios de Cistitis Hemorrágica.

CO-044

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (T-ALO) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM). IMPACTO DE LAS CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO, SITUACIÓN DE ENFERMEDAD AL TPH Y LÍNEAS DE TRATAMIENTO. ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

Pérez A¹, De la Rubia J², Rosiñol L³, González AJ⁴, Arnao M⁵, Teruel AI¹, Herrera I⁶, Albo C⁷, Vaz C⁸, Krsnik I⁹, Bermudez A¹⁰, Pascual MJ¹¹, Encinas C¹², Cabañas V¹³, Jurado M¹⁴, González S¹⁵, Viguria MC¹⁶, Chinae A¹⁷, Ferra C¹⁸, Solano C¹⁹

¹Hospital Clínico Universitario-INCLIVA. Valencia; ²Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia; ³Hospital Clínic. Barcelona; ⁴Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo; ⁵Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia; ⁶Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba; ⁷Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; ⁸STMO. Instituto Português de Oncologia (IPO). Porto; ⁹Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid; ¹⁰Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander; ¹¹Hospital Universitario Regional. Málaga; ¹²Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid; ¹³Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia; ¹⁴Hospital Universitario Virgen de la Nieves. Granada; ¹⁵Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela; ¹⁶Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona; ¹⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid; ¹⁸Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia. Badalona; ¹⁹Hospital Clínico Universitario-INCLIVA. Valencia. Departamento de Medicina. Facultad de Med-

Introducción: A pesar de los avances en el tratamiento del MM en las últimas décadas, la enfermedad sigue considerándose incurable. El T-Alo es un tratamiento potencialmente curativo aunque asociado a morbilidad y mortalidad que justifica identificar características clínico-biológicas y el momento más adecuado para utilizar esta terapia. El haber recibido las líneas de tratamiento más activas pre-T-Alo puede estar seleccionando una cohorte de pacientes con perfil más agresivo de enfermedad.

Objetivos: Analizar el impacto de las características clínico-biológicas al diagnóstico y pre-T-Alo en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con MM tratados con inhibidores de proteosoma (IPs) y/o inmunomoduladores (IMiDs).

Pacientes y Métodos: Análisis retrospectivo, multicéntrico de 178 pacientes consecutivos con MM que recibieron un primer T-Alo en 22 centros españoles entre enero-2010 y octubre-2017. Criterios de respuesta de IMWG. Análisis estadístico: estimación de SG y SLP mediante curvas de Kaplan-Meier, ajustando modelos de regresión de Cox para evaluar el efecto univariante y multivariante de los factores considerados. Para cálculo de IC se utilizó paquete cmprsk R214.0. Para el resto de análisis SPSS 22.0. Las características de pacientes se resumen en Tabla 1. En el 20% de los pacientes estudiados al diagnóstico se detectó citogenética de alto riesgo [del 17p, t(4;14), t(14;16)]. Todos los pacientes habían recibido IPs (98%) y/o IMiDs (78%). El nº de líneas de tratamiento pre-T-Alo fue de 3 (1-8). Pre-T-Alo el 20% de los pacientes estaban en RC (EMR negativa, 13%). Una minoría de pacientes (10%) han sido incluidos en comunicaciones previas.

Tabla 1. Características de los pacientes y la enfermedad al diagnóstico.

Edad al TPH, años	52 (31-70)	Análisis cromosómico (FISH) ³	
Sexo varón	103 (60%)	Normal	39 (40%)
Tipo		Anormal	59 (60%)
IgG	90 (50,6%)	No complejo	45 (82%)
IgA	46 (25,8%)	Complejo	10 (18%)
IgD	3 (1,7%)	Tipo anormalía (≥1)	
IgM	4 (2,2%)	13q14	13 (7,3%)
BJ	18 (10,1%)	t(1;14)	6 (3,4%)
CL: kappa	110 (61,8%)	+17q	2 (1,1%)
ISS ¹		del 17p*	16 (9,0%)
I	34 (22%)	t(4;14)*	13 (7,3%)
II	57 (39%)	t(14;16)*	2 (1,1%)
III	60 (40%)	1q amplificación	2 (1,1%)
R-ISS ²		Otras	31 (17,4%)
I	18 (19%)	Nivel LDH	
II	50 (52,6%)	Normal	89 (50,0%)
III	27 (28,4%)	Elevado	32 (18,0%)
		No consta	57 (32,0%)
		Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 (0,3-5,0)
Características pre-T-Alo			
EMR pre-trasplante ⁴		Alt. func. renal (creat ≥2 mg/dl)	4 (2,2%)
Negativo	24 (13,5%)	TPH autólogo previo	93%
Positivo	77 (43,3%)	Tiempo diag. a T-Alo (meses)	34,5(3,7-175)
PET pre-trasplante ⁵		Tiempo T-auto a T-Alo (meses)	21 (1,8-91)
Negativo	16 (40%)	Indicación T-Alo	
Positivo	24 (60%)	Refractariedad	21%
Número de líneas previas		Recaída/Progresión	76%
1	16 (9,0%)	Otros	3,4%
2	44 (24,7%)	Situación de enf. al T-Alo	
3	54 (30,3%)	RC	39 (22%)
4	35 (19,7%)	VGPR + RP	115 (64,6%)
5	12 (6,7%)	EE + PE	24 (13,3%)
6	8 (4,5%)	Acondicionamiento	
7	5 (2,8%)	AIR	169 (95%)
8	1 (0,6%)	Tipo donante	
No consta	3 (1,7%)	Familiar HLA-Id	101 (57%)
Trat. previo inh. proteosoma	90%	DNE	59 (33%)
Trat. previo IMiD	70%	Haplo	12 (7%)
Fuente de PH		Otros	6 (3,3%)
PHSP	153 (86%)		
MO	21 (12%)		
SCU	4 (2,2%)		

1 disponible en 151 pacientes. 2 disponible en 95 pacientes. 3 disponible en 98 pacientes
4 EMR: evaluada mediante CF Disponible en 101 pacientes. 5 disponible en 40 pacientes.
* alteraciones consideradas de alto riesgo

Resultados: Todos los pacientes injertaron. La incidencia acumulada de EICR aguda III-IV y EICR extenso fue de 19,8% y 18%, respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 51,4 meses (4,3-100,6 meses) la mediana de SG en todo el grupo fue de 22 meses (IC95%, 14,3-29,7 meses), con SG a 2 y 5 años de 47,7% y 29,8%, respectivamente. La mediana de SLP global fue 9,5 meses (IC95%, 6,5-12,4 meses) y 36,1 meses (IC95%, 31,1-59,5 meses) en pacientes en RC pre-T-Alo (p=0,001). En el momento del análisis habían fallecido 120 pacientes (67,4%), la mayoría por recaída/progresión (n=47, 26,4%) o por complicaciones relacionadas con trasplante (n=62, 34,8%) relacionadas con infección bacteriana (n=23), y/o viral (n=24) y/o fúngica (n=6), la mayoría en el contexto de EICR III-IV. El análisis multivariante identifica que la edad al trasplante (HR 1,037 IC95% 1,008-1,066)(p=0,012), un número de líneas de tratamiento previo =3 (HR 1,654 IC95% 1,111-2,462)(p=0,013) y la presencia de EICR agudo III-IV(HR 3,754 IC95% 2,327-6,056)(p<0,001) tienen impacto en la SG (Tabla 2). Mientras que la edad al trasplante (HR 1,047 IC95% 1,013-1,083)(p=0,007), la presencia de EICR aguda III-IV (HR 3,832 IC95% 1,969-7,456)(p<0,001) y la situación de la enfermedad (no RC) (HR 5,119 IC95% 2,002-13,091)(p=0,001) tienen impacto en la SLP (Tabla 3).

Conclusiones: En esta cohorte reciente de pacientes con MM avanzado el T-Alo consigue SG y SLP limitadas en el grupo global y significativas en el grupo de RC pre-T-Alo. La edad al trasplante, la enfermedad activa y la EICRa III-IV impactan de forma negativa en la SLP, mientras que la edad, la EICRa III-IV y el número de líneas previas impactan de forma negativa en la SG. Todo ello sugiere establecer la indicación de T-Alo relativamente precoz, especialmente en pacientes de menor edad que alcanzan RC e intensificar la profilaxis de EICR.

Tabla 2. Modelo multivariante de la supervivencia global de los pacientes.

Edad al trasplante	Modelo univariante			Modelo multivariante		
	HR	IC95%	p-valor	HR	IC95%	p-valor
Número de líneas previas	1,040	1,015-1,066	0,001	1,037	1,008-1,066	0,012
1-2	1,000			1,000		
≥ 3	1,824	1,252-2,656	0,002	1,654	1,111-2,462	0,013
EICR agudo			<0,001			<0,001
No/Grado I	1,000			1,000		
Grado II	1,169	0,751-1,821	0,489	1,209	0,756-1,932	0,428
Grado III/IV	4,088	2,617-6,387	<0,001	3,754	2,327-6,056	<0,001
Trat. previo con IMiD			0,037			0,601
No	1,000					
Sí	1,649	1,031-2,637				
ISS			0,103			
I	1,000					
II	1,177	0,682-2,030	0,559			
III	1,671	0,986-2,830	0,056			

Tabla 3. Modelo multivariante de la supervivencia libre de progresión de los pacientes

Edad al trasplante	Modelo univariante			Modelo multivariante		
	HR	IC95%	p-valor	HR	IC95%	p-valor
Número de líneas previas	1,027	1,004-1,050	0,020	1,047	1,013-1,083	0,007
1-2	1,000					
≥ 3	1,729	1,194-2,504	0,004			0,682
EICR crónico			0,030			0,106
No/Limitado/Leve	1,000					
Extendido/ Mod./Grave	0,596	0,373-0,951				
EICR agudo			<0,001			<0,001
No/Grado I	1,000			1,000		
Grado II	1,169	0,633-1,438	0,822	1,024	0,569-1,844	0,936
Grado III/IV	4,088	1,681-4,104	<0,001	3,832	1,969-7,456	<0,001
EMR pre-trasplante			0,005			0,396
Negativo	1,000					
Positivo	2,860	1,363-6,002				
Situación de la enfermedad			0,001			0,001
RC	1,000			1,000		
RP / No Resp.	2,310	1,398-3,817		5,119	2,002-13,091	

CO-045

EL ACONDICIONAMIENTO CON TREOSULFAN-FLUDARABINA ES EFICAZ EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PATOLOGÍA MIELOIDE Y SE RELACIONA CON BAJA MORTALIDAD TÓXICA

González-Romero Y¹, Cortés M¹, Yañez L¹, Mora J¹, Sanchez-Escamilla M¹, Fernández-Luis S¹, Gómez-Lamas D¹, Insunza A¹, García-Ávila S¹, Calvo-Sanchez J¹, Fernandez-García S¹, Martín-Sanchez G¹, Colorado M¹, López-Duarte M¹, Ocio EM¹, Bermúdez A¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) es una opción potencialmente curativa en leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD). La sustitución del Busulfán por el Treosulfán (Treo-Flu) en el acondicionamiento de estos pacientes, puede resultar en una menor toxicidad, particularmente en pacientes con elevados índices de comorbilidad. El objetivo primario de nuestro estudio es evaluar la eficacia de este régimen considerando la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE); como objetivos secundarios describir la toxicidad, mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) e incidencia acumulada de EICHa y EICHc.

Pacientes y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 28 pacientes con LMA (20) y SMD (8), que recibieron un aloTPH acondicionado con Treosulfán (14 g/m² x3) y Fludarabina (30 mg/m² x5) entre 2012 y 2019. Las características de los pacientes se muestran en las Tablas 1 y 2. La mediana de edad fue de 57 años (13-73). De las LMA, 12 (60%) estaban en 1ª RC, 14 (70%) tenían EMR positiva, y 8 (40%) una citogenética adversa. La mayoría de los pacientes con SMD tenían enfermedad activa al trasplante. El DRI era alto en 11 pacientes (39,2%) y el HCT-CI >3 en 16 (57,1%). El donante fue no emparentado en 16 (57,1%) y haploidéntico en 6 (21,4%). En la mitad de los pacientes (53,5%) la fuente utilizada fue médula ósea. Cinco (17,8%) fueron segundos trasplantes alogénicos.

Resultados: La mediana de supervivencia de neutrófilos y plaquetas fue 17 días (10-27) y 17 días (10-47) respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 36 meses (IC 95%: 30,8-43,1), diecinueve pacientes (67,8%) están vivos (13 LMA y 6 SMD), siendo la SG a 1 y 3 años del 77% (IC 95%: 74%-79%) y 69% (IC 95%: 64%-71%) respectivamente, y la SLE del 73% (IC 95%: 69%-76%) y 69% (IC 95%: 65%-72%) respectivamente. Por subgrupos, los pacientes con LMA tuvieron una peor supervivencia (Figura 1).

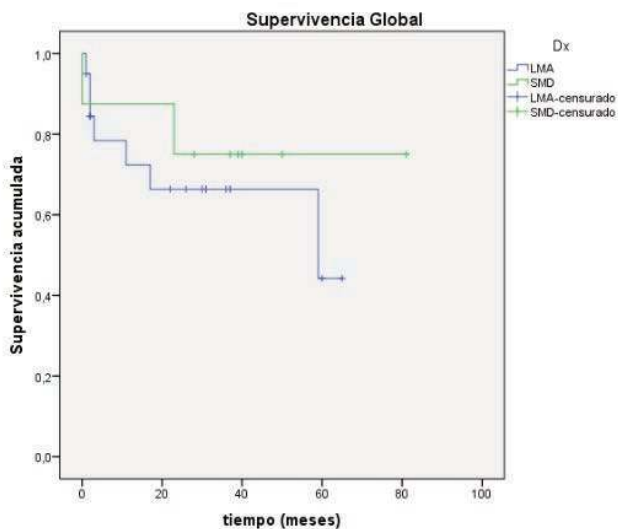


Figura 1.

Durante los 30 primeros días, 5 pacientes (17,8%) presentaron efectos adversos grado III-IV siendo los más frecuentes la mucositis y toxicidad GI. Seis pacientes (21%) presentaron infecciones significativas (2 sepsis con foco pulmonar y GI, 1 IFI, 1 neumonía por CMV, 1 enterocolitis grave por Clostridium, 1 mucositis grave sobreinfectada por virus). Dos pacientes que habían recibido ATG desarrollaron linfoproliferativos (SLP). La incidencia acumulada de MRT fue 11% (IC 95%: 2,7%-26%):

1 neumonía por CMV+IFI, 1 hemorragia cerebral por trombocitopenia refractaria y 1 un SLP post-TPH. Cinco pacientes (17,8%) fallecen por recaída de la enfermedad y uno más por recaída de una segunda neoplasia por un Li-Fraumeni. La incidencia acumulada de EICHa grados II-IV y III-IV fue del 26% (IC 95%: 11%-43%) y 18,6% (IC 95%: 6,6%-35%) respectivamente y de EICH crónico a 2 años de 56,7% (IC 95%: 34%-74%), siendo moderado-severo el 28,6% (12%-47%). No hubo diferencias significativas en la SG considerando edad >60 años, DRI, HCTI, citogenética adversa, EMR pre-trasplante y donante.

Conclusiones: El acondicionamiento Treo-FLU es altamente eficaz en enfermedad con alto riesgo de recaída incluyendo recidiva tras trasplante previo, con una baja tasa de MRT a pesar del alto HCT-CI, especialmente en los pacientes con SMD.

Tabla 1.

	LMA (n)	SMD (n)
Número de casos	20	8
Mediana de edad	58 (13-73)	57 (22-63)
Sexo (Hombre/Mujer)	14/6	2/6
Acondicionamiento		
- Treo-Flu	19	7
- Treo-Flu-Tiotepa	1	1
Uso de ATG-Fresenius	7	3
Uso de Timoglobulina	0	1
Status antes del aloTPH		
- 1ª RC	12	1
- ≥ 2ª RC	8	0
- RP	0	2
- Progresión	0	1
- No tratados	0	4
EMR positiva	14	NA
DRI		
- Intermedio	12	5
- Alto	8	3
Nº de trasplante		
- Primero	16	7
- Segundo	4	1
HCT-CI > 3	11	5
Tipo de Donante		
- Emparentado (DE)	3	3
- No emparentado (DnE)		
* HLA 10/10	11	3
* 1 disparidad	1	1
- Haploidéntico	5	1
Fuente médula ósea	11	4

Tabla 2.

	Subtipos	Nº casos
LMA	o LMA no especificada	11 (55%)
	o Relacionada con la mielodisplasia	5 (25%)
	o Relacionados con terapias	2 (10%)
	o Con alteración genética recurrente	1 (5%)
	o Secundario a una Policitemia Vera	1 (5%)
SMD	o SMD-EB1	3 (37,5%)
	o SMD-EB2,	2 (25%)
	o SMD con displasia multilinea,	1 (12,5%)
	o SMD con delección del 5q- x	1 (12,5%)
	o SMD inclasificable	1 (12,5%)

CO-046

ANÁLISIS DE PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR EN RECEPTORAS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Roldán E¹, Capella M², Ruiz-Camps F³, Barba P¹, Monreal S², Perez A¹, Rodríguez Y⁴, Fox ML⁵, Orti G⁵, Salamero O⁴, Bosch F⁵, Centeno MC⁶, Valcarcel D⁴

¹Servicio Hematología, Hospital Vall d'Hebron; ²Servicio Ginecología, Hospital Vall d'Hebron; ³Servicio Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron; ⁴Servicio Hematología, Vall d' Hebron; ⁵Servicio Hematología, Vall d'Hebron; ⁶Servicio Ginecología, Vall d' Hebron

Introducción: Las receptoras de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) presentan mayor prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (VPH) y hasta 7 veces más riesgo de desarrollar lesión intraepitelial cervical (SIL, Squamous Intraepithelial Lesion) que la población general,¹ siendo el cáncer de cérvix la tercera neoplasia más frecuente en este grupo de pacientes.² Sin embargo, los factores de riesgo que favorecen la presencia y progresión de estas lesiones están por determinar. El objetivo de este estudio es describir la prevalencia de infección por VPH y SIL en una cohorte de receptoras de un aloTPH. Asimismo, describir la incidencia y características de la enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRc) genital en este grupo de pacientes.

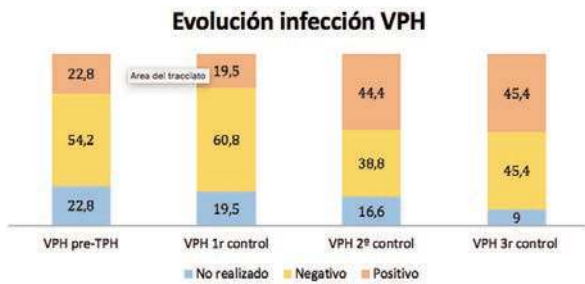


Figura 1.

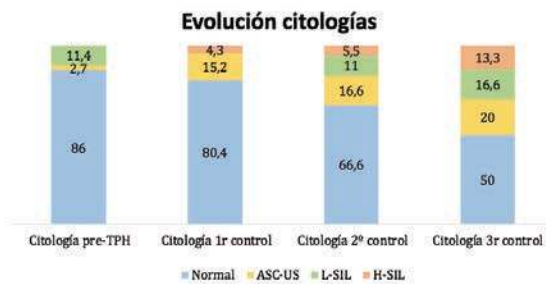


Figura 2.

Métodos: Análisis retrospectivo de las pacientes sometidas a un aloTPH desde enero de 2010 hasta diciembre de 2018 que han realizado seguimiento por parte del Servicio de Ginecología, con una primera visita pre-trasplante y de forma periódica en el post-trasplante. En cada visita, se realiza citología, test VPH y colposcopia y se valora la presencia de EICRc genital. Las lesiones cervicales sospechosas son biopsiadas. Las SIL de alto grado (H-SIL) o bajo grado persistentes (L-SIL) reciben tratamiento con escisión o láser. La EICRc genital se trata con corticoterapia tópica y, en caso de sinequias vaginales, con adhesiolisis.

Resultados: Se incluyeron 54 pacientes con una mediana de seguimiento de 3,25 años y un seguimiento mínimo de 6 meses. Las características de la cohorte se recogen en Tabla 1. La prevalencia de la infección por VPH previa al TPH fue del 27% y la de citologías patológicas del 14%, superior a la de población española (14,3% y 2% respectivamente). La mayoría de infecciones por VPH se detectaron durante el primer año post-trasplante (Figura 1). Las alteraciones cervicales más frecuentes fueron ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) con progresiva evolución a L-SIL y H-SIL en los controles posteriores (Figura 2). Al final del seguimiento, el porcentaje de infección

por VPH y de anomalías citológicas aumentó hasta el 50% en ambos casos respecto a la visita pre-TPH (p=0,04). No hubo ningún caso de carcinoma cervical. La prevalencia de EICRc en la cohorte fue del 57% (31 pacientes) a los 3 años. Dieciocho (58%) pacientes presentaron afectación genital, cuatro (7%) como afectación única de la EICRc. La forma de afectación más frecuente fue la simultánea de vulva y vagina (7 pacientes, 39%), siendo en 6 pacientes (33%) severa y requiriendo en 3 adhesiolisis (17%).

Conclusiones: La prevalencia de la infección por VPH y de alteraciones citológicas en pacientes hematológicas es mayor que en la población general y aumenta durante el seguimiento post-trasplante. La ausencia de cáncer de cuello uterino en nuestra cohorte pone en manifiesto la relevancia de un seguimiento ginecológico en estas pacientes, para un diagnóstico y tratamiento precoz de las lesiones cervicales.

Tabla 1. Características de las pacientes.

	Pacientes n=54
Edad, años (rango)	45 (20-70)
Etnia	
Caucásica	48 (88)
Asiática	4 (7)
Negra	2 (3)
Tabaquismo	
Sí	11 (20)
No	43 (80)
Enfermedad de base, n (%)	
LMA/SMD	32 (59)
SLP	11(20)
LLA	7 (12)
Otras	4 (7)
Respuesta a tratamiento, n (%)	
RC1	34 (62)
RC2	10 (18)
RP	6 (11)
EP	5 (9)
Fuente, n (%)	
SP	44(81)
MO	6 (11)
SCU	4 (7)
Acondicionamiento, n (%)	
Mieloablatoivo	29 (53)
Intensidad reducida	25 (46)
Profilaxis EICR, n (%)	
IC+ sirolimus	16 (29)
IC+MTX	13 (24)
Selección CD34+	11 (20)
IC+MMF	8 (14)
Ciclo post	2 (3)
Otras	4 (7)
Donante, n (%)	
Hermano HLA-idéntico	23 (42)
No emparentado HLA 10/10	19 (35)
No emparentado HLA 9/10	4 (7)
Cordón	7 (12)
Haploidéntico	1 (2)

Abreviaturas: LMA: Leucemia mieloide aguda; SMD= Síndrome mielodisplásico; SLP = Síndrome linfoproliferativo; LLA=Leucemia linfoblástica aguda; RC1= Primera respuesta completa; RC2= Segunda respuesta completa; RP= Respuesta parcial; EP= Enfermedad progresiva; SP= Sangre periférica; MO=Médula ósea; SCU=Sangre cordón umbilical; EICR=Enfermedad injerto contra receptor; IC= Inhibidores de calcineurina; MTX= Metotrexate; MMF= Micofenolato mofetil; Ciclo post= Ciclofosfamida post-trasplante.

Referencias

1. Shanis et al. Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study. BMT (2018) 53, 78.83.
2. Kolb HJ et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. Late Effects Working Party of the EBMT. Ann Intern Med. 199; 131:738-744

CO-047

“MACHINE LEARNING” APLICADO AL ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA DESCRIBE UN PERFIL ANTI-APOPTÓTICO DE LINFOCITOS T EN LA EICH CRÓNICA.

Serrano Lopez J¹, Fernandez Rueda JL², Lumbreras E³, Serrano J², Martin C², Hernandez JM³, Llamas Sillero P¹, Sanchez Garcia J²

¹Huffd/Iis-Fjd; ²Hurs/Amibic; ³Cic Salamanca

Introducción: La enfermedad injerto contra huésped crónica(EICHc) sigue siendo la mayor causa de morbilidad en pacientes alotrasplantados en situación de no recaída. EICHc está mediada por una respuesta inmune tardía de linfocitos T y B contra numerosos órganos del receptor y suele aparecer entre los meses 3-7 postransplante. La tasa de respuesta a tratamiento en primera línea con prednisona y/o en combinación con inhibidores de mTOR sigue siendo muy baja. No hay descritos biomarcadores que puedan predecir el desarrollo de EICHc. Muchos estudios están enfocados al estudio de perfiles de expresión génica (GEP) y en este sentido, los estudios de microarrays conforman una plataforma robusta capaz de describir GEP alterados y podrían ayudarnos a describir biomarcadores nuevos en EICHc.

Objetivos: Analizar el perfil de expresión génica mediante microarrays de linfocitos T (LT) totales circulantes aislados en pacientes con EICHc para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas utilizando algoritmos de aprendizaje automático (AA) en la inteligencia artificial (IA).

zaron en software R v3.4.4.

Resultados: Del total de 20.062 genes analizados, solamente 53 genes fueron seleccionados como predictores de los pacientes incluidos. La visualización de la multidimensionalidad en “principal component analysis” (PCA) determinó 3 clusters de genes bien diferenciados y relacionales con cada grupo de pacientes. Según la variable importancia, (Figura1), los 15 genes con más influencia predictora se agruparon en CDKN2A, SERPINB9, LYPLA1 y CKTM1A/B para la EICHc, con funciones relacionadas con citotoxicidad y anti-apoptosis. Los genes BAZ2A, R3HDM2, SNORA84, NR3C1, LRRFP1 y CHD2 para el grupo no-EICH relacionados con la represión y silenciamiento de la transcripción. Grupo control sano: FAM184A, CP, CBR3, FOXRED2 y NCKIPSD. Tras análisis de curvas ROC, el área bajo la curva (AUC) para todos los grupos fue superior al 75%, siendo del 78% para el grupo EICH, 86% para los no-EICH y 88% para control sano. Finalmente, la prueba de permutaciones confirmó que la p-value para no-EICH y control sano fue de 0.0035 y 0.030 respectivamente y de 0.15 para el EICHc.

Conclusiones: El uso de la IA nos ha permitido clasificar los tres grupos de pacientes utilizando un pequeño grupo de genes que además están relacionados con el fenotipo de la enfermedad. Los genes CDKN2A y SERPINA9B describen un perfil anti-apoptótico del LT en los pacientes con EICHc y podrían postularse como dianas terapéuticas.

CO-048

EL SCREENING SEMANAL PARA DETECTAR MICROORGANISMOS MULTIRESISTENTES IDENTIFICA UN ELEVADO NÚMERO DE COLONIZACIONES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Monsalvo S¹, Balsalobre P¹, Dorado N¹, Oarbeascoa R¹, Machado M¹, Anguita J¹, Diez-Martin JL¹, Kwon M¹

¹Hospital general universitario Gregorio Marañón

Introducción: La colonización e infección por microorganismos multi-resistentes (MOMR) se asocia a aumento de la mortalidad en el paciente trasplantado. Actualmente solo esta descrito el screening para MOMR en el momento del ingreso. Los objetivos de este estudio son evaluar la tasa de colonización rectal-perineal por MOMR mediante exudado sistemático semanal, analizar la tasa de infección por MOMR y la mortalidad asociada en pacientes sometidos a trasplante.

Métodos: Se analizaron de forma prospectiva los ingresos en la unidad de trasplante entre Enero-18 a Abril-19. Se analiza solo el primer ingreso. Se realiza de forma sistemática exudado rectal-perineal semanal (ERPS) para detectar colonización por MOMR. Ante la detección de colonización por MOMR, se instauraron medidas de aislamiento de contacto en todos los casos.

Resultados: 93 pacientes, mediana de edad 52 años (18-70). 66% hombres (n=61). La mediana de duración de hospitalización fue de 30 días (16-133). Se analizaron 429 exudados, mediana de 4 exudados/paciente (1-17). Las características de los pacientes en Tabla 1. 84 pacientes (90%) desarrollaron fiebre en una mediana de 8 días (1-26). 12% (n=11) había presentado una colonización en ingresos previos. Mediana del prendimiento de neutrófilos fue de 15 días (95% IC 14-15). En 26% de los pacientes (n=24) se detectaron colonizaciones: 33% en el exudado inicial (n=8) y 67% (n=16) durante su estancia hospitalaria. La incidencia acumulada de colonización a los 7 días fue 14% (95% IC 7,1-21,1), a los 15 días 17,4% (95% IC 9,6-25,2) a los 30 días 22% (13,5-30,3) (Figura 1). Las colonizaciones por MOMR fueron: E.coli BLEE(n=11), pseudomonas multiresistente (PsMR)(n=5), enterococo resistente a vancomicina (ERV)(n=7) y citrobacter freundii productor de carbapenemasa(CFPC)(n=1). 7/24 colonizados (29%) desarrollaron infección: PsMR (n=4): 2 infecciones urinarias (ITU), 1 uretritis y 1 úlcera genital. 2 tratadas con ceftolozano/tazobactam, 1 meropenem+amikacina; E.coli BLEE (n=2) ambas ITU tratadas con meropenem; CFPC (n=1) tratado con ceftazidima/avibactam. El 67% (16/24) se benefició de tratamiento antibiótico guiado por el exudado rectal en el episodio de fiebre. No hubo ningún ingreso en UVI o muerte por MOMR. En 74 % de los pacientes (n=69) el exudado resultó negativo. 2 infecciones por MOMR: Bacteriemia por E.coli BLEE tratada con meropenem; bacteriemia y neumonía por PsMR tratada con ceftolozano/tazobactam+meropenem+amikacina. Ambos ingresaron en UVI, 1 falleció. La incidencia acumulada de infección por MOMR global a los 30 días fue 8% (95% CI 2,4-13,6).

Conclusión: El exudado rectal semanal detectó una elevada incidencia

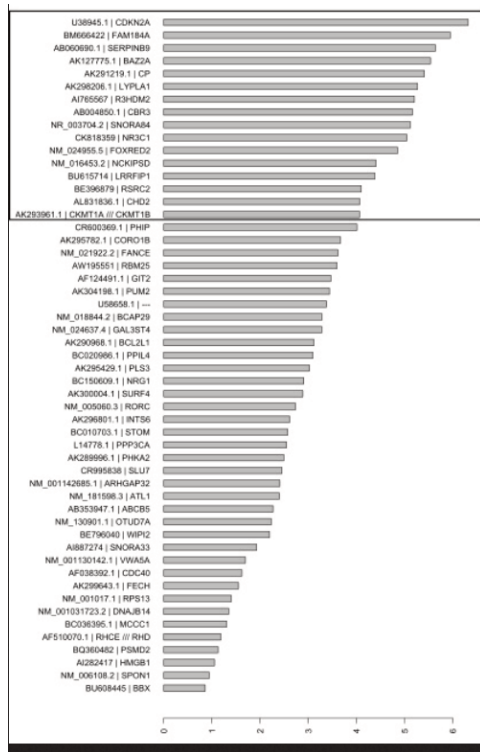


Figura 1.

Métodos: Se estudiaron un total de 29 pacientes: 10 con EICHc, 9 con no-EICH y 10 donantes sanos. Los LT circulantes fueron aislados mediante separación inmunomagnética en AutoMACs (Miltenyi Biotec). Se extrajo el RNA mediante kit comercial (RNeasy, Qiagen). Tras el análisis de la integridad de RNA en Bioanalyzer 2100 de Agilent, se hicieron los estudios de microarray en 1 plataforma Affimetrix HG-U133 Plus 2.0 GenenChip. La fluorescencia se normalizó con el algoritmo Robust Multichip Analysis (RMA). La selección de mRNA relevantes para la enfermedad se llevó a cabo mediante el uso de algoritmos de aprendizaje automático o “Machine Learning” como el Boruta basado en árboles de decisión o “Random Forest”. Previamente los datos fueron filtrados mediante el algoritmo de aprendizaje no supervisado. La evaluación del modelo se realizó mediante generación de curvas ROC y por validación cruzada dejando uno fuera o “Leave-one-out cross-validation”. Para el análisis funcional de los genes se utilizó la plataforma bioinformática gratuita EnrichR. Todos los análisis estadísticos se reali-

de colonización por MOMR siendo un 67% positivos a lo largo de la hospitalización. Un 67 % se benefició de un tratamiento antibiótico guiado en el episodio de fiebre o de infección. La identificación rápida de MOMR ha podido ayudar a reducir la mortalidad asociada ya que ninguno de los pacientes colonizados falleció o requirió ingreso en UVI. Es necesario ampliar el número de pacientes para confirmar que la búsqueda sistemática semanal de colonizaciones permite reducir la diseminación de MOMR y disminuir la mortalidad asociada infección por MOMR en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Enfermedad de base	Leucemia aguda	n=93 30 (33%)
	Linfoma	28(30%)
	Discrasia células plasmáticas	18 (19%)
	Síndrome mielodisplásico	6 (6%)
	Otras	11(12%)
Trasplante	Alogénico	62 (67%)
	Autólogo	31 (33%)
Donante trasplante Alogénico	Haploidéntico	45(47%)
	Hermano idéntico	9 (10%)
	Donante no emparentado	9 (10%)
Acondicionamiento trasplante Alogénico	Mieloablatoivo	34 (55%)

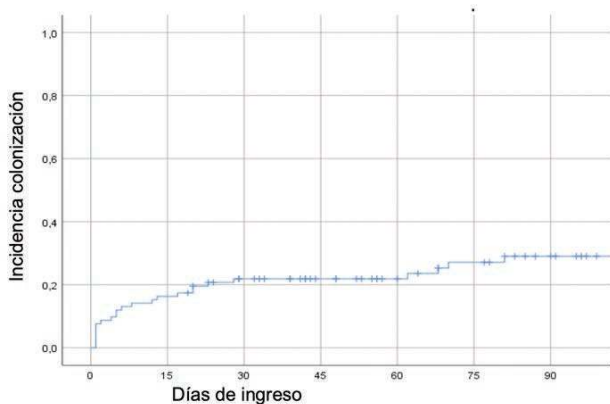


Figura 1. Incidencia acumulada de colonización por MOMR.

CO-049

ESTUDIO CLÍNICO-BIOLÓGICO DE LA EFICACIA DE LA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA (FEC) EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR (EICR). EXPERIENCIA DE 5 CENTROS

Amat Martínez P¹, Goterris Viciado R¹, Lopez Corral L², Gomez Calafat M¹, Lopez Jimenez J³, Blanquer Blanquer M⁴, Perez Martinez A¹, Lopez Villar O², Moreno Jimenez G³, Algueiro Martín C⁴, Hernandez Boluda JC¹, Arbona Castaño C⁵, Solano Vercet C¹

¹Hospital Clínico Universitario De Valencia; ²Hospital Clínico Salamanca; ³Hospital Ramon Y Cajal; ⁴Hospital Virgen De La Arrixaca; ⁵Centro De Transfusiones De La Comunidad Valenciana

La EICR, tanto aguda (EICR-A) como crónica (EICR-c) es una complicación frecuente del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPH). Alrededor del 50% de los pacientes con EICR son refractarios a esteroides y tienen un pronóstico adverso. La FEC consiste en la recolección de células mononucleares de sangre periférica que son tratadas con psoraleno y radiación ultravioleta A y reinfundidas posteriormente al paciente. Los linfocitos apoptóticos son captados por células dendríticas lo que induce tolerancia inmune que es la base más probable de su efecto terapéutico. Objetivos -Evaluar la eficacia clínica de la utilización de FEC en el tratamiento de la EICR en indicaciones clínicas estándar pre-definidas por los centros participantes -Explorar e identificar biomarcadores de la respuesta clínica al tratamiento con FEC en EICR aguda o crónica después TPH Pacientes y métodos Se incluyeron 62 pacientes con EICR aguda o crónica refractaria/dependiente de corticoides, después de TPH alogénico, tratados con FEC de flujo continuo CELLEX (Therakos) en 5 centros españoles: Se recogieron las características de los pacientes, TPH, EICR y complicaciones. Se recogieron las muestras según EICR: EICR-A: Pre FEC, +7,+14,+21,+30. EICR-C: Pre FEC, +14,+30,+60,+75,+90. Estudiamos los siguientes biomarcadores de respuesta a FEC: Linfocitos T con estudio de subpoblaciones, B, Nk por citometría de flujo y estudio de citocinas séricas por ELISA: BAFF, IFN-gamma, TNF-alfa, IL-6, IL-10.

Resultados: Las Tablas 1, 2 y 3 muestran las características de los pacientes, de la EICR-A o EICR-C y del procedimiento de FEC. Resultados del tratamiento: En EICR-A (n=37), 15 pacientes (40,5%) alcanzaron respuesta completa, 12 pacientes (32,4%) respuesta parcial y 10 pacientes (27,0%) no respuesta. Con una mediana de seguimiento de 12,8 meses, 17 (45,9%) fallecen, con una mediana de supervivencia global estimada de 27 meses. Si comparamos la supervivencia de los que alcanzan RC frente al resto (RP+Prog), se observan diferencias estadísticamente significativas (p-valor = 0,031). En EICR-C (n=25), 6 (24,0%) alcanzaron respuesta completa, 16 (64,0%) respuesta parcial y 3 (12,0%) no alcanzaron respuesta. Se observa que los pacientes que alcanzan RC tienen una supervivencia mayor que los que alcanzan RP o no alcanzan respuesta con una mediana de seguimiento de 47 meses. Estudio de biomarcadores En la comparación del grupo que respondía a FEC respecto a los que no, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en EICR aguda con disminución de la población de linfocitos NK CD3-CD56+CD16+ y aumento de la población de linfocitos T Reg sin alcanzar la significación estadística. No se objetivaron resultados estadísticamente significativos en la evolución de las diferentes subpoblaciones de linfocitos T y NK en EICR crónica. En cuanto al estudio de citocinas únicamente se objetivó un aumento de BAFF en los pacientes que respondían a FEC sin significación estadística.

Conclusiones: La FEC utilizando el sistema de flujo continuo consigue una respuesta clínica (RC y RP) en una alta proporción de pacientes, con escasos o nulos efectos secundarios. Los niveles de Treg más elevados pre-FEC se asocia con respuesta. El tratamiento tiende a normalizar poblaciones linfocitarias CD4, CD8, índice CD4/CD8, con reducción de las poblaciones T y NK con fenotipo "inflamatorio". El estudio de citocinas muestra tendencia a la normalización de cociente BAFF/CD19 aunque sin significación estadística.

	Total	EICR agudo	EICR crónico	p
N	62 (100%)	37 (60%)	25 (40%)	
Sexo (V/M)	42 (68%) / 20 (32%)	26 (70%) / 11 (30%)	16 (64%) / 9 (36%)	
Edad, mediana (extremos)	55 (18-71)	53 (20-71)	55 (18-71)	
Diagnóstico				
• LAL, LAM, SMD	37 (60%)	23 (62%)	14 (56%)	
• SLP (LLC, LNH, LH)	20 (32%)	11 (30%)	9 (36%)	
• Otros	5 (8%)	3 (10%)	2 (8%)	
Donante emp./ No emp.	32 (52%) / 30 (48%)	17 (46%) / 20 (54%)	15 (60%) / 10 (40%)	
HLA				0,04
• Idéntico	45 (73%)	23 (62%)	22 (88%)	
• No idéntico	17 (27%)	14 (38%)	3 (12%)	
9/10	12 (19,4%)	10 (27%)	2 (8%)	
Otros	5 (8%)	4 (10%)	1 (4%)	
Origen PH - SP	60 (97%)	35 (95%)	25 (100%)	
Acondicionamiento RIC	44 (71%)	26 (70%)	18 (72%)	
CD34+ infund., mediana (RI)	5,3 (4,3-7,0)	5,5 (3,9-6,7)	5,3 (5,0-7,2)	
CD3+ infund., mediana (RI)	231 (170-305)	235 (167-328)	211 (170-300)	
Prof. EICH - Tacro-Siro	29 (47%)	19 (51%)	10 (40%)	
- CsA-MTX	21 (34%)	10 (27%)	11 (44%)	
- ATG	10 (16%)	9 (24%)	1 (4%)	0,04

Figura 1.

	EICR agudo		EICR crónico
N	37 (100%)	N	25 (100%)
Grado global 3-4	20 (54%)	NIH Moderado	12 (48%)
		Grave	12 (48%)
Sind. overlap			4 (16%)
Órgano afecto		Órgano afecto	
Piel	28 (60%)	Muco-cutánea (LP)	24 (96%)
G3-4	20 (53%)	Piel (esclerodermia)	10 (40%)
Digestivo	30 (81%)	Fascitis	3 (12%)
G3-4	9 (24%)	Hepática	4 (16%)
Hígado	11 (30%)	Intestinal	2 (8%)
G3-4	3 (8%)	Pulmonar	2 (8%)
Nº líneas previas	1 (1-2)	Tipo EICH crónico de novo progresivo	9 (36%)
			16 (64%)

Figura 2.

	EICR agudo	EICR crónico
N	37 (100%)	25 (100%)
Indicación de FEC		
Resistencia a corticoides	30 (81%)	19 (76%)
Dependencia	4 (11%)	3 (12%)
Contraindicación	3 (8%)	3 (12%)
Cifras hematológicas basales (x10 ⁹ /L)		
Leucocitos	5,4 (2,5-7,2)	6,8 (4,7-10,4)
Linfocitos	0,8 (0,4-1,3)	2,7 (1,6-4,2)
Plaquetas	90 (51-125)	203 (120-274)
Tiempo Dx EICH a FEC, días mediana	27 (3-249)	268 (15-650)
Duración FEC, meses, mediana (rango)	3,0 (0,3-23)	7,8 (0,3-16,2)
Seguimiento, meses, mediana	12,8	14,3

Figura 3.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y TERAPIA CELULAR

CO-050

LA CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE COMO INMUNOSUPRESOR UNICO ES SEGURA Y EFICAZ EN LA PROFILAXIS DE LA EICR EN ALOTRASPLANTE DE MEDULA OSEA DE DONANTE FAMILIAR

Mora Barrios J¹, Yañez San Segundo L¹, Cortés Vázquez M¹, González Romero Y¹, Fernández-Luis S¹, Gómez Lamas D¹, Calvo Sánchez J¹, Fernández García S¹, González de Villambrosia S¹, Sánchez Escamilla M¹, García Ávila S¹, Núñez Céspedes J¹, Cabero Martínez A¹, Fernández Martínez C¹, Colorado Araujo M¹, Martín Sánchez G¹, Ocio San Miguel EM¹, Bermúdez Rodríguez A¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: La enfermedad de injerto contra receptor (EICR) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). La profilaxis de la misma se basa habitualmente en el uso de inhibidores de calcineurina +/- otros inmunosupresores; sin embargo, la utilización de ciclofosfamida postrasplante (CyPost) a altas dosis como inmunosupresor único ha sido explorada en alo-TPH HLA idéntico (*Kanakry et al, JCO 2014*) demostrando seguridad y eficacia en la profilaxis de EICR. El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la eficacia de la CyPost como inmunosupresor único en la profilaxis de EICR en alo-TPH de médula ósea de familiar HLA idéntico. Los objetivos secundarios fueron analizar la toxicidad, fallo de prendimiento, supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP), SLE y EICR (SLE-EICR).

Material y Métodos: Entre enero de 2017 y mayo de 2019, realizamos un estudio piloto empleando exclusivamente CyPost (50 mg/Kg/d, D+3 D+4) como profilaxis de EICR en alo-TPH de médula ósea movilizada de familiar HLA idéntico. En las neoplasias mieloides se empleó acondicionamiento mieloablatoivo basado en Busulfán-Fludarabina y en las linfoides, Fludarabina-Melfalán-70. Aplicamos protocolos institucionales para el manejo de la aplasia y no se usó G-CSF para acortar neutropenia.

Resultados: Se trataron 10 pacientes con una mediana de edad de 43,5 años (29-56). El diagnóstico fue LMA (3), SMD (3), MM (3) y LNH T hepatoesplénico (1). Cinco pacientes estaban en remisión completa. La serología para CMV fue positiva en 6 pacientes. La mediana de CD34 x10⁶ y CD3x10⁷ infundidos fue de 4.5 (1-6.72) y 4.1 (1.8-7.3) respectivamente. (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la serie (n=10).

Edad (m)	43.5 (29-56)
Sexo	Hombre 4 Mujer 6
Diagnóstico	LMA 3 SMD 3 MM 3 LNH 1
Status pre trasplante	RC EMR + 4 RC EMR - 1 MBRP 2 RP 2 Sin tratamiento 1
Sexo del donante	Hombre 5
Edad del donante (m)	44 (25-58)
HCT CI score	0 2 1 4 2 1 ≥3 3
Serología CMV	D+/R+ 6 D-/R+ 0 D-/R- 1 D+/R- 3
Acondicionamiento	BuFlu 6 FluMel -70 4
Celularidad infundida	CD34 x10 ⁶ 4.5 (1-6.72) CD3x10 ⁷ 4.1 (1.8-7.3)

Respecto al objetivo primario, con una mediana de seguimiento de 7

meses (2-23), tres pacientes desarrollaron EICR agudo =2 con una mediana de aparición de 4 semanas (3-7). Dos de ellos presentaron EICR cutáneo-intestinal (grados 2 y 3) y uno cutáneo grado 2. Todos respondieron (2 RC y 1 RP) al tratamiento con corticoides a dosis =1,5 mg/kg con una mediana de duración de tratamiento de 43 días (31-77). Cuatro pacientes desarrollaron EICR crónico: 3 leves, cutáneo-mucoso y 1 moderado hepático. En 3 pacientes fue *de novo* y en uno quiescente. La mediana de aparición fue de 159 días (125-237). Solo uno requirió tratamiento sistémico con corticoides. No hubo ningún fallo de implante y la mediana de tiempo para alcanzar 500 neutrófilos y 50,000 plaquetas fue 17 (12-20) y 18 (13-36) días respectivamente. Respecto a la reconstitución inmune, la mediana de CD4 y CD8 al tercer mes post-trasplante fue de 246 (95-377) y 461 (235-1414), respectivamente. Tres pacientes desarrollaron complicaciones infecciosas relevantes, 2 durante el tratamiento de EICR agudo (1 infección por CMV, 1 micosis pulmonar invasora) y 1 espondilodiscitis. Con una mediana de seguimiento de 7 meses la SG, SLP y SLE-EICR fue de 88% (86-91, IC 95%), 76.2% (69.5-81.6, IC 95%) y 67.5% (58.7-74.8, IC 95%), respectivamente. Las medianas de supervivencia no fueron alcanzadas.

Conclusión: El uso de CyPost como inmunosupresor único en alo-TPH de médula ósea de familiar HLA idéntico es seguro y eficaz en la prevención de la EICR y permite que más de la mitad de los pacientes de nuestra serie no requieran inmunosupresión adicional, ofreciendo una buena supervivencia libre de enfermedad y EICR. Es necesario un seguimiento más prolongado para confirmar estos resultados.

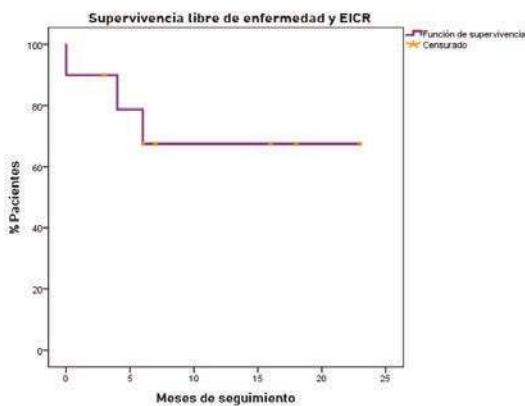


Figura 1.

CO-051

IMPACTO DEL GENOTIPO DE LAG-3 DEL DONANTE EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE EMPARENTADO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE (GETH)

Cruz D¹, Rodríguez-Romanos R¹, Coll R¹, De la Cámara RL², García-Cadenas I³, Nieto J⁴, Díaz J¹, Martínez C⁵, Solano C⁶, Moret C¹, Lloveras N¹, Ferrà C⁷, Tuset E¹, Sampol A⁸, Pérez-Simón J⁹, López-Jiménez J¹⁰, Gallardo D¹

¹Institut Català d'Oncologia, IDIBGi, Girona; ²Hospital La Princesa, Madrid; ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁴Hospital Morales Meseguer, Murcia; ⁵Hospital Clínic, Barcelona; ⁶Hospital Clínic, Valencia; ⁷Institut Català d'Oncologia, Badalona; ⁸Hospital Son Espases, Palma de Mallorca; ⁹Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ¹⁰Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Introducción: Se ha descrito la asociación de polimorfismos en moléculas implicadas en la respuesta inmune (inhibidoras de checkpoint) con la aparición de eventos clínicos después de del trasplante alogénico de donante familiar HLA idéntico (aloTPH). LAG-3 (CD223), es una proteína de superficie perteneciente a la superfamilia de inmunoglobulinas, y que tiene como función inhibir la respuesta inmune en los linfocitos T. No existen datos en la literatura respecto a si el genotipo de LAG-3 condiciona los resultados del aloTPH.

Métodos: Se incluyeron en el análisis 797 trasplantes realizados a partir de donante familiar HLA idéntico entre los años 2000-2014, en 16 centros españoles. Se analizó el polimorfismo rs870849 C>T del gen LAG-3 en los donantes. Se compararon los eventos clínicos de los pacientes

cuyo donante era homocigoto para el alelo C contra aquellos homocigotos para el alelo T o heterocigotos C/T. La determinación del polimorfismo se realizó mediante discriminación alélica. Se determinó incidencia de enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) aguda y crónica, recaída de la enfermedad de base y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) mediante incidencia acumulada considerando riesgos competitivos. La supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) se calcularon mediante curvas de Kaplan-Meier y comparación mediante log-rank test. El análisis multivariante se hizo mediante regresión de Cox. Se consideró significativa una p<0.005.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos C/C respecto a C/T o T/T en cuanto a la incidencia de EICR aguda o crónica. En cambio, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLE (55,2% vs. 41%, p=0,002), diferencia que se mantuvo en el análisis multivariante: p=0,001, HR 1,61; IC 95% [1,22-2,12]. La SG también fue peor para los pacientes cuyo donante presentaba el genotipo rs870849 CT/TT (57% vs. 43,9%, p=0,003). El análisis multivariante detectó el genotipo LAG-3 del donante como un factor de riesgo independiente para la SG (p=0,022, HR 1,38; IC 95% [1,05-1,81]). La peor supervivencia observada se correlaciona con un incremento en la tasa de recaídas: rs870849 CC: 29,4% vs. CT/TT: 38,5% confirmada en el análisis multivariante (p=0,017, HR 1,55; IC 95% [1,08-2,24]). Del mismo modo, también se detectó un incremento de la MRT en el mismo grupo: 20,2% vs. 31,7% (p=0,002, HR 1,82; IC 95% [1,24-2,66]).

Conclusiones: El genotipo LAG3 del donante se asocia a diferencias en la supervivencia global observada después de un aloTPH de donante familiar HLA idéntico. Dicho impacto en SG se asocia a incremento de la tasa de recaídas de la enfermedad de base y también de la mortalidad relacionada con el procedimiento, sin influenciar la incidencia de EICR.

CO-052

RESULTADOS DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON LINFOMA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Sitges M¹, Morgades M¹, Peña M¹, Franch F¹, Gener G¹, Santos M¹, Cañamero E¹, Comes M¹, Espasa A¹, Sorigué M¹, Batlle M¹, Ferrà C¹, Moreno M¹, Torrent A¹, Vives S¹, Xicoy B¹, Navarro JT¹, Ribera JM¹, Sancho JM¹

¹Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es un tratamiento estándar en pacientes con linfoma en situación de refractariedad y recaída. Sin embargo, existen menos datos acerca del resultado del TAPH en pacientes de edad más avanzada. El objetivo de este estudio fue describir la tolerabilidad y eficacia del TAPH en pacientes mayores de 65 años con linfoma en un centro.

Pacientes y Métodos: Estudio retrospectivo de 156 pacientes con linfoma que recibieron un TAPH entre los años 2004 y 2018, de los que 25 (16%) tenían más de 65 años. Se analizaron las características previas al TAPH, así como la toxicidad de éste, la supervivencia global (SG), la mortalidad no relacionada con la recaída (MNR) y la incidencia acumulada de recaída (IR).

Resultados: Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 68 años [65; 74]. El subtipo histológico más frecuente fue el linfoma B difuso de células grandes (60%). Un 38% de los pacientes tenía un HCT-CI score de ≥3. Diecinueve pacientes (76%) habían recibido 2 o más líneas de tratamiento antes del TAPH, y 15 (60%) se encontraban en remisión completa. Las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes (92%), seguido por la mucositis (75%)(Tabla 2). Dos pacientes requirieron ingreso en UCI. En el primer año tras el TAPH, 5 pacientes precisaron de ingreso hospitalario por complicaciones infecciosas, todas de grado 3. Con una mediana de seguimiento de 4,3 años (extremos 0,7-9,9), la probabilidad de SG a los 5 años fue del 62% (IC 95%, 40-84), con una mediana supervivencia de 5,9 años (IC 95%, 3,9-8,0). La probabilidad de IR fue de 51% a los 5 años (IC 95%, 27-70), con una mediana de tiempo hasta recaída de 4 años (IC 95%, 2,22-NA). La probabilidad de MNR a los 5 años (Figura 1) fue del 8% (IC 95%, 1-24). En total, 12 pacientes fallecieron, siendo la progresión de la enfermedad la principal causa de muerte. Tres pacientes fallecieron durante el primer año tras el TAPH (2 por progresión

de la enfermedad, 1 por MNR).

Conclusión: En esta serie, el TAPH en pacientes mayores de 65 años con linfoma es un tratamiento eficaz y su tolerabilidad es aceptable. La edad por sí sola no debería ser un factor de exclusión para la realización de un TAPH. Subvencionado en parte con las becas PI14/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación "La Caixa".

Tabla 1. Características de los pacientes mayores de 65 años con linfoma que recibieron un primer TAPH.

Edad al TAPH (mediana, años)	68 [65; 74]		
Sexo (varón/mujer), n (%)	14 (56%)/11 (44%)		
ECOG score al diagnóstico, n (%)	0	17/25 (68%)	
	1	8/25 (32%)	
Histología, n (%)	LNH	Total	24 (96%)
		LBDCG	15/24 (62%)
		LCM	4/24 (17%)
		Otros	5/24 (21%)
		LH	1 (4%)
Estadio Ann-Arbor al diagnóstico, n(%)	III	6 (24%)	
	IV	13 (52%)	
Síntomas B al diagnóstico, n (%)	13/23 (57%)		
Enfermedad voluminosa al diagnóstico, n (%)	8/15 (53%)		
LDH sérica elevada al diagnóstico, n (%)	8/14 (57%)		
Número de líneas previas al TAPH, n (%)	1	6 (24%)	
	2-3	19 (76%)	
Refractario a primera línea, n (%)	8 (32%)		
Radioterapia previa al TAPH, n (%)	9/25 (36%)		
Mediana de tiempo entre el diagnóstico y el TAPH (años, extremos)	1,55 [0,46; 9,14]		
Estado de la enfermedad al TAPH, n (%)	RC	15/25 (60%)	
	RP	8/25 (32%)	
	EE/progresión	2/25 (8%)	
HCT-CI score	0-1	13/24 (54%)	
	2	2/24 (8%)	
	≥3	9/24 (38%)	
Esquema de movilización, n (%)	G-CSF	20/24 (84%)	
	G-CSF+Plerixafor	2/24 (8%)	
	G-CSF+QT	2/24 (8%)	
Segunda movilización, n (%)	14/24 (58%)		
Acondicionamiento, n (%)	BEAM	21 (84%)	
	BEAC	1 (4%)	
	LEAM	1 (4%)	
	BCNU+Tiotepa	2 (8%)	
Ajuste dosis acondicionamiento, n (%)	3/24 (12%)		
CD34+ infundidas, x10 ⁹ /L (media, extremos)	2,42 [1,37; 4,78]		
Recuperación hemoperiférica (días, extremos)	Neutrófilos >0,5 x10 ⁹ /L (n=24)	11 [9;23]	
	Plaquetas >20 x10 ⁹ /L (n=21)	16 [9;130]	
Respuesta tras TAPH, n (%)	RC	19/24 (79%)	
	RP	1/24 (4%)	
	Progresión	4/24 (17%)	

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. LNH: linfoma no Hodgkin. LBDCG: linfoma B difuso de células grandes. LCM: linfoma de células del manto. LH: linfoma de Hodgkin. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. EE: enfermedad estable. QT: quimioterapia. BEAM: carmustina, etopósido, citarabina, melfalán. BEAC: carmustina, etopósido, citarabina, ciclofosfamida. LEAM: Lomustina, etopósido, citarabina, melfalán. BCNU: carmustina.

Tabla 2. Toxicidad del TAPH en pacientes mayores de 65 años con linfoma.

		N (%)
Complicaciones infecciosas	Global	22/24 (92%)
	Grado 3	21/22 (95%)
	Grado 4	1/22 (5%)
Mucositis	Global	18/24 (75%)
	Grado ≥3	8/18 (44%)
Complicaciones hemorrágicas	Global	5/24 (21%)
	Grado ≥3	2/5 (40%)
Insuficiencia renal aguda	Global	7/24 (29%)
	Grado ≥2	4/7 (57%)
Alteración del perfil hepático	Global	13/24 (54%)
	Grado 3	9/13 (69%)
Toxicidad neurológica	Global	6/24 (25%)
	Grado ≥3	2/6 (33%)
Eventos cardiovasculares	Global	6/23 (26%)
	Grado 3	3/6 (50%)
Ingreso en UCI	2 (8%)	
Segunda neoplasia	Global	5/24 (21%) ¹

1: hepatocarcinoma (n=1), adenocarcinoma de próstata (n=1), carcinoma de mama (n=1), carcinoma de laringe (n=1), tumor vesical (n=1)

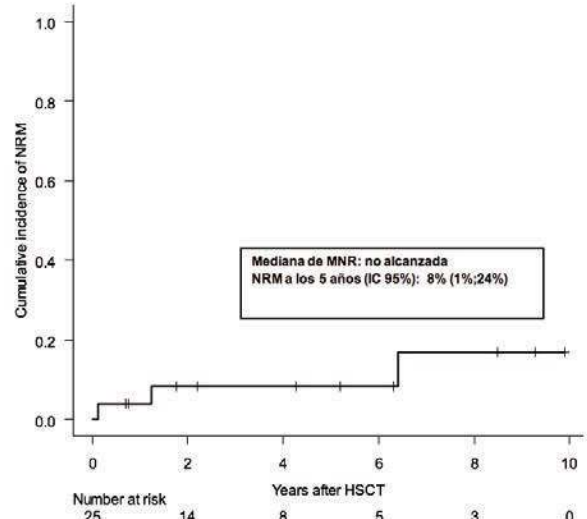


Figura 1. Mortalidad no relacionada con recaída (MNR).

CO-053

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Benzaquén A¹, Pérez A¹, Sánchez-Salinas MA¹, Hernández-Boluda JC¹, Hernani R¹, Solano C¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA.

Introducción: El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es una complicación infrecuente pero potencialmente letal del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Los sistemas convencionales de evaluación de riesgo no permitían anticipar el curso clínico de los pacientes con SOS. Por ese motivo, recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de gravedad del SOS (Mohty et al. 2016). El objetivo del presente estudio fue conocer las características clínicas, los factores de riesgo y la evolución de los pacientes con diagnóstico de SOS que han recibido tratamiento con defibrotide en nuestro centro.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo observacional unicéntrico. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de SOS después de TPH alogénico que recibieron tratamiento con defibrotide desde mayo 2006 a julio 2018. La clasificación de gravedad se estableció según los criterios EBMT (Mohty et al. 2016). Para determinar la probabilidad de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, usando el test de log-rank para las comparaciones.

Resultados: De un total de 380 pacientes sometidos a TPH alogénico desde 2006 a 2018, 35 pacientes (9,2%) recibieron defibrotide como tratamiento del SOS. La Tabla 1 muestra las características clínicas de la serie. La mediana de edad fue de 50 años (extremos 16-70) y un 77% eran varones. La enfermedad de base más prevalente fue la leucemia aguda (40%). El acondicionamiento fue mieloablativo en el 51,4% de los casos y en un 71% el donante fue HLA idéntico. La mediana de tiempo desde el TPH hasta el diagnóstico de SOS fue de 9 días (2-57). Cinco pacientes (14%) fueron diagnosticados de SOS tardío (>21 días desde el TPH). Los criterios diagnósticos más prevalentes fueron Br>2 mg/dl (n=33) y el aumento peso >5% (n=26). Se realizó una ecografía doppler al 85% de los pacientes, si bien sólo el 17% de las exploraciones evidenciaron signos sugestivos de SOS. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento con defibrotide fue de 0 días (extremos 0-10). La mediana de tiempo de tratamiento con defibrotide fue de 11 días (2-35). El SOS se clasificó como grave y muy grave en la mayoría de los pacientes 85,7% (n=30). La mediana del sumatorio de factores de riesgo ha sido de 7 (Dalle & Geralt et al. 2016). El 65,7% (n=23) respondieron al tratamiento tras una mediana de tiempo de 14 días (4-43). La respuesta en función de la gravedad fue del 100% en el SOS grave y del 33,3% en el SOS muy grave. En los pacientes con SOS muy grave la mortalidad asociada al SOS fue del 66,7%, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 11 días (3-115). Ningún paciente clasificado de SOS leve, moderado o grave falleció debido al SOS. La supervivencia global (SG) al año fue del 30,6% (IC 95%: 14,8-46,4%)

(Figura 1) con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,03$) en función de la gravedad del SOS (Figura 2). No hubo diferencias en la SG en relación a la dosis de defibrotide 40mg/kg/día vs 25 mg/kg/día, año del TPH o profilaxis con ácido ursodesoxicólico.

Conclusiones: La clasificación de la gravedad del SOS con las escalas de valoración anteriores tenían una utilidad muy limitada en la práctica clínica. La propuesta de clasificación del EBMT 2016 ha demostrado ser eficaz en nuestra serie. La probabilidad de respuesta es superior en aquellos pacientes que inician defibrotide de forma precoz.

Tabla 1. Características de los pacientes, del trasplante y SOS.

Características TPH alogénico	
Sexo varón, n(%)	50 (16-70)
Edad, años *	27 (77)
Patología de base, n(%)	
- LAM/LAL/SMD	10 (29)/4 (11)/3 (9)
- LNHL/ LH	6 (17)/ 2 (6)
- NMP	6 (17)
- Otros	4 (11)
TPH previo, n(%) / TASP	10 (29) / 7 (14,6)
Situación enfermedad preTPH, n(%)	
- RC	17 (49)
- RP	7 (20)
- PE/EE	5 (14)
- NMP fase crónica	5 (14)
- No tto previo	1 (3)
Nº líneas previas*	2 (0-5)
Acondicionamiento mieloablatoivo, n(%)	18 (51,4)
Donante, n(%)	
- Familiar HLA idéntico	14 (40)
- DNE	12 (34)
- TSCU	6 (17)
- Haploidéntico	3 (9)
HLA idéntico, n(%)	25 (71)
Características clínicas del SOS	
Tiempo desde TPH al diagnóstico SOS, días*	9 (2-57)
Criterios Baltimore, diagnóstico, n(%)	
- Br>2 mg/dl	33 (94)
- Aumento peso >5%	26 (74)
- Hepatomegalia	12 (34)
- Ascitis	15 (42)
Ecografía doppler realizada, n(%) / Signos SOS	31 (89) / 6 (17)
Criterios gravedad SOS EBMT 2016, n(%)	
- Leve	1 (2,9)
- Moderada	4 (11,4)
- Grave	12 (34,3)
- Muy grave	18 (51,4)
Factores riesgo SOS pre TPH, n(%)	7 (4-13)
Factores riesgo SOS \geq 7 FR, n(%)	23 (65,7)
Factores de riesgo más prevalentes, n(%)	
- Acondicionamiento con BU	23 (66)
- Donante mismatch HLA y/o DNE	19 (54)
- Niveles Ferritina pre TPH > 1000 ng/mL	17 (49)
- Alteración pruebas respiratorias	15 (43)
Score CIBMTR, *	1,96 (0,51-24,6)
Profilaxis ácido ursodesoxicólico, n(%)	10 (29)
Tratamiento y evolución	
Tiempo desde diagnóstico SOS hasta tratamiento defibrotide, días*	0 (0-10)
Tiempo tratamiento defibrotide, días *	11 (2-35)
Respuesta SOS, n(%)	23 (65,7)
Tiempo desde inicio defibrotide hasta respuesta, días *	14 (4-43)
FMO, n(%)	13 (37)
Ventilación mecánica, n(%) / Diálisis, n(%)	9 (25,7) / 11 (31,4)
UCI, n(%)	10 (29)
Complicaciones, n(%)	19 (54,2)
- Sangrado	8 (23)
- Insuficiencia renal	5 (14,2)
- Varios (>2)	6 (17)
Mortalidad, n(%)	28 (80)
Causas de mortalidad, n(%)	
- Relacionada con SOS	12 (34)
- PE	6 (17)
- EICR	5 (14)
- Infección	3 (9)
- Hemorragia cerebral	1 (3)
- SLPT	1 (3)

*Mediana (extremos). DNE: donante no emparentado, TSCU: trasplante sangre cordón umbilical, FR: factores de riesgo Dalle & Geralt et al. 2016, FMO: fallo multiorgánico, UCI: unidad de cuidados intensivos, PE: progresión de enfermedad, EICR: enfermedad injerto contra receptor, SLPT: síndrome linfoproliferativo post trasplante.

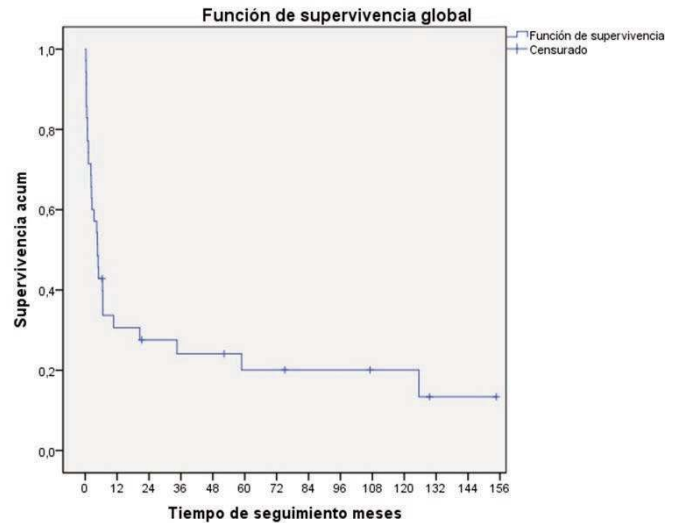


Figura 1. Supervivencia global n=35 pacientes.

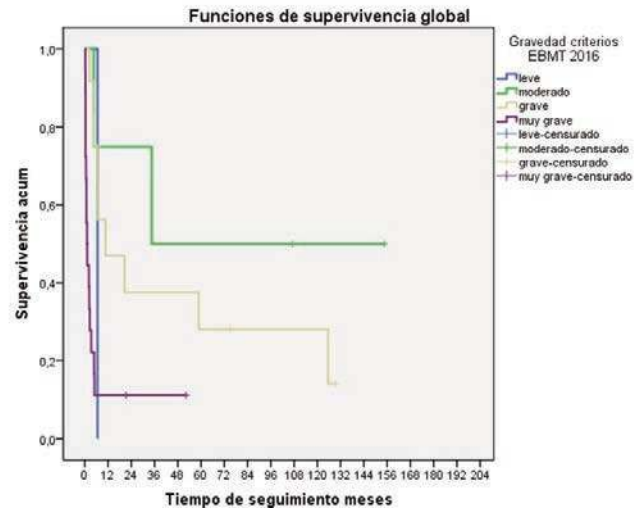


Figura 2. Supervivencia global en función de criterios de gravedad EBMT 2016.

CO-054

IMPACTO DE LA PROFILAXIS FRENTE A CMV EN LA TASA DE READMISIÓN HOSPITALARIA EN RECEPTORES ADULTOS DE TPH ALOGÉNICO SEROPositivos PARA CMV: EXPERIENCIA DEL ENSAYO DE FASE 3 DE LETERMОВIR

Yuste P¹, Mt-Isa S², Badshah C³, Teal V³, Leavitt R³, Schelfhout J²

¹MSD España; ²MSD Ltd, Hoddesdon, Reino Unido; ³Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA

Contexto: En un estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, la profilaxis con letermovir redujo significativamente la incidencia de infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 24 en receptores post-TPH seropositivos para CMV. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la profilaxis frente a CMV en la tasa de readmisión hospitalaria en adultos seropositivos para CMV receptores de TPH alogénico que participaron en el estudio de fase 3 de letermovir.

Métodos: La readmisión hospitalaria se recogió como una variable exploratoria en el ensayo clínico al final del tratamiento (Semana 14), al momento de la variable primaria (Semana 24) y hasta el final del periodo de seguimiento extendido (Semana 48). La readmisión relacionada con el CMV fue evaluada en el ensayo. Los análisis predefinidos describen las tasas de readmisión observadas para el grupo de letermovir y el de placebo en momentos específicos. Se utilizaron modelos de re-

gresión de Fine-Gray de función de incidencia acumulada (CIF, por sus siglas en inglés) para explorar la tasa de readmisión por cualquier causa y la relacionada con CMV, teniendo en cuenta la competencia con el riesgo de mortalidad. Para describir la tasa acumulada de estancia hospitalaria (LOS, por sus siglas en inglés) por rehospitalizaciones por cualquier causa ocurridas hasta la Semana 48 (excluyendo el periodo de hospitalización inicial asociado al trasplante), se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple

Resultados: Las tasas de readmisión hospitalaria por cualquier causa fueron más bajas para el grupo de letermovir comparado con el grupo de placebo al final del tratamiento (36,6% vs. 47,6%), en el momento de la variable primaria (48,6% vs. 55,3%), y hasta el final del seguimiento extendido (55,7% vs. 60,6%). El modelo de regresión CIF demostró que la tasa de readmisión por cualquier causa fue significativamente más baja a la Semana 14 (HR=0,72; p=0,021), pero no alcanzó diferencias significativas a la Semana 24 (HR=0,81; p=0,109) ni a la Semana 48 (HR=0,84; p=0,173); mientras que la reducción de las readmisiones relacionadas con el CMV fue significativa a la Semana 14 (0,6% vs. 7,1%; HR=0,09; p=0,001), Semana 24 (2,8% vs. 7,6%; HR=0,36; p=0,015), y Semana 48 (3,1% vs. 8,8%; HR=0,34; p=0,007). La media ajustada de LOS acumulada fue menor para letermovir que para placebo, pero no fue estadísticamente significativa (3,1 días más corto, p=0,333).

Conclusiones: Letermovir redujo de manera significativa la tasa de infección por CMV clínicamente significativa en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo. Los análisis sugieren que también hay una reducción en la tasa y en los días acumulados de readmisión hospitalaria. El ensayo carece de la potencia suficiente para detectar diferencias en esta variable exploratoria. Sin embargo, los datos proporcionan una visión de gran valor sobre la carga económica asociada al CMV. Serán necesarios datos de vida real y de futuros ensayos clínicos para entender mejor el tipo de correlación que existe entre el CMV y la readmisión hospitalaria.

CO-055

GENERACIÓN DE LINFOCITOS NKG2D-CAR PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Córdoba L¹, Valeri A¹, Rio P², Morales ML¹, Primo D³, Ballesteros J³, Lee DA⁴, Powell DJ⁵, Leivas A¹, Martínez-López J¹

¹Servicio de hematología, Hospital 12 de Octubre - I12O-CNIO Haematological Malignancies Clinical Research Unit, Madrid, España; ²Unidad de terapias innovadoras en el Sistema Hematopoyético, CIEMAT/CIBERER/IIS, Madrid, España; ³Vivia Biotech, Tres Cantos, Madrid, España; ⁴The Research Institute At Nationwide Children's Hospital, Columbus, EE.UU.; ⁵Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, EE.UU

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica con una supervivencia global muy reducida. Entre las nuevas modalidades de tratamiento, la terapia con receptores quiméricos antigénicos (CAR) está mostrando resultados prometedores en neoplasias hematológicas. Dado que la LMA presenta una gran heterogeneidad y no posee antígenos específicos diferenciales de la célula madre hematopoyética, el uso de células NKG2D-CAR podría suponer una estrategia terapéutica adecuada, ya que el receptor NKG2D posee ligandos específicos de célula tumoral (expresados en más del 80% de todos los tumores) y no de tipo celular. Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antileucémica de células NK activadas y expandidas (NKAE) y de linfocitos T (LT) transducidos con el CAR NKG2D.

Métodos: Los LT CD3+ y las NKAEs (éstas tras cocultivo con la línea CSTX002) se aislaron del anillo de PBMCs de donantes sanos (n=5) mediante depleción inmunomagnética. Las NKAEs y LT obtenidos se transdujeron con un CAR NKG2D con dominios de señalización 4-1BB y CD3z. Se analizó por citometría de flujo la eficacia de la transducción, la expresión de moléculas de superficie y la citotoxicidad frente a blastos primarios de LMA, así como la expresión de ligandos de NKG2D en células tumorales. Mediante ensayos de liberación de europio-TDA se evaluó la citotoxicidad de las NKAE, NKAE-CAR, LT y LT-CAR y la toxicidad sobre células sanas de pulmón y PBMCs. La seguridad de las células NKG2D-CAR se evaluó mediante arrays de CGH.

Resultados: Tanto las líneas celulares de LMA como los blastos mostraron expresión de los ligandos MICA/B y ULBP-1 a 4. Los LT mos-

traron una citotoxicidad a 4 h superior a la de las NKAE a misma ratio (32:1) tanto frente a una línea celular resistente a citarabina OCI-AML-3R (52,7%±14,2% vs 32,5%±7,2%) como a la línea sensible (56,42%±5,6% vs 50,14%±5,9%). La transducción de ambos tipos celulares a una MOI de 5 mostró mayor eficiencia en LT que en células NKAE. Se observó que tanto las NKAE-CAR como los T-CAR presentaban una mayor citotoxicidad frente a estas dos líneas tras ser transducidos con nuestro CAR. No obstante la actividad antitumoral de los TCAR se mantuvo siempre superior a la de las NKAE-CAR tanto para OCI-AML-3R (54,26%±3,8% vs 35,3%±6,7%) como para OCI-AML-3S (63,36%±3,5% vs 54,3%±3,7%), apreciándose mayor diferencia frente a células resistentes al fármaco. El efecto antitumoral de las células CAR fue en todos los casos superior sobre OCI-S. Se evaluó la actividad antitumoral de los T-CAR frente a blastos primarios (n=4) observándose una destrucción casi completa de los blastos a 24h, a una ratio baja de 5:1. Se observó una ligera toxicidad frente a células de pulmón en los dos tipos celulares, y en el caso de los TCAR también en PBMCs siendo nula en el caso de NKAE-CAR. Los arrays de CGH no mostraron ninguna variación en número de copias resultante de la introducción del CAR. Tampoco se observaron modificaciones significativas en el fenotipo de las NKAE-CAR o T-CAR asociadas a la transducción.

Conclusiones: Las células de LMA pueden ser susceptibles a la actividad citotóxica NKG2D-CAR. Las NKAE y LT primarios pueden transducirse con el NKG2D-CAR para potenciar su actividad antitumoral a una MOI baja. Las células T-CAR son más eficaces que las NKAE-CAR, y son capaces de destruir los blastos de LMA. Estos resultados muestran el potencial de la terapia con linfocitos T NKG2D-CAR en LMA.

CO-056

LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES PROCEDENTES DE CÉLULAS MESENCIMALES REVIERTEN IN VITRO LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR DOXORUBICINA

Rico Sorlí A¹, Muntión Olave S, Preciado S², Osugui L, Espinosa-Lara N, Martí-Chillón GJ, Martín-Rufino JD, Díez-Campelo M, Gómez-De La Torre A³, Moyano C, Sánchez PL, Sánchez-Guijo F

¹Instituto Biosanitario de Salamanca. Hospital Universitario de Salamanca; ²Universidad Salamanca Hospital Universitario de Salamanca; ³Centro Investigación del Cáncer Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: La doxorubicina es una potente antraciclina y uno de los fármacos más comunes y efectivos empleados en neoplasias hematológicas. Sus efectos antineoplásicos incluyen daño miocárdico irreversible y el desarrollo de diferentes grados de disfunción miocárdica, desde arritmias a fallo cardíaco. La mortalidad inducida por la doxorubicina está incrementando, ya que son más los pacientes con cáncer que sobreviven y por el momento no es posible predecir qué pacientes se verán afectados por esta cardiotoxicidad. Hasta la fecha, la única terapia efectiva para la cardiotoxicidad grave inducida por antraciclina es el trasplante de corazón. Por ello, son necesarias terapias efectivas que prevengan o disminuyan la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina. Recientemente, la terapia celular constituye una de las áreas de mayor interés para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que carecen de tratamiento efectivo en la actualidad. Las células mesenquimales (MSC) han demostrado reducir la apoptosis y mejorar la lesión miocárdica. Dado que las MSC ejercen su efecto regenerativo, anti-inflamatorio e inmunomodulador a través de vesículas extracelulares (VE) secretadas que son capaces de transferir a las células vecinas moléculas bioactivas como miRNAs, mRNA y proteínas, nos planteamos conocer si las VE procedentes de MSC podrían mejorar in vitro el daño inducido por doxorubicina en cardiomiocitos.

Material y Métodos: Para ello se obtuvieron VE de MSC procedentes de donantes sanos de médula ósea (BM-MS-C-VE) y se caracterizaron por citometría de flujo (CMF), Western blot, NTA (nanoparticle tracking analysis) y microscopía electrónica de transmisión. Se aislaron cardiomiocitos primarios de ratones neonatos de 1-3 días y se caracterizaron mediante CMF usando anticuerpos específicos (-actina, troponina T y CD309). Se marcaron las VE con un marcador de membrana, Vibrant-Dil, con el fin de observar su incorporación en los cardiomiocitos por CMF e inmunofluorescencia. Se realizaron estudios de dosis-respuesta y tiempo-respuesta mediante 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT). Se contaron las pulsaciones de los cardiomiocitos en cultivo, se midió la liberación de troponina T al

medio como marcador de daño cardíaco y se realizaron estudios de viabilidad/muerte celular mediante CMF marcando la anexina V y el 7-AAD bajo el efecto del fármaco con o sin VE. Finalmente, se realizaron estudios de estrés oxidativo evaluándose mediante CMF la producción de ROS con o sin VEs, y se evaluó el daño en el DNA y las roturas de doble cadena midiendo las actividades de las proteínas ATM (Ataxia-telangiectasia mutada) y la histona H2A.X.

Resultados: Las BM-MS-C-VE son capaces de incorporarse en los cardiomiocitos. La doxorubicina provocó una disminución de la viabilidad y una mayor liberación de troponina T de manera tiempo dependiente. La doxorubicina a 1µM provocó una mayor producción de ROS y de daño en el DNA y una disminución en el número de pulsaciones/minuto de manera significativa tras 24 horas de tratamiento. Para revertir o minimizar estos daños, se trataron los cardiomiocitos con el fármaco junto con las VE. Las VE revertieron el daño producido por la doxorubicina, disminuyendo de manera significativa la liberación de troponina T, la producción de ROS y el daño en el DNA, y aumentando las pulsaciones/minuto significativamente.

Conclusiones: Nuestro modelo *in vitro* muestra que la adición de BM-MS-C-VE podría ser potencialmente útil para prevenir o tratar la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina.

Financiación: PIE14/00066 (ISCIII), IBSAL (AR), Fundación Científica AECC (JDMR), FEHH (NEL), Banco Santander-USAL (SP), red TerCel ISCIII (SM), Educación JCyL (LO).

LEUCEMIAS AGUDAS I

CO-057

LA SOBREEXPRESSION DEL ONCOGEN HNRNPK INDUCE ESTRÉS NUCLEOLAR, HUELLA MOLECULAR DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Aguilar-Garrido P¹, Carrasco-Rubio L¹, Crespo-García C¹, Megias D¹, Aitken M², Malaney P², Zhang X², Young K², Post S², Martínez-López J³, Gallardo M¹

¹CNIO; ²MD Anderson; ³Hospital 12 de Octubre

Introducción: hnRNP K es una proteína de unión a RNA, pero también a DNA y proteína, con una gran capacidad de regulación sobre una multitud de moléculas. Una de sus funciones principales es el transporte de pre-mRNAs del núcleo al citoplasma para su maduración, y para lo cual hnRNP K puede movilizarse entre ambos compartimentos. Nuestros anteriores trabajos demostraron que hnRNP K era capaz de comportarse como supresor de tumores mediante la falta de regulación de p53/p21 (Gallardo et al, Cancer Cell 2015), y como oncogen mediante la regulación de c-Myc (Gallardo et al, JNCI, 2019), en leucemia mieloide aguda y linfoma. El objetivo de este trabajo es testar el impacto en la proliferación y el desarrollo tumoral debido a la sobreexpresión de HNRNPK. **Hipotesis:** La desregulación de HNRNPK conduce a la generación de estrés nucleolar, evento prototípico de la LMA. De hecho, una de las mutaciones más comunes de la LMA sucede en la molécula NPM1, sensor prototípico de estrés nucleolar.

Metodos: Se analizó la expresión del gen *HNRNPK* mediante RT-PCR muestras de CD34+ de médula ósea de LMA (N =13) y controles sanos (N = 5). Además, se analizó el número de copias del gen *HNRNPK* en pacientes con LMA (N =30) y controles sanos (N = 5). A nivel proteico, se realizó un Array proteico de fase reversa (RPPA) con muestras de LMA (N = 415). Para la validación de los resultados obtenidos en pacientes, se utilizaron dos modelos murinos de sobreexpresión de hnRNP K, uno constitutivo (hnRNP K^{Tg/wt}/EIIa-Cre) y uno inducible con tamoxifeno (hnRNP K^{Tg/wt}/UBC-Cre). Tejidos y fibroblastos embrionarios de raton (MEFs) fueron analizadas mediante RT-PCR, WB y microscopia confocal para la molécula HNRNPK y los sensores de estrés nucleolar como NPM1 (B23) y Nucleolina (C23). Como control positivo de estrés nucleolar, se indujo mediante inhibidores de la POL1 (e.g. Actinomycin D, BMH-21, etc.).

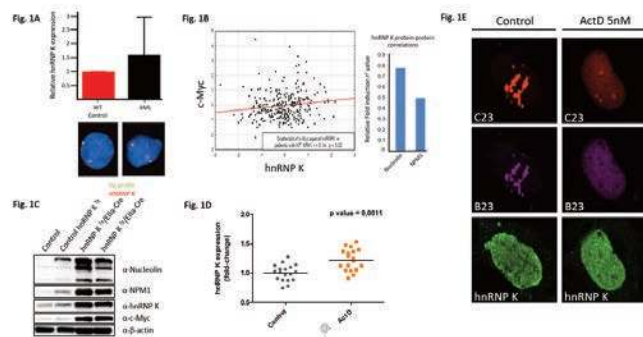


Figura 1.

Resultados: Se observe la sobreexpresión de *HNRNPK* en los pacientes de LMA, a la vez que la amplificación del gen con 3 o más copias mediante el análisis FISH (Figura 1A). Los resultados de RPPA verificaron que los niveles altos de la proteína HNRNPK se correlacionaban positivamente de manera significativa con c-MYC, NPM1 y Nucleolina (Figura 1B). En los modelos transgénicos observamos como la sobreexpresión de hnRNP K induce el aumento de expresión de Nucleolina y NPM1 (Figura 1C). Además, la inducción de estrés nucleolar produce la acumulación de hnRNP K en el núcleo (Figura 1D-E).

Conclusiones: El estrés nucleolar es un mecanismo poco explorado en cáncer, pero como todo proceso de estrés celular, el descontrol de este mecanismo está asociado a la transformación neoplásica. Concretamente en LMA parece tener un papel relevante, al estar diversas moléculas vinculadas a la LMA involucradas en estrés nucleolar (e.g. NPM1,

HNRNP, TET2, DNMT3A, o RUNX1). En este trabajo describimos que HNRNP está amplificado y sobreexpresado en pacientes de LMA. Esto puede producir una ventaja oncogénica mediante la regulación positiva de HNRNP sobre c-MYC. El loop HNRNP-MYC sobre regula NPM1 y Nucleolina, conduciendo al consecuente estrés nucleolar, describiendo un nuevo mecanismo de oncogénesis en la LMA.

Este trabajo ha tenido el apoyo económico de la asociación CRIS y del proyecto AES ISCIII PI18/00295

CO-058

MUTACIONES GÉNICAS COMO MARCADOR SUBROGADO DE LA ESENCIALIDAD GÉNICA Y NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS PARA LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Carazo F¹, San Jose-Eneriz E², Garate L³, Miranda E², Rubio A³, Agirre X², Prósper F³

¹TECNUN, Universidad de Navarra, Departamento de Ingeniería Biomédica y Ciencias; ²Programa Hemato-Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada, IDISNA, Universidad de Navarra; ³CIBERONC

La leucemia aguda mieloblástica (LMA) es una neoplasia hematológica caracterizada por una gran heterogeneidad a nivel molecular y fenotípico. El conocimiento desarrollado a lo largo de los últimos años sobre las alteraciones genómicas, fundamentalmente mutaciones y translocaciones, existentes en la LMA podría contribuir a la utilización de tratamientos más personalizados y por tanto más eficaces. Por otra parte, estudios recientes utilizando librerías de interferencia han determinado la existencia de genes esenciales para la supervivencia de múltiples tumores incluyendo la LMA. En este sentido, determinar la relación entre las alteraciones genómicas en un paciente y la esencialidad de ciertos genes nos permitiría realizar tratamientos más específicos y personalizados. Con el objetivo de demostrar esta hipótesis, en este trabajo hemos desarrollado un nuevo algoritmo computacional que permite identificar mutaciones genéticas asociadas específicamente con la esencialidad de genes concretos. Para ello, integramos los datos de esencialidad de >17.000 genes del proyecto Achilles obtenidos en 412 líneas celulares humanas con sus correspondientes perfiles mutacionales (~700 mutaciones). En el nuevo algoritmo, se ha implementado una aproximación estadística basada en la ponderación independiente de hipótesis (IHW), que aumenta radicalmente el número de descubrimientos controlando la tasa de falsos positivos (FDR) con respecto a metodologías previas.

Al aplicar la metodología para las líneas de LMA, hemos definido 38 parejas mutación-gen esencial. Dentro de estas parejas, las líneas con mutación *NRAS* son sensibles al silenciamiento del propio *NRAS*, mientras que las líneas *NRAS*-wt son sensibles al silenciamiento de *PTPN11*, cubriendo así el 100% de los casos de LMA. La predicción realizada mediante nuestro algoritmo fue validada en dos líneas de LMA con *NRAS*-mutado (HL-60 y OCIAML3) y dos con *NRAS*-wt (MV4-11 y HEL), mediante la inhibición de *NRAS* o *PTPN11* utilizando dos siRNAs para cada uno de ellos. Detectamos que la inhibición de *NRAS* da lugar a una disminución de la proliferación celular únicamente en las 2 líneas de LMA con *NRAS*-mutado mientras que la inhibición de *PTPN11* produce un efecto equivalente, pero específicamente en las 2 líneas de LMA con *NRAS*-wt.

Estos resultados demuestran que, aunque una mutación genética no tenga una asociación directa con una estrategia terapéutica dirigida a esa mutación, puede tener un gran potencial como marcador subrogado a la esencialidad de otros genes. Esta aproximación puede ser una fuente de potenciales nuevas dianas para el tratamiento de la LMA y, posiblemente, de otros tipos tumorales humanos.

CO-059

RESULTADOS DEL PROTOCOLO BURKIMAB14 DE LOS GRUPOS PETHEMA/GELTAMO EN 57 PACIENTES CON LEUCEMIA O LINFOMA DE BURKITT

Ribera Santasusana JM¹, García-Calduch O¹, Cervera M², Abrisqueta P³, Vall-llovera F⁴, Moreno María J⁵, Hernández-Rivas JM⁶, García-Guiñón A⁷, Rodríguez C⁸, Buendía B⁹, Ceberio I¹⁰, García-Cadenas I¹¹, Bergua JM¹², Herrera P¹³, Serrano J¹⁴, Cladera A¹⁵, Gimeno E¹⁶, Serrano A¹⁷, Barrenetxea C¹⁸, García-Belmonte D¹⁹, Arranz R²⁰, Sebrango A²¹, Sancho JM¹

¹ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Leukemia Research Institute.; ²ICO-Hospital Joan XXIII; ³Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁴Hospital Universitari Mútua de Terrassa; ⁵Hospital Universitario Virgen de la Victoria; ⁶Hospital Universitario de Salamanca; ⁷Hospital Arnau de Vilanova (Lleida); ⁸Hospital Universitario Doctor Negrín; ⁹Hospital 12 de Octubre; ¹⁰Hospital Universitario Donostia; ¹¹Hospital Universitari Sant Pau; ¹²Hospital San Pedro de Alcántara; ¹³Hospital Ramón y Cajal; ¹⁴Hospital Universitario Reina Sofía; ¹⁵Hospital Son Llàtzer; ¹⁶Hospital del Mar; ¹⁷Hospital Madrid-Norte Sanchinarro; ¹⁸Hospital de Basurto; ¹⁹Hospital La Zarzuela; ²⁰Hospital La Princesa; ²¹Hospital Universitario de Torrejón

Fundamento y Objetivos: La inmunoterapia específica constituye el tratamiento de elección en pacientes con leucemia o linfoma de Burkitt (L/LB). En el protocolo BURKIMAB08 se obtuvo una supervivencia a 3 años del 72% (Ribera JM et al, Cancer. 2013; 119:1660-8), pero con toxicidad elevada y un 11% de muertes de pacientes en remisión completa (RC). En el protocolo BURKIMAB14 se reduce la intensidad de los bloques de quimioterapia en pacientes ≤ 55 años en RC, en un intento de disminuir la mortalidad sin afectar la eficacia. Se presentan los resultados en 57 pacientes con L/LB y se comparan con los del estudio BURKIMAB08.

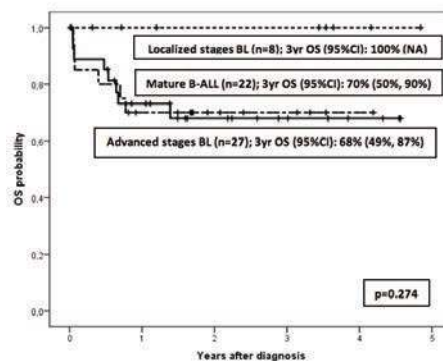


Figura 1. Supervivencia global en función del estadio (I-II, vs. III-IV vs. Leucemia de Burkitt).

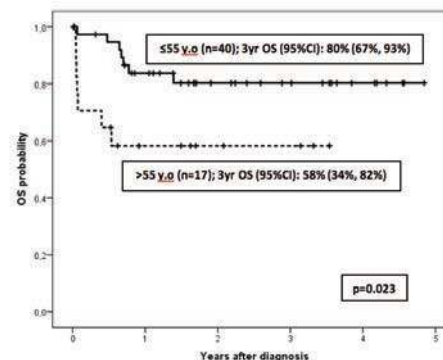


Figura 2. Supervivencia global en función de la edad.

Pacientes y método. Tras una prefase común (CFM, PDN y rituximab), los pacientes en estadio I-II recibieron 4 bloques de inmunoterapia (A1,B1,C1,A2), con reducción del 33% de la dosis de IFM, MTX y ARA-C en pacientes ≤ 55 años en RC tras el ciclo B1 (evaluado por PET-TC). Los pacientes en estadios III-IV recibieron 6 bloques (A1,B1,C1,A2,B2,C2), con la misma reducción de dosis en los ciclos

C1,A2,B2,C2 en pacientes =55 años si hubo RC tras el ciclo B1. Se evaluó la tasa de RC, la incidencia acumulada de recaídas (IAR) y la supervivencia global (SG), y se compararon con las del estudio BURKIMAB08.

Resultados: Ente 2014-2019 se incluyeron 57 pacientes con L/LB, edad mediana 50 (16-79) años y edad =55 años en 41 (72%), 46 varones (81%), estadio I-II: 8 (14%) y III-IV: 49 (86%). 22 pacientes (39%) tenían leucemia de Burkitt. 11 pacientes (19%) eran VIH+, 9 (16%) presentaban infiltración del SNC y 13 (25%) masa voluminosa (>10 cm). 34 pacientes (65%) tenían un IPI intermedio-alto o alto. Los 8 pacientes en estadios I-II respondieron al tratamiento y se hallan libres de enfermedad. Tres pacientes en estadios III-IV están en tratamiento de inducción, 6 (13%) fallecieron en inducción, 2 (4%) fueron resistentes y 38/46 (83%) obtuvieron la RC. 4/38 pacientes recayeron, 4 salieron de protocolo y sólo 1 paciente falleció en RC. La probabilidad de SG a 3 años fue del 73% (IC95%:61%-85%) (estadios localizados: 100% [NA], estadios avanzados 69% [55%-83%], p=0.108, sin diferencia entre pacientes con leucemia de Burkitt y el resto de pacientes en estadios III-IV, Figura 1). Los pacientes de >55 años tuvieron una SG significativamente inferior que el resto (58% [34%-82%] vs. 80% [67%-93%], p=0.023, Figura 2). Hubo una tendencia a menor SG en los pacientes VIH+ (79% [67%-915] vs. 53% [23%-83%, p=0.1). La mortalidad en RC fue menor en el protocolo BURKIMAB14 vs. el BURKIMAB 08 (1/42 vs. 16/151, p=0.127), sin observarse diferencias significativas en la IAR (12% [5%-23%] vs. 13% [8%-19%]) ni en la probabilidad de SG (73% [61%-85%] vs. 72% [65%-79%]).

Conclusiones: Los resultados del protocolo BURKIMAB14 son buenos, especialmente para los pacientes en estadio I-II y los <55 años. Hubo menos mortalidad en RC en el protocolo BURKIMAB14 que en el BURKIMAB08. La disminución en la intensidad de la quimioterapia tras la RC no tuvo impacto en la IAR.

Subvencionado en parte con las becas PI14/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación "La Caixa".

CO-060

ANÁLISIS CONJUNTO DE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON CPX-351 EN ADULTOS MAYORES CON LMA DE ALTO RIESGO/SECUNDARIA DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Roboz GJ¹, Lin TL², Cortes JE³, Hogge D⁴, Cebollero MA⁵, Ryan RJ⁶, Faderl S⁶, Chiarella M⁶, Lancet JE⁷

¹Weill Cornell Medicine y la New York Presbyterian Hospital, Nueva York, NY, EE. UU.; ²University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, EE. UU.; ³MD Anderson Cancer Center de la University of Texas, Houston, TX, EE. UU.; ⁴Leukemia/BMT Program de British Columbia, Vancouver, BC, Canadá; ⁵Jazz Pharmaceuticals, Barcelona, España; ⁶Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, EE. UU.; ⁷H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, EE. UU

Introducción: CPX-351 (Vyxeos®; daunorubicina y citarabina, polvo para concentrado para solución para perfusión) es una combinación de dos fármacos, citarabina y daunorubicina, encapsulados en liposomas en relación molar sinérgica de 5:1. Ha sido autorizado por la EMA y la FDA en adultos con LMA relacionada con el tratamiento o con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRMD) de nuevo diagnóstico. Esta autorización se basó en un ensayo de fase III aleatorizado (Estudio 301) en el que el tratamiento de inducción seguido del de consolidación con CPX-351 mejoró significativamente la mediana de la supervivencia global vs la quimioterapia 7+3 (9,56 vs 5,95 meses; CRI=0,69 [IC del 95%: 0,52-0,90]; valor p unilateral=0,003) y en el que se observaron tasas mayores de remisión completa (RC) o RC con recuperación incompleta de plaquetas o neutrófilos (RC+RCi; 48% vs 33%; valor p bilateral=0,016) y de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH; 34% vs 25%; valor p bilateral=0,098; Lancet JE, et al. J Clin Oncol 2018).

Métodos: En este análisis conjunto se evaluaron los resultados obtenidos en pacientes adultos con LMA de alto riesgo/secundaria de nuevo diagnóstico que recibieron CPX-351 en el estudio 301 (NCT01696084) o en el programa estadounidense de acceso expandido (EAP; NCT02533115). Los criterios de selección fueron similares en ambos estudios. Los pacientes recibieron 1-2 ciclos de inducción con 100 unidades/m² de CPX-351 (100 mg/m² de citarabina + 44 mg/m² de daunorubicina) mediante una perfusión de 90 minutos en los días 1, 3 y 5 (2.º

ciclo de inducción: días 1 y 3). Los pacientes que lograban una RC o una RCi podían recibir un tratamiento de consolidación con CPX-351 (65 unidades/m² [65 mg/m² de citarabina + 29 mg/m² de daunorubicina] en los días 1 y 3).

Resultados: En este análisis conjunto se incluyeron 206 pacientes (Estudio 301: 74%; EAP: 26%). La mediana de edad fue de 68 años (intervalo: 55-75), con 86 participantes (42%) =70 años; 119 (58%) eran varones, y 178 (87%) tenían un EF de 0 o 1 según la escala ECOG. Se incluyeron estos subtipos de LMA: LMA relacionada con el tratamiento (n=42 [20%]), LMA por síndrome mielodisplásico (SMD; n=95 [46%]), LMA por leucemia mielomonocítica crónica (n=15 [7%]) y LMA de novo con cambios citogenéticos característicos del SMD (n=53 [26%]). Se logró una RC o RCi en 96 pacientes (47%), de los cuales 72 (35%) lograron una RC. 63 pacientes (31%) se sometieron a un TPH. Se registraron 9 casos de mortalidad precoz (4%) a los 30 días y 24 (12%) a los 60 días. La Tabla 1 muestra el perfil de acontecimientos adversos durante el tratamiento (AADTs) de CPX-351. La Tabla 2 proporciona un resumen del tiempo hasta la recuperación de neutrófilos y plaquetas en pacientes en remisión.

Conclusiones: Los resultados de este análisis conjunto del estudio 301 y del programa de acceso expandido (EAP) son similares a las tasas de remisión y el perfil de seguridad observados en estudios individuales de fase II-IV de CPX-351 en esta población de alto riesgo y respaldan el uso de este fármaco en adultos con LMA relacionada con el tratamiento y LMA-CRMD de nuevo diagnóstico. Financiación: Jazz Pharmaceuticals.

Tabla 1. Resumen de los AADTs.

n (%)	CPX-351 (n=205) ^a
Cualquier AADT	203 (99)
AADT de grado 3 o 4	185 (90)
AADT de grado 5 ^b	14 (7)
AADT graves	101 (49)
AADT graves en el ≥2 % de los pacientes	
Neutropenia febril	21 (10)
Neumonía	11 (5)
Insuficiencia respiratoria	10 (5)
Septicemia	9 (4)
Disminución de la fracción de eyeccción	7 (3)
Interrupción del tratamiento a causa de los AADT	5 (2)

^aEn el análisis de la seguridad se incluyó a todos los pacientes que recibieron ≥1 infusión de CPX-351. Un paciente no recibió CPX-351, de modo que no se le incluyó en los análisis de la seguridad. ^bAADT que produjeron el fallecimiento de >1 paciente: septicemia (n=3), progresión de la enfermedad (n=2) y hemorragia en el sistema nervioso central (n=2).

Tabla 2. Recuperación de los recuentos de neutrófilos y plaquetas en pacientes en remisión.

		1 ciclo de inducción	2 ciclos de inducción ^a
Pacientes en RC			
Tiempo hasta la recuperación del RAN hasta niveles de ≥1000/μL	n	54	11
	Mediana (RIC), días	39 (34-44)	34 (22-42)
Tiempo hasta la recuperación del recuento plaquetario a niveles de ≥100 000/μL	n	51	11
	Mediana (RIC), días	42 (35-49)	36 (33-44)
Pacientes con RC + RCi			
Tiempo hasta la recuperación del RAN hasta niveles de ≥500/μL	n	70	16
	Mediana (RIC), días	37 (34-50)	35 (27,5-43)
Tiempo hasta la recuperación del recuento plaquetario a niveles de ≥50,000/μL	n	65	15
	Mediana (RIC), días	41 (34-57)	35 (31-48)
RAN: recuento absoluto de neutrófilos; RIC: rango intercuartílico.			
^a En el caso de los pacientes con 2 ciclos de inducción, el tiempo hasta la recuperación se midió desde la fecha del primer tratamiento del segundo ciclo de inducción.			

RAN: recuento absoluto de neutrófilos; RIC: rango intercuartílico. ^aEn el caso de los pacientes con 2 ciclos de inducción, el tiempo hasta la recuperación se midió desde la fecha del primer tratamiento del segundo ciclo de inducción.

CO-061

POLIMORFISMOS EN GENES INMUNOMODULADORES INFLUYEN SOBRE EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Sánchez Maldonado JM¹, Pérez Rojo B¹, Ruiz Maldonado V¹, Badiola González J, González Sierra P, Romero Aguilar A, López Fernández E, Moratalla Molina L, Ríos Tamayo R¹, Jurado Chacón M¹, Sainz Pérez J¹

¹GENYO y Hospital Universitario Virgen de las Nieves

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica caracterizada por una proliferación incontrolada de células inmaduras de la línea mieloide que interfiere en el crecimiento normal de las poblaciones celulares de la médula ósea y la sangre. Entre los factores de riesgo más conocidos se encuentran la edad, el género, el tabaquismo, los antecedentes familiares y la exposición a agentes tóxicos o quimioterápicos y la radiación ionizante. Estudios recientes han sugerido además que el riesgo a desarrollar LMA puede verse influido por la presencia de ciertos polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) en múltiples genes incluyendo genes moduladores de la respuesta inmunitaria. En el presente estudio evaluamos si la presencia de 40 SNPs en los genes IL4, IL4R, IL8, IL8RA, IL8RB, IL10, IL12A, IL12B, IL13, INF, INF R2, CCR5, MIF y VEGF modificaba el riesgo a desarrollar LMA. Para ello se aisló ADN de saliva o de sangre periférica de pacientes en remisión y genotipamos los SNPs seleccionados en una población de 338 pacientes con LMA y 689 controles sanos y evaluamos su asociación con el riesgo a desarrollar LMA mediante un análisis de regresión logística ajustada por la edad, el sexo, y el centro de origen. Los resultados mostraron que la adición de una copia de los alelos *IL8RB*_{rs1126580G}, *IL13*_{rs1295686A}, *IL13*_{rs20541T} y *VEGF*_{rs998584T} incrementaba significativamente el riesgo de desarrollar LMA (OR_{Aditivo}=1.33, 95%IC 1.10-1.61, P=0.0028; OR_{Aditivo}=1.44, 95%IC 1.14-1.81, P=0.0025; OR_{Aditivo}=1.35, 95%IC 1.06-1.72, P=0.014 y OR_{Aditivo}=1.30, 95%IC 1.07-1.57, P=0.0067). En línea con estos resultados, observamos además que los portadores del alelo *IFN*_{rs1059293T} o los genotipos *IL4*_{rs2243248G/G} y *IL12A*_{rs568408A/A} tenían un riesgo significativamente más elevado de desarrollar LMA (OR_{Dominante}=1.64, 95%IC 1.20-2.23, P=0.0013; OR_{Recesivo}=6.76, 95%IC 1.34-34.2, P=0.011 y OR_{Recesivo}=4.40, 95%IC 1.49-13.0, P=0.0054). Por otra parte, encontramos que cada copia de los alelos *IL8*_{rs2227307G}, *CCR5*_{rs2734648T} y *VEGF*_{rs25648T} disminuía significativamente el riesgo a desarrollar LMA (OR_{Aditivo}=0.80, 95%IC 0.66-0.96, P=0.018; OR_{Aditivo}=0.74, 95%IC 0.61-0.91, P=0.0033 y OR_{Aditivo}=0.50, 95%IC 0.36-0.70, P=0.00005). Dada la solidez de los hallazgos estamos trabajando para validar las asociaciones observadas en una población de replicación de 450 pacientes de LMA y 500 controles sanos procedentes de varios centros españoles, franceses y alemanes. Aunque todavía no han podido ser confirmados, nuestros datos preliminares apuntan a que genes reguladores de la respuesta inmunitaria podrían influir sobre el riesgo a desarrollar LMA. Realizaremos ensayos *in vitro* en cultivos de donantes sanos para evaluar el papel biológico de las variantes que muestren un efecto consistente en las dos poblaciones analizadas. Los fondos empleados para este trabajo provienen de un proyecto del Instituto de Salud Carlos III (PI17/02276).

Tabla 1.

Gen	SNP	Posición	rsSNP	rs	Alelo de riesgo	OR (95% CI)*	P
Interleuquina 4 (IL4)	IL4_1058		rs2070874	T	0.76 (0.54-1.09)	0.011	
	IL4_Ex1-189		rs2070874	T	1.01 (0.75-1.36)	0.95	
	IL4_1252-142		rs2243288	C	1.28 (0.99-1.66)	0.060	
Receptor de la IL4 (IL4R)	IL4R_IVS3-9		rs2243290	A	1.21 (0.92-1.58)	0.18	
	IL4R_29429 (-3222)		rs2057768	A	0.69 (0.68-1.35)	0.45	
	IL4R_29120 (-1914)		rs1073366	A	1.03 (0.85-1.24)	0.75	
	IL4R_Ex11+208 (-1902)		rs1801275	G	0.99 (0.78-1.24)	0.92	
Interleuquina 8 (IL8)	IL8_3251		rs49373	A	0.72 (0.52-1.00)	0.042	
	IL8_IVS3+300 (+306)		rs2227307	G	0.80 (0.66-0.96)	0.018	
	IL8_101		rs2224871	C	1.43 (0.94-1.85)	0.10	
Receptor alfa de la IL8 (IL8RA)	CD183_Ex2+980		rs1126580	G	1.23 (1.16-1.61)	0.0028	
Receptor beta de la IL8 (IL8RB)	CD183_Ex3+1010		rs1126580	G	1.09 (0.89-1.32)	0.41	
Interleuquina 10 (IL10)	IL10_1062		rs1800996	G	1.13 (0.92-1.40)	0.24	
	IL10_818		rs1800872	A	1.04 (0.83-1.30)	0.73	
	IL10_582		rs3024491	T	1.05 (0.86-1.28)	0.54	
Interleuquina 12 alfa (IL12A)	IL10_IVS1-286		rs3024491	T	1.04 (0.86-1.28)	0.54	
	IL10_Ex5+210		rs3024496	C	1.06 (0.88-1.27)	0.56	
	IL12A_IVS2-798		rs520254	A	0.97 (0.80-1.17)	0.74	
	IL12A_Ex1+217		rs520254	A	4.40 (1.45-13.89)	0.0054	
Interleuquina 12 beta (IL12B)	IL12B_IVS1+1188		rs1322227	C	0.96 (0.76-1.22)	0.76	
	IL12B_Ex8+159 (+1188)		rs1322227	C	1.09 (0.87-1.36)	0.46	
	IL13_IVS1+98		rs20541	T	1.35 (1.06-1.72)	0.014	
Interleuquina 13 (IL13)	IL13_IVS2-24		rs1295686	A	1.44 (1.14-1.81)	0.0025	
	IL13_1089		rs20541	T	1.11 (0.90-1.36)	0.34	
	IL13_IVS3+284 (+2108)		rs1861484	C	1.21 (0.98-1.50)	0.075	
Interleuquina gamma (IFN)	IFNG_1615		rs1059293	T	1.64 (1.20-2.23)	0.0013	
	IFNG_IVS3+284 (+2108)		rs1861484	C	1.21 (0.98-1.50)	0.075	
	IFNG_2_18		rs1059293	T	1.64 (1.20-2.23)	0.0013	
Receptor 2 del Interleuquina gamma (IFNGR2)	IFNGR2_Ex18		rs8008753	T	1.07 (0.79-1.44)	0.61	
	IFNGR2_2_18		rs8008753	T	1.07 (0.79-1.44)	0.61	
	IFNGR2_2_18		rs8008753	T	1.07 (0.79-1.44)	0.61	
C-C quimocina receptora de tipo 5 (CCR5)	CCR5_IVS1+246		rs1799887	G	0.82 (0.68-1.00)	0.051	
	CCR5_IVS1+151		rs2734648	T	0.74 (0.61-0.91)	0.0033	
Factor Inhibidor de Macrófagos (MIF)	MIF_73		rs755622	G	0.91 (0.70-1.19)	0.50	
	VEGFA_2578		rs695947	A	1.09 (0.89-1.30)	0.44	
Factor de Crecimiento endotelial vascular alfa (VEGFA)	VEGFA_7		rs25648	T	0.50 (0.36-0.70)	0.00005	
	VEGFA_IVS2+328		rs2024984	T	0.83 (0.56-1.23)	0.35	
	VEGFA_IVS7-919		rs2025035	T	1.11 (0.82-1.51)	0.51	
	VEGFA_9112		rs2148233	A	1.02 (0.83-1.25)	0.84	
	VEGFA_IVS4-49		rs2024984	T	1.00 (0.82-1.22)	0.99	
	VEGFA_IVS7+763		rs2025035	C	0.90 (0.68-1.19)	0.44	
	VEGFA_IVS3		rs695947	T	1.20 (1.01-1.57)	0.0067	
	VEGFA_3088bp_3of_3TP		rs695947	C	1.00 (0.76-1.31)	0.99	
	VEGFA_IVS19b-3of_3TP		rs695947	T	0.87 (0.63-1.20)	0.39	
	VEGFA_IVS19b-3of_3TP		rs695947	T	0.87 (0.63-1.20)	0.39	
	VEGFA_IVS19b-3of_3TP		rs695947	T	0.87 (0.63-1.20)	0.39	

* Asociación de acuerdo a un modelo de herencia dominante y Asociación de acuerdo a un modelo recesivo.

CO-062

RESULTADOS: EN ADULTOS MAYORES CON LMA DE ALTO RIESGO/SECUNDARIA DE NUEVO DIAGNÓSTICO EN REMISIÓN CON INDUCCIÓN CON CPX-351 vs 7+3: ANÁLISIS EXPLORATORIO DE FASE III

Faderl S¹, Schiller GJ², Cebollero MA³, Ryan RJ¹, Chiarella M¹, Cortes JE⁴

¹Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, EE.UU.; ²David Geffen School of Medicine de UCLA, Los Angeles, CA, EE. UU.; ³Jazz Pharmaceuticals, Barcelona, España; ⁴MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, EE. UU.

Introducción: CPX-351 (Vyxeos®; daunorubicina y citarabina, polvo para concentrado para solución para perfusión) es una combinación de citarabina y daunorubicina, encapsuladas en liposomas en relación molar sinérgica 5:1. Autorizado por la EMA y la FDA en adultos con LMA relacionada o con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRMD) de nuevo diagnóstico. En el estudio de fase III (NCT01696084) el tratamiento de inducción seguido de uno de consolidación con CPX-351 mejoró la mediana de SG (mSG; 9,56 vs 5,95 meses; HR=0,69 [IC del 95 %: 0,52-0,90]; valor *p* unilateral=0,003) y tasas de remisión (remisión completa [RC] y RC con recuperación incompleta de las plaquetas o los neutrófilos [RC+RCi]; 73/153 [48 %] vs 52/156 [33 %]; OR=1,77 [IC del 95 %: 1,11-2,81]; valor *p* bilateral=0,016) vs quimioterapia 7+3 (Lancet JE, et al. J Clin Oncol 2018). En este análisis exploratorio del ensayo de fase III se evaluaron resultados en adultos (60-75 años) con LMA de alto riesgo/secundaria de nuevo diagnóstico con RC+RCi tras recibir tratamiento de inducción con CPX-351 o 7+3.

Métodos: Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 1-2 ciclos de inducción con CPX-351 (100 unidades/m² [100 mg/m² citarabina + 44 mg/m² daunorubicina] mediante perfusión de 90 minutos en los días 1, 3 y 5 [2.º ciclo de inducción: días 1 y 3]) o 7+3 (100 mg/m²/día citarabina durante 7 días continuos [2.º ciclo inducción: 5 días] + 60 mg/m² daunorubicina en los días 1-3 [2.º ciclo inducción: días 1-2]). Los pacientes con RC+RCi podían recibir hasta 2 ciclos de consolidación con CPX-351 (65 unidades/m² [65 mg/m² citarabina + 29 mg/m² daunorubicina] en los días 1 y 3) o 5+2 (como en el 2.º ciclo de inducción).

Imagen 1. SG en pacientes con RC o RCi.

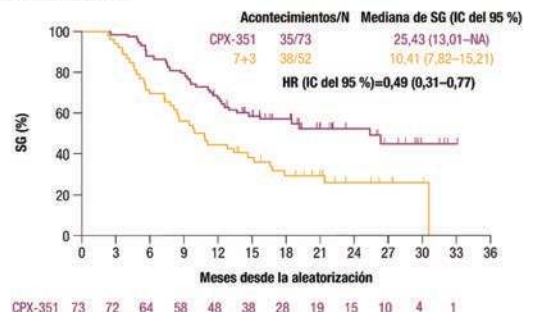


Figura 1.

Imagen 2. SG medida desde la fecha del trasplante en pacientes con RC o RCi.

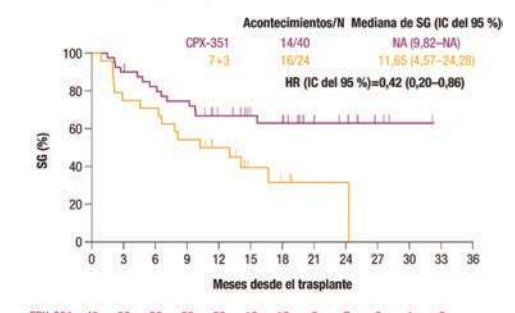


Figura 2.

Resultados: Las características basales de los pacientes que consiguieron RC+RCi estaban equilibradas entre los brazos. En pacientes con RC+RCi la mSG fue mayor en el grupo de CPX-351 vs 7+3 (25,43 vs 10,41 meses; HR=0,49 [IC del 95 %: 0,31–0,77]; *Figura 1*). Entre los pacientes con RC+RCi, 40 de 73 (55 %) que recibieron CPX-351 y 24 de 52 (46 %) que recibieron 7+3 se sometieron a trasplante (OR=0,71 [IC del 95 %: 0,35–1,44]); la mSG desde el trasplante no se alcanzó en el grupo con CPX-351 vs 11,65 meses en el grupo control, (HR=0,42 [IC del 95 %: 0,20–0,86]; *Figura 2*). ≥ 5 % de los pacientes en RC+RCi presentaron los siguientes acontecimiento adversos graves durante el tratamiento: neutropenia febril (CPX-351: 15 %; 7+3: 12 %), insuficiencia respiratoria aguda (7 %; 2 %), disminución de la fracción de eyección (5 %; 4 %), septicemia (5 %; 4 %), neumonía (3 %; 6 %) y edema pulmonar (1 %; 6 %). No hubo muertes tempranas (en los primeros 60 días) en los grupos. La mediana del tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos ≥1000/μL y plaquetas ≥100 000/μL, respectivamente, en los pacientes con RC+RCi fue mayor con CPX-351 (37 y 42 días) vs 7+3 (29 y 32 días).

Conclusiones: Los pacientes en RC+RCi que recibieron CPX-351 obtuvieron mayor mSG (general y medida desde trasplante) y una tasa mayor de trasplantes vs 7+3, sugiriendo una respuesta más profunda con CPX-351. El perfil de seguridad de CPX-351 en estos pacientes fue similar al conocido de 7+3, así como al de la población total del estudio.

Financiación: Jazz Pharmaceuticals.

tipo característico de SMD. El 33,3% del grupo con CPX-351 recibió un 2.º ciclo de inducción frente al 37,8% del grupo con 7+3. El grupo con CPX-351 mostró una mediana de supervivencia global (SG) mayor que el grupo con 7+3 (Imagen 1A), y unas tasas mayores de RC+RCi (48,0% vs 32,5%; OR=1,83 [IC del 95%: 1,09–3,09]), RC (37,4% vs 24,4%; OR=1,80 [IC del 95%: 1,02–3,17]) y trasplantes (33,3% vs 24,4%; OR=1,53 [IC del 95%: 0,86–2,74]). La mediana de SG medida a partir del trasplante fue mayor en el grupo con CPX-351 que en el de 7+3 (Imagen 1B). Las tasas de mortalidad temprana del grupo con CPX-351 y 7+3, respectivamente, fueron 4,9% vs 8,9% al día 30, y 13,8% vs 20,3% al día 60. El perfil de seguridad de CPX-351 fue en general consistente con el del 7+3 (Tabla 2). En pacientes en RC+RCi tras 1 ciclo de inducción, la mediana del tiempo hasta la recuperación fue mayor en el grupo con CPX-351 vs 7+3 para los neutrófilos (35 vs 29 días hasta =500/μL) y para las plaquetas (37 vs 28 días hasta =50,000/μL).

Conclusiones: CPX-351 mejoró las tasas de SG y RC+RCi vs 7+3 en pacientes mayores con LMA-CRMD de nuevo diagnóstico, manteniendo un perfil de seguridad similar. Los resultados en pacientes con LMA-CRMD fueron similares a las reportadas previamente en el subgrupo con LMA relacionada con el tratamiento de este estudio. Financiación: Jazz Pharmaceuticals.

Imagen 1. SG medida (A) y SG medida desde la fecha del trasplante (B) en pacientes con LMA-CRMD.

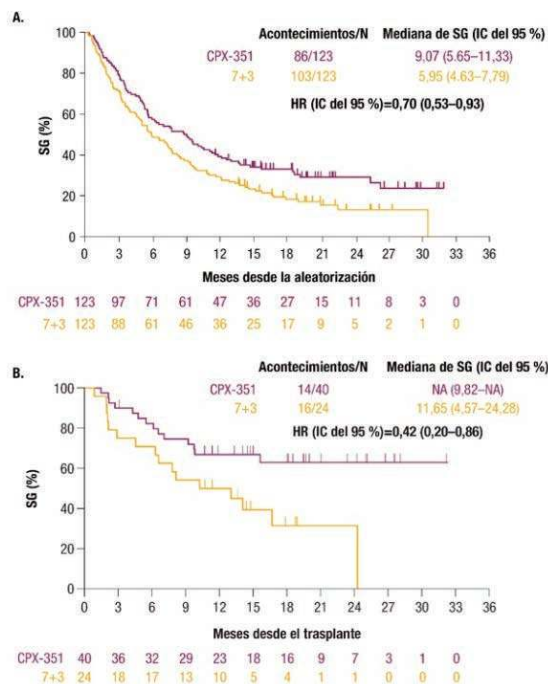


Figura 1.

CO-063

CPX-351 vs 7+3 EN ADULTOS MAYORES CON LMA DE NUEVO DIAGNÓSTICO CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA (LMA-CRMD): ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DEL ESTUDIO DE FASE III

Ryan DH¹, Cortes JE², Newell LF³, Stuart RK⁴, Strickland SA⁵, Hogge D⁶, Solomon SR⁷, Stone RM⁸, Schiller GJ⁹, Wieduwilt MJ¹⁰, Cebollero MA¹¹, Ryan RJ¹², Chiarella M¹², Lancet JE¹³

¹University of Rochester, Rochester, NY, EE. UU.; ²MD Anderson Cancer Center de la University of Texas, Houston, TX, EE. UU.; ³Oregon Health & Science University, Portland, OR, EE. UU.; ⁴Hollings Cancer Center, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, EE. UU.; ⁵Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN, EE. UU.; ⁶Leukemia/BMT Program of British Columbia, Vancouver, BC, Canadá; ⁷BMT Group of Georgia, Atlanta, GA, EE. UU.; ⁸Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, EE. UU.; ⁹David Geffen School of Medicine/UCLA, Los Ángeles, CA, EE. UU.; ¹⁰University of California – San Diego, Moores Cancer Center, La Jolla, CA, EE. UU.; ¹¹Jazz Pharmaceuticals, Barcelona, España; ¹²Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, EE. UU.; ¹³H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, EE. UU.

Introducción: La LMA-CRMD (criterios diagnósticos según Tabla 1) suele tener mal pronóstico, con tasas bajas de remisión completa (RC) tras quimioterapia de inducción. CPX-351 (Vyxeos®; daunorubicina y citarabina, polvo para concentrado para solución para perfusión) es una combinación de dos fármacos, citarabina y daunorubicina, encapsulados en liposomas en relación molar sinérgica 5:1. Está autorizado por la EMA y la FDA en adultos con LMA relacionada con el tratamiento o LMA-CRMD de nuevo diagnóstico.

Métodos: En un ensayo de fase III (NCT01696084), 309 pacientes (60-75 años) con LMA de alto riesgo/secundaria de nuevo diagnóstico se aleatorizaron 1:1 para recibir 1–2 ciclos de inducción de CPX-351 (100 unidades/m² [44 mg/m² daunorubicina +100 mg/m² citarabina] mediante perfusión de 90 minutos los días 1, 3 y 5 [2.º ciclo de inducción: días 1 y 3]) o 7+3 (citarabina 100 mg/m²/día durante 7 días continuos [2.º ciclo de inducción: 5 días] + daunorubicina 60 mg/m² en los días 1–3 [2.º ciclo de inducción: días 1–2]). Los pacientes con RC o RC con recuperación incompleta de plaquetas o neutrófilos (RCi) podían recibir hasta 2 ciclos de consolidación con CPX-351 (65 unidades/m² [29 mg/m² daunorubicina + 65 mg/m² citarabina] en los días 1 y 3) o 5+2 (como el 2.º ciclo de inducción). Este análisis exploratorio del ensayo de fase III comparó los resultados de CPX-351 con los de 7+3 en 246 pacientes que cumplieron los criterios de la OMS de 2008 sobre la LMA-CRMD (CPX-351: n=123; 7+3: n=123).

Resultados: Las características basales de los pacientes con LMA-CRMD eran similares en ambos grupos; el 59,0% presentaban antecedentes de síndrome mielodisplásico (SMD), un 9,3%, antecedentes de leucemia mielomonocítica crónica y un 31,7%, LMA de novo con cario-

Tabla 1. Criterios de la OMS de 2016 para la designación de la LMA-CRMD.

Pacientes con ≥20 % de blastos en sangre periférica o médula ósea que cumplen alguno de los siguientes criterios:	
Historia clínica	Antecedentes de SMD o neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa
Características morfológicas	Displasia multilineaje en ≥50 % de ≥2 líneas celulares en ausencia de mutaciones en <i>NPM1</i> o <i>CEBPA</i> bialélicas
Anomalías citogenéticas	Una anomalía citogenética relacionada con el SMD

Tabla 2. Resumen de los acontecimientos adversos durante el tratamiento (AADTs) en pacientes con LMA-CRMD.

n (%)	CPX-351 (n=123)	7+3 (n=119) ^a
AADT en ≥30 % de los pacientes		
Neutropenia febril	86 (69,9)	84 (70,6)
Náuseas	62 (50,4)	61 (51,3)
Estreñimiento	58 (47,2)	54 (45,4)
Diarrea	57 (46,3)	80 (67,2)
Edema periférico	53 (43,1)	61 (51,3)
Cansancio	44 (35,8)	43 (36,1)
Epistaxis	44 (35,8)	21 (17,6)
Tos	43 (35,0)	25 (21,0)
Cefaleas	40 (32,5)	28 (23,5)
Pérdida de apetito	38 (30,9)	49 (41,2)
AADT de grado 3	110 (89,4)	107 (89,9)
AADT de grado 4	26 (21,1)	29 (24,4)
AADT de grado 5	11 (8,9)	17 (14,3)
Durante el periodo de tratamiento	7 (5,7)	11 (9,2)
AADT graves	53 (43,1)	46 (38,7)
AADT graves en ≥2 % de los pacientes		
Septicemia	8 (6,5)	4 (3,4)
Disminución de la fracción de eyección	6 (4,9)	5 (4,2)
Neutropenia febril	5 (4,1)	8 (6,7)
Insuficiencia respiratoria	5 (4,1)	5 (4,2)
Neumonía	4 (3,3)	4 (3,4)
Insuficiencia respiratoria aguda	4 (3,3)	2 (1,7)
Bacteriemia	3 (2,4)	0
Progresión de la enfermedad	2 (1,6)	4 (3,4)
Hipoxia	1 (0,8)	3 (2,5)
Interrupción del tratamiento debido a AADT	2 (1,6)	1 (0,8)

^aLos datos presentados se refieren a la población para el análisis de la seguridad que incluye a todos los pacientes con LMA-CRMD reclutados que recibieron el tratamiento del estudio.

LEUCEMIAS AGUDAS II

CO-064

MECANISMO DE ESCAPE INMUNE MEDIADO POR LA SUBPOBLACIÓN TH17CCR4-CCR6+ E IL-6/IL-10/IL-17A EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Zabalza A¹, Soria E², Mansilla C², Alvarellos M¹, Garcia-Ramirez P¹, Ardaiz MA¹, Mateos MC¹, Ramirez N³

¹Complejo Hospitalario de Navarra; ²Navarrabiomed-Fundación Miguel Servet; ³Navarrabiomed-Fundación Miguel Servet

Introducción: El sistema inmune tiene un papel fundamental en la patogenia de la leucemia aguda mieloblástica (LAM), ya que los mieloblastos son capaces de modular la sinapsis inmunológica. Asimismo, en la LAM hay un aumento de linfocitos Th17. El objetivo principal de este estudio es evaluar si los blastos leucémicos son capaces de modular a las subpoblaciones de linfocitos Th17: CCR4+ y CCR6+.

Métodos: De febrero 2015 a marzo 2018 se incluyeron 20 pacientes con nuevo diagnóstico de LAM en el CHN y 20 controles sanos. En muestras de sangre de controles y pacientes al diagnóstico identificamos por citometría de flujo (FACS Canto II) las subpoblaciones T helper (Th1, Th2, Th17 CCR4-CCR6+, Th17 CCR4+CCR6+) empleando los siguientes anticuerpos monoclonales: CD3 Horizon-V450, CCR3 FITC, INF γ R β PE, CCR4 PE-Cy7, CD4 PerCP, CCR6 APC, CD45 APC-H7, CCR5 FITC, CXCR3 APC; y los niveles de citoquinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , IFN γ e IL-17A mediante kit CBA Human Th1/Th2/Th17 (BD). Estudiamos los polimorfismos de IL-17A (rs2275913) e IL-17F (rs763780) mediante PCR en tiempo real para discriminación alélica. Analizamos los datos con el software SPSS empleando la t de Student o la U Mann-Whitney en el análisis de muestras independientes entre pacientes y donantes, y la regresión lineal simple para estudiar la asociación entre los niveles de citoquinas y las subpoblaciones Th en los pacientes. Consideramos significativos valores de p<0,05.

Tabla 1. Características de pacientes y controles.

	Pacientes (n=20) (%)	Controles (n=20) (%)	p
Sexo, varón	9 (45%)	7 (35%)	0,519
Media edad, años (rango)	64 (37-84)	61 (49-74)	0,775
Quimioterapia de inducción Idarrubicina/ara-C (3+7) FLUGA	13 (65%) 7 (35%)		
Remisión completa	12 (60%)		
Grupo de riesgo citogenético, ELN Favorable Intermedio Adverso	4 (20%) 9 (45%) 7 (35%)		

Resultados: Características de pacientes y donantes se muestran en la tabla 1. No encontramos diferencias en los niveles de subpoblaciones Th1 y Th2 entre pacientes y controles. La media de linfocitos Th17 CCR4-CCR6+ fue significativamente más elevada en los pacientes (192±178/ μ l) respecto a los controles (67±38/ μ l) (p=0,027). Por el contrario la media de Th17 CCR4+CCR6+ no fue distinta en ambos grupos. Tampoco hallamos diferencias significativas en los niveles de IL-2, IL-4, TNF α e IFN γ . Los niveles medios de citoquinas (pg/ml) relacionadas con la subpoblación Th17 fue significativamente superior en los pacientes respecto a los controles: 32,79±86,64 vs 0 (p<0,01), 3,03±2,65 vs 0,24±0,52 (p<0,001), 14,37±14,12 vs 2,38±4,17 (p=0,012) para IL-6, IL-10 e IL-17A respectivamente. No encontramos diferencias en los polimorfismos de IL-17 entre pacientes y controles. Tampoco encontramos diferencias en la respuesta tras la inducción y la media de ambas subpoblaciones Th17 ni de sus citoquinas asociadas.

Conclusión: Es probable que las subpoblaciones Th17 tengan un papel clave en la fisiopatología de la LAM, siendo la CCR4+ la más relevante previamente descrita con propiedades protumorales y antitumorales asociadas a sus citoquinas (IL-6, IL-10 e IL-17A). Sin embargo, en nuestra serie de pacientes con LAM encontramos niveles elevados de Th17 CCR4- y de IL-6, IL-10 e IL-17A. La ausencia de asociación entre los niveles de citoquinas y de linfocitos Th17 implica que la LAM genera un ambiente protumoral que regula dicha interacción. Concretamente, la falta de expresión de CCR4

evita la migración celular y así carecen de efecto antitumoral, y la sobreexpresión de citoquinas asociadas con la subpoblación CCR4+ podría contribuir a la progresión de la enfermedad.

CO-065

LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON LA MIELODISPLASIA DEFINIDA POR LOS HALLAZGOS MORFOLÓGICOS NO REPRESENTA UN GRUPO DE PEOR PRONÓSTICO

Pérez A¹, Montoro MJ¹, Gallur L¹, Tazón-Vega B¹, Jiménez MM¹, Saumell S¹, Navarrete M¹, Ortega M¹, Blanco A¹, Roué G¹, Molero A¹, Roldán E¹, Serna A¹, Martín L¹, Rodríguez YM¹, Catalá E¹, Cabiría A¹, Barba P¹, Fox ML¹, Ortí G¹, Villacampa G¹, Bosch F¹, Valcárcel D¹, Salamero O¹

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron

Introducción: Según la OMS 2016, se clasifican como leucemia mieloide aguda (LMA) con cambios relacionados con la mielodisplasia (LMA-CRM) un conjunto heterogéneo de subtipos clínico-biológicos que engloban: LMA con antecedente previo de síndrome mielodisplásico (SMD) o SMD/síndrome mieloproliferativo (grupo 1); LMA con alteraciones citogenéticas asociadas a SMD (grupo 2) y LMA con =50% de displasia por morfología = 2 series hematopoyéticas sin las mencionadas alteraciones citogenéticas (grupo 3). Aunque en general a la LMA-CRM se le atribuye muy mal pronóstico, son escasos los estudios que analizan las características de las distintas formas de LMA-CRM por separado y el impacto de las mismas en la supervivencia de estos pacientes.

Objetivos: Describir las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de las LMA-CRM diagnosticadas en nuestro centro y analizar si existen diferencias en la tasa de respuesta y en la supervivencia entre sus diferentes subgrupos.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con LMA-CRM diagnosticados entre 2009 y 2018. La respuesta se definió siguiendo los criterios de European Leukemia Net (ELN) y la supervivencia global (SG), como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta el último seguimiento o muerte. La estimación de las curvas de SG se llevó a cabo con el método de Kaplan-Meier y su comparación con la prueba de log-rank.

Resultados: De los 305 pacientes diagnosticados de LMA en nuestro centro en este periodo, 103 (33,7%) cumplieron criterios de LMA-CRM y se incluyeron en este estudio (Tabla 1). La mediana de edad de los pacientes en los 3 subgrupos fue > 70 años. El 92,3% (n=36) de los pacientes del grupo 2 presentaban citogenética adversa según ELN, mientras que fue de riesgo intermedio en casi el 60% de pacientes del grupo 1 y en todos los pacientes del grupo 3. Treinta enfermos (29,1%) recibieron tratamiento intensivo. Entre el 50% y el 60% de pacientes de los grupos 1 y 3 recibieron tratamiento no intensivo basado en hipometilantes y en menor frecuencia en quimioterapia a dosis bajas, mientras que en el grupo 2, sólo el 23,1% recibieron tratamiento no intensivo y el 43,6% de pacientes, tratamiento intensivo. La mediana de seguimiento fue de 13,4 (0,1-119) meses (m). Los pacientes del grupo 3 presentaron una mayor tasa de respuestas completas (RC/RCi) (Tabla 2) y una mediana de supervivencia global (SG) superior a los grupos 1 y 2 (15 m, 4 m y 3 m, respectivamente). La edad y el tipo de tratamiento (intensivo, no intensivo y soporte) también mostraron tener impacto pronóstico en la SG. El grupo 3 se asoció a mejor SG respecto al grupo 2 (HR=0,38 [IC95% 0,16-0,83], p=0,01), sin ser estadísticamente significativo respecto al grupo 1 (HR=0,59 [IC95% 0,26-1,34], p=0,2) (Figura 1).

Conclusiones: El presente estudio sugiere que las LMA-CRM diagnosticadas sólo por criterios morfológicos presentan un mejor pronóstico en términos de respuesta al tratamiento y supervivencia que los otros dos subtipos. Se está llevando a cabo una caracterización biológica más profunda que permita mejorar la estratificación pronóstica en esta entidad tan heterogénea, particularmente en los pacientes con citogenética de riesgo intermedio.

Tabla 1. Principales características de los pacientes incluidos.

Características	Grupo 1 LMA-CRM con SMD previo	Grupo 2 LMA-CRM con anomalías citogenéticas	Grupo 3 LMA-CRM con displasia morfológica
Número de pacientes	49	39	15
Género, V/M	33/16	25/14	12/3
Edad, mediana (rango)	73,8 (35 – 85,2)	74,2 (22,5 – 87,5)	75,9 (40,3 – 81,7)
Leucocitos x10 ⁹ /L, mediana (rango)	5,2 (0,2 – 237)	4 (0,8 – 188)	6,6 (0,7 – 2060)
Hemoglobina g/dL, mediana (rango)	8,5 (3,7 – 12,9)	7,8 (4 – 69)	8,5 (3,8 – 11,2)
Plaquetas x10 ⁹ /L, mediana (rango)	45 (4 – 316)	57 (6 – 277)	80 (11 – 447)
Blastos MO (%), mediana (rango)	28 (0,3 -70)	40 (0,3 – 92)	32 (20 – 99)
Citogenética			
Cariotipo favorable	1	0	0
Cariotipo intermedio	28	3	15
Cariotipo adverso	17	36	0
Tratamiento			
Intensivo (%)	16,0	43,6	33,3
No intensivo (%)	54,0	23,1	60,0
Tratamiento soporte (%)	30,0	33,3	6,7

Tabla 2. Resultados del tratamiento intensivo y no intensivo en las distintas cohortes de pacientes.

Tipo de respuesta y evolución	Grupo 1 LMA-CRM con SMD previo (n=34)	Grupo 2 LMA-CRM con anomalías citogenéticas (n=26)	Grupo 3 LMA-CRM con displasia morfológica (n=14)
RC/RCi	5 (20%)	9 (41%)	7 (54%)
RP	6 (24%)	4 (18%)	3 (23%)
Enfermedad estable	5 (20%)	2 (9%)	1 (8%)
Progresión	9 (38%)	7 (32%)	2 (15%)
Pacientes no evaluados	9	4	1
SG (meses) mediana (IC 95%)	4 (1,43-6,53)	3 (1,01-4,99)	15 (1,28-28,71)

SG 1 año: 26%, 24% y 65% para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

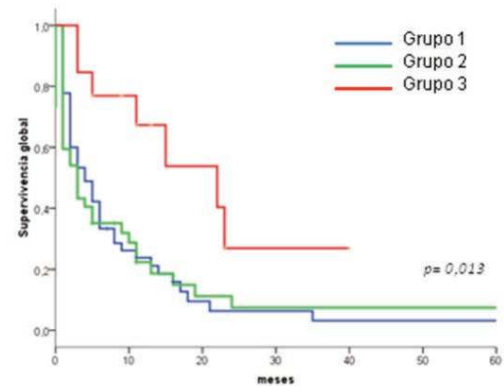


Figura 1. Supervivencia global según el subgrupo de LMA-CRM.

CO-066

QUIMIOTERAPIA INTENSIVA VERSUS DECITABINA PRIMERA LÍNEA LAM MAYORES DE 60 AÑOS

De la Fuente A¹, Tormo M², Beneit P³, Gil C⁴, Bernal Castillo T⁵, Serrano Lopez J⁶, Javier Gonzalez K⁷, Sampol Mayol A⁸, Davila Valls J⁹, Suarez Ordoñez S¹⁰, Bergua J¹¹, Jimenez Bravo de la Laguna S¹², Martinez Sanchez P¹³, Amigo ML¹⁴, Sayas LLoris MJ¹⁵, Herrera Puente P¹⁶, Boluda B¹⁷, Fernandez R¹⁸, Martinez-Cuadron D¹⁹, Vives Polo S²⁰, Coll Jorda R²¹, Garcia Boyero R²², Arnan Sangerman M²³, Diaz Lopez A²⁴, Montesinos P¹⁷

¹MD Anderson CC Madrid; ²H. Clínico Univ. de Valencia; ³H. san Juan de Alicante; ⁴H. General Univ. Alicante; ⁵H. Central de Asturias; ⁶H. Reina Sofia Cordoba; ⁷H. General Univ. Valencia; ⁸H. Son espases Palma de Mallorca; ⁹Complejo Asistencial de Avila; ¹⁰H. Alvaro Conqueiro Vigo; ¹¹H. San Pedro de Alcantara Caceres; ¹²H. Doctor Negrin Gran Canaria; ¹³H. 12 de Octubre Madrid; ¹⁴H. Morales Meseguer Murcia; ¹⁵H. Doctor Peset Valencia; ¹⁶H. Ramon y Cajal Madrid; ¹⁷H. La Fe Valencia; ¹⁸H. Insular Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria; ¹⁹H. La Fe de Valencia; ²⁰German Trias i Pujol Barcelona; ²¹ICO Gerona; ²²H. General de Castellon; ²³ICO Duran i Reinalds; ²⁴Medicina Traslacional MD Anderson CC Madrid

Introducción: La combinación citarabina + antraciclina (QI) se considera estándar de tratamiento para pacientes de ≥60 años con LAM (Lowenberg et al. N Engl J Med 2009). Decitabina (Dec) ha sido aprobado por la EMA como primera línea en pacientes con LAM no candidatos a QI (Kantarjian et al JCO 2012). QI versus Dec no se ha comparado previamente.

Objetivos: El objetivo de este estudio es analizar efectividad y toxicidad de QI vs Dec como primera línea en pacientes con edad ≥60 años diagnosticados de LAM e identificar posibles factores pronostico.

Métodos: Hemos analizado los pacientes previamente no tratados con edad ≥60 años incluidos en el Registro epidemiológico PETHEMA AML (NCT02607059) y en el estudio MDA-AML-2017-05 (código aprobación AEMPS). Criterios de inclusión fueron: edad ≥60 años, diagnóstico de LAM según criterios de la WHO tratados con QI o Dec durante el periodo 01/01/2012 hasta 31/12/2016. Hemos evaluado respuesta según criterios ELN-2010 y toxicidad según escala CTCAE v4.0. Análisis de SG mediante Kaplan-Meier y mortalidad en las primeras 8 semanas (M8wks).

Tabla 1.

Total 756 p	QI (625)	Dec (131)
Edad mediana	66 (60-84)	77 (60-90)
Edad ≥70	172p	112p
M/F	355/270	81/50
ECOG ≥2	22%	32.3%
Creatinina 1.3 mg/dL	12%	21.5%
Citogenética Adversa	22.2%	36.6%
Leucos ≥10.000/μL	44.2%	25.2%
LAM secundaria	27.2%	43.2%

Resultados: Hemos analizado un total de 756 pacientes con LAM (625 tratados con QI y 131 tratados con Dec), características en tabla 1. Hemos observado una mayor incidencia de factores de riesgo en la cohorte Dec. **Seguridad:** Un total de 1051 ciclos QI y de 716 ciclos Dec

han sido analizados, media 2.4 y 6.1, neutropenia febril 74% y 47%, M8wks 22.5% y 25.5% respectivamente (p0.15). **Efectividad:** tasa de composite complete response (CCR) QI 64% y Dec 18% (p<.001). En nuestro estudio Creatinina >1.3mg/dL (p0.02, p<0.01), ECOG≥2 (p<0.01) y citogenetica adversa (p<0.01) resultan factores de pronóstico desfavorable para SG en ambas cohortes, mientras que Leucos pre-Dec >10.000/μL (p<0.01) resulta factor adverso en la cohorte Dec y LAM secundaria (p=0.02) en la cohorte QI. La SG resulta superior en la cohort QI (11 vs 8 meses p=0.04) pero esta diferencia desaparece en mayores de 70 años (7 vs 8 meses p=0.94) o al realizar análisis "macheado" para los factores de riesgo mencionados.

Conclusiones: En la práctica diaria no se ofrece QI y Dec al mismo perfil de pacientes. Aunque la QI parece ofrecer una ventaja en SG este beneficio desaparece si analizamos subgrupos en función de factores de riesgo como edad, creatinina, ECOG o citogenética. El estudio EORTC fase 3 (INDACTION) comparará QI vs Dec como primera línea en pacientes mayores con LAM.

CO-067

LEUCEMIA AGUDA ERITROIDE, DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS, CAMBIOS EN LA CLASIFICACIÓN E IMPLICACIÓN CLÍNICA EN NUESTRA SERIE

Gomez Catalan I¹, Palacios Torres C¹, Montoya Morcillo MC¹, Sanchez Jaen M¹, Serrano Martinez A¹, Algarra Algarra L¹, Ruiz Marcos FM¹, Manso Mercado JF¹, Avetisyan G², Romero Macias JR¹

¹Hospital General Albacete; ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Introducción: La LMA se define como la expansión clonal de blastos mieloides en porcentaje superior o igual al 20% en sangre periférica o en medula ósea. Aunque la línea entre LMA y SMD es cada vez más difusa, en la mayoría de los casos se emplea la separación por el número de blastos. La ultima clasificación de la OMS incorpora un cambio en el diagnóstico de las Leucemias Eritroides, siendo diagnosticadas cuando la línea eritroide representa más de un 80% de la celularidad total sin evidencia de un componente mieloblástico significativo. Este trabajo se centra en los cambios de la OMS 2008 frente a la del 2016 aplicados a nuestra serie de casos.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo, se revisaron los pacientes diagnosticados de LMA M6 (FAB) o LA eritroide (OMS 2008) o Leucemia Eritroide Pura (OMS 2016) entre Enero/2013 y Marzo/2019, analizando las características al diagnóstico y la respuesta al tratamiento según la mediana de supervivencia, comprobando si mantendríamos el mismo diagnóstico según la clasificación de la OMS 2008 frente a la del 2016 y si el plan terapéutico hubiese sido diferente.

Resultados: De los 122 pacientes con LMA, 5 de ellos (4%) cumplían criterios de LA eritroide según la OMS 2008. Las principales características morfológicas fueron, en relación con la displasia, los cambios megalooblásticos, cariorrexis, binucleación o multinucleación, cuerpos de Howell-Jolly y mala distribución de la hemoglobina, encontrando estos rasgos de diseritropoyesis en un 30% de los pacientes. De los casos analizados, 2 pacientes presentaban displasia de 3 líneas, 2 pacientes de 2 líneas y 1 paciente de 1 línea. La cifra media de blastos sobre la celularidad total al diagnóstico fue de 11% y sobre la celularidad no eritroide de 27,20%. En relación con las alteraciones citogenéticas, 3 casos fueron de pronóstico desfavorable (60%), 1 caso de pronóstico intermedio II (20%) y 1 caso favorable (20%). El estudio molecular se realizó en todos los pacientes, mostrando en 1 caso *NPM1* mutado y en otro caso mutaciones en *TP53*. Según la clasificación de la OMS 2008, fueron 3 casos de Eritroleucemia y 2 casos de Leucemia Eritroide Pura. El tratamiento fue con quimioterapia intensiva en 3 pacientes y semi intensiva en 2 pacientes. La respuesta completa fue alcanzada en 1 paciente, recidivando posteriormente. Con una media de seguimiento de 33 meses [5-62], la mediana de supervivencia fue de 28 meses. Con la revisión de la OMS 2016, 4 pacientes (80%) diagnosticados de LA eritroide mantienen el diagnóstico de LMA. Un caso pasa a ser LMA con mutación en *NPM1*, otro LMA con cambios relacionados con mielodisplasia y 2 casos (40%) mantienen el diagnóstico de Leucemia Eritroide Pura. Un caso fue re-clasificado en SMD EB 2.

Conclusiones: En base a los criterios de la OMS 2016, el 80% de los pacientes diagnosticados de LA eritroide mantienen el diagnóstico de LMA. En relación a la actitud terapéutica, no supone cambios en el 80% de los casos. El paciente con SMD podría haber sido tratado con hipometi-

lantes (IPSS-R de muy alto riesgo), aunque la mediana de SG hubiese sido superior a la encontrada en las recomendaciones del GESMD (28 meses en nuestra serie frente a 24.5 meses).

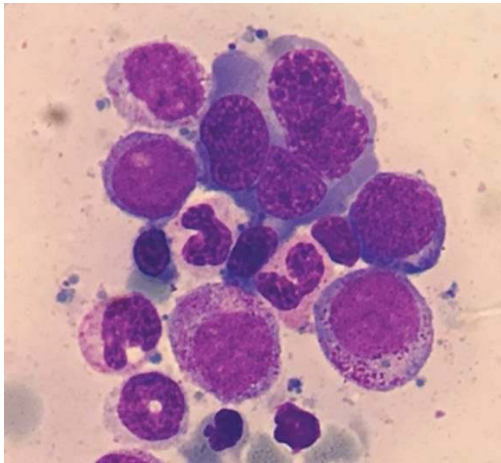


Figura 1.

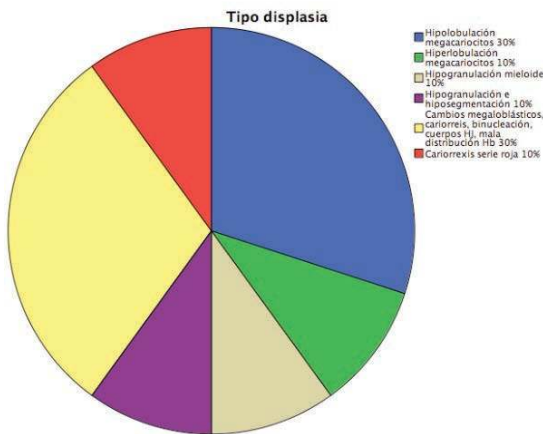


Figura 2.

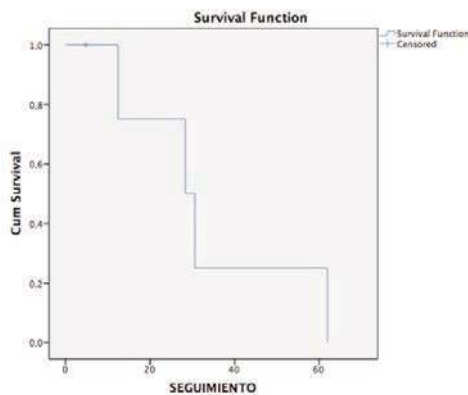


Figura 3.

CO-068

UTILIDAD CLÍNICA DE UN PANEL NGS EN LA MONITORIZACIÓN DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Blasco Iturri Z¹, Vazquez I¹, Ariceta B¹, Palomino Echeverria S¹, Aguilera A¹, Urribarri Marin A¹, Mañu A¹, Larrayoz MJ¹, Viguria MC², Zudaire MT², Bandres E², Mateos MC², Villar Fernandez S³, Alfonso Pierola A³, Rifon Roca J³, Prosper F³, Fernandez Mercado M³, Calasanz MJ³

¹Cima Lab Diagnostics; ²Complejo Hospitalario De Navarra; ³Clínica Universidad De Navarra

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una enfermedad hematopoyética de origen clonal que se caracteriza por la acumulación de células inmaduras en la médula ósea (MO) y en sangre periférica. Aproximadamente el 70% de los pacientes con LMA consiguen remisión completa (RC) tras tratamiento con quimioterapia intensiva, pero desafortunadamente un 50% de estos pacientes acaban recayendo. De ahí la necesidad de incorporar herramientas que nos aporten información sobre el transcurso de la enfermedad. Los paneles de genes con la tecnología *Next Generation Sequencing*(NGS) se han incorporado a los laboratorios de genética hematológica como una herramienta útil para la identificación de variantes genéticas y su utilización para la estratificación de acuerdo al riesgo. El objetivo de este estudio es probar si un panel de genes NGS nos permite disponer de marcadores genómicos que nos posibiliten hacer un seguimiento personalizado de pacientes con LMA en todas las fases de la evolución de la enfermedad.

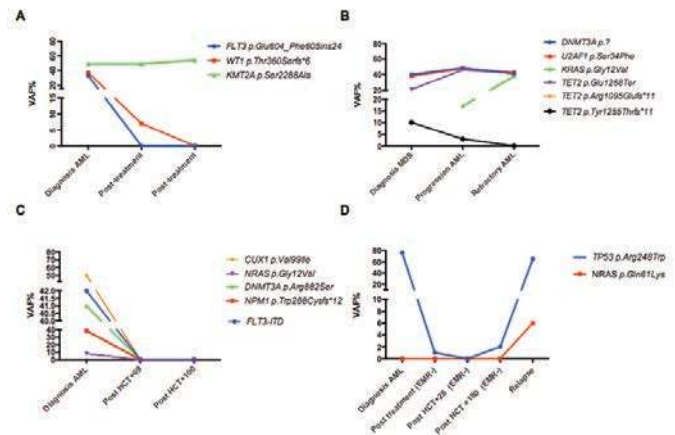


Figura 1. Frecuencia alélica de las variantes (VAF) correspondiente a los distintos estadios de la enfermedad. A. La efectividad de la terapia se refleja en el aclaramiento de las variantes patogénicas (*FLT3*, *WT1*). B. Las variantes patogénicas (*DNMT3A*, *UZF1*) persisten en la enfermedad, y se detectó la presencia de nuevas variantes patogénicas en *KRAS* en la recaída. C. El éxito del alo-TPH se refleja en el aclaramiento de las variantes patogénicas (*NRAS*, *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3-ITD*). D. La NGS detectó variantes patogénicas con una VAF del 1% (*TP53*); ese clon patogénico no fue detectado por citometría de flujo.

Seleccionamos una cohorte de 19 pacientes con LMA (13 *de novo*, y 6 secundarias a otra enfermedad mieloide); 11 de estos pacientes recibieron un trasplante alogénico hematopoyético (alo-TPH). En total se procesaron 67 muestras procedentes de médula ósea con nuestro panel de genes de alcance Pan-Mieloide (63 genes, SOPHiA GENETICS). Las librerías NGS fueron secuenciadas en un secuenciador Miseq (Illumina). Las variantes detectadas se categorizaron por dos genetistas expertas en neoplasias hematológicas. La secuenciación por NGS detectó marcadores genómicos con utilidad clínica (diagnóstica, pronóstico y/o valor predictivo) en el 89,5% de los casos. En el grupo de pacientes que no recibieron alo-TPH (n=8), se detectaron variantes patogénicas en los genes *DDX41*, *DNMT3A*, *IDH1*, *JAK2*, *NRAS*, y *SRSF2*. La NGS ayudó a distinguir dos grupos de pacientes: aquellos que consiguieron la remisión molecular (RM) (n=2) (Figura 1 A), y aquellos que no respondieron al tratamiento y en los que la enfermedad progresó (n=6) (Figura 1B). En los pacientes que recibieron alo-TPH (n=11) se detectaron variantes patogénicas en los genes *CBL*, *DNMT3A*, *FLT3*, *JAK2*, *KRAS* y *SRSF2*. La secuenciación por NGS también distinguió

dos grupos: aquellos que no presentaban variantes patogénicas tras el trasplante (n=5) (Figura 1C), y aquellos en los que las variantes patogénicas persistían y, por tanto, no alcanzaron RM (n=6) (Figura 1D). Merece resaltar que, en este último grupo, el 66% de los pacientes presentaban variantes patogénicas en KRAS en la recaída. Además, la NGS detectó clones patogénicos en dos pacientes con enfermedad mínima residual negativa (EMR-), medida por citometría de flujo (Figura 1D). La NGS no detectó variantes con relevancia clínica en dos de los pacientes incluidos en esta cohorte. Para estos casos en los que un panel de genes no es informativo, se podrían plantear estudios de secuenciación masiva más completos como *Whole Exome Sequencing* (WES) y/o *Whole Genome Sequencing* (WGS), en busca de otros marcadores moleculares que no han sido incluidos en el panel NGS.

En conclusión, el panel Pan-Mielode fue útil en la monitorización de los pacientes, detectando marcadores con valor diagnóstico, pronóstico y/o predictivo de la recaída en el 89,5% de los casos. Además, la NGS detectó clones patogénicos en dos pacientes con EMR- medida por citometría de flujo.

Financiación: Proyecto DIANA, 0011-1411-2017-000028 y 000030; AECC-AIO14; P116/00159; P117/00701.

CO-069

PONATINIB Y QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS JÓVENES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOLÁSTICA CON CROMOSOMA FILADELFIA. RESULTADOS PRELIMINARES DEL ENSAYO CLÍNICO PONALFIL

Ribera Santasusana JM¹, García-Calduch O¹, Montesinos P², Martínez P³, Esteve J⁴, Moreno MJ⁵, Alonso N⁶, González-Campos J, Bermúdez A⁸, García-Sanz R⁹

¹ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute.; ²Hospital Universitario de la Fe; ³Hospital 12 de Octubre; ⁴Hospital Clínic de Barcelona; ⁵Hospital Virgen de la Victoria; ⁶Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela; ⁷Hospital Virgen del Rocío; ⁸Hospital Marqués de Valdecilla; ⁹Hospital Universitario de Salamanca

Fundamento y objetivo. La combinación de quimioterapia e inhibidores de tirosinasa (ITK) ha mejorado sustancialmente el pronóstico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica con cromosoma Filadelfia (LAL Ph+). La combinación de quimioterapia tipo HiperCVAD y ponatinib ha proporcionado unos resultados muy esperanzadores en términos de respuesta y supervivencia (Jabbour E, et al. Lancet Haematol. 2018; 5:e618-e627). El grupo PETHEMA ha iniciado el ensayo clínico PONALFIL, que combina ponatinib con la misma quimioterapia de inducción y consolidación administrada en el protocolo LALPh08, seguida de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Se presentan los resultados preliminares del citado ensayo clínico.

Métodos: El protocolo PONALFIL (NCT02776605) incluye la combinación de ponatinib (30 mg/d) y quimioterapia estándar de inducción (vincristina, daunorubicina y prednisona) y consolidación (metotrexato, ARA-C, mercaptopurina, etopósido) seguidos de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). En mayo de 2019 se habían reclutado 19 de los 30 pacientes previstos. Se analizó la respuesta al tratamiento (remisión completa [RC], respuesta molecular completa [RMC] o mayor [RMM] tras la inducción y antes del aloTPH, duración de la RC y supervivencia global [SG]) y la toxicidad en los primeros 16 pacientes (los 3 últimos no son evaluables por su inclusión muy reciente).

Resultados. La edad mediana fue 51 (34-58) años y 10 pacientes eran mujeres. Un paciente presentaba infiltración del SNC. Mediana de leucocitos 12,6 (2,2-79,5) x10⁹/L, Hb 86 (71, 140) g/L, plaquetas 40 (15, 180) x10⁹/L, fenotipo LAL común en 12 casos, isoforma p190 en 9 pacientes (56%), p210(b2a2) en 6 (38%) y p210(b3a2) en el paciente restante. Tras inducción se observó RC en todos los pacientes y RMC en 5 de los 11 pacientes (46%) evaluados para respuesta molecular (3 presentaron RMM y 3 falta de respuesta molecular). Siete pacientes se hallan en consolidación, uno esta pendiente de realizar aloTPH y 6 se han trasplantado (3 en RMC y 3 en RMM). En el momento de realizar el análisis todos los pacientes se hallan vivos en primera RC.

Se han registrado 67 acontecimientos adversos (AA) en 9 pacientes, de los que 9 fueron graves y motivaron el abandono del ensayo en 2 (trombosis de la arteria central de la retina e infección abdominal grave, respectivamente) y se dieron en 7 pacientes. Los AA más frecuentes fueron hematológicos (25%), infecciosos (8%), gastrointestinales (15%)

y cutáneos (8%). Solo se registraron eventos cardiovasculares en 2 pacientes (angina de pecho y trombosis retiniana, respectivamente).

Conclusiones. Los resultados preliminares del ensayo PONALFIL indican una alta eficacia antileucémica a corto plazo, con toxicidad aceptable.

CO-070

IMPLEMENTACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO CENTRALIZADO POR CITO-METRÍA DE FLUJO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) EN NIÑOS EN EL ENSAYO CLÍNICO NOPHO-DBH-AML-2012: RESULTADOS PRELIMINARES

Torredadell M¹, Castillo A², Sempere A², Vidriales MB³, Bautista F⁴, Tasso M⁵, González B⁶, Carboné A⁷, Català A⁸, Adán R⁹, Couselo JM¹⁰, Ferrés L¹¹, Pérez Hurtado JM¹², Fuster JL¹³, Badell I¹⁴, Beléndez C¹⁵, Mares F¹⁶, Molinés-Honrubia A¹⁷, Prieto R¹⁸, Ramírez-Orellana M², Camós M¹, Dapena JL⁸, Rives S⁸, Fernández JM¹⁹

¹Laboratorio de Hematología, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona.; ²Unidad de Terapias Avanzadas, Laboratorio de Oncohematología, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid.; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.; ⁴Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid.; ⁵Sección de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.; ⁶Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.; ⁷Unidad de OncoHematología pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.; ⁸Hematología pediátrica, Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona.; ⁹Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya.; ¹⁰Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.; ¹¹Unidad de Hematología y Oncología infantil, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca.; ¹²Unidad de Hematología pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.; ¹³Servicio de Hematología y Oncología pediátrica Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.; ¹⁴Unidad de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.; ¹⁵Unidad de Hematología pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.; ¹⁶Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.; ¹⁷Servicio Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Univ. Insular – Materno Infantil, Canarias.; ¹⁸Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga.; ¹⁹Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital de La Fe, Valencia.

Introducción: La LMA es una enfermedad heterogénea e infrecuente (20% de las leucemias pediátricas), con una supervivencia global de un 70%, en la que es fundamental el trabajo cooperativo.

Objetivos: Analizar las principales características clínico-biológicas al diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes con LMA incluidos en el ensayo clínico NOPHO-DBH-AML-2012.

Material y Métodos: Estudio prospectivo descriptivo de pacientes pediátricos con LMA *de novo*, diagnosticados entre septiembre de 2017 y marzo de 2019 y tratados según dicho ensayo. Al diagnóstico se analizaron los genes de fusión *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *PML-RARA* y los reordenamientos del gen *KMT2A (MLL)* mediante RT-PCR cuantitativa o FISH y las mutaciones de *NPM1* y *FLT3*. El estudio inmunofenotípico mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) al diagnóstico y durante el seguimiento se realizó de forma centralizada en 4 laboratorios nacionales de referencia. La evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM) se realizó según la detección de inmunofenotipos asociados a la leucemia (IAL) al diagnóstico.

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes (24 varones, edad mediana de 7 años (0,3- 16 años)) de 12 centros, con una mediana de seguimiento de 9 meses (0,4- 17,6 meses). Ocho pacientes presentaron afectación extramedular, y 3 infiltración del sistema nervioso central. Las alteraciones genéticas detectadas fueron: t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1* en 7 pacientes (16,3%), inv(16)(p13q22)/*CBFB-MYH11* en 3 (7%), t(9;11)(p22;q23)/*MLL-AF9* en 7 (16,3%), t(11q23)/*MLL* reordenado en 3 casos (7%), t(8;16)(p11.2;p13.3)/*MYST3/CREBBP* en 1 paciente (2,3%), e inv(16)(p13q24)/*CBFA2T3/GLIS2* en 1 caso (2,3%). Nueve pacientes (21%) tenían un cariotipo normal. Se detectó una duplicación interna en tándem de *FLT3 (FLT3-ITD)* en 7 pacientes (6 *NPM1* negativos (*NPM1*-). Al final de la inducción, el 85% de los pacientes alcanzó una remisión morfológica y 3 pacientes fueron refractarios. La ERM

centralizada por CFM se pudo realizar en el 94% de los casos (IAL específico) y fue <0.1% en el día 22 en 14/23 casos (60%), post-inducción en 20/33 (61%) y pre-consolidación en 23/27 casos (85%). Según la respuesta y la presencia de *FLT3-ITD/NPM1*-, 7 pacientes (16%) fueron clasificados en el grupo de alto riesgo. Hasta el momento, 4 pacientes han recaído y uno de ellos falleció a los 2 meses de la recaída.

Conclusiones: En el contexto del ensayo clínico NOPHO-DBH-AML-2012, se ha podido implantar en España el seguimiento centralizado de la ERM por CFM de forma satisfactoria, lo que ha permitido estratificar a los pacientes por grupos de riesgo siguiendo las directrices del ensayo. Los resultados clínicos, aunque preliminares, son prometedores.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS I

CO-071

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS A PARTIR DE ADN TUMORAL CIRCULANTE

García-Gisbert N¹, Fernández-Ibarrondo L¹, Fernández-Rodríguez C², Camacho L², Angona A³, Gibert J¹, Calvo X², Arenillas L², Longaron R², Salar A⁴, Besses C¹, Bellosillo B²

¹Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Hospital del Mar-IMIM; ²Departamento de Patología, Hospital del Mar-IMIM; ³Departamento de Hematología, Hospital del Mar-IMIM; ⁴Departamento de Hematología, Hospital del Mar-IMIM

Fundamento: Los estudios genéticos en pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP) son imprescindible para establecer un correcto diagnóstico y para optimizar su manejo. En los últimos años, se ha demostrado que es posible detectar las alteraciones moleculares presentes en neoplasias sólidas y hematológicas (linfomas, síndromes mielodisplásicos) mediante el estudio del ADN tumoral circulante en muestras de plasma, lo que se conoce como biopsia líquida. Se ha descrito que la mayor parte del ADN circulante (cell-free DNA, cfDNA) procede de las células hematopoyéticas inmaduras y de la médula ósea, sin embargo, no hay estudios previos de aplicación de biopsia líquida en neoplasias mieloproliferativas.

Objetivos: Estudiar el papel potencial del estudio del ADN tumoral circulante en la caracterización molecular de las neoplasias mieloproliferativas

Pacientes y Métodos: Se recogieron muestras de sangre periférica al diagnóstico de 68 pacientes con neoplasias mieloproliferativas: 19 casos con policitemia vera (PV), 38 con trombocitemia esencial (TE), 9 pacientes con mielofibrosis primaria (MFP) y dos casos con neoplasias mieloproliferativas no clasificables. Se extrajo ADN de la fracción de granulocitos aislada mediante gradientes de densidad y se obtuvo cfDNA a partir de 1-3ml de plasma (MagMAX Cell-Free DNA Isolation Kit, Thermo Fisher Scientific). La pureza del cfDNA se comprobó mediante electroforesis capilar (4200 TapeStation system, Agilent). La caracterización molecular se realizó mediante secuenciación masiva. Se prepararon librerías de las muestras pareadas de granulocitos y cfDNA utilizando un panel de 25 genes asociados a neoplasias mieloides (QIA-seq Custom DNA Panels, Qiagen) que se secuenciaron utilizando la tecnología de Illumina (MiSeq, NextSeq) con una cobertura mínima de 3000x.

Resultados: La cantidad de cfDNA total obtenido fue superior en los pacientes con MFP (mediana 76 ng/ml) que en PV y TE (mediana 17 y 13ng/ml, respectivamente) (p=0,008, Kruskal-Wallis). En el estudio mediante NGS de la fracción granulocítica se detectaron un total de 132 mutaciones, con frecuencias similares a las descritas en la bibliografía para PV, TE y MFP tanto en genes *driver* (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) como en genes *non-driver* (*ASXL1*, *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*, *SRSF2*...). Al estudiar el cfDNA, la correlación fue del 100% al detectarse 132/132 mutaciones en el plasma correspondiente en cada caso. La carga mutacional mediana presente en el cfDNA fue del 32% (rango 0,86 - 91,73), valores muy superiores a los descritos para neoplasias sólidas o linfomas (mediana de 0,41%, rango 0,03% - 97,6%). Al comparar estas frecuencias alélicas obtenidas en el cfDNA con las del ADN de granulocitos, se observó una excelente correlación entre ambos valores (r = 0,872, p < 0,001, Spearman). La carga mutacional en cfDNA fue significativamente superior a la detectada en granulocitos (p<0,001, Wilcoxon), con un promedio de un 45% más de frecuencia alélica. Destacan en concreto las mutaciones en *MPL*, que presentaban 2,5 veces más carga mutacional en cfDNA que en granulocitos (p = 0,018, Wilcoxon).

Conclusiones: El análisis del ADN tumoral circulante permite caracterizar el perfil mutacional de las neoplasias mieloproliferativas. La sensibilidad obtenida en la detección de mutaciones en genes *driver* y *non-driver* es similar o superior a la obtenida cuando se analiza la población granulocítica aislada.

CO-072

PROPUESTA DE ALGORITMO "EN 2 PASOS" PARA EL CRIBADO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS EN INDIVIDUOS CON ERITROCITOSIS

Piris Villaespesa M¹, Nuñez Torrón C¹, Saez Martin A¹, Muñoz Martin G², Sanchez R³, Zamora J⁴, Del Castillo FJ², Villarrubia J¹, Lopez Jimenez J¹, Martinez Lopez J¹, Garcia Gutierrez V¹,

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Unidad Central de Apoyo de Genómica Traslacional de la Fundación para la investigación Biomédica del HRyC; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁴Unidad de Bioestadística Clínica, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria

Introducción: La actualización a la baja del criterio de la eritrocitosis para el diagnóstico de policitemia Vera (PV) ha conllevado el aumento de potenciales individuos con potencial PV. Distintos grupos internacionales han elaborado recomendaciones respecto al abordaje diagnóstico en estos pacientes, pero hasta la fecha ninguna de esas recomendaciones están basadas en datos prospectivos en base a la prevalencia de JAK2 V617F. Nuestro objetivo es desarrollar y validar un algoritmo diagnóstico para el abordaje de individuos con potencial PV.

Material Y Métodos: a partir de los datos obtenidos en un primer estudio de prevalencia de JAK2 V617F en pacientes con eritrocitosis se realizó un análisis de área bajo la curva (AUC) ROC y punto de corte óptimo que maximizara la sensibilidad y especificidad de las variables recogidas. Entre las variables de trascendencia clínica y con un AUC > 0,8, se seleccionaron la cifra de plaquetas y de neutrófilos. Con esas variables y sus puntos de corte óptimos, se elaboró un algoritmo de selección en 2 pasos (Figura 1): 1º individuos con criterios de eritrocitosis según OMS 2016. 2º aquellos con plaquetas >248x10³/ml o neutrófilos >5,98x10³/ml. Posteriormente se seleccionaron aquellos hemogramas analizados en el laboratorio provenientes de pacientes ambulatorios y se aplicó el algoritmo descrito. A las muestras seleccionadas se le realizó estudio de mutación de JAK2 V617F mediante una PCR cualitativa con una sensibilidad >0,1%. Aquellos resultados positivos se confirmaron y cuantificaron mediante una RT-PCR y se consideraron positivos aquellos con carga alélica >0,7%.

Tabla 1. Características de los pacientes JAK2 V617.

Sexo	Edad	Hg (g/dl)	Hto (%)	Leucocitos (x 10 ³ /µl)	Neutrófilos (x10 ³ /µl)	Plaquetas (x10E3/µl)	% VAF JAK2 V617F
Hombre	69,57	15,5	49,6	6,95	2,78	249	49,5
Mujer	62,82	16,2	49,6	10,1	4,96	265	100
Hombre	51,14	16,3	50,4	12,2	7,39	165	17,4
Hombre	69,07	18,1	55,3	12,2	7,17	244	71,1
Hombre	51,19	17,9	54,9	14,4	6,99	230	61,2
Hombre	77,82	16,3	49,4	8,63	5,72	170	9,45
Hombre	74,82	15,7	50,3	8,6	5,65	437	45,8

Hg: hemoglobina; Hto: hematocrito; VAF: frecuencia alélica.

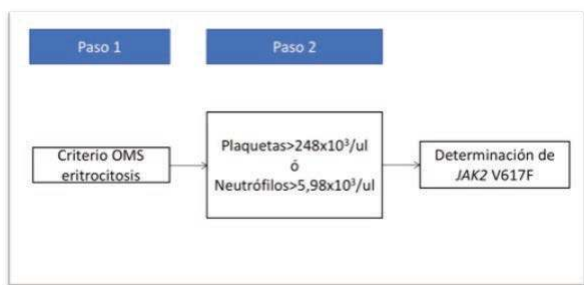


Figura 1. Algoritmo en dos pasos.

Resultados: Se analizaron un total de 15298 hemogramas. De ellos, se seleccionaron 1595 (10,4%) que cumplían el criterio de eritrocitosis (paso 1). Un 36% (581) cumplían el criterio del paso 2 y se realizó PCR de JAK2V617F a un total 501 muestras. Se obtuvieron un total 7 casos positivos (1,4%) de los cuales ninguno estaba diagnosticado previa-

mente de neoplasia mieloproliferativa. La mediana de hemoglobina y hematocrito fue de 16,3 g/dl y 50,3% respectivamente. De los pacientes positivos, 2 de ellos fueron incluidos por el criterio de las plaquetas, 4 de ellos por el criterio de los neutrófilos y 1 por ambos criterios. Un 43,8% de los pacientes tenían antecedentes de eventos vasculares. Las características de los pacientes positivos se recogen en la Tabla 1. Se comparó el rendimiento obtenido mediante el "cribado en 2 pasos" con la prevalencia de JAK2 V617F en pacientes con eritrocitosis ya que previamente describimos de un 0,8%: el algoritmo desarrollado multiplica x1,75 la eficiencia del cribado. Así mismo, se realizó estudio de mutación en 300 muestras sin seleccionar para conocer la tasa de hematopoyesis clonal en nuestro medio. Se obtuvo 1 resultado positivo que tras revisar la historia clínica, se correspondía con un individuo con un diagnóstico conocido de neoplasia mieloproliferativa. Por tanto la tasa de JAK2 V617F en muestra sin seleccionar es, al menos <1/300.

Conclusiones: El "algoritmo en 2 pasos" es una herramienta útil para el cribado de neoplasias mieloproliferativas en individuos con eritrocitosis.

CO-073

LAS VARIANTES GERMINALES RS6336/RS6339 DE NTRK1 PREDISPONEN A NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Cuenca-Zamora EJ¹, Ruiz-Pividal JF¹, Zamora-Plana L², Bellosino B³, De la Morena-Barrio ME¹, Bohdan N¹, Marín-Quilez A⁴, Cifuentes R⁵, Martínez-Montesinos L¹, Aroca C¹, Vicente V⁵, Corral J⁵, Arranz L⁶, Teruel-Montoya R⁵, Ferrer-Marín F⁷

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca; ²ICO-Badalon. Institut d'Investigació contra la Leucèmia Josep Carreras (Badalona); ³Hospital del Mar. IMIM (Barcelona); ⁴Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca / IBSAL, IBMCC, CIC, Universidad de Salamanca-CSIC, Salamanca, Spain; ⁵Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca / CIBER Enfermedades raras CIBER-ER; ⁶UiT Norges arktiske universitet (Tromsø, Norway); ⁷Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca / CIBER Enfermedades raras CIBER-ER / UCAM

Introducción: La predisposición familiar a adquirir Neoplasias Mieloproliferativas Ph negativas (NMP) se observa en el 5-8% de los casos aparentemente esporádicos. Recientemente se han identificado variantes germinales que predisponen a la adquisición de mutaciones somáticas en pacientes con NMP familiar. Nuestro grupo caracterizó 5 familias con NMP (G. Soler, 2015). En una de ellas, los dos familiares afectos (padre e hija) presentaban mutaciones mutuamente excluyentes (JAK2/CALR). Con estos antecedentes, postulamos la hipótesis de que existen mutaciones germinales que predisponen o tienen un efecto sinérgico con las mutaciones iniciadoras.

Métodos y Resultados: A partir de una muestra de mucosa bucal de uno de estos casos familiares (Figura 1A, P1) realizamos un estudio de secuenciación del exoma completo (WES) sin identificar ninguna de las variantes germinales predisponentes de NMP familiares descritas hasta la fecha. Tras aplicar una serie de filtros sobre el estudio WES (Fig 1B), seleccionamos 9 variantes en 5 genes: NTRK1, PDE4DIP, KIF17, SCRIB y RECQL4. Para su validación, secuenciamos por Sanger dichas variantes en los casos afectos y no afectos de las 5 familias. La única variante encontrada en miembros afectos de más de una familia fue la variante rs6339 en NTRK1, que está en desequilibrio de ligamiento con rs6336 (D'=0,97), teniendo ambas variantes una frecuencia del alelo menor baja (MAF=0,019). Los estudios *in silico* de patogénesis mostraron que las variantes que presentaban un mayor efecto deletéreo fueron rs6336 y rs6339 de NTRK1. A continuación, realizamos un estudio de asociación genotípica rs6339 en una cohorte de 521 casos esporádicos de NMP y 821 controles sanos (apareados en edad y sexo). El estudio mostró un enriquecimiento de dicha variante entre los casos de NMP esporádicos (OR=1,67; p<0,01) y familiares (OR=4,38; p<0,0001) (Tabla 1). NTRK1 codifica para TrkA, receptor de una neurotrofina, NGF, expresada en progenitores hematopoyéticos y células estromales. Para validar el efecto funcional de dichas variantes sobre la expresión y fosforilación

de TrkA, empleamos un modelo recombinante en células HEK293T carentes de TrkA. Sobre un vector comercial de TrkA (TrkA_NM_001012331), generamos las variantes rs6336 y/o rs6339, mediante mutagénesis dirigida. Previo a la transfección, la cantidad de vector fue cuantificada por PCR digital (dPCR). Además, se cotransfectó un vector control (GFP). Evaluamos la expresión del gen *NTRK1* por qRT-PCR (Hs01021011_m1); la proteína TrkA (fosforilada y total) por "western blot"; y la eficiencia de la transfección cuantificando por microscopía el porcentaje de células fluorescentes. Observamos diferencias en la expresión de mRNA de *NTRK1* según la variante transfectada ($p < 0,0001$). Excepto para rs6339, observamos una menor expresión de mRNA *NTRK1*, siendo la mayor disminución en presencia de la doble variante, rs6336/6339 (Figura 2A). Resultados que correlacionan con los niveles proteicos de TrkA total y fosforilado (pTrkA/TrkA) ($p < 0,01$) (Fig 2B). Los resultados de dPCR y microscopía demostraron que nuestros hallazgos no se debían a diferencias en la cantidad de vector transfectado (Fig 2C) o a discrepancias en la eficiencia de la transfección entre las distintas variantes (Figura 2D). El reciente descubrimiento de que la inhibición de la señalización de TrkA en células DAMI (línea celular megacariocítica) mediante CRISPR-Cas9 induce trombopoyesis (Kizilyer, Sci Reports 2019) avala nuestros resultados.

Conclusiones: Nuestros estudios de asociación sugieren que las variantes germinales rs6339/rs6336 del gen *NTRK1* son un factor predisponente para la adquisición de NMP. Los estudios funcionales *in vitro* parecen corroborar su patogenicidad.

Financiación: P118/00316; 20644/JLI/18.

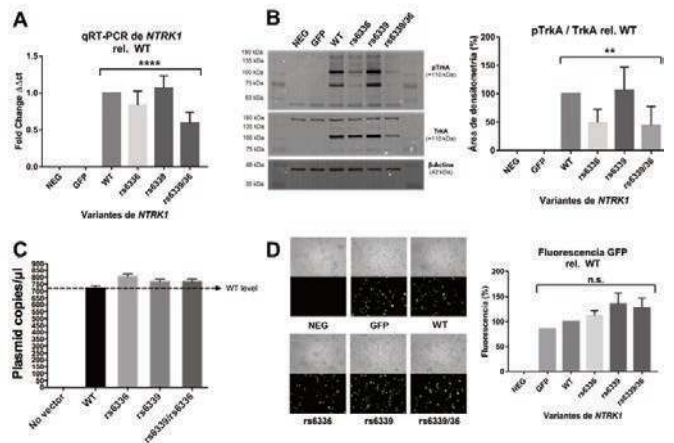


Figura 2. Análisis de las variantes rs6336 y rs6339 del gen *NTRK1* en la línea celular HEK293T. (A) Expresión de *NTRK1* medida por qRT-PCR sin transfectar, (NEG, n = 8); transfectadas con GFP (n = 5), o con las distintas variantes de dicho gen (n ≥ 8), relativizado a WT. (B) Izquierda: Imagen representativa de los Western blot de pTrkA, TrkA total y β-Actina, de 5 experimentos independientes; Derecha: Análisis densitométrico (n = 5) de la relación pTrkA / TrkA, y relativizada a WT; (C) Cuantificación de los vectores utilizados en las distintas condiciones de transfección mediante PCR digital. (D) Imágenes de microscopía de fluorescencia, donde se observa la fluorescencia de la proteína GFP en las distintas condiciones de la transfección. Imagen representativa de 3 experimentos independientes; (**, p < 0,01; ***, p < 0,0001; n.s., no significativo, mediante test de Kruskal-Wallis).

Tabla 1. Genotipado de rs6339 en una cohorte de 5 familias con NMP y 521 casos esporádicos.

	Genotipo	Casos	MAF rs6339 (T) Casos	Controles	MAF rs6339 (T) Controles	Odds ratio (95% IC)	p-value
TE	G/G	238	0,054	766	0,033	Ref.	0,0283
	G/T	29		55		1,697 (1,058 - 2,723)	
PV	G/G	227	0,053	766	0,033	Ref.	0,0409
	G/T	27		55		1,657 (1,021 - 2,687)	
TE+PV	G/G	465	0,054	766	0,033	Ref.	0,0093
	G/T	56		55		1,677 (1,136 - 2,476)	
Familiares	G/G	35	0,120	766	0,033	Ref.	0,0001
	G/T	11		55		4,377 (2,108 - 9,089)	

CO-074

UTILIDAD DE LA NGS PARA PREDECIR EL RIESGO DE TROMBOSIS EN NMPSPH.

Segura-Díaz A¹, Bilbao-Sieyro C¹, Stuckey R¹, Sáez Perdomo MN¹, Florido Ojeda Y¹, López Rodríguez JF¹, González Perez E¹, Sánchez Sosa S¹, De La Iglesia Iñigo S¹, Fiallo Suarez D¹, Lemes Castellano A¹, Molero Labarta MT¹, Gómez-Casares MT¹

¹H.U. De Gran Canaria Dr. Negrin

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) se caracterizan por la expansión clonal de una célula madre hematopoyética anormal. La progresión y el pronóstico de estas patologías así como el desarrollo de complicaciones asociadas, principalmente vasculares, es muy variable por razones que aún se desconocen. Estudios recientes han identificado en individuos sanos la presencia de mutaciones en genes asociados a patología mieloide, revelando la existencia de una hematopoyesis clonal (CHIP). Se ha visto que esta condición se asocia a mayor edad y a un incremento en el riesgo de desarrollar tanto enfermedades hematológicas como eventos vasculares.

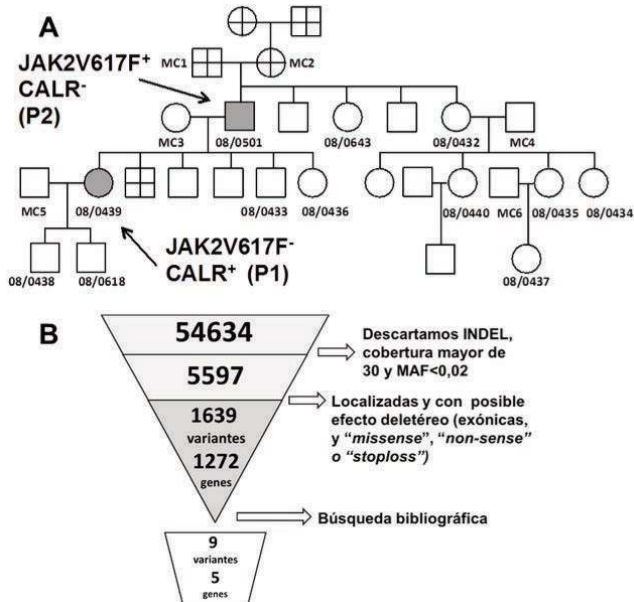


Figura 1. (A) Árbol genealógico familiar. Familia índice. Esta familia cuenta con un caso (P2) JAK2+; CALR- y otro (P1) JAK2-; CALR+. En ambos casos familiares se confirmó la presencia de la variante rs6339 en *NTRK1*. (B) Filtros utilizados en la selección de las variantes genéticas a validar desde el estudio WES: 1) que no fueran una variación tipo INDEL; que presentaran una frecuencia del alelo menor (MAF) ≤ 0,02 y con una cobertura de secuenciación mayor de 30; 2) que se localizaran en regiones exónicas y presentaran un potencial efecto deletéreo; y 3) que fueran variantes de genes donde previamente se han encontrado mutaciones somáticas recurrentes en casos esporádicos de NMP.

Objetivos: Analizar en nuestra serie de NMPs mediante next-generation-sequencing (NGS) 30 genes implicados en patología mieloide y determinar si existe asociación con el desarrollo de eventos trombóticos.

Métodos: Se estudiaron 68 NMP (16 PV, 25 TE, 16 MFP y 11 MF2°) diagnosticados entre 1994-2018 en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín mediante el uso del panel Myeloid Tumor Solution™ (SophiaGenetics) en un secuenciador Miniseq (Illumina) con el software SOPHiA DDM (4.8.1.3). Para el análisis estadístico se empleó SPSS (versión 15.0).

Resultados: La secuenciación masiva permitió la identificación de 5 mutaciones nuevas en genes driver que no habían sido detectadas por técnicas rutinarias: una en *CALR* (VAF= 12.6%) y dos en *MPL* (VAF= 3.8 y 1.84%) en tres TE triple negativas; otra en *JAK2* (VAF=1.2%) en una TE *CALR*+y una en *CALR* (VAF=26.6%) en una MF2° *JAK2*+. El 50% de las NMP presentó alguna mutación al margen de los genes driver y un 19% presentó más de una mutación. La incidencia de casos mutados por patología en orden decreciente fue: 75% en PV, 72.73% en MFS, 62.5% en MFP, 16% en TE. Respecto al VAF promedio de dichas mutaciones, el más elevado fue el de las MF2° (43.89%) seguido de MFP (34.52%) y PV (28%). Un 31.3% de las MFP y un 18,2% de las MFS presentaron mutaciones en genes del splicing frente a un 6.3% de las PV y ninguna TE. La presencia de mutaciones en los principales genes asociados a CHIP (*DNMT3A*, *ASXL1* y *TET2*, genes DAT) fue del 62.5% en PV, 56.3% en MFP, 45.5% en MFS y 12% en TE. En la serie completa se observó una asociación positiva entre mutaciones DAT y edad ($p=0.001$, HR= 1.066, 95% IC= 1.026-1.107), así como un incremento significativo del VAF con la edad ($p=0.018$, coeficiente B= 0.243 r-cuadrado= 0.056). En el total de NMPs la presencia mutaciones DAT no se relacionó con el desarrollo de eventos trombóticos. Sin embargo, separando por patologías, en las PV (16 primarias+ 7 MF2° a PV) se observó una estrecha relación entre eventos vasculares y mutaciones DAT (Chi-cuadrado, $p=0.007$).

Conclusiones: Gracias a la NGS hemos caracterizado mutaciones driver en baja carga en pacientes clasificados como triple-negativos e identificado dos casos doble-positivos. Hemos observado que existen diferencias en el espectro/carga mutacional entre patologías. Al igual que en el CHIP, la presencia de mutaciones DAT se relacionó positivamente con la edad. Cabe destacar la asociación encontrada en PV entre mutaciones DAT y el desarrollo de eventos vasculares que, de confirmarse en una muestra más amplia, podría ayudar a predecir el riesgo trombótico en estos pacientes.

rebral fue la más frecuente en el grupo de trombosis arterial (41%). La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la aparición de la primera trombosis fue de 28 meses (rango: 5,8-80). La mediana de carga mutacional de *JAK2V617F* era de 54% (rango: 5-99). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la probabilidad de trombosis y la carga mutacional de *JAK2V617F*. Sesenta y uno pacientes (48%) presentaban 104 mutaciones somáticas en genes *non-driver*, siendo los más frecuentes *TET2* (36%), *ASXL1* (13,2%) y *DNMT3A* (12,5%). La media de mutaciones adicionales por paciente era de 0,8 mutaciones/paciente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de presentar trombosis durante el seguimiento y la presencia o ausencia de mutaciones en genes *non-driver* ($p=0,89$) (Figura 1a). No obstante, evaluando el impacto de cada mutación individualmente, se observó un probabilidad significativamente superior de desarrollar trombosis durante el seguimiento en los pacientes con mutaciones en *ASXL1* respecto los no mutados (35% vs 8%, $p=0,002$) (Figura 1b). No se observaron diferencias significativas de acuerdo con el estado mutacional de *TET2* o *DNMT3A*.

Conclusiones: En nuestra serie, no hemos observado asociación entre la carga mutacional de *JAK2V617F* o la presencia de mutaciones en genes *non-driver* con la probabilidad de desarrollar trombosis. No obstante, el subgrupo de pacientes con mutación de *ASXL1* presentan menor supervivencia libre de trombosis. Se requieren estudios adicionales para confirmar el impacto de las mutaciones de *ASXL1* en estos pacientes.

Agradecimientos: PI16/0153, 2017SGR205, PT17/0015/0011. Beca Gilead 2016 y Xarxa de Banc de Tumors de Catalunya

CO-075

PERFIL MOLECULAR Y RIESGO DE TROMBOSIS EN UNA SERIE DE PACIENTES CON POLICITEMIA VERA CON MUTACIÓN JAK2V617F

Angona A¹, Corbizi G², Fernández-Rodríguez C¹, Gibert J³, Fernández L³, Camacho L¹, García Gisbert N³, García Pallarols F³, Longarón R¹, Salar A¹, Besses C¹, García Belloso B¹

¹Hospital del Mar; ²Universidad de Siena; ³IMIM

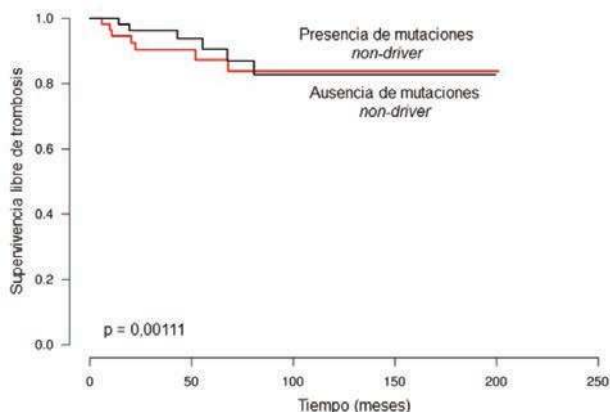
Introducción: La historia de trombosis, la edad, la leucocitosis, el estado mutacional de *JAK2V617F* y los factores de riesgo cardiovascular son factores que podrían desempeñar un papel en la aparición de la trombosis en los pacientes con policitemia vera (PV). Sin embargo, existe poca información respecto al impacto de las mutaciones en genes *non-driver* en el desarrollo de trombosis durante el seguimiento.

Objetivos: Evaluar el papel del perfil molecular en el momento del diagnóstico de PV en la probabilidad de presentar trombosis durante el seguimiento.

Métodos: Se incluyeron 127 pacientes con PV *JAK2V617F* positivos. La carga mutacional de *JAK2V617F* se cuantificó mediante PCR alelo-específica cuantitativa en granulocitos en el momento del diagnóstico. La presencia de mutaciones somáticas en genes *non-driver* en el diagnóstico se realizó en ADN extraído de granulocitos mediante NGS usando el panel comercial de 25 genes Human Myeloid Neoplasm Panel (Qiagen). La probabilidad de supervivencia libre de trombosis se calculó utilizando el test de Kaplan-Meier seguido del test de log-rank

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 50 meses (rango 1-200), se registraron 20 trombosis posteriores al diagnóstico en 14 pacientes (11%), correspondiendo 17 a trombosis arterial (85% del total de episodios trombóticos) y 3 a trombosis venosas. Cinco pacientes presentaron más de un episodio trombótico. La patología vascular ce-

a) Supervivencia libre de trombosis de acuerdo con las mutaciones non-driver



b) Supervivencia libre de trombosis de acuerdo con el estado mutacional de ASXL1

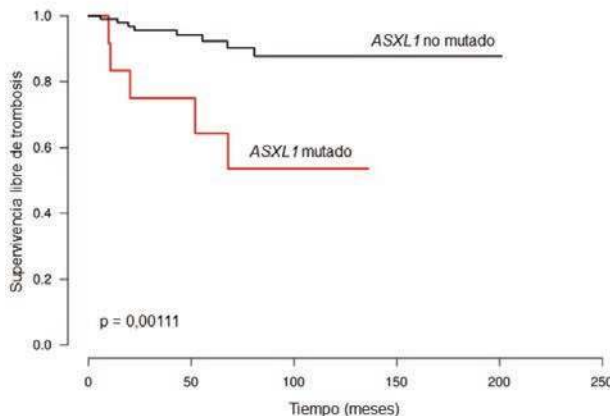


Figura 1.

CO-076

INSUFICIENCIA RENAL Y MIELOFIBROSIS: GLOMERULOPATÍA ASOCIADA A SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS. REVISIÓN DE UNA SERIE DE CASOS.

González Santillana CI¹, Ojeda E¹, Alonso R¹, Álamo JR¹, Garrido S¹, Benítez A¹, Núñez L¹, Mateos JM¹, Bocanegra A¹, Liébana M¹, Alarcón A¹, Naya D¹, Romera I¹, Cabrera Marín R¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: La afectación renal al diagnóstico se ha descrito hasta en un 29% de los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPc), principalmente en la mielofibrosis (MF), habiéndose objetivado recientemente una glomerulopatía específica relacionada con estos procesos, distinta de la afectación secundaria a la hematopoyesis extramedular. Cursa con proteinuria e insuficiencia renal crónica. En la biopsia renal se objetiva hiper celularidad y esclerosis mesangial e infiltración intracapilar por celularidad hematopoyética, en ausencia de depósitos inmunes por microscopía electrónica. Dados los pocos casos reportados, el tratamiento no está bien descrito en la literatura, siendo muy variable la respuesta a los distintos regímenes, principalmente a base de esteroides e inmunosupresores, evolucionando en la mayoría de casos a una insuficiencia renal en etapa terminal. En las escasas series, el tratamiento con inhibidores de JAK como el ruxolitinib, no ha demostrado una clara eficacia en la resolución de la afectación renal.

Métodos: Se describe una serie de casos de 4 pacientes diagnosticados de MF con afectación renal secundaria a glomerulopatía relacionada con SMPc.

Resultados: Entre los años 2009-2019, en nuestro centro han sido diagnosticados de MF un total de 60 pacientes. De estos, 16 (27%) presentaban algún tipo de insuficiencia renal y solo 4 (7%) fueron diagnosticados de insuficiencia renal crónica asociada a su neoplasia mieloproliferativa. La edad media al diagnóstico de MF fue de 67 años. En todos los casos, la aparición de la afectación renal se dio en un corto periodo de tiempo tras el diagnóstico inicial. 3 de los pacientes presentaban proteinuria, y como consecuencia de ello, en 2 se realizó biopsia renal, con hallazgos de infiltrado inflamatorio y aumento de la matriz mesangial. El tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores no resultó eficaz. 3 de los pacientes diagnosticados iniciaron tratamiento con Ruxolitinib para su MF, sin objetivarse mejoría de la afectación renal durante su evolución.

Conclusiones: La afectación renal en los SMPc es poco frecuente, habiéndose objetivado una glomerulopatía específica relacionada con estos procesos, principalmente en la MF. Su diagnóstico requiere una biopsia renal, el pronóstico es insidioso y no existe un tratamiento específico, con respuesta muy variable con los inhibidores de JAK según las escasas series. Dados los hallazgos, se recomienda el estudio de la función renal y proteinuria en los pacientes afectados de SMPc.

CO-077

APORTACIÓN DE LA BIOPSIA DE MEDULA OSEA EN EL DIAGNOSTICO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP)

Moreno Carrasco G¹, Rodríguez González M¹, García Muñoz I¹, Prieto Cuadra JD¹, García Delgado R¹

¹Hospital Universitario Virgen De La Victoria

Introducción: En las neoplasias mieloproliferativas (NMPS) persiste la controversia respecto a la utilidad y reproducibilidad de las características de la médula ósea. Su utilidad respecto a la clasificación de la WHO está principalmente enfocada en la discriminación entre la trombocitemia esencial (TE), la mielofibrosis primaria prefibrótica (preMFP) y policitemia vera (PV) en fase precoz. La morfología ha sido generalmente considerada como inespecífica para el diagnóstico de PV. Los estudios recientes han revelado casos de PV que estaban sin diagnosticar, y eran morfológica y biológicamente consistentes. A pesar de todos los esfuerzos de los investigadores para aclarar la patogenia molecular de las neoplasias mieloproliferativas hasta ahora, ninguna de las mutaciones identificadas ha probado ser específica y, por tanto, no podrá ser usada para la clasificación molecular de las NMPs. Según la WHO, la determinación del estatus mutacional sin el examen morfológico ni los datos clínicos, no es suficiente para discriminar los diferentes subtipos. Las discrepancias respecto a la clasificación de la WHO están principalmente dirigidas hacia la subjetividad y falta de reproducibilidad interobservacional con respecto a los criterios morfológicos; especialmente,

su validez para distinguir TE de preMFP y PV en fase precoz. La evaluación crítica de estos estudios reveló, entre otros, una estandarización deficiente de las características distintivas en la biopsia de médula ósea (BMO) que excluyen el reconocimiento del patrón morfológico correcto, la incapacidad de una clasificación precisa de las muestras demasiado pequeñas o el grado de fibrosis.

Objetivos: Evaluar el impacto clínico y pronóstico de la BMO en el diagnóstico de los pacientes con NMPS en nuestro centro.

Material Y Métodos: Revisamos todos los diagnósticos de NMPS en nuestro centro desde 2016 para analizar aquellos casos en los que la BMO ha aportado cambios pronósticos, diagnósticos o terapéuticos respecto a la presunción diagnóstica inicial.

Se incluyeron 60 pacientes. Los datos analíticos, clínicos y moleculares de los casos que no concuerdan, en cuanto a presunción y diagnóstico final, se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Diagnósticos de BMO no concluyentes con presunción diagnóstica. Características clínicas, analíticas y moleculares.

Presunción diagnóstica	Diagnóstico final	Nº caso estudio	Sexo	Hb (g/dL)	Ht (%)	Pt (x10 ⁹ /L)	Leucocitos (x10 ⁹ /L)	EPO	Esplenomegalia	Estatus mutacional	Cariotipo	
TE	No concluyente	1	M	12,90	558	9,62	11,15	normal	No	Negativo		
		3	H	15,20	929	17,06	13,20	baja	No	JAK2	normal	
		4	M	15,00	851	12,00	11,00	baja	Si	JAK2		
	PV	5	M	14,50	632	11,96	11,96	baja	No	JAK2		
		6	M	13,50	597	13,20	13,20	normal	Si	JAK2	normal	
		7	M	12,70	1119	10,27	10,27	normal	Si	JAK2		
	MF prefibrótica	8	H	13,70	691	10,70	10,70	normal	No	No	JAK2	alterado
		9	M	15,00	703	10,60	10,60	alta	No	Negativo	normal	
		10	M	14,10	613	10,20	10,20	baja	No	JAK2		
		11	H	12,60	413	4,60	4,60	normal	No	JAK2		
		12	H	15,70	648	12,48	12,48	normal	No	JAK2	alterado	
	MF post-TE	13	H	13,50	762	11,60	11,60	normal	No	CALL		
14		H	8,90	474	6,17	6,17	normal	Si	JAK2	alterado		
PV	TE	15	M	13,00	607	6,26	6,26	baja	No	JAK2		
	Policitemia 2ª	16	H	17,60	207	5,50	5,50	normal	No	Negativo	normal	
		17	H	12,50	362	6,56	6,56	normal	No	Negativo	normal	
	Descartado SMPc	18	H	16,70	117	4,00	4,00	normal	No	Negativo	alterado	
		19	H	17,30	167	6,41	6,41	normal	No	Negativo	normal	
		20	H	16,70	161	3,62	3,62	normal	No	Negativo	normal	
	LMC	no concluyente	21	M	10,70	96	41,78	41,78	normal	No	BCRABL	alterado
no concluyente		22	H	15,60	294	20,14	20,14	normal	No	Negativo	normal	
MF 1ª	MF 1ª	23	M	10,30	71	10,30	10,30	normal	Si	Negativo		
	Otros	24	H	16,10	171	5,34	5,34	normal	No	Negativo	normal	
MF post-PV	PV	25	M	11,30	654	18,00	18,00	normal	No	JAK2	normal	
	LMC	26	H	10,10	124	22,50	22,50	normal	No	JAK2	alterado	
Otros (LA)												

Tabla 2. Presunción diagnóstica, coincidente y no coincidente con el diagnóstico final por BMO.

Presunción diagnóstica	No concluyente	Diagnóstico final								Total	
		TE	PV	Policitemia 2ª	LMC	MF 1ª	MF prefibrótica	MF post-TE	Descartado SMPc		Otros
TE	2 (6.1%)	19 (57.6%)	5 (15.2%)	0	0	0	6 (18.2%)	1 (3%)	0	0	33
PV	0	1 (10%)	4 (40%)	3 (30%)	0	0	0	0	1 (10%)	1 (10%)	10
LMC	1 (25%)	0	0	0	3 (75%)	0	0	0	0	0	4
MF 1ª	1 (11.1%)	0	0	0	0	6 (56.7%)	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	9
MF post-PV	0	0	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	1
MF post-TE	0	0	0	0	0	1 (100%)	0	0	0	0	1
Otros (LA)	0	0	0	0	1 (100%)	0	0	0	0	0	1
	4	20	10	3	4	7	6	2	1	2	59

Tabla 3. Características de los diagnósticos de PV por BMO no concordantes con la presunción diagnóstica.

EPO	Estatus mutacional	Cariotipo	Celularidad en biopsia	Distribución en BMO	Megacariocitos en BMO	Morfología en BMO	Fibrosis en BMO
1	baja	JAK2	normal	normocelular	irregular, cluster	aumentados	alterada
2	baja	JAK2		hipercelular	normal	aumentados	alterada
3	baja	JAK2		hipercelular	irregular, cluster	aumentados	normal
4		JAK2	normal	hipercelular	irregular, cluster	aumentados	normal
5		JAK2		hipercelular	normal	aumentados	alterada
6		JAK2	normal	hipercelular	normal	aumentados	alterada

Resultados: (Tabla 2). Los pacientes con presunción diagnóstica de PV fueron consistentes tras la revisión de la biopsia en un 40%; en el caso de la Leucemia Mielode Crónica (LMC) fueron consecuentes en un alto

porcentaje (75%). Es de especial importancia la BMO en el diagnóstico final en TE y MFP, en los que se ha observado un 42.4% y un 36.4% de discrepancia respectivamente, respecto a la presunción diagnóstica. En aquellos casos en los que la BMO fue de PV sin ser ésta la sospecha inicial, apreciamos mutación del JAK2 en todos ellos, ausencia de alteración en el cariotipo o, en cuanto a los aspectos anatomopatológicos, tendencia a la hiperplasia y al aumento de los megacariocitos, entre otros aspectos que se pueden apreciar en la tabla 3.

Conclusiones: A pesar de los importantes avances moleculares en el diagnóstico de las NMP, actualmente la BMO aún sigue siendo clave para distinguir determinadas entidades. El resultado de nuestro estudio indica que la distinción entre TE y preMFP no es trivial concerniente a las tasas de supervivencia, transformación leucémica y progresión a mielofibrosis manifiesta.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS II

CO-078

EL TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB INDUCE CAMBIOS EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA EN LOS LINFOCITOS T, PERO NO EN LAS CÉLULAS CD34 DE LOS ENFERMOS CON MIELOFIBROSIS. RESULTADOS: BIOLÓGICOS DEL ESTUDIO EXPRESA

Hernández Sánchez JM¹, Santos Mínguez S¹, Walter W², Martín Izquierdo M¹, Rodríguez Iglesias I¹, González Briones S¹, Miguel García C¹, Benito Sánchez R¹, Rodríguez-Vicente AE¹, Ayala R³, Ferrer Marín F⁴, Martínez J⁵, Hernández Boluda JC⁵, Hernández Rivas JM¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Salamanca. IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.; ²MLL Munich Leukemia Laboratory, Munich, Germany; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.; ⁴Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, CIBERER, IMIB Murcia, España.; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción: Ruxolitinib es el primer inhibidor selectivo de JAK 1 y 2 aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis (MF) de riesgo intermedio-alto y sus efectos más destacados son la reducción de la esplenomegalia y de los síntomas sistémicos. Algunos estudios han demostrado una reducción de las citoquinas proinflamatorias en los enfermos tratados con ruxolitinib. Sin embargo, las modificaciones transcripcionales producidas con este fármaco han sido poco analizadas.

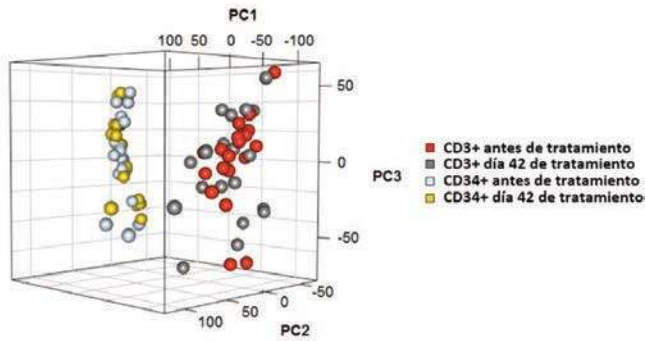
Objetivos: Estudiar los cambios en el perfil de expresión génica (PEG) en poblaciones celulares (CD34+ y CD3+) de los pacientes con MF durante el tratamiento con ruxolitinib.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron de manera prospectiva 20 pacientes diagnosticados de MF, en 4 centros españoles, antes y a las 6 semanas de tratamiento con ruxolitinib. Trece enfermos (65%) estaban diagnosticados de MF primaria, cinco (25%) de MF secundaria a trombocitemia esencial y dos (10%) de MF secundaria a policitemia vera. La mediana de edad fue de 66 años (46-83), y la mayoría eran hombres (70%). En todos los enfermos se separaron las poblaciones CD3+ y CD34+ de la sangre periférica, de las que se extrajeron ADN y ARN. El análisis del PEG se llevó a cabo mediante RNA-seq, con el kit SMART-Seq v4 Ultra Low Input RNA (Clontech), y las librerías fueron secuenciadas en la plataforma NovaSeq6000 (Illumina). En el análisis estadístico se utilizaron el análisis de componentes principales (PCA) y el análisis del enriquecimiento de secuencias génicas (GSEA).

Resultados: Se secuenciaron un total de 80 muestras procedentes de 20 pacientes. El PCA demostró cómo la expresión génica de las células CD34+ era claramente distinta a la de los linfocitos T CD3+ (Figura 1). El análisis detallado de los genes que se modifican durante el tratamiento con ruxolitinib puso de manifiesto una marcada reducción en la expresión de los genes que participan en las vías implicadas en la respuesta inflamatoria/inmune tal como la respuesta a interferón gamma y alfa (FDR ajustado <0,0001) así como las vías de señalización IL6 JAK/STAT3 e IL2 STAT5 (FDR ajustado <0,0001). Estos hallazgos se asociaban, además, con una sobreexpresión de los genes encargados del control del ciclo celular: *POLE2*, *TUBAL3*, *UBE2C*, *ORC1*, *CDC25A*, *CLSPN*, *CENPU*, *BIRC5*, *NCAPG* y *BRCA1* (Figura 2). Todos estos datos pueden explicar algunas de las características clínicas frecuentemente observadas tras el tratamiento con ruxolitinib (mejora de la sintomatología general y reducción del tamaño del bazo). Cabe destacar que el análisis de las modificaciones inducidas por ruxolitinib en la población CD34+ sólo reflejaba una reducción en los genes de la vía de señalización de interferón alfa/gamma (FDR = 4.88E-15). Por último, el análisis de los cambios en el PEG, en el subgrupo de pacientes con la mutación V617F en JAK2 (n=12), reveló una infraexpresión que afectaba sólo a los genes *IFI44L*, *STAT1*, *MX1*, *IFIT3* y *IFI27*, involucrados en la ruta de señalización JAK/STAT, corroborando la especificidad del tratamiento sobre esta vía.

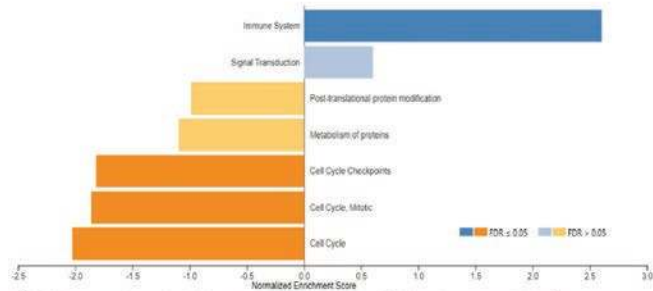
Conclusión: El tratamiento con ruxolitinib modifica el perfil de expresión en los pacientes con MF. Los cambios son más acusados en linfocitos T que en células CD34+ y producen una inhibición del sistema inmune y un mayor control del ciclo celular. Estos resultados proporcionarían la base biológica de algunas de las modificaciones observadas en la práctica clínica.

Financiación: FEHH (JMHS y AERV), GRS1172/A/15, Novartis



Análisis no supervisado, PCA del transcriptoma completo de cada muestra. Un total de 80 muestras. Se observan 2 grandes clusters, agrupándose según el subtipo celular, CD34+ y CD3+ (40 muestras en cada uno). Sin embargo, no se observa ninguna agrupación relacionada con el tratamiento durante 6 semanas con ruxolitinib.

Figura 1.



Análisis GSEA, aumento de genes implicados en el control del ciclo celular después del tratamiento con ruxolitinib, así como una infraexpresión del sistema inmune en la fracción CD3+.

Figura 2.

CO-079

RUXOLITINIB EN POLICITEMIA VERA: INDICACIONES Y EFICACIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Garrote M¹, Angona A², Magro E³, Pérez Encinas M⁴, Mata MI⁵, Ferrer Marín F⁶, García Gutiérrez V⁷, Sagües M⁸, Murillo I⁹, Hernández Boluda JC¹⁰, Álvarez Larrán A¹

¹Hospital Clínic, Barcelona; ²Hospital del Mar, Barcelona; ³Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares; ⁴Hospital Clínico, Santiago de Compostela; ⁵Hospital de la Costa del Sol, Marbella; ⁶Hospital Morales Meseguer, Murcia; ⁷Hospital Ramón y Cajal, Madrid; ⁸Hospital Josep Trueta - ICO, Girona; ⁹Hospital San Jorge, Huesca; ¹⁰Hospital Clínic, Valencia

Introducción: Ruxolitinib constituye una nueva modalidad terapéutica para pacientes con policitemia vera (PV) que presentan resistencia/intolerancia a hidroxiurea (Hu). La evidencia clínica disponible al respecto proviene de ensayos clínicos que han incluido un limitado número de pacientes. No existen estudios que hayan evaluado dicho tratamiento en la práctica clínica rutinaria.

Pacientes y Métodos: De un total de 1969 pacientes incluidos en el Registro Español de PV, se identificaron 1528 pacientes que habían recibido tratamiento con Hu, de los cuales 374 (25%) desarrollaron resistencia/intolerancia a la misma. 68 (18%) pacientes (33 hombres, 35 mujeres) resistentes/intolerantes a Hu recibieron tratamiento con ruxolitinib. Se realizó un estudio descriptivo de las características clínicas en el momento de la resistencia/intolerancia a Hu, al inicio del tratamiento con ruxolitinib y a los 6 y 12 meses de haberlo iniciado. Asimismo, se evaluó si el tratamiento con ruxolitinib tenía algún impacto en la supervivencia de los pacientes.

Resultados: La mediana de edad al inicio del ruxolitinib era de 71 años (rango 25-84). Los pacientes cumplieron uno o más criterios de resistencia/intolerancia a Hu, que incluyeron: necesidad de flebotomías a la dosis máxima tolerada (DMT) de Hu (n=6), mieloproliferación incontrolada a la DMT (n=5), esplenomegalia masiva a la DMT (n=5), citopenias (n=2), úlcera maleolar (n=20), manifestaciones mucocutáneas

(n=16), fiebre (n=1), prurito (n=2), tumores cutáneos (n=1) u otras toxicidades (n=20). La mediana de tiempo transcurrido entre el desarrollo de resistencia/intolerancia a la Hu y el inicio de ruxolitinib fue de 335 días y la mediana de seguimiento tras el inicio del mismo fue de 428 días. En la tabla se muestran las principales características clínicas antes y a los 6 y 12 meses de haber iniciado ruxolitinib. Se registraron 64 fallecimientos entre los 324 pacientes con resistencia/intolerancia de los que se disponía información de seguimiento, siendo la mediana de supervivencia desde el desarrollo de la resistencia/intolerancia de 11 años. En el análisis multivariado, el tratamiento con ruxolitinib no tuvo impacto en la supervivencia (HR: 0,7, IC 95%: 0,2-2,3, p=0,5) tras corregir por otros factores como la edad (HR: 1,13, IC 95%: 1,08-1,17, p<0,0001) y el desarrollo de citopenias bajo Hu (HR: 3,32, IC 95%: 1,8-6,13, p<0,0001).

Conclusiones: Ruxolitinib es un fármaco eficaz para el control de los síntomas, la esplenomegalia y el hematocrito en pacientes con resistencia/intolerancia a Hu procedentes de la práctica clínica habitual, si bien su efecto sobre la trombocitosis y la leucocitosis es limitado.

Tabla 1. Características de los pacientes con policitemia vera al inicio, 6 y 12 meses de tratamiento con ruxolitinib.

	Basal	6 meses	12 meses
Prurito	57%	31%	6%
Síndrome microvascular	36%	8%	0%
Síndrome constitucional	15%	15%	12%
Esplenomegalia palpable	35%	16%	6%
Hematocrito > 45%	53%	42%	29%
Leucocitos > 10x10 ⁹ /L	51%	46%	47%
Plaquetas > 400x10 ⁹ /L	58%	58%	53%
Leucocitosis y trombocitosis	37%	31%	23%
Respuesta hematológica completa	18%	21%	18%

CO-080

COMPLICACIONES TROMBÓTICAS Y HEMORRÁGICAS EN EL POST-OPERATORIO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS FILADELFIA NEGATIVAS

Fox L¹, Senin A², Gasior M³, Carreño G⁴, Sagues M⁵, Serna A¹, Ayala R⁴, Santamaria A¹, Alvarez Larrán A⁶, Bosch F¹

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron; ²Hospital del Mar; ³Hospital Universitario La Paz; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁵ICO Girona; ⁶Hospital Clínic Barcelona

Es conocido el mayor riesgo trombótico y hemorrágico de pacientes con diagnóstico de síndromes mieloproliferativos crónicos filadelfia negativos (NMP), en especial ante situaciones como los procedimientos quirúrgicos que aumentan más el riesgo de dichas complicaciones. En estudios retrospectivos se estima que el riesgo de eventos trombóticos durante el post-operatorio es del 10% y de eventos hemorrágicos de 7.8%. En nuestro medio no hay datos sobre el riesgo de estas complicaciones ni de cuales son las estrategias de prevención y tratamiento que se utilizan en realidad.

Objetivos: Comparación de las características clínicas entre los pacientes con NMP que presentaron complicaciones en el post-operatorio (casos) y los que no las presentaron (controles)

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que analiza pacientes con NMP sometidos a una cirugía. Para ello se recogieron datos a través del grupo GEMFIN (Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas).

Resultados: Se incluyeron 35 pacientes diagnosticados de NMP sometidos a un procedimiento quirúrgico. Las principales características se muestran en la tabla 1. Once pacientes presentaron complicaciones, mientras que en los 24 restantes no se detectó ningún evento. Las complicaciones presentadas por los casos fueron 9 trombosis (6 trombosis venosas profundas/tromboembolismo pulmonar, 3 trombosis arteriales) y 2 hemorragias mayores. Las complicaciones se presentaron con una mediana de 10 días posteriores a la cirugía (1-54 días). No se observaron diferencias significativas entre grupos de casos y controles en relación a la edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, tipo de NMP ni antecedente de trombosis pre-cirugía. Entre los pacientes que presentaron complicaciones, el 64% recibieron citorreducción previo a la cirugía y el 63.6% del total se encontraba en respuesta completa (36,4% sin criterios de respuesta) en el momento de la cirugía. Entre los controles, el

79% recibió citorreducción pre-cirugía (29% en respuesta completa, 50% parcial y 21% sin criterios de respuesta). A pesar que el grupo de pacientes con complicaciones presentaba valores de hematocrito y leucocitos más altos que los controles, esto no fue significativo. Todos los pacientes, salvo 1 caso, que recibían antiagregación la suspendieron con una mediana de 6 días previos a la cirugía y la reiniciaron con una mediana de 3 días posteriores a la cirugía. El único paciente entre los casos que no suspendió la antiagregación presentó una complicación hemorrágica mayor que obligó al reingreso del enfermo. El 63.6% de los casos y 50% de los controles realizaron profilaxis post-quirúrgica con HBPM con una mediana de duración de la misma de 36 y 31 días en casos y controles, respectivamente. La cohorte de casos cumplió una hospitalización más prolongada que los controles (36 vs 12.8 días, respectivamente).

Conclusiones: Con el análisis de esta serie no se logran identificar factores que puedan aumentar el riesgo de complicaciones post-operatorias. Las guías actuales aconsejan, en base a opiniones de expertos, realizar una pauta convencional de profilaxis con HBPM según el riesgo trombotico del procedimiento y que en el momento de la cirugía los pacientes presenten una respuesta hematológica completa. Se evidencia un alto cumplimiento de estas recomendaciones en relación a la respuesta hematológica pre-quirúrgica y la suspensión de antiagregación, además más del 50% de los pacientes recibieron profilaxis post-cirugía con HBPM, con un reinicio tardío de la antiagregación en relación con las 24hs recomendadas.

Tabla 1. Reumen de resultados.

Variable	Casos % (n)	Controles % (n)	P
	9 trombosis, 2 hemorragias	24	
Edad (mediana)	69 años (42-88)	77 años (38 a 89)	0,33
Mujeres	45,4 (5)	50 (12)	0,8
Factores de riesgo CV			
- HTA	63,6 (7)	58,3 (14)	0,87
- Fumador	9,1 (1)	8,3 (2)	0,88
- Dislipemia	45,4 (5)	29,2 (7)	0,63
- Diabetes	27,2(3)	16,6 (4)	0,43
- Cardiopatía isquémica	0	21 (5)	0,26
Diagnóstico			0,65
- Policitemia Vera	54,4 (6)	45,8 (11)	
- Trombocitemia esencial	27,3 (3)	45,8 (11)	
- Mielofibrosis	18,2 (2)	8,4 (2)	
Trombosis pre-cirugía	18,2 (2)	8,3 (2)	0,5
Tipo de cirugía (mayor)	45,4 (5)	66,7 (16)	0,49
Tiempo desde diagnóstico hasta cirugía (mediana, meses)	43 (9-189)	47 (4-197)	0,3
Tratamiento pre-cirugía			
- Antiagregación	54,5 (6)	79,2 (19)	0,22
- Anticoagulación	9,1 (1)	20,8 (5)	0,2
- Citorreduccion	63,6 (7)	79,1 (19)	0,55
- Flebotomias	27,3 (3)	8,3 (2)	0,2
Respuesta hematológica pre-cirugía			0,15
- Respuesta completa	63,6 (7)	29,2 (7)	
- Respuesta parcial	0	50 (12)	
- No respuesta	36,4 (4)	20,8 (5)	
Análítica pre quirúrgica			
-Hematocrito (%)	40,45 (32,2- 48,65)	34,9 (22,6-47,2)	0,18
-Leucocitos (x10E9/L)	8,8 (1- 16,6)	7,8 (3,1- 10,9)	0,53
-Plaquetas (x10E9/L)	343 +/-171	343 +/- 179	0,99
Tiempo de suspensión de antiagregación (días)	6 (3-11)	5,5 (1-8)	0,5
Tiempo desde cirugía al reinicio de antiagregación	3 (3-9)	3,5 (1-15)	0,8
Profilaxis post-quirúrgica	63,6 (7)	50 (12)	0,45
Tiempo de profilaxis post quirúrgica (mediana)	36 (14-63)	31 (1-62)	0,6
Tiempo de hospitalización	36 (25-48,8)	12,8 (10,1-14,9)	0,13

CO-081

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA RECAÍDA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN REMISIÓN DEL TRATAMIENTO

Vigón L¹, Checa L¹, Luna de Abia A², Steegmann JL³, Coiras M¹, García-Gutiérrez V²

¹Unidad de Inmunopatología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

Introducción: Aproximadamente un 50% de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) que alcanzan y mantienen una respuesta molecular profunda (RMP) tras el tratamiento con inhibidores de tirosina

cinasa (ITC) pueden discontinuar el tratamiento de forma indefinida. Sin embargo, desconocemos los mecanismos por los que la discontinuación puede llevarse a cabo. Como consecuencia, se ha postulado que los ITCs pueden inducir una mejora de la respuesta inmune anti-leucémica que condicione una discontinuación indefinida, por lo que su caracterización podría ayudar a determinar qué pacientes tienen más probabilidades de realizar con éxito la discontinuación del tratamiento.

Objetivos: Identificar fenotipos de respuesta inmune relacionada con el tratamiento activo con ITCs o post-remisión para definir parámetros predictivos que ayuden a evaluar el éxito de la discontinuación.

Materiales y Métodos: Se han analizado mediante citometría de flujo células mononucleares de sangre periférica de distintos grupos de pacientes con LMC utilizando anticuerpos frente a marcadores de células citotóxicas (Natural Killer, CD8) y células presentadoras de antígeno (monocitos, células dendríticas). Hemos reclutado 17 pacientes con LMC tratados con ITCs (imatinib, nilotinib o dasatinib) durante al menos 6 meses que previamente habían alcanzado y mantenido RMP, así como 14 pacientes que habían discontinuado tratamiento al menos hacía 4 meses (Off ITC) y 4 pacientes que habían reintroducido el ITC tras fallo en la discontinuación (fallo). Además, hemos analizado muestras de 20 controles sanos.

Resultados: 1) Se observó un aumento de células NK maduras activadas CD3⁺CD56⁺CD16⁺ en pacientes tratados con dasatinib (41,6±6,9%; p<0,05), nilotinib (35,1±10,6%) e imatinib (25,3±4%) respecto a pacientes Off ITC (23,4±5,4%), pacientes con fallo (15,2±5,6) y donantes sanos (18,3±4,9%). Además, la población de células NK CD3⁺CD56⁺CD16⁺ aumentó en pacientes Off ITC (21,9±4,4%) respecto a controles sanos (14,9±2,1%) y disminuyó en pacientes con fallo (6,0±1,1%). También aumentó la media de la población de células NK de memoria CD56⁺CD57⁺ en pacientes tratados con nilotinib (69,7±12,6%) y en pacientes Off ITC (66,6±6,4%), respecto a donantes sanos (49,5±4,3%). 2) En pacientes Off ITC aumentaron los marcadores de células NK CD158f (17,6±4,4%, p<0,001) y NKG2D (52,4±14,2%), respecto a controles sanos (2,7±0,5% y 28,6±4,3%, respectivamente), mientras que en pacientes con fallo se redujeron (7,3±1,7% y 11,9±5,9%, respectivamente). 3) Aumentaron las poblaciones de células que expresan TCRgd, tanto CD8⁺ (dasatinib: 11,2±2,5%; imatinib 20,4±2,9%, p<0,05; nilotinib: 16,2±3,8%; Off ITCs: 28,4±5%, p<0,0001) como CD8⁻ (dasatinib: 8±2,1%; imatinib 10,3±2,5%; nilotinib: 11,1±3,8%; Off ITCs: 12,6±1,7%, p<0,05), respecto a los controles sanos (5,5±0,7% y 5,8±0,9%, respectivamente), mientras que se redujeron en pacientes con fallo (6,3±2,4% CD8⁺TCRgd⁺; 4,5±1,5% CD8⁻TCRgd⁺) La expresión de CD86 fue superior en todos los casos (dasatinib: 10,5±1,8%; imatinib 13,5±1,6%, p<0,01; nilotinib: 18,3±2,9%, p<0,001; Off ITCs: 13,7±2,2%, p<0,001; pacientes con fallo: 19,2±1%), respecto a controles sanos (5,3±0,5%). 4) También se observó un aumento del marcador de desgranulación de NKs CD107a en pacientes con fallo en poblaciones CD3⁺CD56⁺CD16⁺ y CD3⁺CD56⁺CD16⁻. 5) En base a estos datos, hemos identificado como posibles factores predictivos positivos de discontinuación los siguientes parámetros: CD3⁺CD56⁺CD16⁺>10%; CD56⁺NKG2D⁺>16%; CD8⁺TCRgd⁺>19%; CD8⁻TCRgd⁺>8%; y como factores de peor pronóstico CD3⁺CD56⁺CD16⁺CD107a⁺>20%; CD3⁺CD56⁺CD16⁻CD107a⁺>16%; CD86⁺>20%.

Conclusiones: La respuesta inmune en pacientes con LMC tiene una implicación relevante en la posibilidad de discontinuación del tratamiento. Hemos identificado factores predictores de discontinuación que necesitarán ser validados en estudios prospectivos con un número mayor de pacientes.

CO-082

FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Martínez Montesinos L¹, Poveda Ganga C¹, Chen-Liang T¹, Fernández-Caballero M¹, García Hernández C², Vicente V¹, Teruel-Montoya R¹, Ferrer-Marín F¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca. Murcia; ²Hospital General de Alicante

Introducción: Aunque la Trombocitemia Esencial (TE) no afecta sustancialmente la expectativa de vida, estudios más recientes muestran

una ligera reducción de la esperanza de vida (Hultcrantz, 2012). El modelo pronóstico de supervivencia conocido como "International Prognostic Score for ET (IPSET) diferencia tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) en base a la edad (>60 años), la leucocitosis (>11 x 10⁹/L) y el antecedente de trombosis previa (Passamonti, Blood 2012).

Objetivos: Analizar la utilidad de la escala pronóstica IPSET-supervivencia en una serie contemporánea de enfermos con TE de la vida real y evaluar otros factores de riesgo que permitan mejorar dicho modelo.

Población y Métodos: Se incluyeron 107 pacientes diagnosticados consecutivamente de TE desde el año 2000 en un centro único. Las historias clínicas de todos los enfermos se revisaron para confirmar que cumplieran criterios OMS 2008.

Tabla 1. Características de los pacientes con diagnóstico de TE (criterios OMS).

Variable (rango)	Casos valorables	Mediana/media (rango)
Mediana edad al diagnóstico*	107	64 años (20-80)
Mediana leucocitos x10 ⁹ /L #	107	9.4 (4.8-17.2)
Mediana hemoglobina x10 ⁹ /L #	107	14.2 (10.2-17.9)
Mediana plaquetas x10 ⁹ /L #	107	854 (500-2042)
Estado mutacional		
	107	N (%)
• JAK2V617F		70 (65.5)
• CALR		17(16)
• MPL		3 (2.8)
• Triple Negativo		16 (15)
LDH elevada	105	41(43)
Esplenomegalia palpable	101	5(5)
Fibrosis reticulínica > grado 0	107	21(19.4)
Antecedentes isquémicos	107	21(19.4)
Hombre	107	41(38.9)

*Expresado como mediana, # Expresado como media

Tabla 2.

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad	35.5	4.75-266.01	0.001	26.0	3.42-198.5	0.002
Leucocitosis >15 x10 ⁹ /L	5.16	1.71-15.3	0.003	5.22	1.43-19.0	0.012
Trombosis previa	2.5	1.15-5.43	0.020	1.39	0.57-3.36	0.459
Mutación JAK2V617F	3.42	1.29-9.07	0.013	3.70	1.30-10.50	0.014
Fibrosis reticulínica	2.48	1.03-5.77	0.034	1.022	0.39-2.65	0.964

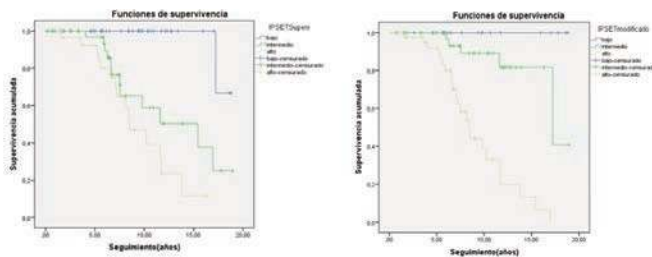


Figura 1. Análisis de Kaplan Meier para la estimación de la supervivencia global aplicando la escala IPSET-Supervivencia convencional (Izq., Figura 1A) e IPSET modificado (Dcha., Figura 1B).

Resultados: Las características clínico-biológicas de los pacientes se resumen en la Tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 7.1 años (rango: 0.9-18.9), 28 pacientes (26.1%) fallecieron. De las causas de éxito conocidas (n=23), las más frecuentes fueron la infecciosa y la cardiovascular (42.8%), seguida de la transformación hematológica (10.7%). La mediana de supervivencia fue de 15.4 años (IC 95% 10.1-20.6), y la mediana de edad al éxito fue de 79.4 años (IIQ 73-85 años). Aplicando el sistema pronóstico IPSET original observamos que mientras que la mediana de supervivencia en el grupo de riesgo bajo no se alcanzó, en los de riesgo intermedio y alto fue de 15.4 y 8.5 años respectivamente, siendo más evidente las diferencias entre estos dos últi-

mos grupos tras los primeros 10 años de seguimiento (Figura 1A, p<0.001). Además de las variables clásicas incluidas en el IPSET-Supervivencia, el análisis univariante identificó que la mutación JAK2V617F y la fibrosis reticulínica se asociaban a una mayor mortalidad. En el análisis multivariante, la edad =60 años, la leucocitosis =15x10⁹ y la mutación JAK2V617F mantuvieron la significación estadística (Tabla 2). Con estos resultados, se diseñó un nuevo modelo pronóstico asignando a la edad >60 años, 2 puntos; JAK2V617F mutado, 1 punto y leucocitosis =15x10⁹, 1 punto, conformando tres grupos de riesgo; bajo: 0 puntos; intermedio: 1-2 puntos y alto: 3-4 puntos. En comparación con la escala convencional, dicho modelo discrimina mejor los 3 grupos de riesgo (Figura 1B, p<0.001).

Conclusión: Validamos, en una serie de casos de TE de la vida real, el modelo pronóstico convencional "IPSET-Supervivencia". En nuestra serie, la mutación JAK2V617F es un factor de riesgo independiente para la supervivencia que mejora dicho modelo. Este estudio piloto abre las puertas para futuros estudios de validación en series más amplias de pacientes.

CO-083

IMPACTO DE RUXOLITINIB EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON MIELOFIBROSIS. UN ESTUDIO EN VIDA REAL.

Núñez Martín-Buitrago L¹, Beneítez Fernández Á¹, Garrido Paniagua S¹, Mateos Pérez JM¹, Bocanegra Vizcaíno AB¹, Liébana Vilella M¹, Alonso Trillo R¹, Álamo Moreno JR¹, González Santillana CI¹, Naya Errea D¹, Romera Martínez I¹, Alarcón Tomás A¹, Cabrera Marín JR¹, Ojeda Gutiérrez E¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: La Mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por fibrosis medular, proliferación medular aberrante, hematopoyesis extramedular y leucoeritroblastosis en sangre periférica. Puede aparecer de novo (Mielofibrosis Primaria) o aparecer después de un síndrome mieloproliferativo crónico previamente conocido (Mielofibrosis Secundaria). Desde hace una década disponemos del Ruxolitinib, un fármaco anti JAK, que mejora la sintomatología de los pacientes y reduce el tamaño del bazo, aunque su impacto en la supervivencia es controvertido.

Métodos: Presentamos una gran serie retrospectiva de 124 pacientes recogidas en un solo centro, Hospital Universitario Puerta de Hierro. Se ha analizado la supervivencia en la serie de MF de nuestro Servicio y el impacto de Ruxolitinib en la supervivencia de pacientes con MF en nuestra serie. Adicionalmente se han investigado otras características de estos pacientes que pudieran tener impacto en este aspecto. La recogida de datos se hizo de forma retrospectiva desde 2005 hasta el 30 de abril de 2019 a partir de informes de versión digitalizada y el programa Selene, mediante traslado a una base de datos ad hoc (FileMaker pro). Posteriormente los datos se analizaron según el paquete estadístico SPSS Statistics 25.0.

Resultados: Desde 1981 y hasta abril de 2019 se han identificado en nuestro centro 124 casos con anatomía patológica de fibrosis medular excluyendo mielodisplasias y otros procesos con fibrosis medular (no MF sensu stricto). La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue de 67 años. La supervivencia se ha calculado a partir del día de diagnóstico de Mielofibrosis. La mediana de supervivencia es de 72 meses [IC 95% 16-28]. De estos 124 pacientes 36 (29%) han recibido Ruxolitinib (el primer paciente lo recibió en octubre de 2009 dentro del ensayo COMFORT-II) y los 88 (71%) restante otros tratamientos (trasplante de progenitores hematopoyéticos (9 paciente (7%)), hydra, esplenectomía...). Los pacientes que han recibido Ruxolitinib presentan una mediana de supervivencia actuarial de 48 meses [IC 95% 0-101] vs los 72 meses [IC 95% 48-97] de los pacientes que no lo han recibido. En cuanto a los tipos de MF (1ª y 2ª) tampoco se han observado diferencias significativas en la supervivencia: 69 casos (56%) de MF primaria y 55 (44%) de MF secundaria, presentando una mediana de supervivencia actuarial de 73 meses [IC 95% 46-99] y 72 meses [IC 95% 25-119] respectivamente (p 0,349). En el análisis por sexo se ha visto que 51 (41%) son mujeres y 73 (59%) varones. Se ha objetivado que las mujeres presentan una mediana de supervivencia de 84 meses [IC 95% 53-115], mientras que los hombres presentan una mediana de supervivencia de 38 meses [IC 95% 8-69] encontrando diferencias significativas (P 0,006).

Conclusión: En nuestro análisis y de acuerdo con otras series los pa-

cientes presentan una mediana de supervivencia de unos 72 meses (COMFORT-II, Harrison C, et al...). En esta serie retrospectiva el hallazgo más importante es el nulo impacto sobre la supervivencia de Ruxolitinib.

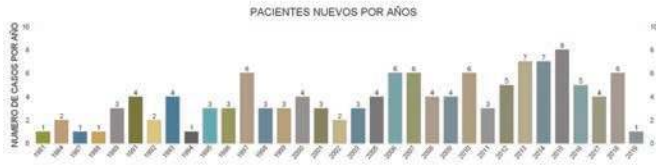


Figura 1.

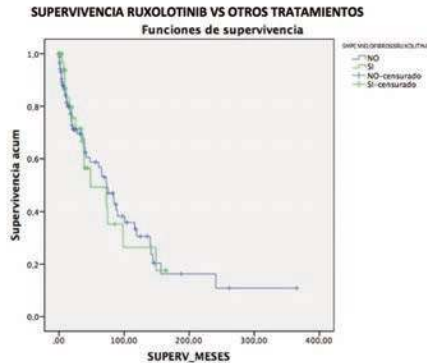


Figura 2.

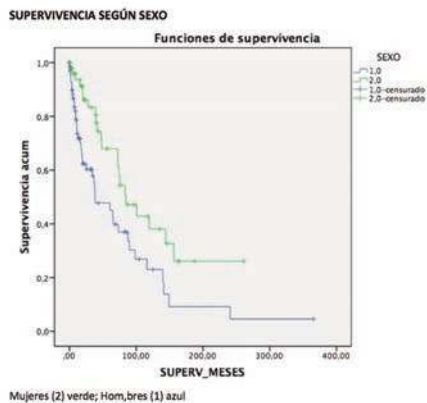


Figura 3.

CO-084

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UNA SERIE DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CROMOSOMA FILADELFIA NEGATIVA Y TROMBOSIS ESPLÁCNICA

Santos M¹, Zamora L¹, Estrada N², Sagüés M³, García O⁴, Sorigué M⁴, Franch M⁴, Gener G⁴, Cañamero E⁴, Espasa A⁴, Comes M⁴, Vives S, Torrent A⁴, Batlle M⁴, Moreno M⁴, Sancho JM⁴, Ferrà C⁴, Gallardo D³, Ribera JM⁴, Xicoy B⁴

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; ²Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras; ³Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Doctor Josep Trueta; ⁴Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Introducción: La trombosis esplácnica es una complicación característica pero poco frecuente de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) cromosoma Filadelfia (Ph) negativa y comporta una elevada morbimortalidad. El perfil molecular que puede predisponer a esta complicación no está del todo establecido. El objetivo del estudio fue evaluar las características clínicas de los pacientes que presentan trombosis esplácnica y determinar su perfil molecular.

Métodos: Entre 1995 y 2018 se recogieron las características clínicas de 256 pacientes en dos centros del Institut Català d'Oncologia diagnosticados de NMP Ph negativa (PV: policitemia vera, TE: trombocitemia esencial y MF: mielofibrosis). En los pacientes con trombosis esplácnica (portal, esplénica, mesentérica y síndrome de Budd-Chiari) se determinó su perfil molecular por NGS (*next generation sequencing*) con un panel de 32 genes de Sophia Genetics (*myeloid panel*).

Resultados: En el periodo estudiado (mediana de seguimiento: 7.7 años), 13/256 (5%) pacientes presentaron uno o más episodios de trombosis esplácnica. En la Tabla 1 se describen sus características al diagnóstico de la NMP. La mayoría tenían una PV (4/13, 31%) o TE (4/13, 31%) y un estudio de trombofilia negativo (11/12, 92%). En la Tabla 2 se recogen las características de los eventos de trombosis esplácnica. El primer episodio trombótico fue previo al diagnóstico de la NMP en 7 pacientes (54%) y afectó a la vena porta (6/13, 46%) o bien a diversas localizaciones abdominales (5/13, 38%). Siete pacientes (54%) presentaron más de un evento trombótico (hasta 3 eventos) y 9 pacientes (69%) desarrollaron alguna complicación secundaria. El 62% de los pacientes recibió anticoagulación indefinida. Sólo se registró una muerte y no estuvo relacionada con la trombosis o la NMP. A nivel molecular (Tabla 3), JAK2 fue la mutación más frecuente (12 pacientes, 92%), seguida de CSF3R (4 pacientes, 31%) y TET2 (3 pacientes, 23%). Un 69% de los casos tenía 2 o 3 mutaciones al diagnóstico.

Conclusión: En esta serie de pacientes con NMP, la mayoría de los casos con trombosis esplácnica se presentaron en pacientes con PV y TE. En la mitad ocurrió antes del diagnóstico de la NMP y afectó a la vena porta. Las mutaciones *no driver* más frecuentes fueron CSF3R y TET2 y, dado que dos tercios de los pacientes tenían más de una mutación y la mitad más de un evento trombótico, es posible que el número de mutaciones sea un factor de riesgo de padecer trombosis esplácnica y trombosis recurrente.

Tabla 1.

Características basales de la serie al diagnóstico de la NMP.

VARIABLES		RESULTADOS (n=13)
Varón, n (%)		5/13 (38)
Edad (años), mediana (min, máx)		49 (25, 80)
Factores de riesgo cardiovascular, n (%)	Ninguno	4/13 (31)
	Tabaquismo	5/13 (38)
	Diabetes mellitus	1/13 (8)
	>1 factor de riesgo	3/13 (23)
Estudio de trombofilia ^a , n (%)	Positivo	1/12 (8)
	Negativo	11/12 (92)
Tipo de NMP, n (%)	PV	4/13 (31)
	TE	4/13 (31)
	NMP inclasificable	3/13 (23)
	MF primaria	2/13 (15)
Citogenética ^b , n (%)	Normal	8/9 (89)
	Sin crecimiento	1/9 (11)
Mutaciones driver, n (%)	JAK2	12/13 (92)
	Catreticulina	1/13 (8)
Hemoglobina (g/dL), mediana (min, máx)		13.4 (9.2, 16.3)
Hematocrito (%), mediana (min, máx)		40.3 (27.4, 49.6)
Leucocitos (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		8.2 (2.1, 12.2)
Plaquetas (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		284 (150, 624)

NMP: neoplasia mieloproliferativa; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial; MF: mielofibrosis.
^aNo realizado en un paciente. Estudio positivo en un paciente por mutación 20210A del gen de la protrombina.
^bNo realizada en cuatro pacientes.

Tabla 2.

Características de los eventos de trombosis esplécnica

VARIABLES		RESULTADOS (n=13)
Edad de presentación (años) mediana (min, máx)		49 (25, 80)
Tiempo (años) de seguimiento, mediana (min, máx)		7.7 (0, 23)
Hemoglobina (g/dL), mediana (min, máx)		13.6 (9.9, 15.9)
Hematocrito (%), mediana (min, máx)		41.1 (29.3, 55.9)
Leucocitos (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		8.6 (2.8, 12.5)
Plaquetas (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		306 (150, 425)
Relación temporal con el diagnóstico de NMP, n (%)	Antes del diagnóstico	7/13 (54)
	Al momento del diagnóstico	4/13 (31)
	Posterior al diagnóstico	2/13 (15)
Localización del primer episodio de trombosis esplécnica, n (%)	Portal	6/13 (46)
	Múltiple abdominal	5/13 (38)
	Esplénica	1/13 (8)
	Budd-Chari	1/13 (8)
Múltiples eventos trombóticos ^a , n (%)		7/13 (54)
Complicaciones secundarias a trombosis esplécnica ^a , n (%)		9/13 (69)
Tratamiento anticoagulante al diagnóstico de NMP ^b , n (%)		3/13 (23)
Tratamiento recibido durante la NMP, n (%)	Citot reducción	7/13 (54)
	Anticoagulación ^c	5/13 (38)
	Anticoagulación ^d	11/13 (85)
	Sangrías	6/13 (46)
	Otros ^e	1/13 (8)
Anticoagulación indefinida, n (%)		8/13 (62)
Progresión a leucemia aguda, n (%)		6/13 (46)
Éxito, n (%)		1/13 (8)

^a NMP: neoplasia mieloproliferativa.
^b Cuatro pacientes llegaron a presentar hasta tres eventos trombóticos. En un paciente, el segundo y tercer evento fue un ictus. En un paciente el segundo evento fue una trombosis venosa profunda.
^c La mayoría, hiperextensión portal y venas esplénicas. Un paciente desarrolló una insuficiencia hepática.
^d Dos pacientes tratados con acenocumarol y heparina de bajo peso molecular (bPMO) y un paciente tratado con acenocumarol. En los tres casos la trombosis esplécnica fue anterior al diagnóstico de NMP.
^e Tres pacientes tratados con ciclosporina, uno con ritonavir y un paciente recibió ambos.
^f Dos pacientes tratados con acenocumarol, cuatro con bPMO y cinco pacientes recibieron ambos.
^g Un paciente fue tratado con ruxolitinib.

Tabla 3.

Resultados de las mutaciones detectadas por NGS (next generation sequencing)

VARIABLES		RESULTADOS (n=13)
Número de mutaciones, n (%)	1	4/13 (31)
	2	5/13 (38)
	3	4/13 (31)
Mutaciones, n (%)	JAK2	12/13 (92)
	CSF3R	4/13 (31)
	TET2	3/13 (23)
	EZH2	1/13 (8)
	CBL	1/13 (8)
	CALR	1/13 (8)
	DNMT3A	1/13 (8)
	ASXL1	1/13 (8)
	KMT2A	1/13 (8)
	SETBP1	1/13 (8)

LABORATORIO BÁSICO Y BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA I

CO-055

SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA AL ESTUDIO DE REORDENAMIENTOS Y CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Sargas Simarro C¹, Such Taboada E², Jiménez López O¹, Llop García M³, Gil Ortí J¹, Boluda-Navarro M¹, Morote-Faubel M¹, González-Romero E⁴, Martínez-Valiente C¹, García-Ruiz C¹, Liquori A¹, Sanjuan-Pla A¹, Ibañez Company M⁵, Martínez-Cuadrón D, Rodríguez-Veiga R, Boluda Pascual B, Cervera Zamora J², Montesinos Fernández P, Sanz Alonso MA⁵, Sanz Santillana G², Barragán González E³

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ²Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁴Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ⁵Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se caracteriza por la presencia de alteraciones genéticas de distinta naturaleza como los reordenamientos moleculares, que guían la expresión de transcritos de fusión o la expresión aberrante de oncogenes, contribuyendo al desarrollo de la leucemogénesis. La clasificación diagnóstica de la OMS considera como categoría independiente la "LMA con alteraciones genéticas recurrentes" en la que se incluyen reordenamientos y mutaciones. Estas alteraciones, permiten estratificar a los pacientes en distintos grupos de riesgo para adaptar la terapia post-remisión. Aunque el cariotipo es la técnica estándar para el estudio de las anomalías cromosómicas, existen alteraciones crípticas que pueden no detectarse. En cambio, el FISH y la RT-PCR, permiten detectar alteraciones de manera dirigida pero en ocasiones resulta difícil identificar todas las fusiones genéticas. Por ello, recientes estudios resaltan la importancia de las nuevas tecnologías de secuenciación para complementar los estudios actuales e identificar los transcritos de fusión.

Métodos: Se utilizó el panel de RNA OncoPrint Myeloid Research Assay (ThermoFisher) que permite la detección de reordenamientos en 29 genes driver (687 transcritos de fusión) y evaluar la expresión génica de 5 genes. El análisis de reordenamientos se evaluó en 434 pacientes con LMA. La hiperexpresión del gen EVI1 se analizó en una serie de 310 pacientes. La preparación de librerías y template se automatizó en el sistema Ion Chef Instrument y la secuenciación en el Ion S5 Instrument.

Resultados: El análisis mostró un promedio de 397.301 lecturas por muestra y on target de 98,87%. Se consideraron valorables las muestras con al menos 5.000 lecturas y positivos los reordenamientos leídos al menos 20 veces. La hiperexpresión de EVI1 se evaluó en base al ratio entre las copias de EVI1 y las copias de los genes control estableciendo 0,29 como punto de corte para la hiperexpresión. Se identificaron reordenamientos en 55 pacientes (13,2%) siendo los más prevalentes los que implican al gen KMT2A (MLL)(17;30,9%), CBFβ-MYH11(17;30,9%) y RUNX1-RUNX1T1(7;12,7%). Respecto a KMT2A, se identificó el gen acompañante en todos los pacientes siendo KMT2A-MLLT3(4;23,5%), KMT2A-ELL(3;17,6%) y KMT2A-MLLT1(3;17,6%) los más frecuentes, seguidos de KMT2A-MLLT4(2;11,7%), KMT2A-MLLT10(2;11,7%), KMT2A-MLLT6(1;5,9%), KMT2A-AFF1(1;5,9%) y KMT2A-EPS15(1;5,9%). Los reordenamientos menos frecuentes fueron: DEK-NUP214(5;9,1%), BCR-ABL1(2;3,6%), PSMD2-MECOM(1;1,8%), PICALM-MLT10(1;1,8%), ETV6-ABL1(1;1,8%), BCR-FGFR1(1;1,8%), KAT6A-CREBBP(1;1,8%), TCF3-PBX1(1;1,8%) y RUNX1-USP42(1;1,8%). El 63,6%(35) de los reordenamientos identificados por NGS fueron detectados por cariotipo y/o FISH. De los caracterizados solo por NGS, el 70%(14) se confirmaron por RT-PCR mientras que, en el 30% restante(6), se caracterizó el punto de corte para la monitorización de la enfermedad mínima residual. Además, la NGS permitió refinar el diagnóstico y la estratificación del riesgo de los pacientes, al detectar reordenamientos como DEK-NUP214 y KMT2A-MLLT3 que, además de constituir un subgrupo en la clasificación de la OMS, se asocian a un grupo de riesgo desfavorable e intermedio según la ELN. El análisis de la hiperexpresión de EVI1 permitió identificar 13 pacientes con hiperexpresión confirmándose en todos ellos la inv(3) e hiperexpresión por RT-PCR. Además,

también se detectó hiperexpresión de EVI1 en el 5,48%(17) de los pacientes que no presentaban inv(3).

Conclusiones: La aplicación de un panel dirigido para el estudio de RNA en los pacientes con LMA ha puesto de manifiesto el perfil de reordenamientos propios de la enfermedad así como la caracterización de los puntos de corte. La capacidad de la NGS para identificar alteraciones poco frecuentes, no detectables por técnicas convencionales, la establece como una metodología complementaria en el correcto diagnóstico de la LMA.

ISCI-PI16/00665; Beca-FEHH, 2017; CIBERONC

CO-086

BIOPSIA LÍQUIDA EN LINFOMAS NO HODGKIN (LNH): COMPARACIÓN DE ALTERACIONES MOLECULARES ENTRE ADN GENÓMICO TUMORAL Y ADN CIRCULANTE TUMORAL

Alcoceba M¹, Gazdova J², Stewart P², Antón A¹, Blanco Ó¹, Díaz LG¹, Gutiérrez NC¹, García-Álvarez M¹, González De La Calle V¹, Medina A¹, Chillón C¹, Prieto-Conde I¹, Vidriales MB¹, García-Sanz R¹, González M¹, Tamayo P¹, Caballero MD¹, González D², Martín García-Sancho A¹, Sarasquete ME¹

¹Hospital Universitario De Salamanca; ²Queen S University Belfast

La biopsia líquida, acceso al material genético del tumor a través de la sangre periférica (SP), se postula como una herramienta útil para la caracterización molecular de los LNH, así como para el seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR). No obstante, el grado de fidelidad con el que el ADN circulante tumoral (ADNct) refleja las alteraciones moleculares de la biopsia tumoral, así como cuál es la técnica más apropiada para su detección, son cuestiones aún por resolver.

Objetivos: -Valorar la utilidad de la secuenciación masiva (NGS) para la caracterización molecular del ADNct. -Comparar el perfil molecular (mutaciones, traslocaciones y reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas(Ig)) en muestras pareadas de adenopatía tumoral y ADNct mediante NGS en una serie de pacientes con LNH en el momento del diagnóstico.

Métodos: Se incluyeron un total de 28 pacientes correspondientes a linfoma difuso de células B grande (LDCBG) (n=24) y linfoma folicular (LF) (n=4), candidatos a recibir tratamiento tipo R-CHOP. En 20 de ellos (18 LDCBG y 2 LF) se disponía de muestra de adenopatía tumoral pareada (infiltración >20%) junto con el ADNct obtenido de SP en el momento del diagnóstico. Las muestras de SP en EDTA fueron procesadas en un tiempo máximo de 3h desde su extracción mediante una doble centrifugación para obtener el plasma. La extracción de ADNct se realizó mediante el kit QIAmp Circulating Nucleic acid (Qiagen). Los estudios de NGS se llevaron a cabo mediante un panel custom de captura (Roche Nimblegen) diseñado dentro del "EuroClonality-NGS Working group" que incluye genes frecuentemente mutados en síndromes linfoproliferativos, así como los genes de Ig.

Resultados: Perfil molecular en ADNct (n=28). Se detectaron mutaciones en 21/24 de los LDCBG y en 2/4 de los LF con una frecuencia alélica media (VAFm) de 13%(5-70%) y 33%(5-50%) respectivamente. En cuanto a las traslocaciones más frecuentes en estos linfomas, que afectan a los genes *BCL2*, *BCL6* y *MYC*, de los 28 casos estudiados se obtuvo un resultado concordante en 17 de 19 casos con traslocación en *BCL2*, en 11 de 17 para *BCL6* y en 10/10 para *MYC* en NGS respecto a la técnica convencional (FISH). Por último, el panel de NGS detectó reordenamientos en IGH y/o IGL en la mitad de los casos analizados. De forma global, el panel de NGS fue capaz de detectar un marcador molecular en el 96% de los casos. **Comparativa ADNct vs. Biopsia (n=20).** En LDCBG (n=18) se detectaron un total de 115 mutaciones en el ADNct y 173 en las biopsias. Del total de 188 mutaciones, 100 (70%) fueron concordantes, mientras que 15 (VAFm=7% [2-30%]) y 73 (VAFm=16% [2-80%]) fueron detectadas exclusivamente en el ADNct y la biopsia respectivamente. Sólo en uno de los dos LF se detectaron mutaciones en el ADNct, siendo estas concordantes con la tumoral pareada. La detección de traslocaciones alcanzó una sensibilidad del 72% y una especificidad del 77%.

Conclusiones: La NGS permite la detección de un marcador molecular en prácticamente todos los casos con LDCBG o LF. El perfil molecular identificado en el ADNct refleja con veracidad las mutaciones y traslocaciones presentes en la biopsia tumoral.

Financiación: Beca Gilead 2019 "Minimal residual disease in patients with non-Hodgkin's lymphoma using imaging and molecular biology

techniques: total metabolic volume, tumor glycolysis and circulating tumor DNA". Beca FUCAL (Fundación castellano Leonesa Hematología y Hemoterapia)

MES está financiada a través del programa "Miguel Servet Tipo II" (ISCIII)

Resultados: Mutaciones en ADNct y ADN tumoral pareado

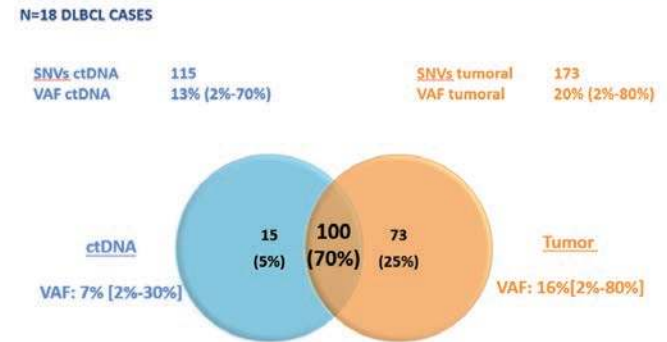


Figura 1.

CO-087

ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO Y MODELIZACIÓN EN C. ELEGANS DE LAS MUTACIONES IDH2 R140 Y R172

González-Romero E¹, Rosón-Burgo B², Liquori A², Ibáñez M³, Boluda-Navarro M¹, Morote-Faubel M⁴, Martínez-Valiente C², SanJuan-Pla A², Sargas C², García C², Llop M⁵, Barragan E⁶, Montesinos P, Sanz G, Sanz MA, Millán JM⁷, Vázquez-Manrique R⁸, Cervera-Zamora JV^{9*}

¹Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia, Es.; ²Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia, ES.; ³Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁴Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia, ES.; ⁵CIBER de oncología (CIBERONC). Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia; ⁶CIBER de oncología (CIBERONC). Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia; ⁷Grupo de Investigación Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, IIS La Fe, Valencia. ⁸Grupo de Investigación Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, IIS La Fe, Valencia. ⁹Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia *Igual contribución

Introducción: Las distintas entidades dentro de la leucemia mieloide aguda (LMA) se han clasificado recientemente en función del perfil mutacional. Asociando las subclases con las características clínicas de los pacientes destacan las dos mutaciones más recurrentes en el gen Isocitrato Deshidrogenasa (*IDH2*), la R140 y la R172. Ambas mutaciones producen una proteína mutada capaz de convertir el -ketoglutarato del ciclo de Krebs en el oncometabolito 2-hidroxi-glutarato. A pesar de resultar en contextos equiparables, los pacientes se clasifican en subgrupos distintos. Además la concurrencia con otras alteraciones genéticas es más frecuente en R140 que en R172, la cual tiende a generar una subclase independiente. En este trabajo se han evaluado los cambios transcriptómicos entre pacientes con ambas mutaciones y se han desarrollado sendos modelos *in vivo* en *Caenorhabditis elegans*. Estos modelos de fácil manipulación nos permitirán mimetizar la repercusión molecular y funcional de estas alteraciones por encontrarse en vías moleculares básicas y conservadas.

Métodos: Para el estudio comparativo del transcriptoma se han utilizado los valores de expresión génica procedentes del estudio BeatAML (<http://www.vizome.org/>). Tras seleccionar los pacientes con mutaciones R140 (36 casos) y R172 (4 casos) se ha realizado un análisis de expresión diferencial utilizando el paquete R *limma*. Los genes significativos (P<0,05) obtenidos se han comparado en la cohorte independiente del TCGA de pacientes con LMA. Para desarrollar los modelos *in vivo* hemos aplicado el sistema de edición CRISPR/Cas9 mediante la estrategia co-CRISPR que permite, además de editar nuestro gen de interés, editar el gen *dyp-10*. Esta modificación altera la morfología del gusano dando lugar a un fenotipo Rol con movilidad alterada. Se ha usado un mix con la nucleasa Cas9, sgRNA y un DNA molde con cada

una de las mutaciones y otro mix similar para editar el gen *dyp-10*. Esto se realizó en una cepa salvaje y en un modelo de agregación de poliglutaminas.

Resultados: El análisis de expresión identificó 53 genes con un perfil significativamente diferente entre los dos grupos de pacientes. Entre ellos, destacaba la sobreexpresión de *ENO2* ($P = 0,02$) en los pacientes con R172. Se trata de una enzima que parece estar involucrada en el metabolismo de la glucosa y en la vía de HIF-1, que interviene en múltiples procesos tumorales. Su incremento de expresión se ha asociado a una mayor recaída en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. En los modelos *in vivo*, se confirmó por secuenciación la presencia de cada una de las mutaciones y la ausencia de posibles modificaciones inespecíficas (off targets) derivadas de la técnica CRISPR/Cas9. Los off targets analizados fueron los genes *Y43F4B.5*, *F32H5.3*, *C37H5.13* y *F35D2.2*.

Conclusiones: Mediante un análisis comparativo del transcriptoma ha sido posible identificar de forma preliminar algunas rutas, entre las cuales la que involucra *ENO2*. Con el fin de verificar estas variaciones transcriptómicas así como evaluar el impacto funcional de estas alteraciones se han desarrollado con éxito modelos *in vivo* de *C. elegans* mediante el sistema CRISPR/Cas9. Para determinar la existencia de alteraciones metabólicas originadas por la acumulación del oncometabolito se está poniendo a punto en nuestro modelo *in vivo* un ensayo de agregación de poliglutaminas. Dicho ensayo permitirá medir la variación de la acumulación de poliglutaminas en función de la presencia de oncometabolito.

Financiación: FEDER CB16/12/00284, PI16/00665, PI16/01113, PT17/0015/0043, PI18/1472; PROMETEOII/2015/008, ACIF/2018/256; GVA/2018/004; Becas Predoctorales JAP de Valencia de la AECC, FEHH: 2017-2018; 2018-2019.

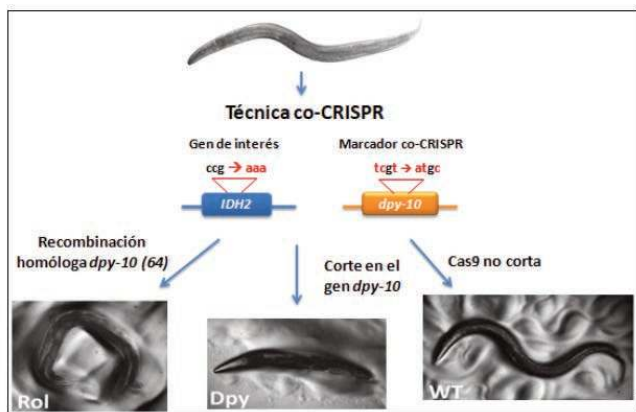


Figura 1. Esquema de la técnica co-CRISPR. Se inyecta un mix de RNP con sgRNAs para editar el gen *IDH2* y el gen marcador *dpy-10*. Si este último gen es editado introduciendo una modificación puntual, se observa una alteración de la morfología dando lugar a un fenotipo Rol, los animales no pueden desplazarse en línea recta, sino en círculo. La edición del gen marcador indica que todos los elementos CRISPR han actuado correctamente y que es más probable que se haya editado también nuestro gen de interés. Por otra parte, si la nucleasa Cas9 corta el gen marcador pero no se incorpora el cambio puntual, en la descendencia se observa un fenotipo *Dumpy*, que consiste en animales más cortos y más anchos que los salvajes. Y si se ha producido un fallo en la inyección o la Cas9 no ha sido capaz cortar el gen *dpy-10* no se altera el fenotipo del gusano. Es estos dos casos, cuando los animales no son ni Rol ni *Dumpy*, es menos probable encontrar animales que hayan incorporado nuestra mutación de interés

CO-088

VALIDACIÓN DE UN PANEL DE GENES POR SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL CRIBADO DE MUTACIONES GERMINALES EN GENES ASOCIADOS A NEOPLASIAS MIELOIDES HEREDITARIAS

Ibáñez M¹, Santiago M¹, Liquori A², Rosón-Burgo B³, Avetisyan G³, Boluda-Navarro M³, Morote-Faubel M³, González-Romero E³, Mora E³, Sargas C³, Martínez-Valiente C³, García-Ruiz C³, Llop M⁴, Sanjuan-Pla A³, Montesinos P¹, Barragán E⁴, Sanz Miguel A¹, Such E¹, Sanz G¹, Zúñiga A⁵, Cervera JV⁶

¹Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia.; ⁴Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁵Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.; ⁶Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.

Introducción: Recientemente, la European LeukemiaNet y el NCCN han incorporado estrategias de tratamiento y manejo de los pacientes con neoplasias mieloides (NM) con mutaciones germinales ya que un 5-10% de estos pacientes podrían presentarlas. Asimismo, la OMS ha reconocido los síndromes hereditarios mieloides malignos (SHMMs) como una entidad propia dentro de las neoplasias hematológicas. Este estudio pretende validar un panel personalizado de genes por secuenciación masiva para el cribado de mutaciones germinales en genes asociados a SHMMs y determinar la frecuencia de alteraciones germinales en una cohorte independiente de pacientes con NM.

Métodos: Se diseñó un panel de 177 genes asociados a los SHMMs utilizando el sistema SureDesign (Agilent) incluyendo los de predisposición a NM (*RUNX1*, *ETV6*, *CEBPA*, *GATA2*, *DDX41*, *ANKRD26*, *SAMD9*, *SAMD9L*, etc.), insuficiencia medular, telomeropatías y rasopatías, entre otros. La preparación de librerías se realizó según el protocolo SureSelect^{QXT} Automated Target Enrichment (Agilent) y se secuenció en una plataforma MiSeq (Illumina). Siguiendo las recomendaciones de la ACMG, para la validación analítica del panel y del análisis bioinformático se seleccionaron las líneas celulares NA12878 y NA12144 (Coriell Cell Repositories, NJ) como muestras estándar de referencia. Para el ensayo de validación cada una de las líneas celulares se analizó por triplicado. Asimismo, se evaluó la frecuencia de alteraciones germinales en los genes incluidos en el panel en 393 pacientes de la cohorte del BeatAML (<http://www.vizome.org/>) considerando su localización (exónica), su frecuencia poblacional (MAF<1%) y la patogenicidad descrita en Varsome y ClinVar.

Resultados: El 96-99% de los nucleótidos secuenciados presentaron una cobertura superior de 30x. Para la detección de SNP y pequeños IN-DELS (≤ 20 pb) se obtuvieron unos valores de sensibilidad del 95% y de especificidad del 90%. El grado de concordancia entre los triplicados de ambas líneas celulares fue superior al 99%. Además, la frecuencia de alteraciones germinales en estos genes se determinó a partir de 1.066 variaciones germinales detectadas en la cohorte BeatAML. Tras el análisis, 66 se categorizaron como (posiblemente) patogénicas, 673 de significado incierto (VUS) y 327 (posiblemente) benignas. Las mutaciones patogénicas se detectaron en 33/177 genes estudiados, con mayor representación en los genes *TET2*, *DNMT3A*, *CHEK2*, *ASXL1*, *BCOR*, *PTPN11* y *ATM*. El 14% de estas variantes se detectó en más de un paciente. Por otra parte, los genes *DNMT3A*, *NPM1*, *BRCA2*, *SBF2*, *AP3B1*, *CHEK2*, *PTPN11* y *TCIRG1* fueron los más recurrentemente mutados en la cohorte estudiada.

Conclusiones: El panel de genes diseñado es óptimo para la determinación de mutaciones germinales en pacientes con NM. En la cohorte de validación, el 6% de los pacientes con NM presentaron mutaciones germinales patogénicas en estos genes. Se subraya la necesidad de identificar pacientes con SHMMs a través de test genéticos que criben un elevado número de genes en busca de alteraciones germinales para mejorar el manejo de los pacientes y sus familiares.

Estudio financiado por las ayudas FEDER CB16/12/00284, PI16/00665, PI16/01113, PT17/0015/0043, PI18/1472; PROMETEOII/2015/008, ACIF/2018/256; GVA/2018/004; Becas Predoctorales JAP de Valencia de la AECC, FEHH: 2017-2018; 2018-2019.

CO-089

DETECCION DE DUPLICACIONES INTERNAS EN TANDEM Y MUTACIONES DEL GEN FLT-3 MEDIANTE NEXT-GENERATION SEQUENCING

Serrano J¹, Dorado FJ², Serrano-Lopez J³, Martínez-Peinado A, Jimenez-Arranz A, Hernandez Agustin⁴, Lopez JA⁵, Garcia-Pérez MJ⁶, Yébenes M,⁷ Paumard E, Sanchez-Garcia J⁸

¹Hospital U. Reina Sofia-IMIBIC-UCO, Cordoba; ²IMIBIC; ³IMIBIC, FJD; ⁴Hospital Quiron, Málaga; ⁵Hospital U. Jaén; ⁶Hospital Torrecárdenas, Almería; ⁷Hospital U. Reina Sofia; ⁸Hospital U. Reina Sofia-IMIBIC-UCO

Introducción: El gen FLT3 (Fms-Like-tirosin Kinase 3) codifica un receptor kinasa tipo III que regula la hematopoyesis normal. En la Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM), las mutaciones del gen FLT-3 ocurren en 30% de los casos, principalmente a duplicaciones internas en tandem (DIT) y ocasionalmente en mutaciones en el dominio tirosina-kinasa (mutDTK). La presencia de FLT3-DIT confiere peor pronóstico, siendo imprescindible la cuantificación de la ratio alélica mediante electroforesis capilar (EC) según clasificación ELN2017. Además, la longitud de DIT y la localización (Dominio Yuxtamembrana o TKD1) podrían aportar también información pronóstica y de respuesta a inhibidores FLT3. Recientemente, las plataformas de secuenciación masiva de siguiente generación (Next Generation Sequencing, NGS) aportan información valiosa del estado mutacional de los genes recurrentes para el diagnóstico y pronóstico de LAM. Sin embargo, el papel de la NGS para la detección de mutaciones en FLT3 es aún incierto.

Objetivos: Evaluar el papel de la NGS en la detección de mutaciones DIT y DTK en pacientes afectos de LAM.

Pacientes y Métodos: Estudiamos un total de 55 pacientes con LAM incluidos en la Plataforma Diagnóstica PETHEMA, con una mediana de edad de 63 años (rango: 20-89). Para la técnica estándar PCR-EC se empleó ADN de médula y los primers según Thiede et al (Blood 2002), visualización en gel de agarosa del alelo no mutado 330pb, 0.5µl del producto de PCR y se mezclan con 12µl de formamida desionizada y 0.5µl del marcador GS ROX 500. Las muestras se inyectan en ABI 3130 Analyzer (Thermofisher) y el cálculo de ratio se realiza sobre el área de picomutado/área pico no mutado. Para la NGS se empleó el panel comercial Myeloid Solution™ (Sophia Genetics) KAPA Kit amplificación de librerías y Secuenciación en plataforma ILLUMINA Myseq. El análisis de variantes se realizó mediante software DDM (Sophia Genetics).

Resultados: Mediante PCR-EC detectamos 11 muestras positivas para FLT3-DIT (20%). La mediana de ratio fue 0.68 (rango 0.10-1.50). La presencia de FLT3-DIT fue confirmada mediante NGS en todos los casos. La mediana de Variable de Frecuencia alélicas (VAF) fue de 38.5% (rango 3.6-73.6 %) con una cobertura media de la variante de 6131 (rango: 2613-9900). La correlación entre ratio alélicas por PCR-EC y VAF por NGS fue pobre (R2 0.57). La detección por NGS nos permitió: 1.- Analizar la longitud de fragmento DIT con una mediana de 36 pb (3-93 pb). 2.- Detectar la presencia de mutaciones acompañantes (NPM1mut 63.6%, DNMT3A mut 18.1%, IDH2mut 18.1%, TET2 18.1%, NRAS-mut 9% y SF3B1 9%). 3.- Detectar la localización de la DIT en el dominio yuxtamembrana (80%) o en el DTK1 (20%). 4.- Detectar 3 mutaciones en DTK (2 D835) y 1 no descrita: c.1868A>T, p.Lys623Ile (VAF 39.6%, Cobertura 2088)

Conclusión: El análisis del estado mutacional del gen FLT3 mediante NGS permite detectar con gran sensibilidad la presencia de DIT y mutDTK. El porcentaje de VAF medida por NGS no tiene correlación significativa con la ratio alélica cuantificada mediante PCR-EC. Sin embargo, el panel Myeloid Solution permite aportar información pronóstica relevante en cuanto a la longitud del fragmento, tipo de mutaciones acompañantes y sitio de inserción de DIT que pueden condicionar peor pronóstico y peor respuesta a inhibidores de FLT3.

CO-090

DETECCION DE EVOLUCION CLONAL FENOTIPICA MEDIANTE CITOMETRIA DE FLUJO MULTIDIMENSIONAL DESPUES DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES AFECTOS DE MIELOMA MULTIPLE

Paumard Rodriguez E¹, Yébenes Ramírez M¹, Vázquez Díaz MS¹, Álvarez Rivas MA¹, Fernández de la Mata M¹, Sánchez García J¹

¹HURS

Introducción: La incorporación de nuevas drogas (inmunomoduladores e inhibidores de proteosoma) en el tratamiento de primera línea del Mieloma Múltiple (MM) ha conseguido un notable incremento en las tasas de respuestas completas (RC) prolongando la supervivencia global (SG). Sin embargo, la mayoría de pacientes presentan recaídas debido a la aparición o persistencia de subclones de células plasmáticas de mieloma (CP-M) resistentes. Mediante citometría de flujo multiparamétrica de "siguiente generación" (CFM-NG) es posible trazar la cinética evolutiva fenotípica de las CP-M pudiendo aportar valiosa información de los mecanismos biológicos de resistencia a tratamiento.

Objetivos: Evaluar la cinética de los marcadores antigénicos en las CP-M durante el tratamiento y su posible correlación con variables clínico-biológicas.

Métodos: Incluimos de forma retrospectiva 41 pacientes diagnosticados de MM en nuestro centro en los años (2016-2018) y que tuvieron, al diagnóstico y a la primera re-evaluación, determinación fenotípica de CP-M mediante CFM-NG. Las características de los pacientes se resumen en la *Tabla 1*. El 26.8% (n=11) recaen, con una mediana de tiempo de 22 meses desde el diagnóstico. Por último, el 19.5% (n=8) fallecen, dos por progresión, cinco por infección y uno por otras causas. La mediana de seguimiento fue de 24 meses.

Tabla 1.

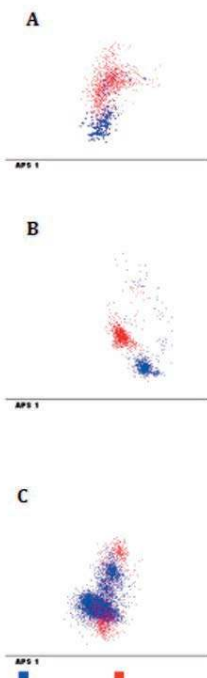
VARIABLE	N (41)	(%)
Sexo (V/M)	24/17	(58.5/41.5)
Edad (Mediana-Rango)	63 (40-86)	
Edad > 60	31	(75.6)
Hipercalcemia	7	(17.1)
Insuficiencia renal	13	(31.7)
Hb < 8 g/dl	6	(14.6)
MM BJ	10	(24.4)
Diagnóstico		
De novo	37	(90.2)
Plasmocitoma	2	(4.9)
GMSI	2	(4.9)
Tratamiento 1ª línea		
VTD	26	(63.4)
VCD	3	(7.3)
MPV	5	(12.2)
RD	1	(2.4)
VD	2	(4.9)
KRd	2	(4.9)
Estado tras 1ª tto		
RC	14	(34.1)
MBRP	14	(34.1)
RP	7	(17.1)
Progresión	6	(14.2)
Líneas tratamiento		
Mediana-rango	1 [1-3]	
Auto-TPH	28	(68.3)
Recaída	11	(26.8)
Éxito	8	(19.5)
Cambio IF		
No	4	(9.8)
Si	23	(56.1)
1 marcador	8	(19.5)
2 marcadores	8	(19.5)
3 marcadores	3	(7.3)
>3 marcadores	2	(4.9)

Para el análisis fenotípico de CP-M mediante CFM-NG en las muestras de aspirado de médula ósea al diagnóstico y re-evaluación, se empleó un tubo único a 8 colores modificado de consenso Euroflow que incluye: CD138-BV421, CD27-BV510, CD38-FITC, CD56-PE, CD45-PerCPy5.5, CD19-PECy7, CD117-APC y CD81-APCH7 mediante protocolo estandarizado "lyse-wash-and-stain". Al menos 1x10⁶ células fueron adquiridas en citómetro FACSCanto II y analizadas para la discriminación de CP-M y CP-normales y la expresión antigénica en la

evolución post-tratamiento mediante los Softwares FACSDiva (Becton-Dickinson, USA) e Infinicyt (Cytognos, Spain). El análisis estadístico de las variables clínico-biológicas y análisis de supervivencia se realizó mediante software SPSS v.10.

Resultados: Para la serie global, las variables clínicas al diagnóstico: insuficiencia renal y Hb<8 g/dL se correlacionaron de manera estadísticamente significativa con >riesgo de éxitus en el caso de la primera ($P<0.04$) y >riesgo de progresión en la segunda ($p<0.03$). La ausencia de expresión del marcador CD56 al diagnóstico, se correlacionó con >tasa de progresión y éxitus, ($P<0.02$ y $P<0.001$), así como CD117- al diagnóstico influyó negativamente en la progresión ($P<0.037$). En la re-evaluación post-tratamiento, un 65.8% (N=27) de los pacientes presentaban aún CP patológicas (CP-M), enfermedad mínima residual (EMR) (+) con una mediana de 71% de CP-M. De ellos, 23 pacientes (85.2%) sufrían cambios en la intensidad de expresión en los marcadores antigénicos en CP-M. Así, 34.8% (N=8) cambian un marcador, 34.8% (N=8) dos, 21.7% (N=5) tres y 8.7% (N=2) más de tres. CD27 y CD117 fueron los marcadores que más cambios presentaron, en un 22.9%, CD81 en un 20.8%, CD45 18.75%, CD56 10.4% y CD 19 4.1%. Mediante el Automatic Population Separator (APS) de Infinicyt, comparando las muestras diagnóstico-recadaída, se evidencian 3 patrones en la evolución fenotípica post tratamiento que se muestran en la *Figura 1*.

Conclusión: El tratamiento de primera línea en pacientes afectos de MM induce RC en un notable porcentaje de pacientes. Sin embargo, los pacientes con EMR (+) presentan un alto porcentaje de casos (85.2%) modificaciones en el fenotipo de las CP-M con aparición de subclones o incluso clones fenotípicamente distintos a los del diagnóstico. El mejor conocimiento de la selección-evolución clonal de las CP-M permitiría diseñar tratamiento dirigidos de segunda línea.



Gráfica APS evolución clonal de células plasmáticas patológicas, comparando el diagnóstico y recaída/progresión. A- Persistencia de clon principal con mínimos cambios. B- Aparición de un clon fenotípicamente distinto y C- Persistencia clon principal y aparición de subclon.

Figura 1.

CO-091

UTILIDAD DE CINCO TEJIDOS PARA DISCRIMINAR VARIANTES SOMÁTICAS Y GERMINALES EN NEOPLASIAS MIELOIDES

Aguilera-Díaz A¹, Palomino-Echeverría S², Vázquez I², Ariceta B², Mañú A², Blasco-Iturri Z², Larrayoz MJ², Del Castillo TB³, Olivares-Salaverri M⁴, Olave M⁵, Riego V⁶, Rifón-Roca J⁶, Alfonso-Pierola A⁶, Prosper F⁶, Fernández-Mercado M², Calazanz MJ²

¹Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra; ²CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra; ³Hospital Universitario Central de Asturias; ⁴Hospital Universitario de Galdakao; ⁵Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; ⁶Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Introducción: Los síndromes hereditarios están adquiriendo una gran importancia en el panorama de las hemopatías malignas. De hecho, la revisión de 2016 de la OMS ha incluido una sección sobre predisposición germinal a neoplasias mieloides (NM). Distinguir entre una neoplasia mieloides de predisposición hereditaria (NMPH) de una NM esporádica es crucial por su impacto en el seguimiento de estos pacientes, así como en el de sus familiares sanos. La generalización de técnicas como la NGS en el estudio inicial de pacientes con NM ha puesto de manifiesto que un porcentaje no desdeñable de pacientes podrían tener variantes de origen germinal. Sin embargo, para su diagnóstico, se precisa de la confirmación de la naturaleza de la variante en un tejido no hematopoyético, sin que exista un consenso sobre el tejido a utilizar.

Métodos: Nos propusimos evaluar cinco tejidos (fibroblastos de médula ósea, fibroblastos de piel, folículos pilosos, frotis bucal y células CD3⁺) en cuanto a su capacidad de discriminar si las variantes sospechosas eran de origen somático o germinal. El estudio se realizó en una cohorte de 299 pacientes a los que en algún momento del curso de la enfermedad se les hizo un panel de NGS Pan-Mieloides (PMP, 48 genes), que incluye 22 genes descritos en la literatura como relacionados con NMPH, incluyendo los recomendados por la OMS (*ANKRD26*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2*, *RUNX1*). De los 299 pacientes, 100 portaban variantes en algunos de esos 22 genes, que presentaban una frecuencia alélica (VAF) ~ 50%. Recolectamos un total de 21 muestras de tejidos pertenecientes a 8 pacientes (edad 27-77 años) con variantes sospechosas de NMPH (Figura1). Tras el procesamiento de cada tejido, el ADN fue extraído y cuanti-cualificado antes de ser sometido a secuenciación.

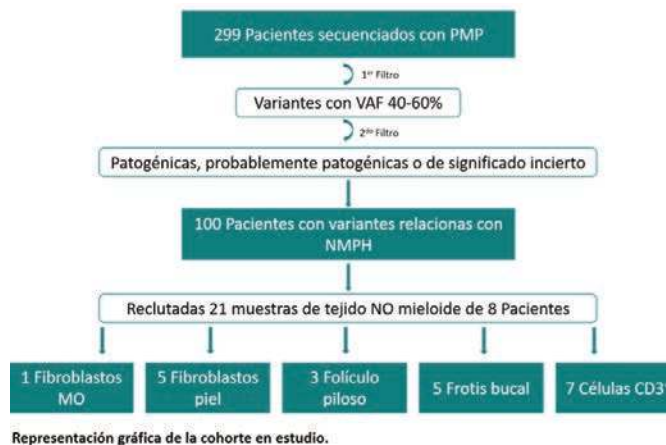


Figura 1.

Resultados: De las 21 muestras recogidas, 5 no pasaron el QC; las 16 restantes fueron secuenciadas con el PMP (Tabla 1). Diez variantes fueron sospechosas de ser germinales, en los genes *ASXL1* (2), *DDX41* (1), *GATA2* (1), *IKZF1* (1), *NF1* (3), *SH2B3* (1), *TET2* (1) (Tabla 2). De ellas, 8 fueron detectadas también en los tejidos no mieloides. De entre estas 8 variantes germinales, 3 confieren predisposición a desarrollar NMPH (Tabla 2). En una muestra de frotis bucal (caso 3) se detectaron 2 variantes (*ASXL1*-p.Arg693*, *PHF6*-p.Thr179Asnfs*11) con VAF~50% no presentes en el análisis de los otros tejidos. Este resultado indica que la muestra estaba contaminada por células tumorales, lo que impidió aclarar el origen de estas 2 variantes con este tejido. Otras 4 variantes con-

firmadas como somáticas (casos 3 y 7) presentaron VAF~1-9% en muestras de frotis bucal y células CD3+, aunque esta baja VAF no generó dudas sobre su origen.

Conclusiones: En nuestra cohorte, pudimos confirmar que 7 de 8 pacientes portaban alguna variante germinal, y de ellas 3 confieren predisposición a desarrollar NMPH, lo que apoya las recomendaciones de la OMS 2016 de la necesidad de determinar la naturaleza de las variantes sospechosas de ser germinales. Tres de los 5 tejidos analizados fueron útiles para averiguar la naturaleza de las variantes: fibroblastos de piel, células CD3+, y folículos pilosos. El correcto diagnóstico de estos síndromes familiares, debido a su importancia tanto para el paciente como para su familia, precisa de la estandarización de los protocolos, incluyendo el tejido de análisis.

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto DIANA, 0011-1411-2017-000028, P116/00159, P117/00701 y AIO2014.

Tabla 1.

Datos de QC de todas las muestras analizadas. Se recogió al menos un tejido de estirpe no mielode de los 8 pacientes.

Caso	Diagnóstico	Tejido	Calidad ADN (DIN)	Cantidad ADN (ng)	Secuenciado con PMP
1	SMD alto riesgo	MO Diagnóstico	8,6	21500	SI
		Fibroblastos de piel	8,9	3250	SI
		Células CD3+	6,2	695	SI
		Frotis Bucal	No DIN	Muy bajo	NO
2	SMD-EB2	Folículo piloso	6,4	71,1	SI
		MO Recidiva	8,7	6000	SI
		Fibroblastos de piel	No DIN	150	SI
		Folículo Piloso	7,6	7950	SI
3	SMD	Fibroblastos de piel	8	492,5	SI
		Frotis Bucal	6,4	1000	SI
		Células CD3+	8,3	327,5	SI
		Folículo piloso	4,2	90	SI
4	SMD	MO Diagnóstico	7,2	3950	SI
		Células CD3+	7,7	3800	SI
		MO Diagnóstico	9	7750	SI
		Células CD3+	9	377,5	SI
5	LMA	Folículo Piloso	1,21	168	NO
		Frotis Bucal	0,62	Muy bajo	NO
		Fibroblastos MO	No DIN	150	NO
		MO Diagnóstico	8,1	9400	SI
6	LMA	Células CD3+	8,4	184	SI
		Folículo Piloso	7,3	411	SI
		Frotis Bucal	5,1	252,5	SI
		MO Diagnóstico	9,2	6650	SI
7	LMA	Frotis Bucal	6,4	1112,5	SI
		Células CD3+	7,6	290	SI
		Folículo Piloso	1,4	10,8	NO
		MO Diagnóstico	8,5	8650	SI
8	LMA	MO Diagnóstico	9,2	5050	SI
		Células CD3+			

MO= médula ósea; SMD= Síndrome Mielodisplásico; LMA= Leucemia Mielode Aguda

Tabla 2.

Descripción de las variantes informadas de los 8 pacientes y determinación de su naturaleza como somáticas o germinales. Las variantes sospechosas de ser germinales se resaltan en gris. Las variantes somáticas detectables en alguno de los tejidos no mieloides incluidos en el estudio se resaltan en azul.

Caso	Gen	Proteína	Categorización	MO (VAF)	Fb. Piel (VAF)	F. Piloso (VAF)	F. Bucal (VAF)	CD3+ (VAF)	Naturaleza
1	DNM3A	p.Arg145Gln>2	Patogénica	44%	45%	47%	ND	44%	Germlinal
	DNM3A	p.Arg125His	Patogénica	5%	0%	0%	ND	0%	Somática
	TEF2	p.Cys1178Trp	Patogénica	48%	0%	ND	ND	ND	Somática
2	SRSF2	p.Pro95Arg	Patogénica	49%	0%	ND	ND	ND	Somática
	DNM3A	p.Ala122Ser	Probablemente Patogénica	46%	0%	ND	ND	ND	Somática
	ASXL1	p.Gly648Trp>12	Probablemente Patogénica	38%	0%	ND	ND	ND	Somática
	ASXL1	p.Gly672del	Probablemente Patogénica	43%	45%	ND	ND	ND	Germlinal
3	RUNX3	p.Phe173Cys	Significado Incierto	48%	0%	ND	ND	ND	Somática
	ASXL1	p.Arg691*	Patogénica	48%	0%	0%	33%	1%	Somática
	PHF6	p.Arg746Gln	Patogénica	3%	0%	0%	9%	0%	Somática
	PHF6	p.Trp179Asn>11	Probablemente Patogénica	86%	0%	0%	56%	0%	Somática
4	ASXL1	p.Ser684Asp	Significado Incierto	50%	50%	45%	50%	52%	Germlinal
	TEF2	p.Pro174Met	Significado Incierto	49%	47%	49%	47%	50%	Germlinal
	IKZF1	p.Asn155Ser	Probablemente Patogénica	20%	0%	0%	9%	0%	Somática
	SH2B3	p.Arg265Gln	Significado Incierto	49%	ND	ND	ND	49%	Germlinal
5	SF3B1	p.Lys700Glu	Patogénica	6%	ND	ND	ND	0%	Somática
	DNM3A	p.Ala628_Arg631del	Significado Incierto	5%	ND	ND	ND	0%	Somática
	MF1	p.Met92del	Patogénica	45%	ND	ND	ND	44%	Germlinal
	FIT3	p.Arg595_Lys601dup	Patogénica	40%	ND	ND	ND	0%	Somática
6	MF1	p.Gly312Glu	Significado Incierto	56%	ND	40%	35%	41%	Germlinal
	SRSF2	p.Pro95_Arg103del	Patogénica	47%	ND	0%	0%	0%	Somática
	IKH1	p.Arg132His	Patogénica	45%	ND	0%	0%	0%	Somática
	NPM1	p.Trp284>Cys>12	Patogénica	33%	ND	0%	0%	0%	Somática
7	MF1	p.Arg248Trp	Significado Incierto	47%	ND	ND	49%	50%	Germlinal
	TP53	p.Arg248Trp	Patogénica	7%	ND	ND	1%	2%	Somática
	MF1	p.Glu1907>Val>14	Significado Incierto	5%	ND	ND	0%	0%	Somática
	SF3B1	p.Lys700Glu	Patogénica	42%	ND	ND	ND	0%	Somática
8	GATA2	p.Ala388Trp	Patogénica	42%	ND	ND	ND	0%	Somática
	KRAS	p.Gly12Val	Patogénica	12%	ND	ND	ND	0%	Somática
	PTPRN1	p.Ala272Trp	Patogénica	7%	ND	ND	ND	0%	Somática
	NRAS	p.Gln14Arg	Patogénica	1%	ND	ND	ND	0%	Somática
IKZF1	p.Lys239Asn>25	Significado Incierto	43%	ND	ND	ND	0%	Somática	

MO= Médula ósea; VAF= Frecuencia alélica de la variante; Fb= Fibroblasto; F= Folículo; Fv= Frotis; ND= No hay dato.

LABORATORIO BÁSICO Y BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA II

CO-092

DETECCIÓN RÁPIDA DEL TRANSCRITO PML-RARA DIRECTAMENTE EN RNA EN UN SOLO PASO MEDIANTE RETRO-TRANSCRIPTION LOOP MEDIATED AMPLIFICATION (RT-Q-LAMP)

Sargas C, Jiménez O, Lopez P, Alfonso V, Minnucci G, Amicarelli G, Barragán E

Centros de Trabajo de los autores: Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain; Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain; Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain; DiaSorin SpA, Gerenzano (VA), Italy; DiaSorin SpA, Gerenzano (VA), Italy; DiaSorin SpA, Gerenzano (VA), Italy; Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain

Introducción: La determinación dirigida del transcrito de fusión PML-RARA es obligatoria para confirmar de la sospecha morfológica de leucemia promielocítica aguda (LPA) y la administración de la terapia adecuada a fin de reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. El diagnóstico de LPA se realiza por estudio citomorfológico mediante la presencia de la translocación t(15;17) y del reordenamiento PML-RARA a través de RT-PCR. El ensayo provee resultados en 3-6 horas y puede estar afectado por la mala calidad o cantidad insuficiente de ARN, retrasando el correcto diagnóstico. El objetivo del estudio fue evaluar un nuevo método para el diagnóstico molecular de la LPA, ultra rápido, específico y robusto incluso para muestras no-óptimas de ARN: RT-Q-LAMP (Iam PML-RARA DiaSorin).

Métodos: El ensayo PML-RARA se basa en un método innovador, isoterma para la amplificación directa, sensible y específica, de muestras de ARN. Consiste en dos ensayos multiplex fluorescentes: el primero específico para los transcritos del gen de fusión PML-RARA del tipo bcr1 y bcr3 y uno para para el transcrito menos frecuente bcr2. La mezcla de reactivos contiene también cebadores adicionales para la detección del gen GUSb como control interno. La reacción se realizó en 40 minutos, con la amplificación de las muestras positivas en aproximadamente 15 minutos, en el Liaison IAM instrument (DiaSorin) a una temperatura constante, y con una monitorización constante de la fluorescencia. Los datos obtenidos fueron elaborados directamente por el software de análisis, que permitió la discriminación de los diferentes transcritos. Se analizaron 500 ng de ARN de 19 muestras y los resultados se compararon con los resultados previamente obtenidos por RT-PCR.

Tabla 1. Características biológicas y moleculares de los pacientes analizados para el gen de fusión PML-RARA.

Muestra	Tipo de muestra	Resultado esperado	Resultado Q-LAMP
1	MO	bcr2	bcr2
2	MO	bcr2	bcr2
3	MO	bcr2	bcr2
4	MO	Negativo	Negativo
5	MO	bcr1	bcr1
6	MO	bcr1	bcr1
7	MO	bcr1	bcr1
8	MO	bcr1	bcr1
9	MO	bcr3	bcr3
10	MO	bcr1	bcr1
11	MO	bcr1	bcr1
12	MO	bcr3	bcr3
13	MO	bcr3	bcr3
14	MO	bcr1	bcr1
15	MO	Negativo	Negativo
16	MO	Negativo	Negativo
17	MO	Negativo	Negativo
18	MO	Negativo	Negativo
19	MO	bcr1	bcr1

Resultados: Los ensayos RT-Q-LAMP triple (bcr1-bcr3-GUSb) y dú-

plex (bc2-GUS β) permitieron el análisis de 14 pacientes PML-RARA positivos y 5 PML-RARA negativos al diagnóstico. Las características biológicas y moleculares se resumen en la Tabla 1. En todos los casos, el ARN fue extraído por el kit Qiagen® RNeasy Mini Kit y la RT-PCR fue realizada según el protocolo Biomed. Los ensayos RT-Q-LAMP PML-RARA han sido correctamente amplificadas en todas las muestras, mostrando resultados concordantes con la RT-PCR. Además, el ensayo de RT-Q-LAMP fue capaz de amplificar también muestras con una baja concentración (27 ng/ul) y 5 muestras negativas recogidas al seguimiento.

Conclusiones: El ensayo fluorescente RT-Q-LAMP para la detección del transcrito de fusión PML-RARA es altamente específico, sensible y rápido. La rapidez y la especificidad de RT-Q-LAMP junto a la elevada robustez incluso en muestras con baja concentración de ARN, permite un diagnóstico rápido, evitando repetir el análisis como puede ocurrir en el caso de la RT-PCR. Estas características aumentan la fiabilidad de los resultados obtenidos y hace el sistema apropiado no solo para los laboratorios especializados. Por tanto, el método RT-Q-LAMP PML-RARA puede mejorar el diagnóstico de los pacientes con LPA, disminuyendo el riesgo de complicaciones hemorrágicas mediante la administración de un tratamiento rápido.

CO-093

CARACTERIZACIÓN DE LA PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA CONGÉNITA MEDIANTE TÉCNICAS INMUNOLÓGICAS Y MOLECULARES: RESULTADOS DE LA COLECCIÓN NACIONAL DEL GEPTT

Liquori A¹, Moret A², Martínez Revuelta E³, Moreno JA⁴, Goterris R⁵, Arbona C⁵, Marín Sánchez A⁶, Del Río J⁷, Oliva A⁸, Ibañez Company M⁹, Such Taboada E⁹, González Romero E, Boluda Navarro M, Morote Faubel M, Martínez Valiente C, García Ruiz C, Sanjuán-Pla A, Rosón Burgo B, Sanz Alonso MA¹⁰, Sanz Santillana G⁹, Zúñiga A², Cervera Zamora J^{*11}, Gómez-Seguí I^{*12}

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia.; ²Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.; ³Hospital Universitario Central de Asturias.; ⁴HCU Lozano Blesa, Zaragoza.; ⁵Hospital Clínico de Valencia.; ⁶Hospital General de Albacete.; ⁷Complejo Hospitalario Universitario Ourense.; ⁸Hospital Virgen de la Candelaria, Tenerife.; ⁹Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).; ¹⁰Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).; ¹¹Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. *igual contribución.; ¹²Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). *igual contribución

Introducción: La Púrpura Trombótica Trombocitopénica congénita (PTTc) es una enfermedad ultra-rara caracterizada por un déficit severo de la enzima ADAMTS13 como consecuencia de mutaciones heredadas de forma autosómica recesiva en el gen ADAMTS13 (9q34). En este estudio, desarrollado dentro del Grupo Cooperativo Español de PTT (GEPTT), se ha llevado a cabo la creación de una colección centralizada de muestras biológicas y su caracterización inmunológica y molecular para mejorar el diagnóstico y el manejo clínico de los pacientes.

Métodos: Se incluyeron en este estudio seis pacientes con diagnóstico clínico o sospecha de PTTc de diferentes hospitales españoles. Se estudió la actividad de ADAMTS13 e inhibidores mediante la técnica ELISA con el kit "TECHNOZYM® ADAMTS-13 Activity e INH" (Technoclone). Además, se realizó test Bethesda para descartar la presencia de inhibidores no IgG. Para el estudio genético, se implementó un panel de captura (SureSelect, Agilent) dirigido a la región genómica completa, incluyendo también las regiones no codificantes, del gen ADAMTS13 (chr9: 136278459 - 136325025, hg19). Las librerías de DNA se secuenciaron con la plataforma MiSeq (Illumina®) y el posible efecto patogénico de las variantes identificadas se estudió a nivel de i) proteína, utilizando predictores de cambio de aminoácido (SIFT) y de estructura de la proteína (SwissModel) y ii) *splicing*, con herramientas de análisis *in silico* (HSF) y validación funcional *in vitro* mediante *minigenes*. En 3 casos se realizó un cariotipo molecular utilizando *array* de SNPs (CytoScan HD, Affymetrix) para detectar regiones de pérdida de material genético y/o de heterocigosidad (LOH).

Resultados: La mediana de actividad de ADAMTS13 fue de 1,1% (rango 0 – 3,2) y la presencia de inhibidores (ELISA y Bethesda) fue negativa en todos los casos. Se hallaron variantes potencialmente patogénicas en todos los casos (2 heterocigotos compuestos y 4 homocigotos). Cuatro de las ocho variantes identificadas (6 missense, 1 sinónima, 1

de *splicing*) no se habían descrito previamente. Aunque no se observaron mutaciones recurrentes o regiones *hotspot*, el cambio de cisteína en tirosina (p.C508T, p.C977T, p.C1007T) fue el más frecuente (3/6 missense), así como las mutaciones en el dominio "trombospondina tipo 1" (TSP 1-8) (4/8 variantes). Además, los análisis *in silico* destacaron 2 nuevas variantes que podrían alterar el *splicing* de ADAMTS13, como consecuencia de la ruptura (c.988-2A>G) y de la creación de un sitio de *splicing* (p.G1423G). Para evaluar la posible presencia de una disomía uniparental en los casos homocigotos para todo el gen (n = 3) y no disponiendo de muestras para realizar la segregación familiar, se realizó un *array*. Éste confirmó una LOH común (5 Mb) en la región que incluye ADAMTS13 (9q34.11q34.3). Sin embargo, la presencia de LOH también en otras regiones, permitió asociar estas alteraciones a consanguinidad no conocida.

Conclusiones: Este trabajo demuestra la utilidad de realizar un estudio centralizado e integrado de una enfermedad ultra-rara como la PPTc. El análisis del gen completo, nos ha permitido identificar 4 nuevas variantes, entre ellas la que podría ser la primera mutación sinónima descrita en PPTc. Además, se ha podido identificar una región de homocigosidad que incluye el gen ADAMTS13 en la mitad de los pacientes, lo que podría ser frecuente en la PPTc española.

Estudio financiado por las ayudas FEDER CB16/12/00284, PI16/00665, PI16/01113, PT17/0015/0043, PI18/1472; PROMETEIOII/2015/008, ACIF/2018/256; GVA/2018/004; Becas Predoctorales JAP de Valencia de la AECC, FEHH: 2017-2018; 2018-2019. Agradecemos la colaboración del Biobanco La Fe.

CO-094

SECUENCIACIÓN POR NANOPOROS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES ESTRUCTURALES: FORTALEZAS Y DEBILIDADES

De la Morena-Barrio B¹, Martínez E², Padilla J¹, Abad-Navarro F², García-Hernández JL³, De la Morena-Barrio ME¹, Bernabé-Díaz JA⁴, Esteban-Gil A⁵, Pérez F⁴, Miñano A¹, Bravo C¹, Vidal F⁶, Fernández-Breis JT⁴, Hernández-Rivas JM⁷, Vicente V¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia.; ²Departamento de Informática y Sistemas, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia.; ³Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad de Salamanca, Salamanca.; ⁴Departamento de Informática y Sistemas, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia.; ⁵Biomedical Informatic and Bioinformatics Platform, IMIB-Arrixaca, Murcia.; ⁶Banc de Sang i Teixits, Barcelona, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), Barcelona.; ⁷Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Introducción: El desarrollo de métodos de secuenciación masiva ha revolucionado el estudio molecular de enfermedades genéticas. Sin embargo las técnicas más empleadas realizan secuencias pequeñas, y por ello tienen grandes limitaciones para identificar grandes alteraciones estructurales (deleciones, inserciones, duplicaciones, inversiones, translocaciones), cuyo peso en la base molecular de múltiples patologías podría estar subestimado. En 1996 se comenzó a desarrollar un nuevo método de secuenciación masiva basado en los cambios eléctricos que provoca el ADN al pasar por nanoporos. Esta técnica, que permite lecturas ultra largas, es idónea para la identificación y caracterización de variantes estructurales (Jain *et al.* Nanopore sequencing and assembly of a human genome with ultra-long reads. Nat Biotechnol. 2018;36:338-345).

Objetivos: Evaluar la utilidad de la secuenciación por nanoporos en la detección de variantes estructurales causantes de la deficiencia de anti-trombina, una enfermedad monogénica en la que hasta el 70% de los casos se deben a variantes patogénicas puntuales en SERPINC1.

Métodos: El estudio se realizó en 3 pacientes con deficiencia de anti-trombina sin mutaciones en SERPINC1 analizado mediante secuenciación Sanger o NGS pero con variantes estructurales (deleciones) detectadas por MLPA y/o Long Range-PCR. En todos los casos se realizó un *array* de CGH (aCGH) (CytoScan® HD). La secuenciación de ADN genómico, se realizó empleando Oxford Nanopore Technologies con un dispositivo MinION (Figura 1).

Resultados: La secuenciación del genoma humano completo (11,6 Gb de media) con una cobertura media de 3X, se realizó en tres días, sin equipamiento especializado (Figura 1), y con un coste de 800€ por muestra. La longitud media de las lecturas fue de 7.887 pb, siendo la secuen-

cia más larga de 200Kb (Figur 1). Para el ensamblaje de secuencias, su alineamiento y análisis se empleó el software proporcionado por Oxford Nanopore Technologies. En los tres casos se identificaron lecturas que cubrirían la zona delecionada lo que permitió conocer la secuencia del punto de ruptura y establecer el mecanismo implicado en la deleción. En dos casos, la identificación de secuencias móviles repetitivas LINE/SINE en el punto de ruptura sugiere un mecanismo de reordenamiento no homólogo que provoca la deleción. La posición del punto de ruptura estimado en el aCGH varía de 700 a 12.000 pb respecto a la real, detectada por la secuenciación con nanoporos. Sin embargo, la secuenciación con nanoporos solo identificó 12 de las 42 variantes estructurales detectadas en el aCGH en los 3 pacientes. Esta limitación se explica por la baja cobertura que consiguen nanoporos. Por el contrario, en el caso con mayor cobertura, la secuenciación por nanoporos identificó 457 variantes estructurales que no detectaba el aCGH, posiblemente porque la mayoría son pequeñas (<500pb). Finalmente, el sistema de secuenciación con nanoporos tiene una tasa de error relativamente elevada que, unida a su baja cobertura, limitan la identificación de mutaciones puntuales.

Conclusiones: La secuenciación por nanoporos de ADN genómico es una alternativa útil para la identificación de variantes estructurales, porque permite secuencias extra-largas, por su alto rendimiento, y especialmente porque ofrece la localización exacta de la alteración y la secuencia asociada al punto de ruptura. Además, el empleo del equipo MinION no requiere equipamiento especializado y tiene un precio razonable. La principal limitación de esta nueva tecnología es su baja cobertura, que podría resolverse con sistemas de mayor capacidad como PromethION.

PI18/00598 (ISCIII y FEDER); 19873/GERM/15 (Fundación Séneca)

Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.

Introducción: Las mutaciones “intrónicas profundas” (*deep intronic*, en inglés) son variantes que ocurren en un intrón y que pueden alterar el proceso de *splicing* como consecuencia, entre otros, de la activación/creación de un sitio de *splicing*. En presencia de un contexto genómico favorable al *splicing*, estas mutaciones pueden dar lugar a un transcrito aberrante que incluya una región intrónica inesperada, llamada “pseudoeoxón” (PE). Se trata de mutaciones raras (<1%) que se han asociado a diferentes enfermedades mendelianas y que permanecen virtualmente inexploradas en la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), a pesar del papel que podrían jugar en su desarrollo y pronóstico. Para llevar a cabo una caracterización molecular exhaustiva de la LMA, en este estudio se ha realizado un análisis integrado DNA/RNA de las variantes intrónicas identificadas en dos cohortes de pacientes, *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) y del Hospital La Fe (HULAFE).

Métodos: Para estudiar el efecto en el *splicing* de estas variantes se emplearon los predictores incluidos en la plataforma *Human Splicing Finder* (<http://www.umd.be/HSF/>), utilizando el protocolo publicado por Liquori A *et al* (2016). Se analizaron las variantes intrónicas raras (MAF < 0,01) y fuera de los sitios canónicos de *splicing*, identificadas por secuenciación *i)* del exoma/genoma de 137 pacientes con LMA (TCGA, 522 variantes somáticas y profundidad media de lectura, *DP* = 144X) y *ii)* de la región genómica completa de 70 genes implicados en neoplasias mieloides en un primer grupo de 8 pacientes de nuestra cohorte (1.069 variantes, germinales y somáticas, *DP* = 462X). También se analizó la región flanqueante de las variantes potencialmente patogénicas para predecir los otros elementos de *splicing* necesarios en el reconocimiento de un PE. Las variantes que pudiesen afectar el *splicing* mediante la inclusión de un PE, se analizaron a nivel de RNA (utilizando los datos de RNA-seq del TCGA) o se validaron funcionalmente con ensayos de tipo *minigene* (HULAFE).

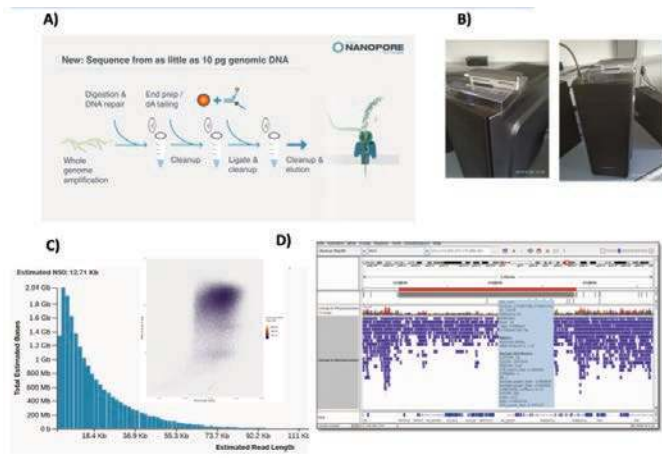


Figura 1. Secuenciación por nanoporos. A) Esquema representativo de los pasos necesarios para la preparación de la muestra. B) Equipo MinION. C) Distribución de las lecturas de acuerdo con su longitud y calidad. D) Identificación de una deleción de 2 MB en el cromosoma 1 afectando a *SERPINC1* y otros 29 genes más.

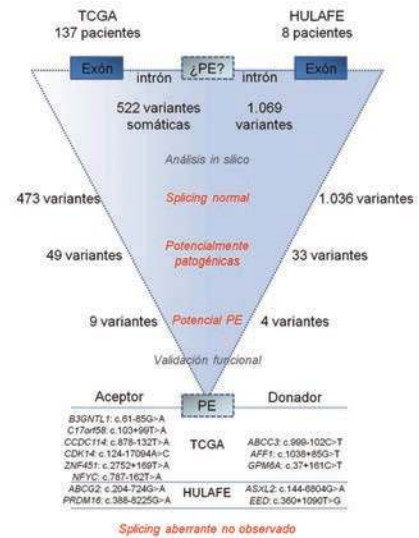


Figura 1. Esquema del análisis realizado.

CO-095

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE VARIANTES INTRÓNICAS PROFUNDAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

Liquori A¹, Morote Faubel M^{2*}, Ibáñez Company M³, Boluda Navarro M¹, Rosón Burgo B¹, González Romero E¹, Martínez Valiente C¹, García Ruiz C¹, Marco Ayala J, Sargas Simarro C¹, Llop García M⁴, Barragán E⁴, Sanjuán-Pla A¹, Such Taboada E³, Montesinos Fernández P³, Sanz Alonso MA⁵, Sanz Santillana G⁶, Cervera Zamora J⁷

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia.; ²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia.*Igual contribución; ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).; ⁴Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).; ⁵Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).; ⁶Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.. CIBER de oncología (CIBERONC).; ⁷Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).

Resultados: Por un lado, el análisis *in silico* permitió clasificar como potencialmente benignas el 90% (473/522) y el 97% (1.036/1.069) de las variantes analizadas, respectivamente, en el TCGA y en HULAFE (Figura 1). El efecto de 200 de estas variantes se comprobó manualmente a través de los datos de RNA-seq disponibles. Por otro lado, el mismo análisis permitió destacar 82 variantes que podrían afectar el *splicing*, como consecuencia de la activación de nuevos sitios de *splicing* (aceptores: 14 TCGA y 21 HULAFE y donadores: 8 TCGA y 7 HULAFE) o de elementos reguladores (27 TCGA y 5 HULAFE). Sin embargo, solo 13 variantes (8 aceptores y 5 donadores) se encontraban en un contexto genómico favorable a la inclusión de un PE. Nueve de estas variantes se estudiaron a nivel de RNA (TCGA) y las 4 restantes con *minigenes* (HULAFE). Aunque las predicciones de las variantes seleccionadas respetaban los criterios establecidos, para ninguna de ellas se observaron transcritos aberrantes.

Conclusiones: Las mutaciones intrónicas profundas son eventos poco frecuentes en la LMA. Aunque no se hayan identificado mutaciones intrónicas, este estudio ha permitido clasificar más de 1.500 variantes in-

trónicas raras y validar una estrategia de selección de variantes en regiones no codificantes del genoma que permita reducir a menos del 1% las de interés para su validación funcional.

Estudio financiado por las ayudas FEDER CB16/12/00284, PI16/00665, PI16/01113, PT17/0015/0043, PI18/1472; PROMETEOII/2015/008, ACIF/2018/256; GVA/2018/004; Becas Predoctorales JAP de Valencia de la AECC, FEHH: 2017-2018; 2018-2019

CO-096

EVALUACIÓN DEL ENSAYO RETRO-TRANSCRIPTION Q-LAMP: UN NUEVO MÉTODO PARA LA IDENTIFICACIÓN ULTRA-RÁPIDA DE LOS TRANSCRITOS DE FUSIÓN DE BCR-ABL

Sargas C, Gil JV, Garcia R, Alfonso V, Amicarelli G, Minnucci G, Barragán E
Centros de Trabajo de los autores: Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain; Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain; Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain; DiaSorin SpA, Gerenzano (VA), Italy; DiaSorin SpA, Gerenzano (VA), Italy; DiaSorin SpA, Gerenzano (VA), Italy; Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain

Introducción: La identificación de los transcritos BCR-ABL para el diagnóstico molecular de las leucemias Filadelfia positivas se basa rutinariamente en la RT-PCR. El nuevo método molecular RT-Q-LAMP representa una alternativa semi-automatizada, que permite una detección rápida de los transcritos de fusión BCR-ABL p190 y p210 en un solo paso. El objetivo de este estudio fue evaluar el rendimiento del ensayo de Q-LAMP en muestras clínicas de RNA analizadas por RT-PCR.

Métodos: El ensayo BCR-ABL en RT-Q-LAMP es un método isotérmico fluorescente para la retro-transcripción, amplificación y detección diferencial de los reordenamientos de fusión minor (p190) y mayor (p210) de BCR-ABL y el gen control GUSb. El resultado se obtuvo de 500 ng de RNA en un paso de sesenta minutos. La reacción de RT-Q-LAMP se llevó a cabo en el instrumento Liaison IAM que permitió la incubación a una temperatura constante mostrando las señales de fluorescencia a tiempo real y elaborando los datos. Las 23 muestras BCR-ABL fueron analizadas y comparadas con los resultados previamente obtenidos por RT-PCR. Resultados: Las 23 muestras estaban constituidas por: 4 p190 (e1a2), 13 p210 (b2a2, b3a2), una sospecha p230 (e19a2), una isoforma atípica p210 (b2a2 con delección), una isoforma rara p210 (b3a3) y 3 p210/p190 (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes BCR-ABL analizados.

Número de muestra	Tipo de muestra	Momento	Resultados RT-PCR		Resultados Q-LAMP			
			Proteína BCR-ABL	Transcrito BCR-ABL	Canal p190 (500 nm)	Canal p210 (570 nm)	Canal GUSb (530 nm)	Proteína BCR-ABL
1	SP	Diagnóstico	p210	NA	-	23,48	-	p210
1	SP	Diagnóstico	p210-p190	NA	-	24,2	-	p210
2	MO	Diagnóstico	p210-p190	NA	-	23,48	-	p210
4	MO	Diagnóstico	p190	e1a2	25,5	-	-	p190
5	SP	Diagnóstico	p210	NA	-	25,15	-	p210
6	MO	Diagnóstico	p210	b2a2	-	17,28	-	p210
7	SP	Diagnóstico	p190	e1a2	31,38	-	-	p190
8	SP	Diagnóstico	p210	b2a2	-	20,87	-	p210
9	SP	Diagnóstico	p210	NA	-	18,52	-	p210
10	MO	Diagnóstico	p190	NA	27,05	-	-	p190
11	SP	Diagnóstico	p190	NA	25,73	-	-	p190
12	MO	Diagnóstico	p210	NA	-	17,57	-	p210
13	SP	Diagnóstico	p210-p190	NA	-	23,28	-	p210
14	SP	Diagnóstico	p210	b3a2	-	26,33	-	p210
15	MO	Diagnóstico	p210	Atípico b2a2	-	27,35	-	p210
16	SP	Diagnóstico	p210	b3a2	-	26,22	-	p210
17	MO	Diagnóstico	p210	b2a2	-	17,4	-	p210
18	SP	Diagnóstico	p230	e19a2	-	31,5	-	p210
19	SP	Diagnóstico	p210	b3a2	-	18,88	-	p210
20	MO	Diagnóstico	p210	b3a2	-	26,43	-	p210
21	SP	Diagnóstico	p210	b3a2	-	18,65	-	p210
22	MO	Diagnóstico	p210	b3a3	-	30,73	-	p210
23	SP	Diagnóstico	p210	b3a2	-	25,78	-	p210

El ensayo fue capaz de detectar correctamente todas las muestras con una concordancia del 100% con los datos previamente obtenidos por RT-PCR. Las muestras positivas fueron identificadas por Q-LAMP en 27,41 minutos y 23,41 minutos para la isoforma p190 y p210, respectivamente. La muestra atípica p210 que presentaba una delección (x pb) en el punto de corte, así como las isoformas raras p230 e19a2 y p210 b3a3, fueron detectadas a través de la Q-LAMP en el canal p210 con retraso en el caso de las isoformas raras (e19a2 y b3a3) tal como era esperado.

Conclusión: La técnica Q-LAMP ha mostrado resultados concordantes con la RT-PCR en un menor tiempo de ensayo (20 minutos). El método Q-LAMP representa una alternativa rápida y robusta para la detección del transcrito BCR-ABL. El formato en tubo cerrado con los reactivos liofilizados permite su uso en centros no especializados en el diagnóstico de este tipo de leucemias proporcionando una configuración que disminuye los riesgos clásicos de los procedimientos en varios pasos. El software de análisis elabora y guarda los resultados asegurando la trazabilidad. El ensayo

fluorescente RT-Q-LAMP para la detección del transcrito de fusión BCR-ABL es específico, sensible y rápido. La rapidez y la especificidad en combinación con la elevada robustez para las muestras con una baja concentración, disminuye la necesidad de repetir el ensayo o la extracción de la muestra, como es el caso de la RT-PCR. Estas características aumentan la veracidad de los resultados y hace el sistema apropiado para todo tipo de laboratorios clínicos.

CO-097

USO DE UN PANEL NGS DE ANEMIAS PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS CONGÉNITAS

López Muñoz N¹, Gutiérrez López de Ocariz X¹, Carreño Gómez-Taragona G¹, Ayala Díaz R¹, Rapado I¹, Gómez Rojas S¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, Buendía Ureña B¹, De Nicolás Sol R¹, Poza Santaella M¹, Zamanillo Herreros I¹, Iñiguez García R¹, Martínez López J¹
¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: Las anemias congénitas constituyen un grupo heterogéneo de entidades caracterizado por un acortamiento de la vida media del hematíe. Estas enfermedades confieren un reto diagnóstico dada la amplia variedad de estas patologías, además de la importancia en el ámbito del consejo genético. El desarrollo en los últimos años de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) ha permitido la identificación de mutaciones implicadas y ayudado en su diagnóstico, además de ampliar nuestro conocimiento sobre la biología de las anemias congénitas. El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia con un panel NGS de anemia/aplasia recién implantado en nuestro Hospital.

Métodos: Se realizó panel de anemias por NGS a un total de 16 pacientes de los cuales 13 presentaban anemia hemolítica (81.3%), y en 3 precisaban de un estudio familiar (18.7%).

Realizamos una secuenciación de genes dirigida por NGS (Ion Torrent S5XL System – ThermoFisher Scientific) utilizando de panel de 55 genes relacionados con anemias y fallos medulares congénitos. (Tabla 1).

Resultados: Un 37,5% (6) de los pacientes eran hombres y un 62,5% (10) mujeres. La edad media fue de 28.71 años (rango 1-63). La hemoglobina media al diagnóstico fue de 11.9g/dl y la cifra media de reticulocitos de 153.000/ml. Se identificaron variantes en todos los pacientes con una media de 1.8 variantes por paciente y una mediana de 2, con un total de 29 variantes. Las variantes más frecuentes fueron en los genes PIEZO1 (6; 20.7%), EPB41 (3; 10.3%), HBB (3; 10.3%), MECOM (3; 10.3%), FANCG (2; 6.9%), y SPTB (2; 6.9%). El resto de genes que aparecieron mutados lo hicieron sólo una vez (3.4% cada uno): ANKRD26, ANK1, ERCC6L2, FANCA, NT5C3A, PIGT, RPS19, RTEL1, SLC4A1, SPTA1. (Figura 1). La mayoría de las variantes se detectaron en genes asociados a patología de la membrana y citoesqueleto eritrocitario (15; 51.7%), genes de factores de transcripción (3; 10.3%), genes de la reparación del ADN (3; 10.3%) y genes de hemoglobinas (3; 10.3%) seguido de otros no clasificables (2; 6.9%). Por último, solo se identificó una variante (3.4% cada uno) en genes de enzimopatías, genes de ribosomas y genes teloméricos. De las variantes identificadas con utilidad clínica, 3 fueron mutaciones descritas en la literatura, todas ellas en el gen de la betaglobina (HBB). Una de ellas fue la mutación c.20A>T; (p.Glu6Val) descrita en anemia de células falciformes, otra fue la mutación c.5T>C (p.Val2Ala) que condiciona la presencia de Hemoglobina Raleigh (esta mutación no presenta características patogénicas para el paciente aunque sí interfiere con la determinación de HbA1c) y la última cc.92+1G>A que altera el sitio de splicing de la proteína y está descrita en beta talasemia (IVS-1-1). Además, se identificaron 3 variantes con potencial utilidad clínica: c.388_389delGA (p.Asp130fs) en el gen RPS19 en un estudio familiar de anemia de Blackfan Diamond, c.4571T>G (p.Leu1524Arg) en el gen ANK1 en una paciente con sospecha de esferocitosis hereditaria y la variante c.277G>T (p.Glu93*) en el gen SPTB en otra sospecha de esferocitosis.

Conclusiones: El uso de paneles de genes por NGS puede ayudarnos en el diagnóstico definitivo de las anemias congénitas dada la heterogeneidad de la etiología molecular de estas. Sin embargo, la interpretación de algunas variantes es compleja debido al escaso número de mutaciones reportadas en esta patología de baja frecuencia. Hemos identificado 3 mutaciones de utilidad clínica y 3 de potencial utilidad clínica. Una adecuada selección de los pacientes a estudiar en función de los datos clínicos es necesario para una adecuada interpretación de las mismas.

Tabla 1. Genes incluidos en el panel NGS, clasificados según su funcionalidad.

Funcionalidad	Genes incluidos
Enzimas metabolismo	AK1, ALDOA, BPGM, G6PD, GPI, GSS, HK1, NTS3A, PFKFB1, PGK, PKLR, TPI1
Proteínas de membrana y citoesqueleto	ANK1, EPB41, EPB42, EPB72, SLC4A1, SPTA1, SPTB, PIEZO1, PIGA, PIGT
Proteínas ribosómicas	RPL11, RPL15, RPL5, RPS19, RPS26, SBD5
Proteínas teloméricas	RTEL1, TERT, TERC, TINF2, DKC1
Repadores del DNA	FANCA, FANCC, FANCG, LIG4
Hemoglobinas	HBA1, HBA2, HBB
Factores de transcripción	GATA1, GATA2, MECOM
No clasificables	ANKRD26, ATRX1, DNAJC21, SRP72, TRS2, HAX1, SAMD9, SAMDL9, ADAMTS13, ELANE, ERCC6L2, DDX41

GENES MUTADOS

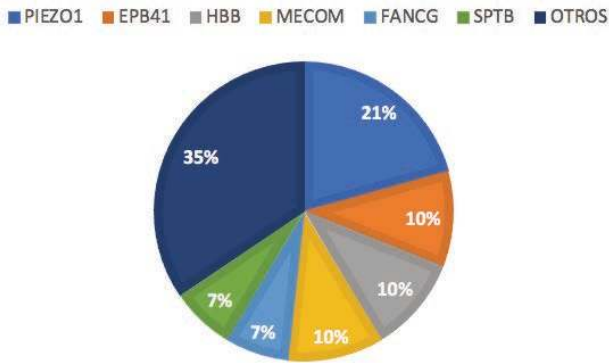


Figura 1. Genes mutados identificados en el panel NGS.

patologías (talasemias y hemoglobinopatías) y pacientes sanos.

Resultados: Este algoritmo se ha mostrado como una solución efectiva para resolver el problema aún en condiciones de número limitado de casos disponibles en esta etapa (Figura 2). Tras la fase de entrenamiento, nuestro sistema inteligente ha sido corroborado mediante técnicas de validación cruzada arrojando una precisión superior al 90% (Figura 3).

Conclusiones: La inteligencia artificial ha dejado atrás su connotación de ciencia ficción para adentrarse en prácticamente todos los campos del conocimiento y las relaciones humanas (soporte en buscadores Web y redes sociales, la incorporación en la conducción automática de vehículos o su uso en el diagnóstico de enfermedades), lo que está revolucionando diversas áreas de conocimiento. Es necesario, por lo tanto, que la medicina siga investigando en estas áreas para conseguir una mejora en el diagnóstico y la utilización de los recursos y nuestro estudio puede ser un ejemplo de ello. Según nuestra hipótesis, el sistema será capaz de realizar el diagnóstico de un paciente mediante un único hemograma con mejoras en la calidad, rapidez y costes. Los primeros resultados nos animan a seguir trabajando en ello.

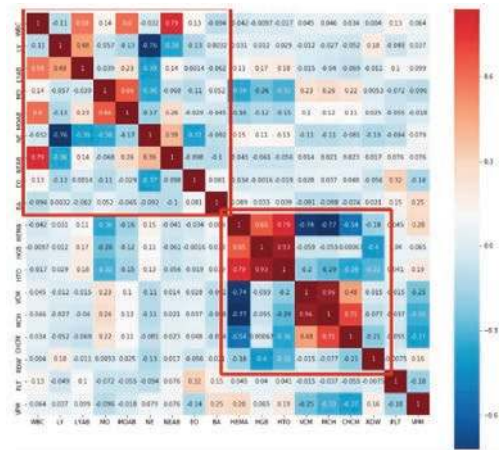


Figura 1.

CO-098

HACIA UNA MEDICINA DE PRECISIÓN HEMATOLÓGICA

Trelles Martinez RO¹, Diaz del Pino S², Trelles Salazar O², González Fernández FA¹

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Facultad de Ingeniería Informática de la Universidad de Málaga

Introducción: En ocasiones el diagnóstico hematológico no resulta sencillo, lo que aumenta el número de pruebas con su reflejo en tiempo y costes. Tradicionalmente este diagnóstico se ha basado en valores hematimétricos y citológicos, habiendo evolucionado en los últimos años con la aparición de los estudios citogenéticos, moleculares y de citometría de flujo. Nosotros proponemos nuevos métodos de diagnóstico hematológico basados en inteligencia artificial, cada vez más presente en nuestras actividades cotidianas y que año tras año se incorpora más a la medicina moderna de precisión. Este estudio, realizado en conjunto con la Facultad de Ingeniería Informática de la Universidad de Málaga, trata de enseñar al software las variables que intervienen y los resultados del diagnóstico médico (manual). Partiendo de estos ejemplos, la maquina encuentra la forma de clasificar a pacientes nuevos a partir de un hemograma, reduciendo carga laboral del especialista y número de pruebas hasta conseguir un diagnóstico preciso. Presentamos aquí los resultados iniciales de nuestra investigación.

Métodos: Se están analizando más de 100.000 hemogramas realizados en el servicio de hematología del Hospital Clínico San Carlos (Madrid) durante los últimos 7 años, clasificándolos según los diagnósticos ya conocidos, para posteriormente “entrenar” al software para realizar este mismo trabajo. Para ello, hemos incluido técnicas de inteligencia artificial englobadas dentro del aprendizaje computacional supervisado que, mediante el procesamiento de ejemplos etiquetados por un especialista, es capaz de aprender características del conjunto de datos que ayuden en su posterior clasificación (Figura 1). Concretamente, haremos uso de las Máquinas de Soporte Vectorial. En una primera etapa hemos abordado el etiquetado de muestras de pacientes con diagnóstico de eritro-

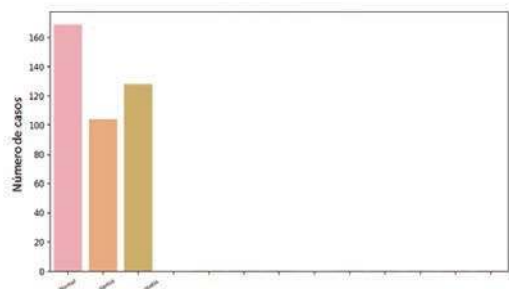


Figura 2.

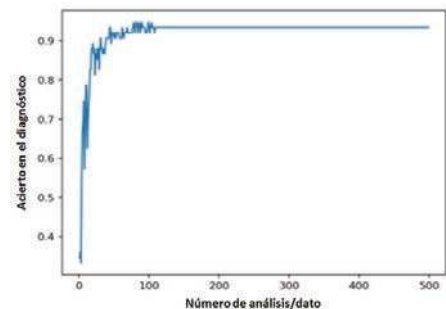


Figura 3.

ERITROPATOLOGÍA I

CO-099

α-TALASEMIA NO DELECIÓN: HEMOGLOBINA AGRINIO. SERIE DE CASOS

Moreno Paredes N¹, González Fernández FA¹, Daorta M¹, González Salinas A¹, Ropero Gradilla P¹, Martínez Nieto J¹, Bolaños Calderón E¹, Benavente Cuesta C¹, Medina Salazar S¹, Cubillas Garcia De la Torre D¹, López García A¹, Alfayate Lobo A¹, Menendez Cuevas M¹, Ibarra Morales M¹, Trelles Martínez R¹, Fernández González B¹, Martínez Martínez R¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: La Hb Agrinio es una variante hiperinestable de α globina clasificada como una α-talasemia no delección en la que existe una sustitución en el codon 29 del gen de globina α2, que determina un cambio de aminoácido, Leucina por Prolina [α29(B10)Leu→Pro CTG>CCG (α2)], que hace que esta cadena, estructuralmente anómala precipite en los precursores eritroides, dando como resultado una reducción en la formación de Hb. En los casos heterocigotos el desequilibrio en la síntesis entre las cadenas α y no α se ve muy poco afectado por lo que tienen un fenotipo silente superponible a otros tipos de α-talasemia heterocigota delección o no delección. Sin embargo en los casos homocigotos o dobles heterocigotos, además del efecto tóxico de las cadenas no-α sobrantes habría que sumar el efecto tóxico de la cadena α estructuralmente anormal por lo que la expresión fenotípica es mucho mayor, pudiendo presentarse con fenotipo de enfermedad de la Hb H severa y en algunos con Hydrops fetalis. Presentamos 26 casos pertenecientes a 14 familias no relacionadas entre sí caracterizados a nivel molecular en nuestro centro.

Tabla 1.

Características de los pacientes identificados en España con Hb Agrinio

#	Sexo/Etad	Hb (g/dL)	VCM (fl)	ADM (fl)	HCM (pg)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Retículoctos (+%)	Causa de inclusión	Genotipo
1*	F-37	13,7	73,2	13,9	23,7	3,0	0,2	1,0	(-)	α ⁺ α/αα
2*	F-20	13,1	71,0	15,1	23,3	2,8	0,2	1,3	(-)	α ⁺ α/αα
3**	M-39	15,2	78,2	14,1	24,0	2,2	1,0	0,9	(-)	α ⁺ α/αα
4**	F-37	13,8	84,3	13,2	27,1	1,9	1,5	2,1	(-)	α ⁺ α/αα
5**	M-14	15,0	78,2	13,3	24,9	2,0	1,0	0,5	(-)	α ⁺ α/αα
6**	M-8	9,5	74,9	26,9	23,6	1,5	1,7	6,0	(+)	α ⁺ α/α ⁺ α
7**	F-12	12,6	65,8 [†]	14,6	21,1	1,7	2,0	1,5	(-)	α ⁺ α/αα
8***	F-51	13,3	78,2	15,9	25,0	2,7	0,0	1,1	(-)	α ⁺ α/αα
9***	F-45	14,0	73,4	23,8	22,8	2,3	0,0	1,1	(-)	α ⁺ α/αα
10***	M-31	15,8	75,8	13,9	24,3	2,7	0,3	0,9	(-)	α ⁺ α/αα
11***	F-26	13,1	71,7	13,4	22,9	2,5	0,0	1,1	(-)	α ⁺ α/αα
12***	F-22	12,0	65,5 [‡]	-	-	2,6	0,0	-	(-)	α ⁺ α/ααα
13***	M-2	10,8 [§]	84,5	17,3	27,4	2,8	9,4	3,6	(-)	α ⁺ α/α ⁺ α
14***	M-3er [¶]	9,2	62,5	26,1	19,1	2,4	7,0	3,0	(+)	α ⁺ α/α ⁺ α
15****	M-50	15,4	76,7	13,5	24,7	2,4	0	1,39	-	α ⁺ α/αα
16****	F-12	11,8	78,4	16,1	23,4	2,6	0	0,62	-	α ⁺ α/αα
17	F-50	13,2	76,5	14,4	24,5	2,4	0	1,08	-	α ⁺ α/αα
18	F-17	13,1	79,2	13	25,2	2,5	0	1,46	-	α ⁺ α/αα
19	F-22	14,0	75,3	13,6	23,8	2,3	0,3	0,41	-	α ⁺ α/αα
20	F-7	12,4	77,1	15,8	23,7	2,5	0,2	1,61	-	α ⁺ α/αα
21	F-4	10,8	60,1	15,2	18,4	2,8	0,4	1,68	-	α ⁺ α/α ⁺ α
22	M-12	12,7	70,5	15,3	22,6	3,0	0,5	0,65	-	α ⁺ α/αα
23	F-35	11,8	72,5	14,4	23,3	2,5	0,2	0,87	-	α ⁺ α/αα
24	M-58	16,5	73,4	15,3	23,5	2,6	0,3	0,77	-	α ⁺ α/αα
25	M-13	13,9	76,0	16	0	2,7	0	0,4	-	α ⁺ α/αα
26	F-30	13,4	72,2	14,4	23,7	2,8	0,3	1,12	-	α ⁺ α/αα

* Anemia ferropénica asociada
[†] Transfusión una semana antes de su estudio
[‡] No lo varón de tres meses de edad
[§] Familia 1
[¶] Familia 2
^{***} Familia 3
^{****} Familia 4

Métodos: El estudio de Hb se realizó mediante electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino, isoelectroenfoque, HPLC de intercambio iónico y las cadenas de globina se estudiaron por HPLC de fase inversa. Se realizó tinción de Azul de Cresil brillante para identificar cuerpos de inclusión. Se estudiaron las mutaciones más frecuentes del gen α2 mediante las StripAssay. Por último se realizó la caracterización molecular del gen α2 mediante secuenciación directa.

Resultados: Identificamos 22 casos heterocigotos con fenotipo de talasemia silente, sin anemia y con microcitosis leve, 1 caso doble heterocigoto asociado a una mutación de 3.7 Kb en el otro alelo con un fenotipo un poco más grave que el de las α-talasemias homocigotas y

tres casos homocigotos con fenotipo de enfermedad de la Hb H severa atípica, con requerimientos transfusionales y retraso del crecimiento (Tabla 1).

Conclusión: La descripción de estos casos en España demuestran la heterogeneidad de las α-talasemias no delección. A pesar de que son casos infrecuentes, la severidad de los casos homocigotos o dobles heterocigotos con otra alteración molecular en el cluster de genes α, que pueden ir desde casos de talasemia intermedia a casos de Hydrops fetalis, indica que la identificación de los portadores de la mutación de la Hb Agrinio debería ser considerada en el contexto del estudio de α-talasemias o programas de cribado de microcitosis con el fin de proporcionar un asesoramiento genético correcto.

CO-100

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DEFERASIROX COMPRIMIDOS DISPERSABLES vs RECUBIERTOS EN ANEMIAS CONGÉNITAS SEVERAS CON SOBRECARGA FÉRRICA: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Insua Vilas C¹, Rodríguez Núñez R¹, García Cereijo PA¹, Domínguez Muñiz Ó¹, Albo López C¹, Fonte Feal C¹

¹H. Álvaro Cunqueiro

Introducción: La talasemia mayor y otras anemias congénitas severas presentan eritropoyesis ineficaz medular, acompañada de hemólisis crónica, lo que sumado al régimen de transfusiones periódicas produce sobrecarga férrica orgánica, depositándose el exceso en los tejidos produciendo su disfunción, con impacto significativo en la morbimortalidad. Los quelantes del hierro como el deferasirox (DF) pretenden reducir la carga férrica y prevenir/retrasar complicaciones a largo plazo. La nueva formulación en comprimidos recubiertos (DF-C) demostró igual eficacia, mejor palatabilidad y tolerancia (ensayo ECLIPSE), mejorando la tasa de adherencia terapéutica.

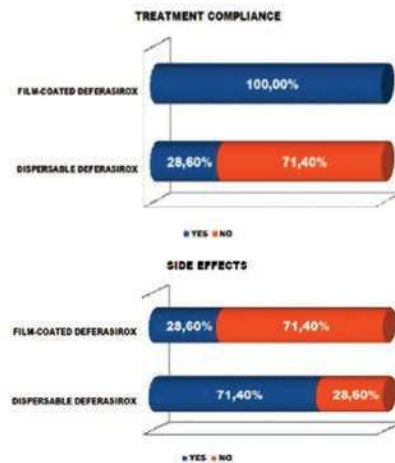


Figura 1.

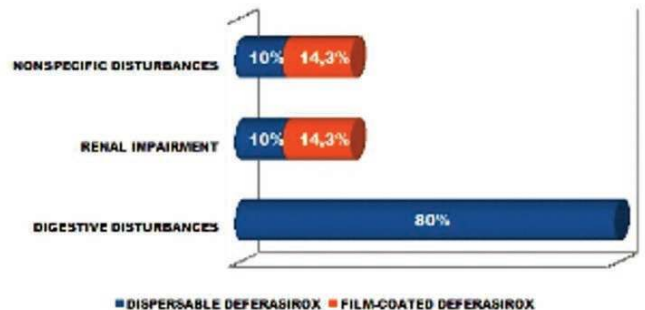


Figura 2.

Objetivos: Estudio comparativo entre deferasirox comprimidos dispersables (DF-D) frente a DF-C en anemias congénitas severas con so-

brecarga férrica, analizando capacidad quelante, adherencia terapéutica y efectos secundarios de ambas formulaciones.

Métodos: Serie de casos retrospectiva. Recogimos datos de pacientes diagnosticados de anemias congénitas severas con tratamiento quelante (DF-C y DF-D) a seguimiento en el HAC de Vigo, estableciendo una comparativa a 12 meses entre ambas. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencia absoluta y porcentaje (comparación con test exacto de Fisher), las cualitativas como media y desviación típica (Mann Whitney). Datos analizados con SPSS Statistics.

Resultados: Se recogieron datos de 7 pacientes: 6 talasemia mayor y 1 anemia de Blackfan Diamond. 85,7% eran mujeres y 14,3% varones, edad mediana de 44 años. La media de concentrados de hemáties transfundidos anuales fue de 20 para ambas formulaciones. La dosis mediana de deferasirox fue de 1500mg durante el tratamiento con DF-D y 1080mg con DF-C, lo que se traduce en dosis equivalentes (mayor biodisponibilidad de DF-C). El porcentaje medio de ascenso de ferritina con DF-D fue de 6,2%, frente a 1,3% con DF-C; sin embargo, la concentración de hierro hepático (Fe-H) mostró un descenso de la sobrecarga férrica del 8,3% con DF-D y del 39,7% con DF-C, así como descenso de los niveles de hierro cardíaco (Fe-C) similar entre ambas (9,5% DF-D vs 6,5% DF-C). Durante el tratamiento con DF-D, 71,4% presentaron pobre adherencia terapéutica debido a efectos secundarios, fundamentalmente alteraciones digestivas (80%), menos frecuente insuficiencia renal o alteraciones inespecíficas (10% respectivamente), condicionando cambio de tratamiento en un 40%. Bajo tratamiento con DF-C, no encontramos problemas de adherencia, con una tasa de efectos secundarios del 28,6% (insuficiencia renal, alteraciones inespecíficas), no condicionando cambios en el tratamiento.

Conclusión: Observamos una elevada tasa de efectos secundarios relacionados con DF-D, principalmente alteraciones digestivas, condicionando escasa adherencia terapéutica y cambios en el tratamiento en un 40%. DF-C redujo la tasa de efectos secundarios significativamente, sin necesidad de cambios el tratamiento y con tasas de adherencia del 100%. Los niveles de ferritina sufrieron un ligero ascenso con ambas formulaciones (6,2% y 1,3%), no objetivado al examinar el Fe-H, con descenso de los datos de sobrecarga, o Fe-C. En nuestra opinión, esto podría explicarse dada la baja especificidad de la ferritina en la cuantificación de la carga férrica (reactante de fase aguda), mientras los niveles de Fe-H y Fe-C por RMN presentan alta fiabilidad para su cuantificación.

CO-101

PAPEL DE LA DETERMINACIÓN DE LA HOMOCISTEÍNA Y EL ÁCIDO METALMALÓNICO EN LOS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Legarda Campo M¹, Payán-Pernía S², Querol L², Martí Fàbregas J², Sales García X², Criado Casas V², Zapico Muñoz E², Sardà Vidal M², Remacha Sevilla A²

¹Hospital Universitario Doctor Peset; ²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La deficiencia de vitamina B₁₂ (B₁₂) causa trastornos hematológicos y no hematológicos. Estos últimos incluyen síndromes neurológicos como polineuropatías, degeneración subaguda combinada, lesiones de los ganglios basales, demencia, o accidente cerebrovascular isquémico. Estos signos pueden presentarse en ausencia de anemia o macrocitosis, con un hemograma normal. Además, el déficit de B₁₂ puede presentarse con niveles séricos normales o limítrofes; de ahí la relevancia de evaluar sus metabolitos homocisteína (HCY) y ácido metilmalónico (MMA), que aumentan en caso de déficit.

Objetivos: Determinar el valor de HCY y MMA en el diagnóstico de la deficiencia de B₁₂ en pacientes con síntomas neurológicos.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los casos en los que se solicitó estudio de B₁₂ y folato desde el Servicio de Neurología en un hospital universitario durante 13 meses. Se evaluaron parámetros demográficos y analíticos (hemograma completo, B₁₂ sérica, folato sérico, folato eritrocitario – en casos en que el folato sérico era bajo–, HCY, MMA, creatinina sérica y filtrado glomerular estimado –FGE–). Los niveles de B₁₂ menores de 150 pmol/L se consideraron bajos (BB12); entre 150 y 200 pmol/L, limítrofes (LB12); y superiores a 200 pmol/L, normales (NB12).

Resultados: Mil treinta y nueve (7,8%) de las 14644 solicitudes provinieron de Neurología. Los niveles de B₁₂ y las alteraciones hematológicas en este grupo se detallan en la Tabla 1. Las alteraciones

hematológicas observadas en los tres grupos fueron leves en un 90% de los casos, sin llegar a ser graves en ningún caso (criterios de gravedad: hemoglobina <7 g/dl, plaquetas <50x10⁹/l y neutrófilos <0,5x10⁹/l). Los niveles de metabolitos estaban disponibles en 162 casos del grupo NB12, de los cuales un 18,8% tenía niveles altos de HCY (>14,5 umol/L), siendo el folato era normal en todos ellos, aunque un 32% presentaba un FGE anormal que puede contribuir al aumento de HCY. El estado mutacional del gen MTHFR es desconocido en estos pacientes. El MMA se midió en el 7,8% de los pacientes con NB12; un 23,5% de ellos presentó niveles altos (>0,4 umol/L). En el grupo LB12, 10 pacientes mostraron un aumento en los dos metabolitos (tabla 2), lo que sugiere una deficiencia real de B₁₂ pese a niveles normales de B₁₂. La polineuropatía sensorial fue el hallazgo neurológico en 9 de estos pacientes, asumiéndose que la deficiencia de B₁₂ fue la causa en 4 de ellos, que recibieron tratamiento sustitutivo. Se realizó un seguimiento clínico en 3 de estos pacientes, observándose mejoría sintomática en 2.

Conclusiones: La incidencia de déficit de B₁₂ en pacientes con síntomas neurológicos es alta. La mayoría de estos pacientes con deficiencia de B₁₂ no presentaban alteraciones hematológicas o estas eran leves. Existe un grupo de pacientes con síntomas neurológicos y B₁₂ sérica normal o limítrofe, situación que representa un verdadero reto diagnóstico y terapéutico en la cual la evaluación de los metabolitos puede ser de gran utilidad. Por tanto, en el contexto de una alta sospecha clínica, una B₁₂ normal o limítrofe no descarta una deficiencia funcional, siendo razonable evaluar los metabolitos HCY y MMA.

Tabla 1. Niveles de B12 y alteraciones hematológicas.

Niveles de B12 y alteraciones hematológicas										
	Total		Sin alteraciones hematológicas		Anemia no macrocítica		Anemia macrocítica / macrocitosis		Otras alteraciones	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BB12 (<150 pmol/L)	101	8,9	64	63,4	24	23,8	8	7,9	5	5,0
LB12 (150 - 200 pmol/L)	177	15,5	123	69,5	31	17,5	15	8,5	8	4,5
NB12 (>200 pmol/L)	861	75,6	622	72,2	113	13,1	52	6,0	74	8,6

Tabla 2. Pacientes con déficit de B12, alteraciones neurológicas y B12 sérica normal.

Pacientes con déficit de B₁₂, alteraciones neurológicas y B₁₂ sérica normal.

Paciente	Edad	Sexo	B12	HCY	MMA	Hb	VCM	FGE
1	47	F	252	34,3	0,65	139	99,7	52,93
2	61	M	354	15,92	0,52	120	86,4	94,02
3	62	F	241	14,78	0,65	147	96,2	84,81
4	63	F	279	21,53	0,48	127	90,8	90,51
5	63	M	214	16,03	0,45	149	83,2	73,50
6	70	M	304	14,52	0,46	146	90,4	64,37
7	79	F	244	18,16	0,72	134	83,7	57,89
8	84	M	301	24,01	1,34	145	91	86,92
9	88	F	3720*	28,96	1,31	106	90,2	40,09
10	88	M	248	26,45	1	121	94,4	54,55

*Presencia de inmuno complejos, tras la incubación con polietilenglicol (PEG): 215 pmol/L (Unidades: Edad, años; B₁₂ sérica, pmol/L; HCY, umol/L; MMA, umol/L, hemoglobina (Hb), g/L; volumen corpuscular medio (VCM), fl; Filtrado glomerular estimado (FGE), ml/min/1.73 m2)

CO-102

DIEZ AÑOS DE MLPA AL DIAGNÓSTICO DE LA ALFA TALASEMIA DELECIÓN. 11 NUEVAS MUTACIONES

Ropero Gradilla P¹, González Fernando A², Nieto Jorge N², Villegas Ana², González Beatriz², Martínez Rafael B², Grupo Español De Er-tropatología³

¹Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital Clínico San Carlos. Hematología; ³Distintos Hospitales

Antecedentes: El 90-95% de las α talasemias se originan por grandes deleciones genéticas de uno o varios genes alfa, de todo el cluster e incluso del telómero completo del cromosoma 16, denominándose α talasemia deleción. Las α +-talasemias son originadas por deleciones que involucran un único gen y las deleciones de los dos genes α de un cromosoma, constituye α^0 -talasemias. Entre las α +-talasemias las más frecuentes son la deleción - α ^{3,7} (en el área mediterránea) y la - α ^{4,2} (en el sudeste asiático) y en las α^0 -talasemias la --SEA, --FIL y --THAI en el sudeste asiático) y la --MED en el Mediterráneo. Dado que la mayoría de las α -talasemias se deben a deleciones de uno o varios genes HBA, las técnicas de diagnóstico molecular se centran en demostrar las deleciones más comunes. La más utilizada en el pasado fue el Southern blot la cual desde el año 2002 ha ido sustituyéndose por el MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). Esta técnica es de cuantificación de dosis génica, ya que mediante el análisis de los fragmentos obtenidos después de multiplex PCR, y aprovechando la diferencia de tamaño se pueden identificar pérdidas o ganancias de material genético, atendiendo a la normalización de las áreas de cada pico con respecto a un control sano.

Material y Métodos: A lo largo de 10 años se han estudiado más de 8000 pacientes con anemia microcítica e hipocroma. A todos se les realizó un estudio hemocitométrico convencional con morfología de la serie roja, recuento de reticulocitos, determinación de la Hb A2 y Hb F por HPLC de intercambio iónico y en el caso de que fuera preciso la cuantificación de los cuerpos de inclusión de Hb H. Las mutaciones más frecuentes de α -talasemia se descartaron por PCR multiplex (Alpha-Globin StripAssay kit), en algunos casos de α^0 -talasemias fue necesario recurrir al MLPA y otras α -talasemias no deleción fueron identificadas mediante secuenciación automática de Sanger.

Resultados: En la Tabla 1 aparecen recopiladas 11 nuevas mutaciones, todas ellas identificadas mediante MLPA. Las pérdidas van desde 1,9Kb lo que implica la eliminación de un solo gen hasta 132 Kb con la consiguiente pérdida de 2 genes.

Tabla 1.

Número de genes afectados	Deleción genética	Señales eliminadas	Coordenadas genómicas	RBC (10 ¹² /L)	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	RDW (%)	Reticulocitos (%)	HbA ₂ (%)	Hb F (%)	Causa
1	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	1-25	*	5,1	9,6	69	18,7	27,2	3,1	1,5	0,1	2
1	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	4-21	4328-36,908	5,1	9,7	61,3	19,1	26,6	1,3	6,9	1	1
1	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	8-26	28,168-38,786	6,5	11,3	60,7	17,4	28,1	1,5	2,2	0,7	1
1	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	12-25	33,103-38,460	5	8,2	61,7	16,3	30,4	3,9	1,6	0,6	1
2	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	1-25	*	5,9	12,7	68,4	21,5	16,2	0,8	2,4	0,3	9
2	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	4-22	4328-36,908	5,1	11,4	71,5	22,3	16,3	0,3	2,6	0,4	3
2	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	4-25	4328-38,460	5,5	12	68,8	21,7	15,4	1	2,4	0,9	1
2	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	5-21	10,229-38,052	5,8	12,2	63,3	20,9	16,4	0,5	2,6	0,3	5
2	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	7-25	20,361-38,460	6,2	13,6	69,4	22	15,9	0,4	2,4	0,8	2
2	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	8-26	28,168-38,786	5,4	11,2	70,9	20,7	17,5	0,8	2,8	0,2	3
3	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	12-18	33,103-34,975	5,7	14,6	79,8	25,3	14,3	0,6	2,7	0,1	1
3	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	19-25	35,489-38,460	5,3	11,2	70,7	21,1	16,9	0,7	2,8	0,4	1
3	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	21-25	36,629-38,460	5,9	12,7	72,8	21,5	16,2	0,8	2,6	0,6	1
3	- α ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	11-19	32,850-35,490	5,3	12,2	69,5	22,9	24,4	2,8	3	0,1	1

* desde 92 kb conteniendo ambos NC_000006.1 a la posición 38,600 en NC_000006.1

Conclusiones: Desde los años 90 el Southern blot, el cual permite identificar y diagnosticar grandes aberraciones, ha sido la técnica más utilizada para diagnóstico molecular de la α talasemia deleción, pero no siempre se detectaban pequeñas deleciones y además implicaba una elevada laboriosidad. Aunque las deleciones y duplicaciones pueden ser detectadas por PCR, este tipo de estudio directo solo se puede realizar cuando se conoce el sitio exacto de la mutación. Otras técnicas como la secuenciación no pueden detectar cambios en el número de copias de exones completos. Por ello desde principios de siglo XXI, el MLPA es considerada una técnica complementaria, sensible y específica en la detección de cambios en el número de copias genómicas no detectados por los métodos convencionales de laboratorio. El MPLA presenta la gran ventaja de que existen numerosos genes que pueden ser estudiados simultáneamente en una sola determinación y además tiene bajo coste

y es fácil de realizar. En nuestro laboratorio esta técnica se implantó hace 10 años y se ha convertido en una técnica imprescindible para la caracterización molecular e identificación de grandes deleciones en la alfa talasemia. Prueba de ello son las 11 nuevas mutaciones que se presentan en esta comunicación.

CO-103

HIPERVITAMINOSIS B12 MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12, VALOR DE LA HOMOCISTEINA Y DEL ÁCIDO METIL-MALÓNICO

Legarda Campo M¹, Payán-Pernía S², Sanchez García J², Pérez Cases A², Cérda Gordillo N², Sardà Vidal M², Zapico Muñoz E², Remacha Sevilla A²

¹Hospital Universitario Doctor Peset; ²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La causa más frecuente de niveles séricos altos de vitamina B₁₂ (B₁₂) es la suplementación; sin embargo, este hallazgo se ha relacionado con múltiples afecciones como neoplasias hematológicas, tumores sólidos, insuficiencia renal o enfermedad hepática. También se ha descrito que algunos pacientes presentan elevación espúrea de B₁₂ debido a la presencia de complejos inmunes que interfieren con la medición a través de inmunoensayos.

Objetivos: Evaluar la posibilidad de deficiencia de B₁₂ en pacientes con altos niveles de B₁₂ debido a complejos inmunes.

Métodos: Se realizó una búsqueda retrospectiva de un periodo de 24 meses en la base de datos de un hospital de referencia. Los niveles altos de B₁₂ en suero se definieron como niveles por encima de nuestro rango de referencia: 150-650 pmol/L, en los cuales se usó la incubación con polietilenglicol (PEG) como método para evaluar la presencia de elevación espúrea de B₁₂ debida a complejos inmunes, de acuerdo con un método descrito anteriormente¹. Se asumió la existencia de complejos inmunes en aquellos casos con niveles altos de B₁₂ sérica en los que tras la incubación con PEG se observó una disminución al menos dos tercios del valor inicial de B₁₂ sérica. Se evaluaron los metabolitos de B₁₂ homocisteína (HCY) y ácido metilmalónico (MMA) con intención de descartar una deficiencia de B₁₂ subyacente.

Resultados: La incubación con PEG se realizó en 196 pacientes con niveles de B₁₂ elevados, observando una disminución de al menos dos tercios del valor inicial en 29% (57) de los casos. La HCY se evaluó en 19 casos y el MMA, en 9. La HCY estaba alta (>15,5 μ mol) en 5 pacientes, asociando niveles altos de MMA (>0,4 μ mol/L) 3 de ellos (tabla 1). Un paciente adicional tenía niveles normales de HCY con un aumento de los niveles de MMA. Ninguno de estos pacientes tenía una deficiencia de folato, aunque dos de ellos tenían algún grado de insuficiencia renal que podría alterar los resultados de HCY y MMA.

Conclusiones: Puede existir una deficiencia de vitamina B₁₂ incluso cuando los niveles séricos son altos. Dicha discordancia puede deberse a que los complejos inmunes producen un resultado falsamente negativo. El presente estudio sugiere que la evaluación de los metabolitos debe considerarse en todos los casos con vitamina B₁₂-PEG <300 pmol/L.

Tabla 1. Pacientes con inmunocomplejos y posible déficit funcional de B₁₂.

Paciente	Edad	Sexo	B12	B12-PEG	HCY	MMA	Hb	VCM	FGE
1	59	F	946	95	18	0,26	142	91	78
2	77	F	1825	258	9,84	0,91	143	87	67,5
3	85	F	5342	216	15,6	-	132	105	73
4	87	F	3720	215	28,96	1,31	106	90	40,2
5	88	F	794	240	28,9	0,52	108	98	29
6	91	M	3683	168	15,2	-	91	92	37

Unidades: Edad, años; B12 sérica, pmol/L; B12-PEG, pmol/L; HCY, μ mol/L; MMA, μ mol/L, hemoglobina (Hb), g/L; volumen corpuscular medio (VCM), fL; Filtrado glomerular estimado (FGE), ml/min/1.73 m².

Referencia

1. Remacha AF, Zapico E, Sarda MP, Rojas E, Simó M, Remacha J, et al. Immune complexes and persistent high levels of serum vitamin B12. Int J Lab Hematol. 2014. Feb 1;36(1):92-98

CO-104

AUTOMATIZACIÓN DE LOS RECAMBIOS ERITROCITARIOS EN EL MANEJO DE LA DREPANOCITOSIS

Santaliestra Tomas M¹, Payán Pernía S¹, Ruiz Llobet A², Vicente Pascual Eva P³, García Rey E⁴, Medina Marrero L³, Badell Serra I⁵, Torrent Español M⁵, Saez Bruguera M³, Bosch Llobet A³, Parra López R⁴, Remacha Sevilla Ángel F

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona). ²CSUR en Eritropatología Hereditaria (Hospital de Sant Pau-Hospital Sant Joan de Déu); ³Servicio de Hematología, Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona). ⁴CSUR en Eritropatología Hereditaria (Hospital de Sant Pau-Hospital Sant Joan de Déu); ⁵Banc de Sang i Teixits, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona). ⁶CSUR en Eritropatología Hereditaria (Hospital de Sant Pau-Hospital Sant Joan de Déu); ⁷Banc de Sang i Teixits, Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona). ⁸CSUR en Eritropatología Hereditaria (Hospital de Sant Pau-Hospital Sant Joan de Déu); ⁹Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona). ¹⁰CSUR en Eritropatología Hereditaria (Hospital de Sant Pau-Hospital Sant Joan de Déu)

Introducción: El recambio eritrocitario (RE) previene la participación de los hematíes falciformes en eventos vasooclusivos, reduce la hemólisis, y mejora la capacidad transportadora de oxígeno disminuyendo la viscosidad sanguínea. Tiene indicaciones profilácticas y terapéuticas. Puede realizarse de forma manual o automatizada.

Objetivos: Evaluar los datos relativos a los RE una vez instaurada su automatización en nuestro centro, así como su eficacia.

Pacientes/método: Se estudiaron 33 RE automatizados (REA) realizados entre febrero de 2014 y abril de 2019, mediante los sistemas Spectra Optia© y Cobe Spectra©, a 11 pacientes con drepanocitosis y edad comprendida entre los 8 y los 36 años. Se analizaron los datos analíticos de 31.

Resultados: Algunos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

	Previo al recambio	Posterior al recambio
Hemoglobina (g/l)	102	109
Hematocrito (%)	31	31
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	254	155
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	9,82	8,68
Reducción de la HbS respecto a la inicial	Objetivo: 55%	Final: 61%
Consecución de la HbS objetivo	-	Sí: 74% No: 26% (diferencia entre HbS final y objetivo: 3%)
Complicaciones relacionadas con el recambio	-	6,5% (2 hipotensión, durante o posterior)
Respuesta clínica	-	100%

Indicación: 22 REA se realizaron como parte de un programa de RE crónico en 2 pacientes: como profilaxis secundaria de ictus y por crisis dolorosas recurrentes. Los 11 REA restantes se realizaron bien como prevención primaria de complicaciones ante intervenciones quirúrgicas (8) o trasplante de progenitores hematopoyéticos (2), o bien como tratamiento de complicaciones agudas (1). Sólo dos REA emergentes se efectuaron en un mismo paciente con genotipo SC; el resto, en pacientes homocigotos.

Acceso vascular: Se utilizó un catéter venoso central en 10 de los 11 REA realizados de forma puntual. Los 9 REA realizados a uno de los pacientes en régimen crónico se efectuaron mediante Port-a-Cath© de doble luz, salvo en una ocasión en que se necesitó una vía periférica adicional como vía de entrada. Para el resto de REA se utilizaron dos accesos vasculares periféricos simultáneamente.

Parámetros hematológicos: La HbS previa media fue del 61%. La HbS (HbS + HbC en el caso de uno de los pacientes) deseada fue del 30% en 19 REA, del 25% en 5, del 20% en 6 y del 15% en 1; suponía una reducción media del 55% respecto a la HbS inicial y finalmente se consiguió una reducción media del 61% respecto a la inicial. Esto se traduce en una HbS final 3% menos que la deseada. En 8 REA (26%) no se alcanzó la HbS objetivo, y la HbS final en estos casos fue de media 3% más que la deseada.

Duración: Media de 121 min.

Complicaciones: Hipotensión arterial sintomática en 2 REA, durante o tras el procedimiento, corregida con aporte de volumen. En ningún caso se produjo aloinmunización.

Resultados clínicos: Salvo un caso de osteomielitis tras un injerto vascularizado de peroné, no se produjeron complicaciones en las intervenciones que justificaron los procedimientos puntuales. En los 2 pacientes en régimen crónico se alcanzaron los objetivos clínicos.

Conclusión: La automatización de los RE es eficaz en la consecución de la HbS deseada de forma rápida y segura, ofreciendo por tanto resultados clínicos satisfactorios.

ERITROPATOLOGÍA II

CO-105

MODELOS MULTILOCUS PARA EVALUAR ASOCIACIONES GENÉTICAS CON LA VARIACIÓN DE HbF EN PORTADORES DE β -TALASEMIA DE ORIGEN PORTUGUESA

Manco L¹, Bento C², Relvas L², Maia T², Ribeiro ML²

¹Centro de Investigação em Antropologia e Saúde (CIAS), Universidade de Coimbra, Portugal; ²Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal

Introducción: En el genoma humano fueron identificados varios polimorfismos de nucleótido único (SNP) implicados en la regulación del cambio de hemoglobina fetal (HbF) a hemoglobina adulta en tres *quantitative trait loci* (QTL) principales: *BCL11A*, en el cromosoma 2p16, región intergénica *HBS1L-MYB* (*HMIP*), en el cromosoma 6q23 y *HBG2-XmnI* (rs7482144) en el cromosoma 11p15. El objetivo principal de este trabajo fue ensayar en una muestra de población de portadores β -talasemia (β -tal) modelos individuales y de múltiples *loci* para la asociación genética con HbF de tres variantes previamente conocidas en los tres QTL, *BCL11A* (rs1427407), *HMIP* (rs66650371) y *HBG2-XmnI* (rs7482144).

Métodos: Se estudiaron 79 portadoras de β -tal de ascendencia portuguesa (40 mujeres y 39 varones) de 2-70 años (media 32,9 años), con niveles de HbF del 0,2% al 8,6% y niveles de HbA2 del 3,4% al 6,1%. Los niveles de HbA2 y HbF se determinaron por HPLC. Se identificaron seis mutaciones diferentes en estado heterocigoto en el gene *HBB*: 23 individuos son heterocigóticos para la mutación *HBB*: c.92+6T>C [IVSI-6 (T>C)] (n=30); c.118C>T [CD39 CAG> TAG] (n=23); c.48G>A [CD15 TGG>TGA] (n=11); c.92 \pm 1G>A [IVS-I-1 (G \pm > \pm A)] (n=10); c.93-21G>A [IVSI-110 G>A] (n=3); c.20delA [CD 6 -A] (n=2). Los SNP rs1427407 y rs7482144 se determinaron por PCR-RFLP con las enzimas de restricción HpyCH4III e XmnI, respectivamente. El SNP rs66650371 (delección de 3 pb), fue estudiado usando 2 pares de *primers* como descrito en Farrel et al. (2011). Las asociaciones de SNP con niveles de HbF se evaluaron mediante modelos de regresión lineal utilizando PLINK y el SPSS Statistics. El consentimiento informado fue firmado por todos los participantes.

Resultados: La regresión lineal simple mostró los alelos menores de los SNP individuales *BCL11A* rs1427407 (T) (0.165), *HMIP* rs66650371 (del) (0.247) y *HBG2* rs7482144 (T) (0.196), asociados significativamente con niveles elevados de HbF (P=0.014, P=0.002 y P=0.00074, respectivamente), explicando aproximadamente 6%, 12% y 15% de la variación de HbF, respectivamente. La regresión lineal múltiple, mostró que los tres *loci* combinados explicaron aproximadamente 30% de la variación de HbF (P=10⁻⁵). También una puntuación de riesgo genético (GRS) sumando el número de alelos menores de los tres QTL en una sola variable genética, explicó cerca de 31% de la variación de HbF (P=10⁻⁶).

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que los polimorfismos *BCL11A* (rs1427407), *HMIP* (rs66650371) and *HBG2-XmnI* (rs7482144) están fuertemente asociados con los niveles de HbF, siendo el SNP *HBG2-XmnI* que individualmente explica la mayor variación en HbF. Replicamos la asociación significativa previamente conocida con niveles de HbF de SNPs individuales en portadores β -tal portugueses. Por otro lado, dos modelos diferentes de *locus* múltiples que combinan tres SNPs de los principales QTL de HbF pueden explicar aproximadamente 30% de la variabilidad de HbF.

CO-106

IMPACTO DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA SOBRE LA ESPERANZA DE VIDA

Castaña-Díez S¹, Nomdedeu M², García-Carulla A¹, Bruguera M¹, Pereira A¹, Sanz C¹

¹Hospital Clínic Barcelona; ²Hospital Platón Barcelona

Introducción: El impacto actual de la hemocromatosis hereditaria (HH) sobre la esperanza de vida es poco conocido. En este estudio nos propusimos determinar tal impacto en una serie moderna de pacientes con diagnóstico genético que fueron seguidos y tratados por el mismo equipo médico.

Pacientes y Métodos: Se registró de forma prospectiva los datos clínicos, analíticos y terapéuticos de todos los pacientes con HH vistos en nues-

tro centro desde enero 1990 a mayo 2018. El tratamiento fue homogéneo y consistió en una fase de expolio con flebotomía semanal o eritroaféresis quincenal hasta alcanzar una ferritina < 50 ng/mL. En la fase de mantenimiento se realizaron flebotomías o eritroaféresis a demanda para mantener la ferritina entre 100 y 200 ng/mL. Todos los pacientes se visitaron a intervalos regulares y una vez al año se les efectuó una exploración analítica completa (incluida alfa-fetoproteína) y ecografía abdominal. La esperanza de vida correspondiente a la población general de igual edad y sexo que los pacientes a partir del año del diagnóstico se obtuvo de la *Human Mortality Database* (www.mortality.org).

Resultados: En total, se analizaron 146 pacientes. La mediana de edad fue de 52 años (rango intercuartil: [RIC] 42-60) y 116 (79%) eran varones. En la mayoría (82%) el diagnóstico fue casual al investigar una alteración analítica o el pedigrí de un familiar afecto. La ferritina sérica inicial era de 1000 ng/ml (RIC: 698-1488). En el examen genético, 100 pacientes eran homocigotos para la mutación C282Y, 33 eran dobles heterocigotos (C282Y/H63D) y el resto presentaban mutaciones del receptor de la transferrina (2), y en 8 no se encontró ninguna mutación. En el momento del diagnóstico, 11 pacientes presentaban cirrosis hepática (2 con hepatocarcinoma), 4 diabetes mellitus insulino-dependiente y 22 alteraciones articulares. Tras un seguimiento mediano de 13 años (RIC: 6-18), 21 pacientes habían fallecido y la supervivencia proyectada a 25 años era del 70% (IC 95%: 54%-81%). Los factores que se asociaron de forma independiente con una menor supervivencia fueron la edad > 60 años (*hazard ratio* [HR]: 4,3, IC 95%: 1,8-10,7; p=0,001) y la presencia de diabetes mellitus o cirrosis hepática al diagnóstico (HR: 2,9, IC 95%: 1,2-7,2; p=0,02). Estos dos últimos factores se asociaron con una disminución de la esperanza de vida en comparación con la población general (Figura 1).

Conclusiones: Los pacientes con HH correctamente tratados y sin afectación orgánica (diabetes o cirrosis) presentan una esperanza de vida similar a la de la población general. Este resultado enfatiza la necesidad del diagnóstico temprano.

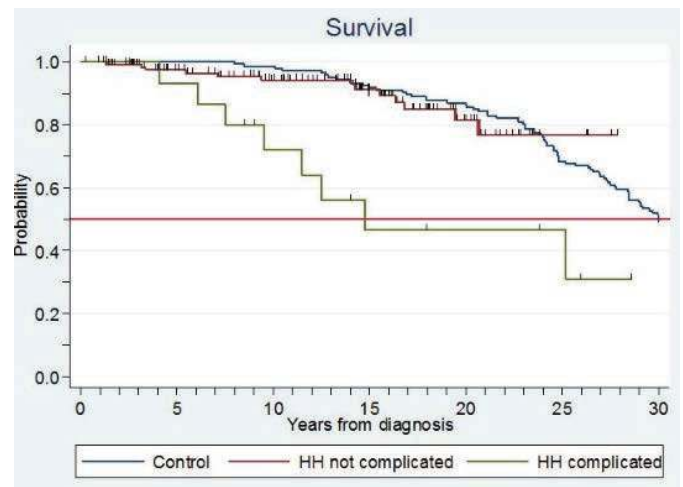


Figura 1.

CO-107

PRIMER CASO DESCRITO DE HB FONTAINEBLEAU (HBA2 C.64G>C) EN TERRITORIO ESPAÑOL EN PACIENTE CON MICROCITOSIS

Gómez-Pérez L¹, Serra M¹, Sales X¹, Criado V¹, Payán Pemía S¹, Rojas E², Bernal S², Surallés J², Remacha Ángel F¹

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. CSUR Eritropatología Hereditaria.; ²Servicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. CSUR Eritropatología Hereditaria

Introducción: Las α -talasemias se producen debido a la disminución o ausencia de la síntesis de cadenas de α globina. Son más frecuentes las formas delecionesales que las no delecionesales (inserciones o mutaciones puntuales en uno o en ambos genes HBA1 o HBA2).

Material y Métodos: Se realizó estudio inicial de hemoglobinopatías

mediante HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), electroforesis en medio ácido y alcalino, así como electroforesis capilar. Para el estudio molecular se obtuvo el ADN de células nucleadas de sangre periférica. Se estudiaron las alteraciones del cluster de la globina α (cromosoma 16) por MLPA P140 HBA y amplificación mediante multiplex PCR. Tras descartar las variantes más frecuentes, se realiza secuenciación por el método de Sanger de los genes HBA1 y HBA2. Las mutaciones se describieron según la secuencia de referencias NM_000517.4 y las recomendaciones de nomenclatura de la Human Genome Variation Society (HGVS).

Resultados: Varón de 32 años natural de Armenia estudiado por microcitosis persistente sin otras alteraciones acompañantes. La exploración física, el hemograma y perfil férrico resultaron anodinos.

Por secuenciación se identificó en heterocigosis el cambio de nucleótido c.64G>C en el gen de la globina $\alpha 2$ (HBA2), que se traduce en un cambio de aminoácido alanina por prolina en la posición 22 y que se corresponde con una variante ya descrita en la literatura, la hemoglobina Fontainebleau. Esta mutación implica una α -talasemia con genotipo ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ^{Fontainebleau}).

Esta variante fue inicialmente descrita en una familia de origen italiano y presenta una localización geográfica predominantemente oriental. No se han descrito casos en el territorio español hasta la fecha.

Conclusiones: La Hb Fontainebleau es una variante de la familia de las α -talasemias debida a una mutación puntual tipo missense que introduce un residuo de prolina al inicio de la cadena α y que no cambia la estabilidad ni las propiedades de unión a la molécula de O₂. Es el primer caso en el territorio español, por lo que su diagnóstico es importante para proporcionar un consejo genético adecuado, realizar estudio familiar y evitar tratamientos innecesarios de la microcitosis. Resaltar también la alta sensibilidad de la electroforesis capilar a la hora de detectar bandas pequeñas de significado clínico.

Tabla 1.

Hb (g/L)	133
VCM (fL)	75.1
HCM(pg)	26,5
WBC	5.38 x10E9/L
Plaquetas	138 x10E9/L
Ferritina (µg/L)	131
HPLC	HbA2 1,7%; HbA 98,3%; HbF 0%
Electroforesis ácida/alcalina	HbA
Cromatografía capilar	Banda de 0'3% en Zona 15. Hb A2 2,4%, HbF 0%

Referencia

1. Wajcman et al. Hemoglobin, 13(5) , 421-428 (1989)

CO-108

ALOINMUNIZACIÓN EN ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. EXPERIENCIA TRANSFUSIONAL, INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Regalado-Artamendi I¹, Pérez-Corral AM¹, Cela E¹, García Morín M¹, Pérez Rus G¹, Pérez Sánchez I¹, Alba N¹, Argüello M¹, Monsalvo S¹, Pascual C¹, Palomo S¹, Zapata L¹, Falero C¹, Díez-Martín JL¹, Anguita J¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: La aloinmunización es una complicación transfusional potencialmente grave de incidencia aumentada en la enfermedad de células falciformes (ECF) (20-40%).

Objetivos: Analizar la incidencia de aloinmunización en nuestro centro y sus factores de riesgo.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo unicéntrico de pacientes con ECF transfundidos entre 2006 y 2019 con escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) posterior disponible. Desde 2009 se aplica el protocolo de transfusión de concentrados de hemáties (CH) de fenotipo Rh/Kell compatible en ECF. Los resultados cuantitativos se expresan en mediana y rango intercuartílico (RIC). Se utilizó el test de Mann Whitney para

variables cuantitativas y X2/Fisher para las cualitativas.

Tabla 1.

Indicaciones régimen hipertransfusional	(n=52)
TPH	28 (53.8%)
Crisis vasooclusiva (CVO)	3 (5.8%)
Profilaxis primaria ACV	11 (21.2%)
Profilaxis secundaria ACV	2 (3.8%)
ACV + TPH	4 (6.7%)
ACV + CVO	1 (1.9%)
Insuficiencia renal	1 (1.9%)
Gestación	1 (1.9%)
Hipertensión pulmonar	1 (1.9%)

TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos, CVO: crisis vasooclusiva, ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla 2. Pacientes aloinmunizados.

Sexo	CH totales	Programa hipertransfusional	CH con fenotipo Rh+K compatible	Anticuerpo	CH previos
M	9	No	77,8%	Anti-E Anti-C	8 9
F	22	No	100,0%	Anti-Fya	13
M	225	Si (CVO)	98,2%	Anti-Kpa Anti-K	17 86
F	11	Si (CVO)	81,8%	Anti-E	2
F	11	Si (ACV)	90,9%	Anti-M Anti-S	1 7
M	22	No	95,5%	Anti-Fya	3
M	19	Si (ACV)	84,2%	Anti-E Anti-K	3 4

M: Masculino, F: femenino, CH: concentrados hemáties, CVO: crisis vasooclusiva, ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla 3. Factores de riesgo aloinmunización.

	Aloinmunizados (n=7)	No aloinmunizados (n=76)	Valor p
Sexo femenino	3/7 (42.8%)	28/48 (58.3%)	0.525
HbSS	7/7 (100%)	73/76 (96%)	0.765
Primera transfusión >=5 años	5/7 (71.4%)	26/76 (34.2%)	0.064
CCHH totales / paciente	19 (11-22)	7 (3-14)	0.023
CCHH transfundidos por complicaciones agudas	8 (4-22)	2 (1-4)	0.006
CCHH transfundidos de forma profiláctica	8 (0-11)	5 (0-11)	0.421
Ratio CCHH agudas / CCHH profilácticas	0.57 (0.13-0.82)	0.09 (0-0.27)	0.045
% CCHH de fenotipo Rh+K compatible	90.9% (81.8-98.2)	100% (86.2-100)	0.127
Régimen hipertransfusional	5/7 (71.4%)	45/76 (59.2%)	0.420
Eritroaféresis	2/7 (28.6%)	10/76 (13.2%)	0.266
Nº eventos graves (STA+ACV+SE)	2 (1-5)	1 (1-3)	0.230
Nº episodios CVO	6 (1-12)	1 (0-3)	0.011
Presencia autoanticuerpos	4/7 (57.1%)	0/78 (0%)	<0.001

STA: síndrome torácico agudo, SE: secuestro esplénico, CVO: crisis vasooclusiva, ACV: accidente cerebrovascular.

Resultados: Se incluyeron 87 pacientes (60.9% varones) de los que 84 (96.6%) eran pediátricos con una mediana de edad de 3 años (1-6) en la primera transfusión. 95.4% eran HbSS, 3(3.4%) HbSB y 1(1.1%) HbSC. La mediana de seguimiento fue de 3 años (1-7). 74 pacientes (85.1%) recibieron tratamiento con Hidroxiurea y 10 (11.8%) fueron esplenectomizados. Se realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en 32 (32.6%) con una mediana 6 años (2-9) de edad al trasplante. 52 (59.7%) pacientes se incluyeron en régimen hipertransfusional con una mediana de 12 CH por paciente (7-21). Sus indicaciones se recogen en la tabla 1. 35 (40.2%) se transfundieron sólo de forma aguda, con una mediana por paciente de 3 CH (2-6). El fenotipo Rh/Kell se respetó en una mediana del 100% de casos (85-100). Se registraron 16 anticuerpos (Ac) en 11 pacientes (12.6%). 5 se detectaron en el primer EAI. Los 11 Ac restantes (Tabla 2) suponen una incidencia de aloinmunización en nuestro centro del 8,4%. Se compararon variables clínicas y transfusionales entre pacientes aloinmunizados y no aloinmunizados (tabla 3). Se identificaron como factores de riesgo de aloinmunización el número total de CH recibidos (p=0.006), el ratio entre CH agudos y profilácticos

($p=0.045$), el número de crisis vasooclusivas (CVO) ($p=0.011$) y la presencia de autoanticuerpos ($p<0.001$).

Conclusiones: Se observa un cumplimiento cercano al 100% del protocolo de transfusión de CH de fenotipo Rh/Kell compatible en ECF, objetivándose una baja incidencia de aloinmunización (8.4%). Nuestro análisis apoya la relación entre carga transfusional y riesgo de aloinmunización, en especial en transfusiones agudas. El número de CVO, como probable expresión de gravedad y del estado proinflamatorio basal, también parece aumentar la incidencia de aloinmunización. Se observa además una asociación entre la presencia de autoanticuerpos y la aloinmunización ya descrita en otras series.

CO-109

EVALUACIÓN DE UNA METODOLOGÍA RÁPIDA Y AUTOMATIZADA PARA EL ESTUDIO DE LA CONCENTRACIÓN DE Hb S EN EL RECAMBIO ERITROCITARIO EN DREPANOCITOSIS

Serra M¹, Criado V¹, Gómez-Pérez L¹, Payán Pernía S¹, Badell I², Torrent M², Medina L¹, Bosch A³, Remacha Ángel F³

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. CSUR Eritropatología Hereditaria.; ²Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. CSUR Eritropatología Hereditaria.; ³Banc de Sang i Teixits, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. CSUR Eritropatología Hereditaria.

Introducción: La evaluación de la concentración de hemoglobina S (Hb S) es fundamental a la hora de realizar un recambio eritrocitario en los pacientes con enfermedad falciforme. Tanto si el procedimiento se realiza de forma manual como automatizada, ha de tener en cuenta la concentración inicial de Hb S y la Hb S final deseada de acuerdo con la indicación. No todas las metodologías permiten una medición rápida de la Hb S inicial, necesaria para minimizar el retraso en el inicio del recambio. La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) automatizada para medir Hb glicosilada permite esta rapidez.

Objetivos: Comparar la concentración de Hb S medida por un método estandarizado frente a la obtenida mediante un método de HPLC automatizado para valorar la Hb glicosilada.

Materiales y Métodos: En un total de 28 muestras, recogidas antes o después de recambios eritrocitarios a pacientes con drepanocitosis, o bien procedentes de otros pacientes estudiados por presencia de Hb S, se evaluó simultáneamente la concentración de Hb S mediante un método estandarizado de electroforesis capilar (Capillarys 2 flex piercing SEBIA, Evry, Francia) y, mediante un método de HPLC y mediante un método de HPLC (Variant II Turbo hemoglobin testing system, Bio Rad laboratorios, Hercules, CA, USA) automatizado para medición de Hb glicosilada (la Hb S resulta reconocible en el cromatograma por la fracción obtenida en el tiempo de retención 1,15 min). Esta última es una metodología completamente automatizada de uso rutinario. Los resultados se compararon usando el test de la t de Student para datos apareados. También se realizó un estudio de regresión de los resultados obtenidos por ambas metodologías.

Resultados: La concentración de Hb S fue similar usando ambos métodos (electroforesis capilar $42,6\% \pm 18$ vs $43\% \pm 16$ por HPLC, $p=0,56$). Se observó una excelente correlación entre los valores obtenidos con ambas metodologías ($R=0,990$, $p<0,0001$) siendo el coeficiente de determinación (R^2) del 98% (porcentaje de la variabilidad observada en la Hb S medida por electroforesis capilar explicada usando HPLC). Es decir, los resultados de Hb S obtenidos por ambos métodos eran intercambiables.

Conclusiones: La evaluación de la concentración de Hb S mediante el sistema de HPLC Variant II calibrado para medir Hb glicosilada es un método rápido que puede utilizarse de forma rutinaria para la preparación de un recambio eritrocitario en la enfermedad falciforme, ofreciendo unos resultados excelentes. Sin embargo, los resultados obtenidos se han de confirmar usando una metodología estandarizada para cuantificar la concentración de Hb S (electroforesis capilar, HPLC, etc.).

CO-110

HB PALENCIA UNA NUEVA VARIANTE DEBIDA A LA FUSIÓN DE LOS GENES BETA Y DELTA CON SOBREEXPRESIÓN DE LA CADENA BETA GLOBINA

Ropero P¹, González Fernando A, Martínez-Nieto J¹, Alonso José M², Golvano E², Guerrero L², Albarrán B², Villegas Ana¹, Martínez R¹, López-García A¹, Trelles-Martínez R³, González Salinas AM³, González B³

¹Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Hematología; ³Hospital Clínico San Carlos. Hematología

Antecedentes: El cruce no homólogo entre los genes δ y β globina da como resultado una familia de genes de fusión que producen hemoglobinas tipo Lepore y anti Lepore. Las hemoglobinas Lepore se caracterizan porque la cadena de globina híbrida presenta el extremo amino δ , y el extremo carboxilo β y su síntesis está reducida. Los productos recíprocos de los genes de hemoglobina de Lepore (Anti-Lepore), las de tipo P (Congo, India, Nilotic), Hb Miyada y Hb Lincoln Park, tienen extremos β -amino y δ -carboxilo y muestran síntesis reducida. La hemoglobina Parchman es una variante rara, tiene un extremo amino δ , un fragmento interno de cadena β , y un extremo carboxilo δ .

Objetivos: Presentamos una nueva hemoglobina, resultado de un doble entrecruzamiento de los genes δ y β o bien un entrecruzamiento desigual entre un gen tipo Lepore y gen β . La nueva cadena de globina sería un híbrido $\delta\delta\beta$. Métodos: Varón de 80 años con un pico anómalo por HPLC del 43,9% que intrfiere para la cuantificación de la HbA1c. Análisis de ADN mediante MLPA y secuenciación automática de Sanger de genes δ y β .

Resultados: La secuenciación mostró que el extremo 5' pertenece al gen HBB hasta CD8. Desde CD9 y hasta CD31 al gen HBD y dado que la secuenciación inversa del gen β estableció que desde la región 3' UTR y hasta CD32 pertenecía al gen HBB, el cruce desigual entre los genes HBD y HBB debería haberse llevado a cabo, causando una reversión del gen cruzado de al menos 196 pb y un máximo de 225 pb del gen HBD en el gen HBB que daría lugar a un gen híbrido $\delta\delta\beta$. Esta incertidumbre se debe al hecho de que, aunque la secuencia hasta +21 de Cap pertenece al gen HBB, desde esta posición y hasta CD8 podría corresponder tanto al gen HBB como al HBD ya que esta secuencia es la misma en ambos genes. Esta recombinación probablemente tuvo lugar durante la meiosis. Conclusión: En el caso de esta nueva variante (Hb Palencia), es probablemente el resultado de una recombinación entre un gen tipo Lepore (Baltimore o Washington-Boston) y un gen HBB, ya que la probabilidad de una doble recombinación de los genes HBD y HBB en una región que cubre menos de 200 pb es extremadamente bajo. Los niveles normales de Hb A2 (2.9%) sugieren que en ambos cromosomas el gen HBD estaría intacto, permitiendo una síntesis correcta de la cadena de δ -globina. Por otro lado, el porcentaje de Hb Palencia, alrededor del 40%, es similar al de la Hb A, por lo tanto, la síntesis de la cadena de $\delta\delta\beta$ -globina debe controlarse de manera similar a la de β -globina. Dado que el propositus no tiene un fenotipo de talasemia, en consecuencia, el grupo β de un cromosoma sería estrictamente normal y el del otro alelo tendría un gen HBD normal y el β correspondería al híbrido ($\delta\delta\beta$). Esta Hb Palencia es la primera variante debida a un gen híbrido, constituida en los extremos 3' y 5' UTR por las secuencias y maquinaria del HBB gen y una parte del interior por secuencias del gen HBD. Esta estructura confirmaría que las secuencias del promotor las regiones, así como las del IVS-II son necesarias y esenciales para la síntesis de la cadena de tipo β -globina.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

CO-111

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN Y SÍNDROMES NOONAN-LIKE: EXPERIENCIA DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

Arqués Martínez L¹, González Forster E¹, Ruiz Llobet A¹, Uría Oficialdegui ML², Dapena Díaz JL², Galera Miñarro A³, Adán Pedroso R⁴, Martínez-Monseny AF⁵, Llavador Ros M⁶, Amigó Moreno R⁷, Díaz de Heredia C², Camós Guijosa M⁸, Senent Peris L⁹, Cervera J¹⁰, Català Temprano A¹¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; ²Departamento de Oncología y Hematología Pediátricas, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ³Departamento de Oncohematología pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, España; ⁴Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cruces, Universidad del País Vasco, Barakaldo, España; ⁵Servicio de Genética Clínica, Departamento de Medicina Genética y Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España; ⁶Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitari i Politécnic La Fe - Instituto de Investigación Sanitaria (IIS- La Fe), Valencia, España; ⁷Biobanco La Fe. Hospital Universitari i Politécnic La Fe - Instituto de Investigación Sanitaria (IIS-La Fe), Valencia, España; ⁸Laboratorio de Hematología y Institut de Recerca, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; ⁹Servicio de Hematología, Laboratorio de Citomorfología, Hospital Universitari i Politécnic La Fe - Instituto de Investigación Sanitaria (IIS- La Fe), Valencia, España; ¹⁰Unidad de Genética, Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS- La Fe), Valencia, España; ¹¹Servicio de Hematología y Institut de Recerca, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Introducción: La Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ) es una patología rara específica de la infancia. Las mutaciones germinales y somáticas en la vía de señalización Ras son los eventos iniciadores en un 90% de los casos. Mientras que la LMMJ esporádica tiene un carácter agresivo y requiere trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) de forma precoz, cuando aparece asociada al síndrome de Noonan (SN) su curso suele ser benigno. Recientemente se ha descrito un síndrome Noonan-like (NL) causado por mutaciones germinales en el gen *CBL*. Estos pacientes pueden presentar LMMJ con resolución espontánea o requerir tratamientos más intensivos. El objetivo del estudio es la caracterización clínica y genética de los pacientes con SN o NL que han desarrollado una LMMJ.

Métodos: Estudio descriptivo de los pacientes con LMMJ asociados a SN o NL incluidos en el registro español de LMMJ. Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos al debut, así como de su evolución.

Resultados: De los 30 pacientes registrados con LMMJ, 10 (33%) fueron diagnosticados de LMMJ asociada a SN (n=7) o NL (n=3). La edad mediana de debut en los pacientes con SN y NL fue de 1.8 meses (rango; 0-3.5) y 1.6 años (rango; 1.3-4.3), respectivamente. En todos los pacientes con SN se confirmó mutación en *PTPN11*. Todos los casos presentaron monocitosis pero sólo dos (20%) debutaron con trombopenia. En dos pacientes no se detectó esplenomegalia. Dos pacientes (20%) recibieron tratamiento con mercaptopurina, uno de ellos con SN y uno con mutación en *CBL* que además precisó TPH. La edad mediana de remisión completa (RC) en los pacientes con SN y NL fue de 1.2 (rango; 0.5-2) y 4.35 años (rango; 2.7-6), respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 24 meses (rango; 3-144), 8 pacientes (80%) se encuentran actualmente en RC y los 2 restantes (20%), con enfermedad estable sin tratamiento.

Conclusiones: La mayoría de pacientes de nuestra serie presentaron una LMMJ con un comportamiento benigno y transitorio. Los pacientes con mutación en *PTPN11* presentaron afectación hematológica muy precoz y tendencia a la resolución espontánea. Destacamos nuestros pacientes con mutación en *CBL*, por ser una entidad muy poco conocida. Estos pacientes presentaron debuts más tardíos y una evolución más variable; incluso un paciente manifestó una clínica más agresiva precisando un TPH. No está claro qué factores predicen el curso de la enfermedad en estos pacientes, por lo que son necesarios más estudios.

Tabla 1.

Caso	Sexo	Edad	CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO										SEGUIMIENTO			
			Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Leucocitos (x10 ⁹ /L)	Neutrófilos (%)	Linfocitos (%)	Monocitos (%)	Eosinófilos (%)	Basófilos (%)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	
1	F	3.5 m	36	7.2	94	0/5	No	Si	No	No	No	1.6	12	Vivo, RC		
2	F	28 d	37	4	200	0/0/0	No	Si	No	No	No	2	12	Vivo, RC		
3	F	1.8 m	30	7	250	6/7	No	Si	No	No	NA	6	Vivo, RC			
4	F	2.3 m	29.7	3.4	287	2/1	No	Si	No	No	0.5	NA	Vivo, RC			
5	F	2.5 m	40.3	2.4	688	0/0	Si	No	No	Si	1.2	1.4	Vivo, RC			
6	F	12 d	22.8	2.4	40	4/5	Si	Si	MCP	No	0.7	0.8	Vivo, RC			
7	F	1 d	42.8	8.8	145	1/3	No	Na	No	No	Activo	Activo	0.3	Vivo, EE		
8	F	1.6 a	37.7	5.6	280	0/0	Si	Si	No	No	6	8	Vivo, RC			
9	M	4.3 a	13.2	2.3	241	0/1	No	Si	No	Activo	Activo	6	Vivo, EE			
10	M	1.8 a	108	19.2	18	13/1	Si	Si	MCP	No	2.7	8.8	Vivo, RC			

Tabla 2.

Caso	Sexo	ALTERACIÓN GENÉTICA					FENOTIPO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS												
		Mutación	Fam.	nl	+	-	Obesidad	MC	AC	TC	LC	TC	LC	TC	LC	TC	LC	TC	LC
1	F	p.F285S	8	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	F	p.D610S	3	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	F	p.R150G	5	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	F	p.R40G	9	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	F	p.A390G	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	F	p.G608R	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	F	p.E390D	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	M	p.Y371H	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	M	p.Y371H	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	M	p.C282R	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

CO-112

AZACITIDINA PROVOCA DEREPRÉSION DE ANTÍGENOS TUMORALES TESTICULARES Y RESPUESTAS INMUNES CITOTÓXICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Hurtado López AM¹, Chen-Liang TH¹, Zurdo M¹, Panadero J², Amigo ML, Salido E³, Beltrán V⁴, Muiña B⁵, Navarro-Villamor N⁶, Cifuentes R¹, Calabria I², Antón AI⁶, Teruel R¹, Muro M⁷, Vicente V¹, Jerez A⁸

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer-CRH, IMIB, Murcia; ²Unidad de Genómica, Instituto de Investigación Hospital Politécnico de la Fe, Valencia; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB, Murcia; ⁴Unidad de Hematología Hospital Virgen del Castillo, Yecla; ⁵Unidad de Hematología, Hospital Rafael Méndez, Lorca; ⁶Unidad de Genómica, IMIB-Arrixaca, Murcia; ⁷Servicio de Inmunología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia; ⁸Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer-CRH, IMIB, Murcia/CB15/00055-CIBERER, Murcia.

Introducción: La indicación de azacitidina en síndromes mielodisplásicos (SMD) proporciona un modelo único *in vivo* para definir dinámicas de reexpresión e inducción de respuestas citotóxicas de los antígenos tumorales testiculares (ATs). Los ATs son moléculas cuya expresión quedó reprimida en tejido adulto por lo que presentan un alto potencial inmunógeno, siendo potenciales dianas ideales de inmunoterapia. Los objetivos de este estudio: i) determinar mediante método de alto rendimiento la expresión al diagnóstico de 210 ATs; ii) identificar los ATs cuya reexpresión tras hipometilante se correlaciona con mejores respuestas y confirmarlo a nivel proteómico y iii) determinar la presencia y magnitud de respuestas citotóxicas de linfocitos TCD8+ dirigidos específicamente a los ATs candidatos.

Métodos: Secuenciación de RNA-Seq dirigida a 210 ATs. El transcriptoma dirigido se obtuvo de manera longitudinal antes de la administración del primer y segundo ciclo en 12 pacientes. Utilizamos los paquetes estadísticos LIMMA y análisis empírico de expresión génica digital (edgeR) para R para identificar diferencias significativas. Azacitidina fue administrada a una dosis de 75mg/m²/día en un esquema 5-2-2. Los criterios de respuesta seguidos fueron los del IWG-2006 incluyendo una reevaluación medular y citogenética tras el sexto ciclo. Mediante técnicas proteómicas, *western blot* y Elisa, se determinó y cuantificó la presencia de las formas proteicas de los ATs diferencialmente expresados. Determinamos en sangre periférica la población T CD8+ específica frente a TFDP3 y DDX53 en 3 pacientes HLA0201-positivos mediante el uso tetrameros específicos, tanto al diagnóstico como en los días +15

y +28 de los tres primeros ciclos de azacitidina.

Resultados: De los 19 pacientes estudiados, 5 estaban diagnosticados de una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y 14 tenían el diagnóstico de SMD. La edad mediana de la cohorte fue 69 años. Cinco pacientes cumplieron criterios de respuesta completa medular y/o citogenética tras 6 ciclos y fueron comparados con el resto de los pacientes incluidos. Los ATTs reexpresados en mayor medida y de manera significativa tras un ciclo de AZA en respondedores completos fueron *TFDP3*(FC=6,4), *VENTPX1*(FC=5,5), *MAGEB4*(FC=3,4) y *DDX53*(FC=2). A nivel proteómico pudimos confirmar este cambio y su diferencia significativa en el caso de *TFDP3* y *DDX53* tanto por *western blot* como por Elisa. En el paciente UPN01 (Figura 1), cuantificamos el tanto por ciento CD3+CD8+ y positivas para el tetrámero HLA0201-TFDP3/DDX53 conjugado con PE. El paciente, que alcanzó respuesta completa tras 6 ciclos de azacitidina, presentó un incremento relevante población a estudio desde el inicio del tratamiento hasta el día+6 (*DDX53*: d0=3,19; d+6=5,28 / *TFP3*: d0=5,83; d+6= 5,94). Esa respuesta citotóxica parecía llegar a final de ciclo (*DDX53*: d+28=6,96 / *TFP3*: d+28=6,68). En el ciclo segundo el comportamiento fue similar (*DDX53*:d+15=0,6; d+28=7,31 / *TFP3*: d+15=2; d+28= 8,11). En el caso de un segundo paciente, UPN02, que progresó tras 4 ciclos de azacitidina no mostró un incremento a lo largo del tratamiento de los porcentajes de CD8+ dirigidos frente a *TFDP3* y/o *DDX53*.

Conclusiones: Este es el primer estudio en determinar, mediante una metodología global y de alto rendimiento, la reexpresión de los antígenos tumorales testiculares tras terapia hipometilante en síndromes mielodisplásicos. Además, hemos confirmado que existen linfocitos TCD8+ dirigidos específicamente frente a nuestros dos principales candidatos mediante técnica. Y que además en el caso de un paciente respondedor esta población se incrementa con el uso de hipometilantes.

Financiado por Beca Leonardo 2015 BBVA, Beca Fundación Séneca 19454/PI/14

CO-113

ESTUDIO IN-SILICO E IN VITRO DE MUTACIONES QUE ALTERAN EL PROCESO DE SPLICING EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Boluda-Navarro M¹, Liquori A², Ibáñez M³, Morote-Faubel M, Roson-Burgo B, González-Romero E, Sargas C, Avetisyan G, Martínez-Vallente C, García-Ruiz C, Llop M⁴, Sanjuan-Pla A, Barragán E⁴, Sanz MA³, Such E³, Sanz G³, Cervera J⁵

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. (*igual contribución); ²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). (*igual contribución); ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁴Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁵Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

Introducción: El mecanismo de *splicing* es un proceso complejo que precisa una correcta diferenciación de los exones e intrones mediante los sitios de *splicing* (SS) y los elementos reguladores. Varios estudios han mostrado que los pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) sufren un *splicing* aberrante (SA). Además, se han descrito más de 40 genes recurrentemente mutados, siendo los genes que codifican para los factores de *splicing* los más frecuentes (>50%). Muchas de estas variantes son clasificadas como *missense* y/o sinónimas pese a que podrían causar un SA. Asimismo, las mutaciones intrónicas profundas pueden producir SA al crear/activar SS. Dada la estrecha relación entre los SMD y el SA, se estudió *in-silico* e *in-vitro* el posible impacto sobre el *splicing* de las variantes encontradas en una cohorte de pacientes de SMD del Hospital Universitario La Fe (HULaFe) y en otra de 738 pacientes con SMD previamente publicada por Papaemmanuil *et al.* 2013.

Métodos. *Cohorte 1.* Se analizaron las variantes encontradas mediante un panel personalizado, que incluye la región genómica completa de 57 genes recurrentemente mutados en neoplasias mieloides, en 8 pacientes con SMD de HULaFe. *Cohorte 2.* Se estudiaron 892 variantes (SNVs) clasificadas como "Unknown" en regiones codificantes de 111 genes de la cohorte de Papaemmanuil. *Estudios in-silico.* Las variantes han sido analizadas por predictores que determinan el efecto en el *splicing* (HSF y SPANR). *Estudios in-vitro.* Las variantes potencialmente patogénicas *in-silico* se validaron funcionalmente mediante *minigenes*.

Resultados. *Cohorte 1.* Se estudió el posible efecto sobre el *splicing* de 40/84 variantes exónicas que no producían un efecto aparentemente aberrante en la proteína. Sólo 1 fue potencialmente patogénica *in-silico* al producir la creación de un sitio aceptor. Además, se estudiaron 2.500 variantes intrónicas profundas. Doce fueron seleccionadas por su posible efecto sobre el *splicing* mediante la inclusión de un pseudoexón al crear nuevos sitios aceptores (n = 5) y donadores (n = 7). Sin embargo, el estudio funcional demostró que dichas variantes no producen un SA. *Cohorte 2.* De las 892 variantes analizadas, 29 (3%) fueron seleccionadas tras el análisis *in silico* para su validación *in-vitro* por su posible efecto sobre el *splicing* al romper (13 donadores y 1 aceptor) y crear (10 donadores y 5 aceptores) sitios de *splicing*. De las 14 variantes que rompen SS, 4 afectan a las posiciones (±1, ±2), 1 a la (±5) y 9 al último nucleótido del exón.

Conclusión. En el presente trabajo, hemos logrado realizar un cribado de variantes de interés por su posible efecto sobre el *splicing* mediante el uso de herramientas *in-silico* para su posterior validación *in vitro*. Los estudios funcionales realizados han permitido establecer el impacto sobre el mecanismo de *splicing* de las mutaciones detectadas en pacientes con SMD.

Estudio financiado por las ayudas FEDER CB16/12/00284, PI16/00665, PI16/01113, PT17/0015/0043; PROMETEOII/2015/008, ACIF/2018/256; GVA/2018/004; Becas Predoctorales JAP de Valencia de la AECC, FEHH: 2017-2018; 2018-2019.

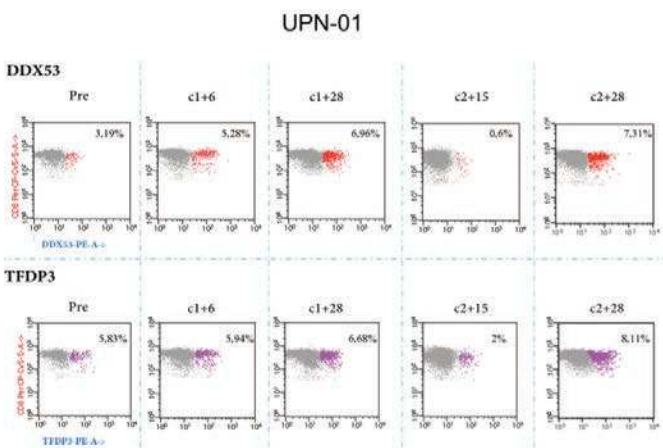


Figura 1. Ensayo con tetrámeros específicos. Dinámica de la presencia de linfocitos T citotóxicos específicos frente a los dos ATTs candidatos a lo largo de los dos primeros ciclos en paciente con respuesta completa a azacitidina a los seis meses. En ambos casos, la respuesta citotóxica específica se incrementa para ambos ATTs desde el día 0 hasta el +28 del segundo ciclo, pero con una dinámica oscilante, siendo más evidente el efecto de la hipometilación en los días finales de cada ciclo.

CO-114

EL TRATAMIENTO CON 5-AZACITIDINA RESTAURA LA SÍNTESIS PROTEICA EN CD34+ EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Hernández-Sánchez Jesús M¹, Del Rey González M², Chakraborty S², Janusz K¹, López Cadenas F¹, Abaigar Alvarado M¹, Santos Mínguez S¹, Miguel García C¹, Algarín Pachón EM¹, González Briones SA¹, Rodríguez Iglesias I¹, Del Pozo Hernández M¹, Benito Sánchez R¹, Rodríguez Vicente AE¹, Díez Campelo M¹, Y Park C², Hernández Rivas Jesús M¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Salamanca. IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.; ²New York University

Introducción: Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un conjunto heterogéneo de enfermedades hematológicas que afectan a la célula madre hematopoyética, que se caracterizan por el funcionamiento anómalo de la médula ósea (MO). El tratamiento con agentes demetilantes (5-azacitidina y decitabina) ha mejorado el pronóstico de estos pacientes. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la metilación del ADN, aunque también afecta otras funciones celulares como la síntesis proteica. Este último proceso se ha estudiado ampliamente en los SMD con del(5q), donde la haploinsuficiencia de RPS14 en las células madre hematopoyéticas se ha propuesto como uno de los mecanismos responsables del bloqueo de la diferenciación eritroide en estos pacientes. Sin embargo, se desconocen las alteraciones a nivel transcripcional, *in vivo*, inducidas por el tratamiento con AZA en los pacientes con SMD de alto riesgo.

Objetivos: Evaluar las modificaciones en el perfil de expresión (PEG) de la población CD34+ de la médula ósea (MO) de los pacientes con SMD o LAM antes y durante el tratamiento con 5-azacitidina (AZA).

Pacientes y Métodos: Se analizó de manera prospectiva la población CD34+ de la MO en muestras pareadas (antes y durante el tratamiento) en 14 pacientes diagnosticados de SMD (n=11) o LAM (n=3), tratados con AZA (media 6 meses, rango 4-12). Además, se incluyeron 6 controles sanos de edades similares a los pacientes (74 años). El análisis del PEG se llevó a cabo mediante RNA-seq, con el kit SMART-Seq v4 Ultra Low Input RNA (Clontech), y las librerías fueron secuenciadas en la plataforma HiSeq 4000 (Illumina), paired-end y 150 ciclos. (Illumina). El RNAseq permite la cuantificación del transcriptoma completo con una alta resolución lo que hace posible la detección de transcritos poco expresados.

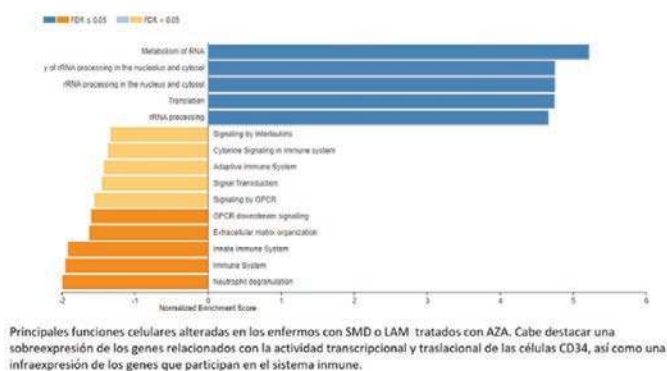


Figura 1.

Resultados: Se analizaron 34 muestras (14 pacientes, antes y durante el tratamiento), y 6 controles sanos. El tratamiento con AZA modificó la expresión de 1172 genes (271 sobre y 901 infraexpresados, $q < 0.05$). Los genes sobreexpresados después del tratamiento estaban implicados principalmente en la degranulación neutrofílica, e inmunidad (innata y adaptativa) (Figura 1). Estos resultados resaltan el efecto del tratamiento sobre los progenitores hematopoyéticos y la diferenciación de las células inmunes, tanto de la respuesta innata como adaptativa. Además, nuestro estudio demostró que el tratamiento con AZA indujo la infraexpresión de genes implicados en el complejo ribosómico, siendo las principales vías de señalización desreguladas el metabolismo y el procesamiento del ARN (Figura 1). Nuestros resultados sugieren que la síntesis proteica es un proceso desregulado en los SMD, ya que el 69%

de los genes ribosomales modificados por el tratamiento, se encontraban sobreexpresados en relación con los controles sanos. Sin embargo, no se observaron diferencias en ninguno de los genes del complejo ribosómico al comparar los pacientes durante el tratamiento y los controles sanos, lo pondría de manifiesto la restauración a los niveles basales de expresión de los genes previamente alterados tras el tratamiento con AZA.

Conclusión: El tratamiento con 5-azacitidina modifica el PEG en la población CD34+ de los pacientes con SMD o LAM. La sobreexpresión de la degranulación neutrofílica y del sistema de inmunidad adquirida en las células CD34+ muestra una activación de importantes vías para el control de la enfermedad. Además, estos pacientes presentan alteraciones de la síntesis proteica, por sobreexpresión de los genes del complejo ribosomal, que se restaura con el tratamiento con AZA.

Financiación: Bolsa innovación tecnológica (JMHS), FEHH (JMHS, AERV).

CO-115

SINGULARIDADES DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO DE TRANSFORMACIÓN LEUCÉMICA

Sánchez-Vega L¹, Martínez-López J¹, Leivas A¹, Onecha E¹, De la Serna J¹, Cedena T¹, Gallardo M¹, Ayala R¹, Rapado I¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes hematopoyéticos crónicos de los que alrededor de un 30-40% progresan a leucemias mieloides agudas (LMA). Esta transformación no viene siempre asociada a un elevado porcentaje de blastos, cariotipo complejo, citopenias o a la presencia de mutaciones en TP53. El objetivo principal de este estudio es establecer las singularidades relacionadas con la expresión y las mutaciones génicas de los SMD proclives a la transformación a LMA.

Métodos: Se estudiaron 19 muestras de médula ósea de pacientes con SMD al diagnóstico y sin tratamiento, 10 pacientes (PRO) que progresaron a LMA o con necesidad de tratamiento por alto riesgo de transformación y 9 pacientes con enfermedad estable durante al menos 2 años (NOPRO). Los porcentajes medios de blastos al diagnóstico de los grupos fueron PRO=8.1% y NOPRO=4.6%. Las categorías de IPSS-R de los SMD fueron: 2 bajo, 3 intermedio, 4 alto y 1 muy alto en el grupo PRO; 6 bajo, 1 intermedio y 2 alto en el grupo NOPRO. Se aislaron células CD34+ con microbeads magnéticas de las médulas óseas de los pacientes y de donantes sanos (DS). Se secuenció el transcriptoma completo de las células CD34+ empleando NextSeq (Illumina) y se analizaron los datos con el programa CLC Genomics Workbench 12 (Qiagen). Se obtuvieron entre 85 y 164 millones de lecturas para cada muestra. Se estudió la expresión diferencial a nivel de genes y transcritos, y el perfil mutacional entre ambos grupos de SMD. Mediante panel de genes de Ion Torrent fueron validadas las mutaciones en genes frecuentemente mutados en SMD.

Resultados: En el análisis diferencial de expresión entre los grupos PRO y NOPRO se detectaron 904 genes y 2558 transcritos (fold change >2, FDR < 0.05). Entre ellos destacaron genes implicados en morfogénesis y desarrollo, y genes de adhesión dependientes de calcio y de su transporte a través de la membrana plasmática. Además se encontraron 21 genes que sufren impronta genética sobre-expresados en el grupo PRO, como DLK1 previamente relacionado con SMD. Se detectaron en total más de 2600 genes mutados en el grupo PRO (196-391 genes por muestra) y de 2100 genes en el grupo NOPRO (180-294 genes por muestra). El gen mutado con mayor frecuencia en las muestras de SMD de alto riesgo fue PKD1 (7/10), también se identificó en los SMD de bajo riesgo en menor número (3/9). Este gen media en la vía de señalización WNT/Ca2+. Se detectaron mutaciones en los genes habitualmente descritos en SMD y fueron confirmados con un panel de 43 genes. Señalar la presencia de mutaciones en 6 pacientes del grupo de alto riesgo en los genes EZH2 (4 mutaciones) y RUNX1 (3 mutaciones). **Conclusiones:** Los SMD de alto riesgo de transformación leucémica presentan una mayor expresión de genes implicados en el desarrollo de una amplia variedad de tejidos, en la proliferación celular y que han sido relacionados con células madre. La alta representación de genes con impronta genética indica una alteración de los mecanismos de mantenimiento de metilación de la misma. La caracterización del perfil mutacional y de expresión identifica nuevas dianas terapéuticas en esta patología. Este

trabajo ha sido financiado gracias a la ayuda PI16/01225, del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía, Industria y Competitividad) y cofinanciado por el fondo de desarrollo Europeo.

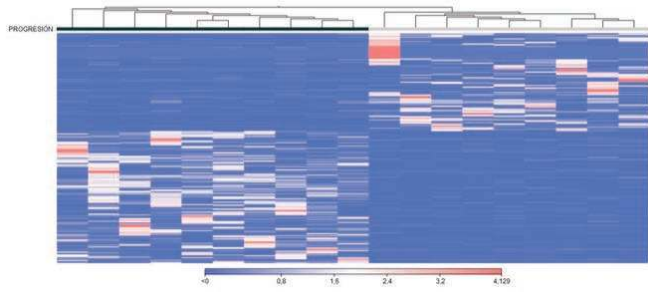


Figura 1.

CO-116

ALTERACIONES TRANSCRIPCIONALES DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS EN EL EJE ENVEJECIMIENTO-SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Ezponda T¹, Romero JP¹, Ainciburu M¹, Alfonso A², Vilas A¹, San Martín P¹, Castro L¹, Berastegui N¹, Jimenez T³, Lopez F³, Hernandez JM³, Molero A⁴, Montoro J⁴, Tazon-Vega B⁴, Paiva B¹, Diez-Campelo M³, Valcarcel D⁴, San Miguel J², Lara-Astiaso D¹, Prosper F²

¹CIMA Universidad de Navarra; ²Clínica Universidad de Navarra; ³Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; ⁴Hospital Universitario Vall d'Hebron

Introducción: La mayoría de los estudios acerca de la patogénesis molecular de los síndromes mielodisplásicos (SMD) se han centrado en el análisis de perfiles mutacionales; sin embargo, dichas lesiones no consiguen explicar la patogenia de la enfermedad. Es muy probable que, al igual que ocurre en otras patologías, las alteraciones transcripcionales o epigenéticas también jueguen un papel relevante. Nuestra hipótesis es que cambios transcripcionales en la célula madre hematopoyética (HSC), ya descritos durante el envejecimiento, evolucionan en patrones de expresión más aberrantes responsables de la progresión a SMD. El objetivo de este trabajo fue la identificación de alteraciones transcripcionales que tienen lugar en las HSCs en el eje envejecimiento-SMD.

Métodos: Las HSCs se aislaron mediante FACS (CD34+, CD38-, CD90+, CD45RA-) a partir de donantes sanos jóvenes y de edad avanzada (mediana de 20 y 70 años, respectivamente), así como de un grupo de pacientes de SMD con displasia multilínea o unilínea sin tratamiento previo. Los perfiles transcripcionales de las células se determinaron mediante MARS-seq. Los análisis se llevaron a cabo en el entorno estadístico R/Bioconductor.

Resultados: Un análisis de componente principal (PCA) no supervisado mostró cómo los tres grupos de muestras se separaban en base a su perfil transcripcional. En consonancia, detectamos la desregulación de un gran número de genes tanto en el envejecimiento como en el paso de HSCs mayores a SMD. Con el fin de estudiar de forma más precisa las alteraciones transcripcionales del eje envejecimiento-SMD, se llevó a cabo un análisis de dinamicos transcripcionales, detectando diferentes patrones de expresión: alteraciones específicas en el envejecimiento o en el paso de HSCs mayores a SMD, cambios progresivos de expresión en todo el eje, o patrones de “rejuvenecimiento” en los que las alteraciones del envejecimiento se revertían en el paso a SMD. Un análisis de la funcionalidad de los genes de cada dinamismo mostró como en este eje se producía una disminución de expresión de los genes de reparación de DNA y de ciclo celular, y un aumento en los genes reguladores de apoptosis y relacionados con cáncer, que se iniciaba desde el envejecimiento. Además, observamos un aumento en los genes de respuesta a estrés e inflamación durante el envejecimiento que se revertía en el paso a SMD. Con el fin de validar funcionalmente estos resultados, HSCs de los tres grupos se trataron con LPS, observándose una mayor respuesta transcripcional en el grupo de donantes sanos mayores. Entre los receptores de LPS, detectamos una sobre-expresión de CXCR4 durante el envejecimiento que disminuía en el paso a SMD, sugiriendo que esta molécula podría mediar esta diferente respuesta funcional por la que las HSCs de SMD tuvieran una mayor tolerancia a estímulos in-

flamatorios.

Conclusiones: Nuestros datos muestran una alteración progresiva del transcriptoma de las HSCs durante el envejecimiento y en el paso a SMD, señalando alteraciones que podrían estar favoreciendo el desarrollo de esta patología, de forma intrínseca o mediante la interacción con el entorno.

CO-117

UNA DIFERENCIACIÓN ERITROIDE TERMINAL (DET) ANORMAL POR MORFOLOGÍA PRESENTA UN IMPACTO PRONÓSTICO ADVERSO EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD)

Montoro Gomez MJ¹, Perez González A¹, Gallur Cuenca L¹, Saumell Tutusaus S¹, Navarrete Mora M¹, Roué G¹, Jimenez Balarezo M¹, Ortega Blanco M¹, Tazón Vega B¹, Molero Yordi A¹, Salamero García O¹, Bosch Albareda F¹, Valcárcel Ferreiras D¹

¹Hospital Val d hebron

Introducción: La DET en condiciones normales presenta un patrón de duplicación en cada estadio de la maduración. Recientemente, se ha descrito que la mayoría de los SMD no presentan este patrón de maduración por citometría de flujo. Además, en un 27% de los SMD la DET está ausente y se asocia a una peor supervivencia global (SG). La DET no ha sido evaluada por morfología, técnica estándar para el estudio diagnóstico de los SMD. El objetivo del presente estudio es analizar el patrón de DET por microscopía convencional y evaluar el impacto pronóstico en los pacientes con SMD.

Tabla 1. Características principales de la serie global y de los pacientes DET-negativos y DET-positivos.

	Serie global n= 247	DET-negativo n= 49 (20%)	DET-positivo n= 198 (80%)	p
Edad, años (rango)	76 (70-83)	76 (70-84)	76 (70-83)	NS
Sexo, masculino (%)	147 (60)	34 (69)	113 (57)	NS
Hb g/L (p25/p75)	98 (85-110)	90 (76-104)	99 (88-110)	0.0002
Leuc x10 ⁹ /L (p25/p75)	4 (2.8-6.1)	4.2 (2.5-6.3)	4 (2.8-6)	NS
CAN x10 ⁹ /L (p25/p75)	2 (1-3.4)	2 (0.9-3.3)	2 (1.1-3.4)	NS
Plq x10 ⁹ /L (p25/p75)	140 (77-224)	117 (65-265)	87 (87-223)	NS
Blastos MO % (p25/p75)	2 (1-6)	2 (1-9)	2 (1-4)	0.01
WHO 2016 (%)				
SMD con displasia unilínea	22 (9)	4 (8)	18 (9)	
SMD con sideroblastos en anillo	54 (22)	13 (27)	41 (21)	
SMD con displasia multilínea	82 (33)	9 (19)	73 (37)	
SMD con exceso blastos-1	35 (14)	9 (19)	26 (13)	NS
SMD con exceso blastos-2	35 (14)	12 (24)	23 (11)	
SMD del(5q)	18 (7)	2 (4)	16 (8)	
SMD clasificable	1 (1)	0 (0)	1 (1)	
IPSS-R (%)				
Muy bajo	63 (26)	7 (14)	56 (28)	
Bajo	101(41)	19 (39)	82 (42)	0.02
Intermedio	32 (13)	7 (14)	25 (13)	
Alto	24 (10)	5 (10)	19 (10)	
Muy alto	26 (10)	11 (23)	15 (7)	
Depend transfusional CH (%)	59 (29)	15 (34)	44 (23)	NS

NS; no significativo; Hb; hemoglobina; Leuc; leucocitos; CAN; contejo absoluto de neutrófilos; Plq; plaquetas; MO; médula ósea; IPSS-R; Revised Index Prognostic Scoring System.

Métodos: Se incluyeron todos los SMD de nuestro centro diagnosticados entre el 2011 y el 2018. Se realizó un recuento diferencial de 500 células en el aspirado medular y los estadios madurativos de la DET se calcularon en base a la población total de células eritroides. La DET se categorizó en los siguientes estadios madurativos: proeritroblastos (PE), eritroblastos basófilos (EB), eritroblastos policromáticos (Polis) y eritroblastos ortocromáticos (ortos). Los pacientes se clasificaron en DET-negativos cuando el total de la DET fue < 15% del total de la celularidad medular y/o no presentaron el patrón de duplicación esperado. La prueba de X2 cuadrado se utilizó para las variables categóricas, la

prueba de t para las variables continuas y la estimación de las curvas de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y su comparación con la prueba de log-rank. El análisis estadístico se realizó mediante STATA 13.1.

Resultados: Se incluyeron 247 SMD. Las características principales de los pacientes se detallan en la Tabla 1. La mediana de supervivencia fue de 28.6 meses (CI95%: 8-43.4). Un 20% de los pacientes fueron DET-negativos, 8 (16%) por una DET < 15% y 41 (84%) por una DET anormal. La mediana de SG fue de 24.1 meses (CI95%: 7.3-50.7) y 46 meses (CI95%: 15.4-82.5) en los pacientes DET-negativos y DET-positivos, respectivamente (HR=0.53; p=0.001) (Figura 1). El riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda a los 4 años fue de 11% (CI95% 6-20) y 26% (CI95% 14-46) en los pacientes DET-negativos y DET-positivos, respectivamente (HR=0.27; p=0.001) (Figura 2). Los SMD TED-negativos presentaron mayor anemia y plaquetopenia, mayor porcentaje de blastos y peor IPSS-R (Tabla 1).

Conclusiones: Un 20% de los pacientes con SMD no presenta el patrón de duplicación esperado en la DET por morfología y, además, estos pacientes presentan un peor pronóstico. Con la llegada de los nuevos agentes de la maduración eritroide en el tratamiento de los SMD, el análisis de la DET será fundamental para la selección del tratamiento y la monitorización de la respuesta.

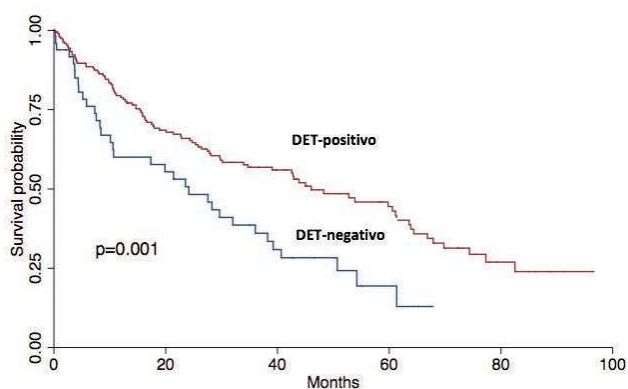


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes DET-negativos y DET-positivos.

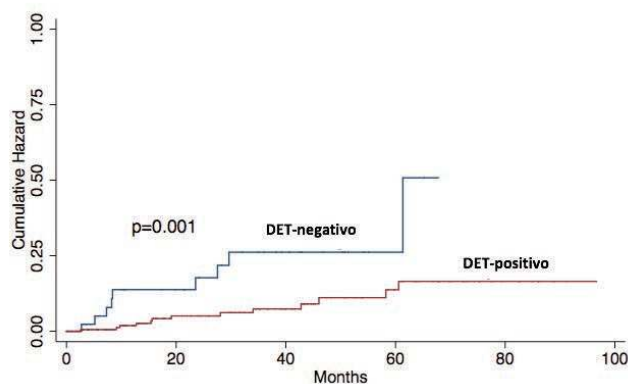


Figura 2. Riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda en los pacientes DET-negativos y DET-positivos.

LINFOMAS Y SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

CO-118

ESTUDIO DEL EJE CXCL9-CXCL10-CXCL11/CXCR3 EN LA LINFOCITOSIS B MONOCLONAL DE TIPO LLC Y EN LLC: ¿UNA NUEVA DIANA PARA LA ACTIVACIÓN INMUNE?

Blanco G¹, Puiggros A¹, Sherry B², Nonell L³, Calvo X¹, Puigdecenet E³, Chiu PY², Kieso Y², Ferrer G², Arnal M³, Rodríguez-Rivera M¹, Gimeno E⁴, Abella E⁴, Rai KR², Abrisqueta P⁵, Bosch F⁵, Ferrer A¹, Chiorazzi N², Espinet B¹

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona; ²The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, Nueva York (EEUU); ³MARGenomics, IMIM, Barcelona; ⁴Servei d'Hematologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona; ⁵Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: CXCL9, CXCL10 y CXCL11 (CXCL9-10-11) son citoquinas estrechamente relacionadas que se unen de forma específica a su receptor CXCR3. Actúan principalmente en las células CD4⁺ Th1 y las células T citotóxicas, las cuales expresan CXCR3. Aunque el eje CXCL9-10-11/CXCR3 promueve la activación inmune, sus efectos en la leucemia linfática crónica (LLC) no se han descrito.

Objetivos: 1. Analizar los niveles séricos de CXCL9-10-11 y la expresión de su receptor CXCR3, así como la expresión de genes Th1 y citotóxicas y la expresión de las proteínas citotóxicas granzima B y perforina en células T CD4⁺ de sangre periférica (SP) de controles, linfocitosis B monoclonal de tipo LLC (LBM) y LLC en fases iniciales (Binet A). 2. Evaluar la correlación entre los parámetros anteriores. 3. Estudiar las células T Th1, citotóxicas y PD1⁺ durante la progresión de la enfermedad.

Métodos: Se midieron niveles séricos (pg/mL) de CXCL9-10-11 en 24 controles, 41 LBM y 44 LLC Binet A (LLC-A) usando CXCL9/MIG Quantikine ELISA Kit (R&D Systems) y U-PLEX Platform (MSD). Se estudiaron células mononucleadas de SP de 8 controles, 11 LBM, 10 LLC-A y 8 LLC Binet B (LLC-B) mediante citometría de flujo. La expresión proteica de CXCR3, granzima B, perforina y PD1 (BD Biosciences) se midió como porcentaje de células positivas sobre el total de células T CD4⁺. Se aislaron células CD4⁺ de SP (pureza =90%, Miltenyi Biotec) para analizar la expresión génica en 9 controles, 13 LBM y 14 LLC-A. Se hibridó ARN (RIN>7) en arrays Human Gene 2.0 ST (Affymetrix). Los genes con P<0,05 y fold change |FC|> 1,5 se consideraron diferencialmente expresados. Se estudió la relación (regresión lineal y correlación de Pearson) entre los diferentes componentes del eje CXCL9-10-11/CXCR3 (Figura 1). p<0,05 se consideró significativo.

Resultados: La LBM mostró un aumento significativo de CXCL9-10-11 y de CXCR3, genes Th1 y citotóxicas y perforina en comparación a controles. Se observó una tendencia similar en LLC-A (Tabla 1). Se identificó una correlación elevada entre CXCL9 y CXCL10 y la expresión de CXCR3 (r=0,746, P=0,001 y r=0,716, P=0,002, respectivamente). Se detectaron correlaciones muy altas y significativas entre la expresión de CXCR3 y la de genes Th1 (coeficientes de correlación >0,8 para 6/7 genes). También se observaron correlaciones positivas y significativas entre la expresión de CXCR3 y la de genes citotóxicos o de granzima B (Tabla 2). La expresión de CXCR3, granzima B y perforina mostró un aumento similar en las diferentes etapas de la enfermedad, aunque LLC-B mostró una mayor expresión de PD1 (7% en LBM y LLC-A frente a 16% en LLC-B, P>0,05) (Tabla 1).

Conclusiones: 1. La sobreexpresión de los diferentes componentes del eje CXCL9-10-11/CXCR3 en LBM y LLC-A, junto con las altas correlaciones observadas, apuntan a una activación importante de esta vía en las primeras etapas de la enfermedad. 2. Las correlaciones entre CXCR3 y genes/proteínas Th1/citotóxicas sugieren que el incremento de las características Th1/citotóxicas de las células T CD4⁺ en LBM y LLC-A se desencadenan por la estimulación del eje CXCL9-10-11/CXCR3, el cual podría considerarse una posible diana para la inmunoterapia en LLC. 3. El porcentaje menor de células T CD4⁺ PD1⁺ en LBM/LLC-A podría permitir respuestas Th1/citotóxicas más eficaces en estas fases tempranas de la enfermedad.

Agradecimientos: PI11/01621, PI15/00437, 2017/SGR437, Fundació La

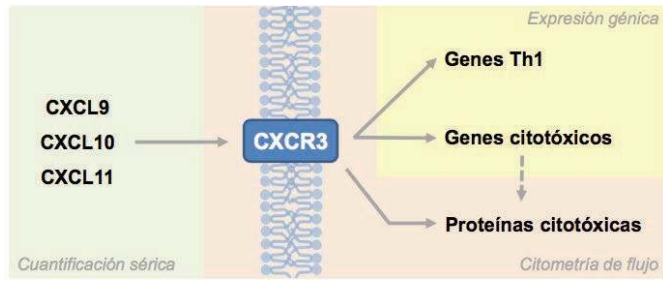


Figura 1. Representación del eje CXCL9-CXCL10-CXCL11/CXCR3. Las flechas continuas se corresponden con las correlaciones evaluadas. Se cuantificaron los niveles de CXCL9-10-11 en suero (verde), se estudió por citometría de flujo el receptor CXCR3 y las proteínas citotóxicas intracelulares granzima B y perforina en células T CD4+ (naranja), y se usaron microarrays para analizar la expresión de genes Th1 y citotóxicos en células T CD4+ (amarillo).

Tabla 1. Niveles séricos de CXCL9-10-11 (A); expresión proteica de CXCR3, granzima B, perforina y PD1 en células T CD4+ de SP (B); y expresión de genes Th1 (C) y citotóxicos (D) en células T CD4+ de SP en los diferentes grupos estudiados. Solo se muestran aquellas comparaciones con diferencias significativas entre grupos. SP: sangre periférica; FC: fold change.

A) Niveles de citoquinas en suero (pg/mL)	Control		LBM		LLC-A		P-valor		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	LBM vs. Control	LLC-A vs. Control	LBM vs. LLC-A
CXCL9	71	15,7-1044,5	163	15,7-1166	151,8	15,7-1982,5	0,004	0,001	0,889
CXCL10	186,1	102,9-985	309,2	10,7-1904,8	230,8	5,2-735	0,019	0,581	0,036
CXCL11	32,4	13,3-122,4	45,5	10,8-215,1	53,7	8,1-315,4	0,018	0,029	0,745

B) Expresión proteica en células T CD4+ de SP (% de células positivas)	Control		LBM		LLC-A		LLC-B		P-valor		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	LBM vs. Control	LLC-A vs. Control	LLC-B vs. Control
CXCR3	2,8	0,7-11,2	7,1	2,5-27,1	12	3,3-72,3	12,6	5,9-29,6	0,012	0,003	0,001
Granzima B	0,9	0,3-12,8	2,5	0,8-24	3,8	0,3-31,6	8	0,8-20,5	0,083	0,154	0,035
Perforina	2,2	1-51,1	15,5	1,2-53,6	13,2	1-42,2	7,9	0,2-40,2	0,026	0,168	0,205
PD1	2,1	1,3-8,9	9,8	2,4-26,5	8,7	2,8-18,8	16	2,1-29,2	0,017	0,014	0,009

C) Expresión de genes Th1 en células T CD4+ de SP	LBM vs. Control		LLC-A vs. Control		D) Expresión de genes citotóxicos en células T CD4+ de SP		LBM vs. Control		LLC-A vs. Control	
	FC	P-valor	FC	P-valor	FC	P-valor	FC	P-valor	FC	P-valor
MAP3K8	1,9	0,018	1,7	0,048	GZMH	3,5	0,001	3,3	0,003	
TARP	2	0,007	1,7	0,048	GNLY	2,3	<0,001	1,9	0,004	
ADRB2	1,8	0,002	1,5	0,017	NGK7	2,4	0,004	2,5	0,004	
CFH	1,6	0,002	1,8	0,002	GZMB	2	0,005	1,8	0,015	
PLEK	1,9	<0,001	1,5	0,029	FCRL6	1,9	0,002	1,8	0,005	
CCL5	1,7	0,034	1,7	0,052	FGFBP2	2,9	<0,001	2,4	0,003	
IL18RAP	1,8	0,003	1,7	0,009	PRF1	1,5	0,129	1,5	0,138	

Tabla 2. Correlaciones entre los niveles séricos de citoquinas y la expresión de genes y proteínas en las células T CD4+ de sangre periférica (SP).

Niveles de citoquinas en suero	Expresión proteica en células T CD4+ de SP	Coefficiente de correlación	P-valor
CXCL9	CXCR3	0,746	0,001
CXCL10		0,716	0,002
CXCL11		0,449	0,081
Expresión proteica en células T CD4+ de SP	Expresión de genes Th1 en células T CD4+ de SP	Coefficiente de correlación	P-valor
CXCR3	MAP3K8	0,822	0,012
	TARP	0,919	0,001
	ADRB2	0,885	0,003
	CFH	0,737	0,037
	PLEK	0,863	0,006
	CCL5	0,835	0,009
IL18RAP	0,936	0,001	
Expresión proteica en células T CD4+ de SP	Expresión de genes citotóxicos en células T CD4+ de SP	Coefficiente de correlación	P-valor
CXCR3	GZMH	0,772	0,025
	GNLY	0,595	0,120
	NGK7	0,709	0,049
	GZMB	0,433	0,284
	FCRL6	0,878	0,004
	FGFBP2	0,782	0,022
	PRF1	0,791	0,019
Expresión proteica en células T CD4+ de SP		Coefficiente de correlación	P-valor
CXCR3	Granzima B	0,571	0,021
	Perforina	0,461	0,072

CO-119

COMPARACIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO SEGÚN LA COMPLEJIDAD GENÓMICA DETECTADA POR CITOGENÉTICA CONVENCIONAL Y MICROARRAYS GENÓMICOS EN PACIENTES CON LLC Y CARIOTIPO COMPLEJO

Ramos-Campoy S¹, Puiggros A², Beà S¹, Bougeon S², Larráyoiz MJ³, Clot G⁴, Costa D⁵, Ortega M³, Blanco L³, Collado R⁶, Salgado R⁷, Campeny A⁸, Valiente A⁹, Baumann T¹⁰, Ancín I¹¹, Alonso S⁸, Gimeno E¹², Moreno C¹³, Bosch F¹, Blanco G⁷, Calasanz MJ⁶, Cuneo A¹, Haferlach C², Schoumans J⁵, Espinet B¹⁴

¹Laboratori de Ciogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia i Servei Hematologia, Hospital del Mar, Barcelona; ²Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona; ³Hematopathology Unit, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; ⁴Cancer Genetic Unit, Department of Clinical Hematology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; ⁵Servicio de Citogenética y Genética Hematológica, Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona; ⁶Servei d'Hematologia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁷Servei d'Hematologia, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁸Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia; ⁹Laboratorio de Citogenética, Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital San Pedro, Logroño; ¹¹Servicios de Genética y Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; ¹²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Cruces, Bilbao; ¹³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ¹⁴Hematology Section, St. Anna University Hospital, Ferrara, Italy

Introducción: La citogenética convencional (CC) es el *gold standard* para identificar cariotipos complejos (CK; =3 alteraciones en un mismo clon), considerados un factor pronóstico adverso y predictivo de refractariedad al tratamiento en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC). Estudios recientes sugieren que tener =5 alteraciones predice mejor un pronóstico desfavorable (Baliakas et al, 2019). Los microarrays genómicos también permiten detectar complejidad genómica (CG). Las guías actuales de microarrays (Schoumans et al, 2016) recomiendan considerar las alteraciones clínicamente relevantes en LLC [11q-, +12, 13q, 17p-] y las alteraciones en número de copia (CNA) =5Mb. En un estudio del ERIC (Leeksa et al, ASH 2017), =5CNA detectadas por microarrays se asociaban a peor pronóstico. La estratificación pronóstica según la complejidad analizada por CC y microarrays no ha sido comparada.

Objetivos. 1. Comparar la complejidad en LLC según CC vs microarrays; 2. Comparar la estratificación pronóstica basada en la complejidad analizada por ambas técnicas.

Métodos: Se incluyeron 293 pacientes con LLC (edad mediana: 68 años; 67% hombres) con cariotipo al diagnóstico o previo al tratamiento. La cohorte estaba enriquecida en pacientes con CK (n=153, 52%). El ADN tumoral extraído de sangre periférica (n=254) o médula ósea (n=39) se hibridó en plataformas de CGH-arrays (n=12, Agilent) y SNP-arrays (n=281, ThermoFisher). Se definieron tres grupos de riesgo para cada técnica utilizando los cutoffs previamente propuestos [no-CK/baja-CG: 0-2; CK-bajo/CG-intermedia: 3-4; alto-CK/CG: ≥5]. Se comparó la clasificación por ambos métodos y se correlacionó con otros datos clínico-biológicos. Se analizó el tiempo al primer tratamiento (TPT) según el número de alteraciones por ambas técnicas.

Resultados: Se observó un grado de acuerdo moderado entre técnicas (κ=0,483, p<0,001). De los pacientes con alto-CK, 8/74 (11%) se consideraron de baja-CG por microarrays. Ninguno de los 140 pacientes no-CK se clasificó como alta-CG por microarrays (Tabla 1). Las discordancias en esos 8 pacientes fueron debidas a la presencia de cromosomas marcadores, reordenamientos complejos equilibrados o alteraciones subclonales expandidas durante el cultivo pero representadas en menor proporción en la muestra. Respecto al valor pronóstico de la complejidad, considerando el número de alteraciones como variable continua, ambos métodos mostraron un índice de concordancia (*C-index*) similar para el TPT (CC:0,615 vs microarrays: 0,609). Contando todas las alteraciones independientemente de su tamaño o disminuyendo a 1Mb para las alteraciones no-LLC, se observó un impacto similar en TPT (*C-index*=0,593 vs 0,616). Se encontraron diferencias en TPT en los grupos de riesgo definidos por cada método (Figura 1, p<0,001). En los casos discordantes se observaron diferencias solo en el grupo de alto-CK, donde la baja-CG y alta-CG tenían mal pronóstico

en comparación con el grupo de intermedia-CG (Figura2, $p=0,009$). Al aumentar la complejidad por ambas técnicas se observó un incremento significativo de *del/mutTP53* (CC: 13% vs 29% vs 62%, $p<0,001$; microarrays: 16% vs 26% vs 68%, $p<0,001$) e IGHV no mutado (IGHV-NM) (CC: 49% vs 59% vs 71%, $p=0,015$; microarrays: 47% vs 68% vs 73%, $p=0,001$). De los 8 casos de alto riesgo subestados por microarrays, 3 presentaban *del/mutTP53* y 6 IGHV-NM.

Conclusión:ES. 1. La CC y los microarrays son técnicas útiles para analizar la complejidad en LLC; 2. Las categorías de riesgo establecidas por ambos métodos tienen un impacto significativo en el TPT aunque muestran un grado de acuerdo moderado; 3. Los casos discordantes serán revisados para refinar los criterios de complejidad equivalentes por ambas técnicas.

Agradecimientos: 17SGR437, GLD17/00282, FPU17/00361

Tabla 1. Comparación de las categorías de riesgo definidas por citogenética convencional y por microarrays genómicos.

		MICROARRAYS GENÓMICOS				
		CG Baja (0-2 CNA)	CG Intermedia (3-4 CNA)	CG Alta (≥5 CNA)		
CITOGÉNICA CONVENCIONAL	No-CK (0-2 alt.)	N	122	18	0	140
		%	87,1%	12,9%	0,0%	
	CK Bajo / Intermedio (3-4 alt.)	N	30	33	16	79
		%	38,0%	41,8%	20,3%	
CK Alto (≥5 alt.)	N	8	22	44	74	
	%	10,8%	29,7%	59,5%		
			160	73	60	293

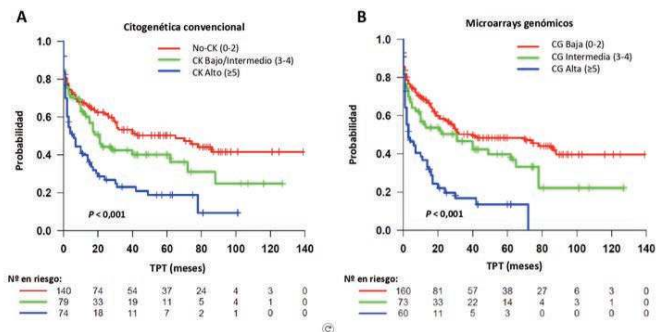


Figura 1. Estimación de Kaplan-Meier para el tiempo al primer tratamiento (TPT) en los grupos de riesgo definidos por CC (A) y microarrays (B).

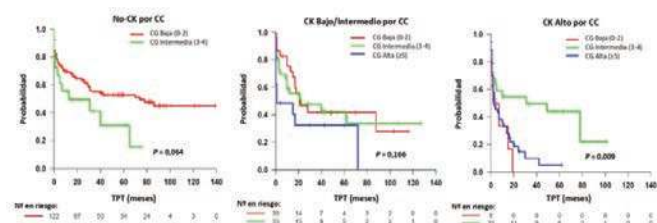


Figura 2. Estimación de Kaplan-Meier para el tiempo al primer tratamiento (TPT) en los grupos de riesgo definidos por microarrays en cada categoría establecida por CC.

CO-120

IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES DE PROGRESIÓN DE LINFOCITOSIS B MONOCLONAL A LLC MEDIANTE ESTUDIOS DE EXPRESIÓN GÉNICA Y CITOQUINAS

Blanco G¹, Puiggros A¹, Sherry B², Nonell L³, Puigdecamet E³, Chiu PY², Kieso Y², Ferrer G², Arnal M³, Rodríguez-Rivera M¹, Gimeno E⁴, Abella E⁴, Rai KR², Abrisqueta P⁵, Calvo X¹, Bosch F⁵, Ferrer A¹, Chiorazzi N², Espinet B¹

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Program, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona; ²The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, Nueva York (EEUU); ³MARGenomics, IMIM, Barcelona; ⁴Servei d'Hematologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona; ⁵Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) se precede de una etapa pre-leucémica denominada linfocitosis B monoclonal de tipo LLC (LBM), observada en el 5-10% de individuos de edad avanzada y con una tasa de progresión a LLC con necesidad de tratamiento de 1,1%/año. Todavía se desconoce por qué algunas LBM se mantienen estables y otras progresan.

Objetivos: Identificar biomarcadores (expresión génica en linfocitos B y citoquinas séricas) que permitan estratificar las LBM según el riesgo de progresión a LLC.

Métodos: Se analizó la expresión génica de linfocitos B clonales en 14 LBM (linfocitosis clonal: 0,5-4,3x10⁹/L). Con una mediana de seguimiento de 59 meses (rango: 10-77), 3 casos (21,4%) progresaron a LLC estadio Binet A (linfocitosis clonal: 6,2-7,9x10⁹/L). Se aislaron linfocitos B clonales de sangre periférica (Miltenyi Biotec), se extrajo ARN (RIN>7) y se hibridó en arrays Human Gene 2.0ST (Affymetrix). Los genes con $P<0,05$ y *fold change* (FCI)>1,5 se consideraron diferencialmente expresados entre las LBM que progresaron a LLC (LBM-P, n=3) y aquellas que no progresaron (LBM-NP, n=11). Se empleó el Ingenuity Pathway Analysis (IPA, QIAGEN) para estudiar vías génicas. Se midieron niveles séricos (pg/mL) de IL1β, IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, IL15, IL17, IFNα, IFNγ, TNFα, GM-CSF, CCL3, CCL4, CCL19, CXCL9, CXCL10 y CXCL11 mediante U-PLEX Platform (MSD) y CXCL9/MIG Quantikine ELISA Kit (R&D Systems) en 41 LBM (linfocitosis clonal: 0,5-4,8x10⁹/L). Con una mediana de seguimiento de 47 meses (rango: 0-117), 5 LBM (12,2%) progresaron a LLC Binet A (linfocitosis clonal: 6,4-17,3x10⁹/L). Se comparó la linfocitosis clonal y los niveles de citoquinas entre LBM-P (n=5) y LBM-NP (N=36). Los *cutoffs* óptimos para los niveles de citoquinas se calcularon utilizando Maxstat de R, y para las células B clonales se empleó 3,9x10⁹/L de acuerdo con lo previamente descrito (Blood Cancer J, 2017). Se analizó la supervivencia libre de progresión mediante la regresión de Cox y el log-rank. $P<0,05$ se consideró significativo.

Resultados: Se detectaron 250 genes sobreexpresados y 205 infraexpresados en LBM-P. IPA predijo una inhibición de la apoptosis y SMARCA4 (proteína supresora de tumores) en LBM-P, además de una activación de procesos bioenergéticos (potencial mitocondrial) y antiinflamatorios (activación de IL13 y disminución de la quimiotaxis) (Tabla 1). LBM-P mostró mayores niveles de células B clonales (4,2 versus 1,7x10⁹/L, $P=0,003$) y de IL10 (1,15 versus 0,9 pg/mL, $P=0,087$), y niveles disminuidos de IL6 (2,04 versus 3,75 pg/mL, $P=0,041$). Los casos con =3,9x10⁹/L células B clonales, =1,08 pg/mL de IL10 y =2,04 pg/mL de IL6 presentaron mayor riesgo de progresión a LLC ($P<0,001$, $P=0,006$ y $P=0,034$, respectivamente) (Figura 1, Tabla 2). El análisis multivariado para los linfocitos B clonales y la IL10 mantuvo la significación para ambos factores (HR=12,8, $P=0,013$ y HR=10,2, $P=0,047$, respectivamente) (Tabla 2).

Conclusiones: 1. La LBM-P mostró una inhibición de la apoptosis y una activación de procesos bioenergéticos, lo que podría relacionarse con el incremento de linfocitos B clonales; 2. En LBM-P se detectó un ambiente antiinflamatorio, incluyendo niveles elevados de la citoquina antiinflamatoria IL10; 3. El incremento del número de linfocitos B clonales y de IL10 predijeron un mayor riesgo de progresión a LLC, sugi-

riendo que para la progresión de LBM a LLC se necesita tanto una tasa de proliferación de las células tumorales aumentada como un microambiente tumoral favorecedor.

Agradecimientos. PI11/01621, PI15/00437, 2017/SGR437, Fundació La Caixa, Fundación Española de Hematología y Hemoterapia (FEHH).

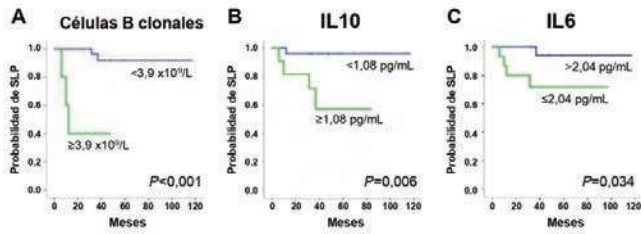


Figura 1. Estimación de Kaplan Meier para la supervivencia libre de progresión (SLP) y niveles altos o bajos de células B clonales (A), IL10 (B) y IL6 (C).

Tabla 1. Vías génicas destacadas por IPA para la comparación LBM-P versus LBM-NP. Los valores de Z-score positivos y negativos predicen activación (verde) e inhibición (rojo), respectivamente.

	Nombre	P-valor	Z-score
Vías canónicas	Apoptosis	0,003	-1,6
Reguladores Upstream	IL13	0,043	2,4
	EGFR	0,018	2,2
	SMARCA4	0,009	-2,1
Enfermedades y funciones	Potencial transmembrana	<0,001	2,2
	Potencial transmembrana de la mitocondria	<0,001	2,2
	Movimiento celular de fagocitos	0,006	-2,1
	Movimiento celular de células mieloides	0,016	-2,4
	Movimiento celular de granulocitos	0,011	-2,6

Tabla 2. Análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) univariado y multivariado. IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado.

Variable	Univariado		Multivariado		
	Mediana de la SLP (IC 95%) en meses	P-valor	Hazard ratio (IC 95%)	P-valor	
Linfocitos B clonales ($\times 10^9/L$)	$\geq 3,9$ $< 3,9$	12 (7,7-16,3) NA	<0,001	12,8 (1,7-95,3)	0,013
Niveles de IL10 (pg/mL)	$\geq 1,08$ $< 1,08$	NA NA	0,006	10,2 (1-100,6)	0,047
Niveles de IL6 (pg/mL)	$\leq 2,04$ $> 2,04$	NA NA	0,034	-	-

CO-121

DETECCIÓN DE ADN TUMORAL CIRCULANTE EN PLASMA EN PACIENTES CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Andrade Campos M¹, Salar A¹, Sanchez-Gonzalez B¹, Fernandez-Rodríguez C², Gimeno E¹, Ruiz L, Piquer G, García-Pallarols E³, Vazquez I, Colomo L⁴, Bellosillo B²

¹Hematología, Hospital del Mar; ²Laboratori de Biologia Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona.; ³Hospital del Mar, IMIM; ⁴servei de Patologia, Hospital del Mar.

Introducción: El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB), se presenta como masas nodales, a veces de difícil acceso y con estudios de PET/TAC a final de tratamiento dudosos. En los últimos años, la ampliación de los estudios inmunohistoquímicos y genéticos han logrado definir mejor estas entidades, sin embargo en ocasiones la accesibilidad de las adenopatías impide obtener muestra suficiente y a día de hoy, las escalas pronosticas no incluyen esta información. El concepto de biopsia líquida (BL) se basa en la identificación de ADN libre circulante

que es liberado a la circulación. La cantidad de ADN circulante está incrementada en pacientes con neoplasias de órganos sólidos y actualmente se está explorando en neoplasias hematológicas. La identificación de ADN tumoral circulante (ADNtc) en LDCGB es de un 80% en las series publicadas y su identificación al final del tratamiento permite identificar pacientes en riesgo de recaída (Roschewski M et al; Lancet Oncol. 2015;16(5):541-549).

Objetivos: Identificar la presencia de ADNtc en plasma de pacientes con linfomas al momento del diagnóstico en nuestro centro.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo incluyendo los pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de linfoma en nuestro centro entre enero 2015 a febrero 2019, y con muestra al diagnóstico almacenada en biobanco. El ADNtc se extrajo mediante kit MagMax Cell Free DNA Isolation kit (ThermoFisher) a partir de una alícuota de 1 mL de plasma congelada a -80°C; y se cuantificó con el kit dsDNA high sensitivity en el sistema Qubit (ThermoFisher). Los datos analíticos y clínicos se integraron en una base para su análisis. En este trabajo se exponen los resultados de los casos con LDCGB y Linfoma Marginal.

Resultados: Se han recogido muestras de un total de 263 pacientes. Se analizaron, 82 muestras de pacientes con LDCGB y 27 de linfoma marginal: esplénicos 8, nodales 3 y extranodales 16. De la cohorte de LDCGB, la edad media al diagnóstico fue de 67 (19-91) años, el 56,1% fueron hombres. Se identificó ADNtc en 77 casos (93,9%), distribuidos de acuerdo a IPI en bajo riesgo: 29,8% (n=23), riesgo intermedio-bajo: 27,3% (n=21), intermedio-alto: 24,7% (n=19) y alto riesgo: 18,2% (n=14) casos. La concentración media de ADNtc fue de 2,43 ng/μL (0,132 – 43,0). La concentración de ADNtc presentó una correlación estadísticamente significativa con la concentración de LDH, ver imagen 1, y también con el IPI de alto riesgo; pero no con la presencia de infiltración medular ni el estadio Ann Arbor. En la cohorte de linfomas marginales, se logró identificación de ADNtc en el 100% de la cohorte, pero en 4 (15%) con valores fuera de rango de detección. La concentración media fue 1,04 ng/μL (0,056 – 2,55).

Conclusiones: La biopsia líquida, es un abordaje factible en neoplasias hematológicas, con identificación de ADN tumoral circulante en más del 90% de los casos. Es una técnica no invasiva con potencial aplicabilidad en la valoración pronóstica y en el seguimiento de los pacientes.

Agradecimientos: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad: 15/0459, PI17/313, PT17/0015/0011, 2017SGR205. Xarxa de Banc de Tumors de Catalunya.

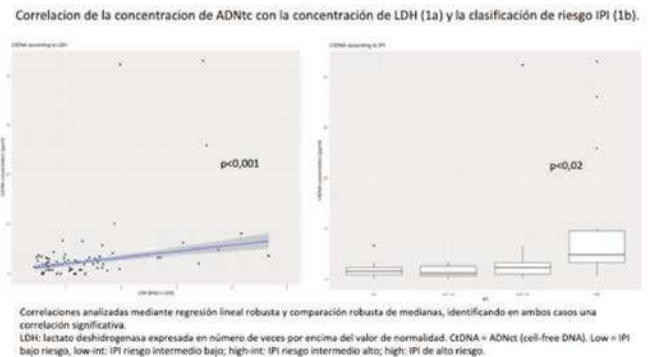


Figura 1.

CO-122

ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES DE UN BIOSIMILAR DE RITUXIMAB FRENTE A RITUXIMAB DE REFERENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR

Gironella M¹, Gallardo-Escudero J², Gómez-Barrera M², Jarque I³, Bécares Martínez FJ⁴, Poveda JL³, Martínez-Sesmero JM⁵, Oyagüez I²

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB); ³Hospital Universitari i Politècnic La Fe; ⁴Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ⁵Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Las implicaciones económicas del uso de biosimilares en lugar de medicamentos biológicos de referencia son objeto de interés para el Sistema Nacional de Salud (SNS), dada la reducción del gasto sanitario asociada a la utilización de biosimilares. El objetivo fue estimar la eficiencia de la terapia con un biosimilar de rituximab (bRituximab) intravenoso (IV) frente a rituximab de referencia (rRituximab) de administración IV y subcutánea (SC), en el tratamiento del Linfoma Folicular (LF).

Métodos: Considerando la biosimilitud entre bRituximab y rRituximab, se realizó un Análisis de Minimización de Costes desde la perspectiva del SNS, estimando el coste total del tratamiento con bRituximab IV frente a rRituximab IV y a rRituximab SC, sobre una cohorte hipotética de 100 pacientes con LF (80% tratados en primera línea (1L) y 20% en segunda línea (2L) basada en la experiencia de los centros participantes). Los costes estimados (€ 2019) incluyeron costes de adquisición farmacológicos (Orden de Precios de Referencia), y costes asociados a la administración del tratamiento que se derivaron del promedio nacional del coste/hora de ocupación de Hospital de Día calculado con tarifas públicas autonómicas. Se partió de una superficie corporal media de 1,75 m², con duraciones de tratamiento de 30 meses; 6 ciclos de inducción, seguidos de 12 u 8 ciclos de mantenimiento para pacientes en 1L o 2L respectivamente. Se consideró optimización de los viales IV y se siguió posología de las fichas técnicas. Se asumió, previa validación por un panel de expertos, 120 minutos de duración de infusión IV usando protocolo de infusión rápida y 6 minutos para la administración SC, tras un primer ciclo IV de 240 minutos para todos los pacientes. Se realizaron análisis de sensibilidad considerando potenciales diferencias de precio por la aplicación de descuentos comerciales. No se consideró la administración de las quimioterapias concomitantes.

Resultados: El coste farmacológico total por paciente con bRituximab IV (23.332,52€ 1L y 18.147,52€ 2L) resultó inferior al de rRituximab IV (26.035,93€ 1L y 20.250,17€ 2L) y al de rRituximab SC (26.946,44€ 1L y 21.486,69€ 2L). El coste de estructura total por paciente con LF fue 1.560,69€ 1L y 1.232,13€ 2L para bRituximab IV y rRituximab IV, y 234,10€ 1L y 217,68€ 2L para rRituximab SC. El uso de bRituximab IV conllevaría una disminución del coste total por paciente promedio con LF de 2.294,21€ frente a rRituximab SC y de hasta 2.583,26€ frente a rRituximab IV. Se planteó un análisis de sensibilidad con costes de adquisición reales en el mercado; considerándose precios de adjudicación en concursos públicos nacionales resueltos a fecha de abril de 2019. Esta aproximación mostró que los ahorros totales de bRituximab IV se situarían entre los 2.122,56€ y los 6.719,18€ por paciente promedio frente a rRituximab IV y a rRituximab SC respectivamente.

Conclusión: Desde la perspectiva del SNS, la introducción de un biosimilar de rituximab (bRituximab) en LF, generaría unos ahorros en costes totales de tratamiento de 2.123€ a 6.719€ por paciente promedio en función del uso de rRituximab SC y de los descuentos de precio aplicados.

CO-123

EXPERIENCIA EN LDCGB GÁSTRICO EN LOS ÚLTIMOS 9 AÑOS

Couto M¹, Oliveira I¹, Domingues N¹, Viterbo L¹, Martins A¹, Moreira I¹, Chacim S¹, Espirito Santo A¹, Pereira D¹, Moreira C¹, Castro C¹, Rodrigues A¹, Oliveira A¹, Henrique R¹, Mariz Jose M¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto, F.G., E.P.E., Porto, Portugal

Introducción: El linfoma difuso de células grandes (LDCGB) gástrico representa el 59% de todos los linfomas gástricos. La quimioterapia es el tratamiento habitual (con radioterapia en estadios localizados) con una significativa tasa de respuestas duraderas.

Objetivos: Evaluar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados de LDCGB gástrico en los últimos 9 años en un solo centro y analizar los factores predictivos negativos que influyen en la supervivencia de los pacientes.

Métodos: Todos los pacientes diagnósticos con un LDCGB gástrico entre enero 2010 y diciembre 2018 en una institución fueron analizados retrospectivamente.

Resultados: Fueron identificados 101 pacientes, con una media de edad de 64 años [23-94], un 50.5% fueron varones. Un 93% fueron primarios y un 7% fueron secundarios a linfomas no Hodgkin (LNH) (5% MALT y 2% centro foliculares). La mediana de índice pronóstico internacional (IPI) fue de 2, un 16.8% presentaron estadio Lugano I, un 20.8% estadio IIB, un 10.9% estadio II2, un 13.9% estadio IIIe y un 34.7% estadio IV. Un 80% expresaban BCL6. La infección por *Helicobacter pylori* se observó en un 20%. 10% presentaban enfermedad Bulky, 3% afectación del sistema nervioso central. El tratamiento fue administrado en un 97% de paciente, con 76.5% de respuesta completas; 10,2% no fueron evaluados, 9,2% presentaron progresión y 4.1% alcanzaron una respuesta parcial. El tratamiento de primera línea fueron R-CHOP (sólo, en combinación o modificado) en un 94.8%) y radioterapia en 49.5% (para la enfermedad localizada). Diez pacientes requirieron una segunda línea (ICE en 40%). Dos de 4 pacientes que requirieron tratamiento de tercera línea (ICE, PEPC, ensayo clínico o cirugía) recibieron una cuarta línea (radioterapia con uso compasivo de Lenalidomida o PEPC). Actualmente, un 78.2% de los pacientes están vivos (76.9% sin enfermedad, 4,4% con enfermedad), un 21.8% fallecieron (3-3% sin enfermedad y 20.9% con enfermedad). La supervivencia global y supervivencia libre de progresión no ha sido alcanzada. LA mediana de seguimiento fue de 74 meses (65.8-82.2) y 83.3% de los pacientes continúan vivos a 5 años libres de enfermedad durante este seguimiento. Se observaron 3 factores con impacto negativo en la supervivencia (P<0.05): IPI 3/4, 0 versus 3/4 líneas de tratamiento administrado y la falta de respuesta a la primera línea de tratamiento.

Conclusión: Esta casuística muestra que el LDCGB gástrico es una enfermedad potencialmente curable con el tratamiento de quimioterapia estándar, que se puede beneficiar de la radioterapia en estadios iniciales. Nuestros resultados son similares a los descritos en la literatura.

CO-124

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN (B-RAM) SEGUIDA DE TRASPLANTE AUTÓLOGO EN EL LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO (LCP). RESULTADOS PRELIMINARES DE LA GUÍA CLÍNICA DEL GRUPO GELTAMO

Mercadal Vilchez S¹, Bobillo Varela S², Muntañola Prat A³, Fernández P⁴, Sancho Cia JM⁵, Abrisqueta Costa P⁶, Villalobos T³, Palmero MF⁴, González-Barca E⁵, Velasco Fargas R¹, Graus Rivas F², López-Guillermo A⁷

¹Servicio de Hematología¹ y Neurología¹ ²ICO-Hospital Duran I Reynals. Universitat de Barcelona. IDIBELL. Barcelona.; ³Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁴Servicio de Hematología. Hospital Mútua de Terrassa; ⁵Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Alicante; ⁶Servicio de Hematología. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol; ⁷Servicio de Neurología y Neurología¹

Introducción: el resultado de los pacientes con LCP que reciben terapia convencional es desfavorable. Debido a esto, existe un creciente interés por investigar tratamientos intensivos en estos pacientes. El objetivo de este estudio fue analizar los resultados en términos de toxicidad, respuesta y resultado de las guías clínicas en el contexto del grupo GELTAMO basadas en la inmunoterapia (IQ) más el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TPH) como tratamiento de primera línea para pacientes con LCP.

Métodos: Entre julio de 2015 y abril de 2018, 28 pacientes (14M/14F; edad media: 58 años) diagnosticados de LCP inmunocompetentes y edad inferior a 71 años, fueron incluidos en protocolo siendo el objeto de análisis. Los pacientes recibieron quimioterapia (QT) basada en 6 ciclos de dosis altas de esquema B-RAM [carmustina 100 mg/m² días 1,51; metotrexato 3000 mg/m² días 2,16,30,52,66,80; citarabina 3000 mg/m² días 3,17,31,53,67,81 y rituximab 375 mg/m² días 4,18,32,54,68]. Los respondedores [respuesta completa (RC) o parcial (RP)] después de 3 ciclos completaron los 6 ciclos planificados. Los pacientes que respondieron después de 6 ciclos (RC o RP) fueron sometidos a un TPH acondicionado con tiotepa 5 mg/kg día -5 y -4 y carmustina 400 mg/m² día -6.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes. Once pacientes (40%) presentaban compromiso frontal, 14 (50%) tenían PS = 2 y 7/26 (27%) tenían LDH alta al diagnóstico. Veinticinco y diecinueve pacientes recibieron los 3 y 6 cursos de QT previstos, respectivamente. Dos pacientes tuvieron una progresión temprana después de dos cursos y un paciente presentó toxicidad renal después de dos cursos. La tasa de respuesta después de 3 cursos de QT fue: RC, 5 casos (20%); RP, 16 (64%); fracaso terapéutico, 4 (16%). La tasa de respuesta después de 6 cursos de QT fue: RC, 13 casos (62%) y RP, 6 (38%). La toxicidad renal se observó en el 8% de todos los cursos y fue principalmente en el grado 1-2. La toxicidad hematológica de la QT consistió principalmente en neutropenia (grados 3-4 en 18%). En el 15% de los cursos se observó una infección grave que requirió hospitalización. Veintidós de los 28 candidatos (78% de todas las series) recibieron TPH. La progresión temprana no permitió la realización del trasplante en los otros 6 pacientes. Todos los pacientes candidatos pudieron realizar la movilización de células madre. Un paciente completó 5 cursos logrando una respuesta completa y recibió el TPH. Dos pacientes obtuvieron respuesta después del tratamiento de segunda línea y pudieron recibir un trasplante. No se observó toxicidad mayor después de la realización del TPH. Cuatro pacientes en RC finalmente progresaron. Con una mediana de seguimiento de 9 meses, la supervivencia libre de progresión a los dos años de toda la serie fue de 49% (CI 95%: 30-68%). Once pacientes han fallecido durante el seguimiento, diez debido a la progresión del linfoma y uno debido a la sepsis durante la inducción, con una supervivencia global a los dos años de 55% (IC del 95%: 35-75%).

Conclusiones: En esta serie de pacientes con LCP se obtuvo una tasa moderada de RC después de la inmunoterapia. Alrededor del ochenta por ciento de los pacientes pudieron acceder a recibir un TPH casi en su totalidad como consolidación. La toxicidad fue manejable. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con LCP, particularmente de aquellos que no logran la RC, sigue siendo desfavorable.

TERAPIA CELULAR

CO-125

LA DOSIFICACIÓN FRACCIONADA DE CÉLULAS ARI-0001 (A3B1:CD8-4-1BB:CD3Z CAR19) Y LA ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE TOCILIZUMAB PUEDEN REDUCIR LA INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS GRAVE EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS CD19+

Ortiz-Maldonado V¹, Alonso-Saladrígues A², Caballeros-Baños M³, Castilla M⁴, García-Rey E⁵, Baumann T¹, Díaz-Beyá M⁶, Català A², Lozano M⁷, Garrote M¹, Castro P⁸, Fernández S⁹, Jordan I⁹, Esteve J¹, Yagüe J⁴, Rovira M¹, Urbano-Izpisua A¹, Juan M³, Rives S², Delgado J¹

¹Hematología, Hospital Clínic, Barcelona; ²Hematología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ³Plataforma de inmunoterapia Clínic-Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁴Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona; ⁵Banc de Sang i Teixits, Barcelona; ⁶Hospital Clínic de Barcelona; ⁷Unidad de Aféresis, Hospital Clínic, Barcelona; ⁸Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic, Barcelona; ⁹Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción: El síndrome de liberación de citocinas (CRS) y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS) son efectos adversos importantes en la terapia con células CAR-T. Buscar estrategias que minimicen dichas toxicidades es vital para mejorar la seguridad de esta terapia.

Métodos: Se incluyeron pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma no Hodgkin (LNH) y leucemia linfocítica crónica (LLC) CD19+ que hayan fallado a la terapia estándar disponible. Todos fueron acondicionados con fludarabina y ciclofosfamida previa infusión de 0.5-5x10⁶ células ARI-0001/kg. Inicialmente, los pacientes recibieron la dosis completa (100%) de células ARI-0001 en una sola infusión (día 0) (cohorte de dosis única [DU]), pero después de 3 eventos tóxicos fatales (dos de ellos CRS grado 5) se implementó una enmienda mayor al protocolo, donde los pacientes pasaron a recibir el 10%, 30% y 60% de la dosis total de células ARI-0001 en los días 0, +1 y +2 (cohorte de dosis fraccionada [DF]), con la administración del 30% y 60% dependiendo de la ausencia clínica de CRS. Además, el tocilizumab pasó de administrarse ante CRS grado = 3 (DU) a administrarse a partir de CRS grado = 2 (DF).

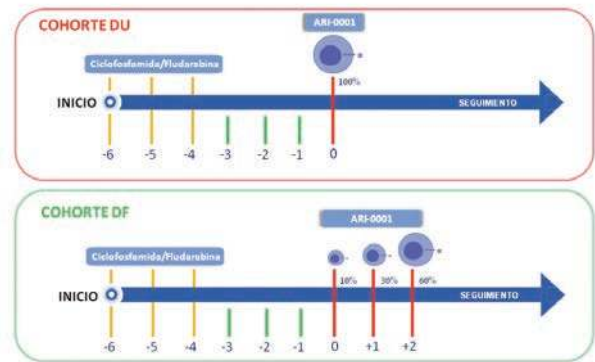


Figura 1. Dosificación única vs fraccionada

Resultados: Hasta mayo de 2019, 37 pacientes (27 adultos / 10 pediátricos) han recibido células ARI-0001 (19 DU y 18 DF). Los diagnósticos fueron LLA (31), LNH (5) y LLC (1). La mediana de edad fue de 22 años (3-54), y el 54% eran hombres. 26/31 (84%) de los pacientes con LLA recayeron post autoTPH, y 3/5 de los LNH recayeron post autoTPH. Al screening, se detectó enfermedad activa (= 5% de infiltración en médula ósea, o masas tumorales por PET-TC) en el 68% de los DU y en el 56% de los DF. Se observó CRS en 16/19 (84%) de los DU y en 8/18 (44%) de los DF. La fracción del 60% se omitió en 3/18 (17%) de los DF debido a la aparición de CRS, recibiendo el 40% de la dosis planeada. En cuanto al CRS grave (= 3), se observó en 5/19 (26%) de los DU (incluidos 2 CRS grado 5), mientras que no se observó en ningún caso de los DF (0/18). Finalmente, se administró tocilizumab al 26% (5/19) de los DU y al 11% (2/11) de los DF. En cuanto al ICANS, fue de grado = 2 tanto en

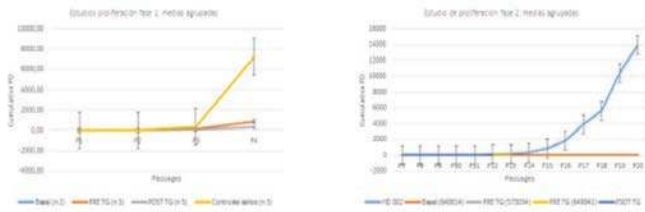


Figura 2.

Tabla 1.

Pacientes AF/subgrupo estudio	OBTENCIÓN			EXPANSIÓN
	Muestra PRE-tto	Muestra POST-tto	n: 27	
-G.Basal	5	0	5	246 muestras expandidas, en distintos pases evolutivos
-G.TPH	13	8	13	
-G.TG	9	6	9	
Control Sano	NA		n: 8	

CO-128

TRATAMIENTO DE LA CISTITIS HEMORRÁGICA CON CÉLULAS MESEQUIMALES ALOGÉNICAS DE MÉDULA ÓSEA. EXPERIENCIA DEL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

López Parra M¹, Villarón EM², Veiga A¹, Redondo A¹, Muntión S², Díez Campelo M, Riesco S¹, Pérez E¹, Cabrero M¹, Martín AA¹, López Corral L¹, Vázquez L¹, Caballero MD¹, Sánchez-Guijo P²

¹IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca; ²IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca. Red TerceI ISCIH

Introducción: La cistitis hemorrágica es una complicación grave que se presenta tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos debido al daño de la mucosa del tracto urinario secundario a agentes tóxicos como la quimioterapia y la radioterapia, así como a agentes infecciosos. Las células stem mesenquimales (CSM) tienen capacidad antiinflamatoria e inmunomoduladora, por lo que están siendo evaluadas en programas de terapia celular y medicina regenerativa. Diversos estudios documentan el efecto clínico de las CSM en la reparación del daño de la mucosa gastrointestinal en pacientes con Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR), y se ha sugerido que podrían ser también útiles en otras complicaciones postrasplante en las que exista daño tisular, como la cistitis hemorrágica. El objetivo del presente trabajo fue recoger la experiencia de nuestro centro en este contexto.

Material Y Métodos: Se presenta el análisis retrospectivo de los resultados del tratamiento con CSM de médula ósea alogénicas expandidas in vitro mediante un programa de uso compasivo de 7 pacientes con cistitis hemorrágica como complicación tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Todos los pacientes habían recibido 3 líneas previas de tratamiento para esta entidad sin respuesta.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes tratados fue de 27 años (7-56). 2 pacientes eran pediátricos. El 72% fueron varones. 2 pacientes presentaban cistitis hemorrágica grado IV y 5 grado III. 4 pacientes habían recibido ciclofosfamida y 3 irradiación corporal total. Las características de los pacientes pueden verse en la tabla 1. 5 de ellos presentaron infección por poliomavirus. 6 pacientes presentaban trombocitopenia en soporte transfusional (mediana cifra de plaquetas 34 x 10⁹/L, 5-64 x 10⁹/L). La mediana de CSM administradas por vía intravenosa en cada dosis fue de 1,5x10⁶/kg (0,9-2,2x10⁶/kg). 3 pacientes recibieron 2 dosis semanales, 2 una dosis única y 2 recibieron 4 dosis de

CSM por presentar citopenias postrasplante. 6 pacientes mejoraron tras la 1ª dosis; 5 presentaron resolución completa de la cistitis tras la 2ª dosis y 1 mejoró parcialmente por lo que precisó 2 dosis más hasta la resolución. Un paciente falleció por otras causas antes de la 2ª dosis. Ningún paciente presentó efectos adversos relacionados con el tratamiento celular.

Conclusiones: La administración de CSM alogénicas de médula ósea para el tratamiento de cistitis hemorrágica supone una alternativa terapéutica segura y potencialmente eficaz ante al fracaso de los tratamientos convencionales.

Tabla 1.

Características de los pacientes	
Edad, mediana (rango)	27 (7-56)
Sexo (masculino, %)	72%
Diagnóstico, n (%)	
Leucemia Aguda Linfoblástica B	3 (44%)
Anemia de Fanconi	1 (14%)
Leucemia Mieloide Crónica, crisis blástica	1 (14%)
Síndrome Mielodisplásico	1 (14%)
Linfoma No Hodgkin	1 (14%)
Tipo de Trasplante, n (%)	
Donante Emparentado	1 (14,2%)
Donante No Emparentado	2 (28,6%)
Haploidéntico	2 (28,6%)
Sangre de Cordón Umbilical	2 (28,6%)
Régimen de acondicionamiento, n (%)	
Mieloablativo	3 (43%)
No mieloablativo	4 (57%)
Tratamiento con Ciclofosfamida, n (%)	4 (57%)
Tratamiento con Radioterapia corporal total, n (%)	3 (43%)
Días desde el trasplante al diagnóstico de cistitis hemorrágica, mediana (rango)	77 (22-233)

CO-129

INFUSIÓN DE CÉLULAS NK DE DONANTE COMO ESTRATEGIA PARA PREVENIR LA ENCEFALITIS POR VHH6 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS POST-TRASPLANTE CON PURGADO DE LINFOCITOS CD45RA

Gasior Kabat M¹, Sisinni L¹, De Paz R¹, Bueno D¹, Mozo Y¹, Marcos A¹, Romero AB¹, Constanzo A¹, Jiménez Yuste V¹, Pérez Martínez A¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: La tasa de reactivación de VHH6 en receptores de trasplante hematopoyético (TPH) varía entre 30 a 70%. La reactivación es más frecuente en el post-trasplante temprano, durante la fase de injerto y el primer mes. El retraso en la reconstitución inmune es un factor de riesgo para desarrollar encefalitis por VHH6. La incidencia de esta complicación es baja (0,95% a 11,6%). Nuestro grupo publicó recientemente una inesperada incidencia acumulada de 34% de encefalitis por VHH6 en 25 niños que recibieron trasplante haploidéntico con purgado de linfocitos CD45RA. Datos similares fueron publicados en 38 pacientes pediátricos con TPH con enriquecimiento de células T CD4+ en los que no existían NK en el producto a infundir. Las células NK actúan contra células infectadas y transformadas como parte de la inmunidad innata. Nuestro grupo ha demostrado como en un co-cultivo in vitro (ratio 2:1) de células T CD4+ del donante junto con células CD56+, éstas eliminaban el virus, demostrando el importante rol de las NK del donante en la respuesta inmune antiviral.

Objetivos: La infusión de células NK en el post-trasplante inmediato pueden aportar células funcionales como protección contra infecciones y para controlar células infectadas por VHH6 en sangre periférica. Presentamos nuestra experiencia con la infusión de células NK del donante en el día +7 post-trasplante con purgado de linfocitos CD45RA+ para

evaluar seguridad y frecuencia de infecciones, con especial interés en reactivación y encefalitis por VHH6.

Métodos: Diez pacientes recibieron una infusión de células NK en el día +7 post-TPH con purgado de CD45RA+ y acondicionamiento no mieloablativo. El producto celular fue obtenido a partir de una leucoaféresis del donante sin previa movilización en la que se realizó inicialmente un purgado de células CD3+ seguida de una selección positiva de células CD56+. El protocolo también incluyó infusiones de linfocitos CD3+CD45RA+ del donante en régimen profiláctico los días +30, +60 y +90 (1x10⁷/Kg) para acelerar la reconstitución inmune.

Resultados: Diez pacientes pediátricos con una mediana de edad de 6 años (rango 1-15) recibieron TPH con purgado de CD45RA+ de donante haploidéntico (7) y donante familiar idéntico (3). Las NK fueron infundidas en el día +7 con una mediana de dosis de 1,05x10⁷/Kg (rango 1x10⁶/Kg-1 x10⁸/Kg). Sólo se produjo una reacción infecciosa. Los pacientes presentan actualmente quimera completa y remisión completa. Tres pacientes presentaron Enfermedad injerto contra receptor agudo grado =2. Se objetivó 1 reactivación de citomegalovirus y otra de adenovirus. Dos casos presentaron infección por parvovirus. Se observó reactivación de VHH6 en 2 pacientes, una de ellas complicada con enteritis. No se objetivaron casos de encefalitis por VHH6 (0%).

Conclusiones: Nuestros datos preliminares sugieren que la infusión de NK en el post-trasplante temprano (día +7) es una estrategia segura de inmunoterapia adoptiva para prevenir la encefalitis por VHH6 y otras reactivaciones virales después de un TPH con purgado de linfocitos CD45RA+. Sin embargo, son necesarios un mayor número de pacientes y estudios prospectivos para evaluar la eficacia real de esta estrategia.

CO-130

GENERACIÓN DE DOS NUEVOS PRODUCTOS INMUNOTERAPÉUTICOS CON CÉLULAS NK MODIFICADAS GENÉTICAMENTE. COMPARACIÓN DE CARs CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN MIELOMA MÚLTIPLE

Maroto-Martín E¹, Encinas J¹, García-Ortiz A¹, Ugalde L², Alonso R¹, Leivas A¹, Paciello Mari L¹, Garrido V¹, Martín-Antonio B³, Suñe G³, Cedena T¹, Powell D⁴, Río P², Martínez-López J¹, Valeri A¹

¹Departamento de Hematología Traslacional Hospital Universitario 12 de Octubre, CNIO, CIBERONC, Madrid.; ²División de Terapias Innovadoras en Hematopoyesis, CIEMAT/CIBERER, Unidad de Terapias Avanzadas, IIS-FJD, Madrid.; ³Departamento de Hematología, ICMHO, Hospital Clínic de Barcelona / IDIBAPS, Barcelona.; ⁴Departamento de Patología e Investigación Médica, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, EEUU

Introducción: Los resultados preliminares basados en inmunoterapia con células T-CAR están anticipando una eficacia sin precedentes en el tratamiento de distintas enfermedades onco-hematológicas de muy mal pronóstico. No obstante, la terapia con células NK-CAR surge como una nueva opción potencialmente menos tóxica. NK-92 es un producto celular cuya seguridad ya se ha testado en ensayos clínicos y presenta ventajas debido a su bajo coste, uso universal y rápida disponibilidad. La modificación genética de esta línea celular permite aumentar su potencial oncolítico, sin embargo, los productos que se han obtenido hasta el momento presentan algunas limitaciones y pueden ser optimizados en Mieloma Múltiple (MM).

Objetivos: El objetivo de este estudio es generar y comparar dos nuevos productos NK-92 CAR para el tratamiento de MM.

Materiales y Métodos: La transducción lentiviral se llevó a cabo en células NK-92MI con dos moléculas CAR constituidas por un dominio coestimulador de 4-1BB y de señalización CD3-ζ. Estas moléculas CAR difieren en la región de reconocimiento inmunoespecífico (Figura 1). Para poder comparar su eficacia, ambas poblaciones fueron transducidas a la misma MOI 10 y seleccionadas, obteniendo poblaciones estables y con similar número de copias de ambos vectores virales por célula, medido por qPCR. El potencial antitumoral de las poblaciones efectoras se analizó con Calceína-AM a 3 horas; como células diana se emplearon líneas de MM con distinta expresión de ligandos diana: U266 y ARP-1, BCMA^{high} y NKG2DL^{high}; XG-1, BCMA^{high} y NKG2DL^{low}; NCI H929 R20, NKG2DL^{low}. K562, BCMA^{negative} y NKG2DL^{high}, línea celular de leucemia como control negativo.

Resultados: Las células NK-92MI NKG2D-CAR mostraron *in vitro* un mayor potencial oncolítico en comparación con las células parentales NK-92MI (Figura 2) frente a las líneas celulares U266 (84±2% vs 40,7±4% a ratio 1:1 E:T), XG-1 (67,9±9% vs 18,5±4% a ratio 16:1 E:T),

NCI H929 R20 (50,9±6% vs 23,7±2% a ratio 16:1 E:T), K562 (94±2,7% vs 35±4% a ratio 1:1 E:T) y ARP-1 (82,1±4% vs 21,3±9,2% a ratio 16:1 E:T). Posteriormente comparamos la citotoxicidad de las células NK-92MI NKG2D-CAR y BCMA-CAR (Figura 3) frente a las líneas U266 (84±2% vs 91,9±3% a ratio 1:1 E:T), XG-1 (67,9±9% vs 89,9±2% a ratio 16:1 E:T), K562 (94±3% vs 25,74±4% a ratio 1:1 E:T) y ARP-1 (82,1±4% vs 80,4±3,7% a ratio 16:1 E:T). No se observaron diferencias significativas entre ambos CARs frente a líneas celulares de MM con alta y similar expresión de BCMA y de ligandos de NKG2D. Además, observamos una asociación entre la expresión de ligandos diana en el tumor y la eficacia de ambos CARs. Ninguna de las poblaciones NK-92MI estudiadas mostró toxicidad frente a PBMCs de donantes sanos. Para corroborar estos resultados *in vivo* actualmente se está ensayando con ambas líneas celulares en un modelo de MM ortotópico en ratón inmunodeficiente.

Conclusiones: Hemos generado dos nuevos productos inmunoterápicos estables que superan la eficacia oncolítica de la línea parental. Las células NK-92MI NKG2D-CAR y BCMA-CAR son capaces de erradicar diversas dianas celulares de MM con la misma eficacia. En conjunto, los datos apuntan al uso factible de este abordaje terapéutico con células NK alogénicas en MM.

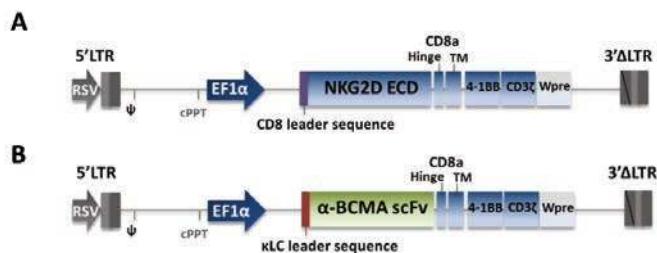


Figura 1. Estructura del CAR-NKG2D (A) y CAR-BCMA (B).

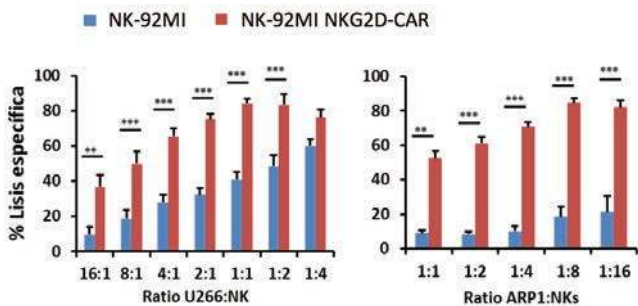


Figura 2. Análisis de citotoxicidad de NK-92MI (azul) y NK-92MI NKG2D-CAR (rojo) frente a líneas tumorales de MM (n=3); p<0.001 ***, p<0.01 **, p<0.05 *, p>0.05 no significativo.

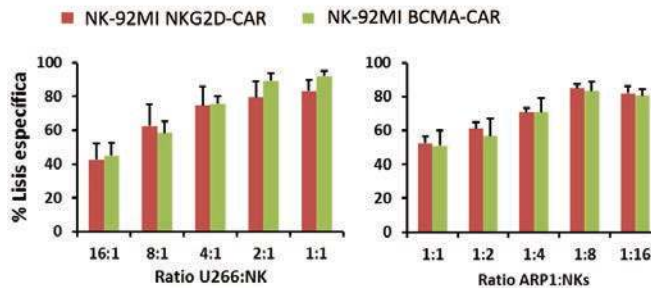


Figura 3. Análisis de citotoxicidad de NK-92MI NKG2D-CAR (rojo) y NK-92MI BCMA-CAR (verde) frente a líneas tumorales de MM (n=3); p>0.05 no significativo.

CO-131

LA MEJORA EN LA CAPACIDAD DE SOPORTE DE LA HEMATOPOYESIS DE LAS MSC PRE-ESTIMULADAS CON DOSIS BAJAS DE IRRADIACIÓN NO ESTA MEDIADA POR VESÍCULAS EXTRACELULARES

Preciado S¹, Muntión S¹, Corchete LA², Ramos TL³, Gomez de la Torre A¹, Osugui L¹, Rico A¹, Espinosa-Lara N¹, Martí-Chillón GJ¹, Martín-Rufino JD¹, Pérez-Romasanta LA¹, Borrajo J¹, Ortega R¹, Rodríguez C¹, Díez-Campelo M¹, Sánchez-Guijo F¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca; ³Instituto de Biomedicina de Sevilla

Introducción: Datos publicados de nuestro grupo han mostrado que la irradiación de MSC con dosis de 2,5Gy mejora su capacidad de soporte de la hematopoyesis y también que la incorporación de vesículas extracelulares (VE) a células CD34+ (CPH) favorece su capacidad de injerto. Se desconoce si la incorporación de VE aisladas a partir de MSC previamente irradiadas (iVE) podría optimizar los efectos de las VE balsales (bVE).

Objetivos: Analizar multiparamétricamente los cambios inducidos en CPH tras la incorporación de iVE y evaluar su capacidad de injerto *in vivo* con respecto a las CPH que han incorporado bVE y las CPH control.

Métodos: Se aislaron MSC procedentes de MO de 10 donantes, se cultivaron en paralelo dos alícuotas sometiendo una de ellas a una dosis de irradiación- γ de 2,5Gy y empleando la otra como control. Se aislaron las VE mediante ultracentrifugación y se caracterizaron mediante citometría de flujo (CMF), microscopía electrónica, NTA (nanoparticle tracking analysis) y Western blot. Se estudió el contenido en microRNAs de las VE empleando tarjetas *Microfluidic cards TaqMan MicroRNA Array A*. Las VE, marcadas con Vybrant Dil, se incubaron con CPH CD34+ 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 se llevó a cabo con la aplicación Webgestalt. Mediante RT-PCR se analizó la expresión de micro-RNAs, SDF-1 y COL1A1. Se analizó viabilidad, ciclo celular y expresión de CD44, CXCR4, ITGA-4 y cKIT mediante CMF. La capacidad clonogénica de las células CD34+ se evaluó mediante ensayos de formación de colonias. Finalmente, se analizó, mediante CMF, la capacidad de injerto de las células CD34+ en ratones NOD-SCID 4 semanas después de haber sido trasplantadas por vía intrafemoral.

Resultados: Observamos que las iVE eran similares en forma, tamaño, concentración e inmunofenotipo a las bVE y que su capacidad de incorporación a las células CD34+ también era comparable. Se encontraron 19 micro-RNAs significativamente infra-expresados en las iVE con respecto a las bVE. No encontramos diferencias significativas entre ellos al analizarlos en las células CD34+ que habían incorporado estas VE. En el análisis de los arrays se observó que, al igual que ocurría con las bVE, las iVE inducían una sobreexpresión de genes antiapoptóticos, de genes implicados en la diferenciación hematopoyética y de moléculas de adhesión. Además, las iVE alteran la vía del proteasoma e inducen a la sobre-expresión de múltiples moléculas HLA. A pesar de estas diferencias en la expresión génica, observamos que las iVE aumentan de forma significativa la viabilidad, la capacidad clonogénica y la capacidad de injerto de las CPH de forma similar a como lo hacen las bVE, pero sin diferencias significativas en el efecto causado entre ambos tipos de VE.

Conclusiones: Las iVE inducen cambios de expresión génica y funcionales similares a los inducidos por las bVE cuando se incorporan a células CD34+, confirmando que el efecto beneficioso de dosis bajas de irradiación en la capacidad de soporte hematopoyético de las MSC no está relacionado con el intercambio de moléculas a través de VE.

Financiación: PI12/01775 y PI16/01407 (ISCIII), GRS1348/A/16 (Sanidad JCyL), CAS079P17 (Educación JCyL), Fundación Científica AECC (JDMR), FEHH (NEL), Banco Santander-USAL (SP), red TerCel ISCIII (SM), IBSAL (AR)

BANCO DE SANGRE, TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE Y MISCELANEA

CO-132

RESULTADOS PRELIMINARES DEL USO PRECOZ DE CORTICOSTEROIDES CON AXICABTAGÉN CILOLEUCEL (AXI-CEL) EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA B DE CÉLULAS GRANDES EN RECAÍDA/REFRACTARIO (LBCG R/R)

Topp Max S¹, Van Meerten T², Wermke M³, Lugtenburg Pietemella J⁴, Minnema Monique C⁵, Song Kevin W⁶, Thieblemont C⁷, Jiang Y⁸, Plaks V⁹, Kerber A¹⁰, Kersten MJ¹⁰

¹Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany; ²University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; ³on behalf of HOVON/LLPC (Lunenburg Lymphoma Phase I/II Consortium); ⁴University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany; ⁵Erasmus MC, Lunenburg Lymphoma Phase I/II Consortium – HOVON/LLPC; ⁶University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; ⁷on behalf of HOVON/LLPC (Lunenburg Lymphoma Phase I/II Consortium); ⁸The University of British Columbia, Vancouver, Canada; ⁹Hôpital Saint Louis, Paris, France; ¹⁰Kite, A Gilead Company, Santa Monica, CA, USA

Introducción: Axi-cel es una terapia génica basada en linfocitos T autólogos modificados que expresan un receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (CAR), aprobado en pacientes con LBCG R/R que han recibido 2 o más tratamientos sistémicos previos. En el seguimiento a 2 años del estudio ZUMA-1, la tasa de respuestas globales (RG) fue del 83% y la de respuesta completa (RC), del 58%. Se produjeron acontecimientos neurológicos (AN) y síndrome de liberación de citocinas (SLC) grado ≥ 3 en el 32% y 11% de los pacientes, respectivamente; el 26% recibieron corticosteroides y el 43%, tocilizumab (Locke *et al.* Lancet Oncol. 2019). Se añadió una cohorte de ampliación de seguridad para evaluar el efecto del uso precoz de corticosteroides en las tasas de estos acontecimientos adversos (AA).

Métodos: Los pacientes diagnosticados LBCG R/R candidatos a tratamiento se sometieron a leucaféresis y recibieron quimioterapia de acondicionamiento seguida de una dosis objetivo de 2×10^6 linfocitos CAR T anti-CD19/kg. En esta cohorte los pacientes iniciaron tratamiento precoz con corticosteroides a partir de AN de grado 1 y/o SLC de grado 1, en caso de no observarse mejora tras 3 días de tratamiento complementario. El criterio de valoración principal en esta cohorte fue la incidencia e intensidad de AN y SLC.

Resultados: A fecha de 14/09/2018 se obtuvieron los siguientes **Resultados:** 21 de los 40 pacientes previstos habían recibido axi-cel con un seguimiento mínimo de 1 mes (mediana = 2,6 meses). La mediana de edad fue de 63 años (intervalo 36-73), el 67% eran hombres, el 81% tenían enfermedad en estadio III-IV y el 76% tenían enfermedad R/R tras tratamiento de segunda línea o posterior. En total, el 76% de los pacientes recibieron corticosteroides; el 81% recibieron tocilizumab. La mayoría de los pacientes (81%) experimentaron AA de grado ≥ 3 ; los más frecuentes fueron descenso del recuento de neutrófilos (33%) y anemia (29%). El 10% presentaron AN de grado ≥ 3 ; los síntomas más frecuentes fueron somnolencia (10%) y estado confusional (10%). El 38% y 5% de los pacientes presentaron AN de grado 1 y 2, respectivamente. Ningún paciente experimentó SLC de grado ≥ 3 ; el 33% y el 67% presentaron SLC de grado 1 y 2, respectivamente. No hubo muertes por AA; 1 paciente falleció por progresión de la enfermedad. La RG según la evaluación del investigador fue del 76%; el 48% de los pacientes lograron RC. Se presentarán los datos de farmacocinética. **Conclusiones:** El uso temprano de corticosteroides podría ayudar al tratamiento de AN y SLC sin afectar a las tasas de respuesta. La optimización del tratamiento de AA quizá contribuya a mejorar la relación riesgo/beneficio del tratamiento con linfocitos CAR T. Estos datos ya se han presentado en el congreso anual de ASCO 2019.

CO-133

TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS (NET), RECUENTOS SANGUÍNEOS Y TROMBOSIS EN PACIENTES CON PTI

Lozano ML¹, Fernandez-Perez MP¹, De los Reyes-Garcia AM¹, Diaz-Lozano P¹, Garcia-Barberá N¹, Vicente V¹, Martinez C¹, Gonzalez-Conejero R¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario JM Morales Meseguer, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia

Antecedentes: Los pacientes con trombocitopenia inmune (PTI) tienen un mayor riesgo de eventos vasculares aunque se desconocen los mecanismos precisos de este estado protrombótico. Entre los factores más importantes involucrados en la interacción de la hemostasia/inflamación están las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), asociadas a riesgo trombótico en diversas patologías. El objetivo de este trabajo fue determinar si (i) los pacientes con PTI tienen un potencial intrínseco incrementado para la formación de NET; (ii) evaluar la correlación de la NETosis con la activación celular y con las características clínicas de los pacientes; y (iii) analizar la relación entre NETosis y episodios isquémicos previos.

Métodos: Se incluyeron 63 pacientes con PTI en diferentes fases de la enfermedad y 30 controles sanos. La presencia de ADN libre (cf-CDNA) se cuantificó en plasma utilizando la tinción de SYTOX. Los niveles de histona 3 citrulinada unida a ADN (H3Cit-DNA) en plasma se cuantificaron con un ELISA. Las características inmunofenotípicas de plaquetas y neutrófilos se evaluaron mediante citometría de flujo.

Resultados: Los pacientes con PTI presentaban mayores niveles tanto de cf-DNA (mediana 0,155 vs. 0,104 mg/ml, p<0,001) como de H3Cit-DNA (densidad óptica 0,156 vs. 0,127, p=0,025) respecto a controles sanos. También los enfermos mostraron incrementos en activación plaquetaria (positividad para CD62 de 18,9% vs. 9,1%; p=0,001) y una tendencia a mayor degranulación en neutrófilos frente a controles (IFM CD11b de 197,8 vs. 147,3, p=0,051). Sin embargo, la activación celular no se relacionó con niveles de cf-DNA ni de H3Cit-DNA (p> 0,05), lo que sugiere que sean fenómenos independientes. Cuando evaluamos si otros factores de riesgo adquiridos se correlacionaban con cf-DNA, los hombres presentaban más cf-DNA en plasma, mientras que los fumadores mostraban menos H3Cit-DNA (p=0,029, y p=0,026, respectivamente). Siete pacientes habían sufrido episodios isquémicos (en 6 casos IAM y en 1 caso oclusión de la arteria central de la retina). Los factores de riesgo cardiovascular clásicos se relacionaron con antecedentes de eventos isquémicos (Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros clínicos y biológicos de pacientes con PTI asociados con historia de episodios isquémicos arteriales

Parámetros biológicos (mediana; rango)	Trombosis Arterial (n=7)	No trombosis (n=56)	P
Leucocitos x 10 ⁹ /L	9,60; 8,62-13,60	8,00; 3,60-15,60	0,038
Neutrófilos x10 ⁹ /L	5,40; 4,70-9,10	4,30; 1,50-12,70	0,027
SYTOX (µg/ml)	0,207; 0,080-0,588	0,155; 0,041-0,679	0,038
Parámetros clínicos			
Edad [años], mediana; rango	65; 53-79	44; 16-89	0,021
Varones (%)	100	33,3	0,001
Hipercolesterolemia (%)	71,4	27,3	0,031
Hipertensión (%)	100	23,6	0,0002
Diabetes (%)	42,9	9,1	0,040

A nivel biológico, solo tres de las variables estudiadas (recuento de leucocitos, de neutrófilos y niveles de cf-DNA) mostraron una asociación

con un historial de trombosis arterial (Tabla 1). El resto de los parámetros biológicos (recuento de plaquetas, activación celular -plaquetas y neutrófilos-), o variables clínicas (fase de la enfermedad, tratamiento activo o esplenectomía) no se relacionaron ni con los niveles de cf-DNA ni con antecedentes trombóticos de los pacientes (p> 0,05).

Conclusión: Los resultados de este estudio sugieren que en la PTI, los neutrófilos y la formación de NET pueden estar relacionados con el riesgo trombótico. Estas células, al ser cruciales tanto en la inmunidad innata como posiblemente en la trombosis, podrían así intervenir en el estado de inflamación sistémica característico de la PTI y en la predisposición a eventos cardiovasculares.

PI17/0051 (ISCIII y FEDER), 19873/GERM/15 (Fundación Séneca)

CO-134

COMPARACIÓN ENTRE 4 Y 5 DÍAS DE MOVILIZACIÓN CON G-CSF EN DONANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA PARA TRASPLANTE ALOGÉNICO

Martín Moro F¹, Jiménez Prieto C¹, Sanz Rupérez A¹, Michael Fernández B¹, García García I¹, López González S¹, Jiménez Martín A¹, Teno-rión Núñez M¹, Marquet Palomanes J¹, Mateos I¹, López M¹, López P¹, China Rodríguez A¹, García Gutiérrez V¹, Herrera Puente P¹, López Jiménez J¹, Moreno Jiménez G¹

¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Introducción: La colecta de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) para trasplante alogénico (aloTPH) se realiza mediante aféresis a donantes previamente tratados con G-CSF. Distintos estudios han analizado si 4 días de movilización con G-CSF es factible respecto a la estrategia estándar de 5 días, reduciendo la exposición y posibles efectos adversos de la droga en donantes sanos.

Objetivos: Comparar la efectividad de las estrategias de movilización de 4 y 5 días en donantes sanos de PH para aloTPH.

Material y métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico. Los donantes fueron estimulados con G-CSF (filgrastim) subcutáneo 5 µg/kg-donante dos veces al día. El objetivo de células CD34+ fue 5 x 10⁶/kg-receptor para aloTPH haploidéntico (haplo) y 4 x 10⁶/kg-receptor tanto para aloTPH de donante emparentado (DE) como de donante no emparentado (DNE). La colecta de PHSP se llevó a cabo mediante el sistema Spectra Optia®. La estrategia de movilización fue de 5 días en 2016 y 2017 y de 4 días en 2018. El conteo de CD34+ circulantes en sangre periférica del donante y de CD34+ en el producto de aféresis se realizó mediante citometría de flujo (plataforma única). Para el análisis de datos se aplicaron métodos de estadística descriptiva, pruebas χ^2 y t de Student para las comparaciones, análisis de regresión y coeficiente de correlación de Pearson (*IBM SPSS Statistics 22*).

Resultados: Analizamos 87 primeros procedimientos de aféresis de PHSP: 45 (51.7%) tras 4 días de G-CSF y 42 (48.3%) tras 5 días. Ambos grupos fueron comparables en las características de donantes y receptores (tabla 1). La distribución según el tipo de aloTPH fue similar en ambos grupo: DE 23 (51.1%) vs 17 (40.5%), DNE 8 (17.8%) vs 10 (23.8%) y haplo 14 (31.1%) vs 15 (35.7%) respectivamente para 4 y 5 días (p=0.59). No encontramos diferencias en cuanto a efectos adversos asociados a G-CSF ni en los procedimientos de aféresis entre ambos grupos. La diferencia del coste global del tratamiento con G-CSF entre 4 días y 5 días fue de 1,355€ (11,360€ vs 12,715€; p < 0.001). La correlación entre PHSP pre-aféresis y en el producto para cada grupo se presenta en la Figura 1. El conteo de CD34+ en el producto post-aféresis no difirió entre la estrategia de 4 días y la de 5 días (Tabla 1). Los donantes que no alcanzaron la cifra objetivo de CD34+ tras el primer procedimiento de aféresis (7/45 de '4 días' vs 6/42 de '5 días', Tabla 1) lo hicieron en un segundo procedimiento tras un día más de G-CSF. En la Figura 2 se presenta la comparación de CD34+/ μ l pre-aféresis en el primer y segundo día de colecta en los donantes que no alcanzaron el objetivo tras el primer procedimiento.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la colecta de PHSP en donantes sanos para alo-TPH tras 4 días de movilización con G-CSF es una estrategia factible y efectiva, reduciendo la exposición al fármacos en los donantes y los costes globales.

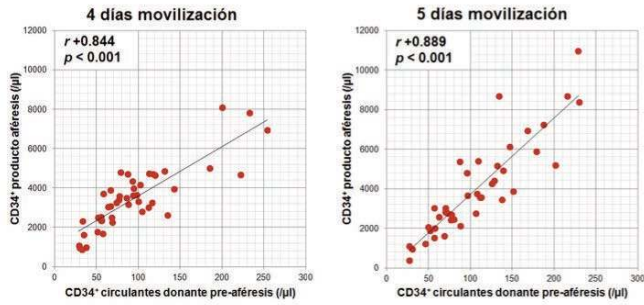


Figura 1. Correlación de células CD34+/ μ l pre-aféresis y en el producto.

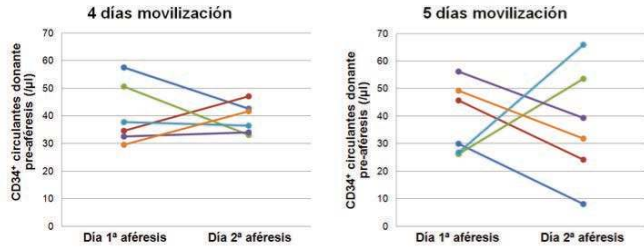


Figura 2. Comparación de CD34+/ μ l pre-aféresis en el primer y segundo día de colecta en donantes que no alcanzan el objetivo tras el primer procedimiento.

Tabla 1. Características de los donantes según la estrategia de movilización.

Características	4 días G-CSF (n=45)	5 días G-CSF (n=42)	P valor
Edad donante (años) ^a	38 (16-66)	40 (18-63)	0.623
Donantes varones ^b	22 (48.9%)	16 (38.1%)	0.223
Ratio peso donante/receptor ^a	1.1 (0.6-4)	1.4 (0.5-15.2)	0.387
Índice masa corporal donante (kg/m ²) ^a	25.1 (18.8-41.6)	24.6 (19.7-34.1)	0.587
CD34 ⁺ / μ l circulantes pre-aféresis ^a	86 (29-254)	96 (26.3-229.4)	0.316
CD34 ⁺ x 10 ⁶ /kg-receptor en el producto	9.4 (1.9-30)	9.5 (1.9-44)	0.331
Objetivo de PH en el producto alcanzado tras primera aféresis ^b	38 (84.4%)	36 (85.7%)	0.868

^aMediana (rango). ^bNúmero de donantes (%).

CO-135

EFFECTO DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA EN LA HEMOSTASIA DE LOS PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

Justo Sanz R¹, Monzón Manzano E¹, Fernández Bello I¹, Álvarez Román MT¹, Martín Salces M¹, Rivas Pollmar MI¹, Cebanu T¹, García Barcenilla S¹, Acuña Butta P¹, Jiménez Yuste V¹, Butta Coll N¹

¹Grupo de coagulopatías y alteraciones de la hemostasia. Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ

Introducción: El objetivo del tratamiento de los pacientes con trombocitopenia inmune (PTI) es elevar el recuento plaquetario para reducir el sangrado. Los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) se utilizan como terapia de segunda línea. Sin embargo, los AR-TPO tienen un riesgo pequeño pero significativo de producir trombosis. El objetivo de este estudio fue dilucidar los mecanismos implicados en el efecto procoagulante de los AR-TPO.

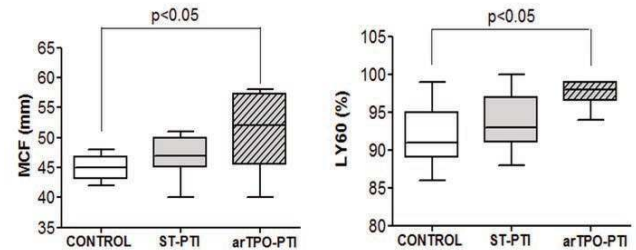
Métodos: Se incluyeron 82 pacientes con PTI primaria crónica, 40 sin tratamiento (ST-PTI) y 42 respondedores a la terapia con AR-TPO (arTPO-PTI). Se incluyeron 112 controles sanos. La cinética de formación del coágulo y la fibrinólisis se evaluaron usando el test ROTEM® en plasma rico en plaquetas ajustado a un recuento de 25x10⁹/L. La exposición de fosfatidilserina (PS) en la superficie plaquetaria, la actividad de las caspasas -3,7, -8 y -9 y la unión del factor (F) V activado (a) FVa y del FXa a plaquetas lavadas se evaluó por CMF. La determinación de la actividad procoagulante de las micropartículas (MPs) se midió con el kit ZYMUPHEN MP (Hyphen BioMed, Neuville sur Oise, France). Los

niveles de PAI-1 en plasma y en plaquetas se determinaron por ELISA (eBioscience Ltd., Hatfield, United Kingdom). El efecto de la TPO (100 ng/ml) y del romiplostim (53 μ g/ml) sobre el contenido de PAI-1 de las células MEG-01, se evaluó por western blot después de 24, 48 y 72 hs de tratamiento.

Resultados: Los estudios del ROTEM® mostraron diferencias significativas en la cinética de la formación del coágulo entre grupos. Los pacientes tratados con los AR-TPO presentaron una fortaleza máxima del coágulo (MCF) más alta y una lisis reducida después de 60 min comparado con el grupo control (Figura 1). El aumento de la MCF podría deberse a que el grupo de arTPO-PTI tenía mayor capacidad procoagulante asociada a las MPs. Esto podía ser la consecuencia de la producción de más MPs plaquetarias ya que las plaquetas de los pacientes arTPO-PTI exponían más PS y tenían aumentada la actividad de las caspasas 3/7, 8 y 9 (Fig 2). Además, las plaquetas de estos pacientes unían más complejo protrombinasa que el grupo control (Figura 2). La reducción de la lisis del coágulo observada en los pacientes arTPO-PTI se podía deber al aumento de los niveles plasmáticos y plaquetarios de PAI-1 (Tabla 1). Este aumento en el contenido de PAI-1 podría ser el resultado del efecto de los AR-TPO durante la megacariopoyesis, ya que el tratamiento de las células MEG-01 con TPO o con romiplostim indujo un aumento de su contenido endógeno de PAI-1.

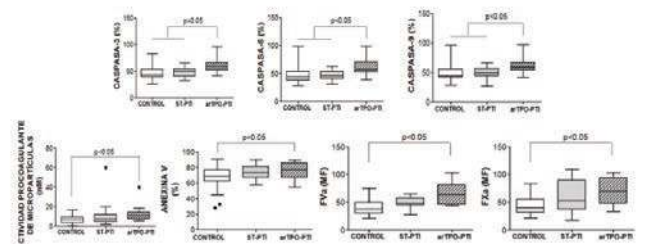
Conclusión: Los pacientes con PTI tratados con los AR-TPO presentaron un perfil protrombogénico debido a la formación de un coágulo más resistente a la fibrinólisis debido a un aumento de los niveles plasmáticos y plaquetarios de PAI-1. Además, las plaquetas de este grupo de pacientes mostraron más signos de apoptosis, lo que causa una mayor exposición de PS y de MPs circulantes y, en consecuencia, una mayor superficie para la unión del complejo protrombinasa.

Trabajo financiado por FIS-FONDOS FEDER (PI15/01457 y CP14/00024).



Resultados de la tromboelastometría rotacional (ROTEM®). La comparación entre grupos se realizó con el test de Kruskal-Wallis de un factor y con el test a posteriori de Dunn.

Figura 1.



Resultados de la actividad de las caspasas de las plaquetas, exposición de PS y unión del complejo protrombinasa a la superficie plaquetaria. Los resultados se expresaron como % de células positivas. El análisis estadístico se realizó con el test de Kruskal-Wallis de un factor y con el test a posteriori de Dunn.

Figura 2.

Tabla 1.

Resultados de los niveles plasmáticos y plaquetarios de PAI-1. Los datos se expresan como valores medios y [mediana (p25-p75)]. El análisis estadístico realizado fue el test ANOVA de un factor y test a posteriori de Dunn.

	CONTROL	ST-PTI	arTPO-PTI
PAI-1 plasmático (ng/ml) [mediana (p25-p75)]	10,43 (6,0-33,4)	8,6 (4,6-17,5)	30,7 (23,7-45,7)*
PAI-1 plaquetario (ng/ml) [mediana (p25-p75)]	3,4 (1,8-8,8)	11,1 (3,5-12,3)	14,3 (9,5-19,9)*

CO-136

MORTALIDAD ASOCIADA A LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE PTT (REPTT) EN EL PERIODO 2004 -2018

Del Río Garma J¹, Bobillo S², De la Rubia J³, González R⁴, Pascual C⁵, Gómez MJ⁶, Arbona C⁷, Garcia-Erce JA⁸, Romon I⁹, Vidan J¹⁰, Oliva A¹¹, Garcia-Noblejas A¹², Garcia Candel F¹³, Martin Sanchez J¹⁴, Garcia-Gala JM¹⁵, Peña F¹⁶, Viejo A¹⁷, Abril L¹⁸, Sanchez S¹⁹, Pereira A²⁰

¹CHU Ourense; ²H Vall d Hebron.; ³H Dr Peset.; ⁴CHU A Coruña; ⁵H G. Marañón.; ⁶HU Mostoles; ⁷CT Valencia; ⁸CT Navarra; ⁹HU M Valdecilla; ¹⁰HU Leon; ¹¹HU V de la Candelaria.; ¹²H La Princesa.; ¹³HU V Arrixaca.; ¹⁴HU V Rocío.; ¹⁵HUC Asturias; ¹⁶CHU Vigo; ¹⁷H La Paz; ¹⁸HU Germans Trias i Pujol; ¹⁹F Jimenez Diaz; ²⁰H Clinic. Barcelona

Introducción: A pesar del tratamiento basado en recambio plasmático (RP) e inmunosupresores, el 10-20% de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) adquirida fallecen como consecuencia de la enfermedad. En la actualidad las características de estos pacientes con mal pronóstico no son bien conocidas debido a que muchas publicaciones proceden de serie antiguas o en las que se incluyeron casos con microangiopatías diferentes de la PTT. En este estudio nos propusimos describir las características de los pacientes del registro español de PTT (REPTT) incluidos en los últimos años y que fallecieron durante el curso de su enfermedad.

Métodos: El Registro Español de la PTT (www.reptt.es) está aprobado por el CEIC de Galicia y ha sido notificado a la agencia española de protección de datos. Con motivo de este estudio se extrajeron y analizaron los principales datos clínicos, analíticos y evolutivos de los pacientes incluidos entre 2004 y 2018 y que constan como fallecidos en el registro.

Resultados: Se analizaron 286 pacientes con el diagnóstico clínico de PTT incluidos entre 2004 y 2018 que presentaron un total de 345 episodios agudos de la enfermedad (229 de novo y 117 recaídas). En total, fallecieron 22 (7,7 %) pacientes (19 en el primer episodio y 3 en recaídas). La edad mediana de los fallecidos fue de 45 años (extremos: 12-81) y 14 eran mujeres. Dos pacientes fallecieron a las pocas horas del diagnóstico, antes de que se instaurase el tratamiento, y 20 tras el inicio de los RP. Entre estos últimos, 5 fallecieron por un evento súbito (accidente cerebro-vascular masivo en 3, bloqueo AV completo en 1 e infarto agudo de miocardio en otro); 3 fallecieron por complicaciones infecciosas asociadas al tratamiento y 11 por progresión de la enfermedad en el contexto de PTT refractaria (fracaso multiorgánico en 8, accidente cerebro-vascular masivo en 3 y hemorragia digestiva en 1). En un paciente no se reportó la causa de la muerte. La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y fallecimiento fue de 21 días (6 horas - 60 días). En 117 pacientes con determinación de la actividad ADAMTS13 menor del 10% de la normalidad y con presencia de anti-ADAMTS13 se verificaron 143 episodios agudos (96 de novo y 47 recaídas). En este subgrupo de pacientes con PTT autoinmune confirmada, se registraron 9 fallecimientos (7,6 %); 7 por PTT refractaria (días 7, 7, 11, 12, 13, 20 y 36), 1 antes de instaurar el tratamiento y otro por muerte súbita el día 6. Los factores que se asociaron con la mortalidad fueron la presentación aguda con estupor o coma, la persistencia de trombocitopenia (< 50 x 10⁹/L) tras los 5 primeros RPs y la ausencia de respuesta (plaquetas < 150x10⁹/L) tras el 10º RP.

Conclusiones: La mortalidad global en la serie del REPTT fue de 7,6 %. La mayoría de las muertes ocurrieron en el contexto de PTT refractaria mientras que una tercera parte se debió a eventos agudos tempranos. Estos resultados resaltan la necesidad de identificar a los pacientes con PTT de mal pronóstico que podrían beneficiarse de nuevos tratamientos.

CO-137

USO DE DOSIS ÚNICA DE RASBURICASA AJUSTADA A PESO COMO PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE HIPERURICEMIA Y FRACASO RENAL AGUDO ASOCIADO EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS.

Núñez-Torrón Stock C¹, Herrera Puente P¹, Martín Moro F¹, Luna de Abia A¹, Sáez Marín Adolfo J¹, García García I¹, Michael Fernández Berta M¹, Marquet Palomares J¹, Lopez Jiménez Francisco J¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: La rasburicasa es una enzima recombinante urato-oxidasa que transforma el ácido úrico en alantoína, aprobada por la EMA y la FDA para tratamiento y prevención de la hiperuricemia en pacientes con alto riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). La dosis recomendada es de 0,15 a 0,2 mg/kg día entre 1 y 7 días aunque ya hay estudios que apuntan a que una dosis única puede ser una pauta eficaz. Tras la administración del fármaco es de suma importancia la correcta manipulación de la muestra para la monitorización del ácido úrico.

Objetivos: Verificar si la dosis única de 0,2 mg/kg de rasburicasa es efectiva para la profilaxis y el tratamiento del SLT en pacientes oncohematológicos.

Material y Métodos: Se han analizado 24 pacientes tratados con dosis única de rasburicasa en nuestro centro entre los años 2014 y 2019. Las características basales de la población se reflejan en la Tabla 1. Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 19.0. Se ha utilizado la prueba T Student para muestras apareadas para el análisis de datos.

Tabla 1.

Características basales de la población (n=24)		
Sexo masculino ^a		14 (58,3%)
Edad (años) ^b		64 (25-85)
Entidad de base ^a	LLA	2 (8,3%)
	LMA	8 (33,3%)
	LNH alto grado	8 (33,3%)
	LNH Burkitt	2 (8,3%)
	LNH indolente	2 (8,3%)
	Otras	2 (8,3%)
Presencia de masa <i>bulky</i> ^a		6 (25%)
Estadio Ann Arbor en LNH ^a	I-II	1 (4,2%)
	III-IV	10 (41,7%)
ERC previa ^a		4 (16,7%)
Score Cairo-Bishop ^a	Profilaxis	18 (75%)
	SLTL	2 (8,3%)
	SLTC	4 (16,7%)
Gradación Cairo-Bishop ^a	0	18 (75%)
	I	2 (8,3%)
	II	3 (12,5%)
	III	1 (4,2%)
	IV-V	0 (0%)
Riesgo SLT ^a	Bajo	9 (37,5%)
	Intermedio	5 (20,8%)
	Alto	10 (41,7%)
Momento administración rasburicasa ^a	Pre-quimioterapia	16 (66,7%)
	Post-quimioterapia	8 (33,3%)
Leucocitos pre-rasburicasa (x10 ³ /μl)		32,9 (0,69-39,1)

^a Valores expresados en número de pacientes (%). ^b Valor expresado en mediana (rango).
LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LNH: Linfoma no Hodgkin

Tabla 2.

Valores de laboratorio en el Día 0 Día +1 y Día +7.					
Dato laboratorio	Media valor día 0	Media valor día 1	P valor	Media valor día 7	P valor
Creatinina (mg/dL)	1,64 (± 1,1)	1,5 (±1,04)	0,027	1,12 (±0,74)	0,006
TFG (mL/min)	60,17 (± 37,8)	67,1 (± 43,79)	0,018	85 (±44)	0,0001
Ácido Úrico (mg/dL)	8,2 (± 3,3)	1,46 (±0,9)	0,0002	3,5 (± 2,3)	0,0003

Resultados: 18 de los pacientes recibieron la rasburicasa como profilaxis, 2 por SLT de laboratorio (SLTL) y 4 por SLT clínico (SLTC). La clínica de los 4 pacientes consistió en fracaso renal agudo. Ninguno de los pacientes presentó arritmias ni convulsiones. Ningún paciente falleció a causa de SLT. En 16 de los pacientes la rasburicasa se administró previo a la administración de tratamiento quimioterápico o prefase frente a 8 en los que se administró a posteriori del comienzo del tratamiento. La media basal de Creatinina fue de 1,64 mg/dL, la TFG de 60 mL/min y

el valor de ácido úrico de 8,2 mg/dL. Tanto la función renal como el valor de úrico descendieron de manera estadísticamente significativa tanto en el día +1 como en el día +7 (Tabla 2).

Conclusiones: La dosis única de rasburicasa ajustada a peso parece una pauta efectiva para la prevención y el tratamiento de la hiperuricemia aguda y el fracaso renal asociado a la misma en pacientes con tratamiento quimioterápico. En nuestra población el descenso del valor ácido úrico en el día 1 puede estar artefactado por la técnica de envío de la muestra, pero esta diferencia se mantiene a la semana de la dosis. Esta pauta puede suponer un ahorro importante frente a esquemas de 5 o 7 días.

CO-138

APROXIMACIÓN A LA IDENTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS DIFERENCIALMENTE EXPRESADAS EN ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL.

López de Frutos L¹, García González E², Cebolla JJ³, Lahoz C¹, García Rodríguez B², González-Irazabal Y¹, Irún P², Giraldo P³

¹Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón); ²Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales (FEETEG); ³Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: Las esfingolipidosis son enfermedades de depósito lisosomal (EDL) caracterizadas por una alteración en el transporte y metabolización de lípidos en el lisosoma y su subsecuente acumulación en el interior de este orgánulo. Son enfermedades de baja prevalencia y mayoritariamente de herencia autosómica recesiva con una gran variabilidad clínica que provoca que, a pesar de poder diagnosticarse en edad pediátrica, hasta en un 40% el diagnóstico se demora hasta la edad adulta. La enfermedad de Gaucher (EG) es la más común entre las EDL, pero también se encuentran otras esfingolipidosis como el déficit de esfingomielinasa ácida (DEMA), la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) en la que el acúmulo de esfingolípidos es secundario a la disfunción lisosomal, o el déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL). En todas ellas existe un importante componente inflamatorio que se traduce en algunos casos por el incremento de inmunoglobulinas o la presencia de gammapatías monoclonales. Se ha prestado poca atención y estudiado escasamente la distribución de las diferentes proteínas séricas en estas entidades.

Objetivos: Analizar la información que proporciona la distribución de las fracciones proteicas en sangre periférica en pacientes afectados de EDL y su correlación con los biomarcadores clásicos para orientar procesos inflamatorios, alteraciones hepáticas y hematológicas.

Pacientes y Métodos: Se ha analizado al diagnóstico, la distribución de las proteínas séricas mediante electroforesis capilar en medio alcalino con el kit Capillarys Protein (E) 6 (Sebia, Barcelona) en 75 sujetos con EDL (12 DEMA, 21 DLAL, 25 NPC y 17 EG). Para su valoración se compararon los resultados con los publicados por Bossuyt et al 2001 para sujetos sanos en edad pediátrica, teniendo en cuenta la distribución por edades, y con el rango de normalidad establecido en el protocolo del kit para la población adulta. Simultáneamente, se determinaron los niveles de biomarcadores clásicos de EDL al diagnóstico: la actividad quitotriosidasa (QT) mediante fluorimetría, la concentración CCL18/PARC mediante inmunoensayo y la concentración del oxisterol 7-cetocolésterol (7-CC) utilizando cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

Resultados: La edad media de los pacientes era de 23 años (rango intercuartílico (CI) 5-41,5) y la distribución de género 1:1,2 con mayor frecuencia de varones. El análisis, clasificando a los pacientes según el tipo de EDL, mostró diferencias estadísticamente significativas en la fracción a-2 en los pacientes con DLAL vs el resto de EDLs (p=0,000) y en la fracción a-1 entre los pacientes con DEMA y el resto (p=0,014). La distribución según rango de edad mostró diferencias estadísticamente significativas en la fracción a-1 para los pacientes entre 5-14 años, en la fracción a-2 en el grupo de 10-14 años y en la fracción b en población >15 años (p=0,000, p=0,007 y p=0,033 respectivamente). En un paciente pediátrico se identificó una gammapatía monoclonal. Se ha observado una correlación estadísticamente significativa entre la fracción a-1 y la actividad QT (p=0,05; rho=0,230) y entre la fracción a-2 y la concentración de 7-CC (p=0,025; rho=-0,415).

Conclusiones: Los resultados de este estudio orientan a considerar la distribución de las fracciones proteicas en EDL para identificar nuevos marcadores diagnósticos y de seguimiento. Se requiere profundizar en los componentes de las diferentes fracciones para identificar nuevos posibles marcadores relacionados con las diferentes patologías. No se ha encontrado un incremento en la incidencia de gammapatías al diagnóstico, en los pacientes de EDL vs la población general.

THROMBOSIS AREA

CO-139

EL DNA PLASMÁTICO ESTIMULA LA GENERACIÓN DE TROMBINA *IN VITRO* INCLUSO EN AUSENCIA DE FACTOR TISULAR EXTRÍNSECO, Y PUEDE REVERTIRSE CON DNASA

Fernández-Pardo A¹, Oto J¹, Solmoirago MJ¹, Plana E², Hervás D³, Herranz R¹, Enrique T¹, Yelo M¹, Navarro S¹, España F¹, Medina P¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia; ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia; ³Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Introducción: El DNA libre circulante en plasma está aumentado en pacientes con patologías como la trombosis venosa o arterial, y se asocia con un aumento del riesgo trombótico. Las cargas negativas del DNA podrían activar la vía intrínseca de la coagulación, concretamente al factor XII, y con ello aumentar el riesgo trombótico.

Objetivos: Evaluar la capacidad del DNA de generar trombina *in vitro* y analizar la capacidad de la DNasa de neutralizar su efecto protrombótico.

Métodos: Realizamos el test de generación de trombina (TGT) automatizado (CAT, Thromboscope) en un pool de plasmas de 19 individuos sanos al que añadimos concentraciones crecientes de DNA (0ng/ml, DNA0; 1123ng/ml, DNA1; 3369ng/ml, DNA2; 5617ng/ml, DNA3; 7864ng/ml, DNA4). Realizamos el TGT en ausencia de factor tisular (FT) para evaluar el efecto procoagulante del DNA y en presencia de 0,1 y 0,5pM FT para favorecer mínimamente el inicio de la coagulación. Seguidamente, repetimos el TGT en estas condiciones añadiendo 4U DNasa (TURBO DNase-free, Ambion) para degradar y revertir el efecto del DNA, y añadiendo 400 µg/ml *popcorn inhibitor* (PCI), un inhibidor del FXIIa, para bloquear el efecto del DNA. Como referencia realizamos el TGT en el pool de plasmas con 4pM FT.

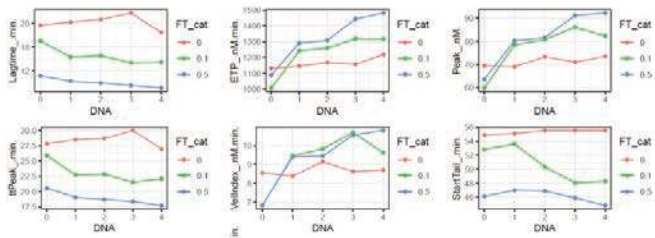


Figura 1. Parámetros del TGT en un pool de plasmas en presencia de concentraciones crecientes de DNA y en presencia de 0, 0,1 ó 0,5 pM de factor tisular (FT).

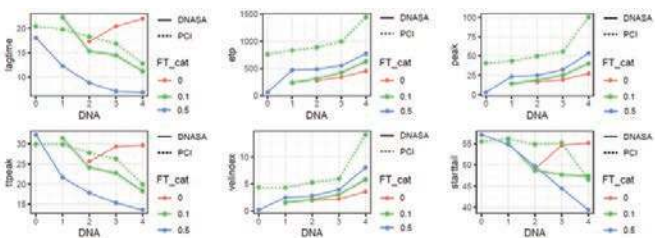


Figura 2. Parámetros del TGT en un pool de plasmas en presencia de concentraciones crecientes de DNA, en presencia de 0, 0,1 ó 0,5 pM de factor tisular (FT) y en presencia de DNasa o popcorn inhibitor (PCI).

Resultados: En ausencia de FT, el DNA aumenta progresivamente la generación de trombina (GT) (Figura 1), llegando a superar la del control (pool+4pM FT) (aumento ETP 3% y aumento pico 7% con DNA4), aunque la reacción tarda más en iniciarse (Figura 1). Al añadir FT 0,1 ó

0,5 pM, la reacción se estabiliza y el DNA induce una mayor GT (Figura 1) (FT 0,5 pM: alcanza un aumento máximo del ETP del 36% y un aumento máximo del pico 45%), llegando a superar la GT del control que contiene 8 veces más FT (aumento ETP 25% y aumento pico 32%). La DNasa inhibe completamente la GT a concentraciones bajas de DNA (Figura 2) y reduce drásticamente la GT a cualquier concentración de DNA al compararla con el ensayo en ausencia de DNasa (Figura 1 vs Figura 2). El PCI no inhibe con tanta fuerza el efecto del DNA (Figura 2) y desaparece su efecto a concentraciones más altas de DNA.

Conclusiones: Con este estudio *in vitro* hemos demostrado que el DNA aumenta muy notablemente la GT, posiblemente por la vía intrínseca, llegando a suplir el efecto del FT en la reacción y a superar la GT en condiciones habituales de FT (4pM). La DNasa puede inhibir totalmente la GT en ausencia de DNA exógeno o a bajas concentraciones y la reduce extremadamente a concentraciones más altas de DNA. El PCI solo inhibe el efecto procoagulante del DNA a concentraciones bajas. Nuestros resultados revelan que el DNA del plasma puede afectar los resultados del TGT y apoyarían el uso terapéutico de la DNasa en estados protrombóticos. ISCIII-FEDER (PI14/00079, PI14/00512, FI14/00269, CPII15/00002, PI17/00495), Generalitat Valenciana (ACIF/2017/138) y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

CO-140

SECUENCIAS REPETITIVAS EN EL GENOMA Y SU PAPEL EN LA DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA

De la Morena-Barrio B¹, De la Morena-Barrio ME¹, Martínez E², Sanchis-Juan A³, García-Hernández JL⁴, Padilla J¹, Abad-Navarro F⁵, Miñano A¹, Bernabé-Díaz JA², Bravo C¹, Esteban-Gil A⁵, Fernández-Breis JT², Velasco F⁶, Rodríguez-Alen A⁷, Ouwenhand WH³, Vidal F⁸, Hernández-Rivas JM⁴, Vicente V¹, Corral J¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia; ²Departamento de Informática y Sistemas, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia.; ³Department of Haematology, University of Cambridge, NIHR BioResource, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge Biomedical Campus, NHS Blood and Transplant Centre, Cambridge, UK; ⁴Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad de Salamanca, Salamanca; ⁵Biomedical Informatic and Bioinformatics Platform, IMIB-Arrixaca, Murcia; ⁶Hospital Reina Sofia, Córdoba; ⁷Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ⁸Banc de Sang i Teixits, Barcelona, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), Barcelona

Introducción: Las secuencias repetitivas no codificantes, LINE, SINE y HERV constituyen el 40% del genoma humano. Se trata de elementos móviles del ADN que pueden ser transposónicos (no activos) o retrotransposónicos (activos). Su movilidad y homología hace que estos elementos puedan mediar reordenamientos genéticos patológicos, como se ha visto en la enfermedad de Duchenne, talasemia, o cáncer (Haig H. Mobile DNA in Health and Disease. NEJM 2017;377:361-70). La alta proporción de secuencias LINE y SINE entorno, y dentro del gen SERPINC1 que codifica la antitrombina (AT), y el hecho que hasta un 5% de los casos con deficiencia de AT se deben a grandes alteraciones, hace pensar que los reordenamientos de estas secuencias podrían estar implicados en las alteraciones estructurales de SERPINC1.

Objetivo: Caracterizar la extensión y secuencia del punto de corte de las alteraciones estructurales de SERPINC1 para determinar el papel de secuencias repetitivas en estas alteraciones.

Métodos: El estudio se realizó en 16 pacientes con deficiencia de AT causada por variantes estructurales de SERPINC1 identificadas mayoritariamente por MLPA. La caracterización de la variante estructural se realizó mediante Long Range-PCR (LR-PCR) y secuenciación masiva (Illumina); array de CGH (aCGH) (CytoScan® HD) y/o secuenciación por nanoporos (MinION; ONT).

Resultados: Cinco pacientes presentaron delección completa (una de ellas *de novo*), ocho delecciones parciales y tres duplicaciones parciales de SERPINC1. La LR-PCR permitió conocer la secuencia del punto de corte en 6 casos. En 4 de ellos, el punto de corte implicaba secuencias SINE (Tabla 1). Realizamos un aCGH en los 8 casos en los que la LR-PCR no fue informativa. La extensión de la delección oscilaba entre 2 y 30 genes. La posición aproximada de los puntos de corte proporcionada por el aCGH sugiere la implicación de secuencias LINE. Para validar

estos resultados y conocer la secuencia exacta, se realizó una secuenciación por nanoporos en 3 casos, validando la presencia de secuencias LINE y SINE en el punto de corte (Tabla 1). El aCGH mostró un resultado sorprendente: los 8 pacientes con grandes alteraciones compartían 3 Copy Number Variants (CNV). El análisis de estos CNV en 13,000 genomas de la población general inglesa, y en el aCGH de pacientes con deficiencia de AT por mutaciones puntuales confirmó que el CNV Gain 22q11.22 era específico de las grandes alteraciones estructurales en *SERPINC1* (solo se identificó en 3/13,000 genomas).

Conclusiones: Este estudio, que emplea metodología molecular diversa y novedosa el análisis de la serie mundial más extensa de variaciones estructurales en *SERPINC1* asociada con deficiencia de AT, demuestra la importancia funcional de elementos repetitivos móviles (LINE o SINE). Las secuencias LINE y SINE se revelan como "hot spots" para la pérdida/duplicación de material genético generando deficiencia de AT con el consiguiente riesgo trombotico, como comprobamos en un caso con delección de 2 MB *de novo*. La identificación de un CNV específico de estas alteraciones, localizado en el cromosoma 22 sugiere una posible activación de la actividad retrotrasposónica, que podría producir reordenamientos no homólogos en secuencias LINE o SINE de distintas localizaciones cromosómicas. Estos reordenamientos afectarían con mayor probabilidad a *SERPINC1* por la alta concentración de secuencias LINE y SINE en su entorno genómico.

PI18/00598 (ISCIII y FEDER); 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

Tabla 1. Características de 16 casos con deficiencia de antitrombina causada por variaciones estructurales.

	Analizado por MLPA (exón implicado)	LR-PCR & NGS (exón implicado)	aCGH (genes implicados)	Predicción aCGH LINE/SINE	Elemento repetitivo en PC
Delección completa <i>SERPINC1</i>					
P1	SI (1-7)	ND	SI (30 genes)	SI (LINE)	LINE*
P2	SI (1-7)	ND	SI (20 genes)	SI (LINE)	ND
P3	SI (1-7)	ND	SI (5 genes)	SI (LINE)	ND
P4	SI (1-7)	ND	SI (2 genes)	SI (SINE)	ND
P5	SI (1-7)	ND	ND	ND	ND
Delección parcial <i>SERPINC1</i>					
P6	SI (1-6)	SI (no amplifica)	SI (3 genes)	SI (SINE/LINE)	ND
P7	SI (1-4)	SI (no amplifica)	SI (2 genes hasta exón 5 de <i>SERPINC1</i>)	SI (SINE)	SINE*
P8	SI (2-7)	SI (no amplifica)	SI (2 genes)	SI (SINE)	ND
P9	SI (1-2)	SI (1-2)	ND	ND	SINE#
P10	SI (1)	SI (1-2)	ND	ND	NO#
P11	SI (2-5)	SI (no amplifica)	ND	ND	ND
P12	SI (4)	ND	ND	ND	ND
P13	SI (no detecta nada)	SI (Intrón 1)	SI (no detecta nada)	ND	NO#*
Duplicación parcial <i>SERPINC1</i>					
P14	SI (2, 3 & 5)	SI (1-5)	ND	ND	SINE#

CO-141

GENERACIÓN DE ALTERACIONES GENÉTICAS EN *SERPINC1* ASOCIADAS CON DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA. RESULTADO DEL ESTUDIO DE MUTACIONES ESPONTÁNEAS Y RECURRENTES

De la Morena-Barrio ME¹, De la Morena-Barrio B¹, Miñano A¹, Teruel R¹, Padilla J¹, Bravo-Pérez C¹, Vicente V¹, Corral J¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia

Introducción: Las mutaciones espontáneas, resultado de errores en la reparación y otros mecanismos implicados en la variabilidad genética, son la base de la evolución, pero el coste a pagar es que algunas son patogénicas. La deficiencia de antitrombina (AT), la trombofilia más grave con herencia mendeliana autosómica dominante, es causada por alteraciones genéticas en *SERPINC1*. En la literatura solo hay descritos 8 casos con mutaciones espontáneas, y se ha identificado un efecto fundador para dos mutaciones recurrentes, pero no existe un estudio sistemático de dichas mutaciones.

Objetivos: Estudio de la base molecular y mecanismo subyacente al desarrollo de mutaciones en el gen *SERPINC1*.

Métodos: Métodos: De la cohorte de 340 pacientes no relacionados con deficiencia de AT (caracterizada funcional, bioquímica y genéticamente) se seleccionaron los casos con mutaciones espontáneas (padres sin deficiencia) y recurrentes (presentes en un mínimo de 4 portadores no relacionados). En los casos con mutación espontánea, se verificó la paternidad mediante genotipado de 12 STRs por electroforesis capilar. El potencial mosaicismo parental se evaluó en cada trío mediante secuenciación profunda del amplicón que contenía la mutación (PGM). Para los casos con mutaciones recurrentes, se secuenció el gen *SERPINC1* completo (48 amplicones, 13.810 pb) (PGM), analizando haplotipos intragénicos.

Tabla 1. Características de los casos con deficiencia de antitrombina causados por mutaciones espontáneas.

	Edad	Trombosis (edad 1er evento)	Anti-FXa (%)	Variante	Procedencia alelo mutado
P1	54	TVP (-)	52	p.His401Tyr	Paterno
	<i>Padre</i>	--	no	112	--
	<i>Madre</i>	--	no	111	--
P2	26	TVP (15)	26	p.Pro112Leu	--
	<i>Padre</i>	56	no	86	--
	<i>Madre</i>	53	no	83	--
P3	28	TVP y TEP (14)	59	p.Ser381Pro	Paterno
	<i>Padre</i>	--	no	101	--
	<i>Madre</i>	--	no	99	--
P4	33	TVP (19)	39	p.Pro439Thr	--
	<i>Padre</i>	--	no	130	--
	<i>Madre</i>	63	no	114	--
P5	24	TVP, TEP y T cerebral (13)	60	Delección 2MB	Paterno
	<i>Padre</i>	63	no	91	--
	<i>Madre</i>	59	no	101	--
P6	54	TVP (36)	50	p.Lys273Glu	Paterno
	<i>Padre</i>	--	no	98	--
	<i>Madre</i>	--	no	97	--

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; T: trombosis.

Resultados: Identificamos 6 casos con mutaciones espontáneas. En 5 casos la mutación fue puntual y 1 presentó una alteración estructural. La actividad AT fue ~50% en todos los casos, y los resultados de NGS que cuantifican el número de alelos silvestres y mutados en los pacientes, descartó un mosaicismo en el paciente (Tabla 1). El estudio de STRs en los padres confirmó la paternidad. La secuenciación profunda del amplicón donde se localiza la mutación (con análisis de hasta 6.000 lecturas en cada caso) descartó mosaicismo parental en los casos con mutación puntual. El estudio del haplotipo asociado con la mutación realizado en 4 de los 6 casos demostró que la mutación surgió en el alelo paterno en los cuatro casos. Ninguna de las mutaciones espontáneas puntuales se encuentra en un dinucleótido CpG, y la variante estructural implica secuencias LINE. Identificamos 9 mutaciones recurrentes, todas tipo II, excepto la primera deficiencia recurrente causada por una mutación nonsense que provoca una deficiencia tipo I

(p.Arg161Ter) (Tabla 2). El estudio de los haplotipos asociados mostró un origen fundador común para p.Ala416Ser. Sin embargo, los portadores de las 8 alteraciones restantes, incluidas dos que tenían efecto fundador en otras poblaciones (p.Leu131Phe y p.Pro73Leu) no compartían haplotipo, lo que sugería distinto origen y apuntaba a estas zonas como calientes mutacionales. De hecho, 5/8 afectan a dinucleótidos CpG (Tabla 2).

Conclusión: Este es el primer estudio que evalúa sistemáticamente mutaciones espontáneas en *SERPINC1*, un gen con escasa tasa de mutaciones, especialmente en regiones codificantes por la sensibilidad estructural y funcional de la AT. Demostramos que las mutaciones de novo se generaron en el padre durante la gametogénesis. El estudio de mutaciones recurrentes permitió identificar 8 puntos calientes en *SERPINC1*. En algunos casos la adquisición de la mutación podría ser la desaminación oxidativa espontánea de metil-citosinas (CpG), en otros, mecanismos como el reordenamiento no homólogo de secuencias repetitivas estarían implicados en la aparición de mutaciones que causan deficiencia de AT.

PI18/00598 (ISCIII y FEDER); y 19873/GERM/15 (Fundación Séneca)

Tabla 2. Haplotipos identificados en portadores de mutaciones recurrentes en *SERPINC1*.

Mutación	Portadores	Efecto fundador	Nº haplotipos	CpG
p.Ala416Ser	14	SI	1	NO
p.Arg79Cys	17	NO	3	SI
p.Arg161Ter	8	NO	2	SI
p.Arg425His	6	NO	3	SI
c.1154-14G>A	4	NO	2	SI
p.Leu131Phe	25	NO	3	NO
p.Phe155del	4	NO	2	NO
p.Pro73Leu	4	NO	2	SI
p.Val30Glu	12	NO	2	NO

CO-142

PLAQUETOPATÍA ASOCIADA A LA DELECCIÓN 22Q11.2 Y AL SÍNDROME DE NOONAN EN LA INFANCIA

Berruoco Moreno R¹, Isola I², Gassiot Riu S², Ruiz Llobet A¹, Català Temprano A¹, Díaz Ricart M³, Martínez Montseny AF⁴, Serrano Guimare M⁴

¹Hematología Pediátrica. Sant Joan de Déu; ²Laboratorio de Hematología. Hospital Sant Joan de Déu; ³Anatomía Patológica. CDB. Hospital Clinic Barcelona; ⁴Medicina genética y molecular. Instituto pediátrico de enfermedades raras. Hospital Sant Joan de Déu

Introducción: La presencia de una plaquetopatía subyacente ha sido previamente descrita en pacientes afectados de delección 22q11.2 (22q11.2DS) y síndrome de Noonan (SN). Mientras que en el primer caso se debe a un déficit del complejo de glicoproteínas Ib-V-IX, se desconoce la causa en el segundo.

Objetivos: Valorar la incidencia de plaquetopatía en pacientes pediátricos afectados de 22q11.2DS y SN. Valorar la utilidad de las escalas clínicas y de diferentes técnicas de laboratorio para realizar un diagnóstico correcto.

Material y Métodos: Estudio prospectivo realizado entre marzo y octubre de 2018 en niños de entre 2 y 18 años de edad diagnosticados de 22q11.2DS o SN. Además del diagnóstico, se recogieron los datos relacionados con la cardiopatía subyacente y se valoró la clínica hemorrágica mediante la escala ISTH-BAT (considerada positiva si el valor final >3), así como las cirugías a las que habían sido sometidos. A cada paciente se realizó: hemograma, tiempos de obturación (PFA-200®) y agregaciones plaquetarias. En el 22q11.2DS también se analizó la expresión de glicoproteínas (GP) de membrana mediante citometría de flujo.

Resultados: Cinco de los 29 pacientes diagnosticados con 22q11.2DS presentaron macrotrombocitopenia, un hecho que fue más relevante en los adolescentes. Todos los pacientes salvo tres presentaron un defecto de agregación a la ristocetina, resultado que correlacionó de manera inversa con el valor de las PFA (Figura 1). En estos pacientes también se demostró una relación estadísticamente significativa entre un valor >3 del ISTH-BAT tanto con las PFA (p=0.022 para colágeno/epi-

nefrina y p=0.002 para colágeno/ADP) como con el defecto de agregación a la ristocetina (p=0.043). No se encontró relación significativa entre una menor expresión de GP de membrana y el resto de parámetros clínicos o analíticos. Los pacientes con SN (n=22) no presentaron plaquetopenia, pero un 70% mostró algún tipo de defecto de la agregación plaquetaria. El patrón más frecuente consistió en una disminución de la agregación con ADP y epinefrina. Las PFA mostraron una correlación inversa significativa con la agregación plaquetaria con ácido araquidónico, epinefrina y ADP (Figura 1).

Conclusiones: La mayoría de pacientes de nuestra serie mostró un defecto de la agregación plaquetaria que, además, correlacionó de manera significativa con las PFA. En los pacientes con 22q11.2DS el resultado de las agregaciones plaquetarias y las PFA se relacionó de manera estadísticamente significativa con la sintomatología hemorrágica. En el SN la asociación con la clínica hemorrágica únicamente se objetivó con el resultado de las agregaciones plaquetarias. Es importante que los facultativos implicados en el tratamiento de estos pacientes conozcan esta posible alteración de cara a evitar complicaciones hemorrágicas. Sería interesante, además, realizar estudios que ayudaran a dilucidar si las PFA podrían servir como cribado de la plaquetopatía, sobre todo en niños de corta edad.

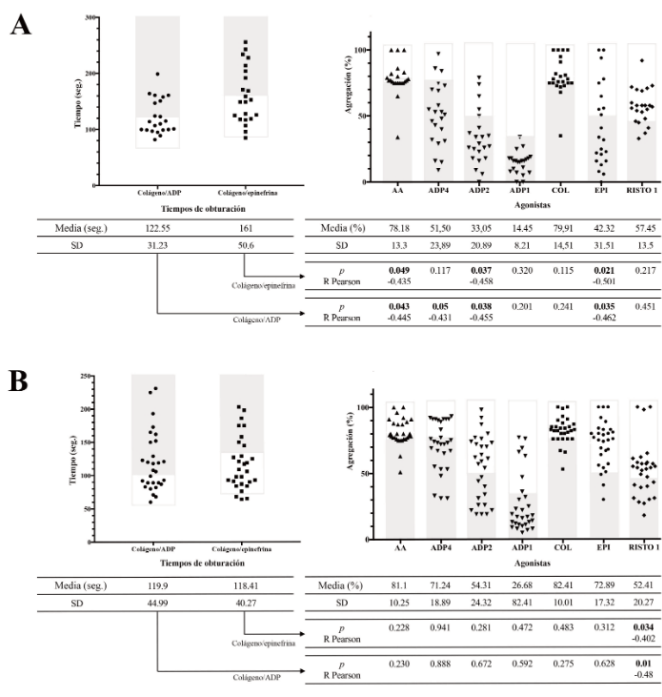


Figura 1.

CO-143

ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DEL EFECTO FUNCIONAL DELETREO DE NUEVAS VARIANTES MOLECULARES EN EL GEN RUNX1 COMO CAUSA DE TRASTORNO PLAQUETARIO FAMILIAR CON PREDISPOSICIÓN A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (FPD/AML)

Palma-Barqueros V¹, Ruíz-Pividal Juan F¹, Bastida José M², Bohdan N¹, Loópez Andreu MJ³, Teruel-Montoya R¹, Antón Al⁴, Ferrer-Marín F⁵, Padilla J¹, Cifuentes R¹, Marín-Quilez A², Martín-Izquierdo M², Benito R², Vicente V¹, Hernández-Rivas JM⁶, González-Porrás JR², Lozano ML¹, Rivera J⁷

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia; ²Unidad de Trombosis y Hemostasia. H. Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca; ³Sección de Biología Molecular, Área Científica y Técnica de Investigación, Universidad de Murcia, Plataforma de Biología Molecular, IMIB-Arrixaca, Murcia.; ⁴Plataforma de Genómica, IMIB-Arrixaca, Murcia.; ⁵Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CB15/00055-CIBERER, UCAM, Murcia; ⁶Unidad de Trombosis y Hemostasia. H. Universitario de Salamanca-IBSAL, IBMCC, CIC, Universidad de Salamanca-CSIC, Salamanca.; ⁷Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia. 7En representación del proyecto Caracterización funcional y Molecular de trastornos plaquetarios congénitos, Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la SETH.

Introducción: Runx 1 es un factor de transcripción (FT) clave en la hematopoyesis definitiva. Variantes germinales de RUNX1 (40 descritas) se asocian a FPD/AML, cuadro caracterizado por trombocitopenia (Tc) moderada, disfunción plaquetaria y alto riesgo de desarrollar LMA o SMD (40% antes de 35a). Sobreestimar indebidamente la patogenicidad de nuevas variantes moleculares detectadas por secuenciación de alto rendimiento (HTS) en el diagnóstico de las trombocitopenias hereditarias (TPC), aunque afecten a genes conocidos, podría ser más negativo para el manejo y la calidad de vida de los enfermos que carecer de diagnóstico (Lentaigne, Blood 2016). Esto es especialmente relevante para alteraciones en FT como Runx1, cuya principal relevancia es el riesgo de desarrollo de cáncer hematológico.

Objetivos: Evaluar la patogenicidad de nuevas variantes en RUNX1 identificadas en pacientes del proyecto "Caracterización funcional y molecular de pacientes con Trastorno Plaquetario Congénito" (TPC-GT-PH-SETH)

Métodos: Tres mujeres no relacionadas de 27 (P1), 46 (P2) y 50 (P3) años, se incluyeron en TPC-GT-PH-SETH por su historial de Tc leve (≈10⁵pl/uL) con VPM normal y sangrado moderado. Una hija y un hermano de P2 fallecieron tras desarrollar LAM y SMD, respectivamente y una hermana de P3 tuvo un cáncer de mama. Solo P1 y P2 mostraron previamente anomalías plaquetarias funcionales moderadas (menor agregación, secreción de selectina P y número de gránulos-d). La HTS (Bastida, Haematologica 2018) identificó nuevas variantes heterocigotas en RUNX1: P1, c.802C<>, de novo; P2, c.586A>G [p.Thr196Ala], segregó con Tc y neoplasia en la familia; P3, c.476A>G; [p.Asn159Ser], segregación familiar negativa (4 de 6 portadores con cifras de plaquetas normales). Para este estudio, obtuvimos sangre de las pacientes y de tres controles, y aislamos plaquetas ultrapuras por filtración+inmunoselección. El ARN plaquetario se analizó mediante Clariom-D Array (540000 transcritos) (Caparrós-Pérez, PLoS One 2017). En P1 aislamos células CD34+ de sangre, las diferenciamos *in vitro* a megacariocitos (Mks), y evaluamos la formación de proplaquetas por inmunofluorescencia.

Resultados: Los transcriptomas mostraron que de los 13 genes reconocidos como diana de RUNX1 (entre otros MYL9, MYH9, ALOX12), presentan expresión alterada, vs. controles, el 69,2% y 61,5% en P1 y P2, respectivamente, y solo el 7,7% en P3. Previamente, se ha descrito el transcriptoma de un único paciente con RUNX1 variante (deleción de 83aa)(Sun, JTH 2007), reportando 100 genes infraexpresados. De éstos, nuestros casos muestran baja expresión del 74,7%, 67,7% y 7.1% (P1, P2 y P3, respectivamente). Un análisis de componentes principales de las señales de intensidad del array agrupó separadamente a los controles y el caso P3, de los casos P1 y P2. En la paciente P1 el cultivo *in vitro* de CD34-Mks mostró una disminuida capacidad de formación de proplaquetas.

Conclusión: El fenotipo plaquetar, los estudios de segregación familiar,

el transcriptoma plaquetario y la formación de pro-plaquetas *in vitro*, apoyan la patogenicidad de las variantes de Runx 1 p.Gln268* y p.Thr196Ala, pero no de p.Asn159Ser. El análisis del transcriptoma plaquetario es una herramienta útil en la caracterización patológica de variantes moleculares nuevas en genes de FT, como RUNX1, identificadas en enfermos con TPC, y puede ayudar a identificar nuevos genes diana de estos FT.

ISCIII-Feder PI17/01311&PI17/01966, F.Séneca 19873/GERM/15, GRS1647A/17, IBSAL,IBY17/00006, GT- Patología Hemorrágica-SETH.

CO-144

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA: ¿PUEDES ESTAR PASANDO CASOS POR ALTO?

Martinez Nieto J¹, Fernández González B¹, Trelles R¹, Moreno N¹, Doarta M¹, López García A¹, Cubillas D¹, Alfayate A¹, Menéndez Cuevas M¹, Calo A¹, Colás B¹, Gómez M¹, Papadopoulos P¹, González Fernández FA¹, Villegas A¹, Benavente C¹, González Vallejo P², Corrago Delgado P², Pérez Ortega A³, Ropero Gradilla P¹

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hospital De Galdakao; ³Hospital De Guadalajara

Introducción: La Púrpura Trombótica Trombocitopénica adquirida (PTTa) es una de las pocas urgencias hematológicas que existen. La mortalidad sin terapia plasmática es del 90%, por lo que el tratamiento se inicia cuando se establece la sospecha (que se confirma con actividad de ADAMTS13 <10%). Esto permite diferenciar a esta entidad de otros tipos de Microangiopatía Trombótica (MAT) que requieren un tratamiento distinto. Hoy en día la mortalidad es del 15-20% y se produce principalmente antes de iniciar el tratamiento o en la etapa inicial de éste, por lo que establecer rápidamente la sospecha de PTT es crucial para evitar muertes.

Objetivos: Hemos seleccionado 6 casos de PTTa anómalos en cuanto a su presentación, con el objetivo de concienciar sobre la variabilidad de esta enfermedad en su debut.

Métodos: Hemos realizado la actividad de ADAMTS13 a 1427 pacientes distintos. 187 corresponden a debuts de PTTa (actividad <10% con inhibidor o sin inhibidor pero con recuperación posterior de niveles normales de actividad).

Tabla 1.

Paciente		Sexo	Antecedentes	Edad (años)	Hb (g/L)	Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Creatinina (mg/dL)	Otras condiciones/Tratamiento	Actividad de ADAMTS13	Inhibidor	Actividad de ADAMTS13
#1	F		Sospecha de PTT en días previos.	25	14.3	55	0.97	Sin clínica asociada y sin anemia. Hematurias en 4 días.	0.4%	++	85%
#2	F		Sin antecedentes de interés.	34	7.5	12	3.7	HELLP y parto por cesárea 5 días antes.	0%	--	65%
#3	M		Hemolisis y síndrome hemorrágico (con púrpura).	85	10	9	1.73	Afectación neurológica (vértigo).	0%	++	No púrpura asociada.
#4	F		Sin antecedentes de interés.	80	6.0	10	0.43	HTA y protembica.	0.3%	--	55%
#5	M		Adenocarcinoma pulmonar paraneurálgico estadio IV.	65	7.5	8	2.31	Tratamiento reciente con gemtuzumab. Afectación neurológica (sensibilidad de la marcha).	0%	++	52 (síntoma recurrente)
#6	M		Cirrosis hepática (enfrosis y VHC).	61	12.5	7	2.48	Paracetamol e Hb al llegar a urgencias. Afectación neurológica (sensibilidad).	0%	++	No púrpura.
Paciente típico	F		Idiopática (>90% de los casos); asociada a enfermedad autoinmune (15%); infecciones (5%); cáncer (5%); etc.	47	9.23	11	1.25	Con o sin anemia (100% vs 90%) Con o sin deficiencia (32% vs 63%)	0.4%	+ o ++	Variable, un tercio son activaciones tras enric.

*Medias/mediana y frecuencias a partir de datos al debut de 157 pacientes.
 IC: Revisión íntegra; F: Femenino; M: Masculino; PTT: Púrpura Trombótica Idiopática; IRA: Insuficiencia renal aguda; +: inhibidor positivo; ++: inhibidor positivo a alto título.
 En negrita se destacan las características principales de cada caso.

Resultados: En la Tabla 1 se recopilan los datos de los 6 pacientes seleccionados y también las características típicas o medias del conjunto de casos de PTTa (n= 187). Típicamente, las PTTa debutan con plaquetopenia severa y con anemia. No obstante, algunos casos se presentan inicialmente sin anemia y pueden ser catalogados erróneamente como PTI (caso#1). Hay un pico de casos que se producen en la 4ª década de la vida, pero el debut de PTTa puede darse incluso en octogenarios (#2) o en preadolescentes (#3). Creatininas >2 mg/dL o la presentación en el postparto se asocian con Síndrome Hemolítico Urémico atípico, pero la PTTa se puede presentar con ambas características (#4). El caso #5 muestra que, en ocasiones, la MAT en pacientes con tumores avanzados puede estar causada por un déficit de actividad de ADAMTS13. Esta enfermedad se puede dar en pacientes complejos a nivel clínico (#6) que

presentan varias características a la vez que no suelen asociarse con la PTTa (pancreatitis e insuficiencia renal aguda en paciente cirrótico). **Conclusión:** La actividad de ADAMTS13 se debería medir prácticamente en cualquier paciente con esquistocitos al ser vital para reconocer ciertos casos con PTTa. Es importante que los centros que manejan información clínica de muchos pacientes con enfermedades ultrararas aporten su experiencia. Estos casos atípicos tienden a ingresar en servicios, distintos al de hematología, que suelen plantear tratamientos alternativos a los recambios plasmáticos. Aquí aportamos evidencias que pueden ayudar a sospechar la PTTa de forma más precoz, lo que se podría traducir en un inicio anterior de la terapia plasmática en casos similares y, por lo tanto, en una menor mortalidad.

CO-145

COSTE DEL ELTROMBOPAG Y RITUXIMAB POR PACIENTE RESPONDEDOR AL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN ESPAÑA

Anguita E¹, Parrondo-García FJ², Roldán-Etcheverry JJ³, Gonzalez-Porras JR⁴

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Facultad de Medicina, UCM.; ²JParrondoHEALTH.; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, UCM, Madrid.; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca

Introducción: En la actualidad las opciones terapéuticas de segunda línea para la trombocitopenia inmune primaria (PTI) del adulto resistente a esteroides son la esplenectomía, los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) y el rituximab. El uso de los dos últimos se ha incrementado a nivel mundial con el fin de evitar los efectos indeseables de la extirpación del bazo. No obstante, las guías internacionales no son tajantes acerca de la preferencia de uno de estos tratamientos sobre los demás. Es por ello, que el coste de cada uno debe ser tenido en cuenta a la hora de priorizar la elección del fármaco a emplear.

Objetivo: El propósito de este estudio es determinar el coste por paciente del AR-TPO eltrombopag, respecto al de rituximab en el contexto del Sistema Nacional de Salud de España.

Métodos: Hemos desarrollado un modelo de coste-consecuencia con un horizonte temporal de 26 semanas para comparar los costes directos hospitalarios del tratamiento de la PTI crónica con eltrombopag y rituximab. El modelo acumula los costes de tratamiento (fármacos y administración), de seguimiento y los producidos como consecuencia de los sangrados, para calcular el coste por respondedor para las dos alternativas de tratamiento. No se han tenido en cuenta los sangrados grado 1 que son tratados por el propio paciente o por el nivel de atención primaria. Para determinar la eficacia de los tratamientos se ha realizado una revisión bibliográfica. Para estimar los costes se han utilizado las tarifas oficiales publicadas por las distintas comunidades autónomas, actualizadas a euros de 2018. Dado el horizonte temporal del modelo, no se ha considerado la aplicación de descuento temporal a costes y efectos.

Resultados: El coste medio por paciente tras seis meses de tratamiento fue similar para eltrombopag y rituximab, respectivamente. No obstante, la mayor tasa de respuesta del primero conlleva una reducción de los costes de sangrado. Como consecuencia de esta menor eficacia del tratamiento con el anticuerpo monoclonal el coste medio por respuesta es un 29% superior en éste con respecto al de eltrombopag. El único caso en que el coste de eltrombopag es superior al de rituximab es en el análisis en el que se usan dosis de 75 mg de eltrombopag. Sin embargo, en este caso el coste respuesta es solo 48€ superior en el tratamiento con eltrombopag.

Conclusión: El coste del tratamiento con rituximab incluyendo el gasto derivado de la monitorización de los pacientes y el sangrado es superior al de eltrombopag. Este hecho debe ser tenido en cuenta para la elección terapéutica.

CO-146

PAPEL DE LOS MIRNAS DE PLAQUETAS EN EL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA

Zorio E¹, Montero Argudo JA², Hornero F², Torregrosa Puerta S², Heredia Cambra T², Perez Guillem M², Bel Minguez AM², Doñate Bertolín L², Bueno Codoñez M², Berbel Bonillo A², Blanco Herrera OR², Marco M², Martínez Dolz L, Llorens S³, Jiménez E, Morillo I, Mari-Alexandre J, Molina P⁴, Braza-Boils A

¹Unidad CaFaMuSME. IIS La Fe/Serv Cardiología. Hospital La Fe; ²Serv Cirugía Cardíaca. Hospital La Fe; ³Fac de Medicina. Univ Castilla La Mancha; ⁴Unidad CaFaMuSME. IIS La Fe. Instituto Medicina Legal de Valencia

Introducción: Nuevos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) están siendo estudiados como es la enfermedad de hígado graso no alcohólico o un incremento del grosor del tejido adiposo epicárdico (TAE). El TAE se localiza principalmente en el recorrido de las arterias coronarias, se considera tejido adiposo marrón y presenta actividad metabólica sintetizando citocinas y adipocinas modulando la actividad de adipocitos, macrófagos y células del vaso por vía paracrina y vasocrina que pueden jugar un potencial papel en el proceso aterotrombótico. El objetivo del presente trabajo es evaluar el papel de miRNAs plaquetarios en TAE y su relación con la enfermedad coronaria (EC).

Material y Métodos: Se incluyeron 31 pacientes sometidos a cirugía de revascularización programada por EC; y, en el grupo control (CNT) 27 pacientes sometidos a cirugías de recambio valvular sin EC asociada. Se obtuvieron muestras TAE contiguo a arterias coronarias de controles (TAE-CNT, n=12), contiguo a coronaria con placa ateromatosa (TAE-EC-CON, n=17) o sin placa (TAE-EC-SIN, n=14) de pacientes. Tanto los miR-16-5p, -21-5p, -223-5p, -27a-3p, -126-5p, -146a-5p, -191-5p, -150-5p y -155-5p; como los mRNAs de AP-2, adiponectina y resistina se cuantificaron por qRT-PCR. Se evaluaron parámetros analíticos, y los principales FRCV de todos los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados: En el grupo de pacientes hubo una mayor presencia de hombres, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia. Los miRNAs típicamente plaquetarios (miR-16-5p, -223-5p, -21-5p, -27a-3p, -191-5p) se encontraron elevados en el TAE-EC-CON en comparación con TAE-CNT, observándose un incremento no significativo en las muestras de TAE-EC-SIN. Los niveles de miR-223-5p en TAE-EC-SIN y el recuento de plaquetas se correlacionó significativamente ($r=0,586$; $p=0,035$). Los miRNAs asociados a células inflamatorias (miR-146a-5p, -150-5p y -155-5p) se encontraron incrementados el TAE de pacientes aunque sin significación estadística. Los niveles de AP-2, adiponectina y resistina se encontraron aumentados en TAE-EC aunque de manera significativa sólo en los TAE-EC-SIN de pacientes.

Conclusiones: Este estudio preliminar corrobora la importancia del estudio del papel del TAE y demuestra la necesidad de comprender en mayor profundidad su relevancia en el proceso aterotrombótico. Los miRNAs típicamente plaquetarios aparecen incrementados en el TAE-EC-CON lo que confirma la necesidad de descifrar el papel que juegan las plaquetas como células inflamatorias en la EC.

Financiación: ISCIII-Fondos FEDER "Una forma de hacer Europa"(PI18/01582); Beca Stop Fuga de Cerebros-Roche; Memorial Nacho Barberá.

CO-147

LA VARIANTE L56S EN RUNX1 SE RELACIONA CON LEVE ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA EN UN MODELO DE RATÓN GENERADO POR CRISPR/CAS9

Marín-Quílez A¹, Fernández-Infante C¹, Hernández-Cano L¹, García-Tuñón P², Méndez-Sánchez L³, Herrero-García M³, Ordoñez JL², González-Briones S², Palma-Barqueros V⁴, Martín-Izquierdo M², Quijada-Álamo M², Pérez-Losada J, Lozano ML⁴, Rivera J⁴, Sánchez-Martín M³, Guerrero C¹, Benito R², Hernández-Rivas JM⁵, González Porras JR⁶, Bastida JM⁶

¹Grupo Patología Trombótica y Hemostasia, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. Centro de Investigación del Cáncer – IBMCC – CSIC - Universidad de Salamanca, Salamanca, España; ²Centro de Investigación del Cáncer – IBMCC – CSIC - Universidad de Salamanca, Salamanca, España. Grupo Genética Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España; ³Servicio de Transgénesis, Nucleus, Universidad de Salamanca, Salamanca, España; ⁴Servicio de Hematología y Oncología Médica, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, Murcia, España; ⁵Centro de Investigación del Cáncer – IBMCC – CSIC - Universidad de Salamanca, Salamanca, España. Grupo Genética Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ⁶Grupo Patología Trombótica y Hemostasia, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Introducción: El trastorno plaquetario congénito con predisposición a leucemia aguda (FPD/AML) está causado por variantes germinales en RUNX1. Posee herencia autosómica dominante y suele cursar con trombocitopenia leve/moderada con volumen plaquetario normal y/o aumento de la clínica hemorrágica por disfunción plaquetaria. Además, los pacientes tienen riesgo de desarrollar hemopatía maligna. Dado que no hay un método diagnóstico definitivo, se emplea la secuenciación masiva (NGS) para su diagnóstico genético. Sin embargo, es necesario definir la patogenicidad de las variantes encontradas mediante modelos animales/celulares. Actualmente, hemos generado satisfactoriamente un modelo murino portador de la variante L56S en RUNX1, mediante edición genética con CRISPR/Cas9, detectada por NGS en 4 familias no relacionadas con clínica hemorrágica y antecedentes de leucemia mieloblástica.

Objetivos: Caracterización fenotípica y funcional del trastorno plaquetario causado por la variante L56S en RUNX1 en un modelo murino generado por CRISPR/Cas9.

Métodos: Se generaron 91 ratones: 30 WT, 31 heterocigotos (RUNX1^{L56S/WT}) y 30 homocigotos (RUNX1^{L56S/L56S}). La caracterización fenotípica y funcional se realizó por citometría de flujo: 1) recuento de plaquetas CD41+, 2) liberación de P-selectina por gránulos (anti-CD62P), 3) activación de la integrina 2b3 (JON/A y fibrinógeno marcado) y 4) agregación plaquetaria (anti-CD9). Se emplearon los agonistas trombina 1U/mL, PMA 100µM y ADP 100µM. Se evaluó el tiempo de sangrado en cortes de cola y el spreading plaquetario mediante microscopía con T1U durante 5 minutos. Los datos se han presentado como media ± SD. La estadística se realizó con el programa SPSS Statistics 23.

Resultados: Se observó: 1) menor número de plaquetas en ratones RUNX1^{L56S/L56S} respecto a WT (474 vs. 643 x10³ plaquetas/µL, p=0,005), mientras que los ratones RUNX1^{L56S/WT} presentan niveles plaquetarios similares al WT. 2) La degranulación se ve disminuida, respecto al WT, tanto en ratones RUNX1^{L56S/WT} (25,6% vs. 30,45%, p=0,022 con trombina; 12,6% vs. 14,7%, p=0,027 con PMA) como RUNX1^{L56S/L56S} (25,6% vs. 30,45%, p=0,04 con trombina; 11% vs. 14,7%, p=0,001, con PMA). 3) Menor activación de la integrina 2b3, respecto al WT, en ratones RUNX1^{L56S/WT} (25,85% vs. 30,9%, p=0,006 con trombina; 11,43% vs. 15,7%, p<0,001, con PMA) y RUNX1^{L56S/L56S} (21,7% vs. 30,9%, p<0,001, con trombina; 8,7% vs. 15,7%, p<0,001, con PMA). La unión de la integrina 2b3 con fibrinógeno tras la activación con ADP mostró una disminución significativa en los ratones RUNX1^{L56S/L56S} respecto a los WT (4,35% vs. 5,85%, p=0,004). 4) Los ratones RUNX1^{L56S/L56S} mostraron menor agregación a los 10 minutos de incubación con trombina respecto a los WT (83,5% vs. 92%, p=0,02) mientras que los ratones RUNX1^{L56S/WT} presentaron diferencias significativas a los 15 minutos respecto al WT (88,75% vs. 94,36%, p=0,016) (Tabla 1). Por otro lado,

los estudios de microscopía muestran una menor capacidad de spreading, respecto a plaquetas WT, en los ratones RUNX1^{L56S/WT} (10,81 µm² vs. 13,32 µm², p=0,028) y RUNX1^{L56S/L56S} (10,68 µm² vs. 13,32 µm², p=0,035). Por último, en el test de sangrado en cola detectamos un incremento del tiempo de sangrado, respecto al WT, en los ratones RUNX1^{L56S/WT} (100 seg vs. 66,5 seg, p=0,034) y RUNX1^{L56S/L56S} (143 vs. 66,5 seg, p=0,033) (Tabla 1).

Conclusiones: La variante L56S en RUNX1 en heterocigosis y homocigosis causa alteraciones en la función plaquetaria a nivel de activación y degranulación en el modelo murino generado por CRISPR/Cas9.

Tabla 1.

	WT	RUNX1 ^{L56S/WT}	RUNX1 ^{L56S/L56S}
Recuento de plaquetas CD41+	643 ± 145 x10 ³ plaquetas/µL	614 ± 180 x10 ³ plaquetas/µL	474 ± 186 x10 ³ plaquetas/µL
Degranulación (T1U)	30,45% ± 8%	25,6% ± 8,5%	25,6% ± 8,2%
Degranulación (PMA 100µM)	14,7% ± 3,6%	12,6% ± 4,66%	11% ± 4,97%
Activación integrina α2bβ3 (T1U)	30,9% ± 10,76%	25,85% ± 10%	21,7% ± 7,95%
Activación integrina α2bβ3 (PMA 100µM)	15,7% ± 6,4%	11,43% ± 5,5%	8,7% ± 3,37%
Unión integrina α2bβ3 activada – fibrinógeno (ADP 100µM)	5,85% ± 2,48%	5,39% ± 3,6%	4,35% ± 2%
Agregación (10 min)	92% ± 8,66%	86,75% ± 9,48%	83,5% ± 10,5%
Agregación (15 min)	94,36% ± 3,97%	88,75% ± 4,66%	87,23% ± 9,35%
Spreading plaquetario (T1U)	13,32 ± 2,15 µm ²	10,81 ± 2,16 µm ²	10,68 ± 1,77 µm ²
Tiempo de sangrado	66,5 ± 49,4 seg	100 ± 129,74 seg	143 ± 126,9 seg

Resultados del estudio funcional en ratones WT, RUNX1^{L56S/WT} y RUNX1^{L56S/L56S}. Se representa como media de valores absolutos o porcentajes (%) ± SD.

CO-148

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN DE PACIENTES AFECTADOS POR DEFICIENCIAS CONGÉNITAS DE FIBRINOGENO

Moret A¹, Zúñiga A¹, Haya S¹, Cid AR¹, Ferrando F¹, Blanquer A¹, Cervera JV¹, Bonanad S¹

¹Hup La Fe

Introducción: Las deficiencias congénitas de fibrinógeno (DCF) son trastornos de coagulación caracterizados por una cantidad y/o calidad reducida de fibrinógeno circulante. En la clínica puede estar asociado tanto a eventos hemorrágicos como trombóticos. El fibrinógeno está codificado en genes FGA, FGB y FGG, agrupados en una región de 50 kb en el cromosoma 4q28-31.3. Se han descrito aproximadamente 200 mutaciones missense diferentes dentro del grupo de genes del fibrinógeno. Entre ellos, el 40% causan hipofibrinogenemia, mientras que el 50% disfibrinogenemia. El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar a los pacientes de nuestro hospital con DCF a través de la secuenciación completa de los genes FGA, FGB y FGG mediante la secuenciación de Nueva Generación (NGS).

Métodos: El fibrinógeno funcional se midió con el reactivo Multifibren U (Siemens Healthcare). La cantidad de fibrinógeno inmunológico se midió con ELISA utilizando un par de anticuerpos antifibrinógeno humano (Enzyme Research Laboratories). Para los estudios de fibrinólisis se registró una curva de polimerización y de degradación en un espectrofotómetro y se calculó la relación entre las velocidades de formación y de degradación de fibrina. Para la secuenciación de nueva generación (NGS) se empleó la tecnología Illumina (NextSeq 500) y un panel de genes custom de SureSelect con tecnología de captura, Agilent Technologies. Se aplicaron filtros para eliminar del análisis variantes en regiones no codificantes alejadas de los exones, variantes sinónimas, variantes con elevada frecuencia poblacional (MAF>0.02) y variantes encontradas en población sana y descritas como benignas. El análisis de confirmación y los estudios de variantes en pacientes relacionados se realizaron mediante la secuenciación de Sanger.

Resultados: Se han analizado un total de 17 casos índices de familias con Disfibrinogenemia (n=7), Hipofibrinogenemia (n=6) y Afibrinogenemia (n=4), con un rango de edad de 7 a 72 años, siendo 4 hombres y 13 mujeres. El análisis simultáneo de los genes FGA, FGB y FGG permitió en todos los casos, confirmar el diagnóstico clínico y hubo una correlación completa con los resultados del estudio funcional e inmunológico.

Conclusiones: Se han hallado cinco nuevas variantes de missense en

el gen FGA (p.Arg114Lys; p.Lys71Thr; p.Trp334Cys; p.Asn335Tyr) y en el gen FGG (p.Tyr374Cys). FGA p.Lys71Thr y FGG p.Asn335Tyr resultaron ser hipofibrinogenemias y el resto de variantes causaron disfibrirogenemia. Se ha detectado una pequeña delección novel en el gen FGA (c.1441delG) en heterocigosis compuesta en un probando (P3) con fenotipo sangrante y diagnosticado como disfibrirogenemia (ver Tabla 1 y 2). Conocer la alteración genética, junto con los estudios funcionales del fibrinógeno y la historia familiar y personal de los pacientes, nos ayuda a establecer la tendencia hemorrágica o trombótica de nuestros pacientes y a considerar un mejor enfoque terapéutico. En este sentido, la NGS ha demostrado ser una herramienta útil y fiable para secuenciar simultáneamente todos los genes potencialmente implicados en la enfermedad.

Tabla 1. Fenotipo de los probandos. El género F es femenino y M masculino. El ratio de lisis muestra la relación entre la polimerización y la degradación del fibrinógeno, el rango normal es de 1,80 ±0,42. NV significa "no valorable".

Paciente	Género	Edad (años)	Clasificación	Ratio Lisis	Fenotipo clínico
P1	F	56	Hipofibrinogenemia	2,11	Asintomático
P2	M	32	Afibrinogenemia	NV	Hemorrágico. Sangrado de cordón umbilical, hematomas musculares, epistaxis, hemartros y sangrado tras cirugía.
P3	F	40	Disfibrirogenemia	NV	Hemorrágico. Sangrado tras exodoncia y durante postparto.
P4	F	39	Afibrinogenemia	NV	Hemorrágico and trombótico. Hematomas musculares, hematuria, epistaxis, gingivorragias y hemartros. Trombosis arterial y vasculitis en el pie.
P5	M	44	Afibrinogenemia	NV	Hemorrágico. Cefalohematoma, hematomas de aparición fácil, gingivorragias y sangrado tras exodoncia.
P6	F	56	Afibrinogenemia	3,05	Asintomático. Historia familiar de trombosis.
P7	F	20	Disfibrirogenemia	NV	Hemorrágico. Hematomas de aparición fácil, hematomas tras traumatismos y menstruación abundante. Historia familiar de sangrado.
P8	F	17	Disfibrirogenemia	3,25	Hemorrágico. Epistaxis and menorragia. Historia familiar de sangrado.
P9	F	7	Disfibrirogenemia	4,95	Asintomático
P10	F	10	Hipofibrinogenemia	1,32	Asintomático
P11	F	57	Disfibrirogenemia	2,15	Hemorrágico. Gingivorragia. Historia familiar de sangrado.
P12	F	19	Hipofibrinogenemia	7,67	Asintomático. Historia familiar de trombosis.
P13	F	16	Hipofibrinogenemia	7,12	Asintomático. Historia familiar de trombosis.
P14	M	46	Disfibrirogenemia	1,58	Hemorrágico / Asintomático. Un sangrado tras exodoncia.
P15	F	20	Hipofibrinogenemia	2,12	Asintomático.
P16	F	72	Hipofibrinogenemia	0,53	Hemorrágico. Hematomas menorragia abundante y sangrado tras cirugía.
P17	M	58	Disfibrirogenemia	3,10	Asintomático.

Tabla 2. Genotipo de los probandos. La referencia FGA es NM_000508.3; la referencia FGB es NM_005141.4; la referencia FGG es NM_021870.2. La clasificación según los criterios del ACMG se obtuvo con el software de predicción VarSome (<http://varsome.com/>) que se basa en DANN, GERP, Mutation Taster, Mutation Assessor FATHMM, LRT, MetaLR, MetaSVM y PROVEAN entre otros programas de predicción.

Paciente	Gen	Cambio nucleótido	Cambio proteína	Descrita	Clasificación
P1	FGB	c.606G>A	p.Leu202=	No	VOUS
P2	FGA	delE2-E6		Neerman-Arbez M 1999	Patogénica
P3	FGA	c.1441delG	Glu481Lysfs*3	No	Probablemente patogénica
P4	FGA	c.510+1G>T		Neerman-Arbez M 2000	Patogénica
P4	FGA	c.510+1G>T		Neerman-Arbez M 2000	Patogénica
P5	FGA	delE2-E6		Neerman-Arbez M 1999	Patogénica
P6	FGG	c.902G>A	p.Arg301His	Kehl M 1984	Probablemente Patogénica
P7	FGG	c.1007T>C	p.Met336Thr	Yamazumi K 1989	VOUS
P8	FGG	c.901C>T	p.Arg301Cys	Terukina S 1987	Probablemente Patogénica
P9	FGG	c.1201C>T	p.Arg401Trp	Brennan SO 2002	Probablemente Patogénica
P10	FGA	c.103C>T	p.Arg35Cys	Soria J 1982	Probablemente Patogénica
P11	FGG	c.864T>G	p.Tyr288Ter	No	Patogénica
P12	FGG	c.1121A>G	p.Tyr374Cys	No	Patogénica
P13	FGA	c.341G>A	p.Arg114Lys	No	VOUS
P14	FGG	c.323C>G	p.Ala108Gly	Brennan SO 2000	VOUS ^a
P15	FGA	c.212A>C	p.Lys71Thr	No	Probablemente Patogénica
P16	FGA	c.1002G>T	p.Trp334Cys	No	Probablemente Patogénica
P16	FGA	c.1003A>T	p.Asn335Tyr	No	Probablemente Benigna
P17	FGG	c.902G>A	p.Arg301His	Kehl M 1984	Probablemente Patogénica

^aVariante FGG p.Ala108Gly predicha como VOUS, pero en Clinvar está descrita como patogénica.

CO-149

IDENTIFICACIÓN DE UN PERFIL DE CLASES DE LÍPIDOS CIRCULANTES ASOCIADOS CON EL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Fernández-Pardo A¹, Oto J¹, Alcoriza-Balaguer M², Martos L¹, Plana E³, Solmoirago M¹, Yelo M¹, Ferrando F⁴, Blanquer A⁴, Bonanad S⁴, España F¹, Medina P¹, Roca M, Navarro S¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.; ²Unidad de Biomarcadores y Medicina de Precisión. Unidad Analítica. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.; ³Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.; ⁴Unidad de Hemostasia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Introducción: La membrana celular juega un papel fundamental en las diferentes reacciones que ocurren durante la coagulación, destacando la presencia de fosfolípidos, lípidos y glicolípidos, con acciones pro- y anticoagulantes. Además, se ha descrito una asociación entre ciertas proteínas relacionadas con el metabolismo lipídico y el riesgo trombótico. El objetivo de nuestro estudio fue identificar mediante análisis de lipidómica avanzado, las principales clases de lípidos asociados con la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), permitiendo el conocimiento de nuevos factores, que podrían interactuar con los ya conocidos, e identificando nuevas rutas asociadas con esta patología.

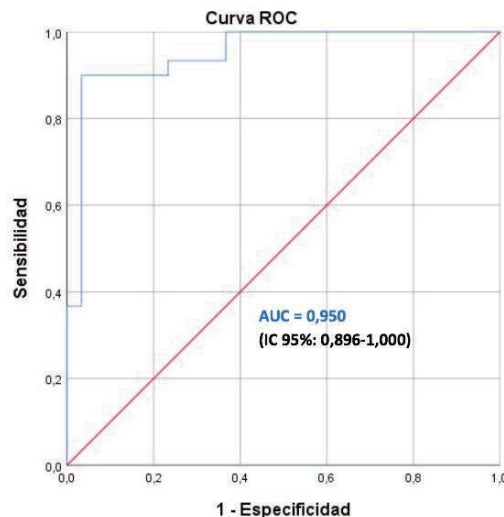


Figura 1. Estimación del área bajo la curva (AUC) correspondiente a la capacidad de predicción del modelo de regresión logística multivariante sobre el que se han ajustado los datos, y que incluye las 11 clases de lípidos con un perfil diferente entre pacientes con TEV y controles sanos.

Métodos: Seleccionamos muestras de plasma de 30 pacientes diagnosticados de ETV, sin ningún factor de riesgo conocido, y 30 voluntarios sanos, pareados por edad y sexo. Analizamos los lípidos presentes en el plasma mediante espectrometría de masas no dirigida en cromatografía líquida, con adquisición de datos de forma independiente (LC-MS_DIA). La anotación de los lípidos se realizó mediante el paquete específico de R: LipidMS (v 0.1.0), que nos permite el procesamiento de los datos obtenidos y la identificación de la clase de lípidos a la que pertenecen. Los resultados se analizaron mediante análisis de regresión logística, identificando las clases de lípidos asociados con la ETV.

Resultados: Combinando los modos de ionización positiva y negativa, un total de 379 lípidos fueron identificados en nuestras muestras de plasma tras el análisis de LC-MS_DIA. Estos lípidos fueron agrupados según la clase lipídica a la que pertenecían, identificando un total de 18 clases de lípidos circulantes en plasma, de entre los cuales 11 tenían un perfil lipídico diferente. Obtuvimos niveles disminuidos de CE (P=0,041), y aumentados de carnitinas (P=0,010), ceramidas (P<0,001), DG (P=0,003), FA (P=0,001), LPG (P=0,002), MG (P=0,001), PC (P=0,006), PE (P=0,001), PG (P=0,007) y SM (P<0,001).

en pacientes con TEV comparado con controles sanos. Incluyendo estas 11 variables en un modelo predictivo, obtuvimos un área bajo la curva ROC multivariante de 0,950 (IC95%: 0,896-1) (Figura 1), un valor superior al área estimada para cada clase lipídica por separado (Tabla 1).

Conclusiones: Hemos identificado 11 clases de lípidos plasmáticos asociados con la ETV. Estos resultados sugieren la existencia de nuevas moléculas y rutas de acción implicadas en el sistema de la coagulación. Sería necesario realizar estudios posteriores para identificar los lípidos específicos para cada clase responsables del efecto sobre el riesgo trombótico, que nos permitieran entender mejor su mecanismo fisiopatológico en esta enfermedad.

ISCI (PI14/00512, FI14/00269, CPII15/00002, PI17/00495), FEDER, Generalitat Valenciana (ACIF/2017/138), IIS La Fe (2014/0718, 2016/0820_VLC-BIOMED).

Tabla 1. Estimación del área bajo la curva (AUC) correspondiente a la curva ROC univariante que incluye las 18 clases de lípidos identificados en el plasma de pacientes con TEV y controles sanos.

Variables	Área bajo la curva				
	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
BAs	,463	,075	,626	,316	,611
Carnitines	,693	,072	,010	,552	,834
Ceramides	,902	,040	,000	,825	,980
CEs	,347	,071	,041	,208	,485
DGs	,726	,069	,003	,590	,861
FAHFAS	,504	,077	,953	,354	,655
FAs	,747	,062	,001	,624	,869
LPCs	,602	,075	,174	,456	,749
LPEs	,602	,075	,174	,456	,749
LPGs	,731	,065	,002	,603	,859
MGs	,760	,062	,001	,639	,881
PCs	,707	,067	,006	,576	,837
PEs	,754	,062	,001	,632	,877
PGs	,701	,069	,007	,566	,836
Pls	,569	,075	,359	,422	,716
PSs	,459	,077	,584	,308	,610
SMs	,827	,056	,000	,717	,936
TGs	,378	,073	,104	,234	,521

a. Bajo el supuesto no paramétrico
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

se secuenciaron con cuatro paneles de NGS, tres disponibles comercialmente y uno de diseño propio. Las muestras fueron analizadas de la siguiente manera: 17 con TruSight Myeloid Panel (TSMF, 54 genes, basado en amplicones, Illumina), 16 con SureSeq (23 genes, basado en captura, Oxford Gene Technology), 15 con Myeloid Solutions (MYS, 30 genes, basado en captura, SOPHiA GENETICS), y las 32 con el panel personalizado Pan-Mieloides (PMP, 48 genes, basado en captura, SOPHiA GENETICS). Las librerías se construyeron siguiendo las instrucciones de cada fabricante, y se secuenciaron en un MiSeq (Illumina). El análisis de los datos de secuenciación se realizó tras filtrar por frecuencia de variante alélica (VAF) =5% y profundidad >100. Las variantes fueron clasificadas por dos expertos genetistas en neoplasias hematológicas. Aquellas variantes clasificadas como “patógenas” o “probablemente patógenas” se categorizaron como clínicamente relevantes.

Resultados: Los cuatro paneles tienen en común 19 genes (*Core Mieloides*): *ASXL1, CALR, CEBPA, DNMT3A, ETV6, FLT3, IDH1, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, RUNX1, TET2, TP53, U2AF1* y *WT1*. Los cuatro paneles detectaron un total de 50 variantes clínicamente relevantes, 37 de ellas en genes del Core Mieloides. Hubo 11 variantes discordantes entre paneles, 3 en genes del Core Mieloides que no fueron detectadas con el panel SureSeq (2 FLT3-ITD y 1 CALR); las otras 8 variantes no fueron detectadas porque los respectivos paneles no incluyen esos genes en su diseño (Tabla 1). Cabe destacar que ninguno de los paneles de NGS detectaron 2 mutaciones FLT3-ITD adicionales que sí se habían detectado mediante técnicas moleculares convencionales. Conclusión: Nuestros datos muestran que existe un alto riesgo de encontrar mutaciones diferentes dependiendo del panel de elección, debido tanto al diseño del panel como al método de análisis de datos. Según nuestros datos, la detección de las ITDs sigue siendo un desafío para la NGS. Además, los tiempos de respuesta de la NGS son difíciles de concordar con el establecido por las guías de la ELN. Por lo tanto, las pruebas moleculares convencionales deben mantenerse para el correcto diagnóstico de las NM. Este trabajo ha sido financiado por el proyecto DIANA, 0011-1411-2017-000028, PI16/00159, PI17/00701 y AIO2014.

Tabla 1.

Variantes discordantes entre los paneles de NGS testados

Panel	MYS	SureSeq	TSMF	Gen	Chr	Posición	Consecuencia	Transcriptid	cDNA	Proteína	Clasificación
D	D	ND	NR	FLT3	13	28608371	inframe_36	NM_004119	c.1749_1784dup	p.Phe591_Arg595ins12	Patogénica/ITD
D	D	ND	NR	CALR	19	15555564	frameshift	NM_004343	c.1099_1150del	p.Leu817Thr*16	Patogénica
D	D	ND	NR	FLT3	13	28608286	inframe_36	NM_004119	c.1734_1769dup	p.Tyr589_Phe590ins12	Patogénica/ITD
D	NI	NI	D	GATA2	3	128202767	missense	NM_001145661	c.953C>G	p.Ala118Gly	Patogénica
D	NI	NI	NR	BCORL1	X	129149890	nonsense	NM_021946	c.13142C>T	p.Arg1104*	Probablemente Patogénica
D	NI	NI	NR	SPU2B3	12	111885286	missense	NM_005475	c.1174C>T	p.Arg392Trp	Probablemente Patogénica
D	D	NI	NR	PTPRG12	12	112888162	missense	NM_002834	c.1760T>C	p.Gln62Cys	Probablemente Patogénica
D	NI	NI	NR	GATA2	3	128202767	missense	NM_001145661	c.953C>T	p.Ala118Val	Patogénica
D	D	NI	NR	SRSF2	17	74732958	missense	NM_001395427	c.284C>A	p.Pro95His	Patogénica
D	D	NI	NR	SF3B1	2	198267359	missense	NM_012433	c.1998G>T	p.Lys66Asn	Patogénica
NI	NR	NR	D	GNAS	20	57484421	missense	NM_080425-2	c.2531G>A	p.Arg84His	Patogénica

D: Detectada; ND: No detectada; NI: No incluido en el diseño del panel; NR: Panel No realizado

CO-150

COMPARACIÓN DE CUATRO PANELES NGS PARA NEOPLASIAS MIELOIDES: CARÁCTERÍSTICAS TÉCNICAS Y UTILIDAD CLÍNICA

Aguilera-Díaz A¹, Vázquez I², Ariceta B², Mañú A², Blasco-Iturri Z², Larrayoz MJ², Palomino-Echeverría S², García-Sanz R³, Prieto-Conde MI³, Chillón MC³, Alfonso-Pierola A⁴, Rifón-Roca J⁴, Prosper F⁴, Fernández-Mercado M², Calasanz MJ²

¹Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra; ²CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra; ³Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Introducción: El diagnóstico de las Neoplasias Mieloides (NM) ha evolucionado significativamente en las últimas décadas. Actualmente, el número de blastos, la citogenética y los análisis moleculares son fundamentales para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las NM. La introducción de la medicina personalizada está influyendo en la forma en que actualmente diagnosticamos y monitorizamos las NM, principalmente gracias a la NGS, que gradualmente se está convirtiendo en una herramienta esencial para el manejo de la enfermedad. Con este fin, la mayoría de los laboratorios genéticos especializados han implementado paneles de NGS dirigidos a varios genes relevantes en la patología de las NM. El objetivo del presente estudio es evaluar el rendimiento de cuatro paneles de NGS, en función de sus características técnicas y utilidad clínica.

Métodos: Reclutamos muestras de MO de 32 pacientes con NM. Estas

CO-151

IMPACTO CLÍNICO DE LOS PANELES DE NGS EN PATOLOGÍA MIELOIDE: LMA Y SMD ¿SON REALMENTE ÚTILES?

Riego V¹, Blasco-Iturri Z², Villar S¹, Marcos M¹, Aguirre-Ruiz P², Tamariz E¹, Palacios M¹, Urrutia A¹, Viguria M³, Zudaire M³, Mateos M³, Vázquez I⁴, Calasanz M⁵, Larrayoz M⁵, Fernández-Mercado M⁶, Rifón J¹, Prósper F⁷, Alfonso A¹

¹Departamento de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona; ²CIMA lab Diagnostics. Universidad de Navarra. Pamplona; ³Departamento de Hematología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona; ⁴CIMA lab Diagnostics. Universidad de Navarra. Pamplona. Instituto de Investigación y Salud Navarra. (IdisNA) Pamplona; ⁵CIMA lab Diagnostics. Universidad de Navarra. Pamplona. Instituto de Investigación y Salud Navarra. (IdisNA) Pamplona; ⁶CIMA lab Diagnostics. Universidad de Navarra. Pamplona. Laboratorio de genómica avanzada, oncohematología, centro de investigación médica aplicada (CIMA). Universidad de Navarra; ⁷Departamento de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Instituto de Investigación y Salud Navarra. (IdisNA) Pamplona. Laboratorio de genómica avanzada, oncohematología, centro de investigación médica aplicada (CIMA). Universidad de Navarra

Fundamentos/objetivos: La secuenciación de nueva generación (NGS) es una herramienta que se está incorporando a la clínica. A pesar de la amplia literatura sobre el impacto de estos paneles en el pronóstico de pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMA), en la actualidad todavía no forman parte

de la rutina diagnóstica. El objetivo de nuestro trabajo consiste en evaluar el impacto de la incorporación de los paneles NGS en el pronóstico y la elección del tratamiento en estos pacientes.

Métodos y/o pacientes: Estudio retrospectivo descriptivo y unicéntrico que incluyó pacientes diagnosticados de SMD y LMA en los que se había realizado un panel NGS de mutaciones mieloides al diagnóstico. Para el estudio de NGS se empleó un “Custom Panmyeloid Panel”; (Sophia Genetics), que analiza simultáneamente SNV/indels en 48 genes: *ANKRD26, ASXL1, ATRX, BCOR, BCORL1, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, CSNK1A1, CUX1, DDX41, DNMT3A, ETNK1, ETV6, EZH2, FLT3, GATA1, GATA2, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, KIT, KMT2A, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PPMID, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3/LNK, SMC1A, SMC3, SRP72, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1 y ZRSR2*. Para el estudio se seleccionaron las variantes consideradas patogénicas o probablemente patogénicas. Tras revisión de la literatura se consideró *ASXL1, BCORL1, CBL, ETV6, EZH2, RUNX1, SRSF2, STAG2, TP53, U2AF1*, como mutaciones de mal pronóstico para SMD y *ASXL1, FLT3, KIT, RUNX1 y TP53* para LMA. Se consideraron los genes *DDX41, FLT3, IDH1, IDH2, KIT, SF3B1, SRSF2, TP53 y U2AF1* como genes candidatos a recibir terapia adaptada (fármacos dirigidos o en ensayos clínicos)

podrían beneficiarse del inicio de tratamiento. Del total de pacientes con LMA, un 35% presentaron mutaciones de mal pronóstico. Del total de pacientes casi el 35% serían susceptibles a un tratamiento adaptado. Nuestros resultados confirman que conocer en mayor profundidad la biología de las neoplasias mieloides tiene un impacto real en el manejo clínico de los pacientes con LMA y SMD, tanto en afinar su riesgo pronóstico como en optimizar el esquema terapéutico.

CO-152

VALIDACIÓN DE UN MODELO CON MARCADORES RELACIONADOS CON LA COAGULACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN PROTÉSICA

Oto J¹, Fernández-Pardo A¹, Fuertes M², Solmoirago MJ³, Plana E⁴, Hervás D⁵, Yelo M¹, Enrique T¹, Herranz R¹, De la Calva C², Angulo M², Baixauli I¹, Baixauli F¹, España F¹, Navarro S¹, Amaya JV², Medina P⁶

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia; ²Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia; ³Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia; ⁴Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia; ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia; ⁶Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Introducción: La infección bacteriana activa la coagulación a través de la inmunotrombosis. Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa ante la infección bacteriana, pero se desconoce su mecanismo de acción en las infecciones articulares periprotésicas (IAP). Posiblemente sea a través de la liberación de *neutrophil extracellular traps* (NETs), ya que éstos se han encontrado en el biofilm bacteriano de IAPs. Actualmente no existen pruebas diagnósticas de IAP con sensibilidad/especificidad del 100% y frecuentemente el diagnóstico de IAP es dudoso por falta de cumplimiento de algún criterio mayor o menor, dificultando el manejo del paciente. En un estudio previo obtuvimos un modelo para estimar el riesgo prequirúrgico de IAP empleando marcadores de NETs y parámetros del test de generación de trombina (TGT). El objetivo del presente estudio fue validar la capacidad diagnóstica de IAP de nuestro modelo, que incluye marcadores relacionados con la coagulación.

Métodos: Obtuvimos plasma citratado, en el preoperatorio de la cirugía protésica, de 32 pacientes reclutados prospectivamente. La IAP fue diagnosticada en 9 de estos pacientes, siguiendo los criterios analíticos y microbiológicos del Consenso Internacional sobre Infecciones Musculoesqueléticas (ICM). El diagnóstico de 9 pacientes fue dudoso, lo cual suele ser frecuente. Validamos nuestro modelo predictivo de IAP que incluye marcadores de NETs (DNA y calprotectina) y variables del TGT (tiempo de latencia e inicio de la cola), con un modelo de regresión logística multivariable con R (v3.5.0).

Resultados: Todos los parámetros de NETs y TGT estaban significativamente aumentados en pacientes con IAP y con diagnóstico dudoso comparados con los pacientes sometidos a cirugía protésica por causa no séptica. El área bajo la curva ROC (AUC) de nuestro modelo predictivo fue 0,79 (P=0,019, IC 95% [0,58, 1]). Con nuestro modelo calculamos la probabilidad prequirúrgica de IAP de cada paciente y comprobamos que dicha probabilidad era más alta en pacientes con diagnóstico confirmado de IAP que sin IAP (P=0,009).

Conclusiones: Los marcadores de NETs, DNA y calprotectina, y del TGT, tiempo de latencia e inicio de la cola, parecen tener utilidad diagnóstica de IAP antes de la cirugía. Nuestro modelo diagnóstico podría reforzar los criterios clínicos disponibles con el fin de reducir el número de diagnósticos dudosos y poder así realizar un diagnóstico y tratamiento temprano y eficaz para minimizar efectos colaterales de la IAP como daño tisular, degradación ósea y una cirugía de reemplazo. IS-CIII-FEDER (PI14/00079, PI14/00512, F114/00269, CPII15/00002, PI17/00495), Generalitat Valenciana (ACIF/2017/138) y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

Síndromes mielodisplásicos (N= 32)			Leucemia mieloide aguda (N=14)		
Categoría	N	%	N	%	
Sexo			8	57	
Hombres	24	75			
Mujeres	8	25	6	43	
Edad					
<45	0	0	2	14	
46-65	11	34	4	28,5	
66-75	14	43	4	28,5	
>76	6	18	4	28,5	
WHO 2016					
CRDU	14	43	3	21	
CRDM	9	28	1	7	
CRDU-SA	1	3	1	7	
CRDM-SA	2	6	2	14	
AREB-1	1	3	4	28	
AREB-2	3	9	1	7	
SMD-Sq	1	3	1	7	
LMAC (sub. SMD)	1	3	1	7	
IPSS					
bajo	14	43			
intermedio-1	14	43			
intermedio-2	4	12,5			
alto	0	0			
IPSS-R					
muy bajo	18	56			
bajo	13	40			
intermedio	3	9			
alto	4	12,5			
muy alto	1	3			
Citogenética (según IPSS-R)					
c. muy buena (-Y, del11 aislada)	3	9			
c. buena	24	75			
c. intermedia	4	12,5			
c. pobre	0	0			
c. muy pobre (c. complejo)	1	3			
			Riesgo citogenético ELN		
			Bajo	50	
			Intermedio	7	
			Alto	7	

*SMD therapy related: 7/32 (21,8%), LMA therapy related: 3/14 (21,4%)

Resultados: Analizamos un total de 46 pacientes, 32 diagnosticados de SMD y 14 de LMA. Las características de los pacientes se reflejan en la Tabla 1. Del total de los pacientes un 76% presentaron al menos una variante. En el subgrupo de pacientes con SMD un 75% presentaron al menos una variante. La mediana de mutaciones fue de 2 (0-5), siendo las más comunes: *TET2* (21.8%) *ASXL1*, *SF3B1* y *SRSF2* (18.7%), *U2AF1* (9%) y *DDX41*, *ETNK1*, *IDH1* y *MPL* (6.25%). De los pacientes con bajo riesgo global (n=28), un 42% tenían variantes de mal pronóstico: *ASXL1* (7/28), *SRSF2* (6/28), *ZRSR2* (2/28), *BCORL1* y *U2AF1* (1/28). De los pacientes con LMA, un 80% presentaron al menos una variante. La mediana de mutaciones fue de 3 (0-4), siendo las más comunes *ASXL1* y *DNMT3A* (28.5%), seguida de *DDX41* (21%), *JAK2* y *TP53* (14%), *FLT3*, *IDH2*, *NPM1*, *PTPN11*, *SRSF2* y *ZRSR2* (7%). Un 35% presentaron variantes de mal pronóstico: *ASXL1* (21,4%), *FLT3* (7,1%) y *TP53* (7,1%). De todos los pacientes incluidos en nuestra cohorte el 34.8% tenían variantes susceptibles de recibir tratamiento dirigido: *SRSF2* (15.2%) *DDX41* (10.9%) *IDH1*, *IDH2* y *TP53* (4.3%) y *U2AF1* y *KIT* (2.2%)

Conclusiones: De los pacientes con SMD el 42% de los pacientes de bajo riesgo global pasarían a ser de alto riesgo, lo que podría suponer una re-estratificación del 37.5% del total de pacientes con SMD, que

CO-153

EVALUACIÓN DEL ISTH-BAT EN LOS TRASTORNOS PLAQUETARIOS CONGÉNITOS: CORRELACIÓN CLÍNICA, LABORATORIO Y MOLECULAR

Bastida JM¹, Lozano ML², Vaquero M¹, Tomás-Menor L³, Sevivas T⁴, Rodríguez-Alén A⁵, Butta N⁶, Fernández-Mosteirin N⁷, Aguilar C⁸, Bermejo N⁹, Sierra C¹⁰, Lozano M¹¹, López-Fernández MF¹², Velasco F¹³, Varo MJ¹⁴, Alonso MN¹⁵, Marco P¹⁶, González-Porras JR, Cid AR¹⁷, Rivera J²

¹Hospital Universitario Salamanca - IBSAL; ²Hospital Universitario Morales Meseguer - CRH - IMIB; ³Hospital General Universitario Alicante - ISABIAL; ⁴Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ⁵Complejo Hospitalario de Toledo; ⁶Hospital Universitario La Paz - IDIPAZ; ⁷Hospital Universitario Miguel Servet; ⁸Complejo Asistencial de Soria; ⁹Hospital San Pedro de Alcántara; ¹⁰Hospital Universitario Cruces; ¹¹Hospital Clinic Barcelona; ¹²Centro Hospitalario Universitario A Coruña; ¹³Hospital Reina Sofía; ¹⁴Hospital Universitario Albacete; ¹⁵Hospital Universitario de Badajoz; ¹⁶Hospital General Universitario Alicante - ISABIA; ¹⁷Hospital Universitario La Fe

Introducción: Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son un grupo heterogéneo de enfermedades raras, que se clasifican en trombocitopenias hereditarias (THs) y en trombocitopatías hereditarias (TFPs). Su identificación inicial y su diagnóstico final son complejos. Este, se basa en la historia clínica, la exploración física, pruebas de laboratorio fenotípicas y la confirmación de la alteración molecular subyacente. Por otra parte, la valoración de la clínica hemorrágica suele ser subjetiva, por lo que la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda la utilización de escalas de sangrado (*bleeding assessment tools*, BAT). Los objetivos de nuestros estudios fueron a) evaluar la clínica hemorrágica con el ISTH-BAT en pacientes diagnosticados de TPC, b) su comparación entre THs y TFPs y c) su relación con las pruebas funcionales y moleculares.

Métodos: Estudio retrospectivo de 138 pacientes con TPC incluidos en el proyecto nacional "Caracterización funcional y molecular de los TPC" de la SETH. La clínica hemorrágica se evaluó mediante el ISTH-BAT, obteniendo un score de sangrado (BS). El diagnóstico fenotípico se realizó mediante hemograma y frotis de sangre periférica, la función plaquetaria mediante agregometría de transmisión de luz (LTA) y citometría de flujo (CMF) y el diagnóstico molecular mediante secuenciación masiva (NGS).

Resultados: La mediana de edad fue de 31 (rango 0-71) años, el 66% eran mujeres, y el 56% tenían historia familiar de TPC. El 62% de los pacientes (n=85) fueron clasificados como THs y el 38% (n=53) como TFPs. En 69 pacientes (50%), la LTA estaba alterada. El diagnóstico molecular se obtuvo en el 82% (n=113) de los casos. La mediana del BS de la población total incluida fue 5 (rango, 0-25), siendo la epistaxis la manifestación clínica más frecuente referida. El BS fue significativamente mayor en la población adulta respecto a la pediátrica [6 (rango, 0-18) vs. 0 (rango, 0-6), p<0,05], en las mujeres respecto a varones [5 (rango, 0-25) vs. 3 (rango, 0-21), p=0,017] y en los TFPs respecto a THs [7 (rango 2-25) vs. 2 (rango, 0-21), p<0,05]. En los pacientes con THs, el BS fue mayor si la LTA estaba alterada [8 (rango, 0-25) vs. 1 (rango, 0-8), p<0.001]. No hubo diferencias significativas en cuanto a la relación con el diagnóstico molecular (gen afecto).

Conclusiones: Los datos de este trabajo apoyan que el BS obtenido por ISTH-BAT se relaciona con la alteración función plaquetaria y no numérica. Estos resultados podrían ayudar a orientar a los pacientes antes de la realización de estudios biológicos más específicos para caracterizar estos trastornos.

Financiación: ISCIII (PI17/01311 y PI17/01966), GRS (GRS1647A/17), Fundación Séneca (19873/GERM/15), IBSAL (IBY 17/00006), Grupo Trabajo Patología Hemorrágica-SETH.

CO-154

ESTUDIO DE CONTINUACIÓN DE FASE IIIB, ABIERTO Y MULTICÉNTRICO DE RUIOC-TOC OG ALFA PEGOL PARA LA PROFILAXIS EN PACIENTES CON HEMOFILIA A GRAVE TRATADOS PREVIAMENTE

Álvarez Román MT¹, Mullins E², Chowdary P³, Stasyshyn O⁴, Zhang J⁵, Engl W⁶, Tangada S⁵

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²University of Cincinnati College of Medicine and Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH (EE. UU.); ³Katharine Dormandy Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Free Hospital, Londres (Reino Unido); ⁴Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv (Ucrania); ⁵Baxalta US Inc., una empresa de Takeda, Cambridge, MA (EE. UU.); ⁶Baxalta Innovations GmbH, una empresa de Takeda, Viena (Austria)

Antecedentes: el tratamiento profiláctico para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A usando productos del factor VIII (FVIII) con semivida estándar requiere infusiones frecuentes por vía intravenosa. El uso de productos con semivida prolongada puede reducir la carga del tratamiento en los pacientes, al reducir el número de infusiones a la vez que mantiene la eficacia terapéutica.

Objetivos: investigar la seguridad y la eficacia a largo plazo de un FVIII recombinante pegilado con semivida prolongada, ruriocotocog alfa pegol (BAX 855, TAK-660; Baxalta US Inc. [una empresa de Takeda, Lexington, MA, EE. UU.]), para la profilaxis y el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave.

Métodos: los pacientes elegibles de ≥75 años provenían de un estudio previo con TAK-660 o no habían recibido anteriormente TAK-660, y habían sido tratados con FVIII derivado de plasma o recombinante. Los pacientes recibieron profilaxis con TAK-660 a una dosis fija (DF) o una pauta posológica ajustada por farmacocinética (FC), y podían cambiar de la pauta de DF a la pauta por FC. Los endpoint primarios fueron la incidencia de inhibidores del FVIII confirmados y la tasa anualizada de sangrado (TAS) espontánea, analizados utilizando un modelo lineal generalizado. Los endpoints secundarios incluyeron la TAS total (espontánea y traumática) y la aparición de acontecimientos adversos (AA) y AA graves (AAGs). Los resultados aquí comunicados se analizaron por categorías de edad.

Tabla 1. TAS espontánea y total por pauta profiláctica y por categoría de edad.

	<2 años*	≥2 a <12 años*	≥12 a <17 años	≥17 años	Todos los pacientes
Pauta profiláctica de DF dos veces por semana, n	3	59	20	104	186
TAS espontánea, media de la estimación puntual (IC del 95 %)	0,61 (0,15-2,45)	0,79 (0,52-1,21)	1,44 (0,94-2,20)	1,29 (0,91-1,83)	1,20 (0,92-1,56)
TAS total, media de la estimación puntual (IC del 95 %)	1,84 (0,83-4,10)	1,84 (1,37-2,47)	2,72 (1,93-3,82)	2,26 (1,76-2,90)	2,23 (1,85-2,69)
Pauta profiláctica por FC, n	0	10	4	11	25
TAS espontánea, media de la estimación puntual (IC del 95 %)	NP	1,08 (0,45-2,58)	1,60 (0,27-9,49)	0,87 (0,37-2,07)	0,96 (0,54-1,71)
TAS total, media de la estimación puntual (IC del 95 %)	NP	4,06 (2,43-6,78)	3,31 (0,77-14,30)	1,36 (0,62-3,01)	2,64 (1,70-4,08)

TAS, tasa anualizada de sangrado; DF, dosis fija; FC, ajustada por farmacocinética; NP, no procede.
*Estudio internacional: en UE, ruriocotocog alfa pegol está indicado en el tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Resultados: El estudio (NCT01945593; iniciado en octubre de 2013, finalizado en marzo de 2018) incluyó un total de 216 pacientes. La media total (DE) de edad fue de 22,8 (15,7) años. Los grupos de edad analizados fueron: <2 años, n=3; ≥2 a <12 años, n=62; ≥12 a <17 años, n=26; ≥17 años, n=125. 215 pacientes recibieron =1 dosis en la pauta de DF y 25 recibieron, =1 dosis en la pauta por FC. La media (DE) de la exposición total a TAK-660 por paciente fue de 209,8 (108,4) días a lo largo de un periodo de observación con una media (DE) de 2,20 (1,11) años por paciente. Ninguno de los pacientes desarrolló un inhibidor del FVIII confirmado. Las estimaciones puntuales (IC 95%) para la TAS espontánea y total por grupo de edad entre los pacientes que recibieron la profilaxis de DF (dos veces por semana) y por FC se muestran en la tabla. En total, se registraron 838 AAs en 174 (81%) pacientes; 20 de

estos AAs fueron evaluados por el investigador como relacionados con TAK-660. Se registraron un total de 52 AAGs en 33 (15%) pacientes, incluido 1 AAG mortal (hemorragia cerebral); ninguno se consideró relacionado con TAK-660. Las frecuencias de AAs y AAGs no mostraron tendencias claras entre los grupos de edad.

Conclusiones: en esta población de pacientes con hemofilia A grave tratados previamente, la profilaxis de TAK-660 con pautas de DF y por FC fue bien tolerada y eficaz en los grupos de edad analizados. El estudio de CONTINUACIÓN fue financiado por Baxalta US Inc. (Lexington, MA [EE. UU.]) y Baxalta Innovations GmbH (Viena, [Austria]), miembros del grupo de empresas de Takeda. El apoyo para la redacción médica de este resumen lo proporcionó Margit Rezabek, DVM, PhD, empleada de Excel Medical Affairs (Southport, CT [EE. UU.]) y fue financiado por Baxalta Inc. (una empresa de Takeda, Lexington, MA [EE. UU.]).

CO-155

DIGEVAR, "DISCOVERING GENETIC VARIANTS", UNA NUEVA PLATAFORMA WEB PARA EL ANÁLISIS DE FORMA SENCILLA DE DATOS DE SECUENCIACIÓN DE ALTO RENDIMIENTO (HTS) EN PACIENTES CON TRASTORNOS PLAQUETARIOS CONGÉNITOS

Palma-Barqueros V¹, Esteban Gil A², Pérez F², Antón Al³, Legaz-García M del Carmen², Parreño-González M², Bohdan N¹, Ruiz-Pividal J¹, Cifuentes R¹, Vicente V¹, Bury L⁴, Bastida JM⁵, Lozano ML¹, Rivera J⁶

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arraxaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia; ²Biomedical Informatic and Bioinformatics Platform, IMIB-Arraxaca, Murcia; ³Genomic Platform IMIB-Arraxaca; ⁴Department of Medicine, Section of Internal and Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy; ⁵Unidad de Trombosis y Hemostasia. H. Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca; ⁶Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arraxaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia. *6En representación del proyecto Caracterización funcional y Molecular de trastornos plaquetarios congénitos, Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la SETH*

Introducción: Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son un grupo heterogéneo de enfermedades raras causadas por alteraciones moleculares en genes implicados en la formación/función de las plaquetas. La secuenciación de alto rendimiento (HTS) facilita su diagnóstico. Una importante limitación en este contexto, es el análisis de la gran cantidad de información molecular obtenida, restringido hasta ahora a expertos bioinformáticos.

Objetivos: Desarrollar una plataforma que permita un análisis sencillo de datos de secuenciación por HTS en casos de TPC.

Métodos: El ADN de pacientes con TPC reclutados en el proyecto "Caracterización funcional y molecular de pacientes con TPC" (TPC-GT-PH-SETH), se analizó mediante HTS con un panel de 70-90 genes, en plataformas Illumina o PGM de Ion Torrent, y usando sondas dirigidas a exones, extremos UTR y regiones flanqueantes de los genes diana (~250.000 pb). Los datos de secuencia cruda obtenidos se formatean en archivos FASTA y se alinean con hg19 en archivos BAM. Posteriormente, se generan archivos VCF (variant call format), que enumeran todas las variantes de secuencia identificadas en esos genes, y se cargan en servidores tipo cluster. Usando JAVA, diseñamos una plataforma web denominada DIGEVAR ("Discovering Genetic Variants") (<https://digevar.imib.es>), para acceder a los archivos VCF. El acceso seguro a DIGEVAR, se realiza mediante nombre de usuario y clave personal. DIGEVAR se ha configurado para poder aplicar múltiples estrategias de filtrado de variantes incluyendo entre otras: a) gravedad de la variante; b) ubicación de variante en el gen; c) frecuencia del alelo menor (MAF); d) calidad y cobertura de secuencia; e) gen (único o múltiple); f) transcrito canónico o no; g) muestra (s) de ADN. Al ejecutar la opción "Filtrar" de DIGEVAR, se obtiene de forma rápida la lista de variantes moleculares que cumplen los criterios de filtrado aplicados.

Resultados: Hasta el momento, están disponibles en la plataforma DIGEVAR 186 archivos VCF con 6098 variantes diferentes. La conexión en línea de DIGEVAR con distintas bases de datos públicas (ENSEMBL, NCBI, CLINVAR, ExAC, etc.), así como con aplicaciones de análisis del efecto de las variantes en las proteínas correspondientes (MutationTaster, Polyphen, Sift, PDB, etc.), permite obtener de forma rápida y sencilla información extensa de las variantes listadas: frecuencia alélica, número

de rs, transcrito, cambio de nucleótido y en su caso de aminoácido en la proteína, consecuencia de variante en el gen y/o proteína, filogenética, significación clínica (valoración en CLINVAR). Otros módulos complementarios en DIGEVAR proporcionan: i) información de la cobertura en cada región de cada gen; ii) información sobre las variantes en bases de datos científicas (PubMed, dbSNP, etc.); iii) Interpretación de la patogenicidad de las variantes según las guías de la ACMG y AMP (Richards et al. Genet Med 2015).

Conclusión: DIGEVAR es una plataforma web de uso sencillo, que permite a no expertos en bioinformática llevar a cabo un análisis rápido de los datos moleculares obtenidos por análisis de HTS, panel de genes o incluso exoma completo, de los pacientes con TPC y, potencialmente, con otras enfermedades. DIGEVAR pretende facilitar el diagnóstico molecular de enfermedades en la práctica clínica.

ISCIII-Feder PI17/01311&PI17/01966, F.Séneca 19873/GERM/15, GRS1647A/17, IBSAL,IBY17/00006, GT- Patología Hemorrágica-SETH.

CO-156

ANÁLISIS DE SANGRADOS ARTICULARES DE UN ESTUDIO EN FASE III, MULTICÉNTRICO Y ABIERTO DE TRATAMIENTO A DEMANDA CON EL FVWR EN PACIENTES CON EVW GRAVE

Windyga J¹, Chojnowski K², Pasi J³, Vidal I⁴, Truong Berthoz F⁵, Ewenstein B⁶, Mellgård B⁶

¹Departamento de trastornos de hemostasia y medicina interna, Instituto de hematología y medicina de transfusiones, Varsovia, Polonia; ²Departamento de trastornos de hemostasia, Universidad médica de Lodz, Lodz, Polonia; ³Centro de hemofilia, Barts y Escuela de Londres de Medicina y Odontología, Londres, Reino Unido; ⁴Shire, una empresa de Takeda, Madrid, España; ⁵Shire International GmbH, una empresa de Takeda, Zug, Suiza; ⁶Baxalta US Inc., una empresa de Takeda, Cambridge, MA, EE. UU.

Introducción: La EVW se asocia con frecuencia con sangrado mucocutáneo y menorragia; sin embargo, también se producen sangrados articulares, especialmente en pacientes graves y muy baja actividad coagulante del FVIII. Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del FVW recombinante (FVWr; Baxalta, Lexington, MA, EE. UU., una empresa de Takeda) para el tratamiento a demanda de los sangrados en pacientes con EVW grave (Gill et al. Blood 2015). Presentamos un análisis post-hoc de un subgrupo de pacientes con sangrados articulares.

Métodos: Los pacientes elegibles para el estudio en fase III (NCT01410227; EudraCT 2010-024108-84) tenían 18-65 años, diagnosticados con EVW grave. Recibieron tratamiento a demanda para los sangrados (dosis inicial recomendada: 40-80 UI/kg FVWr). Las dosis posteriores de FVWr (20-60 UI/kg hasta un máximo de 24 horas de diferencia) se administraron para mantener niveles de FVW:RCo y FVIII =30 UI/dl según se requiriese. Si la actividad basal del FVIII era <40%, se administró FVIII recombinante (FVIIIr; 30-45 UI/kg) con la primera infusión de FVWr.

Resultados: Nueve de los 31 pacientes presentaron 59 sangrados articulares tratados con FVWr y todos ellos fueron EVW tipo 3; 6/9 presentaron sangrados espontáneos y traumáticos, 2/9 tuvieron únicamente espontáneos y 1/9 presentó solo traumáticos. Ocho recibieron FVWr para el tratamiento de 46 sangrados articulares espontáneos (2 mayores, 11 moderados, 33 menores). La eficacia hemostática se calificó como excelente o buena en todos los sangrados articulares espontáneos (44/46 [95,7%] excelente; 2/46 [4,4%] buena), después de una mediana de dosis de 48,2 UI/kg de FVWr y 1 (rango 1-2) infusión. Hubo 13 sangrados articulares traumáticos (1 mayor, 3 moderados, 9 menores) en 7 pacientes y la eficacia hemostática se calificó como excelente en todos los casos, después de una mediana de dosis de 52,5 UI/kg y 1 (rango 1-3) infusión. De los 59 sangrados articulares, 58 recibieron concomitantemente FVIIIr (mediana de 34,9 UI/kg [16,6-129,3] para 50 sangrados), 15 sangrados requirieron una segunda infusión de FVWr (8 sangrados con FVIIIr) y solo dos sangrados requirieron una tercera infusión (1 sangrado con FVIIIr).

Conclusiones: Estos resultados demuestran que la hemartrosis es una manifestación común de la EVW grave y la eficacia del FVWr en el tratamiento de los sangrados articulares espontáneos y traumáticos en estos pacientes.

Este estudio fue financiado por Baxalta Inc., Lexington, MA, EE. UU., una empresa de Takeda.

El apoyo para la redacción médica de este resumen lo proporcionó

Isobel Lever PhD, empleada de Excel Medical Affairs (Southport, CT [EE. UU.]) y fue financiado por Baxalta US Inc., una empresa de Takeda.

CO-157

ESTUDIO DE LOS FACTORES GENÉTICOS SUBYACENTES AL DESARROLLO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA

Pardos-Gea J¹, Garcia-Martínez I², Martin-Fernandez L³, Enrich E⁴, Ferrero A⁵, Marzo C⁵, Rubio M⁶, Solanich X⁶, Mitjavila F⁶, Gonzalez-Porras JR⁷, Bastida JM⁷, Corrales I², Vidal F⁸

¹Unitat de Malalties Autoimmunes Sistèmiques, Departament de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.; ²Coagulopaties Congènites, Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona.; ³Coagulopaties Congènites, Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Unitat de Genòmica de Malalties Complexes, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau). Barcelona. Fundación Española de Trombosis y Hemostasia. Madrid.; ⁴Medicina Transfusional, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Laboratorio de Inmunogenética e Histocompatibilidad, Banc de Sang i Teixits. Barcelona.; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.; ⁶Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge.; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca.; ⁸Coagulopaties Congènites, Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona

Introducción: La Hemofilia A Adquirida (AHA) es una enfermedad rara causada por la formación espontánea de autoanticuerpos contra el Factor VIII de la coagulación. Clínicamente se caracteriza por eventos hemorrágicos agudos y tiene la misma prevalencia en hombres y en mujeres. Se ha asociado a factores desencadenantes como neoplasias, enfermedades autoinmunes y medicamentos, aunque la mitad de los casos son idiopáticos. Esta patología se considera compleja, participando factores de riesgo genéticos y ambientales. Sin embargo, a pesar de haberse reportado algunas asociaciones, la base genética subyacente se desconoce. El objetivo global de este estudio consiste en analizar la contribución de variantes genéticas identificadas mediante secuenciación del exoma y genotipos de sistemas altamente polimórficos relacionados con la respuesta inmune (HLA y receptores KIR) al desarrollo de la AHA.

Métodos: Se han reclutado 31 pacientes no relacionados diagnosticados como AHA (19 en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, 6 en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, 5 en el Hospital de Bellvitge y 1 en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova). El genotipado HLA y KIR se ha realizado mediante NGS a alta resolución a partir de la amplificación mediante PCR *in house* múltiple utilizando el kit *SequalPrep Long PCR with dNTPs* (Thermo Fisher Scientific). Las librerías se han preparado utilizando el kit NGSgo (GenDx) y se han secuenciado con el sistema MiSeq (Illumina). Los resultados se han analizado con el programa NGSengine (GenDx) y las frecuencias alélicas con la herramienta *HLA-net GeneRate* (<https://hla-net.eu/>). Las frecuencias alélicas se han comparado con las publicadas en la *Allele Frequency Net Database* (<http://www.allelefrequencies.net/>), considerando los estudios realizados en población española y europea. La significación nominal y el *odds ratio* para dichas comparaciones se ha obtenido mediante el test exacto de Fisher.

Resultados: Los primeros resultados obtenidos en este estudio corresponden al genotipado HLA de alta resolución de los 31 pacientes AHA reclutados. La comparativa de las frecuencias alélicas ha permitido identificar alelos con una frecuencia significativamente diferente ($p < 0.05$) en pacientes con AHA respecto a la de la población española y europea, como HLA-A*03:01, HLA-A*68:02, HLA-B*35:01, HLA-B*52:01, HLA-C*04:01, HLA-DRB1*11:02, HLA-DRB1*13:03, HLA-DRB1*15:02, HLA-DQB1*06:01, HLA-DQB1*06:02 y DQB1*03:09 (Figura 1 y Tabla 1). Cabe destacar el caso del alelo DQB1*03:09, presente en un 3,2% (N=2) de la muestra AHA, y no detectado en ninguno de los estudios en población española (N=173) o europea (N=3.302).

Conclusiones: En esta primera fase, el análisis de asociación de las frecuencias alélicas de HLA ha permitido identificar distintos alelos de riesgo y protectores para AHA. Asimismo, el estudio en mayor profun-

dididad de la distribución de estas frecuencias alélicas, así como de las haplotípicas, podría esclarecer parte de la base genética de la enfermedad. Además, el análisis del exoma permitirá abordar de una manera más amplia la implicación de otros genes en AHA y de los procesos biológicos relacionados. En su conjunto, los hallazgos derivados podrían conducir a la mejora en la precisión diagnóstica y el desarrollo de aplicaciones terapéuticas específicas de gran impacto en el manejo de esta enfermedad de etiología todavía desconocida.

Financiación: Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO)- Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI18/01492). Proyecto Shire (now a part of Takeda) IIR-ESP-002171.

Tabla 1. Distribución de frecuencias considerando la muestra de pacientes con AHA, la población española y la europea. Se muestran los valores de P según el test de Fisher para cada una de las comparaciones. En negrita se muestran las comparaciones significativas a nivel nominal.

Gen*Allelo	Frecuencia Muestra AHA	Frecuencia Población española (N total)	P	OR (IC)	Frecuencia Población europea (N total)	P	OR (IC)
A*03:01	0.03 (31)	0.104 (1 360)	0,0857	0,287 (0,03-1,09)	0.129 (104 843)	0,0208	0,23 (0,03-0,85)
A*68:02	0.06 (31)	0,0078 (1 737)	1,90E-03	8,79 (2,18-26,4)	0,012 (122 734)	7,40E-03	5,51 (1,45-14,89)
B*35:01	0.145 (31)	0.050 (1 360)	0,0126	2,66 (1,13-5,97)	0.061 (126 215)	0,0131	2,6 (1,13-5,31)
B*52:01	0.005 (31)	0,0146 (1 459)	0,0155	4,61 (1,16-13,30)	0,014 (125 591)	0,0121	4,75 (1,25-12,85)
C*04:01	0.258 (31)	0.1306 (1 737)	7,10E-03	2,31 (1,21-4,21)	0.1296 (122 905)	6,60E-03	2,34 (1,23-4,20)
DRB1*11:02	0.065 (31)	0,0155 (3 202)	0,0174	4,39 (1,13-12,21)	0,00704 (106 198)	9,10E-04	9,71 (2,58-26,29)
DRB1*13:03	0.097 (31)	0,0298 (3 279)	0,0111	3,48 (1,21-8,19)	0,0145 (107 786)	2,90E-04	7,26 (2,56-6,85)
DRB1*15:02	0.0484 (31)	0,0121 (2573)	0,0417	4,17 (0,81-13,36)	0,0128 (107 300)	0,0462	3,89 (0,78-11,96)
DQB1*03:09	0,0323 (31)	0 (173)	0,0687	=	=	3,30E-04	=
DQB1*06:01	0.0484 (31)	0,0163 (525)	0,0956	3,08 (0,56-11,10)	0,0123 (43 378)	2,7E-06	128,44 (24,47-428,52)
DQB1*06:02	0.0484 (31)	0.1519 (1 237)	0,0186	0,28 (0,06-0,86)	0.1042 (45 188)	0,2087	0,44 (0,09-1,34)

Abreviaciones: OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza; N, tamaño total de la muestra.

Comparación de las frecuencias entre las distintas poblaciones.

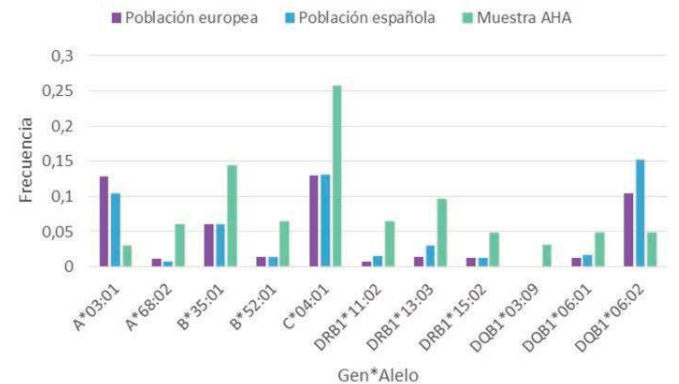


Figura 1.

CO-158

EXPERIENCIA CON RURIOTOCOG ALFA PEGOL (ADYNOVI®) EN VIDA REAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Álvarez Román MT¹, García Barcenilla S¹, Martín Salces M¹, Rivas Pollmar MI¹, Gutiérrez Alvaríño M¹, Justo Sanz R¹, Jiménez Yuste V¹

¹Grupo de coagulopatías y alteraciones de la hemostasia. Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ

Introducción: El tratamiento profiláctico en pacientes con hemofiliae es el recomendado por todos los Comités Científicos. A pesar de que numerosos estudios han demostrado la superioridad de dicho tratamiento con respecto a la demanda en cuanto a la reducción de episodios hemorrágicos se refiere, la profilaxis no está suficientemente implantada. Esto se debe a que la profilaxis con los concentrados actuales de vida media estándar (SHL del inglés, *standard half life*) no es tan eficaz como se esperaba, es un tratamiento muy demandante para el paciente ya que necesita unas 3 ó 4 infusiones a la semana por vía intravenosa y además hasta un 30% de los pacientes desarrollan anticuerpos neutralizantes que hacen que el tratamiento no sea eficaz. Los tratamientos

rias clínicas y variables analíticas, el tratamiento hemostático y erradicador en el diagnóstico y durante su evolución. Asimismo, se cuantificó la respuesta al tratamiento, las recaídas y complicaciones derivadas de los mismos. Para el estudio diagnóstico y de respuesta se incluyó la dosificación de factores de la coagulación y el test Bethesda. Resultados expresados en mediana y rango (R).

Tabla 1. Características principales de los pacientes evaluados.

CARACTERÍSTICAS										
ED AD (años)	SEXO	PATOLOGIA ASOCIADA	Tratamiento IS 1L	TÍTULO BETHESDA AL DIAGNÓSTICO (UB/ml)	RESPUESTA*	RECAÍDA	OTRAS LI-NEAS DE TRATAMIENTO IS	DURACIÓN TOTAL TRATAMIENTO IS (días)	TIEMPO HASTA NEGATIVIZACIÓN DEL INHIBIDOR (días)	COMPLICACIONES POSTRATAMIENTO IS
53	M	Idiopático	CFM + PDN	3,2	RC	No	-	90	22	-
64	H	Idiopático	CFM + PDN	42,8	RC	No	-	271	167	Neumonía
73	H	Penfigo ide ampoll oso autoinmune	CFM + PDN	6,6	RC	No	-	49	18	-
36	M	Post parto	Rituxi- mab + PDN	57,7	RC	No	-	90	280	-
73	M	AR	Rituxi- mab + PDN	1,9	RC	No	-	20	23	Sepsis respi- ratoria (muerte)
69	M	AR	Rituxi- mab + PDN	29	RC	No	-	45	43	Descompen- sación me- tabólica
73	M	AR	lgs + PDN	17	RP	Sí	2L: RITUXI- MAB	62	18	Neumonía
45	H	VHI+VH C	PDN	62	RP	Sí	2L: INMUNO- GLOBULINAS 3L: CICLOFOS- FAMIDA	820	771	Necrosis avascular de cadera y Neumonía
87	M	Sjögren	PDN	ND**	RC	No	-	ND	ND	Insuficiencia cardíaca
81	H	Idiopático	Rituxi- mab	30,63	Mejoría sin RP ni RC	Sí	2L: MMF 3L: RITUXI- MAB	Persiste desde el diagnós- tico	231*** 140****	2 Neumo- nias
36	M	Postpar to	-	1.7	RC	No	-	-	163	-
44	M	Idiopático	-	0.8	RC	No	-	-	63	-

Tratamiento inmunosupresor recibido 1L (primera línea): CFM: Ciclofosfamida, PDN: Prednisona, lgs: Inmunoglobulinas, MMF micofenolato. *Definiciones según GTH-AH 01/2010 (Tiede A et al. Haemostaseologie 2015). RC: Remisión completa. RP: Remisión parcial
** ND: No se dispone de datos. *** Tras segunda línea. **** Tras cuarta línea

Resultados: Se analizaron 12 pacientes (Tabla 1) con HA, encontrándose en todos inhibidor contra el FVIII, 8/12 pacientes eran mujeres. La mediana de edad fue 66,5 años (36-87). Todos debutaron con clínica hemorrágica. Se identificó patología subyacente en 8/12: artritis reumatoide (3), Sjögren (1), postparto (2), VIH+VHC (1), penfigoide ampolloso autoinmune (1) e idiopático (4). La mediana de FVIII y título Bethesda fue del 2,0 UI/dL (0,35 -11) y 17.0UB/ mL (0,8-62) respectivamente. Recibieron tratamiento hemostático con agentes bypass 9/12 pacientes: de estos 7/9 con factor VIII recombinante (rFVII) y 2/9 con complejo protrombínico (CCPa). La mediana de duración de este fue de 7,5 días (3-20) con buena respuesta, excepto en 2 pacientes: 1 obtuvo buena res-

puesta al cambiar a CPPa y el otro sin respuesta hasta que se negativizó el título del inhibidor. No precisaron tratamiento IS 2/12 por autorresolución: uno postparto y el otro idiopático. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 52,5 días. Los 3 pacientes que recayeron pertenecían al grupo de respuesta parcial (RP). De los pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento: dos consiguieron remisión completa (RC) y uno fue refractario, este recibió una tercera línea con ciclofosfamida y tras 547 días de tratamiento alcanzó RC mantenida. No se observaron complicaciones trombóticas. Tres pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento: uno por hemorragia masiva, otro por sepsis respiratoria y otro sin causa conocida.

Conclusión: Se observó patología subyacente la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes tienen un buen control hemostático con los agentes bypass. Se observa mejor respuesta en los pacientes que asocian al esquema de tratamiento ciclofosfamida asociada a prednisona. Los pacientes que alcanzan RC no recaen. Los pacientes más ancianos y con varias líneas de tratamiento IS desarrollaron complicaciones infecciosas por lo que el uso de profilaxis antibiótica podría plantearse.

CO-161

EXPERIENCIA EN VIDA REAL EN EL USO DE RFVIII Fc EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Bernardo Gutiérrez A¹, Solé Magdalena A¹, Caro Gomez A¹, Martinez Carballeira D¹, Vazquez Aller S¹, Corte Buelga Jose R¹, Rodriguez Lorenzo L¹, Sarasa Valdes M², Soto Ortega I¹

¹Huca; ²Hucab

Introducción: Efmorotocog alfa es un factor VIII de coagulación recombinante humano, proteína de fusión Fc (rFVIII Fc) con una vida media prolongada. Es un tratamiento para la hemofilia A que proporciona protección prolongada frente a los episodios de sangrado y microsangrado, con una reducción la frecuencia de las infusiones, sin detrimento en los niveles valle. Todo ello a partir de su administración cada 3 a 5 días en régimen de profilaxis a una dosis recomendada de 50 UI/kg. Se describe la experiencia en el Hospital Universitario Central de Asturias sobre 19 pacientes con hemofilia A tratados con rFVIII Fc en los últimos 14 meses.

Métodos: 19 pacientes realizaron el cambio de tratamiento de FVIII de vida media convencional a rFVIII Fc. Los motivos que suscitaron el cambio a un factor de vida media extendida fueron varios (comodidad, existencia de artropatía por microsangrados de repetición, estilo de vida, preferencia del paciente). Se analizaron diferentes variables: edad, gravedad, genética, existencia de artropatía y complicaciones infecciosas, nivel basal de FVIII, motivo de cambio, tiempo de tratamiento y posología con rFVIII Fc, consumo anual y ahorro de unidades respecto a tratamiento previo. Todos los pacientes fueron tratados con una dosis aproximada de rFVIII Fc de 50 UI/kg, en régimen de profilaxis, comenzando a lo largo del año 2018. El análisis de consumo de factor se realizó en base a 14 pacientes que se encontraban en régimen de profilaxis previo al cambio a rFVIII Fc comparando el consumo de rFVIII Fc en 2018 frente al consumo de FVIII de vida media convencional en 2017. La calidad de vida fue evaluada aplicándose los cuestionarios EQ5D, el Health Assessment Questionnaire (HAQ) y la escala EVA (escala visual analógica).

Resultados: El 74% de los pacientes presentaban hemofilia A grave, el 21% hemofilia A moderada y el 5% hemofilia A leve. 17 pacientes se encontraban con tratamiento en régimen de profilaxis con infusiones 2-3 veces por semana (41% con Helixate®, 35% con Advate®, 12% con Refacto® y otro 12% con Fandhi®). 1 paciente se encontraba en régimen de tratamiento a demanda. Del paciente restante se desconoce el tratamiento previo. Desde el cambio a rFVIII Fc los pacientes pasaron a recibir tratamiento en profilaxis 2 veces por semana con dosis personalizadas (rango 25 - 65 UI/kg) y una reducción en el número de administraciones en torno a 1/3. Se registraron 2 episodios hemorrágicos autolimitados (gingivorragia y epistaxis) en 2 pacientes. No se ha registrado ningún evento trombótico. Más de la mitad de los pacientes han referido gran mejoría en la calidad de vida (menor número de infusiones y ausencia de dolor) y en la funcionalidad del aparato locomotor (3/4 de los pacientes no tuvo problemas para desarrollar sus actividades diarias y la mitad aproximadamente no refirió ningún problema de movilidad, dolor o malestar). En 10 pacientes se redujo el consumo de factor VIII con un ahorro cercano a las 400.000 unidades. Todos los pacientes

continúan recibiendo el tratamiento con rFVIIIFc, sin haber desarrollado inhibidores o padecido ningún evento adverso.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el cambio de tratamiento a rFVIIIFc ha supuesto una mejoría en la calidad de vida y en la funcionalidad de los pacientes, sin que se haya producido hasta la fecha ningún evento trombótico ni hemorrágico relevante. Tampoco se ha demostrado el desarrollo de inhibidores y ha supuesto una ventaja importante desde el punto de vista económico.

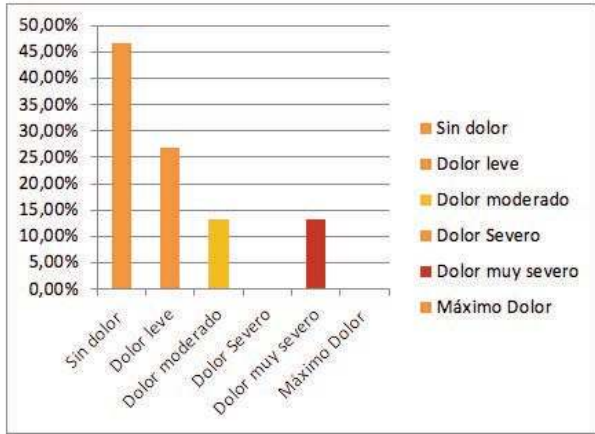


Figura 1. Dolor medido por escala EVO para pacientes con hemofilia que reciben Elocta®.

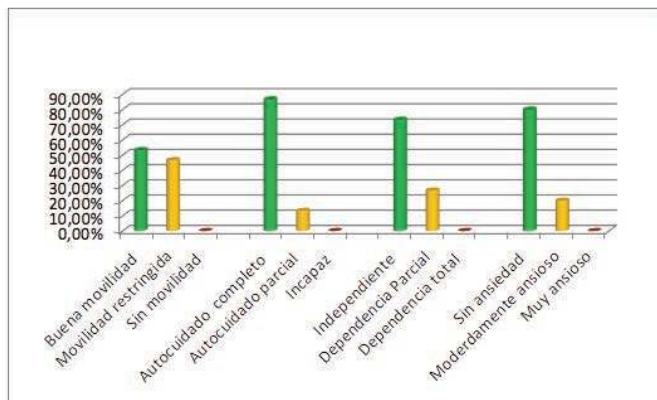


Figura 2. Valoración funcional (Escala HAQ adaptada) en pacientes con Elocta®.

CO-162

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA PROFILAXIS CON FVWR EN LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND GRAVE: ESTUDIO EN FASE III PROSPECTIVO, ABIERTO, INTERNACIONAL Y MULTICÉNTRICO

Leebeek FWG¹, Kavakli K², Genre-Volot F³, Peyvandi F⁴, Miesbach W⁵, Shapiro A⁶, Timofeeva M⁷, Vidal I⁸, Martell L⁹, Abrol S⁹, Özen G⁹, Mellgård B⁹

¹Departamento de Hematología, Centro Médico de la Universidad Erasmus, Róterdam, Países Bajos; ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, Izmir, Turquía; ³Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, Dijon, Francia; ⁴Centro de Hemofilia y Trombosis Angelo Bianchi Bonomi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Universidad de Milán, Milán, Italia; ⁵Hematología y Oncología, Hospital Universitario Johann Wolfgang Goethe, Fráncfort del Meno, Alemania; ⁶Centro de Hemofilia y Trombosis de Indiana, Indianápolis, IN, EE. UU.; ⁷Institución presupuestaria federal estatal de investigación Instituto de Investigación Científica de Kirov de Hematología y Transfusión de Sangre de la FMBA Kirov, Federación Rusa; ⁸Shire, una empresa de Takeda, Madrid, España; ⁹Baxalta US, Inc., una empresa de Takeda, Cambridge, MA, EE. UU.

Introducción: El FVW recombinante (FVWr; Baxalta, Lexington, MA, EE. UU., una empresa de Takeda) contiene todo el perfil multimérico, incluyendo multímeros extragrandes que no suelen estar presentes en los concentrados de FVW derivados de plasma (FVWdp) expuestos a la proteasa de escisión ADAMTS13. Está descrita la seguridad y eficacia a demanda del FVWr (Gill *et al.* Blood 2015). Los pacientes con enfermedad de Von Willebrand (EVW) grave podrían beneficiarse del tratamiento profiláctico con FVWr para reducir el número de sangrados espontáneos, como hemartrosis, epistaxis y hemorragia GI. Presentamos el diseño de un estudio para investigar la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico a largo plazo con FVWr.

Métodos: Los pacientes elegibles para este estudio en fase III (Nº EudraCT: 2016-001478-14, NCT02973087) tienen ≥ 18 años y un diagnóstico de EVW grave (FVW:RCo basal < 20 UI/dl) que ha requerido tratamiento con FVW a demanda (brazo OD) o en profilaxis (brazo de switch) para controlar los sangrados en los últimos 12 meses. Los criterios de exclusión del estudio incluyen: historia o presencia de inhibidores de FVW o FVIII; EVW tipo 2N, o EVW plaquetar o trastorno de la coagulación distinto de EVW; tratamiento profiláctico de > 5 infusiones o > 240 UI/kg por semana; nefropatía o hepatopatía significativa; recuento de plaquetas $< 100\ 000$ /ml al reclutamiento. Los pacientes que cambian desde un tratamiento OD o desde una profilaxis con FVWdp recibirán profilaxis con FVWr durante 1 año. El objetivo principal del estudio es evaluar la tasa anualizada de hemorragias (TAH) espontáneas en los pacientes que reciben FVWr en profilaxis y compararla con la TAH histórica de los sangrados espontáneos del paciente. Los objetivos secundarios incluyen evaluar la eficacia adicional en pacientes tratados previamente con FVW OD o profiláctico; TAH espontáneas por localización del sangrado; consumo de FVWr ajustado por peso; número de infusiones; seguridad (evaluada mediante monitorización de acontecimientos adversos, constantes vitales, parámetros de análisis clínicos, inmunogenicidad frente a FVW y FVIII, trombogenicidad e hipersensibilidad); farmacocinética y farmacodinámica del FVWr.

Resultados: El estudio comenzó en diciembre de 2017 y está en curso. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio en fase III prospectivo aportarán datos sobre la eficacia y seguridad del FVWr en profilaxis frente a hemorragias espontáneas en los pacientes con EVW grave.

Este estudio ha sido financiado por Baxalta US Inc., Lexington, MA, EE. UU., y Baxalta Innovations GmbH, Viena, Austria, miembros del grupo de empresas de Takeda.

El apoyo para la redacción médica de este resumen lo proporcionó Isobel Lever PhD, empleada de Excel Medical Affairs (Southport, CT [EE. UU.]) y fue financiado por Baxalta US Inc., una empresa de Takeda.

CO-163

DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIAS CONGÉNITAS DEL FIBRINÓGENO - EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Silva Pinto C¹, Martinho P¹, Rodrigues MF², Oliveira C², Salvado R³, Costa M⁴, Fidalgo T¹, Ribeiro ML¹

¹Laboratório Hematologia Molecular, Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ²Serviço de Imunohemoterapia, Hospital Santa Maria, Lisboa; ³Serviço de Sangue e Medicina Transfusional, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ⁴Serviço de Imunohemoterapia, Hospital de São Teotónio, Viseu

Introducción: Los trastornos congénitos del fibrinógeno son muy raros y pueden asociarse con alteraciones de síntesis, ensamblaje, estabilidad de la proteína y/o con moléculas disfuncionales. El fibrinógeno, es un hexámero compuesto por dos conjuntos de tres cadenas polipeptídicas homologas (Aa, Bb y g) que son codificadas por los genes *FGA*, *FGB* y *FGG*. Variantes en heterocigotía o homocigotía en estos genes se asocian con diferentes enfermedades hereditarias, lo que refleja la función pleiotrópica de la proteína del fibrinógeno. Deficiencias congénitas del fibrinógeno son clasificadas en base de la concentración plasmática como cuantitativas (tipo I) o déficits cualitativos (tipo II). El tipo I incluye afibrinogenemia/hipofibrinogenemia severa y hipofibrinogenemia que están asociadas a manifestaciones hemorrágicas, que pueden variar desde muy leves hasta potencialmente mortales. El tipo II comprende disfibrinogenemia e hipo-disfibrinogenemia, y los pacientes con este tipo de deficiencia son asintomáticos o pueden presentar síntomas hemorrágicos, trombosis o incluso ambos.

Objetivo: Aclarar el diagnóstico molecular en pacientes con deficiencia

de fibrinógeno por secuenciación masiva (NGS).

Pacientes y métodos: En nuestro centro, entre 2017/19, fueron estudiados 15 pacientes no relacionados y 4 familiares (n=19), [9 varones y 10 mujeres; mediana edad 42 años (4-86)] con anomalías del fibrinógeno y/o diátesis hemorrágica no esclarecida. El diagnóstico molecular fue realizado con el panel Trombose&Hemostase (TH) que incluye genes asociados a anomalías de factores de la coagulación, trombosis y trastornos plaquetarios (Tabla 1). La preparación de librerías y uso del panel fue según el protocolo IonS5 Sequencing System (Thermo Fisher Scientific).

Resultados/discusión: Se identificaron 10 variantes distintas (patogénicas y potencialmente patogénicas) en los genes FGA (n=5), FGB (n=1) y FGG (n=4). Tres variantes no descritas, FGB (p.Glu240Lys) y FGG (p.Asp63Val y p.Trp360*) (Tabla 1). Fueran encontrados los siguientes tipos de deficiencia: 2 pacientes con afibrinogenemia, 12 con hipofibrinogenemia, 4 con hipo-disfibrinogenemia y 1 con disfibrinogenemia. Dos de los pacientes con variantes en homocigotía en FGA (delección total y p.Arg181*) presentan hemorragias espontáneas, intracraneales en uno de ellos. En los pacientes con hipofibrinogenemia, apenas 3 presentan fenotipo hemorrágico. Dos pacientes presentaron trombosis: (i) uno con variante en FGG (p.Arg301Cys) que es un hotspot mutacional y se sitúa en una región del gen cuyas variantes están asociadas a trombosis; (ii) una paciente con FGA (p.Cys64Tyr) con hemorragia y trombosis (Tabla1). En todo, 11 pacientes con anomalías en el fibrinógeno son asintomáticos.

Conclusión: En este grupo de pacientes, aunque reducido fue observada variantes en los tres genes codificantes del fibrinógeno y la gran variabilidad fenotípica característica de esta enfermedad. Fue posible establecer la correlación genotipo-fenotipo asociadas a los fenotipos pleiotrópicos (hemorragia/trombosis) permitiendo así una mejor orientación de estos pacientes con adecuación terapéutica y de vigilancia.

El NGS se reveló una herramienta valiosa en nuestra práctica clínica proporcionando mayor rapidez de diagnóstico en las anomalías congénitas del fibrinógeno.

Tabla 1.

Variantes del fibrinógeno detectadas en 19 pacientes con el panel Trombosis y Hemostasis (TH) *

Gene	n/ familias	Fibrinógeno (mg/dL/ g/dL-masa)	Exón	Nucleótido	Aminoácido**	Genotipo	Análisis/ Clasificación	Nueva Sínta	Fenotipo	Datos clínicos
FGA	1/1	<30		Delección total		Homocigoto	P	SI†	Afibrinogenemia	Hemorragias espontáneas; hemorragia intracranial (IS-4) - en profundos
	1/1	<30	5	c.941C>T	p.Arg331*	Homocigoto	P	No (no recurrente)	Hemorragias espontáneas (IS-4) - en profundos	
	6/2	(17-65)	2	c.103C>T	p.Arg35Cys	Heterocigoto	P	No (no recurrente)	Hipofibrinogenemia	Hemorragias; Artromialgia (IS-4); Artromiositosis (IS-4)
	2/2	34,70	5	c.154T>A	p.Arg63Asn	Heterocigoto	P	No	Hipofibrinogenemia	Hemorragias; Artromialgia (IS-4); Artromiositosis; Trombosis (IS-2,2,6)
FGB	4/3	(50-37)	3	c.128G>A	p.Cys47Trp	Heterocigoto	P	No (no recurrente)	Hipo-disfibrinogenemia	Hemorragias (IS-5)
	1/1	120	4	c.725G>A	p.Glu240Lys	Heterocigoto	PP	SI	Hipo-disfibrinogenemia	Hemorragias (IS-5)
	1/1	200	3	c.140C>T	p.Trp47Ile	Heterocigoto	P	No	Disfibrinogenemia	Hemorragias (IS-5)
FGG	1/1	27	3	c.103A>T	p.Asp63Val	Heterocigoto	PP	SI	Hipo-disfibrinogenemia	Hemorragias (IS-5)
	1/1	44	0	c.901C>T	p.Arg301Cys	Heterocigoto	P	No	Hipo-disfibrinogenemia	Artromialgia; Trombosis; Mieloma espontáneo (IS-4); Artromiositosis; rifo a 3 años (IS-5)
	1/1	105	0	c.1000G>A	p.Trp360*	Heterocigoto	P	SI	(Hipo-disfibrinogenemia)	

*Fibrinógeno - valores normales: (E)-400mg/dL; (T)-100-400mg/dL; ** Homocigoto:HH; Heterocigoto:HP - Probable patogénica; IS - Inherited core
 *Panel TH (43 genes): Anomalías moleculares de factores de la coagulación: F2, F3, F5, F7, F9, F9, F10, F11, F11A1, F11B, F11C, F11D, F11E, F11F, F11G, F11H, F11I, F11J, F11K, F11L, F11M, F11N, F11O, F11P, F11Q, F11R, F11S, F11T, F11U, F11V, F11W, F11X, F11Y, F11Z, F11AA, F11AB, F11AC, F11AD, F11AE, F11AF, F11AG, F11AH, F11AI, F11AJ, F11AK, F11AL, F11AM, F11AN, F11AO, F11AP, F11AQ, F11AR, F11AS, F11AT, F11AU, F11AV, F11AW, F11AX, F11AY, F11AZ, F11BA, F11BB, F11BC, F11BD, F11BE, F11BF, F11BG, F11BH, F11BI, F11BJ, F11BK, F11BL, F11BM, F11BN, F11BO, F11BP, F11BQ, F11BR, F11BS, F11BT, F11BU, F11BV, F11BW, F11BX, F11BY, F11BZ, F11CA, F11CB, F11CC, F11CD, F11CE, F11CF, F11CG, F11CH, F11CI, F11CJ, F11CK, F11CL, F11CM, F11CN, F11CO, F11CP, F11CQ, F11CR, F11CS, F11CT, F11CU, F11CV, F11CW, F11CX, F11CY, F11CZ, F11DA, F11DB, F11DC, F11DD, F11DE, F11DF, F11DG, F11DH, F11DI, F11DJ, F11DK, F11DL, F11DM, F11DN, F11DO, F11DP, F11DQ, F11DR, F11DS, F11DT, F11DU, F11DV, F11DW, F11DX, F11DY, F11DZ, F11EA, F11EB, F11EC, F11ED, F11EE, F11EF, F11EG, F11EH, F11EI, F11EJ, F11EK, F11EL, F11EM, F11EN, F11EO, F11EP, F11EQ, F11ER, F11ES, F11ET, F11EU, F11EV, F11EW, F11EX, F11EY, F11EZ, F11FA, F11FB, F11FC, F11FD, F11FE, F11FF, F11FG, F11FH, F11FI, F11FJ, F11FK, F11FL, F11FM, F11FN, F11FO, F11FP, F11FQ, F11FR, F11FS, F11FT, F11FU, F11FV, F11FW, F11FX, F11FY, F11FZ, F11GA, F11GB, F11GC, F11GD, F11GE, F11GF, F11GG, F11GH, F11GI, F11GJ, F11GK, F11GL, F11GM, F11GN, F11GO, F11GP, F11GQ, F11GR, F11GS, F11GT, F11GU, F11GV, F11GW, F11GX, F11GY, F11GZ, F11HA, F11HB, F11HC, F11HD, F11HE, F11HF, F11HG, F11HH, F11HI, F11HJ, F11HK, F11HL, F11HM, F11HN, F11HO, F11HP, F11HQ, F11HR, F11HS, F11HT, F11HU, F11HV, F11HW, F11HX, F11HY, F11HZ, F11IA, F11IB, F11IC, F11ID, F11IE, F11IF, F11IG, F11IH, F11II, F11IJ, F11IK, F11IL, F11IM, F11IN, F11IO, F11IP, F11IQ, F11IR, F11IS, F11IT, F11IU, F11IV, F11IW, F11IX, F11IY, F11IZ, F11JA, F11JB, F11JC, F11JD, F11JE, F11JF, F11JG, F11JH, F11JI, F11JJ, F11JK, F11JL, F11JM, F11JN, F11JO, F11JP, F11JQ, F11JR, F11JS, F11JT, F11JU, F11JV, F11JW, F11JX, F11JY, F11JZ, F11KA, F11KB, F11KC, F11KD, F11KE, F11KF, F11KG, F11KH, F11KI, F11KJ, F11KK, F11KL, F11KM, F11KN, F11KO, F11KP, F11KQ, F11KR, F11KS, F11KT, F11KU, F11KV, F11KW, F11KX, F11KY, F11KZ, F11LA, F11LB, F11LC, F11LD, F11LE, F11LF, F11LG, F11LH, F11LI, F11LJ, F11LK, F11LL, F11LM, F11LN, F11LO, F11LP, F11LQ, F11LR, F11LS, F11LT, F11LU, F11LV, F11LW, F11LX, F11LY, F11LZ, F11MA, F11MB, F11MC, F11MD, F11ME, F11MF, F11MG, F11MH, F11MI, F11MJ, F11MK, F11ML, F11MN, F11MO, F11MP, F11MQ, F11MR, F11MS, F11MT, F11MU, F11MV, F11MW, F11MX, F11MY, F11MZ, F11NA, F11NB, F11NC, F11ND, F11NE, F11NF, F11NG, F11NH, F11NI, F11NJ, F11NK, F11NL, F11NM, F11NO, F11NP, F11NQ, F11NR, F11NS, F11NT, F11NU, F11NV, F11NW, F11NX, F11NY, F11NZ, F11OA, F11OB, F11OC, F11OD, F11OE, F11OF, F11OG, F11OH, F11OI, F11OJ, F11OK, F11OL, F11OM, F11ON, F11OO, F11OP, F11OQ, F11OR, F11OS, F11OT, F11OU, F11OV, F11OW, F11OX, F11OY, F11OZ, F11PA, F11PB, F11PC, F11PD, F11PE, F11PF, F11PG, F11PH, F11PI, F11PJ, F11PK, F11PL, F11PM, F11PN, F11PO, F11PP, F11PQ, F11PR, F11PS, F11PT, F11PU, F11PV, F11PW, F11PX, F11PY, F11PZ, F11QA, F11QB, F11QC, F11QD, F11QE, F11QF, F11QG, F11QH, F11QI, F11QJ, F11QK, F11QL, F11QM, F11QN, F11QO, F11QP, F11QQ, F11QR, F11QS, F11QT, F11QU, F11QV, F11QW, F11QX, F11QY, F11QZ, F11RA, F11RB, F11RC, F11RD, F11RE, F11RF, F11RG, F11RH, F11RI, F11RJ, F11RK, F11RL, F11RM, F11RN, F11RO, F11RP, F11RQ, F11RR, F11RS, F11RT, F11RU, F11RV, F11RW, F11RX, F11RY, F11RZ, F11SA, F11SB, F11SC, F11SD, F11SE, F11SF, F11SG, F11SH, F11SI, F11SJ, F11SK, F11SL, F11SM, F11SN, F11SO, F11SP, F11SQ, F11SR, F11SS, F11ST, F11SU, F11SV, F11SW, F11SX, F11SY, F11SZ, F11TA, F11TB, F11TC, F11TD, F11TE, F11TF, F11TG, F11TH, F11TI, F11TJ, F11TK, F11TL, F11TM, F11TN, F11TO, F11TP, F11TQ, F11TR, F11TS, F11TT, F11TU, F11TV, F11TW, F11TX, F11TY, F11TZ, F11UA, F11UB, F11UC, F11UD, F11UE, F11UF, F11UG, F11UH, F11UI, F11UJ, F11UK, F11UL, F11UM, F11UN, F11UO, F11UP, F11UQ, F11UR, F11US, F11UT, F11UU, F11UV, F11UW, F11UX, F11UY, F11UZ, F11VA, F11VB, F11VC, F11VD, F11VE, F11VF, F11VG, F11VH, F11VI, F11VJ, F11VK, F11VL, F11VM, F11VN, F11VO, F11VP, F11VQ, F11VR, F11VS, F11VT, F11VU, F11VV, F11VW, F11VX, F11VY, F11VZ, F11WA, F11WB, F11WC, F11WD, F11WE, F11WF, F11WG, F11WH, F11WI, F11WJ, F11WK, F11WL, F11WM, F11WN, F11WO, F11WP, F11WQ, F11WR, F11WS, F11WT, F11WU, F11WV, F11WW, F11WX, F11WY, F11WZ, F11XA, F11XB, F11XC, F11XD, F11XE, F11XF, F11XG, F11XH, F11XI, F11XJ, F11XK, F11XL, F11XM, F11XN, F11XO, F11XP, F11XQ, F11XR, F11XS, F11XT, F11XU, F11XV, F11XW, F11XX, F11XY, F11XZ, F11YA, F11YB, F11YC, F11YD, F11YE, F11YF, F11YG, F11YH, F11YI, F11YJ, F11YK, F11YL, F11YM, F11YN, F11YO, F11YP, F11YQ, F11YR, F11YS, F11YT, F11YU, F11YV, F11YW, F11YX, F11YY, F11YZ, F11ZA, F11ZB, F11ZC, F11ZD, F11ZE, F11ZF, F11ZG, F11ZH, F11ZI, F11ZJ, F11ZK, F11ZL, F11ZM, F11ZN, F11ZO, F11ZP, F11ZQ, F11ZR, F11ZS, F11ZT, F11ZU, F11ZV, F11ZW, F11ZX, F11ZY, F11ZZ

CO-164

ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, MULTICÉNTRICO, ABIERTO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA TOLERABILIDAD DEL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE EMICIZUMAB EN PERSONAS CON HEMOFILIA A (PCHA) CON INHIBIDORES DEL FVIII (STASEY).

Jiménez Yuste V¹, Klamroth R², Castaman G³, Ozelo M⁴, Aout M⁵, Meier O⁵, Santagostino E⁶

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid; ²Comprehensive Care Haemophilia Treatment Centre, Vivantes Klinikum, Berlin, Germany; ³Careggi University Hospital, Florence, Italy; ⁴University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil; ⁵H. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; ⁶Fondazione IRCCS Ca'Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

Antecedentes: Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico administrado por vía subcutánea, que une FIXa y FX, reemplazando así la función de FVIIIa ausente y restaurando la hemostasia en PCHA.

Objetivos: Proporcionar resultados provisionales de seguridad y eficacia preliminar del estudio STASEY del tratamiento profiláctico de emi-

cizumab en PCHA e inhibidores de FVIII.

Métodos: El objetivo principal es evaluar la seguridad (eventos adversos, incluidos los eventos trombóticos e hipersensibilidad). El objetivo secundario es evaluar la eficacia (número de sangrados a lo largo del tiempo y calidad de vida [CdV]). PCHA ≥12 años con inhibidores de FVIII reciben 3 mg / kg / semana de emicizumab profiláctico durante 4 semanas, seguido de 1,5 mg / kg / semana durante el resto del periodo de tratamiento de 2 años (NCT03191799).

Tabla 1. Resumen de seguridad (población evaluable de seguridad).

Eventos Adversos, n (%)	Emicizumab 1.5 mg/kg/semana N=88
Número total de pacientes con ≥1 EA	66 (75.0%)
Número total de EA	234
Número de pacientes con ≥1 evento	
EA fatal	1 (1.1%)*
EA serio	10 (11.4%)
EA que provoca la retirada del tratamiento	0
EA que provoca la modificación/interrupción tratamiento	3 (3.4%)
AE que provoca la discontinuación del estudio	0
EA de grado ≥3	14 (15.9%)
EA relacionados con el tratamiento de estudio	18 (20.5%) [†]
RSI locales	13 (14.8%)
EA de interés	
Hipersensibilidad sistémica/anafilaxia/reacción anafiláctica	0
ET	0
MAT	0
Casos de daño hepático potencial inducido por el tratamiento	0
Sospecha de transmisión de agente infeccioso por el tratamiento	0
EAs más comunes (≥10% de pacientes)	
Artralgias	12 (13.6%)
Dolor de cabeza	10 (11.4%)
Nasofaringitis	10 (11.4%)

Codificado usando Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 21.1.
 *Herida en la cabeza, no-relacionada con emicizumab.
[†]Incluye un evento adverso de abceso en el lugar del catéter.
 Múltiples casos del mismo EA en un individuo se contaron únicamente una vez a excepción de:
 *Número total de EAs en el que múltiples casos del mismo evento se contaron separados.
 EA, eventos adversos; RSI, reacción en el sitio de la infección; ET, evento trombótico; MAT, microangiopatía trombótica.

Tabla 2. Resumen de eficacia (población intención-a-tratar).

Tasa anualizada de sangrados ^{a,b}	Emicizumab 1.5 mg/kg/semana N=88
Sangrados tratados^c	
TAS media, basado en modelo (95% IC)	0.5 (0.29–1.00)
TAS mediana, calculada (RIC)	0.0 (0.00–0.00)
Pacientes con cero sangrados, n (%)	71 (80.7%)
Todos los sangrados	
TAS media, basado en modelo (95% IC)	1.4 (0.91–2.24)
TAS mediana, calculada (RIC)	0.0 (0.00–1.31)
Pacientes con cero sangrados, n (%)	56 (63.6%)
Sangrados espontáneos tratados	
TAS media, basado en modelo (95% IC)	0.2 (0.08–0.34)
TAS mediana, calculada (RIC)	0.0 (0.00–0.00)
Pacientes con cero sangrados, n (%)	79 (89.8%)
Sangrados articulares tratados^d	
TAS media, basado en modelo (95% IC)	0.3 (0.10–0.84)
TAS mediana, calculada (RIC)	0.0 (0.00–0.00)
Pacientes con cero sangrados, n (%)	81 (92.0%)
Sangrados tratados en articulaciones diana	
TAS media, basado en modelo (95% IC)	0.1 (0.03–0.18)
TAS mediana, calculada (RIC)	0.0 (0.00–0.00)
Pacientes con cero sangrados, n (%)	83 (94.3%)

^aPacientes y cuidadores completaron un cuestionario de sangrado y medicación a través de un dispositivo electrónico portátil. Las definiciones de sangrado se basan en criterios de la sociedad de trombosis y hemostasia internacional (ISTH) (Blanchette, / *Thromb Haemost* 2014;12:1935–39).
^bCalculados usando modelo de regresión binomial negativa.
^cSangrados tratados se definen como una hemorragia seguida directamente por un medicamento para la hemofilia reportado como tratamiento para el sangrado, sin una hemorragia intermedia e independientemente del tiempo entre el tratamiento y la hemorragia precedente. Si se produjeron múltiples hemorragias en el mismo día, se consideró que el tratamiento posterior se aplicaría a cada una de estas hemorragias. Se excluyen las hemorragias por cirugía / procedimientos.
^dSe definen como sangrados articulares aquellos declarados en las articulaciones, en combinación con al menos uno de los siguientes síntomas: aumento de la hinchazón o el calor de la piel sobre la articulación; dolor creciente; disminución del rango de movimiento o dificultad para usar la articulación en comparación con basal.
 TAS, Tasa anualizada de sangrados; IC, intervalo de confianza; RIC, rango intercuartílico.

Resultados: En el momento del análisis (15 de octubre de 2018), 88 pacientes habían completado 24 semanas del estudio o habían suspendido su participación, lo que ocurriera primero. Mediana de edad, 28.0 (rango 12-80) años; duración mediana de la exposición, 39.2 (rango 4.4–57.1) semanas. Emicizumab fue bien tolerado, no se informaron eventos tromboticos (Tabla 1). Dieciocho (20.5%) pacientes informaron un evento adverso relacionado con emicizumab, de los cuales reacciones en el lugar de la inyección fueron las más comunes (13.6%). Las tasas de sangrados tratados, todos, espontáneos, articulares y en articulaciones diana fueron bajas (Tabla 2). Setenta y un pacientes tuvieron cero sangrados tratados (80,7%). De los 17 pacientes que recibieron tratamiento para un sangrado espontáneo o traumático, 16 recibieron rFVIIa y uno recibió FVIII; no se observaron eventos tromboticos con agentes baipas concomitantes o FVIII. Se observaron mejoras clínicamente significativas (Wyrwich, Haemophilia 2015; Pickard, Health Qual Life Outcomes 2007) desde basal en la calidad de vida y el estado de salud en múltiples dominios. De los 80 pacientes que completaron la encuesta EmiPref, 76 (95.0%) prefirieron emicizumab a su terapia anterior.

Conclusiones: No se identificaron nuevas señales de seguridad. Las tasas de sangrado en PCHA e inhibidores de FVIII que recibieron emicizumab en el estudio STASEY estuvieron en línea con las observaciones previamente comunicadas de HAVEN 1 (Oldenburg, NEJM 2017).

Este estudio ha sido financiado por Hoffmann-La Roche

CO-165

ESTUDIO DE LA CONTRIBUCIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS A LA VIDA MEDIA Y ACLARAMIENTO DE FACTOR VIII EN PACIENTES CON HEMOFILIA A GRAVE

García-Martínez I¹, Borràs N¹, Martorell M, Parra R¹, Alvarez-Roman MT², Nuñez R³, Megías-Vericat JE⁴, Ramírez L, Corrales I¹, Vidal F⁵

¹Coagulopatías Congénitas, Banc de Sang i Teixits, Barcelona. Medicina Transfusional, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), Barcelona.; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid.; ³Unidad de Gestión Clínica de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.; ⁴Servicio de Farmacia y Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.; ⁵Coagulopatías Congénitas, Banc de Sang i Teixits, Barcelona. Medicina Transfusional, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), Barcelona. CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Barcelona.

Introducción: La Hemofilia A (HA) es un trastorno hemorrágico hereditario, causado por una deficiencia (<1%) de factor VIII (FVIII) y cuyo tratamiento principal comprende la terapia de reemplazo de dicho factor. Existe una notable variabilidad en la respuesta farmacocinética a la infusión de FVIII, donde los niveles de antígeno del factor von Willebrand (VWF), el grupo sanguíneo (ABO) y la edad, juegan un papel importante. El objetivo de este estudio consiste en analizar la contribución de variantes genéticas comunes a la variabilidad de la farmacocinética del FVIII en estos pacientes.

Métodos: 43 pacientes con HA grave, sin inhibidor, VIH o VHC, con la mutación en el F8 identificada en todos los casos y tratados con FVIII recombinante (Advate®) fueron reclutados de forma retrospectiva en cuatro hospitales españoles. Los parámetros farmacocinéticos individuales se estimaron mediante el algoritmo bayesiano implementado en el dispositivo MyPKFiTâ (Takeda), a partir de 2-3 niveles de FVIII. Se seleccionaron 53 variantes comunes (SNPs) en 15 genes potencialmente implicados en la farmacocinética del FVIII (FVIII, VWF, LRP1, STXBP5, SCARA5, STAB2, STX2, TCN2, CLEC4M, KNG1, TMLHE y ABO), y se analizaron mediante un panel de 30 genes implicados en trastornos hereditarios de la coagulación (Access Array™ System, Fluidigm) y la plataforma MiSeq (Illumina). La contribución de los SNPs a la vida media y aclaramiento del FVIII se analizó mediante modelos de regresión lineal de efectos mixtos, corrigiendo por centro, peso y grupo sanguíneo. Se consideraron significativas aquellas asociaciones que se mantuvieron tras fijar la razón de falsos descubrimientos (FDR) al 5%.

Resultados: La edad media de la muestra de 43 pacientes con HA grave era de 20 años (DE±12,8), y el peso medio de 55kg (DE±23,8). El aclaramiento medio del FVIII fue de 3,8mL/h/Kg, la vida media de 11,3h y el volumen de distribución medio de 53,5mL/Kg. El 46,5% de los sujetos presentaban la inversión del intrón 22 en el F8, el 30% eran portadores de mutaciones *nonsense* y el 27,5% presentaban mutaciones *missense*. De los 53 SNPs iniciales, finalmente se seleccionaron los 39 que presentaban una frecuencia alélica en la muestra >5% (Tabla 1). Se

detectaron asociaciones entre la vida media del FVIII y SNPs en ABO, CLEC4M, SIGLEC5 y STXBP5; y entre el aclaramiento y ABO, TMLHE y VWF. De ellas, resultaron significativas a un nivel de FDR=5% (P<0,035; 302 test) las que implicaban SNPs localizados en los genes ABO, CLEC4M y TMLHE.

Conclusión: Estos resultados aportan evidencias sobre la contribución de los polimorfismos del ABO, CLEC4M, SIGLEC5, STXBP5, TMLHE y VWF en la vida media y el aclaramiento del FVIII infundido en pacientes con HA grave. Ello pone de manifiesto el interés y necesidad de profundizar en el estudio de estos y otros factores genéticos potencialmente implicados en la farmacocinética del FVIII, con el objetivo de mejorar la precisión del pronóstico, adecuar el régimen profiláctico y optimizar el tratamiento de estos pacientes.

Ayudas o fuentes de financiación del trabajo: Proyecto Shire (now a part of Takeda) I.2017.067.

Tabla 1. MAF, HWE y resultados de los análisis de asociación para la vida media y el aclaramiento del FVIII considerando 39 SNPs, y el centro, el peso y -excepto en el caso del ABO- el grupo sanguíneo como covariables, en 43 sujetos con HA severa. En negrita se indican las asociaciones nominales significativas. Alos resultados de la asociación se reportan considerando el alelo alternativo según el recurso GRCh37/hg19, <http://genome.ucsc.edu/> *Indica asociación significativa a un nivel de FDR=5% (P<0,035; 302 test), reportado únicamente cuando se ha alcanzado la significación nominal. Abreviaciones: MAF, frecuencia alélica mínima; HWE, equilibrio Hardy-Weinberg; FDR, razón de falsos descubrimientos.

Gen	rs ID	Alelos	MAF	HWE Valor-P	Vida media FVIII (horas)		Aclaramiento FVIII (mL/horas/Kg)	
					Regresión β*	Valor-P (Valor-P corregido FDR)	Regresión β*	Valor-P (Valor-P corregido FDR)
ABO	rs7853989	G/C	11,6	1	1,71	2,46E-03 (3,77E-03)*	-0,56	0,022 (0,03) *
ABO	rs8176719	T/T	34,9	0,19	1,18	1,22E-03 (1,92E-03)*	-0,62	2,32E-05 (4,7E-05)*
ABO	rs8176743	C/T	10,5	1	1,73	3,41E-03 (4,9E-03) *	-0,54	0,033 (0,043)*
ABO	rs8176746	G/T	10,5	1	1,73	3,41E-03 (4,9E-03) *	-0,54	0,033 (0,043)*
ABO	rs8176747	C/G	10,5	1	1,73	3,41E-03 (4,9E-03) *	-0,54	0,033 (0,043)*
CIB1	rs1044813	G/C	24,4	0,69	0,08	0,820	-0,19	0,166
CIB1	rs2073706	C/T	48,8	0,76	6,49E-05	1,000	-0,08	0,530
CIB1	rs34604050	TAGAG/T	46,5	0,36	0,08	0,786	-0,16	0,175
CIB4	rs1148962	C/T	12,8	0,52	-0,23	0,614	0,13	0,483
CIB4	rs1148963	T/C	14	0,17	-0,28	0,481	0,16	0,317
CIB4	rs1276123	C/T	16,3	0,06	-0,11	0,763	0,05	0,718
CIB4	rs935172	T/C	36	0,11	0,31	0,301	-0,17	0,168
CLEC4M	rs868875	A/G	23,3	1	-0,87	0,011 (0,014) *	0,20	0,155
F8	rs1800291	G/C	11,6	0	-0,11	0,765	0,14	0,366
KNG1	rs503062	A/C	39,5	0,76	-0,25	0,449	0,07	0,577
KNG1	rs699078	A/G	45,3	0,76	-0,29	0,367	0,12	0,343
KNG1	rs710446	T/C	45,3	0,76	-0,29	0,367	0,12	0,343
LRP1	rs10876966	C/T	17,4	0,09	0,22	0,545	-0,03	0,831
LRP1	rs1799986	C/T	22,1	0,39	-0,35	0,313	0,17	0,215
LRP1	rs2306692	C/T	15,1	1	-0,01	0,976	-0,15	0,375
LRP1	rs6581124	G/A	19,8	0,32	0,25	0,487	-0,09	0,537
LRP1	rs7968719	G/C	46,5	0,55	0,20	0,551	-0,05	0,714
SCARA5	rs2726953	G/A	37,2	1	0,36	0,256	-0,16	0,202
SCARA5	rs9644133	C/T	15,1	1	0,08	0,853	-0,10	0,524
SIGLEC5	rs2278833	G/T	32,6	0	-0,29	0,268	0,05	0,609
SIGLEC5	rs3829655	G/C	32,6	1	-0,63	0,050 (0,063)	0,18	0,159
SIGLEC5	rs8107754	C/A	43	0,08	0,27	0,544	-0,21	0,234
STAB2	rs12229292	G/T	34,9	1	0,47	0,131	-0,06	0,632
STAB2	rs4981022	A/G	32,6	0,09	0,15	0,592	-0,10	0,405
STX2	rs7978987	G/A	24,4	1	0,33	0,351	-0,17	0,222
STXBP5	rs9390459	G/A	46,5	1	0,69	0,042 (0,054)	-0,22	0,118
TCN2	rs10133762	G/T	37,2	0,75	-0,13	0,716	0,12	0,399
TMLHE	rs12557310	C/T	30,2	0,57	0,32	0,154	-0,19	0,035 (0,034) *
VWF	rs1063856	T/C	30,2	0,72	-0,07	0,851	-0,05	0,715
VWF	rs1063857	A/G	30,2	0,72	-0,07	0,851	-0,05	0,715
VWF	rs1800380	C/T	23,3	0,41	-0,13	0,752	0,03	0,835
VWF	rs1800383	C/G	9,3	1	-0,63	0,235	0,43	0,039 (0,05)
VWF	rs216321	C/T	12,8	0,52	0,07	0,882	0,00	0,979
VWF	rs7962217	C/T	7	1	-0,37	0,553	-0,09	0,717

CO-166

COMPLICACIONES TROMBÓTICAS ASOCIADAS A CATÉTERES VENOSOS CENTRALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

Lázaro del Campo P¹, Rivas Pollmar MI¹, Ramírez López A¹, Gutiérrez Alvarino M¹, Martin Salces M¹, Álvarez Román MT¹, Jiménez Yuste V¹
¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: El uso de catéteres venosos centrales (CVC) facilita la administración de concentrados de factor en los pacientes pediátricos con coagulopatías congénitas, que presentan malos accesos venosos y precisan profilaxis de forma regular. En general, las complicaciones trombóticas son raras en esta población, sin embargo aumentan de manera exponencial con el uso de dichos dispositivos. Existen publicaciones recientes que relacionan el uso de CVC con un mayor gasto sanitario y complicaciones en los pacientes con hemofilia. El objetivo primario de este estudio es determinar la incidencia de trombosis sintomáticas asociadas a CVC en pacientes pediátricos con coagulopatías congénitas en nuestro centro. Como objetivo secundario estimar la incidencia de otras complicaciones asociadas a los mismos como infecciones, roturas, etc.

Métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo, analizando las complicaciones asociadas al uso de CVC en los pacientes con coagulopatías congénitas menores de 15 años registrados en el Hospital Universitario La Paz. Se han considerado trombosis clínicas aquellas que provocan sintomatología o que precisan retirada o recambio del catéter. De las infecciones del CVC se ha distinguido entre infección local, bacteriemia y las complicaciones asociadas a esta última.

Tabla 1.

Características clínicas de la cohorte de pacientes pediátricos con coagulopatías congénitas menores de 15 años registrados en el Hospital Universitario La Paz

Características clínicas	Total (N=121)	Trombosis (N=6) (5%)
Edad (media)	9	4
Género		
Hombre	114 (94,2%)	6 (100%)
Mujer	7 (5,8%)	0
Patología		
Hemofilia A	83 (68,6%)	4 (66,7%)
HAG	58 (47,9%)	4 (66,7%)
HAM	7 (5,8%)	0
HAL	20 (16,5%)	0
Hemofilia B	12 (10,1%)	1 (16,7%)
HBG	4 (3,3%)	1 (16,7%)
HBM	0	0
HBL	8 ()	0
Enf de Von Willebrand	15 (12,4%)	0
Déficit de FVII	8 (6,6%)	0
Déficit de FX	1 (0,8%)	1 (16,7%)
Infecciones	10 (8,3%)	2 (33,3%)
Bacteriemias	7 (5,8%)	2 (33,3%)
Osteomielitis	1 (0,8%)	0
Infección local	3 (2,5%)	0
CVC	41 (34%)	6 (100%)
PAC	41 (34%)	3 (50%)
Infección	10 (8,3%)	2 (2,8%)
Tipo de tratamiento		
Profilaxis	59 (48,8%)	4 (57,1%)
A demanda	62 (51,2%)	0

CVC; Catéter venoso central. PAC; Port-a cath.

Resultados: Las características clínicas de la cohorte analizada se exponen en la Tabla 1. Consta de 121 pacientes diagnosticados de Hemofilia A, Hemofilia B, Enfermedad de Von Willebrand, déficit de factor VII y déficit de factor X. De estos son o han sido portadores de CVC 41 (34%), siendo en su mayoría pacientes con HAG (85%). Además un

50% de los eventos registrados ocurrieron durante el tratamiento intensivo de un evento hemorrágico, en concreto de una hemorragia intracraneal. La mayoría de las trombosis se trataron de manera conservadora con retirada del CVC, requiriendo el uso de HBPM únicamente 2 de los 6 pacientes, que fueron monitorizados mediante niveles de antiXa. La complicación más frecuente de los CVC sin embargo fue la infección que sucedió en 1 de cada 4 portadores, siendo la bacteriemia la forma de presentación en el 70% de los casos y la osteomielitis por *S.aureus* en un único caso. No registramos ninguna rotura de CVC.

Conclusiones

Tal como se expone en la literatura, en nuestro centro queda patente la baja frecuencia de los eventos trombóticos en pacientes pediátricos con coagulopatías congénitas, siendo prácticamente exclusivas en asociación con CVC. La incidencia de trombosis ha sido ligeramente superior en nuestra cohorte que en otras series publicadas, probablemente por tratarse de un centro de referencia donde se derivan casos más complejos, pacientes con mayor incidencia de inhibidores y con necesidad de tratamiento intensivo con agente bypass. Se constata que la infección es la complicación más frecuente de estos dispositivos. Así podemos concluir que, a pesar de su utilidad, los CVC no están exentos de riesgos y ocasionan gran morbilidad, ingresos y aumento del consumo de recursos sanitarios en los pacientes portadores de los mismos.

Tabla 2.

Características de los pacientes de la cohorte que sufrieron trombosis asociada al catéter.

Características clínicas	Profilaxis	Catéter venoso central	Localización de la trombosis	Clinica	Trombosis asociada a hemorrágico	Tratamiento sustitutivo	Presencia de inhibidor ²	Niveles de factor ³	Tratamiento de la trombosis	Numero de unidades de factor acumuladas ⁴
Varón de 18 m con HAG.	Enxact® 50 UI/kg cada 48h	PAC	Yugular interna y tronco torácico intracavitario derechos	Ostrucción de CVC ¹ . Cefalea	No	rFVII en profilaxis	NO	4%	Retirada CVC	238.000
Varón de 2 m con déficit grave de FX.	Ninguna	VVF PAC*	Femoro-iliaca derecha	Edema MID	Hemorragia intracranial tras parto	CCP	NO	0%	Retirada HBPM (ANIXA)	79.000 ⁵
Varón de 1 año con HAG.	IT ⁶ Koaguly® 500 UI/ semana	VVF PAC*	Femoro-iliaca izquierda	Edema MI	Hemolisis intracranial tras caída	rFVII altas dosis	SI	23%-151% ⁷	Retirada HBPM (ANIXA)	181.000
Varón de 9 años con HAG.	Enxact 50 UI/kg cada 48h	PAC	Yugular interna derecha	Ostrucción de CVC ¹ . Infección de CVC.	No	rFVII en profilaxis	NO	0%	Retirada PAC	200.000
Varón de 1 m con HBG.	Ninguna	VVV	Yugular interna derecha	Ostrucción de VVF.	Hemorragia intracranial tras parto. Hematoma MSD	rFX altas dosis (150UI/kg cada 8 h)	NO	45%-77% ⁸	Retirada VVF	87.500
Varón de 13 a con HAG	Atblyta® 25 UI/kg cada 48h	PAC	Unión yugulo-subclavia derecha.	Ostrucción de CVC y tumefacción	No	rFVII en profilaxis	NO	0%-70% ⁹	Retirada PAC	67.500

CVC, catéter venoso central; PAC, Port-a cath; VVF, vía venosa central femoral; VVV, vía venosa central yugular; CCP, Complejo de concentrado protrombínico. 1. Tratamiento de base en el momento de la trombosis. 2. En el momento de la revisión, no de la trombosis. 3. En el momento de la revisión, no de la trombosis. 4. Que no se resuelve tras la aplicación de urquinoma y precisa recambio. 5. Unidades de FX en nuestro centro. Se desconoce el número de unidades de CCP administrado en otro centro previo al traslado. 6. La trombosis se desarrolló secundariamente a la vía venosa femoral, no obstante precisan colocación de PAC posteriormente durante el seguimiento. 7. Inmunotolerancia con 8. Niveles valle y concentración máxima a los 30 minutos.

CO-167

VALIDACIÓN CLÍNICA DEL MODELO POBLACIONAL ESPECÍFICO DEL FACTOR VIII/FVII PLASMÁTICO EMPLEANDO WAPPS-HEMO

Megías Vericat JE¹, Bonanad S¹, Haya S¹, Cid AR¹, Marqués MR¹, Monte-Boquet E¹, Pérez-Alenda S², Bosch P¹, García Márquez M¹, Querol F¹, Poveda AJL¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Introducción: La farmacocinética (PK) individual en pacientes con hemofilia A (HA) se ha convertido en una herramienta fundamental para personalizar la profilaxis empleando modelos PK poblacionales (PopPK). Recientemente hemos participado en el desarrollo PopPK específico del factor VIII/FVII plasmático (pdFVIII/FVII) empleando WAPPS-Hemo (Chelle P et al. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2019). El objetivo de este estudio es realizar la validación clínica de dicho modelo.

Métodos: Estudio prospectivo cruzado en pacientes con HA grave/moderada en profilaxis con pdFVIII/FVII (Fanhdi®) comparando dos periodos de 1 año utilizando un PopPK FVIII genérico (01/05/2017-30/04/2018) o un modelo PopPK específico (01/05/2018-30/04/2019). Se tomaron muestras en la predosis, 2-6, 20-26 y/o 44-52 h. Los parámetros PK analizados con WAPPS-Hemo fueron: semivida plasmática (t1/2); nivel valle a las 24, 48 y/o 72 h (NV24/NV48/NV72) y tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 1% (T1%), 2% (T2%) y 5% (T5%). Las variables clínicas incluidas fueron: edad, dosis/kg/semana, tasa anual de sangrados articulares (AJBR), causa sangrado (espontáneo/trau-

mático). Además se analizaron las variables que se relacionan con la aparición de sangrados articulares en el periodo que se usó el modelo PopPK específico. Se emplearon las pruebas de Wilcoxon y Kruskal Wallis (SPSS®) para comparar los parámetros PK y las variables clínicas.

Tabla 1.

Comparación cruzada de los parámetros farmacocinéticos y de las variables clínicas entre dos periodos de PK guiada empleando modelos poblacionales genéricos de pdFVIII/FVW (Fahdi®/Alphanate®).

Parámetros PK y variables clínicas	PopPK FVIII genérico		PopPK pdFVIII/FVW específico		P-valor
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
t _{1/2} (h)	15,0	10,4-18,9	14,6	10,5-17,3	0,031
TL24 (IU/dL)	14,5	10,2-18,4	15,3	11,8-22,1	0,011
TL48 (IU/dL)	5,0	2,8-8,3	5,2	3,0-8,3	0,347
TL72 (IU/dL)	2,2	1,2-3,8	2,0	1,1-3,2	0,110
T5% (h)	48,0	34-63,6	49	39,8-60,4	0,459
T2%* (h)	73,8	54,6-90,6	69,4	53,4-79,4	0,117
T1%* (h)	122,4	88,3-152,5	91,5	73,8-115,3	<0,001
N° puntos empleados PK	3	2-3,3	4	3-5	0,002
Dosis (UI/kg/semana)	62,7	47,5-94,0	76,7	55,6-99,4	0,057
AJBR	0,0	0,0-1,0	0,0	0,0-1,0	0,328
N° sangrados articulares espontáneos	0,0	0,0-1,0	0,0	0,0-0,0	0,326
N° sangrados articulares traumáticos	1,0	1,0-1,0	0,0	0,0-1,0	0,100

AJBR, tasa anual de sangrados articulares; FVIII, factor VIII; pdFVIII/FVW, factor VIII/FVW plasmático; PK, farmacocinética; PopPK, modelos PK poblacionales; RIC, rango intercuartílico; t_{1/2}, semivida plasmática; T5%, tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 5%; T2%, tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 2%; T1%, tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 1%; TL24, nivel de valle de pdFVIII/FVW a las 24h, TL48, nivel de valle de pdFVIII/FVW a las 48h, TL72, nivel de valle de pdFVIII/FVW a las 72h, UI, unidades internacionales.

Los resultados estadísticamente significativos están resaltados en negrita.

*En 2 pacientes con hemofilia A moderada, el T2% y el T1% no se estimaron porque tienen niveles basales de FVIII más altos o cercanos al 2 o 1%.

Tabla 2.

Análisis de las causas de sangrado articular en el periodo de empleo del modelo poblacional específico de pdFVIII/FVW.

Variables clínicas y parámetros PK y	Cero sangrados articulares		Sangrados articulares ≥ 1		P-valor
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad (años)	40,5	20-52,5	8	4-32	0,016
Peso (kg)	62,5	58,5-69	32	23-72	0,134
Dosis (UI/kg/semana)	76,7	58,3-97,7	74,8	46,7-125	0,947
t _{1/2} (h)	15,4	12,8-19,4	10,6	9,0-14,8	0,008
TL24 (IU/dL)	16,3	13,8-24,3	11,6	9,1-20,2	0,061
TL48 (IU/dL)	6,0	4,0-9,9	3,3	2,2-5,3	0,011
TL72 (IU/dL)	2,3	1,5-5,5	1,5	0,7-1,9	0,014
T5% (h)	52,1	43,6-74,8	40,0	33,8-49,5	0,016
T2%* (h)	71,5	57,3-86,0	61,0	49,3-70,0	0,061
T1%* (h)	93,1	90,0-144,0	84,7	63,0-101,5	0,084

pdFVIII/FVW, factor VIII/FVW plasmático; PK, farmacocinética; RIC, rango intercuartílico; t_{1/2}, semivida plasmática; T5%, tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 5%; T2%, tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 2%; T1%, tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 1%; TL24, nivel de valle de pdFVIII/FVW a las 24h, TL48, nivel de valle de pdFVIII/FVW a las 48h, TL72, nivel de valle de pdFVIII/FVW a las 72h, UI, unidades internacionales.

Los resultados estadísticamente significativos están resaltados en negrita.

*En 2 pacientes con hemofilia A moderada, el T2% y el T1% no se estimaron porque tienen niveles basales de FVIII más altos o cercanos al 2 o 1%.

Resultados: Se ha analizado un total de 30 pacientes de los que disponíamos de evaluaciones PK en ambos periodos, 28 con HA grave y 2 con HA moderada. La edad media fue 31,2 años (rango=12,4-50,8). En 11 pacientes se ajustó la profilaxis de acuerdo a la PK y a los cambios en el peso de los pacientes (10 pacientes aumentaron la dosis o frecuencia y 1 paciente redujo la dosis), mostrando una tendencia a una mayor dosis/kg/semana en el segundo periodo (Tabla 1). Al comparar cada paciente de forma cruzada entre ambos periodos se observaron diferencias significativas en t_{1/2}, TL24 y T1% (Tabla 1), probablemente asociadas a que en el segundo periodo aumenta el número de muestras empleadas para el estudio de PK (significativamente mayor, Tabla 1) y al empleo de un PopPK específico de pdFVIII/FVW (Fahdi®/Alphanate®). No se obtuvieron diferencias en AJBR, ni en las tasas de sangrados articulares espontáneos y provocadas entre ambos periodos. Analizando qué pacientes experimentaban sangrados articulares, se asociaron signifi-

cativamente con menores edades, y menores valores en t_{1/2}, TL48, TL72 y T5% utilizando el PopPK específico de pdFVIII/FVW (Tabla 2), poniendo en evidencia que estos pacientes son los más pueden beneficiarse de la profilaxis PK guiada.

Conclusión: La profilaxis PK guiada permite individualizar el tratamiento y mejorar el control de los sangrados, siendo especialmente importante en pacientes jóvenes y con menor t_{1/2}. Los resultados preliminares presentados forman parte de nuestro proyecto del PopPK específico de pdFVIII/FVW (Fahdi®/Alphanate®), los cuales sugieren una mayor precisión en las estimaciones PK. La obtención de nuevos modelos PopPK a través de modelos colaborativos como WAPPS-Hemo abre la puerta a estos desarrollos dentro de la práctica clínica. AGRADecIMIENTOS: Estudio está financiado por Grifols a través de una beca otorgada para dicho proyecto. Agradecemos al equipo de WAPPS-Hemo toda la información PK suministrada.

CO-168

SEGURIDAD Y EFICACIA A LARGO PLAZO DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN DEL FACTOR IX RECOMBINANTE (RIX-FP) EN PACIENTES CON HEMOFILIA B: RESULTADOS INTERMEDIOS DE UN ESTUDIO DE EXTENSIÓN DE FASE 3B EN CURSO

Santagostino E¹, Serrano-Torres P², Rodrigues JR³, Aznar-Salatti J², Pabinger I⁴, Brainsky A⁵, Li Y⁵, Seifert W⁶

¹Foundation IRCCS Ca'Granda, Maggiore Hospital Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Milan, Italy; ²CSL Behring, Barcelona, España; ³CSL Behring, Lisboa, Portugal; ⁴Department of Haematology and Haemostaseology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁵CSL Behring, King of Prussia, United States; ⁶CSL Behring, Marburg, Germany

Introducción: La rIX-FP es un factor de coagulación IX (FIX) humano recombinante fusionado genéticamente con albúmina humana recombinante mediante un conector escindible. En el programa de ensayos clínicos PROLONG-9FP, la rIX-FP mostró un mejor perfil farmacocinético comparado con el de los productos de FIX estándares, lo que permite unos intervalos de administración prolongados en los pacientes con hemofilia B. En un estudio de extensión de fase 3b se está evaluando la seguridad y la eficacia a largo plazo de la rIX-FP; se dispone de resultados intermedios al cabo de aproximadamente 3 años de tratamiento.

Métodos: Los pacientes recibieron profilaxis con rIX-FP con una pauta de dosificación de 7 días (25-50 UI/kg), 10 ó 14 días (50-75 UI/kg); el intervalo de administración se pudo cambiar durante cualquier seguimiento de 6 meses. Los pacientes = 18 años pudieron cambiar a una pauta de 21 días con una dosis de 100 UI/kg si estaban bien controlados con una pauta de 14 días. El resultado principal fue el número de pacientes que desarrolló inhibidores del FIX. Los resultados secundarios incluyeron la tasa de hemorragias espontáneas anualizada (AsBR) y los acontecimientos adversos.

Resultados: En la fecha de corte de los datos (marzo de 2017), se habían incluido 59 pacientes adultos/adolescentes (= 12 años) tratados previamente y 24 pacientes pediátricos (< 12 años) en el estudio (tiempo medio en el estudio: 29,8 meses). En total, el 79% de los pacientes = 12 años pasaron de un intervalo de 7 días a un intervalo de 10 (n = 12), 14 (n = 26) o 21 días (n = 11). Dos pacientes que iniciaron la pauta de 21 días regresaron a un intervalo de 14 días para reducir la frecuencia de las hemorragias. En la fecha de corte de los datos, el 25% de los pacientes pediátricos presentaban un intervalo de administración más largo de 10 días (n = 1) o 14 días (n = 5). Cuatro pacientes pediátricos que iniciaron intervalos de administración de 10 ó 14 días regresaron a intervalos más cortos para mantener bajas las tasas de hemorragias. En los pacientes adultos, la mediana (Q1, Q3) de la AsBR para las pautas de 7, 10, 14 y 21 días fue de 0,33 (0,00, 2,39), 0 (0,00, 0,68), 0,26 (0,00, 1,54) y 0 (0,00, 0,45), respectivamente. En los pacientes pediátricos, la mediana de la AsBR para las pautas de 7, 10 y 14 días fue de 0 (0,00, 0,59), 0 (0,00, 3,06) y 0,75 (0,00, 2,86), respectivamente. Setenta y siete (92,8%) pacientes contaban con al menos 100 días de exposición (DE) a la rIX-FP (mediana de DE: 165). Ningún paciente había desarrollado inhibidores o anticuerpos frente a la rIX-FP.

Conclusión: Estos resultados demuestran la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo de la profilaxis con rIX-FP. En algunos pacientes, la rIX-FP permite intervalos de tratamiento más largos de 21 días en los adultos y de 10 y 14 días en los niños. Declaración de intereses: E. Santagostino, consultora de CSL Behring, Bayer, Shire, Pfizer, NovoNordisk, Roche,

Sobi, Biogen Idec, Kedrion, Octapharma y Grifols; I. Pabinger, subvenciones/ayudas a la investigación de CSL Behring, consultora de CSL Behring; A. Brainsky, empleado de CSL Behring; Y. Li, empleado de CSL Behring; W. Seifert, empleado de CSL Behring.

CO-169

COMPARACIÓN DE LAS ESTIMACIONES FARMACOCINÉTICAS EMPLEANDO MODELOS POBLACIONALES GENÉRICOS Y ESPECÍFICOS DEL FACTOR VIII/FVW PLASMÁTICO

Megías Vericat JE¹, Bonanad S¹, Haya S¹, Cid AR¹, Marqués MR¹, Monte-Boquet E¹, Pérez-Alenda S², Bosch P¹, García Márquez M¹, Querol F¹, Poveda AJL¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Introducción: La farmacocinética (PK) individual en pacientes con hemofilia A (HA) se ha convertido en una herramienta fundamental para personalizar la profilaxis empleando modelos PK poblacionales (PopPK). Desde mayo de 2018 está disponible en WAPPS-Hemo un PopPK específico del factor VIII/FVW plasmático (pdFVIII/FVW) en cuyo desarrollo hemos participado (Chelle P et al. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2019). El objetivo de este estudio es analizar las estimaciones obtenidas con el modelo PopPK específico de pdFVIII/FVW frente al modelo PopPK factor VIII (FVIII) genérico empleado previamente.

Tabla 1.

Comparación entre los parámetros farmacocinéticos y las variables clínicas empleando un modelo poblacional genérico de FVIII o un modelo poblacional específico de pdFVIII/FVW (Fahdi®/Alphanate®).

Parámetros PK y variables clínicas	PopPK FVIII genérico		PopPK pdFVIII/FVW específico		P-valor
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad	31,5	12-52	22	8-47	0,391
Dosis (UI/kg/semana)	26,1	21,6-34,5	32,9	21,3-40	0,321
t _{1/2} (h)	16,6	13,5-19,8	13,4	10,9-15,6	0,006
CI (mL/(kg·h))	2,4	1,9-3,8	2,6	2-3,6	0,739
V _{ss} (mL/kg)	54,1	46,6-61,1	46,5	41,2-55,8	0,041
AUC (IU·h/L)	10315,9	7951,7-14238,9	11257,2	8642,7-15198,7	0,521
T5% (h)	51,6	40,9-65,5	49	40,4-56,4	0,410
T2%* (h)	81,5	63,9-100,1	69,3	56-76,3	0,012
T1%* (h)	126,5	104,7-163,7	89	68,9-96,2	<0,001
Diferencial t _{1/2} (h)	6,2	3,9-9,4	4,7	3,4-6,0	0,115
Diferencial T5% (h)	15,2	10,1-29,4	11,7	9,1-13,8	0,052
Diferencial T2%* (h)	25	17,6-37,9	16,8	12,8-21,8	0,010
Diferencial T1%* (h)	38,6	26,1-65,7	22,5	16,3-29,5	<0,001

Aclareamiento plasmático (CI); AUC, área bajo la curva; FVIII, factor VIII; pdFVIII/FVW, factor VIII/FVW plasmático; PK, farmacocinética; PopPK, modelos PK poblacionales; RIC, rango intercuartílico; t_{1/2}, semivida plasmática; T5%, tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 5%, T2%, tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 2%, T1%, tiempo para alcanzar niveles de rFVIII del 1%; UI, unidades internacionales; V_{ss}, volumen de distribución.

Los resultados estadísticamente significativos están resaltados en negrita.

Métodos: Estudio prospectivo en pacientes con HA grave/moderada en profilaxis con pdFVIII/FVW (Fahdi®) comparando dos periodos de 1 año utilizando un PopPK FVIII genérico (01/05/2017-30/04/2018) o PopPK específico (01/05/2018-30/04/2019). Se tomaron muestras en la predoxis, 2-6, 20-26 y/o 44-52 h. Los parámetros PK analizados con WAPPS-Hemo fueron: semivida plasmática (t_{1/2}); aclaramiento plasmático (CI), volumen de distribución (V_{ss}); área bajo la curva (AUC); y tiempo para alcanzar niveles de pdFVIII/FVW del 1% (T1%), 2% (T2%) y 5% (T5%). Se han comparado las medianas de los parámetros PK antes y después de la implementación del PopPK específico. En cada estimación se ha calculado la diferencia entre los máximos y mínimos del IC95% de los valores de t_{1/2}, T1%, T2% y T5% proporcionados por WAPPS-Hemo, y se han comparado ambos periodos. Se empleó la pruebas Kruskal Wallis y los gráficos Box-plot (SPSS®) para comparar los parámetros PK y las variables clínicas entre ambos periodos.

Resultados: En cada uno de los periodos de estudio se han incluido todas las estimaciones realizadas con WAPPS-Hemo en pacientes en profilaxis con Fahdi®. En el periodo previo en el que se usó el modelo PopPK genérico de FVIII se incluyeron 64 infusiones que correspondían a 34 pacientes, mientras que en el segundo periodo, cuando se usó el

modelo PopPK específico de Fahdi®/Alphanate® se analizaron 29 infusiones que correspondían a 24 pacientes. No se detectaron diferencias significativas ni en la edad ni en la dosis/kg/semana (Tabla 1), ambas medidas en el momento del estudio PK. Al comparar los valores globales de los parámetros PK antes y después de disponer de un PopPK específico de pdFVIII/FVW obtuvimos diferencias significativas en la t_{1/2}, V_{ss}, T1% y T2%, detectando además una menor dispersión en los valores estimados en los gráficos Box-plot (Figura 1). Resultados similares se reprodujeron al estudiar los diferenciales entre los máximos y mínimos del IC95% que incluye el informe de WAPPS-Hemo, obteniendo reducciones en todos los diferenciales, aunque sólo significativas para T1%, T2% y T5% (Tabla 1 y Figura 2).

Conclusión: El uso de modelos PopPK específicos ha demostrado aumentar la precisión de las estimaciones PK obtenidas. Una mayor precisión de las estimaciones mejora también los cálculos de dosis e intervalos realizados con la calculadora de WAPPS-Hemo. Los proyectos colaborativos como WAPPS-Hemo permiten el desarrollo de modelos PopPK específicos de concentrados de FVIII de los que no se tenía información previa.

Agradecimientos: Estudio está financiado por Grifols a través de una beca otorgada para dicho proyecto. Agradecemos al equipo de WAPPS-Hemo toda la información PK suministrada.

Gráficos Box-plot comparando los parámetros farmacocinéticos empleando el modelo poblacional genérico de FVIII (PRE POPPK) o el modelo poblacional específico de pdFVIII/FVW (Fahdi®/Alphanate®) (POST POPPK): 1a) semivida plasmática; 1b) volumen de distribución; 1c) tiempo para alcanzar niveles de pdFVIII/FVW del 1%; 1d) tiempo para alcanzar niveles de pdFVIII/FVW del 2%.

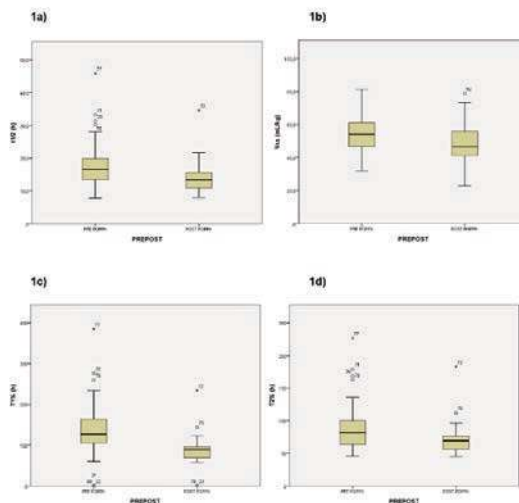


Figura 1.

Gráficos Box-plot comparando los diferenciales entre los máximos y mínimos del IC95% de los valores de t_{1/2} (2a), T1% (2b), T2% (2c) y T5% (2d) empleando un modelo poblacional genérico de FVIII (PRE POPPK) o el modelo poblacional específico de pdFVIII/FVW (Fahdi®/Alphanate®) (POST POPPK).

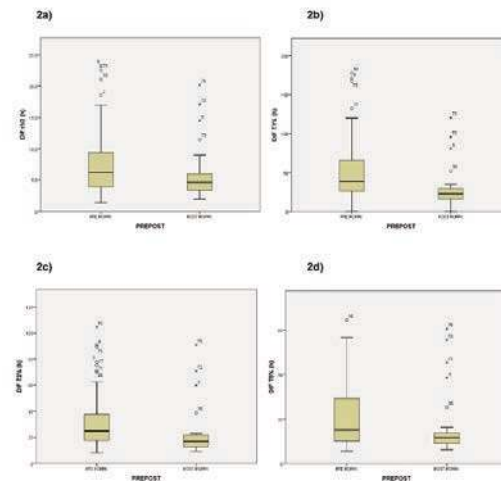


Figura 2.

CO-170

ANÁLISIS DEL SWITCH GUIADO POR FARMACOCINÉTICA DE FACTORES VIII DE SEMI-VIDA ESTÁNDAR A FACTORES DE SEMIVIDA EXTENDIDA

Megías Vericat JE¹, Bonanad Boix Santiago, Martínez García F², Berruero Moreno R³, Mingot Castellano ME⁴, Rodríguez López M⁵, Canaro Hirnyk M⁶, Mateo Arranz J⁷, Larrodé Leciñena I⁸, Haya Guaita S, Santamaría A², Mesegué Medea M³, Albo-López C⁵, Palomero-Masanet A⁹, Vilalta Seto N⁷, Calvo Villas JM¹⁰, Cid Haro AR, Gironella Mesa M², Poveda AJL¹¹

¹Servicio de Farmacia y Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario i Politècnic La Fe, Valencia; ²Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Vall D Hebrón, Barcelona.; ³Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona.; ⁴Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga; ⁵Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo; ⁶Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitari Son Espases, Mallorca; ⁷Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁸Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ⁹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, Mallorca; ¹⁰Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.; ¹¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Introducción y objetivos: Los factores VIII (FVIII) de semivida extendida (EHL) han mostrado en los ensayos clínicos mejoras de al menos 1,3 veces la semivida plasmática ($t_{1/2}$) y 1,25 veces el área bajo la curva (AUC) respecto a los FVIII estándar (SHL). Herramientas basadas en modelos farmacocinéticos (PK) poblacionales permiten estimar los parámetros PK individuales y ajustar la profilaxis. El objetivo de este estudio es analizar el switch PK-guiado de SHL a EHL en pacientes con hemofilia A (HA).

Métodos: Estudio multicéntrico comparativo, cruzado, prospectivo que analiza las diferencias PK tras el cambio de factores SHL a EHL (Elocta® y Adynovi®) en pacientes con HA grave/moderada en profilaxis. Se ha empleado el PopPK WAPPS-Hemo® con 2-3 muestras para realizar un perfil PK individualizado de los valores de FVIII. Los parámetros PK analizados son: $t_{1/2}$, AUC, nivel pico (NP), nivel valle a las 24, 48 y/o 72 h (NV24/NV48/NV72) y tiempo para alcanzar niveles de FVIII del 5%, 2% y 1% (T5%/T2%/T1%). También analizamos los ratios de $t_{1/2}$ y AUC, el n° dosis semanales y la dosis/kg/semana. Para comparar los parámetros PK entre ambos periodos empleamos los test de Wilcoxon y Kruskal-Wallis (SPSS®). Los resultados se expresaron con la mediana y el rango o rango intercuartílico (RIC).

Resultados: Se han analizado 64 pacientes procedentes de 8 hospitales españoles (48 switch a Elocta® y 16 a Adynovi®), 62 con HA grave y 2 con HA moderada, con una mediana de edad de 32 años (rango=5-64) y sin diferencias en el peso entre ambos periodo [71,0 (rango=12-116) vs 72,0 (16,9-116) kg; p=0,156]. La dosis/kg/semana se redujo tras el switch a EHL [74,5 (RIC:59,2-108,1) vs 69,2 (RIC:46,2-96,7) UI/kg/semana; p<0,0001], así como una marcada reducción en el n° dosis semanales [3,0 (RIC:2,0-3,5) vs 2,0 (RIC:1,8-2,3); p<0,0001]. Se obtuvieron mejoras significativas en todos los parámetros PK tras el cambio de SHL a EHL (mediana y RIQ): $t_{1/2}$ [12,5 (9,5-16,0) vs 17,8 (13,0-22,8) h; p<0,0001]; AUC [9.358 (6.838-13.372) vs 15.599 (12.429-21.429); p<0,0001]; NP [74,0 (57,8-81,0) vs 80,0 (65,0-109,5); p=0,001]; NV24 [13,0 (8,8-20,8) vs 23,7 (20,0-34,3); p<0,0001]; NV48 [3,9 (2,0-7,5) vs 9,6 (5,9-16,8); p<0,0001]; NV72 [1,5 (1,0-3,2) vs 4,0 (2,0-8,2); p=0,003]; T5% [44,5 (32,7-60,1) vs 65,8 (51,5-90,0); p<0,0001]; T2% [64,4 (48,4-86,4) vs 94,8 (72,3-125,0); p<0,0001]; T1% [86,5 (69,6-111,9) vs 124,0 (93,5-161,8); p<0,0001]. Se obtuvieron medianas de 1,3 en el ratio $t_{1/2}$ (RIC:1,2-1,6) y de 1,7 en el ratio de AUC (RIC=1,3-2,2). Tras el switch se redujeron la frecuencia de dosis (mediana 30%, rango=0-53,3%) y la dosis/kg/semana (mediana 16,7%, rango=0-50%), con la excepción de 12 pacientes que aumentaron la dosis/kg/semana una mediana del 25%. No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros PK al comparar entre los pacientes con Elocta® y Adynovi®.

Conclusiones: Los EHL de FVIII han demostrado en la práctica clínica mejorar significativamente la PK, permitiendo reducir una infusión semanal y la dosis/kg/semana. También hemos verificado que las mejoras en los ratios de $t_{1/2}$ y AUC que definen a los EHL se cumplen también fuera del ámbito del ensayo clínico. Cuando se complete un año de seguimiento con EHL en todos los pacientes se compararán las tasas de sangrado frente a los SHL. El switch PK-guiado permite individualizar la profilaxis con una potencial reducción del coste del tratamiento.

CO-171

RESULTADOS CLÍNICOS DE LA PROFILAXIS CONTINUADA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A SEVERA TRAS EL CAMBIO A UN FACTOR VIII DE VIDA MEDIA EXTENDIDA

Mingot Castellano ME¹, Nuñez R², Martín S¹, Entrena Ureña L³, Fernandez C⁴, Palomo Bravo A⁵, Domínguez JF⁶, GACC Grupo Andaluz de Coagulopatías Congénitas⁷

¹Hospital Regional Universitario de Málaga; ²Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ³Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ⁴Hospital Reina Sofía, Córdoba; ⁵Hospital Materno Infantil, Málaga; ⁶Hospital Juan Ramon Jimenez, Huelva; ⁷AAHH, Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia

Introducción: La profilaxis continuada con factor VIII (FVIII) es el tratamiento de elección en pacientes con hemofilia A (HA) severa. Sus resultados clínicos en forma de reducción del número de sangrados y prevención de la artropatía hemofílica dependen de la individualización adecuada del tratamiento en cada paciente y de la consecución de la mejor adherencia. Los productos de vida media extendida pueden reducir el número de infusiones intravenosas de FVIII y/o mejorar la cobertura hemostática dada su farmacocinética modificada.

Objetivos:

- Describir el perfil clínico y de consumo de recursos de la profilaxis continuada en sujetos con HA severa tratados con un FVIII de vida media extendida.
- Comparar dichos resultados clínicos con el de la profilaxis previa con FVIII estándar.

Métodos: Se analizan todos pacientes con HA severa tratados hasta marzo de 2019 con rFVIIIc en los centros andaluces. Se analizará el tipo de profilaxis, edad, peso y motivo del cambio a rFVIIIc y farmacocinética (PK). Así mismo, número de visitas al centro y motivo, unidades de FVIII consumidas, frecuencia de dosis, números de sangrados, número de hemartrosis, articulaciones diana (2 sangrados o más en 6 meses en una misma articulación) y cirugías durante los 6 meses de tratamiento inicial con rFVIIIc y los 6 meses previos al cambio con el FVIII estándar (FVIIIst). Análisis estadístico descriptivo: media, mediana y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para cualitativas, construyendo intervalos de confianza del 95%. La comparación entre los dos grupos de tratamiento se realizará mediante un test de diferencia de medias para muestras independiente (t-Student), al tratarse de variables cuantitativas y Chi cuadrado para cualitativas.

Resultados: Hemos estudiado un total de 20 pacientes varones con HA severa de 5 centros. La mediana de edad de inicio de la profilaxis es 3 años (RIQ, 0,2-49 años) y de peso 55 kg (RIQ, 17-110kg). El 50% tratados en profilaxis primaria, 35% secundaria y 15% terciaria. El 50% de los pacientes tratados con rFVIIIc tienen estudio de Pk con una mediana de vida media de 14,5 horas (RIQ, 9 a 23 horas). De forma previa al cambio el FVIII usado fue plasmático en un solo caso. El motivo del cambio fue reducción de inyecciones en 70% de los casos y aumento del valle en 15%. Los resultados clínicos del tratamiento de 6 meses con rFVIIIc vs los 6 meses previos con FVIII estándar son:

- Consumo FVIII anual UI (mediana, RIQ): rFVIIIc 110.000 UI (25.000-200.000) vs FVIIIst 137.500 (30000-350.000) (p. 0.001)
- Frecuencia 2 infusiones semanales o menos: rFVIIIc 80% vs FVIII st 15%, (p.0.000).
- Sangrados en 6 meses (mediana y RIQ): rFVIIIc 0 (0-4) vs FVIII st 1 (0-5) (p.0.383).
- Visitas hospitalarias en 6 meses (mediana y RIQ): rFVIIIc 7 (2-24) vs FVIII st 7 (2-23) (p.0.545). La mitad de estas visitas es para retirada de medicación. El resto a hematología, rehabilitación y urgencias.

Conclusiones: En nuestra experiencia la profilaxis con rFVIIIc permite optimizar los resultados de la profilaxis continuada en todos los sujetos analizados, reduciendo el número de unidades consumidas y/o la frecuencia de dosis semanales de FVIII, manteniendo la eficacia clínica y sin incrementar las visitas al centro hospitalario. El uso de este tipo de FVIII podría mejorar la adherencia al tratamiento, la calidad de vida de los pacientes con una reducción de costes.

CO-172

ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE APLICACIONES MÓVILES EN PACIENTES CON HEMOFILIA TRAS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Megías Vericat JE¹, Jimenez Somoano K¹, Monte Boquet E¹, Pérez Huertas P¹, Cuéllar Monreal MJ¹, Tarazona Casany MV¹, De la Puerta R², Poveda AJL¹, Bonanad Boix S¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Introducción: Disponer de un sistema de registro fiable y fácil de complementar por los pacientes es fundamental en la práctica clínica. Las aplicaciones móviles (apps) nos permiten recoger datos objetivos, así como poder acceder de forma remota y resumida a estos registros. Tras 2 años de utilización de diversas apps en pacientes hemofílicos vamos a analizar la utilización. **MATERIAL:** Se elaboró una encuesta electrónica mediante un formulario Google® con 14 preguntas cerradas y 2 abiertas para valorar el uso de apps. El cuestionario constó de 4 preguntas dicotómicas y 9 de opción múltiple con única respuesta. La encuesta se distribuyó a través de una asociación de pacientes y se evaluó 3 semanas después (20 marzo al 10 abril de 2019). Cuatro preguntas estaban ya incluidas en una encuesta realizada en enero 2017, se comparó el antes y después del empleo generalizado de apps por parte de los pacientes. También se analizaron los registros actuales obtenidos de las apps empleadas.

Resultados: La encuesta se distribuyó a 61 pacientes y la contestaron 50 (81,9%). La mediana de edad fue 33,5 (rango: 3-55) años y el 96% fueron varones. Comparando la encuesta realizada en enero del 2017 y la actual observamos que antes el método de registro de administraciones del factor de coagulación elegido eran las apps (73,7%) frente al método manual (15,8%) o web (10,5%), y actualmente el 88,5% prefiere utilizar apps, frente al registro manual (9,6%) o web (1,9%). En la actualidad el 70% de los pacientes emplea apps, mientras que antes solo el 15,8% las utilizaba. En 2017, las funciones que considerarían más útiles en una app específica para hemofilia fueron: registro, comunicación directa y estimación niveles de factor. Después de generalizar el empleo de apps, creen que lo más útil de las mismas es el registro (77,5%), fotografiar la lesión (15%) y los recordatorios (5%), y les gustaría incluir: comunicación directa con médico/farmacéutico (42%), lector código barras (28%) y estimación niveles de factor (12%). Las apps empleadas por los encuestados fueron: Haemoassist (60%), myPKFiT app (6%), myWAPPS (4%) y MicroHealth (4%), ninguna (28%). En cuanto al momento de registro, el 64,3% registra justo tras la administración, el 21,4% el mismo día, el 7,1% una vez por semana y el 7,1% restante 1-2 veces al mes. El tiempo requerido para registrar en la app fue 5 minutos (5,1%), resultando las apps de fácil manejo para el 94,9% de los pacientes. El 82% de los pacientes percibían que el empleo de apps mejoraba la adherencia al tratamiento. Actualmente tenemos 94 pacientes con Haemoassist, 4 con myPKFiT app y 10 con myWAPPS. De los pacientes con Haemoassist, en 2018 se han registrado 5500 infusiones (58,5 infusiones/paciente/año). En 34 pacientes se registraron 106 hemorragias, 48,1% espontáneas y 51,9% traumáticas, afectando principalmente a tobillos (25,3%), codos (15,5%) y rodillas (12,4%). **Conclusiones:** La adherencia al tratamiento en hemofilia se mide habitualmente empleando métodos indirectos y retrospectivos (encuestas y registros de dispensación). Las apps permiten disponer de datos reportados directamente por el paciente en tiempo real, información más completa y objetiva. La encuesta realizada en nuestros pacientes muestra que las apps son el método de registro favorito, que resultan sencillas, que proporcionan registros fiables de gran utilidad y que pueden favorecer una mayor adherencia al tratamiento.

CO-173

EL FACTOR RVIII-SC DE CADENA ÚNICA EN LA PROFILAXIS QUIRÚRGICA: EFICACIA Y SEGURIDAD EN 43 CIRUGÍAS

Mahlangu J¹, Riera-Sans L², Abdul Karim F³, Djambas Khayat C⁴, Ong J⁵, Oldenburg J⁶, Brainsky A⁷, Lucas S⁷, Pabinger I⁸

¹University of the Witwatersrand, NHLS and Charlotte Maxeke Hospital, Johannesburg, South Africa; ²CSL Behring, Barcelona, España; ³National Blood Centre, Kuala Lumpur, Malaysia; ⁴Hotel-Dieu de France Hospital, Ashrafieh, Lebanon; ⁵Brokenshire Integrated, Davao City, Philippines; ⁶Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, University Clinic Bonn, Bonn, Germany; ⁷CSL Behring, King of Prussia, PA, USA; ⁸Clinical Division of Haematology and Haemostaseology, Medical Clinic I, Medical University Vienna, Vienna, Austria

Antecedentes: El rVIII-SC de cadena única es un nuevo factor VIII recombinante diseñado con el dominio B truncado y un enlace covalente entre las cadenas pesadas y ligeras que confiere una mayor afinidad de unión al factor de von Willebrand. Los subestudios quirúrgicos del programa Affinity investigan la seguridad y la eficacia del rVIII-SC de cadena única para controlar la hemostasia quirúrgica en niños y adultos con hemofilia A grave.

Métodos: La cirugía se definió como un procedimiento que requiere anestesia general, raquídea o regional. La dosis de rVIII-SC de cadena única se determinó según el tipo de cirugía y las recomendaciones de la FMH. El rVIII-SC de cadena única se administró como bolo o perfusión continua. El investigador calificó la eficacia hemostática mediante una escala de calificación de 4 puntos (mala/ninguna, moderada, buena y excelente); el éxito del tratamiento se definió como una calificación de excelente o buena.

Resultados: Se realizaron 43 cirugías en 32 pacientes con edades comprendidas entre los 5 y los 64 años (mediana, 32). 22 de las cirugías fueron ortopédicas: extracción de material quirúrgico del tobillo, artrodesis de la articulación del tobillo, artroplastia (de tobillo y rodilla), artroscopia (de rodilla), sinovectomía artroscópica, reemplazo de codo, extirpación, curetaje e injerto óseo, fijación del fémur con el método Ilizarov, manipulación de rodilla, reemplazo de rodilla (6), espaciador de rodilla e inmovilización, alargamiento del tendón de Aquiles (3), reducción abierta y fijación interna del tobillo derecho y osteotomía. 21 de las cirugías no fueron ortopédicas: reparación de una hernia abdominal, apendicectomía, colecistectomía, circuncisión (10), desbridamiento (2), extracción dental (4), retirada de un Port-a-Cath, drenaje de heridas e injerto cutáneo. 17 de las cirugías estuvieron relacionadas con la hemofilia o sus complicaciones y 1 cirugía (apendicectomía) se realizó de urgencia. En total, el rVIII-SC de cadena única se administró como bolo en 35 cirugías y como perfusión continua en 8 cirugías. No se observaron AA o AAG relacionados durante el período perioperatorio. La eficacia hemostática fue calificada como excelente o buena en 38 (88%) y 5 (12%) cirugías, respectivamente. 18 (82%) de las cirugías ortopédicas fueron calificadas como excelentes y otras 4 (18%) fueron calificadas como buenas.

Conclusión: El rVIII-SC de cadena única, administrado como bolo o perfusión continua, fue seguro y eficaz para alcanzar la hemostasia quirúrgica y perioperatoria, con una tasa global de éxito del tratamiento del 100%.

CO-174

MANEJO PERIOPERATORIO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS: USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR POSTOPERATORIA

Campoy Castaño D¹, Flores Aparco K², Canals Pernas T³, Velásquez Escandon C⁴, Bastidas Mora G⁵, Ruiz de Gracia S⁵, Comai A², Artaza Miñano G², Ene G⁵, Subirà Caselles M⁵, Salinas Argente R⁶, Olivera Sumire P⁷

¹Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona. Banc de Sang i Teixits, Unidad de Tratamiento Antitrombótico; ²Hospital General de Catalunya. Banc de Sang i Teixits, Unidad de Tratamiento Antitrombótico; ³Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Banc de Sang i Teixits, Unidad de Tratamiento Antitrombótico; ⁴Hospital de Mollet. Banc de Sang i Teixits, Unidad de Tratamiento Antitrombótico; ⁵Hospital Universitari Sagrat Cor. Banc de Sang i Teixits, Unidad de Tratamiento Antitrombótico; ⁶Hospital Universitari Sagrat Cor. Banc de Sang i Teixits, Unidad de Tratamiento Antitrombótico. Institut de Recerca Hospital de

Sant Pau; ⁷Hospital Universitari Sagrat Cor. Banc de Sang i Teixits, Unidad de Tratamiento Antitrombótico. Institut de Recerca Hospital de Sant Pau, Barcelona.

Introducción: Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) se utilizan cada vez más en nuestra práctica habitual en prevención de embolismo sistémico en fibrilación auricular no valvular (FANV) y en tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa (ETE). Anualmente, al menos el 10% de estos pacientes se someten a procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos. La terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) puede beneficiar a pacientes de alto riesgo con antagonistas de vitamina K (AVK). Sin embargo, en pacientes con ACODs, la HBPM se asocia a mayor riesgo de sangrado. Su corta vida media y su rápido inicio de acción podrían permitir breves periodos de interrupción sin necesidad de HBPM. Los datos sobre seguridad y su manejo perioperatorio siguen siendo limitados. El objetivo principal fue documentar el manejo perioperatorio de dichos pacientes en diferentes escenarios quirúrgicos. La variable principal de seguridad fue la tasa de hemorragias mayores. Se evaluaron otras variables como la eficacia y el uso de HBPM postoperatoria, así como su impacto en la seguridad.

Métodos: Desde enero de 2017 hasta enero de 2019, hemos incluido a 164 pacientes con ACODs remitidos a nuestra unidad, siguiendo recomendaciones de Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso (Vivas D, et al. Rev Esp Cardiol. 2018). Se utilizaron dosis profilácticas/intermedias de HBPM postoperatoria en pacientes con alto riesgo trombotico. Los eventos de sangrado se clasificaron según criterios de ISTH. Se realizó seguimiento durante 30 días después del procedimiento.

Tabla 1. Características demográficas y riesgo de sangrado asociado a procedimientos.

	Postoperatorio con HBPM (n=88)	Postoperatorio sin HBPM (n=76)	P
Hombres	51 (58%)	36 (47%)	<0.05
Edad (años, mediana [rango])	75 [39,94]	76 [41,95]	NS
Peso (kg, mediana [rango])	75 [44,102]	74 [43,109]	NS
HASBLED (mediana, [rango])	3 [0,4]	3 [0,4]	NS
FANV	62 (70.5%)	66 (87%)	NS
ETE	26 (29.5%)	10 (13%)	<0.09
Insuficiencia renal			
Moderada (30-49ml/min)	32 (36%)	26 (34%)	NS
Severa (15-29ml/min)	3 (3%)	6 (9%)	
Tratamiento antineoplásico	7 (7%)	1 (1%)	<0.05
Riesgo sangrado asociado a procedimiento			
GI: endoscopia/colonoscopia +biopsia		11 (14%)	NS
Cirugía urológica mayor	21 (24%)	1 (1%)	<0.09
Cirugía ortopédica mayor	14 (16%)	7 (9%)	<0.05
Cirugía oftalmológica alto riesgo	20 (23%)	9 (12%)	NS
Cirugía general mayor (incluye cirugía oncológica)	5 (6%)	5(9%)	<0.05
19 (22%)			

NS = No significativo

Categorías de riesgo de sangrado asociadas a procedimiento definidas por el American College of Clinical Pharmacology (ACCP) y las guías de la European Heart Rhythm Association (EHRA)

ETE: enfermedad tromboembólica venosa, FANV: fibrilación auricular no valvular. GI: gastrointestinal.

Resultados: De un total de 250 pacientes, se realizó un análisis preliminar de 164 pacientes. La mediana de edad fue 75 años y el 53% fueron hombres. Entre ellos, 25 pacientes tomaban dabigatran, 24 apixaban, 52 rivaroxaban y 63 edoxaban. Otras características demográficas, la indicación de anticoagulación y el tipo de procedimiento se resumen en la Tabla 1. Según las escalas de riesgo, el 66,7% de los pacientes tenía una puntuación CHA2DS2-VASc>3 (en FANV) y la media de puntuación en la escala HAS-BLED fue de 3. El 44,5% se consideraron procedimientos de alto riesgo de sangrado. Los intervalos de interrupción y reanudación de ACODs se muestran en la Tabla 2. La tasa de hemorragia mayor postoperatoria a los 30 días (IC del 95%) fue de

0,8% (0-1,7) con apixaban, 1,1% (0-1.95) con rivaroxaban y 1.85% (0-2.65) con edoxaban. Durante el seguimiento, se notificó 1 caso de hemorragia menor, 12 casos de sangrado no mayor clínicamente relevante y 1 caso de hemorragia mayor. No se observaron eventos tromboembólicos en toda la cohorte. El uso de HBPM postoperatoria se asoció con mayor riesgo de eventos hemorrágicos (HR= 3.9, IC 95%= 1.14-13.4, P= 0.03). La puntuación de HASBLED> 3 no se asoció significativamente con mayor sangrado (HR = 1.7, IC 95% = 0.862-3.67, P = 0.10). El episodio de sangrado mayor (n = 1) se atribuyó al alto riesgo de sangrado del procedimiento.

Conclusiones: Según nuestros resultados, los pacientes con ACODs que requirieron su interrupción para un procedimiento, siguiendo pautas perioperatorias estandarizadas, se asociaron a bajas tasas de sangrado perioperatorio. Aunque se observó una tendencia a un mayor sangrado con el uso de HBPM postoperatoria en intervenciones de alto riesgo hemorrágico. Por dicho motivo, hay que individualizar el uso de HBPM y ser considerado en pacientes con alto riesgo tromboembólico venoso. No se objetivaron eventos tromboembólicos en ningún caso. Sin embargo, son necesarios más estudios en el entorno quirúrgico para proporcionar más evidencia.

Tabla 2. Manejo pre y postoperatorio: interrupción y reanudación de ACODs y uso de HBPM..

Manejo pre-procedimiento	Dabigatran (25)		Apixaban(24)		Rivaroxaban (52)		Edoxaban (63)	
	Riesgo bajo de sangrado (n=9)	Alto riesgo de sangrado (n=16)	Riesgo bajo de sangrado (n=6)	Alto riesgo de sangrado (n=18)	Riesgo bajo de sangrado (n=23)	Alto riesgo de sangrado (n=29)	Riesgo bajo de sangrado (n=27)	Alto riesgo de sangrado (n=36)
NP días sin ACODs	1 (1-1)	4 (4-4)	1 (1-1)	2 (2-2)	1 (1-1)	2 (2-2)	1 (1-1)	2 (2-2)
NP pacientes con HBPM								
Manejo post-procedimiento	Dabigatran (25)		Apixaban (24)		Rivaroxaban (52)		Edoxaban (63)	
	Riesgo bajo de sangrado (n=9)	Alto riesgo de sangrado (n=16)	Riesgo bajo de sangrado (n=6)	Alto riesgo de sangrado (n=18)	Riesgo bajo de sangrado (n=23)	Alto riesgo de sangrado (n=29)	Riesgo bajo de sangrado (n=27)	Alto riesgo de sangrado (n=36)
NP días reanudación ACOD	1 (1-1)	3 (2-4)	1 (1-1)	3 (2-4)	1 (1-1)	4(3-4)	1 (1-1)	4 (3-2)
Indicación anticoagulación	ETE:0 FANV:9	ETE:3 FANV:13	ETE:0 FANV:6	ETE:4 FANV:14	ETE:2 FANV:21	ETE:20 FANV:9	ETE:2 FANV:25	ETE:5 FANV:31
NP pacientes con HBPM	ETE:0 FANV:2	ETE:1 FANV:7	ETE:0 FANV:3	ETE:4 FANV:13	ETE:2 FANV:3	ETE:20 FANV:5	ETE:1 FANV:3	ETE:5 FANV:20

ETE: enfermedad tromboembólica venosa, FANV: fibrilación auricular no valvular.

CO-175

UTILIDAD DEL TEST DE GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA. EXPERIENCIA EN VIDA REAL.

Caro Gomez A¹, Bernardo Gutiérrez A¹, Solé Magdalena A¹, Martínez Carballeira D¹, Corte Buelga JR¹, Rodríguez Lorenzo L¹, Vazquez Aller S¹, Soto Ortega I¹

¹Huca

Introducción: El test de generación de trombina (TGT) permite medir la formación de trombina total de la muestra en estudio tras la activación de la coagulación. El objetivo de nuestro estudio es comprobar la capacidad del TGT para la monitorización de los pacientes anticoagulados con anticoagulantes de acción directa (ACODs) y examinar su potencial utilidad en el manejo clínico de complicaciones tanto tromboticas como hemorrágicas.

Objetivos: Determinar la utilidad del TGT en pacientes del Hospital Universitario Central de Asturias bajo tratamiento con ACODs Identificar los parametros del trombograma que sirvan para una futura monitorización de estos fármacos.

Métodos: En total se incluyeron 47 pacientes diagnosticados de fibrilación auricular (FA) anticoagulados con ACODs. 15 pacientes con Dabigatran (31,9%), 23 pacientes con Apixaban (48.93%) y 9 con Rivaroxaban (22,5%). Como variables se utilizaron el tiempo de latencia (Lag time), pico máximo de trombina (Peak time) y el potencial endógeno de trombina (ETP).

Resultados: Se encontró un 21.27% de paciente fuera de los rangos de concentraciones plasmáticas del fármaco esperadas, de los cuales un 40% estaban con Dabigatran, otro 40% con Apixaban y un 20% con Rivaroxaban. De todos los casos un 80% presentaban concentraciones supratrapéuticas y un 20% infratrapéuticas. Al analizar el trombograma observamos que los inhibidores directos de la trombina (Dabigatran) redujeron el ETP y alargan el tiempo de latencia de forma concentración dependiente. En el caso de Apixaban presenta tiempos de latencia mayores (Lag Time) y un pico menor en la generación de trombina también de forma directa a la concentración. Los pacientes

con Rivaroxabán alteran levemente el tiempo de latencia y de forma mucho menos pronunciada el Pico de generación de trombina así como la generación total de la misma, pero puede venir influido porque los pacientes analizadas estaban recibiendo en mas del 50% de los casos dosis reducidas del fármaco.

Conclusiones: Reportamos nuestra experiencia con 47 pacientes reales anticoagulados con ACOD y en los que se realizo el TGT tanto en situación de concentraciones pico como valle.. Vemos como los distintos ACOD generan distintas alteraciones en el TGT respecto a un sujeto normal , siendo más sensible el tiempo de latencia para Dabigatran y Apixaban , mientras que el Pico de generación de trombina es más adecuado para Apixaban. Respecto a Rivaroxabán apenas existe influencia en los parámetros del TGT salvo ligero alargamiento de Lag time y del pico de generación de trombina. El TCG es un test funcional más representativo del estado fisiológico de la inhibición de la hemostasia por los ACOD, por lo cual podrían identificar de mejor manera el fenotipo hemostático en comparación con las pruebas de rutina que sólo arrojan concentraciones del fármaco en sangre.El lag time parece un parametro adecuado para monitorizar los ACOD anti-II mientras que el ETP y el pico máximo de trombina parecen mas adecuados para monitorizar los ACOD anti-Xa.Se precisan mas estudios clinicos que avalen estos resultados.

Tabla 1. Resumen de alteraciones en trombograma

	Lag Time	Peak Height	ETP
Dabigatran	1,67	62,19	54,15
Apixaban	1,93	48,04	66,10
Rivaroxaban	1,55	71,67	76,85

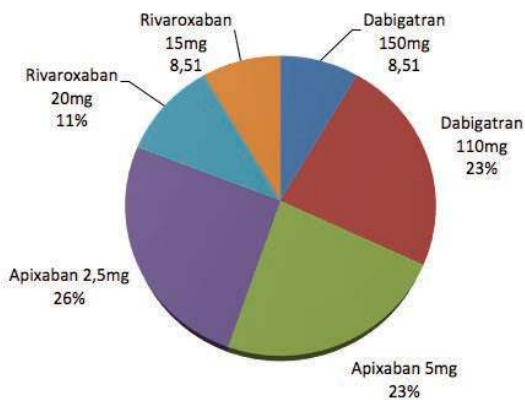


Figura 1. Distribución de ACOD según frecuencia.

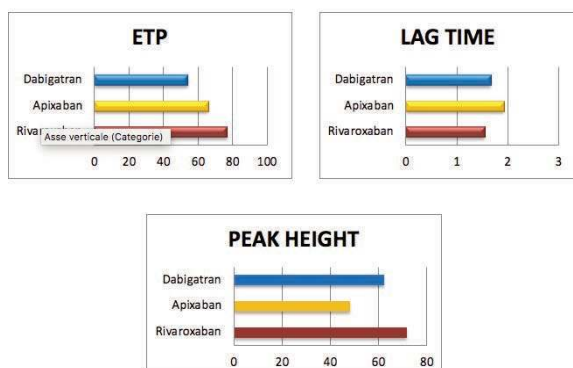


Figura 2. Alteraciones del trombograma con los distintos ACOD

CO-176

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS VS. HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ACTIVA

Olivera Sumire P¹, Campoy Castaño D², Canals Pernas T³, Artaza Miñano G⁴, Johansson E⁴, Comai A⁴, Flores Aparco K⁴, Bastidas Mora G¹, Ene GS¹, Ruiz de Gracia S¹, Velasquez Escandon C⁵, Subirá Caselles M¹, Salinas Argente R¹

¹Hospital Universitari Sagrat Cor. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Barcelona; ²Hospital Universitari Sagrat Cor. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Barcelona; ³Hospital Universitari Sagrat Cor, Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits, Barcelona; ⁴Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Tarragona; ⁵Hospital Universitari General de Catalunya. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Barcelona; ⁶Fundació Sanitària Mollet. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Introducción: Clásicamente las unidades de anticoagulación recomendaban el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en los pacientes con fibrilación auricular (FA) sometidos a terapia antineoplásica activa (TAA). Sin embargo, las HBPM no cuentan con la indicación para la prevención del ictus y embolia sistémica en los pacientes con FA. Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) han demostrado su efectividad y seguridad para la FANV y cuentan con resultados de los pacientes con trombosis venosa profunda/embolia pulmonar y cáncer activo (HOKUSAI-CANCER y SELECT-D). No obstante, no disponemos de evidencia clínica real sobre el uso de los ACOD en pacientes oncológicos que se encuentren en TAA. Objetivos Evaluar la efectividad y seguridad de los ACOD y las HBPM en pacientes con FA y tratamiento antineoplásico activo.

Tabla 1. Características de la cohorte.

	ACOD (n=96)	HBPM (n=85)	p
Varones	52 (54%)	52 (61.2%)	NS
Edad (años, mediana [rango])	79 (66,99)	74 (61,95)	<0.05
Peso (kg, mediana [rango])	75 (44,102)	74 (43,109)	NS
Seguimiento (meses, mediana [rango])	8 [1,27]	6 [1,25]	NS
HASBLED (mediana)	3	2	NS
CHA2DS2VASc (mediana)	4	4	NS
Historia Hemorrágica previa	5 (5%)	4 (5%)	NS
Enfermedad metastásica o estado avanzado	72 (75%)	60 (70.5%)	NS
Insuficiencia Renal			
• Moderada (30-49ml/min)	26 (27%)	22(85%)	NS
• Severa (15-29ml/min)	2 (2%)	0	
Terapia antineoplásica			
1. FOLFOX	5 (5.2%)	3 (3.5%)	NS
2. FOLFIRI + Bevacizumab	2 (2.1%)	6 (7.1%)	NS
3. FOLFIRI + Cetuximab	3 (3.1%)	3 (3.5%)	NS
4. CAPEOX	3 (3.1%)	5 (5.9%)	NS
5. 5-FU + Cisplatino	5 (5.2%)	2 (2.4%)	NS
6. Capecitabina	3 (3.1%)	3 (3.5%)	NS
7. FAC	3 (3.1%)	3 (3.5%)	NS
8. Enzalutamida	2 (2.1%)	2 (2.4%)	NS
9. Bicatulamida	2 (2.1%)	1 (1.1%)	NS
10. AC +Trastuzumab+ paclitaxel	3 (3.1%)	3 (3.5%)	NS
11. Azacitidina	2 (2.1%)	2 (2.4%)	NS
12. Ruxolotinib	1 (1.0%)	1 (1.1%)	NS
13. Lenalidomida	7 (7.3%)	3 (3.5%)	NS
14. DDMVAC	5 (5.2%)	4 (4.7%)	NS
15. Temozolamida	3 (3.1%)	3 (3.5%)	NS
16. Imatinib	0	2 (2.4%)	NS
17. Ibrutinib	4 (4.2%)	3 (3.5%)	NS
18. R-CHOP	3 (3.1%)	3 (3.5%)	NS
19. R-GEMOX	3 (3.1%)	1 (1.1%)	NS
20. R-Bendamustina	5 (5.2%)	3 (3.5%)	NS
21. MPV	3 (3.1%)	4 (4.7%)	NS
22. VTD	4 (4.2%)	2 (2.4%)	NS
23. Pembrolizumab	2 (2.1%)	6 (7.1%)	NS
24. Nivolumab	3 (3.1%)	3 (3.5%)	NS
25. Tamoxifeno	18 (18.7%)	14 (16.5%)	NS

FOLFOX: leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y oxaliplatino, FOLFIRI: leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y clorhidrato de irinotecán, CAPEOX: capecitabina y oxaliplatino; 5-FU: 5 fluoracilo; FAC; ciclofosfamida, adriamicina, 5-fluoracilo; AC: adriamicina y cisplatino; DDMVAC: metotrexate,vinblastina, doxorubicina y cisplatino; R-CHOP: Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; R-GEMOX: Rituximab, gemcitabina y oxaliplatino; MPV: melfalán, prednisona y bortezomib; VTD: Bortezomib, talidomida y dexametasona; R: Rituximab; NS: no significativo; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

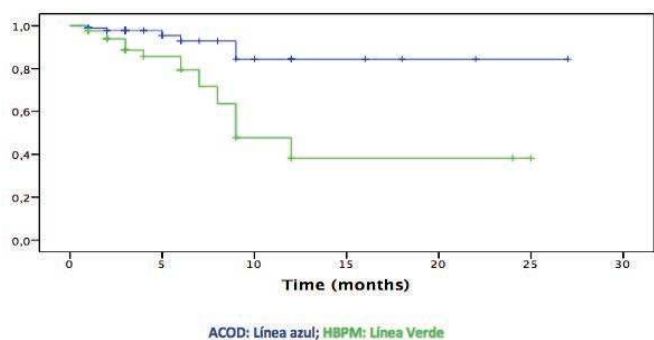


Figura 1. Supervivencia libre de evento hemorrágico.

Métodos: Entre 2016 y 2018 se incluyeron pacientes con FA que presentaban un cáncer en TTA y anticoagulados con ACOD o HBPM. En la cohorte de los ACOD se evaluó minuciosamente las interacciones con los antineoplásicos. El uso de HBPM se realizó a dosis terapéutica e intermedias. El seguimiento mínimo fue de 6 meses y se analizaron los eventos tromboembólicos (ETE), eventos hemorrágicos mayores (EHM) y muerte por todas las causas. Los factores clínicos fueron comparados entre ambas cohortes.

Resultados: De un total de 181 pacientes, 96 fueron tratados con un ACOD (6 con Dabigatran, 12 Rivaroxaban, 33 Apixaban y 45 Edoxaban) y 85 con HBPM. Las características demográficas y las terapias antineoplásicas están resumidas en las Tablas I. El tratamiento anticoagulante previo más frecuente fue acenocumarol (DOAC 85% vs. HBPM 76%, $p = 0.47$). Durante el seguimiento, se reportaron 2 ETE (2.1%) vs 7 ETE (8.2%) [ACOD vs HBPM, $p = 0.17$] y 5 EHM (5.2%) vs 9 EHM (10.6%) [ACOD vs HBPM, $p = 0.06$]. Los 5 EHM se presentaron en los pacientes anticoagulados con rivaroxaban y todos ellos fueron sangrados digestivos. La supervivencia libre de evento hemorrágico no fue significativa entre cohortes (ACOD vs. HBPM, $p = 0.09$) (Figura 1). La mortalidad es secundaria a ETE se presentó en el 4.7% de los pacientes con HBPM, no se evidenció mortalidad relacionada a ETE en la cohorte de ACOD.

Conclusiones: En nuestra cohorte los ETE y los EHM fueron mayores en los pacientes con FA y cáncer con TTA que recibieron HBPM. Los ACOD parecen ser una opción razonable en este escenario clínico. Se necesitan estudios adicionales sobre el manejo óptimo de los con FA y cáncer activo.

CO-177

TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN EL DÉFICIT DE ANITROMBINA.

Entrena Ureña L¹, Fernandez Jimenez D¹, Lamarca Eraso L¹, Jurado Chacon M¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son la elección terapéutica para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en pacientes con trombofilia. En el de déficit de AT resulta de suma importancia evitar el uso de Heparina dada la refractariedad a la misma. Los anticoagulantes orales directos (DACO) ofrecen ventajas sobre los AVK, como una dosis predecible, menos interacciones con fármacos y alimentos, y la no necesidad de monitorización, evitando la necesidad de asociar Heparina como ocurre con los AVK cuando el paciente esta fuera de rango terapéutico. En los ensayos clínicos los DACO fueron al menos tan efectivos como el tratamiento convencional en la prevención de trombosis, con una reducción general en el riesgo de hemorragia grave e intracranial. Debido a la escasez de datos clínicos, su uso en trombofilia de alto riesgo sigue siendo controvertido.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 9 pacientes, 4 de ellos mujeres, en tratamiento con DACO y déficit de AT. La mediana de edad es de 42 años (14-59). En el estudio genético encontramos 2 AT Glasgow, 1 AT Granada, 2 Budapest una de ellas en homocigosis, 1 Tomaya y 3 sin estudio genético. La causa de anticoagulación era por AP de trom-

bosis: en la arteria radial al nacimiento, isquemia arterial periférica, trombosis femoral y de cava inferior, 5 trombosis venosas profundas (TVP), dos de ellas asociadas a tromboembolismo pulmonar (TEP) y un TEP aislado. Previamente todos recibían AVK con una mediana de seguimiento de 12 meses (1-192). El cambio a DACO se realizó por mal control de INR (7) y efectos adversos (1 Hemorragia digestiva alta y alergia).

Resultados: 5 pacientes siguieron tratamiento con Rivaroxaban 20mg/24horas y 4 pacientes con Dabigatran 150mg/12horas. Con una mediana de seguimiento de 5 meses (0,5-49) la tolerancia al DACO fue buena sin aparición de efectos adversos. La adherencia al tratamiento fue adecuada y no se registraron eventos trombóticos ni hemorrágicos en ninguno de los 9 pacientes. No se observaron diferencias entre los dos DACO.

Conclusiones: Nuestra experiencia proporciona evidencia en vida real de que el tratamiento DACO resulta eficaz y bien tolerado en pacientes con trombofilia de alto riesgo, como el déficit de AT, y antecedentes de episodios trombóticos arteriales y venosos. El perfil de eficacia, sin necesidad de monitorización, restricciones dietéticas ni farmacológicas y la no necesidad de terapia puente, ofrecen una alternativa eficaz y segura a pacientes con déficit de AT con efectos adversos y mal control previo con AVK.

CO-178

ANÁLISIS DEL COSTE DE LA NO IMPLEMENTACIÓN DE LAS GUÍAS DE PROFILAXIS ANITROMBÓTICA EN EL PERIPROCEDIMIENTO INVASIVO PROGRAMADO

Cuevas M^a V¹, Martínez-Sancho I², Arribas J³, García-Díaz C¹, Cuevas B¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Burgos.; ²Centro de Salud Gamonal Antigua. Burgos; ³Servicio de Gestión. Hospital Universitario de Burgos

Introducción: El American College of Chest Physicians (ACCP 2012) considera a los pacientes con Fibrilación auricular (FA) y CHADS2 score 0 a 2 de bajo riesgo de presentar un tromboembolismo cuando se retira la anticoagulación oral ante un procedimiento invasivo programado, no requiriendo terapia puente. Analizamos las complicaciones hemorrágicas presentadas tras la retirada del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol previo a un procedimiento invasivo programado en pacientes con FA de bajo riesgo a lo largo de un año; se hizo una valoración del seguimiento de las recomendaciones ACCP con respecto al uso de terapia puente y del coste derivado de esta actuación.

Métodos: Estudio retrospectivo cuyos datos se obtuvieron del programa de anticoagulación oral y la historia clínica electrónica. Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, tipo de procedimiento invasivo y uso o no de terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) así como, las complicaciones hemorrágicas en los 30 días posteriores a la retirada del acenocumarol. Se hizo una valoración del coste derivado del uso de la HBPM y de las complicaciones hemorrágicas.

Resultados: 161 pacientes precisaron la retirada del acenocumarol: 97 (60%) hombres y 64 (40%) mujeres con una edad media de 76,11 años ($\pm 8,45$). El procedimiento invasivo que motivó la retirada fue: intervención quirúrgica menor: 58 (36%), colonoscopia: 61 (38%), gastroscopia: 11 (7%), biopsia de mama: 4 (2.5%), biopsia de próstata: 4 (2.5%), infiltración: 5 (3%) y otros procedimientos: 18 (11%). Se constató la realización de terapia puente con HBPM (enoxaparina 40 mg/día) en todos los casos: 3 días antes del procedimiento y 3 días después (6 dosis subcutáneas). Se utilizaron 966 dosis en total de enoxaparina con un coste por unidad de 4,5 euros, lo que supuso un gasto total de 4.347 euros. No hubo complicaciones en 156 casos (97%); en 5 casos se produjeron complicaciones hemorrágicas: 1 caso con hemorragia mayor que requirió 6 días de ingreso y transfusión y, 4 hemorragias menores (2 pacientes fueron atendidos en Urgencias y 2 requirieron ingreso durante 3 y 2 días). El coste de la atención en el servicio de Urgencias fue de 237,36 euros (118,68 por consulta); y el coste generado por los ingresos fue de 6.860,81 (coste/día de la estancia: 623,71 euros/día por 11 días). El coste total por la aplicación incorrecta de las recomendaciones fue de 11.445,17 euros/año.

Conclusiones: Se pautó terapia puente en todos los pacientes con FA y bajo riesgo; se objetivaron 5 complicaciones hemorrágicas: 1 mayor y 4 menores. El coste total derivado del no seguimiento de las recomendaciones fue de 11.445,17 euros durante un año. Este estudio ha sido financiado por la Fundación Burgos por la Investigación de la Salud

CO-179

ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA. ¿SE PRESCRIBEN LAS DOSIS BAJAS CORRECTAMENTE?

Tejada Chaves C¹, Marti De Talavera J¹, Risco Galves I¹, Lorente Alegre P¹, Mas Ochoa C¹, Valero Nuñez M¹, Garcia Navarro I¹, Benet Campos C¹, Herrera De Pablo E¹, Lopez Martinez A¹, Carrera Merino M¹, Caceres Sansaloni A¹, Lopez Chulia F¹

¹Hospital Arnau De Vilanova

Introducción: La prescripción de anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) ha aumentado en los últimos años, especialmente para la indicación de fibrilación auricular. Los cuatro fármacos disponibles (dabigatran, apixaban, rivaroxaban y edoxaban) tienen definidos los criterios de dosificación y ajuste de dosis en sus fichas técnicas. Publicaciones de tratamiento en tiempo real muestran cifras de pacientes anticoagulados con dosis bajas casi siempre superiores a las que presentan los ensayos pivotaes de cada fármaco (entre 7% y 42% según estudios vs. 2.3% en ARISTOTLE, 10.3% en ROCKET-AF). Una inapropiada dosificación de estos fármacos se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, por ello resulta importante confirmar que la dosis administrada sea la adecuada en cada caso.

Objetivos: analizar la dosis con que se inicia el tratamiento con ACODs en los pacientes de nuestra área y los motivos por los que se pautan dosis reducidas, con el ánimo de identificar situaciones susceptibles de mejora.

Métodos: Analizamos el registro de pacientes anticoagulados con ACODs en nuestra área de salud, con especial atención a la dosificación con la que inician el tratamiento y con la que posteriormente son remitidos a nuestra consulta para seguimiento.

Resultados: Analizamos un total de 897 pacientes, que iniciaron el tratamiento anticoagulante con ACODs entre enero de 2013 y abril de 2019, de los cuales un 39.2% tenían prescrita dosis reducida. La edad media fue 79 años (rango 16-99), las principales características de los mismos se resumen en la Tabla 1.

Se observa que apixaban se empleó con dosis reducidas en un 43% de pacientes, rivaroxaban en un 33% y dabigatran en un 56%, la (n=7) de edoxaban ofrece un resultado poco valorable. La distribución de las dosis bajas de ACOD entre los 4 fármacos se detalla en el Figura 2, se observa que el 45% de las dosis bajas correspondieron a pacientes tratados con apixaban, 31% dabigatran, 22% rivaroxaban y un 2% edoxaban El Figura 3 muestra los tres principales supuestos por los que se prescribieron de inicio las dosis reducidas:

- Ajustado a ficha técnica: para apixaban, rivaroxaban, edoxaban y dabigatran el uso de dosis bajas se realizó en un 67%, 67%, 80% y 84% respectivamente.
- Complicaciones hemorrágicas: para apixaban, rivaroxaban y dabigatran el uso de dosis bajas se realizó en un 18%, 12% y 10% respectivamente.
- Sin motivo aparente: un 15% de pacientes con apixaban, 21% con rivaroxaban y 10% con dabigatran utilizaban las dosis bajas sin un criterio de ajuste definido.

Conclusiones:

- A pesar del progresivo conocimiento de estos fármacos y la experiencia de uso, aún existe un número significativo de pacientes en los que se inicia el tratamiento con dosis reducidas sin motivo aparente, resulta por tanto relevante realizar una adecuada formación para los potenciales prescriptores implicados en el tratamiento de estos pacientes con el fin de minimizar errores.
- El ajuste a dosis bajas por complicaciones hemorrágicas también es significativo en número y no siempre debería obligar a mantener esa dosis de forma indefinida.
- Se confirma que las dosis reducidas predominan en pacientes de mayor edad y con cierto grado de insuficiencia renal, lo que resulta razonable, no obstante, incluso en este subgrupo detectamos pacientes infradosificados.
- Todo lo anterior evidencia la necesidad de realizar un seguimiento periódico de estos pacientes en consultas monográficas para optimizar la dosificación del tratamiento anticoagulante que reciben.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Dosis plenas	Dosis reducidas
Nº pacientes (%)	545 (60,7)	352 (39,2)
Sexo (H/M)	301/244	225/127
Edad media (rango)	74 (16-96)	84 (58-99)
Filtrado glomerular (ml/min)(rango)	80 (30-100)	53 (17-90)

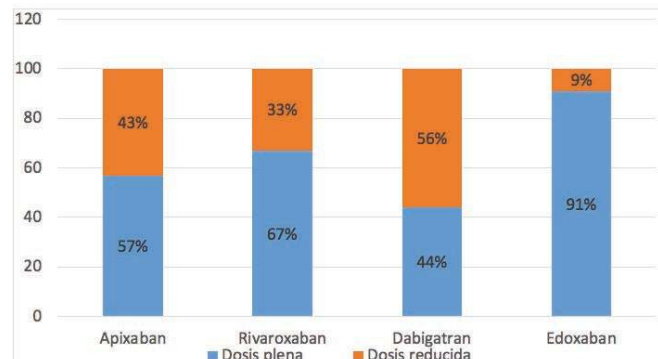


Figura 1. Distribución de dosis por fármaco.

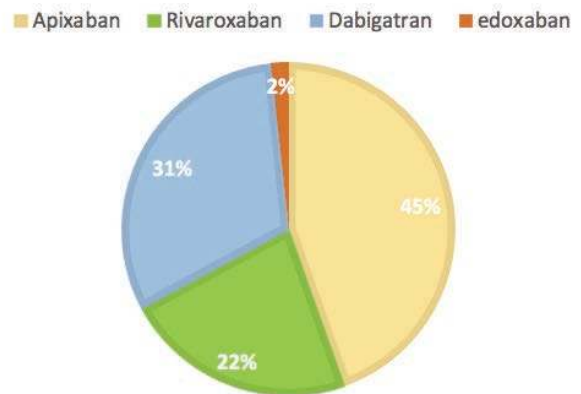


Figura 2. Distribución de dosis bajas por ACODs.



Figura 3.

CO-180

NIVELES AUMENTADOS DE DNA LIBRE CIRCULANTE Y DE ACTIVIDAD DNAsa 1 EN PLASMA SE ASOCIAN CON UN AUMENTO DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Oto J¹, Solmoirago MJ¹, Fernández-Pardo A¹, Plana E², Hervás D³, Herranz R¹, Enrique T¹, Yelo M¹, Ferrando F⁴, Cid AR⁴, Bonanad S⁴, Navarro S¹, España F¹, Medina P¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia; ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia; ³Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia; ⁴Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Introducción: El DNA libre circulante (cfDNA) en plasma, procedente de muerte celular o de *neutrophil extracellular traps* (NETs), está aumentado en plasma de pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) y aumenta el riesgo de TEV.

Objetivo: Comparar la concentración de cfDNA y la actividad de su principal inhibidor, la DNasa 1, en plasma de pacientes con TEV.

Métodos: Cuantificamos el nivel de cfDNA en plasma citratado de 107 pacientes con TEV (plasma recogido entre 6-24 meses después del evento trombotico) y 53 individuos sanos con PicoGreen (Life Technologies). Optimizamos la cuantificación de la actividad DNasa 1 en plasma citratado con el DNase I Assay Kit (Abcam), y la cuantificamos en pacientes y controles. El análisis estadístico lo realizamos con R (v3.5.0).

Resultados: En pacientes con TEV los niveles de cfDNA (1771,15 ± 223,81 ng/ml) estaban ligeramente más elevados que en controles (1724,69 ± 226,55 ng/ml) (P=0,15). La actividad DNasa 1 en el plasma de los pacientes con TEV (6,17 ± 1,61 µU/ml) fue significativamente mayor que en el plasma de los controles (5,5 ± 1,25 µU/ml) (P<0,001). En un modelo de regresión logística bayesiano observamos una elevada interacción entre los niveles de cfDNA y DNasa 1 en plasma (OR=1,32, IC 95% [0,96, 1,97]), observando un efecto multiplicativo del riesgo de TEV con el aumento simultáneo de cfDNA y DNasa 1 en plasma. Por ello, distribuimos a los pacientes y controles en tertiles según los niveles de actividad DNasa 1 y calculamos el riesgo de TEV según la concentración de cfDNA en plasma (Figura 1). Así, observamos que el riesgo de TEV en los individuos con el tercil más bajo de DNasa 1 (4,42 µU/ml) oscila entre el 50% y el 62%, que el riesgo de TEV en los individuos con el tercil intermedio de DNasa 1 (5,95 µU/ml) oscila entre el 65% y el 75%, mientras que el riesgo de TEV de los individuos con el tercil más alto de DNasa 1 (7,48 µU/ml) oscila entre el 76% y el 95%.

Conclusiones: Los niveles aumentados de DNA y DNasa 1 en plasma se asocian con un aumento significativo del riesgo de TEV de manera multiplicativa. Así, los individuos con niveles más altos de ambos factores son los que presentan más riesgo de TEV. Puesto que no parece plausible que un nivel aumentado de DNasa 1 sea realmente un factor de riesgo de TEV, es posible que una mayor actividad de DNasa 1 sea un mecanismo de protección del organismo ante la presencia de concentraciones elevadas de cfDNA, ya que éstas sí suponen un factor de riesgo de TEV. ISCIII-FEDER (PI14/00079, PI14/00512, FI14/00269, CPII15/00002, PI17/00495), Generalitat Valenciana (ACIF/2017/138) y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

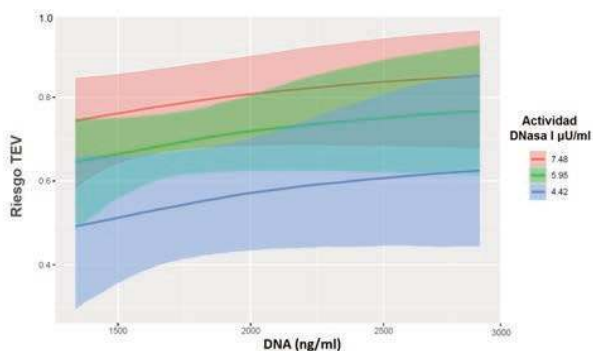


Figura 1.

CO-181

VARIANTE "OCULTA" DE ANTITROMBINA DETECTADA MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL GENOMA COMPLETO QUE MODULA LA EFICACIA DE LA N-GLICOSILACIÓN. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y BÁSICAS

De la Morena-Barrio ME¹, Fautrad P², Miñano A¹, De la Morena-Barrio B¹, Bravo-Pérez C¹, Padilla J¹, Morange P¹, Vicente V¹, Corral J¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia.; ²Laboratory of Haematology, La Timone Hospital, C2VN, AixMarseilleUniv, INSERM, INRA, C2VN, CRB Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, HemoVasc (CRB AP-HM HemoVasc), Marseille, Francia.

Introducción: La trombosis Venosa (TV) es una enfermedad compleja en la que las alteraciones genéticas juegan un papel relevante, pero son difíciles de identificar, especialmente si no disponemos de fenotipos intermedios que sirvan de referente. La N-glicosilación es una modificación post-traducciona que incorpora una cadena glucídica a secuencias N-X-S/T y que es importante para el plegamiento, secreción, función y vida media de N-glicoproteínas. La antitrombina (AT), el principal anticoagulante endógeno, presenta 4 sitios de N-glicosilación. Uno de ellos, N167, tiene una baja eficacia de N-glicosilación y es responsable de la glicofoma beta. La implicación de la glicosilación en trombosis se sustenta en los datos clínicos de pacientes con trastornos congénitos de glicosilación, un defecto recesivo que causa deficiencia de antitrombina. Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito ningún defecto de glicosilación específico de ninguna proteína asociado con trombosis.

Objetivos: Identificar la alteración molecular responsable de una familia con clínica trombotica grave, negativa para todas las trombofilias clásicas.

Métodos: Estudiamos la generación de trombina en la familia. Secuenciamos el genoma completo (WGS)(Illumina) en familiares sintomáticos. Evaluamos la expresión de AT recombinante en células HEK-EBNA. La actividad anticoagulante (anti-FXa y anti-FIIa) y las características electroforéticas de la AT plasmática o recombinante se analizaron empleando métodos cromogénicos y westernblot. Se purificó la AT recombinante por cromatografía FLPC.

Resultados: Varón de 44a que presentó trombosis portal idiopática. Tiene dos hijos con TV temprana. Todas las trombofilias clásicas fueron negativas, pero los tres familiares sintomáticos presentaron mayor potencial de generación de trombina. Ante la clara sospecha de trombofilia se realizó un WGS que identificó en los tres casos una variante heterocigota no descrita p.E227K en *SERPINC1*, el gen que codifica AT. La actividad funcional y los niveles antigénicos de AT fueron normales en diferentes muestras, excepto en dos portadores que mostraron niveles bajos tras el evento trombotico, estando bajo tratamiento con heparina. Sin embargo, incubaciones largas del plasma con heparina y trombina o FXa mostraron una reducida capacidad anticoagulante. El análisis por western blot identificó una variante de AT en portadores (Figura 1). La expresión recombinante de la variante demostró: i) secreción normal pero con reducida capacidad anticoagulante anti-FXa y anti-FIIa en la proteína purificada; ii) pérdida de eficacia de N-glicosilación en N224. La presencia de lisinas en el entorno de esta posición de glicosilación y de N167 (Figura 2) planteó la posibilidad de que este residuo electropositivo pudiera reducir la eficacia de glicosilación. Esta hipótesis se comprobó mediante mutagénesis dirigida introduciendo o eliminando lisinas adyacentes a las secuencias consenso de las posiciones N167, N224 y N187. Los resultados confirmaron que la presencia de lisinas en posiciones +1, +3, +4, -2 y -4 disminuyen la eficacia de N-glicosilación (Figura 2).

Conclusión: Este estudio identifica una nueva variante de *SERPINC1* "oculta" por métodos funcionales que reduce la capacidad anticoagulante de AT afectando la eficacia de la glicosilación en N224. Se trata de la primera evidencia del riesgo trombotico asociado con un defecto de glicosilación específico de AT y demuestra por primera vez el papel modulador de la glicosilación de los residuos lisinas cercanas a las secuencias de N-glicosilación.

PI18/00598 (ISCIII&FEDER); y 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

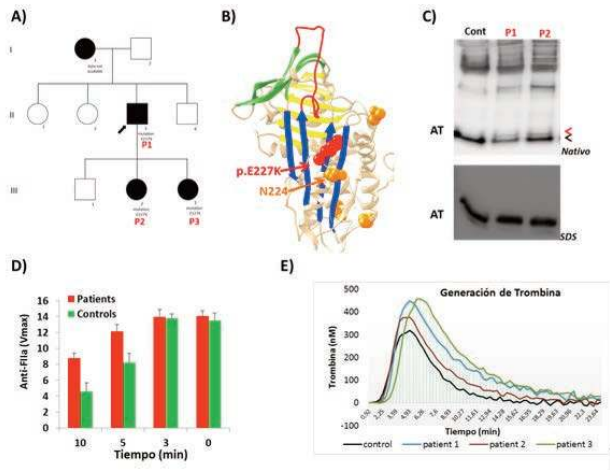


Figura 1. Estudio de la AT plasmática en la familia con TV y p.E227K. A) Pedigrí de la familia indicando el propositus (flecha), los afectos y los portadores de la variante. B) Estructura de la AT donde se señalan los residuos K227 y N224. C) Western blot de la AT plasmática de dos portadores de la variante. Se señala en rojo la AT variante que se observa en gel nativo. D) Actividad anti-Filix en pacientes portadores de la variante y controles a distintos tiempos de incubación del plasma con la proteasa diana. E) Generación de trombina en tres portadores con respecto a un control sano..

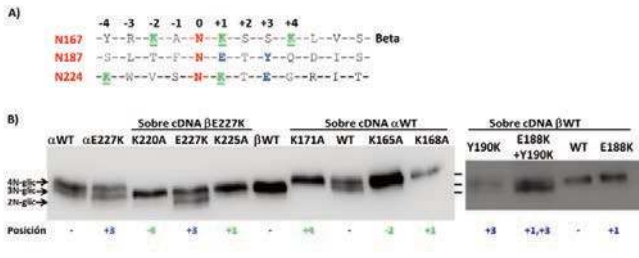


Figura 2. Estudio del efecto del residuo Lisina (K) sobre la eficacia de la N-glicosilación. A) Secuencia aminoácídica de tres sitios de N-glicosilación de antitrombina, dos que contienen K (167 y 224) y uno que no contiene K (187). La secuencia consenso de N-glicosilación se numera en referencia al residuo Asn (N) donde se produce la N-glicosilación (posición 0). En verde las K naturales que se mutarán a alanina (A), y en azul los residuos silvestres que se mutarán a K (entre ellos el identificado en el propositus y sus hijos, E227K). B) Western blot de los sobrenadantes de las células transfectadas con los diferentes plásmidos de expresión. Se indican las glicofomas de 4, 3 y 2 N-glicanos y la posición con respecto a la secuencia de N-glicosilación donde se ha eliminado (verde) o incorporado (azul) un residuoK. Estos experimentos se realizaron en dos cDNA diferentes de *SERPINC1*: silvestre, que produce las dos glicofomas de AT, α y β por la ineficiente glicosilación de N167; y cDNA β , con mutación S169A que solo produce la glicofoma β .

CO-182

TROMBOSIS RELACIONADA CON CATÉTER EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LAS COMPLICACIONES DE CATÉTERES CENTRALES DE INSERCIÓN PERIFÉRICA vs INSERCIÓN CENTRAL EN UN ÚNICO CENTRO

Sanchez-Salinas MA¹, Monton-Bueno J¹, Ortiz A¹, Calabuig M¹, Pérez A¹, De Moya JR², Tormo M¹, Benzaquen A¹, Hernani R¹, Hernandez-Boluda JC³, Solano C³, Marti E¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia.; ²Universitat de Valencia.; ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia. 2 Universitat de Valencia.

Introducción: Los catéteres venosos centrales son de amplio uso en los pacientes onco-hematológicos ya que facilitan el tratamiento con quimioterapia y las medidas de soporte. La incidencia de trombosis relacionada con catéter (TRC) varía según el tipo de catéter, siendo mayor en catéteres de inserción periférica (PICC) que en los catéteres de inserción central (CICC), aunque la incidencia de estas complicaciones en neoplasias hematológicas no está bien definida. El objetivo primario de este estudio es comparar la prevalencia e incidencia de TRC en pacientes con leucemia aguda (LA) con PICC o CICC. Como objetivos secundarios se comparó la prevalencia e incidencia de otras complicaciones.

Tabla 1. Características basales de acuerdo al tipo de catéter de la primera inserción.

Características	PICC n (%), (n=102)	CICC n (%), (n=58)	p
Diagnóstico			
LMA	66 (64,7)	39	0,78
LLA	22 (21,6)	10	0,78
LPA	10 (9,8%)	5	0,78
Otros	4 (3,9%)	4	0,78
Edad (años)* (rango IQ)	58 (48-64)	51,5 (42-64)	0,24
Sexo, varón	56 (54,9)	(55,2)	0,97
Fumador	30 (29,4)	(24,1)	0,47
Diabetes	14 (13,7)	(8,6)	0,34
Hipertensión	28 (27,5)	(24,1)	0,65
IMC* (rango IQ)	22,5 (22,6-28,6)	26,1 (22,8-29,8)	0,79
Función renal ^{ab} (rango IQ)	93,5 (77-103)	96 (85-108)	0,23
Otros Cáncer	5 (4,9)	3 (2,9)	0,49
ETV previa	1 (1)	1 (1,7)	0,68

ETV enfermedad tromboembólica, IMC índice de masa corporal, LLA leucemia linfoblástica aguda, LMA leucemia mieloblástica aguda, LPA leucemia promielocítica aguda. *Mediana (rango IQ) Función renal según CKD-EPI en mediana.

Tabla 2. Incidencia de complicaciones según el tipo de catéter.

Complicación	PICC n=272	%	CVC n=158	%	p
TRC	26	9,6	5	3,2	0,013
TRC concurrente ^a	6	2,2	5	3,2	0,54
BRC	9	3,3	13	8,2	0,026
Bactermia por todas las causas	28	10,3	29	18,4	0,017
Complicaciones mecánicas ^b	31	11,4	9	5,7	0,05

TRC trombosis relacionada con catéter, BRC bacteremia relacionada con catéter. ^a Otras enfermedades tromboembólicas venosa no relacionada con el catéter. Las mas prevalentes: salida accidental, oclusión.

Métodos: Entre enero-2010 y diciembre-2017 se seleccionaron de manera retrospectiva pacientes con LA y síndrome mielodisplásico de alto riesgo, mayores de 18 años, candidatos a quimioterapia intensiva y a los que se les colocó al menos un PICC o un CICC. En el análisis estadístico para realizar la asociación entre variables se usó el test de chi-cuadrado o el exacto de Fisher para variables categóricas y el test de

Wilcoxon-Mann-Whitney para variables continuas. Se estimaron los subHazard ratio para diferentes variables sobre el riesgo de TRC, utilizando el modelo de regresión de riesgo competitivo de Fine y Gray. **Resultados:** Se revisaron los registros de 265 pacientes con nuevo diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloblástica aguda (LMA), promielocítica (LPA) y SMD de alto riesgo en nuestro centro en las fechas indicadas. Se excluyeron 105 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión. Las características basales están resumidas en la Tabla 1. Ciento sesenta pacientes recibieron al menos un PICC o un CICC. La mediana de inserciones por paciente fue de 2 (rango 1-8). Se registraron 430 inserciones, con TRC en 26 (9,6%) PICCs y 5 (3,2%) CICCs ($p < 0.01$). El 53,8% (14/26) y el 80% (4/5) de las trombosis se produjeron en el primer mes de la inserción para PICC y CICC respectivamente. La tasa de incidencia por 1000 catéter día fue de 1,51 para PICC y 0,68 para CICC. La incidencia de complicaciones infecciosas y mecánicas se muestra en la Tabla 2. En el análisis multivariante se analizó la influencia de diferentes variables en la aparición de trombosis: tipo de catéter, enfermedad de base (LLA, LMA, SMD y LPA), edad (≤ 55 o > 55), sexo, IMC (≤ 30 o > 30), fumador, DM e HTA. Ninguno de estos factores parece influir significativamente en la aparición de TRC.

Conclusiones: Nuestros resultados confirman la mayor presencia de TRC en pacientes portadores de PICC. Aunque la incidencia de trombosis relacionada con PICC en nuestra población es algo superior que en otros estudios, es similar a la indicada en población onco-hematológica. Aunque se trata de un estudio retrospectivo, se ha realizado sobre una población homogénea y es el primer estudio diseñado específicamente con este objetivo en nuestro país. Aunque la incidencia de trombosis en portadores de PICC es mayor, la menor incidencia de complicaciones infecciosas con estos dispositivos y la facilidad de inserción son sus fortalezas. Estudios prospectivos con mayor número de pacientes podrán ayudarnos a definir mejor el perfil de pacientes de mayor riesgo.

CO-183

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS AL DNA LIBRE EN PLASMA COMO FENOTIPO INTERMEDIARIO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PROYECTO GAIT-2

Martin-Fernandez L¹, Garcia-Martínez I, Martínez-Perez A, Lopez S, Corrales I, Souto JC², Vidal F³, Soria JM

¹Fundación Española de Trombosis y Hemostasia, Madrid. ²Unitat de Genòmica de Malalties Complexes, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona. ³Coagulopatías Congènites, Banc de Sang i Teixits, Barcelona. ⁴Medicina Transfusional, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), Barcelona.; ⁵Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona.; ⁶Coagulopatías Congènites, Banc de Sang i Teixits, Barcelona. ⁷Medicina Transfusional, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), Barcelona. ⁸CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona.

Introducción: La Enfermedad Tromboembólica Venosa (VTE) presenta una heredabilidad del 60%, aunque se desconocen gran parte de los factores genéticos de riesgo. El estudio genético de sistemas y procesos implicados en esta enfermedad podría contribuir a esclarecer la heredabilidad oculta. En este sentido, se ha profundizado recientemente en la relación entre la inmunidad innata y la coagulación, interacción en la que está implicada la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), formadas por DNA, histonas y otras proteínas procedentes de neutrófilos. En esta línea, en el Proyecto GAIT-2 (*Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia 2*) se determinó el DNA libre en plasma (cfDNA) como marcador de las NETs y se utilizó como potencial fenotipo intermedio de la VTE. Además, a partir de resultados de un GWAS en relación con los niveles de cfDNA, se identificó un gen candidato de interés con potencial implicación en la trombosis. En el presente estudio se pretende caracterizar en la región candidata la variación genética implicada en la variabilidad de cfDNA y su asociación con la VTE.

Métodos: En el Proyecto GAIT-2 se reclutaron 935 individuos de 35 familias con trombofilia. De este proyecto, se seleccionaron 80 individuos no relacionados genéticamente entre sí con niveles extremos de cfDNA. En estos, se amplificó el gen candidato (identificado mediante GWAS) completo y su promotor (8.816 pb) utilizando PCRs largas y se

secuenció mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) con el sistema MiSeq (Illumina). La identificación y clasificación de variantes genéticas se realizó utilizando los programas *CLC Genomics Workbench* (Qiagen) y *VariantStudio* (Illumina). Por otra parte, se cuantificó la variación en el número de copias (CNV) del gen candidato mediante PCR cuantitativa con sondas TaqMan y los resultados se analizaron con el programa *CopyCaller* (Thermo Fisher Scientific). Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete *extremesampling* en entorno R y la corrección por comparaciones múltiples mediante descomposición espectral.

Resultados: El gen candidato se secuenció con una cobertura media por individuo $> 1.000X$ ($> 30X$ en el 99,99% de las posiciones). Se identificaron un total de 105 variantes genéticas bialélicas distintas, de las cuales 46 eran comunes (MAF $> 5\%$) en la población estudiada. Un total de 33 de estas variantes se asociaron significativamente con la variación de los niveles de cfDNA, siendo el mejor valor de $p = 2,95e-05$. De estas, 17 variantes permanecieron asociadas tras la corrección por comparaciones múltiples ($p < 0,00338$). Por otra parte, se cuantificó la CNV, con niveles de confianza $> 99\%$. De 80 individuos, el 70% presentó 2 copias, el 13,75% de 3 a 5 copias y el 16,25% presentó 6 o más copias. La CNV también se asoció significativamente ($p = 0,003$) con los niveles de cfDNA.

Conclusiones: La secuenciación mediante NGS y la cuantificación de la CNV ha permitido identificar variantes genéticas puntuales y estructurales relacionadas por primera vez con la variación de los niveles de cfDNA como marcador de las NETs y fenotipo intermedio de la VTE. Estos resultados serán validados en una cohorte independiente de casos con VTE y controles (RETROVE) y se valorará su potencial implicación en el riesgo de trombosis. Especialmente, la CNV de este gen relacionado con los niveles de cfDNA podría representar un nuevo mecanismo implicado en la patología de estudio y un marcador de riesgo trombótico no descrito previamente y, por tanto, tener repercusiones a nivel pronóstico, diagnóstico y terapéutico.

Financiación: LMF beneficiaria del Premio para Formación en Hemostasia y Trombosis (Becario FETH-SETH 2017).

CO-184

ESTUDIO DEL SECRETOMA Y DE LA INFLUENCIA DE LA HISTONA H3 EN LA HIPERCOAGULABILIDAD IN VITRO DE CÉLULAS DE ADENOCARCINOMA DE COLON

García-Hernández A¹, Luengo-Gil G¹, Espín S¹, Ortega-Sabater C¹, Peñas-Martínez J¹, Ródenas MC¹, Vicente V¹, Carmona-Bayonas A¹, Martínez-Martínez I¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) tiene una incidencia acumulada alrededor del 20% en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) avanzado, asociándose con peor pronóstico. Los mecanismos fisiopatogénicos de la ETV en CCR, y el vínculo con la biología tumoral no se ha dilucidado, no existiendo biomarcadores coste-efectivos para predecir riesgo trombótico. El objetivo ha sido explorar la hipercoagulabilidad inducida por líneas celulares de cáncer colorrectal en función de su secretoma.

Métodos: Para explorar la hipercoagulabilidad asociada a secretomas celulares, se empleó la línea celular Caco-2 de adenocarcinoma de colon, usando las células 293T como control negativo. El criterio para la selección de candidatos fue dirigido por hipótesis previa (moléculas implicadas previamente en trombogénesis), y tras test de coagulación sucesivos con depleción secuencial de componentes celulares. Se llevaron a cabo análisis proteómicos del secretoma en distintas condiciones: completo y deplecionado de vesículas extracelulares y de Histona H3. La depleción de vesículas extracelulares se realizó mediante ultracentrifugación y de Histona H3 mediante inmunoprecipitación. Se realizaron ensayos de formación del coágulo en el plasma en presencia del secretoma (en proporción 1:5) y CaCl₂ (12.5 mM) y se registró la absorbancia a 350 nm durante 15 minutos. Como control negativo del ensayo se añadió plasma en la misma dilución y como control positivo se añadió además trombina (44.5 nM) y CaCl₂ (12.5 mM). El análisis estadístico se hizo con SPSS utilizando métodos no paramétricos.

Resultados: En las condiciones ensayadas, el secretoma de las células Caco-2 facilita la formación del coágulo, mientras que el de las células 293T no activa la coagulación (Figura 1A). La depleción de vesículas ex-

tracelulares elimina completamente la capacidad procoagulante del secretoma de las células (Figura 1B). El análisis proteómico del secretoma de células Caco-2 completo y deplecionado de vesículas extracelulares en comparación con el de células 293T, nos permitió hacer un filtrado manual de las potenciales proteínas que pueden contribuir a la hipercoagulabilidad del plasma. De las 16 proteínas candidatas tras el filtrado, seleccionamos la Histona H3 y la deplecionamos del secretoma de células Caco-2. El ensayo de coagulación en presencia de secretoma deplecionado de Histona H3 mostró una reducción en la formación del coágulo del 57,8% evaluando el tiempo al que se obtiene la mitad de la absorbancia máxima, mientras que el secretoma sometido al mismo procedimiento con una IgG inespecífica mantenía por completo la capacidad procoagulante, mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.002$) (Figura 1C).

Conclusiones: La histona H3, presente en el secretoma de células Caco-2, contribuye a la hipercoagulabilidad del plasma, y media en la capacidad procoagulante de sus vesículas extracelulares. Si estos resultados se validan *in vivo* podrían ser indicativos del potencial de la histona H3 como biomarcador predictivo de ETV en cáncer de colon, con potenciales aplicaciones como diana farmacológica en tromboprolifaxis. Financiación: PI17/00050 (ISCIII & FEDER), Precipita (FeCyT), Roche Farma S.A, CP18II/00019 (ISCIII & FEDER).

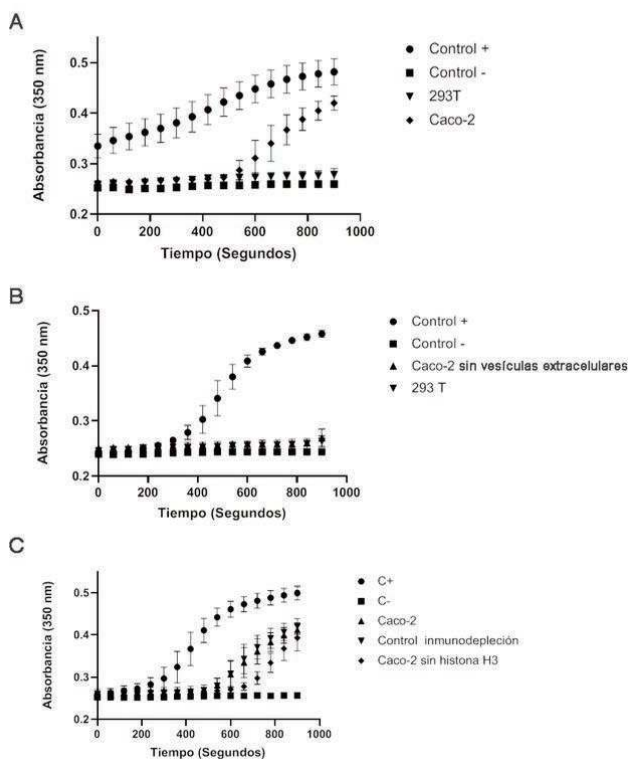


Figura 1. Ensayo de formación del coágulo. A) Efecto del secretoma de células Caco-2 sobre el plasma. B) Efecto del secretoma de células Caco-2 deplecionado de vesículas extracelulares sobre el plasma. C) Efecto del secretoma de células Caco-2 deplecionado de histona H3 sobre el plasma. Control +: adición de trombina 44,5 nM al plasma diluido 1:5 en suero salino; Control -: plasma diluido 1:5 en suero salino; Caco- 2: adición de secretoma de células Caco-2 al plasma diluido 1:5 en suero salino; Control inmunodepleción: adición de secretoma de células Caco-2 al plasma diluido 1:5 en suero salino tras inmunoprecipitación con una IgG inespecífica; Caco-2 sin histona H3: adición de secretoma de células Caco-2 al plasma diluido 1:5 tras la inmunodepleción de la histona H3. En todos los casos se adiciona 12.5 mM de CaCl2 para iniciar la formación del coágulo.

CO-185

LOS NIVELES DE MIR-146A CONDICIONAN EL FENOTIPO DE NEUTRÓFILOS Y SU CAPACIDAD PARA FORMAR TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS (NET)

Fernández-Pérez M¹, Hernández-Antolín R², García-Barberá N¹, Arroyo A¹, Águila S¹, De los Reyes-García AM¹, Vicente V³, González-Conejero R⁴, Martínez C¹

¹Centro Regional de Hemodonación; ²Universidad de Murcia; ³Servicio de Hematología y Oncología Clínica. Hospital General Universitario Morales Meseguer; ⁴Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

Introducción: Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa frente a patógenos por varios mecanismos entre los que se incluye la NETosis. Nuestro grupo mostró que la deficiencia de miR-146a, un modulador negativo de la respuesta inflamatoria, favorece la formación de NET tanto *in vitro* como *in vivo*. Así, pacientes con fibrilación auricular portadores de rs2431697-TT (genotipo que induce menores niveles de miR-146a) tienen más NET en plasma, lo cual se asocia con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Recientemente, se ha descrito que los neutrófilos muestran una diversidad fenotípica relevante acompañada de cambios funcionales. Por ello, investigamos si la mayor capacidad para formar NET de los neutrófilos deficientes en miR-146a puede estar asociada a un cambio fenotípico.

Métodos: Se extrajo sangre periférica (SP) de ratones silvestres (WT) y miR-146a^{-/-} en situación basal y tras 4 horas de la inyección intraperitoneal de LPS (1mg/Kg). Los marcadores Ly6G, CD11b, CD62L y CXCR4 se midieron en neutrófilos de SP por citometría de flujo usando un citómetro de flujo BD LSRFortessa™ X-20 (Becton-Dickinson). Los ensayos de citometría se repitieron dos veces con una N de 6 ratones en cada grupo, obteniendo resultados similares. Los NET se midieron en plasma mediante ELISA que detecta de forma específica complejos DNA-Histona H3 citrulinada (DNA-H3cit).

Resultados: En los ratones WT, la exposición al LPS provocó un aumento en los niveles de CD11b ($p=0.028$) y un descenso en los niveles de CD62L ($p=0.028$), de acuerdo con lo descrito en la bibliografía para la activación de neutrófilos. Sin embargo, en ratones miR146a^{-/-} el LPS provocó un aumento en los niveles de CD11b ($p=0.028$), pero no se observó el descenso esperable de CD62L por la activación. Cuando comparamos los niveles basales de estos marcadores en neutrófilos de ratones WT y miR146a^{-/-} pudimos comprobar que, aunque no había diferencias en los niveles de CD11b entre ellos, los ratones miR146a^{-/-} tenían menores niveles de CD62L ($p=0.002$). Dado que niveles bajos de este marcador, junto con un aumento de CXCR4, se habían asociado con un fenotipo “senescente” de neutrófilos, estudiamos este receptor a nivel basal en neutrófilos de ratones con ambos genotipos, encontrando que los neutrófilos de ratones miR146a^{-/-} tenían niveles más elevados de CXCR4 que los WT ($p=0.005$). Además, los ratones deficientes en miR-146a^{-/-} mostraron mayores niveles plasmáticos de H3cit-DNA que los WT tras la inyección de LPS.

Conclusiones: Este estudio preliminar sugiere que la deficiencia de miR-146a^{-/-} en neutrófilos murinos promueve un fenotipo que atenúa su capacidad de extravasación endotelial (disminución de CD62L) y favorece el retorno a la MO (aumento de CXCR4) para ser eliminados. Este fenotipo “senescente” podría explicar la mayor capacidad de los neutrófilos deficientes en miR-146a para formar NET. De confirmarse la asociación entre el genotipo rs2431697 y el fenotipo “senescente” descrito en neutrófilos humanos, podría tener un impacto en el manejo clínico de enfermos con distintas patologías cardiovasculares e inflamatorias.

Financiación: PI17/0051, PFIS18/0045, CD18/00044 (ISCIII y FEDER), 19873/GERM/15 (Fundación Séneca), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), Premio Lopez-Borrasca (SETH).

CO-186

EFEECTO DE LOS NIVELES DE HEPESINA EN LA TUMORIGENICIDAD Y LA HIPERCOAGULABILIDAD DE CÉLULAS DE CÁNCER GÁSTRICO Y COLORRECTAL

Ortega-Sabater C¹, Luengo-Gil G¹, Ródenas MC¹, Peñas-Martínez J¹, Espín S¹, Vicente V¹, Carmona-Bayonas A², Martínez-Martínez I²

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arixaca, CIBERER, Murcia; ²Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arixaca, CIBERER, Murcia

Introducción: El desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con cáncer digestivo, asociándose con aumento de morbilidad y mortalidad. El cáncer gástrico y colorrectal se encuentran entre las neoplasias más trombogénicas, con incidencias acumuladas entre el 9-24%. La interacción bidireccional entre el sistema hemostático, y los procesos de tumorigénesis de estos tumores se sustenta en la actividad de moléculas pleiotrópicas, con efectos complejos, parcialmente desconocidos. Entre los componentes de estas redes se encuentran potencialmente nuevas dianas terapéuticas. Se ha descrito que la hepsina, una serín proteasa implicada en invasividad tumoral y activación del factor VII, podría iniciar la cascada de coagulación en pacientes con tumores digestivos.

Objetivos: Estudiar la influencia de los niveles de hepsina en procesos tumorigénicos y en la hipercoagulabilidad del plasma.

Métodos: Los ensayos se llevaron a cabo en las líneas celulares Kato III, de carcinoma gástrico, y Caco-2, de adenocarcinoma colorrectal. Generamos líneas estables de sobreexpresión de hepsina mediante electroporación. El silenciamiento del gen se llevó a cabo con el sistema ON-TARGETplus. Los niveles de expresión de hepsina se evaluaron por western blot y RT-qPCR. Los ensayos de migración se realizaron mediante wound-healing. La capacidad de degradación a través de invadopodios se analizó mediante microscopía de fluorescencia. La tasa de proliferación se evaluó mediante ensayos XTT. Se analizó la capacidad de inducir la formación del coágulo incubando plasma con las distintas líneas celulares y añadiendo posteriormente CaCl₂ (12.5 mM). Las variables continuas se compararon mediante test no paramétricos.

Resultados: Obtuvimos tres líneas celulares diferentes en relación a la expresión de hepsina: sobreexpresión (Kato III-HPN, Fold change (FC)=27; y Caco-2-HPN, FC=216.3), basal (Kato III, Caco-2) y silenciamiento (Kato III- siRNA, FC= 0.004 y Caco-2- siRNA, FC = 0.056) (Fig. 1). La expresión basal de hepsina en la línea basal Kato III era de 31.51 con respecto a la línea basal Caco-2. Las líneas Kato III-HPN y Caco-2 HPN mostraron mayor capacidad de migración que las líneas basales ($p=0.008$ y $p=0.120$, respectivamente) (Figura 2A). Los clones Kato III-HPN y Caco-2-HPN mostraron una capacidad invasiva superior a la de las líneas basales ($p=0.036$ y $p=0.012$, respectivamente) (Figura 2B). La proliferación celular sólo mostró una tendencia a aumentar en las líneas con sobreexpresión (Figura 2C). Los ensayos de migración, invasión y proliferación no pudieron realizarse con las líneas silenciadas puesto que se perdía el silenciamiento durante las 72 horas de incubación que requerían estos experimentos. En las condiciones ensayadas, la capacidad procoagulante de la línea Caco-2 disminuyó un 36% tras el silenciamiento de hepsina al medir el tiempo de formación de coágulo, sin embargo, los clones con sobreexpresión no mostraron diferencias en este ensayo con respecto a las líneas basales, y el silenciamiento, aunque redujo la capacidad procoagulante de la línea Kato III, no fue estadísticamente significativo (Figura 3).

Conclusiones: La hepsina parece estar implicada en la capacidad migratoria y de invasión de células de cáncer gástrico y colorrectal. En las condiciones ensayadas, el silenciamiento de la expresión de hepsina consigue reducir la capacidad procoagulante de las células Caco-2 y Kato III, aunque no observamos diferencias con la sobreexpresión, por lo que sería necesario medir la activación del FVII de forma más específica. De confirmarse *in vivo*, la hepsina podría ser un biomarcador de agresividad tumoral y de riesgo trombótico en estos tumores.

Financiación: PI17/00050 (ISCIII & FEDER), Precipita (FeCyT), Roche Farma S.A, CP18II/00019 (ISCIII & FEDER).

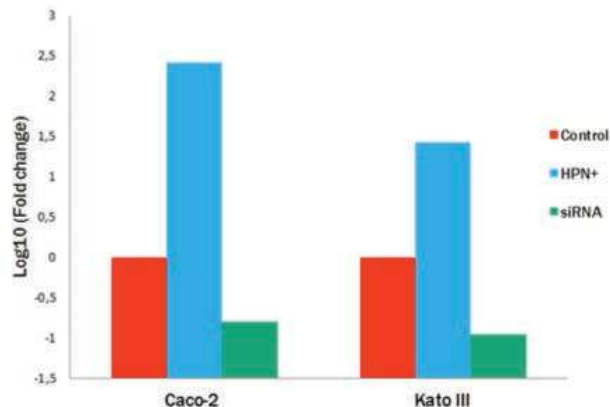


Figura 1. Expresión de hepsina de las diferentes líneas celulares. Se muestran los resultados de la RT-qPCR relativos a la expresión de la línea basal en escala logarítmica.

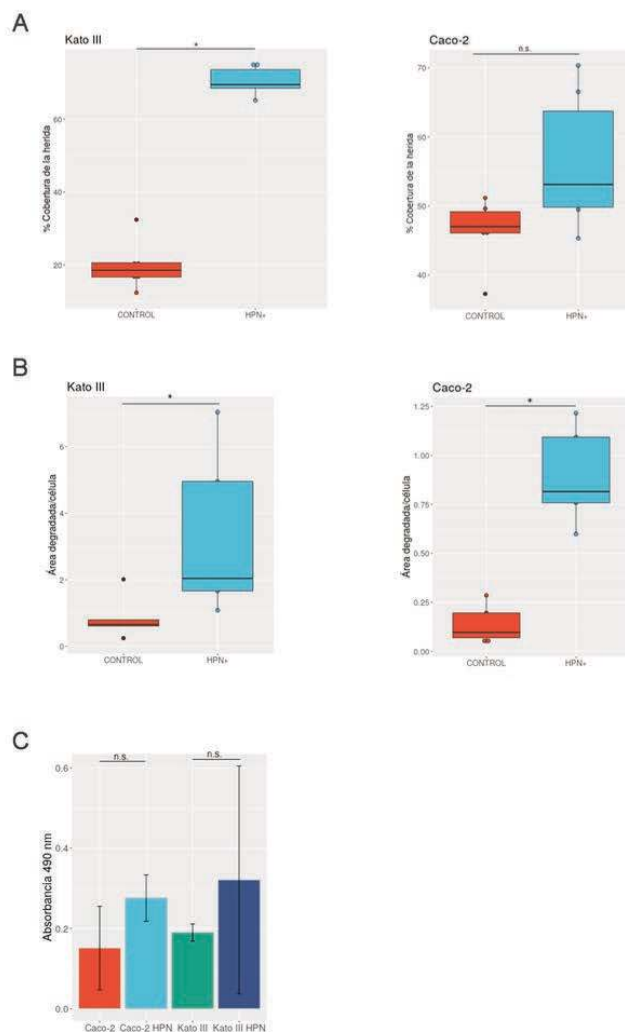


Figura 2. Análisis estadístico de la influencia de los niveles de hepsina en migración (A), invasión (B) y proliferación (C). La migración se analizó mediante el ensayo de wound healing o curación de la herida. La invasión se analizó mediante microscopía fluorescencia. La proliferación se evaluó mediante ensayos XTT. La significación estadística con una $p < 0.05$ se indica con asterisco.

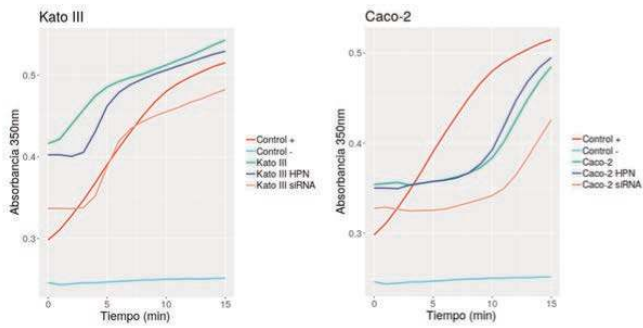


Figura 3. Ensayos de formación del coágulo. Control +: adición de trombina 44,5 nM al plasma diluido 1:5 en suero salino; Control -: plasma diluido 1:5 en suero salino; Kato III/Kato III-HPN/Kato III-siRNA y Caco-2/Caco-2-HPN/Caco-2-siRNA: incubación del plasma durante 3 horas con las células y posterior dilución 1:5 en suero salino. En todos los casos se adiciona CaCl₂ 12,5 mM para iniciar la formación del coágulo.

CO-187

TROMBOSIS DE VASOS MESAÉRICOS COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE DEFICIENCIA CONGÉNITA DE ANTITROMBINA

De la Morena-Barrio ME¹, Baiges A², Miñano A¹, Bravo-Pérez C¹, De la Morena-Barrio B¹, Ferrer-Marín F¹, Padilla J¹, Turon F², Ferrusquía JA², Magaz M², Reverter JC³, Hernández-Gea V², Vicente V¹, García-Pagán JC⁴, Corral J¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia; ²Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS and CIBERehd, Barcelona; ³Department of Haemotherapy and Haemostasis, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; ⁴Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS and CIBERehd.

Introducción: La trombosis de vasos mesentéricos (TVM) es un desorden raro (5/10.000) con alta morbilidad que puede llevar a complicaciones como la hipertensión portal o la isquemia intestinal, especialmente si se retrasa su diagnóstico y tratamiento. Las trombofilias son la causa más frecuente de TVM. Dado que la deficiencia de antitrombina (DAT) es la trombofilia más grave descrita hasta la fecha, no sorprende la descripción de casos con esta trombofilia que hayan desarrollado TVM, pero su incidencia se desconoce. Por otra parte, el diagnóstico de DAT en pacientes con TVM puede dificultarse por la potencial afectación hepática derivada de la trombosis. **Objetivos.** Definir la prevalencia de TVM en pacientes con DAT y mejorar los sistemas de diagnóstico de esta trombofilia en pacientes con TVM.

Métodos: Estudiamos dos cohortes: i) 715 sujetos con DAT de 347 familias no relacionadas en los que se evaluó retrospectivamente la incidencia de TVM; ii) 89 pacientes con TVM en los que se había descartado una deficiencia congénita de AT. En todos los casos, se realiza un estudio funcional, antigénico, y genético de AT.

Resultados: 16/715 casos con DAT (2%) presentaron TVM como primer evento trombotico. La mayoría de los casos (63%) tenían deficiencia tipo I causada por un defecto genético grave en SERPINC1, tres de ellos identificados por primera vez en este estudio. Dos mutaciones se identificaron en dos casos de una misma familia (Tabla 1). 21/89 casos (24%) con TVM presentaron DAT por métodos funcionales (anti-FXa y anti-FIIa) e inmunológicos (Western blot), aunque también tenían deficiencia de otras proteínas hepáticas (proteína C o S). La secuenciación de SERPINC1 en estos casos identificó dos variantes: p.Ala156Ala (MAF: 0.00002), aunque la ausencia de deficiencia en portadores realizada en el estudio familiar descartó un efecto funcional; y p.Gly199Arg (MAF: 0.00003), que afecta a un residuo muy conservado en AT (80% de homología entre 49 especies distintas) y causa una deficiencia tipo II (anti-FXa: 65%; Anti-FIIa: 70%, Antígeno: 100%) (Figura 1). La búsqueda de dos alteraciones frecuentes en SERPINC1 que pueden pasar

desapercibidas por métodos funcionales, AT Cambridge (p.Ala416Ser) y Dublín (p.Val50Glu) en los 89 casos con TVM identificó un portador de la variante Dublín. Dos casos con TVM, uno de cada cohorte, presentaron desorden de N-glicosilación.

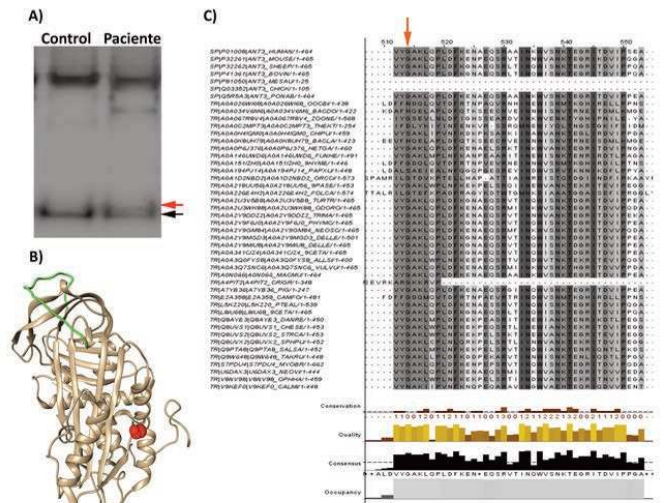


Figura 1. Características de la mutación de SERPINC1 p.Gly199Arg identificada en un paciente con trombosis de vasos mesentéricos con deficiencia de antitrombina. A) Western blot de la antitrombina plasmática tras electroforesis en condiciones nativas. La antitrombina nativa se indica con una flecha negra, mientras que la variante con una flecha roja. B) Localización del residuo Gly199 (rojo) en la estructura de la antitrombina. El centro reactivo se dibuja en verde. C) Alineamiento de la región de interés en la antitrombina de 48 especies realizado con Jalview. El residuo Gly199, conservado en el 80% de las especies, se marca con una flecha naranja.

Tabla 1. Características funcionales, genéticas y tipo de deficiencia de antitrombina de los casos que debutaron con trombosis de vasos mesentéricos.

Caso	Anti-FXa	Alteración genética en SERPINC1	Tipo de deficiencia
1	75%	Sin alteración	Moderada
2	50-80%	Sin alteración	Transitoria
3	58-89%	Sin alteración	Transitoria
4	63-89%	Sin alteración	Transitoria
5	54%	c.236G>A p.Arg79His (CM890016)	Tipo II HBS
6	50%	c.1366G>C p.Gly456Arg (CM940138)	Tipo I
7	52%	c.481C>T p.Arg161Ter (CM910056)	Tipo I
8	40%	c.495del p.Ala166Profs*7 (Nueva)	Tipo I
9	51%	c.490del p.Arg164Aspfs*9	Tipo I
10	40%	c.814dup p.Tyr272Leufs*3	Tipo I
11	37%	c.1219-1_1248del p.Val407_Ala414del (Nueva)	Tipo I
12	53%	c.1219-1_1248del p.Val407_Ala414del (Nueva)	Tipo I
13	60%	c.398A>C p.Glu133Pro (CM940132)	Tipo I
14	50%	Deleción Exón 4 (Nueva)	Tipo I
15	52%	Deleción Exón 4 (Nueva)	Tipo I
16	63-91%	Sin alteración	N-Hipoglicosilación

Conclusiones: La TVM es una localización relativamente frecuente (2%) en pacientes con DAT, especialmente tipo I. Estos resultados recomiendan realizar las pruebas diagnósticas necesarias de TVM en portadores asintomáticos ante los primeros síntomas abdominales. La deficiencia combinada de otras proteínas hepáticas en TVM puede en-

mascarar deficiencias congénitas de AT. Esto y la existencia de DAT de difícil diagnóstico funcional recomiendan el estudio molecular para el diagnóstico de la DAT en TVM. Finalmente, nuestro estudio confirma el riesgo trombótico grave asociado con los desórdenes de N-glicosilación que pueden provocar DAT y TVM. PI18/00598 (ISCIII&FEDER); y 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

CO-188

EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES CON PTI TRATADOS CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA. IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PREDISponentES

Lozano Almela ML¹, Mingot Castellano ME², Perera M³, Jarque I⁴, Campos R⁵, González Tomás J⁶, Careño G⁷, Bremejo N⁸, López MF⁹, De Andrés A¹⁰, Valcárcel D¹¹, Casado F¹², Álvarez MT¹³, Orts MI¹⁴, Novelli S¹⁵, González José R¹⁶, Bolaños E¹⁷, López Ansoar E¹⁸, Orna E¹⁹, Vicente V²⁰

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca Murcia. Grupo de investigación CB15/00055 del CIBERER, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) Madrid.; ²Complejo Hospitalario Regional de Málaga; ³Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe; ⁵Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera; ⁶Hospital Universitario de Burgos; ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁸Hospital San Pedro de Alcántara; ⁹Hospital Universitario a Coruña; ¹⁰Complejo Hospitalario Universitario de Santiago; ¹¹Hospital Universitari Vall d'Hebron; ¹²Hospital Virgen de la Salud; ¹³Hospital Universitario La Paz; ¹⁴Hospital de Sagunto; ¹⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ¹⁶Hospital Universitario de Salamanca; ¹⁷Hospital Clínico San Carlos; ¹⁸Hospital Álvaro Cunqueiro; ¹⁹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; ²⁰Hospital Morales Meseguer

Introducción: Ensayos clínicos previos muestran que terapias a largo plazo con agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) se asocian con eventos trombóticos en el 6% de los pacientes, fundamentalmente en enfermos de mayor edad y con al menos 1 factor de riesgo clásico trombótico. El objetivo es evaluar la prevalencia de trombosis venosa y arterial en pacientes con trombopenia inmune primaria (PTI) durante el tratamiento con TPO-RA y sus posibles predictores.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico de 19 hospitales secundarios y terciarios españoles que iniciaron tratamiento con Romiplostim (ROM) o Eltrombopag (ELT) como terapia a largo plazo entre enero de 2012 y diciembre de 2014.

Tabla 1. Predictores de eventos vasculares en pacientes tratados con agonistas del receptor de la trombopoyetina. Resultados de un modelo multivariado de regresión logística.

	OR	95% IC	P
Esplenectomía previa	3,41	0,90-12,87	0,070
Fase crónica	6,91	0,70-68,46	0,099
Neoplasia previas	28,28	4,25-188,31	0,001

*IC, intervalo de confianza; OR, razón de probabilidades

Resultados: Un total de 121 pacientes (mediana de edad 63 años, rango 19-96 años; 68% de fase crónica), iniciaron TPO-RA (ROM n=54; ELT n=67). Durante un tiempo de tratamiento de 329,3 pacientes-año (exposición a ROM y ELT de 161,03 y 168,27 pacientes-año, respectivamente), 15 pacientes experimentaron 17 episodios vasculares (VE) (9 arteriales, 8 venosos). Un paciente presentaba anticuerpos antifosfolípido, una enfermedad vascular periférica, dos hipotiroidismo (de los cuales uno también tenía enfermedad renal). Cinco habían sido diagnosticados de neoplasias previas (1 carcinoma de colon; 1 linfoma de Burkitt; 1 cáncer de vejiga; 1 cáncer de mama; 1 paciente con antecedentes de tumores tiroideos, mamaros y ováricos). Al inicio de TPO-RA todos se encontraban en remisión completa del tumor y no estaban recibiendo terapias antineoplásicas. Siete eventos ocurrieron con ROM, y 10 con ELT. El riesgo anualizado fue de 4,2 y 5,9 VE/100 pacientes-año en los pacientes tratados con ROM y ELT, respectivamente (mediana 5,2). La mayoría de los VE ocurrieron en el primer año de

tratamiento con TPO-RA (mediana de 276 días; 5-1183). En el caso de los eventos isquémicos, el tiempo fue de 165 frente a 606 días en pacientes tratados con ROM y ELT; P=0,029. No hubo diferencias significativas en los 15 pacientes en comparación con los 106 pacientes que no sufrieron VE en términos de género, edad, diabetes, hipertensión, VE previos, ni tiempo con prednisona como terapia de primera línea. El sufrir VE durante tratamiento con TPO-RA se relacionó con esplenectomía previa (53,3% vs. 25,5%, P=0,026) y con fase crónica de la enfermedad (93,3% vs. 64,1%, P=0,024) en comparación con los que no presentaron tal complicación. La historia de neoplasia previa se asoció significativamente con VE (33% vs. 2,8%, P=0,000009). En el análisis multivariado con regresión logística, solo el antecedente oncológico predijo una mayor probabilidad de VE (Tabla 1).

Conclusión: En este estudio, describimos un riesgo anualizado de 5,2 eventos vasculares/100 pacientes-año en pacientes tratados con TPO-RA y una asociación de estos con historia de neoplasia previa. Aunque estos datos deben ser ratificados por otros estudios, los resultados destacan la importancia de la evaluación detallada de las comorbilidades antes de iniciar TPO-RA, incluida la historia de enfermedades oncológicas.

CO-189

IMPACTO DEL FXIII DEL TROMBO EN LA RESISTENCIA A LA REVASCULARIZACIÓN EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO

Navarro Oviedo M¹, Marta Enguita J², Belzunce Saldise M, Rodríguez García JA³, Blanco Luquin I⁴, Páramo FJA⁵, Muñoz Arrondo R⁶, Orbe Lopategui J³

¹Cima-UNiversidad de Navarra, IdiSNA; ²Complejo Hospitalario de Navarra; ³Cima-Universidad de Navarra, IdiSNA, CIBERCV; ⁴Navarrabiomed, IdiSNA; ⁵Clínica Cima- Universidad de Navarra, Clínica Universitaria de Navarra, IdiSNA, CIBERCV; ⁶Complejo Hospitalario de Navarra, IdiSNA

La implementación de las terapias mecánicas endovasculares ha permitido el análisis histológico de trombos recuperados de pacientes con ictus isquémico agudo (IS). La composición del trombo es un factor determinante en el fallo de las terapias de reperfusión. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y el factor von Willebrand (FvW) se han identificado como actores clave involucrados en la formación de trombos de diversos orígenes. Además, se ha sugerido que el contenido de NETs y FvW en el trombo pueden ser responsable de la resistencia a la trombolisis en pacientes con IS. Otros factores relacionados con la estabilización del coágulo y la fibrinólisis podrían estar presentes en los trombos cerebrales e impedir la revascularización arterial.

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo analizar la composición del trombo y evaluar la presencia de NET (histona citrulinada H3 [H3Cit] y ADN extracelular) y la neutrófilo elastasa (NE), el factor von Willebrand (FvW) y el FXIII y su relación con la revascularización exitosa después de la trombectomía mecánica en el IS.

Métodos: Cuarenta y cinco trombos fueron recuperados de pacientes con IS mediante procedimientos endovasculares y su contenido en NET, NE, FvW, y FXIII se caracterizaron mediante análisis inmunohistoquímico con anticuerpos específicos. Los datos histológicos se integraron con los datos clínicos y el resultado de la revascularización.

Resultados: El 18% (8/45) de los pacientes con IS no lograron una revascularización completa después de la trombectomía mecánica. Se detectaron NET, NE y FvW en casi todos los trombos, pero su contenido no se asoció con una recanalización exitosa (Trombolisis en el infarto cerebral [TICI] 2b y 3). Sin embargo, el FXIII intratrombo estaba significativamente aumentado en pacientes que no recanalizaron después de la trombectomía mecánica (p = 0.03). El análisis cuantitativo del contenido de FXIII del trombo correlacionó con los NETs (r = 0.32, p < 0,05), la NE (r = 0,45, p < 0,01) y el FvW (r = 0,44, p < 0,01). A partir de las curvas ROC, establecimos un valor de corte para FXIII y recanalización completa (2.7, sensibilidad = 71% y especificidad = 81%). En los análisis de regresión logística, este valor de corte del FXIII se asoció de forma independiente con la recanalización fallida (OR = 9, IC 95% = 1.25-65.7, p = 0.03) después del ajuste para posibles factores de confusión.

Conclusiones: FXIII es un componente importante de los trombos cerebrales y se asocia con el fracaso en la recanalización completa post-trombectomía. Por lo tanto, las estrategias dirigidas a inhibir el FXIII podrían representar un nuevo enfoque de revascularización en el ictus isquémico.

Financiación: FIS PI15/01807, Programa de la Unión Europea FEDER; SETH; Gobierno de Navarra (02/2015); Grupo VIRTO y Fundación Patrimonio Praga.

CO-190

DIFERENCIAS EN LA TROMBOPROFILAXIS ENTRE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON TUMOR SÓLIDO O HEMATOLÓGICO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Figueroa Mora R¹, Alfonso A¹, García-Mouriz A¹, Marcos M¹, Tamariz E¹, Riego V¹, Villar S¹, Panizo C¹, Rifón J¹, Páramo JA¹, Lecumberri R¹

¹Clínica Universidad de Navarra

Introducción: El paciente con cáncer es un paciente de elevado riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Las guías de práctica clínica recomiendan profilaxis antitrombótica sistemática en todos los pacientes con cáncer, tanto sólido como hematológico, hospitalizados, salvo contraindicación. Aunque el riesgo tromboembólico parece ser similar en ambos grupos, se ha descrito una menor utilización de trombopprofilaxis en pacientes hematológicos. Este trabajo pretende evaluar la tasa de prescripción de profilaxis antitrombótica farmacológica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes hospitalizados con tumores hematológicos y la incidencia de eventos tromboembólicos, hemorragias mayores y mortalidad, en comparación con pacientes con tumores sólidos.

Métodos: Estudio prospectivo incluyendo pacientes consecutivos adultos con cáncer activo, no anticoagulados, hospitalizados en los departamentos de Oncología y Hematología de la Clínica Universidad de Navarra, en el periodo comprendido entre abril de 2014 y febrero de 2017. Se excluyeron los ingresados para trasplante de progenitores hematopoyéticos, por patología quirúrgica o con diagnóstico de TEV. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado del estudio. El seguimiento incluyó el periodo de hospitalización y 30 días tras el alta.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos.

	TOTAL	SÓLIDOS	HEMATOLÓGICOS
Pacientes incluidos	1072	855	217
Edad (años ± DE)	62,1 ± 13,3	61,7 ± 13,3	63,4 ± 13,3
Sexo (V/ M) (Varones %)	626/446 (58,4%)	493/362 (57,6%)	133/84 (61,2%)
Estancia hospitalaria media (días) (Rango)	5 (1-140)	5 (1-97)	5 (1-140)
Estadio avanzado (n, %)		578/ 855 (67,6%)	-
Tratamiento quimioterápico activo (n, %)	880/1072 (82,1%)	694/855 (81,1%)	186/217 (85,71%)
Plaquetas (x10³/L) (±DE)	232 ± 129	249 ± 129	169 ± 129
<50.000/mm3 (n, %)	63/1072 (5,9%)	30/855 (3,5%)	33/217 (15,2%)
Puntuación media en la escala PRETEMED (rango) Puntuación ≥ 7	5 (4-13) 294/1072 (27,4%)	5 (4-13) 215/855 (25,1%)	5 (4-13) 79/217 (36,4%)

Resultados: Se incluyeron 1072 pacientes, 217 con un tumor hematológico y 855 con tumor sólido. La tasa de profilaxis antitrombótica durante el ingreso en los pacientes hematológicos fue del 43,3% vs. 73,8% en pacientes con tumores sólidos: OR 0,30 (IC95% 0,23-0,38); p<0,001. Este dato podría justificarse por la mayor frecuencia de trombopenia grado 3-4 en el paciente hematológico (15% vs 3%) y la menor percepción de riesgo de TEV en estos pacientes, ya que el 40% de los pacientes hematológicos que no recibieron trombopprofilaxis no se consideraron de alto riesgo por parte de los clínicos. La incidencia de TEV durante el seguimiento fue similar 2,3% vs. 2,9%, si bien el 80% de los episodios de TEV en pacientes hematológicos correspondieron a TVP asociada a catéter venoso central frente al 24% en tumores sólidos. Más del 80% de los episodios de TEV acontecieron a pesar de haber recibido trombopprofilaxis durante la hospitalización. No se observaron diferencias

significativas en la incidencia de hemorragia mayor durante el seguimiento (1,8% vs. 3,9 %), pero sí una mayor mortalidad global en los pacientes con neoplasias sólidas (7,8% vs. 14,3%; p=0,016).

Conclusiones: La utilización de trombopprofilaxis en pacientes con tumores hematológicos hospitalizados es inferior a la de pacientes con tumores sólidos. Además de posibles contraindicaciones como la mayor frecuencia de trombopenia, existe una percepción de menor riesgo de TEV. La TVP-CVC es la forma más frecuente de presentación en el paciente hematológico. Necesitamos estudios específicos que evalúen la eficacia y seguridad de la trombopprofilaxis en pacientes hematológicos.

Trabajo parcialmente financiado por una beca para la investigación biomédica con bempirarina de Laboratorios Farmacéuticos ROVI y por una ayuda a proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III y del FEDER (PI13/01029).

CO-191

IDENTIFICACIÓN DE 58 MUTACIONES (26 NUEVAS) EN 94 DE 109 PROBANDOS CON DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C. GRUPO DE TRABAJO DE LA SETH

Fernández-Pardo Á¹, Oto J¹, Martos L¹, López-Fernández MF², Ibáñez F³, Herrero S⁴, Tàssies D⁵, González-Porras JR⁶, Solmoirago MJ¹, Marco P⁷, Roldán V⁸, Lecumberri R⁹, Velasco F¹⁰, Iruin G¹¹, Alonso María N¹², Bonanad S¹, Ferrando F¹, Martí E¹³, Oña F¹⁴, Cuesta I¹⁵, González-López TJ¹⁶, Plana E¹, España F¹, Medina P¹, Navarro S¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ²Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña; ³Hospital General Universitario, Valencia; ⁴Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara; ⁵Hospital Clinic, Barcelona; ⁶Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca; ⁷Hospital General Universitario, Alicante; ⁸Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia; ⁹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ¹⁰IMIBIC, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba; ¹¹Hospital de Cruces, Baracaldo, Bilbao; ¹²Hospital Universitario de Badajoz; ¹³Hospital de Manises, Valencia; ¹⁴Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid; ¹⁵Hospital Obispo Polanco, Teruel, Spain; ¹⁶Hospital Universitario de Burgos y Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Burgos. Burgos. Spain

Introducción: No hay datos de las bases moleculares de la deficiencia hereditaria de proteína C (dePC) en España.

Métodos: Analizamos el gen de la PC (PROC) en 109 probandos sintomáticos con dePC y 342 familiares, y estudiamos la relación genotipo/fenotipo. Secuenciamos los nueve exones y regiones flanqueantes del PROC.

Tabla 1.

Resultados: En 93 familias encontramos 58 mutaciones diferentes, responsables de la defPC, 26 de ellas nuevas. Ocho mutaciones se localizaron en 2 familias no relacionadas, 2 en 3 familias, 1 en 4, 2 en 5, 1 en 6, y 2 en 8 familias. Las mutaciones más frecuentes en nuestro estudio fueron p.Val339Met (9 familias), p.Tyr166Cys (7), p.Arg220Gln (6) y p.Glu58Lys (5). Este espectro es diferente del caracterizado en Holanda,

donde las mutaciones más frecuentes son p.Gln174* y p.Arg272Cys, y más parecido al de Francia, p.Arg220Gln y p.Pro210Leu. Dado que la mayoría de individuos con defPC son asintomáticos, se ha sugerido la existencia de otros factores concomitantes. Sin embargo, entre los 93 probandos con mutación en PROC, solamente 2 eran portadores de la mutación FV Leiden (FVL), 7 de la protrombina 20210A, 1 de FVL y 20210A, 2 de deficiencia de antitrombina (defAT) y 1 con defAT y 20210A, resultados similares a los de la población general. No obstante, 18 probandos tenían, además de la mutación asociada a la defPC, otras mutaciones en PROC que podrían explicar el fenotipo trombotico (Tabla 1). Analizamos correlación genotipo/fenotipo en las mutaciones compartidas por al menos 3 familias. En el Grupo 1, formado por 49 miembros de 16 familias con mutación en PROC asociada con defPC (p.Phe10Phe, p.Tyr166Cys, c.400+5G>T y Gly221Arg, 28 (57%) tenían una historia de trombosis, frente a 29 de los 55 miembros (53%) del Grupo 2 (p.Arg220Gln, p.Pro321Leu, p.Val339Met y p.Thr340Met) (P=0,315). La edad de la primera trombosis fue significativamente menor en el Grupo 1 (27,7±13,9 años) que en el Grupo 2 (45,1±14,8) (P<0,001). Por el contrario, no observamos diferencias significativas en cuanto a recurrencias entre ambos grupos (6 recurrencias en 28 pacientes en Grupo 1 y 10 de 29 pacientes en Grupo 2) (P=0,273).

Discusión: Hemos identificado mutaciones en PROC que parecen estar asociadas con la aparición temprana de la trombosis. Aunque la cosegregación de una mutación en PROC con otros defectos tromboticos ocurre en algunas familias, en la mayoría de probandos no encontramos otros defectos adicionales. SETH, ISCI (PI14/00512, PI14/00079, FI14/00269, CIII15/00002, y PI17/00495), FEDER una manera de hacer Europa

CO-192

ÍNDICE TRIGLICÉRIDOS/GLUCOSA (TYG) COMO NUEVO MARCADOR PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Fernández Domper L¹, Roncal C², Martínez-Aguilar E³, Fernández Alonso L³, Páramo José A^{2,4}

¹Facultad de Medicina, Universidad de Navarra; ²Laboratorio Aterotrombosis, CIIMA, Universidad de Navarra; ³Departamento de Cirugía Vascul, Complejo Hospitalario de Navarra; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, CIBERCv, IDISNa

Los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) presentan alto riesgo de eventos cardiovasculares (CV). No existen en la actualidad biomarcadores que permitan predecir con fiabilidad el pronóstico de estos pacientes. Hemos evaluado la asociación entre los niveles de glucosa basal y triglicéridos (índice TyG) en relación al riesgo cardiovascular, el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad en pacientes con EAP.

Material y métodos: Se han evaluado 299 pacientes con EAP pertenecientes al Departamento de Angiología y Cirugía Vascul de un hospital terciario, que han sido seguidos durante una mediana de 3,4 años. Se analizaron los factores de riesgo cardiovasculares, el índice tobillo-brazo (ITB), el grado de severidad de la claudicación (escala de Fontaine) y eventos CV (incluyendo amputación). Se ha utilizado la regresión proporcional de Cox y la estimación de probabilidad (hazard-ratio, HR), para estimar el riesgo de eventos CV y mortalidad en relación a los terciles de TyG. Se determinaron las curvas de Kaplan Meier para analizar la supervivencia acumulada entre los diferentes terciles mediante log-rank test.

Resultados: La serie incluyó un mayor porcentaje de varones (87.2%) con una edad media de 70,5 años de los que 54.5% eran diabéticos. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre TyG y los factores de riesgo ni las complicaciones CV y dicho índice no fue superior al ITB en términos de predecir la gravedad de la claudicación. Sin embargo, el índice TyG se asoció significativamente con la mortalidad, tanto de causa CV (HR 3.73, IC 95%: 1,39-9,98) como global (HR 2.3, IC 95% CI: 1.17-4.52).

Conclusiones: En pacientes con EAP, el índice TyG, una medida simple de realizar y rápida de obtener, se asoció de manera significativa con el riesgo de mortalidad global y de causa cardiovascular, por lo que puede representar un nuevo biomarcador pronóstico en estos pacientes.

CO-193

EVENTOS TROMBOHEMORRÁGICOS Y CONTROL DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES ADULTOS CON DISPOSITIVO DE ASISTENCIA VENTRICULAR BERLIN HEART® EXCOR. 10 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

PTE

Objetivos: Los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) Berlin-Heart® EXCOR (BHE) son usados como puente al trasplante cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal. Los eventos trombohemorrágicos (ETH) son la principal complicación, lo que exige un control estricto de la anticoagulación y antiagregación. El objetivo de nuestro estudio ha sido describir los ETH y controles de hemostasia de pacientes con BHE de nuestro centro.

Material Y Métodos: Se han analizado retrospectivamente 15 pacientes con BHE entre 2009 y 2019. Se han revisado 422 controles analíticos consistentes en hemograma y hemostasia básica y especial, diarios durante la primera semana y posteriormente cada 3-7 días. Se han incluido controles de cada ETH y de los 2 días previos. Los controles se han basado en nuestro "Protocolo de Anticoagulación de Pacientes Adultos con BHE" (Figura 1). Se utilizaron medianas, rangos y porcentajes para el análisis descriptivo y el test de X2 para la comparación de variables cualitativas.

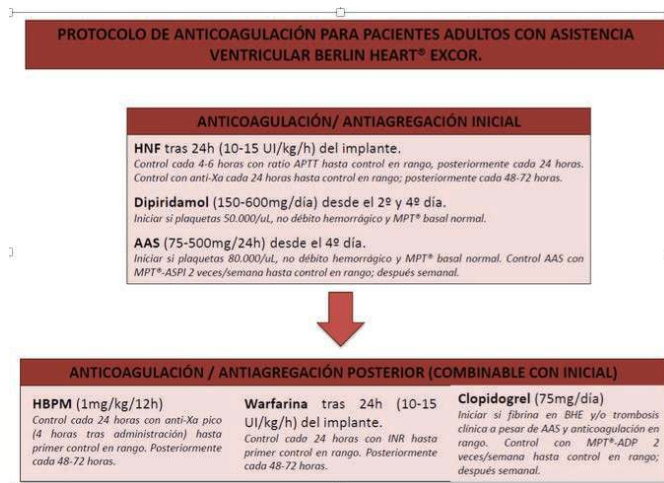


Figura 1. Esquema de introducción de los diferentes anticoagulantes y antiagregantes y control de la hemostasia basado en "Protocolo de Anticoagulación para Pacientes Adultos con Asistencia Ventricular Berlin Heart® EXCOR".

HNF = Heparina no fraccionada, AAS = ácido acetil salicílico, HBPM = Heparina de bajo peso molecular, BHE = Berlin Heart® EXCOR.

Resultados: La mediana de edad fue de 57 años (27-70). El 93% fueron varones. El BHE se mantuvo durante una mediana de 105 días (18-194). Las características de los controles se recogen en la Tabla 1. El anticoagulante de inicio fue heparina no fraccionada (HNF) y posteriormente heparina de bajo peso molecular (HBPM) y/o warfarina. Un paciente recibió argatrobán por trombocitopenia inducida por heparina. El tratamiento con HBPM y/o warfarina ofreció, frente al tratamiento inicial con HNF, menor tasa de anemia (p<0.001) y plaquetopenia (p=0.008), mayor tasa de anticoagulación (p=0.001) y antiagregación (p<0.001) en rango y mayor estabilidad terapéutica (p<0.001). Con HBPM existe mayor estabilidad terapéutica que con warfarina (p<0.001). El 35.8% de los controles con Multiplate® de la antiagregación con dipyridamol, ácido acetil-salicílico (AAS) y clopidogrel estuvieron en rango. No existen diferencias significativas en el número de eventos entre cada tratamiento anticoagulante (p=0.293) ni antiagregante (p=0.94). Todos los pacientes padecieron al menos un ETH, con un total de 56 ETH que suponen una mediana de 4 ETH/paciente (1-7). La hemorragia fue el ETH más frecuente (46.4%), seguido de la trombosis del DAV (39.3%) y trombosis clínica (14.3%). Las principales características clínicas y analíticas de los ETH se exponen en la Tabla 2. El 23.1% de las hemorragias

ocurrieron tras la implantación del DAV, requiriendo en 2 ocasiones cirugía y en 1 Novoseven®. Las hemorragias digestivas fueron las más frecuentes (26.9%). Las trombosis del DAV requirieron en un 20% de los casos el recambio quirúrgico del DAV. Todas las trombosis clínicas fueron ictus isquémicos y ocurrieron bajo HNF, coincidiendo en un 42,8% de los casos con rango infraterapéutico anticoagulante en las 48 horas previas. El 80% de los pacientes recibieron un trasplante cardiaco. La tasa de mortalidad durante la estancia fue del 20%: 1 por sepsis abdominal y 2 por hemorragia cerebral. Los 2 pacientes fallecidos por ETH presentaban coagulopatía grave previa al DAV.

Conclusiones: En nuestra serie, la más amplia hasta la fecha en España, el control protocolizado de anticoagulación y antiagregación ha permitido un manejo dirigido de ETH, y además ha evitado complicaciones trombohemorrágicas potencialmente mortales. El riesgo de ictus isquémico es mayor durante el periodo inicial de anticoagulación, cuando además coexisten otros parámetros analíticos y clínicos adversos. El uso de HBPM podría ofrecer mejor estabilidad terapéutica aunque sin disminuir los ETH. Es necesario mayor tamaño muestral para obtener resultados más robustos.

Tabla 1. Características de los controles de la hemostasia. Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes.

Anticoagulante	HNF	HBPM	Warfarina
Inicio desde implante del BHE en días	1 (1-3)	42 (10-102)	32 (2-99)
Duración tratamiento en días	24.5 (7-59)	50.8 (6-147)	31 (2-99)
Días hasta primer control en rango	4 (2-31)	9.5 (1-35)	5 (2-15)
Criterios de rango anticoagulante	Ratio APTT 2-2.5 Anti-Xa 0.35-0.6	Anti-Xa 0.6-1	INR 3-3.5
Niveles de los controles anticoagulación	Ratio APTT 2.02 (0.91-3.9) Anti-Xa 0.27 (0.01-0.93)	Anti-Xa 0.77 (0,16-2)	INR 2.98 (0.32-4.82)
Controles en rango	29.6%	60.3%	62.1%
Modificaciones terapéuticas por controles no en rango	64.8%	31.7%	62.1%
Antiagregante	AAS	Clopidogrel	Dipiridamol
Criterios rango Multiplate®	ASPI 10-20 UI	ADP 20-35 UI	*
Niveles control Multiplate® (UI)	ASPI 10.5 (4-48)	ADP 16 (8-155)	*
Controles de Multiplate® en rango	52.8%	71.4%	*
Modificaciones terapéuticas por controles no en rango	29.8%	14%	*

Med = mediana, HNF = Heparina no fraccionada, HBPM = Heparina de bajo peso molecular, AAS = ácido acetilsalicílico. * El control del dipiridamol no se ha realizado bajo ajuste con Multiplate®

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio durante los eventos trombohemorrágicos. Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes.

ETH	Hemorragia	Trombosis Clínica	Trombosis DAV
Número	26	8	20
Tiempo hasta aparición en días	34.5 (1-122)	9 (1-26)	39.5 (4-107)
Aparición en días del primer evento	19 (1-90)	7 (5-71)	32 (1-78)
Pacientes con algún evento	86.7%	40%	73.3%
Modificaciones pauta tras ETH	60%	87.5%	95%
AC más frecuente	HNF (45%)	HNF (100%)	Warfarina (50%)
AA más frecuente	AAS + Clopidogrel (40%)	AAS + Dipiridamol (50%)	AAS + Dipiridamol
Control en rango precipitante en 48 horas previas (%)	Rango supratrapéutico 53.3%	Rango infraterapéutico 42.8%	Rango infraterapéutico 61%

Med = Mediana, ETH = Evento trombohemorrágico, VAD = Dispositivo Asistencia Ventricular, HNF = Heparina No Fraccionada, AAS = ácido acetilsalicílico. Los datos se representan en mediana, rango intercuartílico y porcentaje.

COMUNICACIONES ORALES SELECCIONADAS PARA SIMPOSIUM

CS-001

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE REORDENAMIENTOS DE LA CADENA PESADA DE INMUNOGLOBULINAS EN MIELOMA: IMPLICACIONES CLÍNICAS

Medina A¹, Jiménez C¹, Sarasquete ME¹, González M¹, Chillón C¹, Prieto-Conde I¹, García-Álvarez M¹, Puig N¹, González-Calle V¹, Alcoceba M¹, Escalante F², Gutierrez NC¹, Gironella M³, Hernández MT⁴, Sureda A⁵, Oriol A⁶, Bladé J⁷, Lahuerta JJ⁸, San Miguel JF⁹, Mateos MV¹, Martínez-López J⁸, Calasanz MJ⁹, García-Sanz R¹

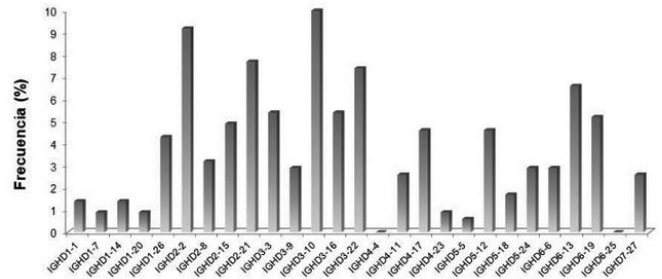
¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca HUSAL, IBSAL, IBMCC USAL-CSIC, CIBERONC

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad hematológica altamente heterogénea cuya patogénesis no ha sido completamente caracterizada. Los receptores de célula B desempeñan un papel crucial en la ontogenia del mieloma y han mostrado su importancia pronóstica en otras neoplasias de célula B como la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma de células del manto (LCM) o el linfoma difuso de célula B grande (LDCBG), entre otras. Sin embargo, el impacto de los reordenamientos clonales de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGH) o la hipermutación somática (SHM) en el pronóstico de pacientes con mieloma no ha sido explorado en profundidad.

Métodos: Por ello, en este trabajo presentamos una caracterización de los reordenamientos de IGH en 413 pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico tratados en ensayos del grupo español de mieloma GEM-PËTHEMA, incluyendo 113 pacientes también caracterizados por secuenciación de nueva generación (NGS). Para ello, se extrajeron muestras de médula ósea al momento del diagnóstico de las cuales se extrajo ADN; los reordenamientos clonotípicos de cada paciente fueron caracterizados por PCR, GeneScan y Sanger siguiendo los criterios del protocolo BIOMED-2, y adicionalmente por NGS empleando el kit comercial LymphoTrack (Invivoscribe Technologies, San Diego, CA, USA) en los 113 casos seleccionados.

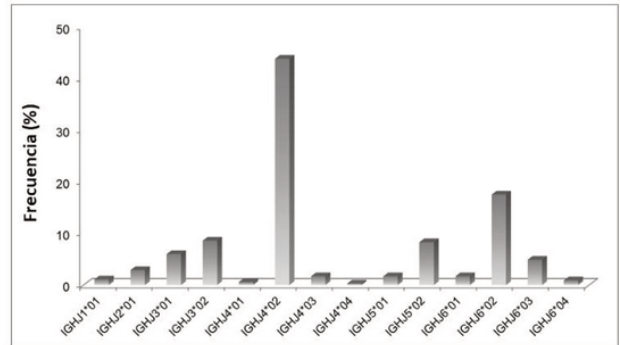
Resultados: En comparación al repertorio B normal, la selección de los genes IGH en MM se encontró fuertemente sesgada, siendo significativa la sobrerepresentación de las familias *IGHV3* (53%), *IGHD2* e *IGHD3* (56%), así como *IGHJ4* (46%). La tasa de SHM fue elevada (mediana: 8.76%) con las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) frecuentemente más mutadas que las regiones framework (FWRs) (frecuencia de mutaciones: 26.9% vs. 12.8% respectivamente, $p < 0.05$). La composición de aminoácidos del CDR3 de estos pacientes fue altamente diversa, si bien se encontraron posiciones con aminoácidos fuertemente conservados en la secuencia: Ala105 (75%), Arg106 (53.6%), Phe115 (44.6%) o Asp116 (79.4%), entre otros. Sin embargo, no se encontraron clusters de receptores estereotipados a diferencia de otras hemopatías. El análisis multivariante para la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) reveló una relación altamente significativa entre la supervivencia de los pacientes no candidatos a trasplante y la tasa de SHM o el uso de genes *IGHD* del reordenamiento: pacientes con *IGHD2/IGHD3* presentaron una mediana de SLP de 35 meses frente a 23 meses para pacientes con otro gen *IGHD* (HR: 0.552, IC 95%: 0.361-0.845, $p = 0.006$). Además, pacientes con una tasa de SHM igual o superior al 7% mostraron una mediana de SG de 65 meses frente a 35 meses para pacientes con SHM inferior al 7% (HR: 0.365, IC 95%: 0.206-0.650, $p = 0.001$).

Conclusiones: Estos resultado proporcionan la mayor revisión hasta la fecha del repertorio clonal B y revelan nuevos y potenciales biomarcadores moleculares que podrían emplearse en un futuro para la estratificación del riesgo de pacientes con mieloma múltiple.



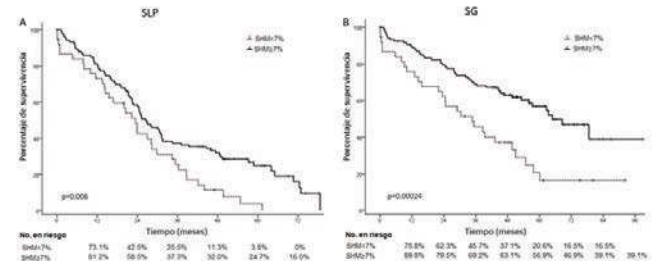
Repertorio de genes IGHD en nuestra serie.

Figura 1.



Repertorio de genes IGHJ en nuestra serie.

Figura 2.



Curvas de supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) según la tasa de SHM.

Figura 3.

CS-002

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL PROTEICO EN TROMBOS DE PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO MEDIANTE SWATH-MS E IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ESTRATIFICACIÓN Y PREDICCIÓN DE EVOLUCIÓN CLÍNICA

Lopez Pedrera R¹, Ibañez-Costa A¹, Perez-Sanchez C², Patiño Trives Alejandra M¹, Luque Tevar M¹, Abalos Aguilera M³C¹, Barbarroja Puerto N¹, Ochoa Sepulveda JJ³, Valverde Moyano R³, Delgado Acosta F³, Oteros Fernandez R³, Velasco Gimena F⁴

¹H Reina Sofia, UGC Reumatología. IMIBIC, Universidad de Cordoba

Introducción: Las Unidades de Ictus tienen como objetivos prioritarios obtener un mejor conocimiento de la composición de dichos trombos y buscar tratamientos eficaces que permitan la reperfusión del tejido cerebral isquémico, previniendo el daño irreversible (infarto) y las recaídas. El objetivo general del presente estudio es el análisis del perfil proteómico de trombos obtenidos por trombectomía en pacientes con

accidente cerebrovascular isquémico (ACVI), así como su asociación con la presencia de factores específicos de riesgo CV y la evolución clínica tras la trombectomía.

Métodos: Cincuenta trombos de pacientes con ictus de origen embólico o aterotrombótico obtenidos mediante trombectomía fueron analizados por SWATH-MS (*Sequential Window Acquisition of all Theoretical Mass Spectra*). En paralelo, se evaluaron parámetros asociados al ACVI: hipertensión, dislipidemia, obesidad, diabetes, fibrilación auricular y cardiopatía isquémica. Asimismo, se evaluó la función neurológica (NIHSS) y afectación cerebral (ASPECTS) previa a la trombectomía y el estado clínico de los pacientes a los 3 meses, utilizando la escala modificada de Rankin (mRS). Las proteínas identificadas se clasificaron en relación a procesos y funciones biológicas (IPA, STRING, Reactome). Se realizaron análisis estadísticos de asociación y tipificación clínica.

Proteínas presentes en el tejido infartado, cuyos niveles correlacionan con la evolución clínica del paciente con ACVI a los tres meses de la trombectomía, utilizando el score mRS

Proteína	Gen	Nombre	Función	AUC	P value	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Punto de corte
P11166	SLC2A1	Solute Carrier Family 2 Member 1	Transportador de glucosa	0,815	0,024	77,78	66,67	257468
P54578	USP14	Ubiquitin Specific Peptidase 14	De-ubiquitinasa asociada al proteasoma	0,778	0,046	77,78	66,67	56384
Q9Y490	TLN1	Talin 1	Adhesión célula-célula	0,79	0,038	88,89	77,78	8709344
P33634	CTSC	Cathepsin C	Tip-proteasa lisosomal	0,79	0,038	88,89	77,78	65162
Q13162	PRDX4	Peroxiredoxin 4	Reduce peróxido de hidrógeno e hidrogenosulfuro orgánicos	0,803	0,031	88,89	66,67	40752
P00488	F13A1	Coagulation Factor XIII A Chain	Subunidad catalítica del Factor XIII. Formación del coágulo de fibrina	0,815	0,024	88,89	66,67	2781111
P06396	GSN	Gelsolin	Proteína del citoesqueleto	0,852	0,012	77,78	68,89	5169390
P50552	VASP	Vasodilator Stimulated Phosphoprotein	Remodelación del citoesqueleto	0,864	0,009	88,89	66,67	317398
P31949	S100A11	S100 Calcium Binding Protein A11	Regulación plaquetaria	0,864	0,009	88,89	77,78	111933
Q13418	ILK	Integrin Linked Kinase	Proteína de unión a calcio. Regulación del ciclo celular y adhesión	0,889	0,005	88,89	77,78	788541

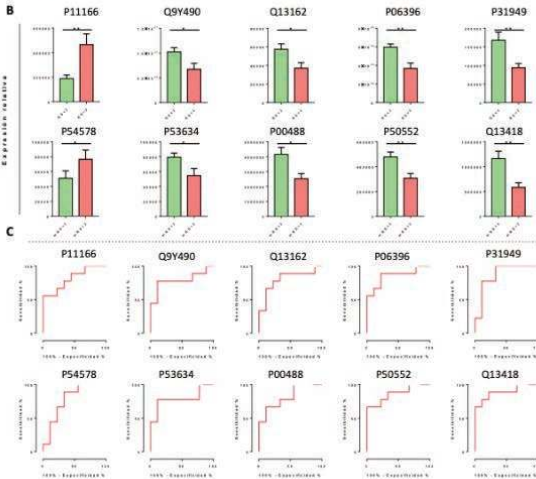


Figura 1.

Resultados: El análisis permitió la identificación y cuantificación de 585 proteínas. Un alto porcentaje se halló relacionado con hemostasia primaria, señalización de integrinas y quinasas ligadas a integrinas, glicolisis y reactantes de fase aguda. Análisis comparativos, realizados considerando factores de riesgo de ACVI, identificaron firmas proteicas en base a factores predisponentes: 11 proteínas relacionadas con oxidación de ácidos grasos y homeostasis del hierro, clasificaron los pacientes con hipertensión; 11 proteínas, relacionadas con hemostasia y metabolismo lipídico, diferenciaron pacientes con dislipemia; 11 proteínas, implicadas en el metabolismo de las porfirinas o la señalización de citoquinas, distinguieron pacientes con obesidad; 8 proteínas, implicadas en glucólisis y gluconeogénesis, se hallaron alteradas en diabéticos. Asimismo, se han caracterizado perfiles proteicos específicos asociados a la ocurrencia previa de fibrilación auricular o cardiopatía isquémica. Finalmente, 15 proteínas, relacionadas con respuesta inmune o metabolismo celular e involucradas en enfermedades vasculares, correlacionaron con las escalas NIHSS y ASPECTS. Por último, identificamos 10 proteínas alteradas en pacientes con evolución negativa a 3 meses (mRS>2) (Figura 1): SLC2A1, CTSC, VASP, PRDX4, S100A11 y USP14, asociadas al desarrollo de ictus o daños cerebrales; TLN1 y F13A1, asociadas a agregación plaquetaria; GSN marcador de mortalidad en pacientes con ictus; e ILK, proteína plaquetaria alterada en pacientes con trombosis arterial.

Conclusiones: En suma, la utilización de la técnica SWATH-MS ha permitido la identificación de un elevado número de proteínas en los trombos, así como la caracterización de firmas proteicas como posibles biomarcadores para determinar su origen y/o definir una estrategia terapéutica tras un ACVI.

Financiado por Junta de Andalucía (PAIDI CTS620).

CS-003

PROBABILIDAD DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL SIN EVENTOS VASCULARES PREVIOS: ANÁLISIS DE UNA SERIE DE 1365 PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL (RETE)

Palomino Mosquera A¹, Senín Magán A², Pastor Galán I³, Angona Figueras A², Noya Pereira MS⁴, García Hernández C⁵, Caballero Navarro C⁶, Cuevas-Ruiz B⁷, Gómez Casares MT⁸, García Gutiérrez V⁹, Ferrer Marín F¹⁰, Moretó Quintana A¹¹, Murillo Florez IM¹², Mata MI¹³, Hernández Boluda JC³, Alvarez Larrán A¹

¹Hospital Clínic, Barcelona

Introducción: La evaluación del riesgo de trombosis constituye la base para dirigir el tratamiento en la trombocitemia esencial (TE). Existen escalas para evaluar el riesgo cardiovascular en la población general sin historia de eventos arteriales previos, pero su utilidad en la TE es desconocida. El objetivo del presente estudio ha sido explorar la utilidad de las diferentes escalas empleadas en la predicción de trombosis arterial en pacientes con TE sin eventos arteriales previos.

Métodos: El Registro Español de Trombocitemia Esencial (RETE) es un estudio prospectivo en el que se han incluido 1365 pacientes de los que se dispone de la estimación del riesgo cardiovascular según las escalas Framingham y Regicor. El riesgo de presentar un evento arterial se clasificó como bajo, moderado, alto o muy alto si la estimación a 10 años fue < 1%, 1-5%, 6-10% o > 10%, respectivamente. Se creó un nuevo modelo combinando el Framingham (0,1, 2 y 3 puntos si riesgo bajo, moderado, alto y muy alto) y el genotipo (1 punto si JAK2V617F o MPL) Los pacientes se consideraron de bajo riesgo ≤1 punto, intermedio 2-3 puntos y alto 4 puntos. Se calculó la probabilidad de trombosis arterial de forma retrospectiva desde el diagnóstico en 1209 pacientes sin eventos arteriales previos y se evaluó la capacidad de predicción de la estratificación clásica, el IPSET-trombosis y las escalas de riesgo cardiovascular Framingham, Regicor y Framingham/genotipo.

Resultados: De los 1365 pacientes incluidos 830 (63%) eran mujeres y la mediana de edad al diagnóstico 62 años, 814 (57%) pacientes presentaban la mutación JAK2V617F, 238 (17%) mutaciones en CALR, 38 (3%) en MPL y 166 (12%) eran triple negativos. De los 1209 pacientes sin trombosis arterial al diagnóstico de la TE o previa, el 64% eran de alto riesgo según la estratificación clásica, mientras que el IPSET-trombosis estratificó un 25%, 23% y 52% como pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. La estimación del Framingham, en el momento de la inclusión mostró un riesgo bajo, moderado, alto y muy alto en el 1%, 27%, 28% y 45%, respectivamente. Con un seguimiento mediano de 4.7 años desde el diagnóstico se registraron un total de 50 eventos arteriales. La estratificación clásica y la escala REGICOR no resultaron útiles para predecir la probabilidad de trombosis. La probabilidad de trombosis a 10 años según el IPSET-trombosis fue del 2.8%, 4.5% y 9.3% en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto (p=0.004) mientras que según la escala Framingham fue del 0%, 2.8%, 3.2% y 10.8% para riesgo bajo, moderado, alto y muy alto (p=0.007). La incorporación del genotipo a la escala de Framingham permitió mejorar la predicción del modelo siendo la probabilidad de trombosis a 10 años del 1%, 4.3% y 14% para los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente (p<0.0001).

Conclusiones: Los índices pronósticos IPSET y Framingham resultaron buenos predictores de trombosis arterial en pacientes sin historia de eventos arteriales previos. La incorporación del genotipo a la escala de Framingham mejora notablemente la capacidad de predicción de padecer un evento trombotico arterial.

CS-004

IDELALISIB EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR (LF) EN RECAÍDA/REFRACTARIO: ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL GRUPO GELTAMO (GELT-IDE-2018-02)

Sancho J-M¹, García O¹, Mozas P², Mercadal S³, Muntañola A⁴, López J⁵, Fernández-Abellán P⁶, Hernández-Rivas J-Á⁷, Rodríguez-Salazar M-J⁸, Marín-Niebla A⁹, Ramírez A¹⁰, Córdoba R¹¹, Bello J-L¹², Cuevas B¹³, Oiartzabal I¹⁴, Martín A¹⁵, Sánchez-Blanco J-J¹⁶, Kelleher N¹⁷, Lçopez-Guillermo A²

¹ICO-IJC-Hospital Germans Trias i Pujol

Fundamento y objetivo: Idelalisib es un inhibidor selectivo de la isoforma p110δ de las PI3K (fosfatidilinositol 3-cinasas) de administración por vía oral aprobado en el tratamiento del LF refractario a 2 líneas de tratamientos previos en base a un estudio fase 2 (Gopal *et al.*, N Eng J Med 2014; Salles *et al.*, Haematologica 2016). Sin embargo, apenas existen datos acerca de la eficacia de idelalisib en LF en un contexto de práctica clínica real. El objetivo de este estudio fue analizar la eficacia y toxicidad de idelalisib en pacientes con LF en recaída/refractario en práctica clínica habitual en hospitales españoles pertenecientes al grupo GELTAMO (protocolo GELT-IDE-2018-02).

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con LF en recaída/refractario que recibieron idelalisib como tratamiento de rescate. Se analizaron las variables demográficas y clínico-biológicas al diagnóstico del LF y en el momento del tratamiento con idelalisib, así como su eficacia y toxicidad.

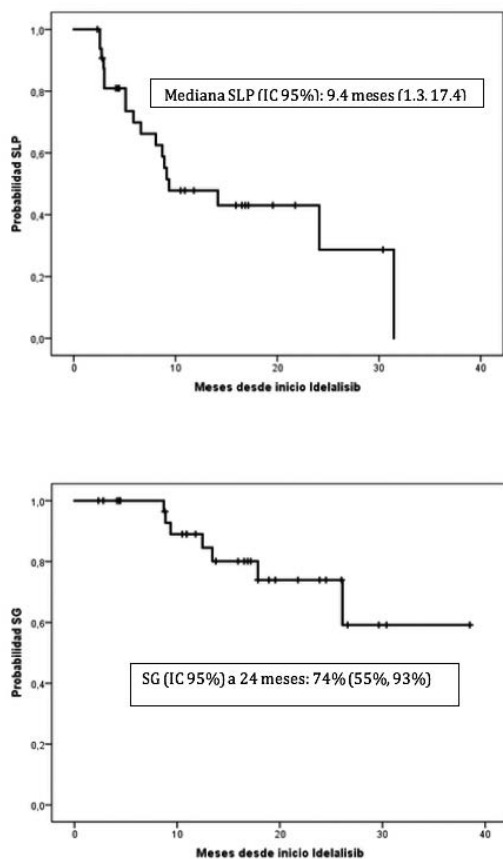


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de los pacientes con linfoma folicular tratados con idelalisib.

Resultados: Se incluyeron 33 pacientes de 15 hospitales. En el momento de iniciar el tratamiento con idelalisib, la mediana de edad era de 64 (47-81) años, el número de líneas de tratamientos previos de 3 (2-7), un 46% (n=15) eran refractarios al último tratamiento y un 36% (n=12) habían recibido un TPH autólogo previo; un 42% (n=14) habían presentado progresión precoz en los 24 primeros meses del diagnóstico (POD24). La mediana de duración del tratamiento con idelalisib en el

momento del análisis fue de 7,4 meses (1,1-32,4); 21 pacientes discontinuaron el tratamiento, 10 por progresión, 8 por acontecimientos adversos (AA) y 3 por decisión médica. La tasa de RG fue del 68% (RC 25%) y la mediana de SLP de 9,4 meses (IC 95% 1,3-17,4), sin diferencias significativas en el grupo de POD24 respecto al de no-POD24 (14,2 frente a 8,9 meses, p=0,587), pero sí en el grupo de respondedores a idelalisib en comparación con los que no respondieron (mediana de 24 meses [6.3-42] frente a 3 meses [2.8, 3.2], p<0.001); la mediana de duración de respuesta fue de 6 meses (extremos 0.2-25.3). La mediana de SG no se había alcanzado en el momento del análisis, con una probabilidad de SG a los 2 años del 74% (IC 95% 55%-93%) (Figura 1). Un 82% (n=27) presentaron algún AA y un 52% (n=17) AA de grados ≥3. Los AA de grados ≥3 más frecuentes fueron neutropenia en un 24% de pacientes, diarrea 18%, infecciones 15% (infección por CMV en un paciente) y elevación de transaminasas en un 9%.

Conclusiones: En esta serie de pacientes con LF en recaída/refractario con varias líneas de tratamiento previo y factores asociados con mal pronóstico, el tratamiento con idelalisib produjo resultados de eficacia y toxicidad similares a los de los estudios publicados (Sales *et al.*, Haematologica 2016; Eyre *et al.*, Br J Haematol 2017), por lo que constituye una opción de tratamiento adecuada para pacientes con LF con recaídas múltiples o recaídas de mal pronóstico.

Financiación: Gilead.

CS-005

UNIDAD DE TERAPIAS AVANZADAS EN HEMATOLOGÍA (UTAH): UN AÑO Y MEDIO DE FUNCIONAMIENTO DE UN NUEVO MODELO DE ATENCIÓN MULTIDISCIPLINAR EN HEMATOLOGÍA

Iacoboni G¹, Abrisqueta P¹, Alonso L¹, Carreras MJ¹, Diaz De Heredia C¹, Diaz Lagares C¹, Farriols A¹, Fernandez J¹, Franco C¹, Garcia A¹, Hernandez M¹, Los Arcos I¹, Nieto JC¹, Ruiz-Camps I¹, Tintore M¹, Valcarcel D¹, Vidal-Jordana A¹, Vila G¹, Valentin M¹, Barba P¹, Bosch F¹

¹Hospital Vall D'hebron

Introducción: Con la introducción de la terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T, en inglés) los hospitales que aplican esta terapia han puesto en marcha unidades multidisciplinarias que incluyen los especialistas necesarios para garantizar un manejo óptimo del tratamiento y sus posibles complicaciones. En enero de 2018 se puso en funcionamiento la Unidad de Terapias Avanzadas en Hematología (UTAH) de nuestro Hospital. El objetivo de esta comunicación es analizar, tras 17 meses de funcionamiento, los resultados obtenidos y las metas futuras planteadas para esta unidad.

Métodos: Analizamos la actividad de la UTAH desde la perspectiva asistencial, regulatoria, de gestión de calidad, de investigación y docente, desde enero de 2018 a mayo de 2019.

Resultados: A 1 de junio 2019 se han evaluado en la unidad 32 pacientes propuestos para tratamiento con células CAR-T, de los cuales finalmente 15 han recibido el tratamiento y otros 4 están ya aferizados. De los pacientes tratados, 14 fueron diagnosticados de linfoma difuso de células grandes B y 1 de leucemia linfoblástica aguda; siete pacientes fueron derivados desde otra comunidad autónoma y 8 eran residentes de nuestra comunidad. Siete han recibido un CAR-T perteneciente a ensayo clínico, mientras que los 8 restantes han recibido un CAR-T comercial. Desde el punto de vista estructural, se ha diseñado y construido una nueva unidad de hospitalización que cuenta con 12 camas individuales y una capacidad para tratar más de 150 pacientes al año y cuya inauguración tendrá lugar en junio 2019. Desde el punto de vista regulatorio se ha obtenido la certificación del Ministerio de Sanidad para tratamiento con CAR-T de pacientes adultos y pediátricos. Se ha completado con éxito la acreditación por parte de las dos compañías farmacéuticas con productos comerciales y de una tercera para la realización de ensayos clínicos. Se ha desarrollado un plan de calidad siguiendo los estándares FACT-JACIE de células inmunoefectoras que incluye entre otros: 12 protocolos médicos, 8 protocolos de enfermería, 4 consentimientos informados, 17 reuniones mensuales de la Unidad y un plan de formación para médicos y enfermería. A nivel de investigación clínica, se dispone de 3 ensayos clínicos abiertos con células CAR-T y tres proyectos de investigación traslacional relacionados con este tema. Finalmente, a nivel formativo se han realizado cursos intensivos de ámbito nacional, 2 para enfermería y 2 para médicos. Además, se han recibido 3 solicitudes de rotaciones externas de residentes de Hemato-

logía de otras Comunidades Autónomas y tres de especialistas de otros países que han sido aprobadas y agendadas para la segunda mitad del 2019.

Conclusiones: Tras un año y medio de funcionamiento de la UTAH se ha consolidado una manera innovadora de trabajo que aúna los esfuerzos de diferentes especialistas con el fin de garantizar la mejor atención a los pacientes y formar todo el equipo de profesionales implicados en sus cuidados.

CS-006

RELEVANCIA DEL ASPIRADO MEDULAR EN LA CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES IGM ASINTOMÁTICAS

Moreno DF¹, Tovar N¹, Cibeira MT¹, Isola I¹, Magnano L¹, Lopez Guerra M¹, Colomer D¹, Diaz T¹, Rodríguez Lobato LG¹, Oliver A¹, Lozano E¹, Rosiñol L¹, Bladé J¹, Fernández de Larrea C¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La macroglobulinemia de Waldenström quiescente (MWQ) y sintomática se caracterizan por una infiltración linfoplasmocítica medular detectada por biopsia medular y la presencia de un componente monoclonal sérico IgM (CMs). Por contrario, la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgM presenta una cuantía de CMs <30 g/L y <10% de infiltrado medular. Dentro de los factores que afectan en la progresión, se incluyen valores de albúmina y β2-microglobulina, concentración de IgM en suero y el grado de infiltrado medular. En el presente estudio, nuestro objetivo principal fue de analizar el valor del aspirado medular para el diagnóstico y pronóstico de estas patologías.

Métodos: Se obtuvieron de forma retrospectiva datos clínicos y biológicos de todos los pacientes diagnosticados de gammapatías IgM asintomáticas desde el año 1982 a 2018. La presencia de sintomatología relacionada a MW se basó según el Consenso Internacional del 2014. Se identificaron un total de 206 pacientes, de los cuales 178 tenían realizado aspirado medular. En el estudio citológico, se realizó el recuento de 300 células y se reportaron el porcentaje de linfocitos y células plasmáticas. Además se evaluó retrospectivamente la presencia de la mutación L265P del gen MYD88 por PCR alelo específica. Para valorar el grado de infiltración medular, se realizaron curvas ROC con el objetivo de analizar los mejores puntos de corte de sensibilidad y especificidad en relación con la progresión hacia enfermedad sintomática.

Riesgo de progresión a gammapatía sintomática según clasificación de las gammapatías monoclonales IgM por el aspirado medular

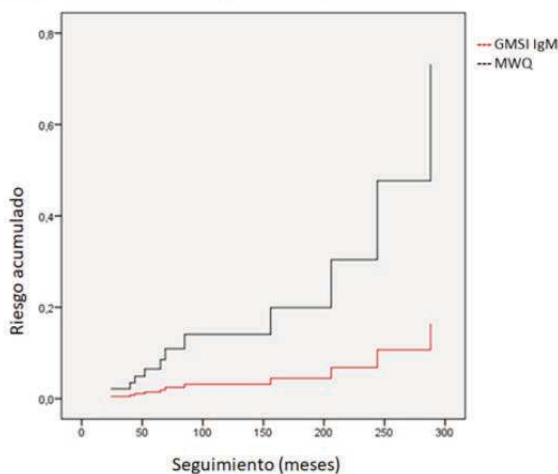


Figura 1.

Resultados: El umbral de linfocitos más células plasmáticas con mejor sensibilidad (70%) y especificidad (67%) fue la infiltración medular del 20% (p=0,001). Los valores de IgM se correlacionaron con el infiltrado medular total (p=0,001) y también de forma individual con linfocitos (p=0,001) y células plasmáticas (p=0,02). Solo 6 pacientes se diagnosticaron por cuantía de CMs. Con este diagnóstico, clasificamos a 110 pacientes como GMSI IgM y 68 como MWQ. Al realizar análisis

comparativo de ambos grupos, no obtuvimos diferencias en valores de calcio, creatinina, cociente de cadenas ligeras libres o β2-microglobulina. Los pacientes con diagnóstico de MWQ presentaban CMs más elevados (15,54 frente a 11,58; p=0,001), así como mayor prevalencia de inmunoparesia (16% frente a 5%; p=0,01) y de la mutación L265P MYD88 (75% frente a 38%; p=0,001). La mediana de seguimiento fue de 48 meses para el grupo total. El diagnóstico de MWQ impactó negativamente en la presencia de progresión a MW en relación con la concentración de IgM mediante regresión de Cox (13 frente a 4 pacientes; p<0,01). Se evidenció una tendencia a una SG más corta en el grupo de MWQ (80 frente a 103 meses; p=0,07). El patrón evolving fue más frecuente en el grupo de MWQ (16 frente a 9%), siendo también factor de riesgo de progresión (p=0,01).

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes, el estudio citológico del aspirado medular se asocia al riesgo de progresión y correlaciona significativamente con el CMs IgM y el análisis de la mutación L265P MYD88. En consecuencia, el aspirado medular puede establecer un criterio crucial para el diagnóstico de las gammapatías IgM asintomáticas

Tabla 1.

Características clínicas de gammapatías IgM asintomáticas según aspirado medular

Variables	GMSI IgM n = 110	MWQ n = 68	p
Edad (años)			
Media	67	70	0,25
Rango	28 - 97	42 - 92	
Sexo			
Mujeres	46	40	0,027
Hombres	64	28	
CMs (g/L)			
Media	11,12	15,54	0,001
Rango	0 - 25,30	0 - 49	
IgM (g/L)			
Media	7,09	11,58	0,001
Rango	0,48 - 26,10	0,79 - 47	
Inmunoparesia	6/106 (5%)	11/66 (16%)	0,019
Ratio de CLL	24/60 (40%)	19/34 (55%)	0,13
Calcio (mg/dL)			
Media	9,52	9,60	0,95
Rango	8,5 - 10,80	8,5 - 10,80	
Creatinina (mg/dL)			
Media	0,96	0,89	0,46
Rango	0,41 - 4,55	0,46 - 1,80	
Hemoglobina (mg/dL)			
Media	13,4	12,9	0,034
Rango	6,0 - 17,50	8,0 - 16,20	
β2-microglobulina (mg/L)			
Media	2,6	2,55	0,81
Rango	1 - 14	1 - 5	
Albúmina (g/dL)			
Media	4,2	4,1	0,06
Rango	3,1 - 5,1	2,6 - 5,0	
MYD88 L265P	38/100 (38%)	50/66 (75%)	0,001
Patrón evolving	10 (9%)	11 (16%)	0,14
Progresión	4 (3%)	13 (19%)	0,001

CMs: componente monoclonal sérico. CLL: cadenas ligeras libres. GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto. MWQ: Macroglobulinemia de Waldenström quiescente.

CS-007

REGISTRO ESPAÑOL DE HEMOFILIA ADQUIRIDA, 5 AÑOS DE ACTIVIDAD

Mingot Castellano ME¹, Pardos Gea J², Muñoz Gama A³, Lluch García R⁴, Fernández Sánchez de la Mora MC⁵, Bernardo Gutierrez A⁶, Car-rasco Expósito M⁷, Rodríguez Alén José A⁸, Martín Antorán José M⁹, Uribe Barrientos M¹⁰, Aguinaco Culebras R¹¹, Martínez Badás MP¹², García Candel F¹³, Roselló Palmer E¹⁴, Alonso Escobar MN¹⁵, Fernández Monsteirín N¹⁶, Rodríguez González R¹⁷, Cervero Santiago C¹⁸, Perez Sánchez M¹⁹, Bastida Bermejo JM²⁰, Sebrango Sadia A²¹, Pérez Montes R²², Iglesias Fernández M²³, Marco Vera P²⁴, Miembros registro Español HA²⁵

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad originada por aut anticuerpos frente a factores de la coagulación, especialmente el factor VIII (FVIII). Estos inducen episodios hemorrágicos, especialmente mucocutáneo, muscular y de tejidos blandos, que obligan a instaurar tratamiento hemostático y eliminar el inhibidor con el uso de inmunosupresores. La información disponible sobre epidemiología, clí-

nica y respuesta al tratamiento erradicador proviene de registros y series de casos. Esta es la primera comunicación al respecto representativa del global del territorio nacional español. Nuestro objetivo es definir las características clínicas y de respuesta al tratamiento de la serie de casos de HA del registro español, definir nuevas líneas de conocimiento y trabajo en esta patología.

Métodos: En 2014 se inicia el registro español de Hemofilia adquirida, localizado en la web de la SETH. Análisis estadístico descriptivo: media, mediana y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para cualitativas, construyendo intervalos de confianza del 95%. Comparación entre los dos grupos de tratamiento con t-Student. Ha sido puesto en marcha cumpliendo todos los requisitos de la Ley Orgánica, 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Resultados: Se han registrado un total de 66 pacientes. El 56% de los sujetos son varones, siendo la edad media de la serie 71+/-15 años. La mediana de inhibidor fue 24 UB (RIQ, 7,9 a 63 UB) y de FVIII (método coagulativo) de 3% (RIQ, 1 a 8%). El 46% de los pacientes tienen una patología condicionante de la aparición de la HA (50% autoinmunes, 13% postparto, 13% neoplasias). En tres pacientes se detecto un anti-coagulante lúpico circulante. El 90% de los pacientes presenta clínica hemorrágica al diagnóstico. El 45% de los sangrados fueron mucocutáneos, 30% muscular y 10% urinarios. Respecto a la erradicación del inhibidor el 44% fue tratado con esteroides y ciclofosfamida, 23% esteroides, 21% rituximab asociado a inmunosupresores y 12% con esteroides y ciclosporina. Mediana de seguimiento de los pacientes ha sido de 13,5 meses (RIQ, 2 a 25 meses). y mediana de tiempo para la erradicación del inhibidor de 1,35 meses (RIQ, 0,7 a 2 meses). No encontramos diferencias en el tiempo hasta erradicación entre sujetos tratados o no tratados con rituximab (mediana y RIQ, 1,5, 0,7 a 2 meses vs 1,3, 0,7 a 1,5 meses respectivamente). El 90,6% de los sujetos tratados con inmunosupresores logran respuesta completa. Recayeron 2 pacientes en los 2 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. La mortalidad ligada a la HA fue 14%,9 fallecidos: 5 por infecciones/sepsis, 2 por enfermedad de base, 1 por hemorragia y 1 por angor. Los fallecidos por infecciones fueron tratados con esteroides en monoterapia en 4 casos y con esteroides y rituximab en un solo caso. Mediana de tiempo del diagnóstico al exitus 3 meses (RIQ, 1,5 a 6 meses).

Conclusiones: La hemofilia adquirida es una enfermedad rara pero cuya incidencia está infraestimada o infracomunicada ya que en los 5 años de trabajo del registro la incidencia estimada debería ser unos 200 casos y no los 66 comunicados. Al igual que en el registro Alemán, la primera causa de muerte son los cuadros infecciosos. Iniciativas que ayuden a definir el tratamiento inmunosupresor óptimo y medidas de profilaxis infecciosa resultan del máximo interés. No encontramos diferencias en las tasas de respuesta entre los distintos esquemas de tratamiento erradicador.

CS-008
UN NUEVO INHIBIDOR DE LA METILTRANSFERASA DE RAS (ICMT) COMO POTENCIAL TRATAMIENTO FRENTE A LA LMA CON MUTACIONES EN RAS

Aguilar-Garrido P¹, Martín-Ramos N², Martín-Fontecha M², López-Rodríguez M², Ortega-Gutiérrez S², Gallardo M¹

¹CNIO

Introducción: La mutación y/o sobreexpresión de RAS es un mecanismo común en la tumorigénesis de la leucemia mieloide aguda (LMA). Sin embargo, no existe un inhibidor directo de RAS y la generación de moléculas de pequeño tamaño frente a ella siguen siendo un reto. De esta manera, la interferencia con enzimas involucradas en las modificaciones postrasacionales de RAS, como la isoprenylcysteina carboxyl-metiltransferasa (ICMT) puede ser una buena aproximación para tratar las neoplasias dirigidas por RAS. Nuestro objetivo será testar la eficacia de un nuevo inhibidor de ICMT (UCM-1336) frente a tumores dirigidos por RAS como las LMAs con NRAS mutado.

Métodos: Se realizó un cribado con una librería propia y se desarrollaron estudios de “docking” para optimizar los compuestos previamente identificados. Con el compuesto identificado, el UCM-1336 se realizó microscopia confocal para confirmar la deslocalización de RAS y sus isoformas. Además, se analizó mediante WB la proteína RAS, sus dianas (MEK, AKT) y marcadores de apoptosis. Se completó con un análisis de viabilidad por MTT en líneas dependientes de RAS y en con-

troles (fibroblastos). Por último, se realizó un xenoinjerto en ratones NSG de 1 millón de células por inyección IV de la línea de LMA NRAS mutada HL-60 y tratados con el compuesto (25 mg/kg, IP). Se analizó la supervivencia por curva Kaplan-Mier y la infiltración tumoral en médula ósea por inmunohistoquímica del CD45 humano).

Resultados: Hemos identificado un nuevo inhibidor de ICMT, el UCM-1336. El tratamiento de células PC-3 a 5 µM del compuesto induce la deslocalización de RAS (Figura 1A-B), así como su actividad y la actividad de sus dianas como MEK/ERK y PI3K/AKT, activando marcadores de autofagia y apoptosis (LC-3, PARP1 y CASP3) (Figura 1C). El compuesto UCM-1336 disminuye la viabilidad de líneas celulares con mutaciones en RAS (PANC1, MIA-PaCa-2, MDA-MB-231, SW620, SK-Mel-173 y HL60) con valores de IC₅₀ entre 2-12 µM. Así mismo, no se observa eficacia frente a línea sana control (fibroblastos, NIH3T3 y 142BR IC₅₀ >50 µM). Por último, el tratamiento con UCM-1336 incrementa la supervivencia y reduce la infiltración en médula ósea de células HL-60 injertadas (Figura 1E-F)

Conclusiones: El compuesto UCM-1336 es un nuevo inhibidor de la ICMT con capacidad para eliminar células tumorales cuya oncogenicidad esté dirigida por RAS (KRAS, HRAS y NRAS) tanto *in vitro* como *in vivo*.

Este trabajo ha sido financiado con las becas de MINECO (SAF2016-78792-R, SAF2017-89672-R).

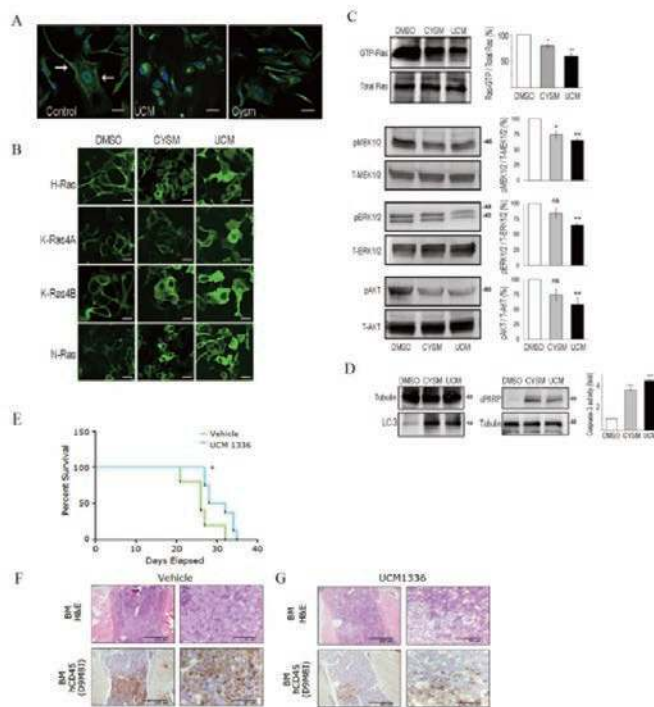


Figura 1.

CS-009
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN NIÑOS CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES: EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS (GETMON)

Benítez MI¹, Beléndez C², González M³, Fuster JL⁴, Alonso L¹, Uría L¹, Pérez - Hurtado JM⁵, Sisini L⁶, Cela E², Díaz de Heredia C¹

¹Hospital Vall d'Hebron

Introducción: La enfermedad de células falciformes (ECF) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente, con una incidencia de 300.000 recién nacidos cada año según Piel et al. La prevalencia es mayor en África Subsahariana, Medio Oriente, India, Brasil y las Islas Caribeñas pero debido a los flujos migratorios se ha extendido a otros países como Estados Unidos, Canadá, Francia, Reino Unido y en las dos últimas décadas a nuestro país. La ECF es una enfermedad multisistémica que, además de complicaciones agudas vasooclusivas isquémicas y doloro-

sas, da lugar a un daño orgánico progresivo e importante morbimortalidad. El TPH es el tratamiento curativo disponible en nuestro medio. Sin embargo, aunque los resultados con TMO de hermano HLA idéntico son muy alentadores con una supervivencia global (SG) reportada por Gluckman *et al.* del 95% en menores de 16 años, hasta la fecha solo se han registrado unos 1300 TPH (EBMT-Eurocord y CIBMTR).

Material y métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes en edad pediátrica que recibieron un TPH hasta el año 2018. Objetivos primarios: SG y supervivencia libre de eventos (SLE). Objetivos secundarios: injerto de neutrófilos, fallo de injerto, enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Resultados: Desde 1999 hasta 2018, se realizaron 50 trasplantes. La mediana de edad al TPH fue de 9 años (2-19). La mayoría de los pacientes recibieron un acondicionamiento mieloablativo con busulfán y ciclofosfamida (73%) y el resto un acondicionamiento de intensidad reducida con treosulfán, fludarabina y tiotepa (27%). La mayoría de los regímenes incluyeron depleción T *in vivo* (94%) con ATG (73%) o alemtuzumab. Profilaxis de la EICR con 2 inmunosupresores. Cuarenta y ocho pacientes (96%) recibieron un trasplante de hermano HLA idéntico y la fuente utilizada fue médula ósea (n=46), médula ósea y cordón umbilical (n=1) y cordón umbilical (n=1). Dos pacientes recibieron TPH de donante no emparentado (DNE), uno de médula ósea y otro de cordón umbilical. La incidencia de injerto de neutrófilos a D+60 fue del 97,7% y la mediana de injerto fue de 20 días (16-25). Dos pacientes presentaron fallo de implante primario y un paciente rechazo de injerto secundario con reconstitución autóloga. Diez pacientes desarrollaron EICHa grado II-IV (20%) y la incidencia de EICHc moderado - extenso fue del 6%. Entre las complicaciones más frecuentes, excluyendo causas infecciosas, se encuentran las relacionadas con el endotelio vascular. Once pacientes (22%) desarrollaron leucoencefalopatía posterior reversible (PRES), un paciente presentó síndrome de obstrucción sinusoidal y dos pacientes sufrieron hemorragia intracraneal. Con una mediana de seguimiento de 36 meses (5-221) la SG y SLE fueron del 90% y 88% respectivamente. Fallecieron 5 pacientes, las causas de muerte fueron infección (n=2), EICHa (n=1), hemorragia (n=1) y fallo de implante primario (n=1). Los dos pacientes que recibieron TPH de DNE y el paciente que recibió TPH de cordón umbilical de hermano HLA idéntico fallecieron. La SG entre los pacientes que recibieron un TPH de hermano HLA idéntico fue del 96%. No se produjo ningún fallecimiento más allá del año post trasplante y no se han descrito neoplasias secundarias.

Conclusiones: La ECF es una enfermedad crónica y multisistémica y presenta una elevada morbimortalidad. Los resultados en el TMO de hermano HLA idéntico en el paciente pediátrico son excelentes y por ello, consideramos necesaria la derivación temprana de estos pacientes a centros de referencia para valorar la indicación del TPH.

CS-010

UTILIDAD DEL ESTUDIO DE LAS MUTACIONES EN STAT3 Y STAT5B EN EL DIAGNÓSTICO DE CLONALIDAD Y EL PRONÓSTICO DE LAS LEUCEMIAS DE LINFOCITOS CITOTÓXICOS T/NK

Muñoz-García N¹, Jara-Acevedo M¹, Cálidas C¹, Bárcena P¹, López A¹, Puig N², Alcoceba M², Villamor N³, Fernández P⁴, González M, Orfao A¹, Almeida J¹

¹Centro de Investigación del Cáncer [IBMCC, CSIC-USAL], Servicio de Citometría y Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, IBSAL, Salamanca

Introducción: La leucemia de linfocitos T grandes granulares (LLGG-T) y los síndromes linfoproliferativos crónicos de células NK (SLPC-NK) son neoplasias raras que generalmente cursan de forma indolente. No obstante, ambas suelen asociarse con enfermedades autoinmunes (sobre todo neutropenia y artritis reumatoide), y se ha descrito su evolución ocasional a formas agresivas de leucemia. El diagnóstico de clonalidad es difícil en muchos casos mediante análisis fenotípico e incluso molecular; recientemente se ha descrito la presencia de mutaciones somáticas en los genes STAT3 y STAT5b en un subgrupo de LLGG-T (sobre todo en LLGG-TC8) y SLPC-NK, aunque su utilidad clínica sigue siendo incierta. Nuestro objetivo ha sido analizar la frecuencia de mutaciones somáticas en STAT3 y STAT5b en todos los subtipos de LLGG, y relacionarlo con el fenotipo de las células expandidas, el estado del sistema inmune residual en sangre y con otras características clínico-biológicas de la enfermedad, para determinar su utilidad diagnós-

tica y pronóstica.

Métodos: Los genes STAT3 (exones 20/21 SH2) y STAT5b (exón 16 SH2) se secuenciaron mediante PCR en 157 poblaciones celulares purificadas clasificadas como: LGG monoclonal (n=91, de 83 pacientes) y LGG oligoclonal (n=7) de todos los tipos de células citotóxicas; neoplasias T maduras no citotóxicas (n=19); y poblaciones T/NK policlonales (n=40). El fenotipo se analizó mediante citometría de flujo (protocolos EuroFlow); la clonalidad se confirmó mediante técnicas convencionales moleculares.

Resultados: En 31/91 poblaciones LGG clonales (34%) se detectaron mutaciones en STAT3 o STAT5b -de 28/79 pacientes, ya que en 8 coexistían =2 expansiones LGG, de los cuales en 3 STAT3 estaba mutado en =2 poblaciones-. En todas las categorías de LGLL-T/SLPC-NK se detectaron mutaciones en STAT3 -de frecuencia variable en función del tipo celular- excepto en las LLGG-TC8, que solo presentaron mutaciones en STAT5b (8%). Fenotípicamente, las células LGG clonales no diferían significativamente entre los casos mutados y los no mutados; no obstante, merece destacar que en los casos LLGG-TC8 mutados el recuento sanguíneo de granulocitos y células T/NK normales era inferior (p<0,05 vs. no mutados). Además, los pacientes con STAT3 mutado tenían una frecuencia de enfermedades autoinmunes y requerimiento de tratamiento mayor (p<0,05 vs. no mutados).

Conclusiones: El estudio de las mutaciones en STAT3 y STAT5b resulta útil para el diagnóstico de clonalidad y evaluación pronóstica de la LLGG; su presencia en todos los tipos de LLGG sugiere que existirían mecanismos ontogénicos similares, independientemente de la línea celular citotóxica involucrada. Ayudas IBSAL #IBPredec17/00012

CS-011

ESTUDIO COMPARATIVO EN VIDA REAL DE LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS IRRADIADOS E INACTIVADOS

Martín Moro F¹, López González S¹, Michael Fernández B¹, Sanz Rupérez A¹, García García I¹, Tenorio Núñez M¹, Jiménez Martín A¹, Saez Marín A¹, Núñez-Torrón Stock C¹, Luna de Abia A¹, Marquet Palomanes J¹, Joga Herranz J¹, López Jiménez J¹, Jurado Del Campo M², Moreno Jiménez G¹

¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Introducción: En el último año se ha incrementado la producción de concentrados de plaquetas (CP) inactivados en los Centros Regionales de Transfusión, lo que ha propiciado un mayor uso de este producto en nuestro centro. La inactivación de CP mediante el sistema *Intercept Blood System* (tratamiento fotoquímico con amotosaleno y UVA-A) presenta ventajas en cuanto a seguridad (inactivación de patógenos) y manejo de stock (7 días de caducidad) respecto de los CP sometidos a irradiación gamma. Nuestro objetivo es comparar el rendimiento y la seguridad transfusional entre CP irradiados y CP inactivados.

Material y métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico (hospital de tercer nivel) de pacientes sometidos a transfusión de CP irradiados (entre 23/10/2018 y 30/11/2018) o CP inactivados (entre 06/09/2018 y 02/12/2018). Se han descrito las características más relevantes de cada grupo. El rendimiento transfusional a las 24 horas (excluidos los casos sin rendimiento transfusional positivo) se ha calculado según las siguientes fórmulas:

CCI (Incremento del Recuento Corregido) = $[(\text{Recuento post-transfusión} - \text{Recuento pre-transfusión}) \times 10^9 / \text{L} \times \text{Superficie corporal (m}^2)] / \text{Plaquetas transfundidas (x10}^{11})$

PI (Incremento Post-transfusional) = $\text{Recuento post-transfusión} - \text{Recuento pre-transfusión (x10}^9 / \text{L)}$

La superficie corporal se ha calculado según la fórmula clásica de Du Bois. La media de volumen y de cantidad de plaquetas para los CP irradiados fue de 363 ml y 3.3×10^{11} y para los CP inactivados de 200 ml y 2.97×10^{11} , respectivamente. El análisis de los datos se ha realizado empleando el paquete estadístico *IBM SPSS Statistics 22*.

Resultados: Se analizaron 188 procedimientos de transfusión de plaquetas, 69 de CP irradiados (36.7%) y 119 de CP inactivados (63.3%). Las características de los receptores según el tipo de CP transfundido se resumen en la Tabla 1. En la Figura 1 se representa el día de transfusión según el tipo de CP. Para los receptores de CP irradiados la mediana de CCI a las 24 horas fue de 9.6 (0.3-30.8) y la de PI fue de 16.4 (0.6-71), mientras que los receptores de CP inactivados presentaron una mediana de CCI a las 24 horas de 5.2 (0.1-45) y una mediana de PI de

$9.5 \times 10^9/L$ (0.1-79); estos resultados se representan gráficamente en la Figura 2. Ningún caso presentaba refractariedad inmune a la transfusión de plaquetas. No se notificaron reacciones adversas transfusionales en ninguno de los dos grupos. En los primeros 20 días desde la transfusión presentaron algún episodio de sangrado 17/69 pacientes del grupo CP irradiados (24.6%) y 26/119 del grupo CP inactivados (21.8%) ($p=0.7$), no encontrando diferencias en cuanto a la gravedad de los mismos entre ambos grupos ($p=0.3$).

Tabla 1. Características de los receptores según el concentrado de plaquetas transfundido.

Variables		CP irradiados (n=69)	CP inactivados (n=119)	p
Entidad de base del receptor	Hematológica	50 (72.5)	74 (62.2)	0.2
	Neoplasia sólida	2 (2.9)	10 (8.4)	
	Otros	17 (24.6)	35 (29.4)	
Neoplasia hematológica del receptor	SMD	7 (10.1)	28 (23.5)	0.001
	LMA/LLA	35 (50.7)	24 (20.2)	
	Otras	8 (11.6)	22 (18.5)	
TPH receptor	TASPE	1 (1.4)	4 (3.4)	0.3
	Haploidéntico	8 (11.6)	6 (5.1)	
Indicación transfusión	Alo-DE/DNE	17 (24.6)	27 (22.7)	0.2
	Profiláctica	48 (69.6)	92 (77.3)	
Terapéutica		21 (30.4)	27 (22.7)	0.6
Transfusión hemáties el mismo día		30 (43.4)	47 (39.5)	0.6

Valores expresados en número total de pacientes de cada grupo (%).

Alo: alogénico; DE: donante emparentado; DNE: donante no emparentado; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; TASPE: trasplante autólogo de sangre periférica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

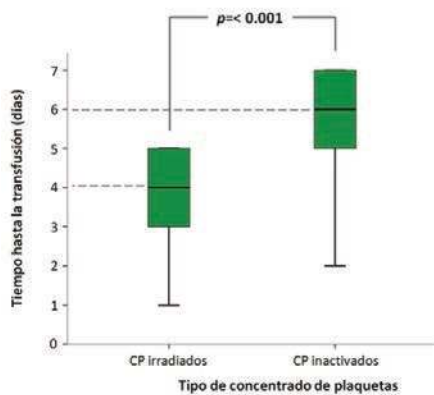


Figura 1. Tiempo hasta la transfusión (días) según el concentrado de plaquetas administrado.

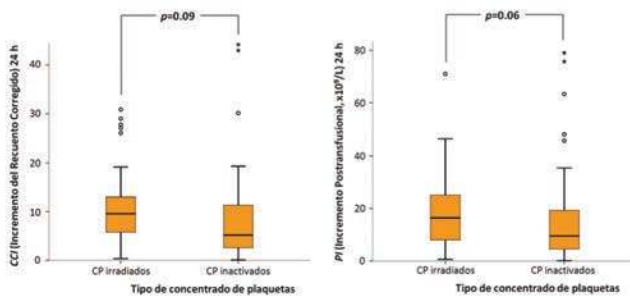


Figura 2. Rendimiento transfusional a las 24 horas según el concentrado de plaquetas administrado.

Conclusiones: La transfusión de CP inactivados presenta ventajas en cuanto a la gestión del stock de unidades de plaquetas y probablemente en cuanto a la seguridad transfusional (inactivación de patógenos) respecto de los CP irradiados. En nuestra experiencia no hemos encontrado diferencias significativas en el rendimiento post-transfusional ni en el perfil de seguridad a corto plazo entre CP irradiados e inactivados.

CS-012

LA RELACION NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y MMP-12 COMO BIOMARCADORES INFLAMATORIOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Marcos Jubilar M¹, Pastrana Juan C¹, Orbe J², Rodríguez JA³, Roncal C², Fernández-Montero A¹, Rodil R³, Colina I¹, Montori L, Páramo JA⁴

¹Clínica Universidad de Navarra

Introducción: La aterosclerosis se caracteriza por una inflamación crónica vascular con participación leucocitaria. Se ha demostrado que una alteración en la relación de neutrófilos y linfocitos secundaria a la inflamación crónica se asocia con la presencia de enfermedad aterosclerótica. Asimismo, se ha detectado un papel central de la MMP-12 en procesos inflamatorios agudos y crónicos. El objetivo es evaluar ambos marcadores y su relación con la enfermedad aterotrombótica.

Material y Métodos: Estudio transversal en el que se incluyeron 240 pacientes, edad media: 67 años (rango 45-90 años), 71,2% varones. En todos ellos se recogieron parámetros de riesgo cardiovascular y eventos clínicos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica). Un 70,5% sujetos estaban asintomáticos y 29,5% sujetos tenían antecedentes de evento aterotrombótico. En todos ellos se determinaron los niveles circulantes de cociente neutrófilo/linfocito y la PCR mediante autoanalizadores, la MMP-12 mediante técnica ELISA y la presencia de placas ateroscleróticas mediante ecografía. El estudio se realizó a través de muestras de Biobanco (Universidad de Navarra) y contó con la aprobación del comité ético. Se analizó estadísticamente la asociación de los diversos marcadores con la presencia de placas y evento clínico.

Resultados: Se observaron diferencias en la ratio neutrófilo/linfocito (NLR) entre los pacientes con y sin eventos clínicos (2,58 vs 2, $p=0,016$) así como diferencias en la concentración de MMP-12 entre ambos grupos (510 pg/ml vs 387 pg/ml, $p=0,019$). Existe una correlación positiva entre NLR y los niveles de MMP-12 ($r=0,34$, $p<0,001$). Si bien no se observaron diferencias del NLR según el número de placas presentes, aquellos pacientes con un espesor de IMT > 0,9 en carótida izquierda presentaban un incremento en el NLR (2,36 vs 2, $p=0,048$), sin variaciones en los niveles de MMP12 (459 pg/ml vs 414pg/ml). Asimismo, se observó una correlación positiva entre la PCR y la NLR ($r=0,3$, $p<0,001$) así como con la MMP-12 ($r=0,23$, $r<0,001$).

Conclusiones: El cociente neutrófilos/linfocitos así como la concentración de MMP12 sérica pueden ser biomarcadores sencillos y útiles para valorar la inflamación crónica presente en pacientes con aterotrombosis y con significado pronóstico.

CS-013

DIFERENCIAS TRANSCRIPTÓMICAS Y PROTEÓMICAS EN LOS COMPONENTES DEL INFLAMASOMA ENTRE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Zurdo M¹, Hurtado AM¹, Chen-Liang TH¹, Martínez-Banaclocha H², Palomo L³, López-Cadenas F⁴, Lumbreras E⁴, Zamora L³, Xicoy B⁵, Díez-Campelo M⁴, Solé F³, Vicente V⁶, Pelegrín P², Jerez A⁶

¹Departamento de Hematología y Oncología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, IMIB, Murcia

Introducción: Recientemente se ha asociado la sobreactivación del inflammasoma y la piroptosis como mecanismos fundamentales en la hematopoyesis ineficaz de los síndromes mielodisplásicos (SMD). La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) comparte características histológicas y clínicas con los SMD pero, dentro de las diferencias clínicas, destaca una asociación elevada con enfermedades inflamatorias/autoinmunes en las que se ha implicado una activación desproporcionada del inflammasoma. Nuestra hipótesis es que la LMMC muestra un mayor grado de activación del inflammasoma respecto a los SMD, diferencia relevante tanto en cuanto a potenciales dianas terapéuticas como a claves patogénicas. El objetivo principal es confirmar, describir y cuantificar esas diferencias mediante métodos de alto rendimiento y multi-gen/proteína.

Métodos: Secuenciación de ARN de nueva generación en células mononucleadas de médula ósea de 27 LMMC al diagnóstico, 10 SMD y 9 controles (103 millones de lecturas de media). Seleccionamos 116 genes relacionados con el inflammasoma y revisamos la expresión diferencial entre casos y controles. Evaluamos mediante inmunoanálisis multiplex 28 citoquinas en sangre periférica en 35 pacientes LMMC, 37 SMD y 8

controles. Posteriormente, estudiamos si esos genes/citocinas diferencialmente expresados (DE) mostraban diferencias en LMMC dependiendo del estado mutacional de *TET2*, *SRSF2* y *ASXL1*. Finalmente comparamos *in vitro* el grado de activación del inflamasoma en el componente monocitoide de 8 pacientes LMMC frente a 7 controles.

Diagramas de Venn mostrando el potencial solapamiento de las diferencias de pacientes con LMMC frente a controles de la expresión génica (azul) o proteica (citocinas, amarillo). En los elementos pro-inflamatorios hubo una coincidencia de regulación al alza entre genes y citocinas de 13 de 20 elementos.

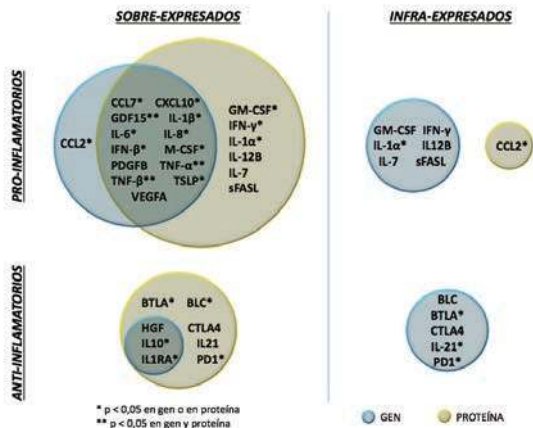


Figura 1.

Diferencias significativas observadas en las citocinas inflamatorias medidas en inmunoensayo multiplex en pacientes con LMMC comparados con controles sanos pareados por edad. El eje Y corresponde al logaritmo negativo del valor de p. El eje X corresponde al fold change (ratio entre concentración de citocinas en LMMC y controles).

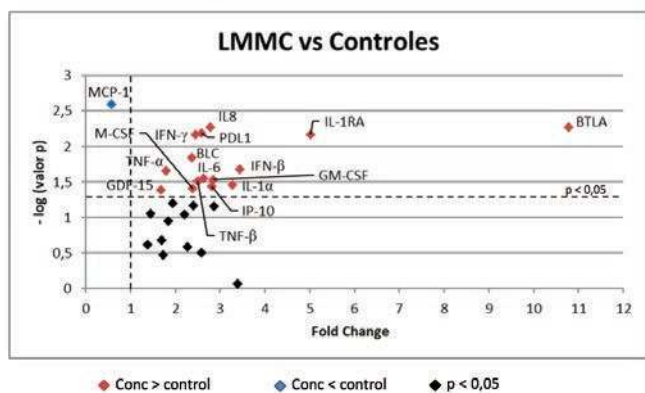


Figura 2.

Resultados: En el análisis transcriptómico de los genes del inflamasoma en LMMC encontramos 30 de 116 genes DE respecto a controles. De esos 30 genes, 26 cumplen una función pro-inflamatoria y, de ellos, 18 se encontraban regulados al alza. De los 4 genes DE que presentan una función anti-inflamatoria, 3 estaban infra-expresados significativamente en LMMC. Destacamos, por la diferencia cuantitativa, la sobreexpresión de dos genes que codifican para proteínas quimiotácticas de monocitos, *CCL7* y *CCL2* (FC=269,21, p=0,032; FC=11,79, p=0,03). El perfil transcripcional pro-inflamatorio no era tan evidente en los casos de SMD: de los 29 genes DE con función pro-inflamatoria, 18 estaban regulados a la baja. Posteriormente, diseñamos un panel customizado para análisis proteómico incluyendo 9 de los 30 genes DE en LMMC. Encontramos que, en un porcentaje relevante de los casos, también las citocinas proinflamatorias derivadas de esos genes DE se mostraban elevadas (62,5%) en sangre periférica de pacientes, comparado con donantes sanos; apuntando el papel clave de la transcripción génica en la definición del sentido pro-inflamatorio de la dimensión proteómica del inflamasoma en LMMC. A continuación, encontramos que aquellos pa-

cientes con LMMC y mutación somática de *TET2* presentaban una expresión más alta de *CCL7* y *CCL2* respecto de los pacientes con LMMC *wild type*, con tendencia a la significación en el primer caso y significativa en el segundo (FC 11.9, p=0.15; FC 7.8, p=0.03). Finalmente, realizamos estudios de estimulación *in vitro* al diagnóstico en pacientes con LMMC confirmando que la activación canónica del inflamasoma NLRP3 (mayor producción de IL-1β) está significativamente potenciada respecto a los individuos control.

Conclusión: Describimos por vez primera, una hiperactivación en LMMC respecto a SMD de los componentes del inflamasoma. Hiperactivación asociada en LMMC a un mecanismo transcripcional génico y relacionada, en el caso de los dos genes más sobre-expresados, *CCL2* y *CCL7*, a la presencia de mutaciones en *TET2*. Nuestros hallazgos señalan nuevas dianas terapéuticas cuya modulación podría restaurar una hemopoiesis ineficaz y potenciales biomarcadores diagnósticos y pronósticos en LMMC.

Financiación: Fundación Séneca-19454/PI/14, ISCIII-PI/14/00013-PI/17/0575, CERCA-Fundació Internacional Josep Carreras y Celgene International.

Experimentos de estimulación *in vitro* del inflamasoma NLRP3 en el componente monocitoide de pacientes con LMMC frente a controles sanos. La concentración del producto final del inflamasoma NLRP3 (IL-1β) fue significativamente superior en los monocitos de los pacientes respecto de los monocitos de los controles tras estimular con lipopolisacárido durante 2 horas y después ATP.

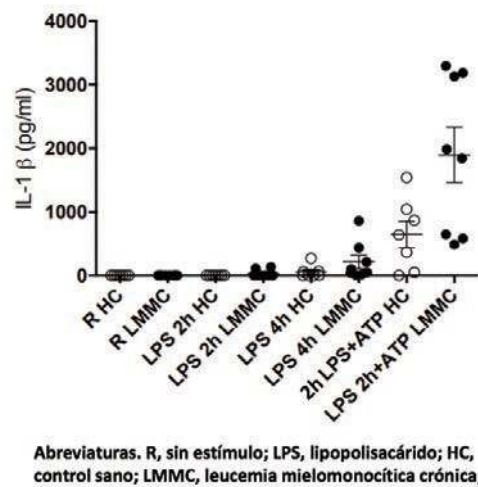


Figura 3.

CS-014

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO A TRAVÉS DEL ANÁLISIS DE CINCO POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Vallejo M¹, Muñoz P², Kwon M², Solán L², Bailén R², Carbonell D², Chicano M², Suárez-González J³, Bellón JM⁴, Triviño JC⁵, Dorado N², Balsalobre P², Soria E¹, Gallardo D⁶, Díez-Martín JL², Ramírez N¹, Martínez-Laperche C², Buño I²

¹Grupo de Investigación en Oncohematología, Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra CHN, Universidad Pública de Navarra UPNA, Instituto de Investigación Sanitario de Navarra IdISNA

Introducción: La infección por Citomegalovirus (CMV) constituye una causa relevante de morbilidad en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH). Estudios recientes demuestran como polimorfismos genéticos en citocinas producen diferencias interindividuales en su expresión modulando la susceptibilidad a las infecciones víricas. El objetivo es determinar la asociación entre el genotipo de 50 genes relacionados con el sistema inmune en receptores y donantes de alo-TPH y la reactivación de CMV.

Métodos: Se incluyeron 85 pacientes que recibieron un alo-TPH de un hermano HLA-idéntico (2000-2015). La reactivación de CMV se definió como la detección de ADN viral = 100 copias/ml en sangre periférica (SP) hasta el día +100. Todos los pacientes fueron clasificados en función de sus factores de riesgo. Se seleccionaron 50 genes (incluidas zonas codificantes y reguladoras) por su potencial rol en la patogénesis del CMV: *CCL4, CCL5, CCL8, CCR5, CCR8, CD48, CXCL1, CXCL10, CXCL12, CXCR2, CXCR4, FOXP3, IFNAR1, IFNAR2, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IFNK, IFNL1, IFNL2, IFNL3, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12A, IL12RB1, IL12RB2, IL1A, IL1B, IL1RL1, IL1RL2, IL1RL3, IL1RN, IL2, IL2RA, IL2RB, IL4, IL4R, IL6, IL6R, IL7R, KIR2DL1, KIR2DL3, KIR2DS4, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR3DL3, LTA, TGFβ1, TGFβ2 y TNF*. A partir del ADN purificado de 85 pacientes y sus donantes (n=170) en SP pre-trasplante, se empleó un panel de NGS de enriquecimiento por captura empleando la plataforma HiSeq (*Illumina*) El análisis bioinformático se efectuó mediante el software GeneSystems (Sistemas Genómicos). Se seleccionaron variantes genómicas localizadas en regiones codificantes, de splicing e intrónicas. Para el filtrado de variantes, se tuvieron en cuenta los polimorfismos con una profundidad de lectura $\geq 30X$, VAF $\geq 0,4$ y MAF $\geq 10\%$. Las diferencias fueron evaluadas mediante test de Fischer. Con las variantes genéticas seleccionadas, se aplicaron modelos de regresión logística múltiple seleccionando aquellos modelos con mayor AUC para cada combinación de variantes. Finalmente, y tras elegir el mejor modelo, se buscó un punto de corte óptimo para clasificar a los pacientes con riesgo de reactivación de CMV.

Tabla 1. Análisis univariante de los polimorfismos analizados en receptores y donantes y su asociación con la reactivación de CMV en pacientes sometidos a alo-TPH.

Gen	Polimorfismo	Genotipo (Referencia/Variante)	Receptor/Donante	MAF	Efecto de la variante	Reactivación CMV (n=51)	No reactivación CMV (n=34)	p-valor	Odds ratio (95% CI)
CXCL12	rs289905	AA	R	0.1958	Variante intrónica	28	27	0.023	3.17 (1.17-8.99)
		GG/GA				23	7		
		GA/GG	R	0.2475	Variante intrónica	42	18	0.009	0.27 (0.11-0.72)
IL12A	rs7615589	GG	R	0.2475	Variante intrónica	42	18	0.009	0.27 (0.11-0.72)
		AG/AA				10	16		
		TT	R	0.2475	Variante intrónica	41	18	0.009	0.27 (0.11-0.72)
KIR3DL1	rs43542639	GG	R	0.2475	Variante "missense"	32	29	0.028	3.44 (1.14-10.41)
		AG/AA				19	5		
	rs149123986	AA	R	0.2435	Variante "missense"	32	29	0.028	3.44 (1.14-10.41)
		GA/GG				19	5		
	rs143158382	CC	R	0.2426	Variante "missense"	33	29	0.047	3.16 (1.04-9.99)
TGFβ2	rs144994606	GG	R	0.2247	Variante "missense"	27	26	0.040	2.89 (1.10-7.98)
		AG/AA				24	8		
		CC	R	0.1968	Variante intrónica	40	18	0.018	0.31 (0.12-0.80)
TNF	rs3093662	AA	R	0.1095	Variante intrónica	39	18	0.054	0.35 (0.14-0.86)
		GA/GG				12	16		
	rs3093662	AA	D	0.1095	Variante intrónica	40	18	0.038	0.81 (0.32-0.80)
ILRN	rs439154	GG	D	0.4284	Variante intrónica	20	5	0.017	0.27 (0.09-0.81)
		AG/AA				31	29		
		CC	D	0.1054	Variante "missense"	45	22	0.014	0.24 (0.08-0.74)
CD48	rs2295615	CC	D	0.1054	Variante "missense"	45	22	0.014	0.24 (0.08-0.74)
		GC/GG				6	12		

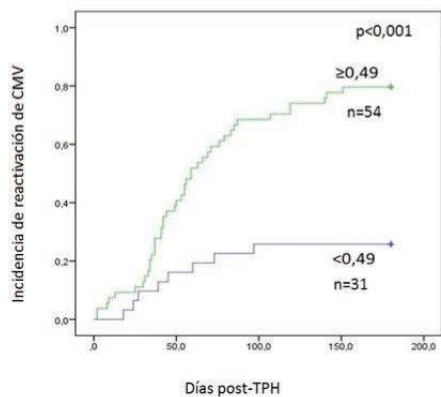


Figura 1. Estratificación de riesgo de reactivación de CMV en pacientes post-TPH.

Resultados: El 60% de los pacientes (51/85) sufrieron reactivación de CMV post-TPH con una mediana de aparición de CMV de 48 días (2-151). Las siguientes variables clínicas no se correlacionaron con la reactivación de CMV: edad, sexo, fuente de progenitores, patología, régimen de acondicionamiento, serología CMV donante/receptor y trasplante previo. Se analizaron 213 polimorfismos en receptores y donantes de los cuales 11 en 7 genes se asociaron significativamente con el

desarrollo o la protección de la reactivación de CMV (Tabla 1). Para el modelo predictivo, se seleccionó un modelo con cinco variantes genéticas (*CXCL12 rs2839695, IL12A rs7615589, KIR3DL1 rs4554639, TGFβ2 rs5781034* para el receptor y *CD48 rs2295615* para el donante) con un AUC=0,814 (95% CI: 0.715-0.890). El valor de corte seleccionado para predecir el riesgo de infección por CMV fue de 0,49, con una sensibilidad y especificidad de 84,3% y 67,6%, respectivamente. A los 100 días, la incidencia de reactivación de CMV en pacientes clasificados de alto riesgo fue de 65% frente a un 21% en el grupo de bajo riesgo ($p < 0.001$) (Figura 1).

Conclusiones: El screening pre-trasplante de estos 5 polimorfismos genéticos podría facilitar el manejo clínico personalizado de la infección por CMV en pacientes sometidos a alo-TPH. Estos resultados permitirían la identificación de pacientes con alto riesgo de reactivación de CMV, permitiendo así la administración precoz de tratamiento antiviral o la infusión de linfocitos T específicos de CMV.

CS-015

LAS RECOMENDACIONES DE DOSIS ACTUALES DE DISMINUCIÓN DE DOSIS DE PONATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA PUEDEN DISMINUIR LOS EFECTOS ADVERSOS MANTENIENDO LA EFICACIA

García-Gutiérrez V¹, Hernández-Boluda JC², Moiraghi B³, Szczepanek S⁴, Sacha T⁴, Pavlovsky C⁵, Grzybowska-Izydorzczak O⁶, Correa J⁷, Pérez López R⁸, Patkowska E⁹, GóraTybor J⁹, Novo Garcia A¹⁰, Osorio Prendes S¹¹, Vallansot R¹², Ramírez Paye A¹³, Wasilewska E¹⁴, Piris Vil-laespesa M¹, Boque Genovard C¹⁵, Pérez Encinas M¹⁶, Jiménez Velasco A¹⁷ Sánchez-Guijo F¹⁸, Romo Collada MA¹⁹, Gomez Casares MT²⁰, Orti Pascua G²¹, Steegman JL²²

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ²Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ³Hospital JM Ramos Mejia, Buenos Aires; ⁴Jagiellonian University Hospital, Krakow; ⁵Fundaleu, Buenos Aires; ⁶Medical University in Lodz, Lodz; ⁷Hospital Clinic, Barcelona; ⁸Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ⁹Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw; ¹⁰Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; ¹¹Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid; ¹²Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona; ¹³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ¹⁴Medical University of Bialystok, Bialystok; ¹⁵ICO Institut Català d'Oncologia, Barcelona; ¹⁶Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; ¹⁷Hospital Regional Universitario de Malaga; ¹⁸Hospital Universitario de Salamanca; ¹⁹Hospital Meixoeiro, Vigo; ²⁰Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ²¹Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ²²Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Introducción: Ponatinib se ha establecido como opción terapéutica óptima de rescate en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Su uso a la dosis estándar (45mg/día) se ha relacionado con efectos adversos graves, principalmente eventos cardiovasculares (CV). El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de ponatinib en vida real.

Métodos: Mediante un estudio internacional observacional retrospectivo se recogió información de pacientes con LMC tratados con ponatinib entre 2014 y 2018. La indicación, así como la dosis empleada se estableció en relación al criterio del médico tratante. La monitorización molecular se realizó siguiendo las guías de la ELN y el ratio de BCR-ABL/ABL se expresó como % IS. Las respuestas al tratamiento se calcularon para los pacientes en riesgo para cada momento específico. Para el cálculo de la supervivencia libre de progresión (SLP), la progresión se definió como transformación a fases avanzadas. Para la supervivencia libre de evento (SLE), los eventos fueron discontinuación debido a cualquier motivo, progresión o muerte. La recogida de datos siguió las regulaciones locales para estudios observacionales.

Resultados: Se incluyeron 73 pacientes tratados con ponatinib en práctica clínica en España, Polonia y Argentina. La media de tratamientos previos a ponatinib fue de 2,8, con una mediana desde el diagnóstico al inicio de ponatinib de 43 meses. La edad media al diagnóstico fue de 58 años y el índice Sokal fue bajo, intermedio, alto y desconocido en el 28%, 21%, 31% y 20% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes fueron tratados en fase crónica (84%), acelerada (10%) y crisis blástica (6%). Un 61% de los pacientes tenían factores de riesgo CV en el momento de inicio de ponatinib, 5 pacientes habían sufrido trombosis previa y 4 pacientes tenía un índice tobillo-brazo patológico. 33 pacientes tenían mutación de BCR-ABL (23 de ellos tenían la mutación T315I).

La dosis de inicio de ponatinib fue de 45mg, 30mg y 15mg en el 60%, 20% y 20% de los pacientes, respectivamente. La dosis se disminuyó en 21/45 (46%) de los que empezaron con 45mg y en 4/14 (28%) de los que empezaron a 30mg. En cambio, 7/14 (50%) de los que empezaron a 15mg aumentaron la dosis durante el seguimiento. La tasa de respuesta hematológica completa, respuesta citogenética y respuesta molecular mayor a los 12 meses (Tabla 1) fue de 100%, 52% y 45% respectivamente. Globalmente, 56% de los pacientes mejoraron la respuesta previa, 32% mantuvieron el mismo grado de respuesta y 12% perdieron la respuesta. Con un seguimiento medio de 24 meses, 35 pacientes (48%) discontinuaron el tratamiento debido a toxicidad (38%), trasplante de médula ósea (21%), muerte (17%) o falta de eficacia (24%). La toxicidad que más frecuentemente condujo a discontinuación fue evento CV severo, hepatotoxicidad y mielotoxicidad (9%). La mayoría de los pacientes (70%) que tuvieron eventos CV tenían más de 2 factores de riesgo CV previamente al inicio de ponatinib. La SLE, SLP y supervivencia global fueron del 46%, 69% y 83% a los 21 meses.

Conclusiones: El presente estudio demuestra que el uso de ponatinib en práctica clínica con una estrategia limitante de dosis en pacientes respondedores es segura, manteniendo la eficacia clínica.

Tabla 1. Respuesta al tratamiento en momentos específicos.

	3 meses		6 meses		12 meses		18 meses	
	N	%	N	%	N	%	N	%
RHC	64	100	54	100	42	100	28	100
RCC	30	46	330	55	22	52	19	67
RMM	16	25	25	46	19	45	15	53
RM4	4	6	14	25	13	31	12	42
RM4.5	3	4	8	14	10	23	10	35

RHC: respuesta hematológica completa; RCC: respuesta citogenética completa; RMM: respuesta molecular mayor; RM4: respuesta molecular grado 4; RM4.5: respuestas molecular grado 4.5

Tabla 2. Efectos adversos grado 3-4 relacionados con ponatinib.

	n	%
Toxicidades que condujeron a discontinuación		
Eventos cardiovasculares	7	9
Enfermedad arterial periférica	1	1
Trombosis poplítea	1	1
Cardiopatía isquémica	3	4
Enfermedad cerebrovascular	1	1
Hipertensión pulmonar	1	1
Toxicidad hepática	3	4
Toxicidad hematológica	3	4
Toxicidad grado 3-4		
Eventos cardiovasculares	10	13
Enfermedad arterial periférica	5	6
Trombosis poplítea	1	1
Cardiopatía isquémica	2	3
Enfermedad cerebrovascular	2	3
Toxicidad hepática	7	10
Hipertensión	4	5
Gastrointestinal	3	4
Anemia	5	7
Trombopenia	13	18
Neutropenia	6	8

CS-016

PRÁCTICA CLÍNICA DE HEMATOGERIATRÍA EN EL ÁMBITO DE LA ANTICOAGULACIÓN: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN PACIENTES FRÁGILES Y MAYORES DE 80 AÑOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Olivera Sumie P¹, Campoy Castaño D², Ruiz de Gracia S³, Bastidas Mora G¹, Subirá Caselles M¹, Salinas Argente R¹, Ene G⁵

¹Hospital Universitari Sagrat Cor, Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits, Barcelona

Introducción: La fragilidad en pacientes mayores de 80 años con fibrilación auricular (FA) es un escenario complejo, en donde confluyen tanto el riesgo trombótico como el hemorrágico, además de diferentes comorbilidades como la enfermedad renal crónica (ERC), cardiopatía isquémica, demencia, anemia, etc. Hay datos limitados en los principales ensayos clínicos, lo cual dificulta a la hora de tomar las decisiones más acertadas, respecto a la terapia anticoagulante oral en este grupo de pacientes.

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad de los anticoagulantes orales inhibidores directos (ACODs) comparados con el acenocumarol en pacientes frágiles y mayores de 80 años con FA. **Métodos:** Entre 2016 y 2018 se incluyeron 820 pacientes, mayores de 80 años, con FA a los que se administraron ACODs (n = 556) o acenocumarol (n = 264) para la prevención del ictus y embolia sistémica. El seguimiento mínimo fue de 6 meses y se analizaron los eventos tromboembólicos (ETE), eventos hemorrágicos mayores (EHM) y muerte por todas las causas. Los factores clínicos fueron comparados entre ambas cohortes. Para medir la fragilidad se utilizó la Clinical Frailty Scale (CFS) y se incluyeron pacientes con una puntuación CFS de <7.

Resultados: En el grupo de ACODs (edad 87.4 ± 5.2 años, mujeres 57.2%, puntuación CHA2DS2-VASc 5.0 ± 1.8, HASBLED 5.0 ± 2.3 y ERC [grado III-IV] 93.5%) se incluyeron 81 pacientes con dabigatran, 103 rivaroxaban, 158 apixaban y 214 edoxaban. El 75 % de los pacientes con ACODs recibió una dosis reducida y el grupo de apixaban fue el que presentó más pacientes con dosis plenas (64.5%; n=102). Con una mediana de seguimiento de 14 ± 8.9 meses, se evidenciaron 21 ETE [ACODs:6; AVK:15] y 29 EHM [ACODs:9; AVK:20]. En la cohorte de ACODs, todos los ETE ocurrieron en pacientes con dosis reducidas. Los pacientes con ACODs mostraron un riesgo menor de ETE (1.72 vs. 2.91 por cada 100 personas-año, HR 0.174, intervalo de confianza [IC] del 95% 0.051–0.573, P=0.002), sangrado mayor (1.34 vs. 3.92 por 100 personas-año; HR 0.110, IC 95%: 0.068 a 0.563, P = 0.001), y muerte por todas las causas (2.37 vs. 3.60 por 100 personas-año; HR 0.29, IC 95%: 0.10 a 0.029, P=0.030). La hemorragia digestiva fue el tipo de EHM más frecuente para ambas cohortes (25 eventos) y común para los pacientes con acenocumarol (11 eventos) rivaroxaban (4 eventos) y edoxaban (4 eventos). **Conclusiones:** En pacientes frágiles y mayores de 80 años con FA, los ACODs podrían estar asociados con un menor riesgo de ETE, sangrado grave y muerte por todas las causas que el acenocumarol. Es necesario estudios prospectivos y randomizados para esta población.

CS-017

DIFERENCIAS EN LA GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON ANTICOAGULANTE LÚPICO SIN ANTECEDENTE TROMBÓTICO EN FUNCIÓN DEL GRADO DE POSITIVIDAD DEL MISMO Y DE LA PRESENCIA O NO DE ANTICUERPOS ANTI-BETA2 GLICOPROTEÍNA

Velasco Rodríguez D¹, García Raso A¹, Vidal Laso R¹, Martín Herrero S¹, Jiménez Barral E¹, Alonso Domínguez JM¹, Blas López C¹, López Romero L¹, De la Plaza Rodríguez R¹, Mínguez Mínguez D¹, García López A¹, Martínez Becerra MJ¹, Vegas Sánchez MC¹, Guzmán López K¹, Téllez Pérez R¹, Llamas Sillero P¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: El anticoagulante lúpico (AL) es la interferencia producida *in vitro* por un grupo heterogéneo de autoanticuerpos, que prolongan uno o varios tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos. A pesar de alargar dichos tiempos, no se asocian a complicaciones hemorrágicas. Al contrario, *In vivo*, se pueden asociar de forma significativa a eventos tromboembólicos y/o complicaciones gestacionales recurrentes. Estos anticuerpos se dirigen directa y específicamente contra una variedad de proteínas de unión a fosfolípidos o sus cofactores, siendo su principal diana la β₂-glicoproteína I (β₂GPI). Los AL con Ac anti-β₂GPI tienen mayor riesgo trombótico que los AL sin anti-β₂GPI. Se ha estudiado el test de generación de trombina en pacientes con SAF,

pero apenas hay datos en AL sin antecedente trombótico.

Métodos: Estudio caso-control, prospectivo, comparativo y transversal de 109 individuos con anticoagulante lúpico sin antecedente trombótico no anticoagulados ni antiagregados. Se incluyeron además 25 controles sanos, sin AL, sin enfermedades crónicas o inflamatorias, con estudio básico de coagulación normal, sin tratamiento antitrombótico. En todos ellos se realizó un estudio de trombofilia hereditaria que fue negativo. El estudio de AL se realizó según recomendaciones de ISTH mediante 2 test: dRVVT (cut-off 1,2) y Silica clotting time (cut-off 1,3). En cuanto a la intensidad del AL, consideramos la positividad débil, moderada o fuerte si el ratio de dRVVT y/o Silica fue <1,5, 1,5-1,9 o ≥ 2 respectivamente. Se estudiaron los Ac. Anti- $\beta 2$ GPI y anti-cardiolipina mediante quimioluminiscencia. A todos ellos se les realizó un TGT en el analizador STG-Genesiia (Stago), utilizando el reactivo ThromboScreen sin trombomodulina (TM) y con TM. Parámetros analizados: Lag time (tiempo que tardan en empezar a formarse las primeras trazas de trombina); Peak height (cantidad máxima de trombina generada en un momento dado); Time to peak (tiempo en alcanzar el pico máximo); Vel.index (velocidad máxima de producción); ETP (potencial endógeno de trombina, cantidad neta, área bajo la curva); Start tail= tiempo en el que se acaba de inhibir toda la trombina generada; y ETP%inh (porcentaje de inhibición del ETP al añadir TM). Las variables de con distribución normal se describen con media y desviación típica y se comparan con la prueba ANOVA de un factor. Las variables con distribución no normal de describen con mediana y rango intercuartil y se comparan con la prueba de Kruskal-Wallis. La normalidad se ha contrastado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$. El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 19.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

parámetros del TGT en función de si el AL se asocia o no a la presencia de anti- $\beta 2$ GPI se resumen en la tabla 2.

Conclusiones: A medida que aumenta la intensidad del AL se observa un tiempo de latencia significativamente mayor, se tarda más en alcanzar el pico máximo de trombina y hay un menor ETP%inh (es decir, una mayor resistencia al sistema de la TM/proteína C activada). Las mismas diferencias y en los mismos parámetros se han observado en pacientes con AL y anti- $\beta 2$ GPI. El riesgo trombótico de los pacientes con AL no parece estar producido por una mayor cantidad de trombina generada sino por un aumento de la resistencia a la proteína C activada.

Tabla 1. Diferencias en parámetros del TGT en función del grado de positividad del AL.

	AL + débil	AL + moderado	AL + fuerte	P
Tiempo de latencia (min)	3.056 \pm 0.750	3.181 \pm 0.905	4.145 \pm 1.048	<0.001
Pico máximo (nM)	201.3 \pm 68.99	247.1 \pm 87.68	216.2 \pm 46.69	0.284
Time to peak (min)	6.084 \pm 1.117	5.777 \pm 1.429	6.911 \pm 1.349	0.013
ETP (nM.min)	1230 \pm 316.5	1303 \pm 401.7	1218 \pm 193.3	0.709
Vel.index (nM/min)	85.36 (58.11)	120.1 (86.36)	99.9 (67.68)	0.168
Start tail (min)	19.80 (5.105)	15.85 (3.500)	18.63 (4.073)	0.112
ETP inh (%)	50.02 (29.91)	39.27 (32.79)	31.53 (27.49)	0.009

Tabla 2. Diferencias en parámetros del TGT en función de si el AL se asocia o no a la presencia de anti- $\beta 2$ GPI.

	Anti- $\beta 2$ GPI + n= 21	Anti- $\beta 2$ GPI - n= 66	p
Lag time (min)	4.800 (1.470)	3.835 (1.513)	0.003
Peak Height (nM)	239.3 \pm 54.99	225.9 \pm 64.45	0.321
Time to peak (min)	7.140 (1.640)	6.220 (2.333)	0.009
ETP (nM.min)	1272 \pm 178.7	1234 \pm 287.5	0.446
Vel.index (nM/min)	124.9 \pm 51.53	117.4 \pm 55.13	0.528
Start tail (min)	19.63 \pm 3.203	18.77 \pm 3.376	0.247
ETP inh (%)	22.88 (13.77)	33.45 (33.40)	0.006

Resultados: Las diferencias en parámetros del TGT en función del grado de positividad del AL se resumen en la tabla 1. Las diferencias en

PÓSTER ORAL

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

PC-001

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL FENOTÍPICO, MOLECULAR Y FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS (MDSCs) EN EL MICROAMBIENTE INMUNE TUMORAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

Pérez Ruiz C¹, Botta C², Zabaleta A¹, Puig N³, Cadena MT⁴, Merino J¹, Alignani D¹, Gárate S¹, Goicoechea I¹, Lara-Astiaso D¹, Sarvide S¹, Martínez-López J⁴, Oriol A⁵, Ríos R⁶, Rosiñol L⁷, Mateos MV³, Lahuerta JJ⁴, Bladé J⁷, San Miguel JF¹, Paiva B¹

¹Clinica Universidad de Navarra; ²Magna Graecia University of Catanzaro; ³Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁵Institut Català d'Oncologia; ⁶Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ⁷Hospital Clinic i Provincial

Introducción: El microambiente tumoral es una red compleja y diversa y, por ello, es necesario un conocimiento más profundo de su composición para conseguir una monitorización más precisa de la inmunoterapia. Dentro de los diferentes tipos celulares presentes en el microambiente tumoral del MM, las MDSCs de origen granulocítico (G-MDSCs) tienen un papel primordial en la progresión tumoral y en la supresión de la respuesta inmune. Sin embargo, su perfil fenotípico en el microambiente tumoral del MM todavía no está bien establecido.

Objetivo: Describir el fenotipo de las G-MDSCs en base al potencial inmunosupresor, la regulación génica y la relevancia clínica de subpoblaciones de granulocitos en el microambiente del MM.

Métodos: Utilizamos citometría de flujo multidimensional (CFM) para evaluar el fenotipo preestablecido de G-MDSCs en muestras de médula ósea (MO) de controles (n=4) y de pacientes con MM (n=5); análisis de componentes principales (ACP) para identificar objetivamente diferentes subpoblaciones de granulocitos; y separación mediante FACSsorting para experimentos *in vitro* (n=9) y para análisis de RNA-seq en MM (n=5) y controles (n=5). Para determinar la relevancia clínica de estas subpoblaciones se comparó la abundancia de cada una al diagnóstico en 71 pacientes con MM procedentes del ensayo clínico GEM2012MENOS65.

Resultados: En humanos, las G-MDSCs se han definido como un grupo celular con fenotipo CD11b-CD14-CD15+CD33+HLADR- que constituye el 1% del total de las células nucleadas de la MO en individuos sanos y el 25% en pacientes con MM. Sin embargo, los resultados obtenidos indican que el porcentaje de esas células es similar tanto en pacientes con MM como en controles (mediana de 8% en ambos, P>.99). Puesto que vemos que este grupo celular representa un 24% del total de neutrófilos, utilizamos CFM y ACP para identificar subpoblaciones celulares dentro del conjunto de neutrófilos. Se identificaron 3 subgrupos principales en controles y pacientes con MM en base a expresión homogénea de CD14-CD15+CD33+HLADR- y expresión diferencial de CD11b, CD13 y CD16: CD11b-CD13lo/-CD16- (19% y 24%), CD11b+CD13lo/-CD16- (46% y 47%) y CD11b+CD13+CD16+ (35% y 29%). Mediante FACSsorting se deplecionó o aisló cada subpoblación de la MO de pacientes con MM y se evaluó su potencial inmunosupresor en dos ensayos funcionales. Observamos un descenso significativo en la proliferación de los linfocitos T cuando estos se estimularon con CD3/CD28 en presencia de neutrófilos CD11b+CD13+CD16+ (0.5 veces, P=.03) pero no de los otros dos subgrupos. También, se observó que el potencial citotóxico de los linfocitos T tratados con un anticuerpo biespecifico BCMAxCD3 incrementó significativamente con la depleción de las subpoblaciones CD11b+CD13lo/-CD16- y CD11b+CD13+CD16+ (3 y 4 veces, respectivamente; P=.04) pero no de la CD11b-CD13lo/-CD16-. El análisis de RNA-seq de los tres subgrupos reveló que genes previamente relacionados con la población de G-MDSCs (p. ej. PTGS2, TGFB1) están sobreexpresados en los neutrófilos CD11b+CD13+CD16+. Finalmente, analizamos la distribución de las 3 subpoblaciones en la MO de pacientes con MM. Observamos que aquellos pacientes que tenían un mayor porcentaje de neutrófilos CD11b+CD13+CD16+ al diagnóstico tenían menos linfocitos T y que los pacientes que tenían una menor ratio

CD11b+CD13+CD16+/linfocitos T tenían también inferiores tasas de supervivencia libre de progresión a 3 años comparándolos con el resto de pacientes (100% vs 75%, P=.03).

Conclusión: Por medio de un completo panel del ensayo y análisis hemos proporcionado, por primera vez, un conjunto de marcadores óptimos (CD11b/CD13/CD16) para monitorizar las G-MDSCs en pacientes con MM.

PC-002

VALOR PRONÓSTICO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE DIFUSIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Fernández Poveda E¹, Cabañas Perianes V¹, Moreno Belmonte MJ¹, Abellán Rivero D¹, Torregrosa Sala B¹, López Sánchez A¹, Sime Loayza IM¹, Blanquer Blanquer M¹, Sanchez Salinas A¹, Monserrat Coll J¹, Español Morales I¹, Pérez López R¹, Navarro Almenzar B¹, Leal Rubio JD¹, Sánchez Villalobos M¹, García Hernández AM¹, Moya Arnao M¹, Martínez Marín A¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia

Introducción: Y **Objetivos:** La resonancia magnética (RMN) de cuerpo entero se encuentra entre las nuevas técnicas de imagen recomendadas por el International Mieloma Working Group (IMWG) para la valoración de la enfermedad ósea en el mieloma múltiple (MM). Ha demostrado una buena sensibilidad para la detección de lesiones focales, enfermedad extramedular y fracturas óseas. Además es la técnica de elección para objetivar la compresión medular. No obstante, en el seguimiento de la enfermedad, no hay datos que respalden su uso y la tomografía computerizada/tomografía de emisión de positrones (PET-TC) es la técnica de elección, al presentar los pacientes con un PET-TC negativo después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) una mayor supervivencia libres de progresión (SLP). La técnica de difusión (DWI) añade a la RMN habitual el análisis del coeficiente de difusión aparente (ADC). Este parámetro hace referencia a la difusión de agua en la médula ósea, que está muy influenciada por la celularidad medular y por tanto relacionado con la carga tumoral, lo que se ha hecho que se popularice con el nombre de pseudo-PET. Apenas existe evidencia sobre su uso post-TASPE pero estudios publicados recientemente muestran mejor SLP en los pacientes con RMN-DWI negativa. Nuestro objetivo principal es comparar la SLP en pacientes con MM con RMN-DWI negativa y positiva a los 3 meses de realizarse el autoTPH. De forma secundaria, también queremos realizar un análisis de concordancia con los resultados obtenidos por PET-TC.

Métodos: Realizamos estudio de RMN-DWI y PET-TC a pacientes diagnosticados entre 2013 y 2017 de MM a los 3 meses de realizarse un autoTPH que habían recibido como inducción esquemas de tres fármacos basados en Bortezomib. Ninguno recibió mantenimiento. Se consideró RMN-DWI positiva a cualquier lesión focal =5 mm que restringió la difusión o presencia de enfermedad extramedular. El PET-TC se valoró como positivo si presentaba lesiones focales hipermetabólicas con *standardized uptake value* (SUVmax) >2.5 para tejido óseo y >3.5 para partes blandas. Calculamos la SLP de cada paciente y el análisis estadístico se realizó mediante el test de Kaplan Meier y la prueba exacta de Fisher para la concordancia entre las dos técnicas.

Resultados: 17 pacientes fueron incluidos. Las características basales se muestran en la Tabla 1. La SLP mediana en el grupo que obtuvo una RMN-DWI positiva fue de 28 meses y no se alcanzó en el grupo con RMN-DWI negativa (p=0.029) (Figura 1). Ambas pruebas fueron positivas en 3 pacientes (17%) y negativas en 7 pacientes (41%) sin diferencias significativas entre las dos técnicas.

Conclusiones: Los pacientes que presentan una RMN-DWI negativa a los tres meses tras el TASPE en nuestra población tienen una SLP significativamente mayor. No hay diferencias significativas entre los hallazgos mostrados entre las dos pruebas. Estos datos son favorables a la utilización de RMN-DWI en el seguimiento del MM ya que aporta información pronóstica sobre el riesgo de recaída.

Características basales			
Género		Durie-Salmon	
Mujer	8 47	IA	4 23
Hombre	9 53	IB	0 0
		IIA	4 23
Edad		IIB	0 0
Mediana	56 (39-69)	IIIA	7 41
Media	54	IIIB	2 11
MM		ISS	
IgG K	6 35	I	11 64
IgG L	5 30	II	4 23
IgA K	1 6	III	2 11
IgA L	1 6	R-ISS	n %
BJ K	1 6	I	11 64
BJ L	1 6	II	6 35
otros	2 11	III	0 0
ECOG		Citogenética de alto riesgo*	
0	6 35	Negativa	17 100
1	8 47	*(4;14), t(14;16), P53	
2	3 17		

ISS: Índice pronóstico internacional
R-ISS: Índice pronóstico internacional revisado

Figura 1.

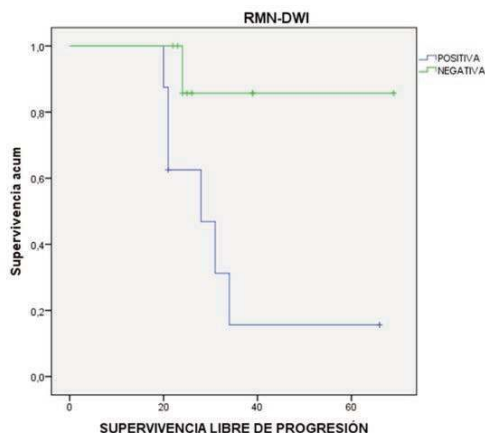


Figura 2.

PC-003

MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL Y PROFUNDIDAD DE RESPUESTA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Martinez-Lopez J¹, Wong S², Shah N², Bahri N², Zhou K², Martin T², Wolf J²

¹Hospital 2 de Octubre/Universidad Complutense/CNIO; ²UCSF

Antecedentes: La evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM) actualmente es el mejor marcador subrogado de supervivencia en el mieloma múltiple (MM). Sin embargo, la mayoría de los datos provienen de análisis retrospectivos o de subconjuntos de pacientes incluidos en ensayos clínicos. Presentamos aquí la experiencia de una sola institución evaluando la ERM en pacientes con MM en primera línea o recaída y que fueron tratados con el objetivo terapéutico de alcanzar EMR negativa. Describimos el impacto de la profundidad, duración de la respuesta y su pronóstico.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 181 pacientes con mieloma múltiple tratados en la Universidad de California, San Francisco (UCSF) de 2008 a 2016. 126 fueron pacientes de nuevo diagnóstico versus 55 en segunda línea o más. Los pacientes recibieron terapia anti-MM por preferencia del médico con el objetivo de obtener una respuesta máxima según los criterios del IMWG y se evaluó la ERM en aquellos que alcanzaron MBRP o mejor. La evaluación de MRD se realizó mediante secuenciación de nueva generación (NGS) de los genes de las Igs (Adaptive biotechnologies, Seattle, WA, EE. UU.).

Resultados: Se analizaron un total de 398 muestras de MRD en varios puntos temporales durante el curso de la enfermedad. Los datos de MRD estaban disponibles en ≥ 3 puntos momentos para 59 pacientes, 2 momentos para 36 momentos y 1 en un momento para 86. La me-

diana de seguimiento fue de 26 meses. En total, 66 de los 181 pacientes (36%) lograron una negatividad de EMR (<10⁻⁶) en una o varias evaluaciones. En el grupo de nuevo diagnóstico, 43 de 126 (34%), los pacientes lograron una ERM indetectable en al menos una ocasión. Estos pacientes tenían una SLP prolongada en comparación con los pacientes que presentaban una ERM positiva persistente (NR vs 49m, p 0.006). De los 55 pacientes que recibieron terapia para la enfermedad en recaída, 21 de ellos obtuvieron negatividad de MRD (38%) y la SLP también fue mayor en comparación con los pacientes que nunca alcanzaron el estado de MRD negativa (53m vs 23m, p = 0.03). Además, cuando analizamos los efectos de la profundidad de la respuesta sobre la supervivencia, los pacientes con EMR negativa o EMR positiva en un nivel muy bajo (entre 10⁻⁵ y 10⁻⁶) tuvieron un mejor pronóstico que aquellos con mayor carga de enfermedad (> 10⁻⁵) (p 0.001). Finalmente, analizamos el efecto de la monitorización de EMR en la SLP. Se identificaron tres categorías en pacientes recién diagnosticados: (A) pacientes con =3 muestras EMR negativa, (B) pacientes con clones detectables en continua disminución y (C) pacientes con un número estable de clones. Los grupos A y B tuvieron una PFS más prolongada que el grupo C (NR vs 31m, p <0,0001).

Conclusión: La evaluación de la ERM en un entorno real tiene el mismo poder predictivo que el observado en los ensayos clínicos. La dinámica de MRD puede predecir con precisión la evolución de la enfermedad y, en última instancia, podría impulsar la toma de decisiones clínicas. La EMR es un importante predictor de SLP en pacientes de nuevo diagnóstico y en recaída. Este estudio respalda el concepto de toma de decisiones impulsada por la EMR y valida la relevancia de EMR en la práctica clínica y el mundo real.

PC-004

AMILOIDOSIS AL: INMUNOQUÍMICA EN SUERO Y ORINA, COMPARACIÓN CON MIELOMA MÚLTIPLE Y GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO.

Garrido Paniagua S¹, Mateos Pérez M¹, Núñez Martín-Buitrago L¹, Benítez Fernández A¹, Torres Sanabria M¹, Krsnik Castelló I¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Introducción: y **objetivo:** La amiloidosis AL (AM AL) es una enfermedad grave, rara y de diagnóstico obligado por biopsia de tejidos, aunque se suele sospechar ante determinados cuadros clínicos o hallazgos en suero/orina. Nuestro objetivo es describir los patrones inmunoquímicos (IQ) hallados en suero/orina al diagnóstico y compararlos con los encontrados en mieloma (MM) y gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI) con el objetivo de mejorar el diagnóstico de sospecha de las AM AL.

Métodos: Población: 80 AM AL, 100 MM y 100 GMSI (casos no seleccionados de diagnóstico consecutivo, registrados prospectivamente). Parámetros analizados (retrospectivo, laboratorio informatizado): inmunofijación (IF) en suero/orina, determinación de cadenas ligeras libres (CLL, método Freelite®).

Resultados: El 88,75 % de las AM AL tienen una IF positiva (suero y/o orina), un 7,5% solo aumento de una CLL y un 3,75% cursan con IF negativa en suero y/o orina y CLL normales. La clonalidad es lambda en un 80% de los casos. El 98% de los MM tienen una IF positiva (en suero y/o orina) mientras que solo un 1% debuta con aumento exclusivo de alguna CLL o con ausencia completa de datos IQ (1% también). El 100% de las GMSI presenta IF positiva (suero y/o orina). La clonalidad es kappa en un 65% de los MM y en un 59% de las GMSI.

Conclusiones: EL diagnóstico de la AM AL requiere un alto grado de sospecha y experiencia porque no hay una única técnica de laboratorio que sea diagnóstica, excepto la biopsia de tejidos. El análisis comparativo entre los patrones hallados en AM AL, MM y GMSI puede facilitar la interpretación de datos y el diagnóstico. La mayor parte de los MM y de las GMSI muestran una IF positiva en suero, siendo la clonalidad kappa la más prevalente. Es excepcional que la IF sea negativa en suero y en orina en MM. El patrón que hemos observado en AM AL es completamente distinto (elevado porcentaje de IF negativa en suero y/u orina, pero casi siempre aumento de alguna CLL y predominio de clonalidad lambda). Es llamativo el elevado porcentaje de pacientes con componentes biclonales. Ante una sospecha de AM AL, es obligado realizar IF en suero y/u orina y cuantificación de CLL. El diagnóstico de AM AL es improbable (pero no imposible) si la IF en s/o es negativa y la cuantificación de CLL normal. Si existe una alta sospecha clínica, se

debe proceder a biopsia de algún órgano o tejido a pesar de los datos IQ.

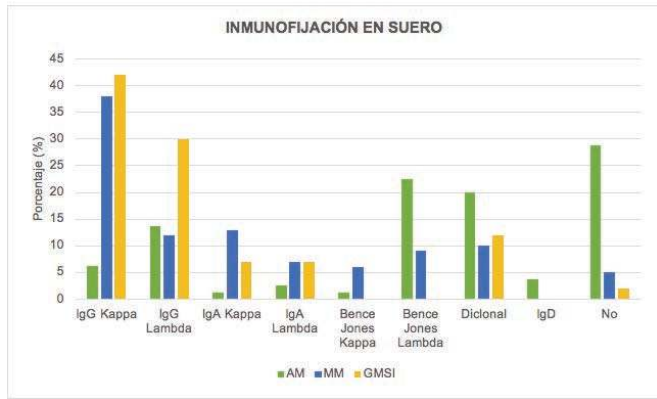


Figura 1.

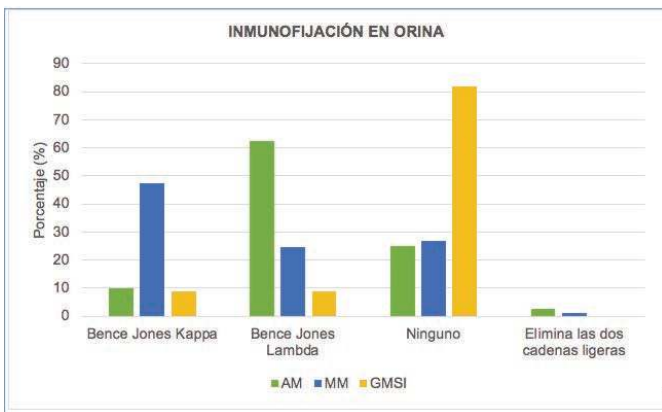


Figura 2.

Tabla 1.

	CM Suero	CM Orina	CLL Alteradas
AML	43,75%	65,00%	92,50%
MM	82%	80%	91%
GMSI	96%	61%	62%

PC-005

EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE PUNTOS DE CONTROL (CHECKPOINT) PD-1 EN EL MIELOMA MÚLTIPLE: ANÁLISIS DE SU POSIBLE IMPACTO PRONÓSTICO

Pérez Montero P¹, Paniagua A¹, Prieto M², Llorente L², Serrano Maestro A², Méndez de Paz G², Marí Jiménez P², Rodrigo E², Varea S², López Ríos F², Pérez de Oteyza J³

¹Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid; ²Hospital Universitario HM Sanchinarro; ³Centro Integral Oncológico Clara Campal CIOCC

Fundamentos: El mieloma múltiple (MM) se asocia a una compleja disregulación inmune que incluye la pérdida de células T efectoras reactivas al tumor. La expresión de PD-1 es un indicador de linfocito exhausto, y esta extenuación linfoide puede ser uno de los mecanismos por los que la célula mielomatosa escapa al control del sistema inmune. Aunque algunos autores han estudiado la expresión de PD1 en el MM, no hay datos sobre su potencial impacto en la evolución clínica. Nuestra hipótesis se basa en que la presencia de células PD1+ en la médula ósea podría estar relacionada con el patrón infiltrativo, con la presencia de lesiones óseas, con la respuesta al tratamiento y/o con la supervivencia.

Material y métodos: Se estudiaron muestras de biopsia de médula ósea de pacientes con MM obtenidas al diagnóstico. La expresión de PD1 en

linfocitos y la infiltración de células CD138+ se analizó por técnicas inmunohistoquímicas. El patrón de infiltración tumoral se consideró difuso cuando el porcentaje de células CD138+ excedía del 40%. La correlación entre el número de células PD1+ y el patrón de infiltración o la presencia de lesiones óseas, se evaluó mediante regresión logística. El posible impacto de de PD1 tanto en la supervivencia global (SG), como en la supervivencia libre de progresión (SLP), se valoró mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 31 casos de MM diagnosticados y tratados en un único centro. La mediana de edad fue de 66 años (28-89). El 59% estaba en un estadio ISS-R 2. El 14% tenía anomalías citogenéticas de mal pronóstico. La mediana del porcentaje de células CD138+ en médula fue del 45% (8-100%), mostrando un patrón difuso en el 59% de los casos. La presencia de linfocitos PD1+ mostró gran variabilidad, con un rango de 0 a 42 células por campo (mediana 8 c/c). Las células PD1+ se distribuyeron de una forma heterogénea, con un patrón intersticial o en agregados focales. No se encontró correlación entre el patrón de infiltración tumoral y el número de linfocitos PD1+ (P=0.216). Tampoco se demostró asociación entre el porcentaje de PD1+ y la presencia o no de lesiones osteolíticas. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron una mediana de SLP de 42 meses y una mediana de SG de 90 meses. La presencia de un recuento de PD1+ elevado (>10 cel/campo) no mostró impacto en la PFS (Log-rank p=0.75) ni en la SG (Log-rank p=0.95).

Conclusiones: En conjunto, nuestros resultados muestran que PD1 está sobreexpresado en los linfocitos de la médula ósea de los pacientes con MM. Sin embargo, este hallazgo no parece tener un impacto significativo en términos de supervivencia. No obstante, serían necesarios estudios más amplios para determinar este hallazgo.

PC-006

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO EN LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A CARFILZOMIB

Martínez-Roca A¹, Rodríguez-Lobato LG¹, Blasco M², Palomo M³, Castro P⁴, Fernández S⁴, Rosiñol L¹, Quintana LF², Cucchiari D², Poch D², Díaz-Ricart M⁵

¹Instituto de Hematología y Oncología. Hospital Clínic, Universitat de Barcelona; ²Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic, Universitat de Barcelona; ³Josep Carreras Leukaemia Research Institute / Barcelona Endothelium Team / Departamento de Hematopatología. Hospital Clínic, Universitat de Barcelona; ⁴Área de Vigilancia Intensiva / Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic, Universitat de Barcelona; ⁵Departamento de Hematopatología / Barcelona Endothelium Team. Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Introducción: El carfilzomib es un inhibidor del proteasoma que actualmente se utiliza en pacientes en recaída o progresión tras una primera línea de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple (MM). Se han reportado múltiples casos de microangiopatía trombótica (MAT) asociada a inhibidores del proteasoma, en especial al carfilzomib, en los cuales se sospecha que el mecanismo dañino surge de una activación continua del sistema alternativo del complemento. Actualmente no existe un consenso sobre el abordaje terapéutico de esta patología. El objetivo del presente trabajo es presentar cuatro casos de MAT asociada a carfilzomib, evaluando el probable papel fisiopatológico del complemento, determinando el depósito de complejo de ataque de membrana (C5b-9) en el endotelio.

Resultados: Tres pacientes con diagnóstico de MM y un paciente con diagnóstico de plasmocitoma retrorritario han presentado MAT asociada a carfilzomib en nuestro centro (Tabla 1). Con una edad media de 58 años (41-75), el 100% presentaron insuficiencia renal aguda AKIN-3, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y elevación de la LDH, requiriendo monitorización en todos los casos en unidad de cuidados intensivos. Tres pacientes recibieron tratamiento con recambios plasmáticos (RP), además de tres sesiones de hemodiálisis (HD) en los mismos pacientes. Uno de los pacientes fue tratado precozmente con eculizumab (tres dosis) sin requerir RP ni HD. A largo plazo, todos los pacientes presentaron una respuesta hematológica y renal completa, no obstante, el tiempo de respuesta fue superior en los casos tratados con RP con respecto al paciente tratado con eculizumab, además se observó empeoramiento analítico en forma de deterioro de la función renal y en citopenias siendo necesario reiniciar los RP en dos de los pacientes con una media de 4 RP para alcanzar respuesta analítica

y clínica. Se evaluó el depósito de complejo de ataque de membrana (C5b-9) mediante inmunofluorescencia (IF) sobre células endoteliales humanas (HMEC) en cultivo expuestas a plasma de pacientes con MAT mostrando en 3/4 casos un depósito muy superior al valor control. Los depósitos de C5b-9 del paciente tratado con eculizumab fueron monitorizados, siendo positivos antes del tratamiento (4,5 IF vs. control, P<0.05); disminuyendo en la 2ª semana de tratamiento (1,6 IF vs. control, P<0.05); y siendo negativos en la 3ª semana (0,3 IF vs. Control) (Figura 1), existiendo una correlación clínica.

Conclusiones: La MAT por carfilzomib es una complicación infra diagnosticada en nuestro medio la cual requiere una pronta identificación y tratamiento dirigido. La evaluación *in vitro* del depósito de C5b-9 sobre células endoteliales utilizando el plasma de pacientes con MAT asociada a carfilzomib puede tener claras implicaciones de cara a la selección pronta del tratamiento y el seguimiento del mismo.

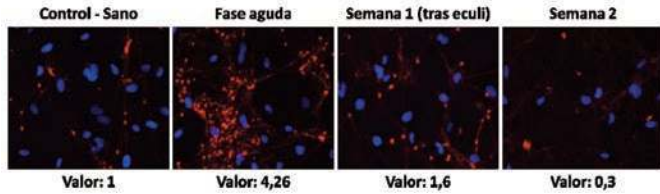


Figura 1.

Tabla 1.

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Mujer	Mujer	Varón	Varón
Edad (años)	59	75	60	41
Diagnóstico	MM IgG kappa	MM B/lambda	MM IgA lambda	Plasmocitoma retroorbitario
Tratamiento MM	Kd	KRd	Kd	KRd
Líneas de tratamiento previo a carfilzomib	2	1	9	2
TASP previo	Si	No	Si	Si
Ciclo al debut de la MAT	Ciclo 3, día 15	Ciclo 1, día 15	Ciclo 1, día 1	Ciclo 6, día 2
Tratamiento MAT	RP x 6	RP x 13	RP x 13	Eculizumab x 3
Hemodiálisis	Si	Si	Si	No
Días de ingreso hospitalario	27	33	31	26
Bioquímica				
Creatinina (0.3-1.3 mg/dL)	6.25	2.77	4.77	13.67
LDH (250-450 U/L)	3421	590	1645	2665
Haptoglobina (0.3-1.8 mg/dl)	Indetectable	Indetectable	Indetectable	Indetectable
Hemograma				
Hemoglobina (120-170g/L)	68	69	70	64
Hematocrito (36-51%)	21	22	20	20
Plaquetas (150-400x10 ⁹ /L)	8.000	67.000	5.000	5.000
Actividad ADAMTS13 (%)	66	54	97	43

PC-007

EVALUACIÓN DE LA PRÁCTICA ASISTENCIAL DE LOS PACIENTES INGRESADOS CON MIELOMA MÚLTIPLE: INTERCONSULTAS Y PRUEBAS SOLICITADAS

Sánchez Matías S¹, Torres Varona J¹, Fernández Álvarez R¹, De Brabandere Capuccio CC¹, Sarasa Valdes M¹, Dávalos CA¹, Alberdi García del Castillo C², Robles Marinas V², Fernández González A¹, Chamorro Chamorro P¹, Sánchez Argüello D¹, Fernández Álvarez C², González García E²

¹Hospital Universitario Cabueñes; ²Hospital Universitario de Cabueñes

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una patología de gran complejidad asociada a múltiples pruebas diagnósticas y necesidad de apoyo de otros servicios lo que genera un consumo importante de costes directos e indirectos.

Objetivo: El objetivo del presente estudio es conocer las complicaciones así como identificar los recursos utilizados en pacientes con MM durante su estancia hospitalaria.

Pacientes y Métodos: Estudio retrospectivo en el que se recogieron las características de los pacientes con MM ingresados en un periodo de un año (enero-diciembre 2018): variables demográficas, clínicas (moti-

vos de ingreso, complicaciones generadas) y relaciones con otros servicios (interconsultas, número de pruebas realizadas). Se efectuó un análisis descriptivo de todas las variables obtenidas de la historia clínica digitalizada SELENE.

Resultados: En el Servicio de Hematología se registraron un total de 48 ingresos con diagnóstico de MM, correspondientes a 33 pacientes. Sexo: 21 hombres/12 mujeres. Edad media de 73 años (43-88). Los motivos de ingreso se agruparon en seis categorías: 1) Infección 27.1% 2) Insuficiencia renal 8.3% 3) Síndrome general (dolor, deterioro funcional) 33.3% 4) Otros (insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria, patología digestiva, alteraciones iónicas): 27.1% y 5) administración tratamiento 4.2%. Presentaron complicaciones añadidas un 39.6% del total de ingresos. Se clasifican en 6 grupos: A) Cardiacas (I. cardiacas, arritmias) 31,6% B) Infecciones 26,3% C) Renales 26,3% D) Metabólicas (diabetes, hipercalcemias...) 21% E) Citopenias (anemia, trombopenia) 15,8% F) Otras (patología digestiva, 2ª neoplasia) 15,8%. Se solicitaron interconsultas en un 48% del total (a más de un servicio en seis ocasiones) las más frecuentes: 1) Traumatología 30,4% 2) Nefrología 26,1% 3) Salud Mental 17,4% 4) Endocrinología y Rehabilitación 13%. Se realizan pruebas complementarias (excluyendo analítica y radiología convencional) en un 58% del los ingresos (más de una en doce casos). El número de pruebas solicitadas fueron 46 distribuidas en: 1) De imagen (Serie ósea, TAC, PET-TAC, RNM, ecografía abdominal): 28; 2) Cardiológicas: 1; 3) Biopsia/aspirado de médula ósea: 12; 4) Otros: 5.

Conclusión: En un 40% de los ingresos se describen otras complicaciones no asociadas al motivo de ingreso, precisando valoración por otros servicios en casi la mitad de los ingresos. Las complicaciones más frecuentes son las cardiacas e infecciosas, pero estas son las que menos valoración requieren por otros servicios, siendo traumatología y nefrología los más solicitados. El ingreso de un paciente con MM, genera un elevado número de pruebas complementarias no rutinarias, siendo las radiológicas las más numerosas. Es importante definir circuitos de trabajo con otros servicios con objeto de optimizar la utilización de recursos.

PC-008

POMALIDOMIDA + BORTEZOMIB + DOSIS BAJAS DE DEXAMETASONA TRAS UNA LÍNEA PREVIA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE PRETRATADOS CON LENALIDOMIDA: SUBANÁLISIS DE OPTIMISMM

San Miguel J¹, Rodríguez-Otero P², Dimopoulos M³, Weisel K⁴, Moreau P⁵, Anderson LD⁶, White D⁷, Sonneveld P⁸, Engelhardt M⁹, Jenner M¹⁰, Corso A¹¹, Dürig J¹², Pavic M¹³, Salomo M¹⁴, Yu X¹⁵, Nguyen TV¹⁴, Bensmaine A¹⁴, Peluso T¹⁴, Zaki M¹⁴, Richardson P¹⁵

¹Clinica Universidad de Navarra, CIMA, IDISNA, Pamplona, Spain; ²National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ³Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation with Section of Pneumology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ⁴University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, France; ⁵University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, United States; ⁶Dalhousie University and Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, Canada; ⁷Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, the Netherlands; ⁸Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Germany; ⁹Southampton General Hospital, Southampton, United Kingdom; ¹⁰Policlinico San Matteo Università Di Pavia, Pavia, Italy; ¹¹University Hospital Essen, Essen, Germany; ¹²Centre Hospitalier Universitaire De Sherbrooke CHUS - Centre de Recherche Clinique Etienne-Le Bel CRCELB Hopital Fleurimont, Sherbrooke, Canada; ¹³Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Kobenhavn, Denmark; ¹⁴Celgene Corporation, Summit, NJ, United States; ¹⁵Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

Introducción: Lenalidomida (LEN) se ha establecido como primera línea de tratamiento (TTO) en mieloma múltiple (MM); los pacientes (PTS) para los que LEN ya no es más una opción (incluyendo aquellos refractarios a LEN) conforman una población clínicamente relevante que va en aumento. En el ensayo fase 3 OPTIMISMM (NCT01734928), pomalidomida (POM), bortezomib (BORT) y bajas dosis de dexametasona (LoDEX; PVd) mejoró significativamente la SLP en comparación con BORT y LoDEX (Vd) en el 100% de los PTS previamente tratados con LEN (70% refractarios a LEN) con 1-3 líneas previas de tratamiento (LPT). Presentamos los resultados del OPTIMISMM en pacientes refractarios y no refractarios a LEN con una LPT.

Métodos: Los PTS fueron randomizados 1:1 a PVd o Vd en ciclos de 21 días. El objetivo primario era la SLP.

Resultados: A 26 de octubre de 2017, 226 de 559 PTS habían recibido una sola LPT (111 PVd; 115 Vd); 57,1% refractarios a LEN (64 PVd; 65 Vd) y 42,9% no refractarios (47 PVd; 50 Vd). En los PTS refractarios a LEN, la mediana (MED) de edad era 68,0 años (69,0 años en no refractarios). El 56,3% de los PTS recibió BORT previo. Entre los PTS no refractarios, la MED de edad de aquellos que habían recibido BORT previo era 66,0 años (66,0% del total) y la MED de edad de los PTS sin BORT previo era 65,5 (72,0% del total). Tras una MED de seguimiento de 16,4m y en PTS con una LPT, PVd aumentó significativamente la SLP versus Vd (MED, 17,8 vs 9,5 meses ;HR 0,44 [95% IC, 0,33-0,94]; $P = .0276$) en PTs refractarios a LEN y MED 22,0 vs 12,0 meses; HR 0,54 [95% IC, 0,29-1,01]; $P = .0491$) en PTS no refractarios; PVd incrementó también la tasa de respuestas vs. Vd: 85,9% vs. 50,8% ($P < .001$; = Muy Buena Respuesta Parcial [MBRP], 56,3% vs. 23,1%) en PTS refractarios a LEN y 95,7% vs 60,0% ($P < .001$; = MBRE, 68,1% vs 22,0%) en no refractarios. En PTS refractarios, los efectos adversos más comunes relacionados con el tratamiento (EART) grado 3/4 de PVd vs Vd fueron neutropenia (35,9% vs 12,9%), trombocitopenia (17,2% vs. 22,6%) y anemia (17,2% vs 8,1%); 29,7% vs 21% tuvo infecciones grado 3/4. En los PTS no refractarios, los EART grado 3/4 con PVd vs Vd fueron neutropenia (36,2% vs 6,3%) y trombocitopenia (23,4% vs 18,8%). Infecciones grado 3/4 en 27,7% vs 8,3% de los PTS. La duración mediana del TTO fue de 9,7 (PVd) vs 6,1 (Vd) meses en PTS refractarios y 13,6 (PVd) vs 6,6 (Vd) meses en no refractarios.

Conclusiones: PVd reduce el riesgo de progresión o muerte respecto a Vd en PTS refractarios y no refractarios a LEN tras una LPT. Además, el TTO en segunda línea con PVd ha mejorado significativamente la tasa de respuesta global y las respuestas de calidad vs Vd. Los EART de PVd fueron acordes con el perfil conocido de cada fármaco. Estos datos han demostrado que PVd es efectivo y tolerable en PTS para los que LEN ya no es una opción, incluyendo aquellos refractarios, lo que acredita a PVd como TTO de segunda línea en MMRR. Este estudio ha sido financiado por Celgene Corporation.

PC-009

COMPLICACIONES TROMBOTICAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM). ESTUDIO RETROSPECTIVO DE UN SOLO CENTRO

Infante MST¹, Marín K¹, Foncillas MA¹, Muñoz C¹, Gonzalez I¹, Churrua J¹, Hernandez-Rivás Jose A¹

¹Infanta Leonor Madrid

MM afecta principalmente a pacientes > 65 años. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (EDEV) debido al estado del cáncer, los factores de riesgo intrínsecos y la exposición a terapias protrombóticas. El riesgo de EDEV se incrementa durante los primeros meses de tratamiento (3-4%). La exposición a fármacos inmunomoduladores (DIM) como la lenalidomida y la talidomida en asociación con dosis altas de dexametasona (HD-DXM) o quimioterapia basada en antraciclina se asocia a un mayor riesgo de EDEV (26%).

Hay recomendaciones de tromboprofilaxis en pacientes con MM, sin embargo en el momento actual carecemos de modelos predictivos efectivos y seguros para limitar la incidencia de EDEV en estos pacientes.

La heparina de bajo peso molecular (LMWH) o dosis terapéuticas de warfarina se recomiendan para los pacientes que reciben doxorubicina, HD-DXM o poliquimioterapia, pero el manejo de la tromboprofilaxis suele ser complicado debido a la función renal, trombocitopenia y al aumento del riesgo de sangrado.

Objetivos: El objetivo de este estudio retrospectivo es evaluar y caracterizar los episodios de EDEV en pacientes con MM en nuestra institución.

Métodos: Estudio retrospectivo que analiza 84 pacientes con MM diagnosticados y tratados entre 2008 y 2018 y describe las características de 14 episodios de EDEV en 12/84 pacientes. La mayoría de los pacientes fueron evaluados por factores de riesgo, individuales y relacionados con el MM, según esquema de riesgo trombotico de *Palumbo et al.* (Leucemia 2008; 22: 414-23).

Table 1. Características de los pacientes con EDEV y MM.

Paciente	Sexo	Edad	T mediano hasta EDEV Desde diagnóstico	Factores de riesgo	Profilaxis	Localización	Líneas de tratamiento MM previo	Tratamiento en el momento de EDEV
1	M	78	1º episodio al diagnóstico 2º episodio 19 meses	infección (celulitis) LD	NO LMWH	TPV TVP	1 2	BD LD
2	F	69	Al diagnóstico (hospitalizado)	inmovilización	LMWH	TVP Y PE	1	MVP
3	F	75	24	5 (edad, obesidad, trombosis previa, EPO, enfermedad renal crónica)	LMWH	PE	2	LD
4	M	60	2 (hospitalizado)	inmovilización	AAS	TVP	1	BRD
5	M	78	84	infección	AAS	TVP	2	LD
6	M	49	42	Obesidad poliQT	LMWH	PE	3	DTPACE
7	M	65	4 (hospitalizado)	inmovilización Cardiopatía Enfermedad renal crónica, DM	NO	Trombosis parcial renal	1	BD
8	M	70	1º PE al diagnóstico 2º PE a los 48 meses	Edad, enfermedad renal crónica, trombosis previa	NO	PE PE	1 2	BD Dara-BD
9	M	82	20	edad, DM	AAS	TVP Y PE	1	LD
10	F	60	10	NO	AAS	TVP	1	BRD
11	F	61	4 (hospitalizado)	infección	AAS	PE	1	BRD
12	M	85	9	edad, DM	AAS	TVP Y PE	1	LD

TPV: trombosis periférica venosa. EP: embolia pulmonar. BD: Bortezomib-dexametasona, LD: Lenalidomida-dexametasona. BRD: Bortezomib-Lenalidomida-dexametasona. MVP: Melfalan-Bortezomib. Prednisona.

Resultados: Las principales características de los 12/84 pacientes con MM diagnosticados con 14 episodios de EDEV se muestran en la Tabla 1. 4/12 (33%) son mujeres y la edad media es de 69 años (49-85). 2/12 (16%) pacientes presentan 2 episodios de EDEV. A 4/12 (33%) pacientes se les administra tromboprofilaxis con HBPM, 6/12 (50%) con AAS, mientras que 3/12 (25%) no realizan profilaxis. Todos los pacientes están en tratamiento con MM durante el EDEV: 8/12 (66%) con combinación de Lenalidomida + HD DXM. 1/12 con poliquimioterapia (DTPACE), 3/12 (16%) con combinación de inhibidores de proteosoma. 2 pacientes presentan 2º EDEV (paciente n1 en LD, paciente n.8 en Dara-BD). 3/14 (21%) episodios de EDEV se producen en el momento del diagnóstico, 4/14 (28,5%) en los primeros meses de diagnóstico durante la hospitalización por infección o enfermedad MM no controlada 5/14 (35%) de EDEV son trombosis venosa superficial (TSV), 5/14 (35%) embolia pulmonar (EP), 3/14 (21%) EDEV + EP, 1/14 (7%) trombosis renal. En todos los pacientes, el tratamiento del EDEV se realiza con HBPM durante 3 o 6 meses.

Conclusión: En nuestra institución la incidencia de EDEV en pacientes con MM es del 16%. En nuestra experiencia, el uso del modelo de riesgo IMWG no elimina la tasa de EDEV en estos pacientes. Es razonable comenzar con dosis preventivas de HBPM durante 3 a 6 meses en pacientes con MM ambulatorios que reciben terapia combinada con IMiD y en todos los pacientes con mieloma hospitalizados. Se deben desarrollar nuevos modelos de evaluación de riesgo trombotico que combinen factores clínicos y biomarcadores de hipercoagulabilidad. Se necesitan nuevos ensayos para explorar la tromboprofilaxis segura en pacientes con MM (inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa).

LINFOMAS

PC-010

RIQUEZA MACROFÁGICA EN MÉDULA ÓSEA: NUEVO PREDICTOR DE RESPUESTA A TERAPIA ESTÁNDAR DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Romero Fernández E¹, Canales Albendea MA², López Jiménez J¹¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Hospital Universitario La Paz

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia del sistema linfoide originada a partir de una célula B del centro germinal. El esquema terapéutico de primera línea en LH es bastante homogéneo y los índices pronósticos vigentes limitados por lo que se están investigando nuevos marcadores pronósticos aunque en ocasiones son metodológicamente complejos y difíciles de aplicar. En este sentido, recientemente se ha descrito una relación positiva entre el aumento de macrófagos asociados a tejido tumoral ganglionar (MAT) y un peor pronóstico en LH.

Métodos: Evaluamos retrospectivamente al microscopio óptico los aspirados de médula ósea (AMO) de los 98 P incluidos, obtenidos como parte del estudio de estadificación inicial tras el diagnóstico de LH y antes del inicio del tratamiento, para obtener un mielograma porcentual de macrófagos (M) por cada uno de ellos. Posteriormente, analizamos la posible influencia de la proporción porcentual de M en médula ósea (MO) en la obtención de respuesta a la terapia estándar de primera línea en P con LH. Además, desarrollamos un modelo predictivo de respuesta terapéutica (RT) desarrollando curvas ROC que enfrentaban datos de especificidad frente a sensibilidad obteniéndose, áreas bajo la curva para la RT en estos P. Los datos se procesaron en Microsoft Excel siendo importados posteriormente al programa SPSS 11.5 para su análisis estadístico. Las pruebas estadísticas se han considerado significativas cuando $p < 0,05$.

Resultados: Revisamos sistemáticamente las historias clínicas de 98 P, 68 hombres y 30 mujeres con una mediana de edad de 34,50 años (rango: 18-85), diagnosticados de LH en los últimos 12 años en nuestro Centro. La mediana de M presentes en las 98 muestras de AMO estudiadas fue 0,900% (rango: 0- 7,300). En nuestra serie, 86 P (88%) recibieron quimioterapia según esquema ABVD, 7 P (7%) fueron tratados con BEACOPP y 5 P (5%) con esquema PVAG. En cuanto a la RT obtenida, 18 P (18,4%) obtuvieron una RT parcial, 69 P (70,4%) una RT completa y 11 P (11,2%) no respondieron. El análisis multivariante mostró una relación inversamente proporcional entre la proporción de M en MO y la probabilidad de alcanzar una RT tras el tratamiento de primera línea [95% IC (1,205- 1,844)], $p < 0,005$.

Conclusiones: 1) Hasta ahora se había estudiado el papel pronóstico de los M en tejido tumoral pero este es el primer trabajo que explora su papel en MO, 2) Este estudio muestra un modelo sencillo y aplicable que destaca el poder descriptivo de los M medulares en la predicción de la RT en LH de tal manera que a mayor riqueza medular macrófaga peor RT es esperable, 3) La proporción de M en MO en el momento del diagnóstico se postula como un factor pronóstico independiente de respuesta a la terapia estándar de primera línea en LH.

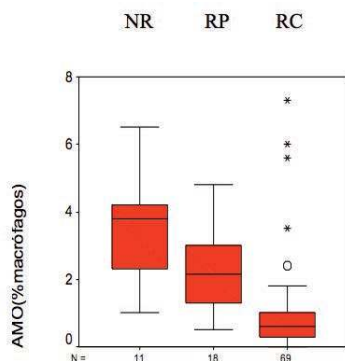


Figura 1. Representación gráfica de la proporción de macrófagos en médula ósea frente a la respuesta terapéutica final.

NR: no respuesta; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa.

PC-011

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA DOBLE EXPRESIÓN DE MYC Y BCL-2 EN COMBINACIÓN CON VARIABLES CLÁSICAS EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

Albiol Zamora N¹, Novelli Canales S¹, Mozos Rocafort A², Sierra Gil J¹, Briones Meijide J¹¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona;²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Introducción: El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) presenta una supervivencia global (SG) del 51% a los 5 años. Un 1-8% de LDCGB muestran rupturas cromosómicas en el locus MYC/8q24 en combinación con otro punto de ruptura recurrente, habitualmente t(14;18)(q32;q21), que involucra al gen BCL2; éstos constituyen los denominados LDCG-B "doble hit" (DH). Además, un 30% de los LDCGB muestran sobreexpresión de las proteínas c-myc y bcl-2, los denominados LDCGB "doble expresores" (DE). Ambos subtipos se caracterizan por un mal pronóstico clínico. El objetivo principal es describir la SG de los LDCGB-DH y DE, así como de la combinación de estas alteraciones con otros factores pronósticos clásicos y su impacto en la eficacia de la terapia de primera línea.

Métodos: Se realiza un análisis de registro de todos los casos de LDCGB diagnosticados en un solo centro entre los años 2005-2018. Se calculan los estadísticos descriptivos y las medidas de tendencia central. El análisis de la SG se realiza mediante el método Kaplan-Meier a los 6, 12, 36 y 60 meses y la comparación entre distintos subgrupos mediante log-rank y Chi-cuadrado. La incidencia acumulada de muerte se ha estimado mediante el método de regresión de Cox.

Tabla 1. Distribución de variables en la población general. Se exponen las variables de más interés para el estudio. La población se distribuye homogéneamente por género y tipo histológico (centro germinal/no CG). La mayoría de los pacientes presentaban un estadio avanzado al diagnóstico, eran mayores de 60 años y sobreexpresaban bcl-2 y bcl-6.

Características de la población general		Recuento (n)	Porcentaje (%)
Género	Masculino	164	50,3%
	Femenino	162	49,7%
Edad	≤60	124	38%
	>60	202	62%
Estadio	1	60	18,6%
	2	60	18,6%
	3	43	13,3%
	4	160	49,5%
Índice Pronóstico Internacional	Bajo (0)	25	7,7%
	Bajo (1)	62	19,2%
	Intermedio Bajo (2)	72	22,3%
	Intermedio Alto (3)	91	28,2%
	Alto (4)	54	16,7%
Sobreexpresión MYC por IHQ	Expresa MYC	63	63,6%
	No expresa MYC	36	36,4%
Sobreexpresión BCL2 por IHQ	Expresa BCL2	195	71,2%
	No expresa BCL2	79	28,8%
Sobreexpresión BCL6 por IHQ	Expresa BCL6	199	72,6%
	No expresa BCL6	75	27,4%
Translocación BCL2	BCL2+	28	24,8%
	BCL2neg	85	75,2%
Translocación MYC	MYC+	18	16,5%
	MYCneg	91	83,5%
Translocación BCL6	BCL6+	11	13,1%
	BCL6neg	73	86,9%
Centro Germinal vs NCG	CG	147	51,8%
	NCG	137	48,2%
Doble Expresor	Sí	50	15,3%
	No	276	84,7%
Doble Hit	Sí	6	1,8%
	No	320	98,2%

TPV: trombosis periférica venosa. EP: embolia pulmonar. BD: Bortezomib-dexametasona, LD: Lenalidomida-dexametasona. BRD: Bortezomib-Lenalidomida-dexametasona. MVP: Melfalan-Bortezomib.Prednisona.

Tabla 2. Supervivencia global a los 6, 12, 36 y 60 meses para la población general (n=326) y la población de doble expresores (n=50). La comparación por log-rank muestra diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) en todos los subgrupos comparados a excepción de IPI 0 con IPI 1, que posteriormente se agrupan en el mismo subgrupo al analizar la SG en los doble expresores.

Supervivencia global de la población general y doble expresores					
Variable	SG 6m	SG 12m	SG 36m	SG 60m	Hazard ratio (IC 95%)
POBLACIÓN GENERAL (n=326)					
DE	70%	61,2%	39,3%	13,1%	1,97 (1,28 – 3,01) p<0,05
No DE	81,5%	74,5%	64,2%	58,1%	
IPI 0	100%	96%	86,6%	81,8%	1,29 (0,47 - 3,56) p=0,62
IPI 1	91,9%	91,9%	88,1%	76,4%	
IPI 2	88,9%	78,9%	67,8%	63,5%	2,34 (0,90 - 6,09) p=0,08
IPI 3	82,4%	74,4%	56,4%	49,4%	3,67 (1,45 - 9,23) p<0,05
IPI 4	53,7%	41,8%	31,3%	28,2%	7,15 (2,80 - 18,27) p<0,001
IPI 5	47,4%	36,8%	26,3%	26,3%	8,78 (3,14 – 24,54) p<0,001
RC	98,4%	95,7%	87,7%	80,9%	7,72 (5,35 – 11,15) p<0,001
No RC	54%	40,2%	24,4%	18,3%	
POBLACIÓN DOBLE EXPRESORES (n=50)					
IPI (0-1)			100%		37,23 (1,08 – 1.277,35) p<0,05
IPI (2-5)	62,5%	51,4%	14,5%		
RC	100%	95,5%	60,4%		9,03 (3,31 – 24,64) p<0,001
No RC	42,3%	29,7%	6,2%		

SG: Supervivencia Global, DE: doble expresores, IPI: Índice Pronóstico Internacional, RC: Respuesta Completa.

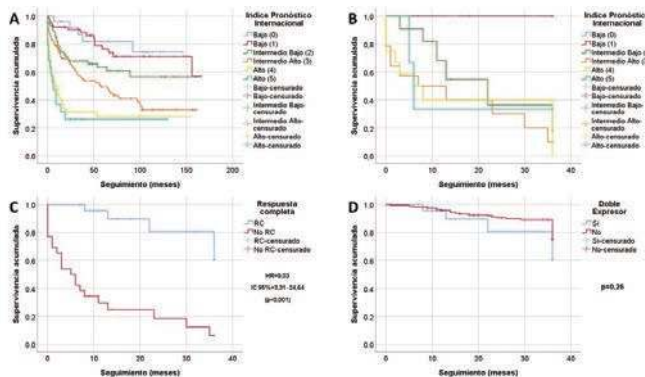


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la SG. 1-A: SG según el IPI en la población general. 1-B: SG según el IPI en LDCGB-DE. No se encuentran diferencias significativas entre los diferentes subgrupos con IPI>1 (n=40; p>0,05). 1-C: SG en LDCGB-DE según si se alcanzó la RC (HR=9,03; p<0,001). 1-D: SG en los LDCGB que alcanzan una RC según sean DE o no (p=0,26). SG: Supervivencia Global, DE: doble expresores, IPI: Índice Pronóstico Internacional, RC: Respuesta Completa, HR: Hazard Ratio.

SG: Supervivencia Global, DE: doble expresores, IPI: Índice Pronóstico Internacional, RC: Respuesta Completa, HR: Hazard Ratio.

Resultados: Se diagnosticaron 326 pacientes de LDCGB entre los años 2005 y 2018. Las características generales de la población se describen en la tabla 1. La mediana de edad fue de 66 años en la población global y de 69,5 años en el subgrupo de LDCGB-DE, que supuso un 15% (n=50) del total, mientras que el DH un 2% (n=6). La mayoría de los pacientes (75%) recibieron R-CHOP. Se obtuvieron un total de 189 (58%) respuestas completas (RC) en la población general, similar a la obtenida en los LDCGB-DE (RC: 48%; p=0,145). La probabilidad de alcanzar una RC fue superior en pacientes con IPI bajo 0-1 (85%) que con IPI =2 (RC: 49%; p<0,001). En los DE la diferencia fue aún mayor: IPI 0-1 (RC: 100%); IPI =2 (RC: 35%; p<0,001). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre la población general y los DE en cuanto a la tasa de RC con IPI 0-1 (p=0,35). La SG de la población general y DE para las variables clásicas se resume en la Tabla 2. La mediana de seguimiento en los DE fue de 10,5 meses. La SG de la población general a los 3 años fue del 61,2% y del 39,3% para los LDCGB-DE (p<0,05). Sin embargo, la SG de los pacientes que alcanzaron una RC fue similar entre los LDCGB-DE y los no DE (p=0,26) (Figura 1-D). Además, los pacientes DE que alcanzaron una RC presentaron una mayor

SG que los que no la alcanzaron (60% vs 6%; p<0,001) (Figura 1-C). Todos los parámetros habituales (i.e. edad, estadio, IPI...) mantienen su valor pronóstico en los LDCGB-DE. Sin embargo, cuando el IPI es =2 no discrimina entre los pacientes DE pero sí en la población general (Figura 1-A/B); así, la SG de los LDCGB-DE con un IPI 0-1 es claramente superior a aquellos con IPI =2 (HR=37,23; IC 95%=1,08–1.277,35).

Conclusiones: Las variables individuales clásicas mantienen su papel pronóstico en los LDCGB-DE con excepción del IPI. Los pacientes con IPI =2 tienen una peor supervivencia y necesitan nuevos enfoques terapéuticos. Los LDCGB-DE que alcanzan RC presentan una SG equiparable a la población general.

PC-012

ESTUDIO COMPARATIVO MEDIANTE RNA-SEQ DEL PERFIL TRANSCRIPCIONAL DEL SUBGRUPO DE PACIENTES ABC EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

Serrano Lopez J¹, Serrano J², Dorado Pardo FJ, Martinez Losada MC², Llamas Sillero P¹, Sanchez Garcia J²

¹Hufjd/Iis-Fjd; ²Hurs/Imibic/Uco

Introducción: El Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) constituye el 30% de todos los Linfomas. Dentro de los LBDCG existen los subtipos moleculares, Centro-Germinal (CG) y Célula B Activada (ABC). El grupo ABC presenta peor pronóstico estando en marcha ensayos clínicos para testar la eficacia de nuevos fármacos. Los algoritmos basados en inmunohistoquímica (IHQ) para la asignación de subtipo de LBDCG son poco reproducibles, siendo el análisis de expresión génica (AEG) el gold-standard para la correcta clasificación según célula de origen. Se ha descrito AEG en muestras parafinadas y array de baja densidad en Plataforma nCounter Nanostring y también por RNA-seq con una correlación del 87%.

Objetivo: Hacer un análisis profundo del transcriptoma en el subgrupo de pacientes ABC con LBDCG-NOS previamente clasificados según plataforma Nanostring para la descripción de nuevos biomarcadores en estos pacientes de mal pronóstico. **Métodos:** Se realizó la extracción de ácidos nucleicos (RNA/DNA) de las muestras parafinadas de biopsia ganglionar (Kit AllPrep-Qiagen), utilizando el 500 ng de RNA total para clasificación de los LBDCG en plataforma Nanostring (nCounterTM Digital Analyzer) de alta resolución. El análisis bioinformático, se llevo a cabo mediante el algoritmo LST (Lymphoma Subtyping Test, Nanostring). Entre 1ug-2ug de RNA total se utilizo para hacer los estudios de transcriptoma mediante RNA-seq. Depleción del rRNA se hizo con Ribo-Zero RNA removal kit for Human (Illumina Inc.). Preparación de librerías y cDNA: TruSeq Stranded mRNA Library Prep (Illumina Inc.). Control de calidad de la librería: D1000 DNA ScreenTape assay (Agilent Technologies). La secuenciación se llevo a cabo en NextSeq 500 instrument (Illumina inc.). Análisis de los datos se realizo con diversos paquetes en RStudio (R).

Tabla 1.

GENES	log2FoldChange	lfcSE	stat	pvalue	padj
CAMK2B	84.96163765	-5.94274998	1.246599968	-4.7672	1.87E-06
NCR1	18.41279998	-4.05463356	0.923363499	-4.3912	1.13E-05
RASA4	399.3648863	-1.67777734	0.422879245	-3.9675	7.26E-05
ENAH	228.0043443	-2.33770538	0.567517607	-4.1192	3.80E-05
MAPK10	58.59497765	-4.1919578	0.496599326	-8.4413	3.14E-17
CD3G	116.6476878	2.273263463	0.617765797	3.67981	0.000233404
MEFV	36.6468553	2.149774132	0.586517137	3.66532	0.000247028
FASLG	41.42386281	2.427434332	0.595848379	4.07391	4.62E-05
IFNG	25.52232599	3.36034745	0.748399596	4.49004	7.12E-06
LAG3	107.6396721	3.072529542	0.761384627	4.03545	5.45E-05
GNLY	56.84079598	3.524065052	0.94767985	3.71862	0.000200311
GBP5	729.0730474	2.338096672	0.640400686	3.65099	0.000261231
GBP2	578.6652587	1.400220965	0.319313523	4.3851	1.16E-05
CASP1	154.209064	1.147951631	0.307978528	3.72738	0.000193484
IL32	255.7572305	1.693266901	0.378279763	4.47623	7.60E-06
CHIT1	487.4463807	3.946446189	0.899625956	4.38676	1.15E-05
SERPINA1	276.9538351	3.006306351	0.684737006	4.39045	1.13E-05
TLR8	135.6767381	2.39978924	0.638551029	3.75818	0.000171154
HLA-F	645.1194517	1.056116725	0.233959097	4.51411	6.36E-06
CHI3L1	646.9020982	3.408821079	0.681564048	5.00147	5.69E-07
CLEC4E	90.15997841	3.504825756	0.699066843	5.01358	5.34E-07
CD96	444.6750845	2.117880381	0.559319286	3.78653	0.000152764
FGFR	219.0144048	1.727325117	0.438926221	3.93534	8.31E-05
LILRB3	61.73760349	1.944586551	0.500661529	3.88403	0.000102737

Tabla 2.

GENES	log2FoldChange	lfcSE	stat	pvalue	padj
GZMH	32.80109669	4.92012569	1.19128922	4.13008495	3.63E-05
PARP9	657.3168978	1.23305474	0.32800294	3.75927953	0.0001704
CHIT1	487.4463807	3.94644619	0.89962596	4.38676337	1.15E-05
ALOX15B	93.82798533	2.98883244	0.74634684	4.00461592	6.21E-05
SERPINA1	276.9538351	3.00630635	0.68473701	4.39045404	1.13E-05
GSTO1	141.0636488	1.36036516	0.36280355	3.74959171	0.00017712
TCN2	152.308373	1.41200416	0.34336491	4.11225521	3.92E-05
CACNA1E	699.3859284	-6.835255	1.69829912	-4.0247651	5.70E-05
BPNT1	313.5377071	-1.290683	0.31922599	-4.043164	5.27E-05
GRHL1	39.6746919	-2.6625161	0.70219739	-3.7916918	0.00014962
SERINC2	26.1731112	-2.0991473	0.54809416	-3.8299027	0.00012819

Resultados: Realizamos RNA-seq en 10 pacientes con mediana de edad de 69 años y diagnóstico de LBDCG, 5 GCB y 5 ABC según plataforma Nanostring. El análisis no supervisado de ABC vs GCB determinó un clúster de genes diferencialmente expresados (GDE) formado por CRNN, PLA2G2E, NLRP7, KRT5, CA9, CCL17, DDT2, LOC101927701 y SACS-AS1 implicados en regulación negativa de secreción de citoquinas y respuesta inmune. En análisis no supervisado GCB vs ABC encontramos 121 GDE y en análisis supervisado GCB vs ABC encontramos 93 GDE. Tras el análisis del enriquecimiento génico (GSEA) de los 93 genes del supervisado encontramos enriquecimiento significativo 24 genes de respuesta inmune (Tabla 1) y 11 genes en relacionados con metabolismo celular según GSEA (Tabla 2).

Conclusión: Análisis del transcriptoma mediante RNA-seq en pacientes de mal pronóstico ABC determinó un perfil de expresión génica diferente al subgrupo GCB, describiendo genes implicados en respuesta inmune que podrían jugar un papel clave en el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas para estos pacientes de mal pronóstico. Financiación: Proyecto Innovación Junta de Andalucía PIN-0364-2016 (Dra Serrano-López).

PC-013

PET-TAC EN LINFOMA FOLICULAR: ¿ES ÚTIL PARA DISCRIMINAR EL GRADO HISTOLÓGICO?. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Argüello de Tomás M¹, Domingo A¹, Rotger A¹, Menárguez Palanca FJ¹, Díaz Crespo F¹, Díez Martín JL¹, Bastos Oreico M¹

¹H.G.U. Gregorio Marañón

Objetivo: El linfoma folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente y se clasifica según su grado histológico en bajo grado (BG, tipos 1, 2 y 3a) y alto grado (AG, tipo 3b). La Tomografía por Emisión de Positrones con Tomografía Axial Computerizada (PET-TAC) es el *gold standard* para el estadiaje al diagnóstico y en la recaída. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la capacidad de discriminación de la PET-TAC entre los LF de BG y AG al diagnóstico en el seguimiento.

Material y métodos: Se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo. Se analizaron 56 pacientes diagnosticados de LF BG entre 2010 y 2019 que tuvieran PET-TAC en el estadiaje inicial. Se recogieron variables clínicas, analíticas y del PET-TAC (SUV máximo, Deauville Score, -DS-) tanto al diagnóstico como en la reevaluación tras el tratamiento quimioterápico (QT). Se incluyeron 30 pacientes con linfoma B de célula grande (LBDCG) como controles positivos de linfoma de AG. Se utilizaron medianas, rangos y porcentajes para el análisis descriptivo y el test de X², test de Fisher y el test U de Mann-Whitney para la comparación de variables.

Resultados: Las características clínicas y analíticas al diagnóstico se incluyen en la Tabla 1. Para los LF BG, la mediana de SUVmáx al diagnóstico fue 9.87 MBq (2.97-41.61), con DS 5 (87.5%) y 4 (12.5%). Se rebiopsiaron 3 pacientes (5.4%) con SUVmáx de mediana 17.76 MBq (11.22-43.61) por sospecha de transformación guiada solo por el SUVmax en un área diferente a la biopsia diagnóstica; ninguno de ellos estaba transformado a LF AG. Se objetivó recaída en 21 pacientes por PET TAC; en estos el SUVmáx fue de 14.4 MBq (5.3-20.74). Se realizó biopsia en 7 de ellos de los cuales 2 presentaban transformación a LF AG. No se han visto diferencias significativas en el SUVmáx entre los pacientes con LF AG en la biopsia a la recaída y aquellos no transforma-

dos. Las características de todos los pacientes con re-biopsia al diagnóstico y con biopsia en la recaída se muestran en la Tabla 2. Los pacientes con LBDCG presentaron en el PET-TAC al diagnóstico un SUVmáx de mediana 18.55 MBq (5.62-45.41); el DS fue 5 (93.7%) y 4 (6.3%). La mediana de SUVmáx del PET-TAC al diagnóstico en los LF es significativamente menor que en los LBDCG (p 0.001). Sin embargo, un 12.5% de los pacientes con LF BG al diagnóstico presentaron SUVmáx mayor o igual a la mediana del SUVmáx de los LBDCG. A diferencia del grupo de LBDCG, aquellos pacientes con LF BG y SUVmáx elevado presentaban características clínicas y analíticas de BG (Tabla 3).

Conclusiones: Según nuestro estudio, en el LF una PET TAC con SUVmax elevado al diagnóstico en otro sitio diferente al biopsiado o en la recaída, sin otros datos clínicos acompañantes, no constituye un elemento para sospechar transformación y no justifica por sí misma la re-biopsia de la lesión. Es necesario ampliar nuestra serie para consolidar nuestros resultados.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes con LF al diagnóstico. Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes.

Edad (años)	63.1 (36.3-90.8)
Sexo, mujer	53.6%
Histología	1-2: 73.2% 3 ^a : (27.7%)
Síntomas B	26.8%
Estadiaje Ann-Arbor	I-II 21.5%, III-IV 78.5%
FLIPI	Favorable 10.7% Intermedio 35.7% Malo 53.6%
LDH	223.3 (57-1466)
Pacientes tratados	83.9%
Esquemas quimioterapia	R-CHOP 55.3% R-Benda 36.2% Radioterapia 8.5%
Respuesta al final de la inducción	RFC 3.5% Estabilidad 2.2% RP 4.4% RC 80%

R-Benda = Rituximab-Bendamustina, RFC = Refracteriedad, RP = Respuesta Parcial, RC = Respuesta completa.

Tabla 2. Descripción de las características de los pacientes rebiopsiados al diagnóstico y en la reevaluaciones. Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes.

PET-TAC	Al diagnóstico	Recaída
Número pacientes	3	7
Edad (años)	56.1 (36.29-81.15)	56.96 (45.34-80.66)
Sexo, varón	100%	71.4%
Histología	1-2 75%, 3a 25%	1-2 71.4%, 3a 28.6%
Síntomas B	50%	28.6%
Estadiaje Ann-Arbor	II 33%, III-IV 66%	II 14.3%, III 85.7%
LDH	229.5 (173-306)	179 (130-240)
FLIPI	Intermedio 50%, Malo 50%	Favorable 14.3%, Intermedio 42.9%, Malo 42.9%
SUV máximo (MBq)	16.77 (11.22-23.11)	12.4 (5.69-20.74)
DS	4 12.5%, 5 87.5%	4 14.3%, 5 85.7%

DS = Deauville Score.

Tabla 3. Características clínicas y analíticas de los pacientes con LF BG con SUVmáx similar a los LBDCG. Se definieron como LF BG con SUVmáx elevado, aquellos con valores iguales o mayores a la mediana de SUVmáx de los LBDCG, y SUVmáx bajo, aquellos con SUVmáx por debajo de esta mediana. Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes.

Linfoma	LF BG SUVmáx elevado	LBDCG	Sig. (p)
Número pacientes	7 (12.5% de los LF)	30	.
Síntomas B	42.9%	100%	0.03
LDH	182 (156-416)	226 (151-1091)	0.662
B2M elevada	28.6 %	86.7 %	0.007
SUV máximo (MBq)	22.35 (19.12-41.61)	19.74 (5.62-45.41)	0.37

Linfoma	LF BG SUVmáx bajo	LF BG SUVmáx elevado	Sig. (p)
Número pacientes	49	7	.
Síntomas B	24.5%	42.9%	0.31
LDH	182 (57-403)	182 (156-416)	0.21
B2M elevada	24.5%	28.6 %	0.82
SUV máximo (MBq)	9.11 (2.97-16.28)	22.35 (19.12-41.61)	0.001

LF BG = Linfoma Folicular de Bajo Grado, LBDCG = Linfoma B de Célula Grande, B2M = Beta-2-microglobulina, Sig. = Significación, DS = Deauville Status.

PC-014

CONFIRMACION DEL IMPACTO DE LOS FACTORES DE MAL PRONÓSTICO (POD24, RC30) EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR. ESTUDIO DE UN SOLO CENTRO

Donato Martín E¹, Legarda Campo M¹, Rubio Lopes-García L¹, Jimenez Castillo M¹, Frances Aracil E¹, Fernández Zarzoso M¹, Sayas Lloris MJ¹, Ribas García P¹, Juan Marco ML¹, Fernández Llavador MJ¹, Marco Buades JE¹, Tolosa Muñoz A¹, Gimeno Brosel M¹, García Fera A¹, Gómez Beltrán E¹, Ivars Santacreu D¹, Moret Peiró G¹, Valero Montoro M¹, De la Rubia Comos J¹

¹Hospital Universitario Doctor Peset

Objetivos: Describir y analizar de forma retrospectiva una serie de pacientes diagnosticados en un mismo centro de forma consecutiva de linfoma folicular (LF) que recibieron tratamiento con quimioterapia asociada a rituximab (QT-R).

Pacientes y métodos: Se analizaron un total de 72 pacientes diagnosticados de LF (grado 1-3a) entre 2006-2018. Los pacientes fueron tratados de manera uniforme, teniendo en cuenta la edad y ECOG. La edad media fue de 61,1±1,5 (32-90) con un 51,4% >60 años. El 29,2% presentó Hb<12g/dL, el 26,1% LDH elevada (Ratio LDH >1,5, 7,1%) y el 32,1% β2microglobulina elevada (Ratio>1,5, 10,7%). Al diagnóstico el 7,4% presentaba un ECOG=2, un 81,9% estadio III-IV, un 38,6% tenía =5 áreas ganglionares afectadas y el 22,2% masa bulky. Finalmente, el 55,7% de los pacientes tenían un grado histológico 2-3a. El FLIPI y el FLIPI2 eran de alto riesgo en el 46,5% y el 36,8%, respectivamente. Los regímenes de tratamiento más usados fueron el R-CHOP (63,9%) y el R-CVP (34,7%). Se ha analizado la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de evento (SLE) utilizándose el test de log Rank y el test de regresión de Cox. Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS (v15.0).

Resultados: Tras la primera línea se alcanzó un 65,3% de remisiones completas (RC) y un 12,5% de remisiones parciales (RP). La mediana de SLE fue de 11,4 años (95% IC, 5,5-20,5) y la de SG de 13 años (95% IC, 5,2-17,6). Un 77,7% y 61,4% de los pacientes están vivos a los 5 y 10 años respectivamente. Un 29,2% de los pacientes han fallecido, por progresión de la enfermedad (61,9%) y otras causas no relacionadas (23,8%). Las variables que influyeron de forma desfavorable en la SG fueron: edad >60 años (p=0,025), síntomas B (p=0,045), ECOG=2 (p=0,001), Hb<12g/dL (p=0,001), ratio β2microglobulina>1,5 (p=0,014), albúmina <3mg/dL (p<0,001), FLIPI riesgo alto (p=0,007), FLIPI-2 riesgo alto (p<0,001), progresión en los 2 primeros años desde el diagnóstico

(POD24) (p<0,001), no mantener la RC a los 30 meses del tratamiento (RC30) (p<0,001), no administrar mantenimiento con rituximab (p=0,009), no alcanzar RC/RP tras tratamiento de 1ª línea (p<0,001) y presentar transformación a linfoma de alto grado (p=0,001). En la SLE influyeron las mismas variables que en la SG. En el análisis multivariante de SG permanecieron con influencia negativa ser POD24 (p<0,001) y no mantener RC30 (p<0,001) y en el análisis multivariante de SLE mantuvo un pronóstico adverso la variable POD24 (p<0,001), no mantener RC30 (p=0,001) y tener un FLIPI-2 de alto riesgo (p=0,001).

Conclusiones. El presente análisis confirma el impacto pronóstico muy desfavorable de la población POD24 y de los pacientes que no pueden mantener RC30. Actualmente existe la necesidad de búsqueda de marcadores al diagnóstico que nos ayuden identificar de forma precoz a esta población de alto riesgo para poder individualizar su tratamiento

PC-015

EFFECTIVIDAD Y TOLERANCIA DE OBINUTUZUMAB EN PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Guevara-Hoyer K¹, Vangioni Álvarez M², Alonso Alonso A³, Sanchez Ramírez JM⁴, Bastidas Mora G⁵, Comai A⁶, Salinas Argente R, Cobo F⁷, López Jiménez J⁸, García Belmonte D⁹, De la Fuente Burguera A¹⁰

¹Departamento de Inmunología, IML y IdSSC, Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Quiron-salud Pozuelo, Madrid, España.; ³Servicio Hematología, Complejo Hospitalario Universitario, RUBER Juan Bravo Madrid, España; ⁴Hospital Quiron Universitario, Madrid, España; ⁵Hospital Universitario Sagrat Cor - Hematología Clínica Banco de Sangre y Tejidos, Cataluña, España; ⁶Hematología BST, Hospital General de Catalunya, Cataluña, España. ⁷Salinas Argente, R. Hematología BST, Hospital General de Catalunya, Cataluña, España; ⁸Instituto Oncológico Teknon de Centro Médico Teknon Barcelona. Cataluña, España; ⁹Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; ¹⁰Hospital La Zarzuela, Madrid, España; ¹⁰MD Anderson Cáncer Center, Madrid, España

Introducción: La combinación de quimioterapia + Obinutuzumab (Obinu), anticuerpo monoclonal anti CD20 de segunda generación, ha demostrado una mejora en supervivencia libre de progresión (PFS) para pacientes con Linfoma Folicular (LF) refractario a Rituximab (Sehn et al. Lancet Oncol 2016) así como LF en primera línea ((Marcus et al. N Engl J Med 2017). La experiencia con Obinu en práctica diaria es limitada.

Métodos: Hemos llevado a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo en 7 centros. Criterios inclusión: Edad >18 años, diagnóstico histológico de LF, tratamiento con Obinu iniciado entre 01/01/2017-01/04/2109. Evaluamos la efectividad según Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007, la toxicidad según CTCv4.0, PFS mediante Kaplan-Meier. Estudio aprobado por la AEMPS código MDA-LNH-2019-03. La recolección de datos clínicos se llevó a cabo mediante un cuestionario anonimizado y estandarizado por parte de los participantes de cada centro. El análisis de resultados se realizó de forma uniforme por parte de los investigadores principales.

Resultados: Hemos analizado un total de 28 pacientes tratados con Obinu. Género H/M (1,7/1) edad media 63 años, estadio III/IV (n=23), afectación medular 57% (n=16). 1º línea 50% (n=14), R/R 50% de los cuales (n=3) en segunda línea y (n=11) como ≥3a línea El esquema de tratamiento utilizado fue Obinu-Bendamutina 71% (n=20), Obinu-CHOP 18% (n=5), un paciente con Obinu-CVP, uno con Obinu-Pixantrona y uno Obinu en monoterapia. Efectividad. En cuanto la respuesta al tratamiento un 68% (n=19) alcanzó remisión completa, 18% (n=5) enfermedad estable y 14% (n=4) respuesta parcial. Con una mediana de seguimiento de 12 la mediana de PFS no se ha alcanzado. Un 32% (n=9) de los pacientes reportaron efectos adversos asociados a la medicación, de los cuales 2 estaban relacionados con la infusión (náuseas, sudoración y tiritona). Y los otros 7 con efectos derivados del tratamiento (neutropenia febril grado 4 que requirió factor estimulante de colonias y ajuste de dosis, plaquetopenias grado 3, hipotensión mantenida con necesidad de monitorización >24 horas). Ningún caso presentó incapacidad o muerte derivada del tratamiento.

Conclusiones: En nuestra experiencia el tratamiento con Obinu de pacientes con LF ha resultado efectivo y bien tolerado tanto en 1º línea como en RR.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

PC-016

USO DE ISAVUCONAZOL PARA LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA Y TRASPLANTE ALOGÉNICO: EXPERIENCIA INICIAL EN UN ÚNICO CENTRO

Sanchez-Salinas MA¹, Perez A¹, Tormo M¹, Calabuig M¹, Hernani R¹, Hernandez-Boluda JC¹, Benzquen A¹, Solano C¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia

Introducción: Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son frecuentes en los pacientes con neoplasias hematológicas e inmunodeprimidos. Los pacientes con neoplasias hematológicas en tratamiento con quimioterapia convencional o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), se consideran de alto riesgo. El isavuconazol (ISA) en las guías actuales presenta un grado de recomendación AI para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, con una baja tasa de toxicidad hepática y de interacciones farmacológicas respecto a otros triazoles. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de ISA como tratamiento o profilaxis de IFI en pacientes con neoplasias hematológicas y alo-TPH.

Métodos: Estudio descriptivo observacional retrospectivo de un centro. Se incluyeron desde enero-2018 a marzo-2019, los pacientes con enfermedad hematológica y alo-TPH que recibieron tratamiento y/o profilaxis con ISA para la IFI. Se recogieron las características clínicas de los pacientes, de la IFI, su evolución y respuesta después del tratamiento con ISA. La clasificación de la IFI y la respuesta al tratamiento se realizó según los criterios de la EORTC/MSG 2008.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (en tratamiento y en profilaxis).

Características basales	n (%)
Sexo varón,	11 (64,7)
Edad, años (IQR)	56 (39-70)
Diabetes, n (%)	2 (11,7)
Alteración hepática previa,	4 (23,5)
Enfermedad renal ^a	1(5,8)
Patología de base	
- LAM/LAL	8 (47)
- LNH	4 (23,5)
- LH	1 (5,8)
- MF	1 (5,8)
- Otros	3 (17,6)
TPH alogénico, n (%)	11 (64,7)
- Acondicionamiento, n	
Mieloablato/intensidad reducida	0/9
- Compatibilidad HLA, n	
Idéntico	4
Haplodéptico	5
- Profilaxis EICR, n	
CsA-MTX/Cy-sirolimus	3/6
- EICR grave, n	1

CsA ciclosporina, Cy ciclofosfamida, EICR enfermedad de injerto contra receptor, HLA antígeno leucocitario humano, LAL leucemia linfoblástica aguda, LAM leucemia mieloblástica aguda, LH linfoma Hodgkin, LNH linfoma no Hodgkin, MF mielofibrosis, MTX metotrexate, TPH trasplante de progenitores hematopoyéticos. ^aNecesidad de hemodiálisis o creatinina >2mg/dL

Resultados: La Tabla 1 muestra las características clínicas de los pacientes, la Tabla 2 muestra los tipos de IFI y los resultados del tratamiento con ISA. Un total de 17 pacientes recibieron ISA (n=11 pacientes con alo-TPH). 15 pacientes recibieron ISA como tratamiento de IFI y 2 pacientes como profilaxis (n=1 profilaxis primaria). Los tipos IFI que se trataron fueron n=7 aspergilosis pulmonares invasivas (API) posibles, n=4 API probables, n=2 API probadas, n=1 candidiasis sistémica posible y n=1 fusariosis probada. Los motivos de indicación de tratamiento con ISA fueron tratamiento segunda línea (n=5), alteración hepática previa (n=4), posible interacción farmacológica (n=3) y tratamiento empírico (n=3). La tasa de respuesta global de los pacientes que recibieron tratamiento (n=15) a las 6 semanas de tratamiento fue del 73,4% (11), con una mediana de tiempo desde el inicio de ISA de 77 días (23-102), un paciente (6,6%) presentó IFI de brecha. Entre los 9 pacientes que habían recibido tratamiento previo con otro antifúngico (n=5 segunda línea por ausencia de respuesta clínica, n=2 por toxicidad hepática por voriconazol,

n=2 alteración hepática no relacionada), el 66% (6) tuvieron respuesta al tratamiento con ISA y ninguno presentó toxicidad hepática por ISA (incluidos los que habían presentado toxicidad hepática previa por voriconazol). De los 6 pacientes que recibieron tratamiento combinado (n=1 anidulafungina, n=1 caspofungina, n=4 anfotericina B; todos de manera empírica por empeoramiento clínico) el 50% (3) tuvieron respuesta al tratamiento. Ningún paciente que recibió ISA como profilaxis presentó IFI. En ningún caso fue necesario la interrupción del tratamiento por efectos secundarios. Con una mediana de seguimiento de 84 días (23-190) de los pacientes tratados, 6 pacientes (40%) fallecieron, 3 en contexto de IFI y 3 por infección bacteriana. En el 100% (n=4) de los pacientes en tratamiento con sirolimus se redujo la dosis un 50% en el momento del inicio de tratamiento con ISA.

Conclusión: El uso de isavuconazol en pacientes con enfermedad hematológica de alto riesgo de IFI, parece seguro, incluyendo pacientes con trasplante alogénico y podría estar asociado a tasas elevadas de respuesta al tratamiento. Son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados para confirmar la eficacia del isavuconazol en este contexto.

Tabla 2. Características clínicas en el momento del diagnóstico y del tratamiento con Isavuconazol.

Características clínicas en el momento del diagnóstico IFI n=15	n (%)
Neutropenia < 500/mcL al diagnóstico	6 (40,0)
Tratamiento corticoideo	5 (33,3)
Tratamiento inmunosupresor	4 (26,6)
Profilaxis previa IFI	
- Azoles	8 (53,3)
- Equinocandinas	2 (13,3)
Tipo de IFI	
- API posible	7 (46,6)
- API probable	4 (26,6)
- API probada	2 (13,3)
- Fusariosis hepatoesplénica	1 (6,6)
- Candidiasis sistémica posible	1 (6,6)
Tratamiento previo con otro antifúngico	11
Características del tratamiento con ISA n=15	n (%)
Indicación inicio de isavuconazol	
- Tratamiento de segunda línea	5 (33,3)
- Posible interacción farmacológica	3 (20)
- Tratamiento empírico	3 (20)
- Alteración hepática previa	4 (26,6)
Respuesta al tratamiento	
- Respuesta global	11 (73,4)
- Progresión	3 (20)
- IFI de brecha	1 (6,6)
Respuesta tratamiento combinado (n=6)	6 (40)
- Respuesta global	3 (20)
Exitus (n=6)	
- Por IFI	3 (20)
- Otras causas	3 (20)
Toxicidad al tratamiento ISA, n	0
Reducción dosis IS (sirolimus), n	4

API aspergilosis pulmonar invasiva, IFI infección fúngica invasiva, IS inmunosupresor, ISA isavuconazol.

PC-017

EXPERIENCIA EN LA DONACION DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS (PH) DE SANGRE PERIFERICA DE DONANTES MENORES DE EDAD

Domínguez Hernández L¹, De la Puerta Paula R¹, De la Fuente C¹, Torres B¹, Moreno D¹, Navarro L¹, Bartual M¹, Solves Alcaina P¹, Carpio Martínez N¹, Sanz Santillana G¹, Fernández C¹, Gómez Seguí I¹

¹Hospital la Fe

Introducción: El trasplante alogénico de PH es el tratamiento curativo para determinadas enfermedades hematológicas. Cuando el donante es menor de edad, además de un conflicto ético, surgen dificultades como el acceso venoso, la menor volemia, la necesidad de cebado del equipo, la menor tolerancia al citrato y eventualmente la escasa colaboración del donante. El objetivo de este estudio es analizar las donaciones realizadas en menores de edad en nuestro centro.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 59 donantes alogénicos emparentados de PH de sangre periférica <18 años desde el

17/10/2007 hasta el 11/02/2019. Todos los donantes fueron movilizados con filgrastim 10-15 µg/kg/día subcutáneo en 1 ó 2 dosis diarias x5 días. La mañana del quinto día se realizó la aféresis en equipo Spectra Optia (un único caso en Cobe Spectra). Se realizó cebado del equipo con hematíes o albúmina en los donantes de peso =20Kg. Se empleó ACD-A como anticoagulante (ratio 1:15). En los casos factibles se utilizó la vía periférica y en los demás catéter venoso central (CVC). Los datos del procedimiento y efectos adversos se obtuvieron revisando los registros de aféresis y las historias clínicas. El análisis estadístico se realizó utilizando el test U de Mann-Whitney y ANOVA en el software EZR versión 1.37.

Tabla 1. Características de los donantes.

Característica	n (%)
Sexo femenino	22 (37)
Edad, mediana (rango)	11 (2-7)
Edad por grupos	
0 - 5 años	13 (22)
6 - 12 años	25 (42)
13 - 17 años	21 (36)
Peso, mediana (rango)	40 (14-86)
Peso por grupos	
<15 kg	3 (5)
15-25 kg	14 (24)
25-40 kg	12 (20)
>40 kg	30 (51)
Acceso venoso	
Catéter venoso central	10 (17)
Catéter venoso periférico	49 (83)

Tabla 2. Características de las aféresis realizadas en los 59 donantes.

Característica	Mediana (rango)
Volemias procesadas	2,2 (0,59 - 3,59)
Tiempo de aféresis	201,5 (76 - 340)
Velocidad de flujo	30 (12 - 60)
CD34+/uL pre-aféresis	95,2 (18,72 - 344,16)
Celularidad obtenida	
CD34+ x10 ⁶ /Kg donante	6,61 (1,46 - 17,56)
CD34+ x10 ⁶ /Kg receptor	6,54 (1,16 - 45,04)
CD3+ x10 ⁶ /Kg donante	238,94 (71,48 - 569,04)
CD3+ x10 ⁶ /Kg receptor	224,70 (68,05 - 1078,37)
CD16+ x10 ⁶ /Kg donante	18,33 (3,52 - 64,54)
CD16+ x10 ⁶ /Kg receptor	20,99 (3,06 - 197,45)
CD19+ x10 ⁶ /Kg donante	56,62 (19,83 - 169,17)
CD19+ x10 ⁶ /Kg receptor	60,39 (15,11 - 280,63)
Eficiencia de recolección	54,9 (23,3 - 107,3)

Resultados: Las características de los 59 donantes analizados se resumen en la Tabla 1. En 56 (95%) donantes se realizó una sola aféresis, mientras que en tres se realizaron dos debido al mal funcionamiento del acceso venoso periférico (n=1) o celularidad insuficiente (n=2). Se realizó cebado en diez procedimientos (17%), tres con albúmina y siete con hematíes irradiados. Las características de la aféresis se resumen en la Tabla 2. No hubo diferencias en la eficiencia de recolección entre donantes < o >25Kg (47 vs. 54% respectivamente; P= 0.091). Sin embargo, la eficiencia fue mayor en aquellos en los que se utilizó vía periférica vs. CVC (55 vs. 42%, respectivamente; P= 0.036) y menor en aquellos en los que se realizó cebado del equipo (30 vs. 44%; P= 0,007). No hubo diferencias en la movilización de los donantes de 0 a 5 años, de 6 a 12 años y >12 años (mediana de células CD34+/µL en SP 95 vs. 96 vs. 89, respectivamente; P= 0,391). Tampoco hubo diferencias por grupos de edad en las poblaciones celulares de los productos recolectados (células CD34, CD3, CD16 y CD19; datos no mostrados). La mediana de peso de los receptores fue 40Kg (rango 6-93) y la ratio de peso donante/receptor (D/R) 0,89 (rango 0,31-8,33). Los donantes con D/R<1 donaron una mediana de 5,7 células CD34+/Kg de receptor (rango 1,2 - 12,9) y aquellos con D/R=1 donaron 9,9 células CD34/Kg del receptor (rango

2 - 45; P<0,001). En relación con los efectos secundarios registrados durante la aféresis, 10 donantes tuvieron sintomatología de hipocalcemia y fueron tratados con calcio oral y/o iv.

Conclusiones: La donación de PH en donantes menores de edad es factible y segura. El uso de vía periférica fue alto y no asoció menor eficiencia del proceso. Sin embargo, el cebado del equipo con hematíes sí restó eficiencia a la recolección. La edad del donante no influyó en la composición del producto celular donado. Como es lógico, la D/R influye en la cantidad celular donada para el trasplante y debe tenerse en cuenta en su planificación.

PC-018

VALOR PRONÓSTICO DEL COMPARTIMENTO CD56^{bright} NK EN EL INÓCULO INFUNDIDO EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Chen-Liang TH¹, Muñoz-Ballester J¹, Revilla N¹, Zurdo M¹, López-Godino O¹, Sola M¹, Hurtado AM¹, De Arriba F¹, Vicente V¹, Heras I¹, Castilla-Llorente C¹, Lozano ML¹, Jerez A¹

¹Hospital Universitario Morales Meseguer, CRH-IMIB, Murcia

Introducción: Recientemente, Kariminia y colaboradores encontraron asociaciones entre dos poblaciones inmunes en los productos de donación procedentes tanto de médula ósea como de sangre periférica (SP), estimulados con G-CSFy el desarrollo de enfermedad injerto contra receptor (EICR) crónica. Tanto la población de linfocitos T CD4+ IFN gamma+ como la de células NK reguladoras CD56^{bright} presentaron una relación inversa y significativa con el desarrollo de EICR crónica. En este estudio nos proponemos validar el impacto predictor de EICR crónica de la proporción de células CD56^{bright}NK en el inóculo movilizado con G-CSF, explorando la independencia pronóstica de este factor potencial en el contexto de otros parámetros clínicos y de laboratorio.

Tabla 1. Variables incluidas en el estudio pronóstico. La tabla corresponde al estudio univariante de la cohorte global de 207 pacientes.

Variable	Dicotomización	Punto de corte	Cox Univariante			
			p	RR	IC 95	
% CD4 en total de linfocitos	AUC=0.557 (p75)	50.33	0.010	1.814	1.155	2.850
%CD8 en total de linfocitos	AUC= 0.501 (p75)	31.27	0.064	0.607	0.358	1.030
%CD19 en total de linfocitos	AUC=0.550 (S=0.613;1-E=0.479)	13.90	0.571	0.887	0.585	1.344
%CD56 ^{dim} NK en total de linfocitos	AUC=0.423 (S=0.452;1-E=0.630)	6.52	0.080	1.446	0.957	2.185
%CD56 ^{bright} NK en total de linfocitos **	AUC=0.386 (S=0.194;1-E=0.466)	0.52	0.007	1.795	1.174	2.744
Edad del receptor al Ato-TPH	AUC= 0.518 (p75)	57	0.402	0.809	0.492	1.329
Edad del donante	AUC=0.603 (S=0.645;1-E=0.457)	45	0.036	1.556	1.028	2.353
Disparidad CMV	Si/No	---	0.407	1.203	0.778	1.860
Reactivación/infección CMV antes del día +100	Si/No	---	0.067	1.545	0.969	2.463
Disparidad en sexo [receptor masculino/donante femenino vs. Resto]	Receptor masculino/donante femenino vs. Resto	---	0.016	1.722	1.106	2.681
Acondicionamiento con irradiación corporal total	Si/No	---	0.742	1.084	0.671	1.752
Profilaxis EICHa con CyA/MTX	Si/No	---	0.253	0.869	0.683	1.106
Uso de Timoglobulina en acondicionamiento	Si/No	---	0.008	2.440	1.262	4.717
Acondicionamiento Mieloablativo	Si/No	---	0.423	1.183	0.784	1.785
Estado de la enfermedad de base al Ato-TPH	Respuesta completa vs Resto	---	0.312	0.808	0.534	1.222
Enfermedad de base: SMD/LAM vs. Resto	SMD/LAM vs. Resto	---	0.801	0.948	0.628	1.431
HLA idéntico	Si/No	---	0.029	0.507	0.276	0.932
Donante no emparentado	Si/No	---	0.025	0.521	0.295	0.921

Métodos: Se incluyeron pacientes que fueron sometidos a trasplante alogénico en nuestro centro y que cumplieran los siguientes criterios: a) que tuvieran la determinación cuantitativa de las subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo en el inóculo, b) que el esquema de movilización del donante incluyera G-CSF, c) que el inóculo no fuera manipulado. Se realizaron dos análisis, uno que descartaba aquellos pacientes con alo-TPH de donante no emparentado, haploidéntico y/o que hubieran fallecido antes del día +100 (intentando reflejar los criterios del trabajo pivotal de Kariminia et al.). Esta cohorte seleccionada estaba compuesta por 104 pacientes. El segundo análisis incluyó los 207

pacientes incluidos inicialmente. La Tabla 1 muestra las variables consideradas en el análisis pronóstico.

Resultados: En la cohorte inicialmente seleccionada de 104 pacientes, obtuvimos una mediana de edad de 47 años (RIQ,33-57 años) al alo-TPH, encontrando un muy discreto predominio del sexo masculino (51%) en el caso del receptor. La enfermedad de base al diagnóstico mostraba un 47% de pacientes diagnosticados de leucemia aguda mielode/síndrome mielodisplásico frente a un 53% con otras enfermedades. Un 33% de los pacientes presentaron una EICR crónica leve/moderada y un 29% grave. Tan solo dos variables, el porcentaje de CD56^{bright}NK en total de linfocitos en el inóculo y la disparidad en género mantuvieron la independencia pronóstica en el Cox multivariante, con un riesgo relativo de sufrir EICR crónica grave de 3.2 y 2.5, respectivamente. En la cohorte global de 207 pacientes, obtuvimos una mediana de edad de 46 años (RIQ, 31-57 años) al alo-TPH, encontrando predominio del sexo masculino (56%) en el caso del receptor. La enfermedad de base al diagnóstico mostraba un 46% de pacientes diagnosticados de leucemia aguda mielode/síndrome mielodisplásico frente a un 54% con otras enfermedades. Un 27% de los pacientes presentaron una EICR crónica leve/moderada y un 18% grave. Tres variables, el porcentaje de CD56^{bright}NK en total de linfocitos en el inóculo, la disparidad en género y la identidad HLA mantuvieron la independencia pronóstica en el Cox multivariante en cohorte total, con un riesgo relativo de sufrir EICR crónica severa de 4, 2.5 respectivamente. La identidad total en el HLA se mostró como factor protector, con un RR de 0.250.

Conclusión: Validamos en cohorte independiente la relación significativa de una menor proporción de células NK CD56^{bright} en el inóculo movilizado con G-CSF de sangre periférica y el desarrollo de EICR severa en el contexto del alo-TPH de donante emparentado y, además, hemos mostrado su independencia pronostica respecto de otros factores, subpoblaciones inmunes y variables clínicas, que han sido recurrentemente asociados con la EICR crónica.

PC-019

INFECCIONES GRAVES EN RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS QUE RECIBEN CICLOFOSFAMIDA COMO PROFILAXIS DE EICR: TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO VS TRASPLANTE DE DONANTE EMPARENTADO O NO-EMPARENTADO HLA-COMPATIBLE

Bosch Vilaseca A¹, García-Cadenas I¹, Esquirol A¹, Awol R¹, Saavedra S¹, Briones J¹, Brunet S¹, Sierra J¹, Martino R¹

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona UAB

Introducción: La ciclofosfamida postrasplante (CiPT) es una profilaxis eficaz contra la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) en trasplante haploidéntico (HaploTPH), con una supervivencia comparable al trasplante HLA-compatibile. Por ello, algunos centros han adoptado esta estrategia en TPH de donante emparentado o no-emparentado con compatibilidad HLA 9-10/10 (AloTPH). Varios estudios han evidenciado una reducción de la mortalidad no-relacionada a recaída (NRM) disminuyendo la incidencia de EICR comparado con inmunosupresores clásicos; mientras que aun hay pocos estudios enfocados en la etiología e incidencia de infecciones en HaploTPH/AloTPH con CiPT.

Métodos: Seleccionamos a 75 adultos que recibieron CiPT, trasplantados entre diciembre 2013 y agosto 2018 y los divididos en 2 grupos: (1)HaploTPH, n=32, (2)AloTPH, n=43. Las características de los pacientes están en la Tabla 1. Describimos todos los episodios de infección relevante/grave presentados en distintos momentos tras el TPH: infección temprana (≤30 días postTPH) o intermedia/tardía (≥31 días postTPH).

Resultados: Documentamos un total de 127 infecciones; 57 (45%) tempranas y 70 (55%) intermedias/tardías, distribuidas equitativamente entre ambos grupos. Todas las infecciones están recogidas en la Tabla 2. Los episodios de bacteriemia fueron la causa más prevalente de infección, el 35% de todas las infecciones documentadas (51% en el grupo 1 y 49% en el 2). Las infecciones de CVC por bacteria gram-positiva fueron la causa más frecuente de bacteriemia (56%). El 72% de las infecciones bacterianas fueron diagnosticadas ≤30 días postTPH. Se diagnosticaron 4 episodios de IFI probable/probada ≤100d postTPH, 3 de ellas en fase temprana tras TPH. El 79% de las infecciones virales se diagnosticaron después del día +30 (49% en HaploTPH y 51% en AloTPH).

Tabla 1.

Principales características basales y de TPH de los pacientes.

	HaploTPH (n=32)	AloTPH (n=43)
Mediana edad, rango	51 (25-71)	56 (19-67)
>40 años	19 (59%)	38 (88%)
Género		
Mujer	15 (47%)	21 (48%)
Compatibilidad HLA		
Hermano/a idéntico/a	-	14 (32%)
10/10 donante no-emparentado	-	11 (26%)
9/10 donante emparentado o no-emparentado	-	18 (42%)
Enfermedad basal		
LA/SMD	26 (81%)	22 (51%)
NMP	-	6 (14%)
Hemopatía linfoide	4 (13%)	10 (23%)
Otros	2 (6%)	5 (12%)
Estatus enfermedad		
RC	25 (78%)	22 (51%)
RP	3 (9%)	8 (19%)
Refractariedad	4 (13%)	13 (30%)
TPH previo	9 (28%)	9 (21%)
Trasplante alogénico	5 (16%)	2 (5%)
Trasplante autólogo	4 (13%)	7 (16%)
Serología CMV		
Donante/Receptor negativo	8 (25%)	3 (7%)
Otros	24 (75%)	40 (93%)
Régimen de acondicionamiento		
Fludarabina-Melfalán/Busulfán	1 (3%)	28 (65%)
Fludarabina-Melfalán-Tiotepa	-	7 (16%)
Fludarabina-Busulfán-Tiotepa	31 (97%)	2 (5%)
ICT (8.8 to 13.5 Gy)-Fludarabina	-	7 (16%)
Recuperación hematológica		
Mediana días hasta >20 x10 ⁹ /L plaquetas (rango)	27 (10 – 147)	21 (10 – 175)
Mediana días hasta >.5 x10 ⁹ /L neutrófilos (rango)	20 (12 – 48)	23 (12 – 36)
Pacientes con <.5 x10 ⁹ /L neutrófilos a día >30	3 (9%)	4 (9%)
EICR aguda	8 (25%)	21 (49%)
Grado II-IV	4 (13%)	14 (33%)
Número de pacientes en riesgo de EICRc a día +100	27	35
EICR crónica	5 (19%)	1 (3%)

Abreviaciones: LA, leucemia aguda; SMD, síndrome mielodisplásico; NMP, neoplasia mieloproliferativa; TPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; ICT, irradiación corporal total; EICR, enfermedad de injerto contra receptor; EICRc, EICR crónica.

Tabla 2.

Infecciones graves en cada grupo en diferentes periodos tras TPH: Infecciones tempranas vs intermedias/tardías.

Sólo las frecuencias están en paréntesis	Temprana (≤30 días)			Intermedia/tardía (≥31 días)		
	Total de casos	HaploTPH (n=32)	AloTPH (n=43)	Total de casos	HaploTPH (n=32)	AloTPH (n=43)
Pacientes con ≥1 infección grave en cada periodo	44	21	23	43	21	22
Episodios infecciosos en cada periodo	57	30	27	70	37	33
Infecciones bacterianas						
Bacteriemia	33	14 (44%)	19 (44%)	12	9 (28%)	3 (7%)
Bacteria gram-negativa	13	6	7	5	4	1
Bacteria gram-positiva	20	8	12	7	5	2
Neumonía	1	-	1	-	-	-
Bacteria gram-negativa	-	-	-	-	-	-
Bacteria gram-positiva	1	-	1	-	-	-
Otros	2	1	1	2	2	-
Infección fúngica invasiva	3	1 (3%)	2 (5%)	1	-	1 (2%)
Aspergilosis pulmonar	2	1	1	1	-	1
Otros	1	-	1	-	-	-
Infecciones virales	15	13 (41%)	2 (5%)	55	27 (84%)	28 (65%)
CMV	9	6	1	29	11	18
Reactivación	9	6	1	28	10	18
Enfermedad	-	-	-	1	1	-
VEB	-	-	-	3	3	-
Reactivación	-	-	-	3	3	-
PTLPD	-	-	-	-	-	-
VHS o VVZ	-	-	-	2	-	2
VHH-6 encefalitis	-	-	-	1	-	1
Cistitis hemorrágica por virus	6	5	1	10	7	3
Virus BK	5	4	1	8	5	3
Adenovirus	1	1	-	2	2	-
IRVA por virus respiratorio	-	-	-	10	6	4

Abreviaciones: CMV, citomegalovirus; VEB, virus Epstein Barr; PTLPD, síndrome linfoproliferativo postTPH (post-transplant lymphoproliferative disorder); VHS, virus Herpes simple; VVZ, virus Varicela-zoster; HHV-6, virus herpes humano tipo 6; IRVA, infección respiratoria de vías altas.

La mayoría, reactivaciones de CMV, con un solo caso de enfermedad. Entre los 50 pacientes monitorizados por VEB (32 en el grupo 1 y 18 en

el 2), se documentaron 3 casos de reactivación en HaploTPH por lo que recibieron rituximab como tratamiento “preemptive”. Se identificaron 16 episodios de cistitis hemorrágica por virus BK (n=13) y adenovirus (n=3), 12 episodios en HaploTPH y 4 en AloTPH. La mortalidad relacionada con infección (IRM) fue de un 9% en ambos grupos, con una mediana de seguimiento de los supervivientes de 821 días en el grupo 1 (278-1940) y 339 días en el 2 (64-959). La incidencia acumulada de IRM al año fue de 8.9% (95% IC,2.7-15) vs 9% (95% IC,3-14.8) en el grupo 1 y 2, respectivamente. La NRM fue de 12.5% (n=4) y 14% (n=6) en cada grupo, con una incidencia acumulada al año de 12.5% (95% IC,7-18%) vs 17% (95% CI,7-27), en el grupo 1 y 2, respectivamente (p=0.68). Cincuenta-y-cinco pacientes (73.3%) estaban vivos en el último seguimiento, con una supervivencia global al año del 72% (95% IC,64-80) en el grupo 1 y 80% (95% IC,72-87) en el 2 (p=0.5).

Conclusiones: En nuestro estudio, la IRM fue la causa principal de NRM al año, pero con una incidencia baja en ambos grupos. La IRM al año con CiPT parece inferior en comparación con otras profilaxis de EICR clásicas. En la práctica clínica real, la CiPT reduce la IRM y la NRM no solo disminuyendo la EICR, sino también favoreciendo una reconstitución inmune temprana. El tamaño de nuestra muestra no permitió comparar los distintos tipos de infección en diferentes periodos tras TPH, pero será nuestro objetivo en futuros estudios.

PC-020

EFFECTO SECUENCIAL ACUMULATIVO SOBRE LA DIVERSIDAD ALFA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE ACONDICIONAMIENTOS MIELOABLATIVOS Y ANTIBIÓTICOS ACTIVOS FRENTE A GRAM-NEGATIVOS

Espigado I¹, Rodríguez N¹, Labrador G², Jiménez S³, Aguilar Guisado M⁴, Solano C⁵, Vazquez L⁶, Fernández C⁷, Know M⁸, Limón M¹, Márquez-Maraver F¹, Pérez A⁹, García I¹⁰, Cabero A⁷, Dorado N⁸, Cordero J¹¹, Rosso C³, Pachón J², Pérez-Simón J¹, Pachón-Ibañez M¹²

¹Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ²Instituto de Biomedicina de Sevilla IBIS; ³Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos. Hospital Virgen del Rocío; ⁴Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío; ⁵Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia; ⁶Hospital Clínico Universitario Salamanca; ⁷Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ⁸Hospital Universitario Gregorio Marañón; ⁹Hospital Clínico Universitario, Valencia; ¹⁰Hospital Clínico Universitario Salamanca; ¹¹Instituto de Biomedicina de Sevilla IBIS, Unidad Informática; ¹²Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Instituto de Biomedicina de Sevilla IBIS

Introducción: En el alo-TPH (A-TPH) la microbiota intestinal pierde diversidad alfa y sufre dominación por comunidades microbianas patógenas. Estos patrones de daño se asocian a menor supervivencia y se atribuyen a lesión mucosa y EICH aguda. Hipótesis: el desbalance de la microbiota causado por toxicidad del acondicionamiento y presión antibiótica es secuencial y acumulativo, y reduce la supervivencia a través del incremento de incidencia y severidad de EICH aguda.

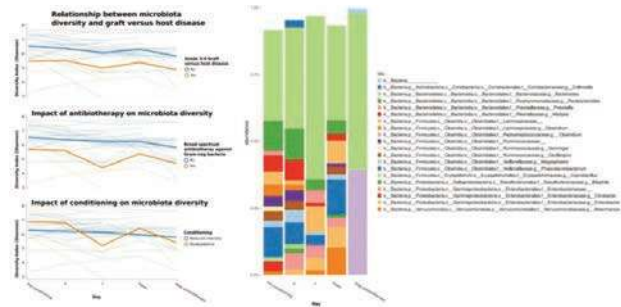
Objetivo: Investigar pérdida de diversidad-alfa en microbiota tras: a) Acondicionamiento mieloablativo (AMA) vs de intensidad reducida (AIR) b) Antibioterapia amplio espectro para bacterias gram-negativas (Antib-Gn) vs no recibirla.

Métodos: Cohorte multicéntrica prospectiva de receptores adultos de A-TPH (aprobación AEMPS, Comités Éticos, firma de CIs). Periodo: Ene/Sep 2018. Análisis: diversidad filogenética, con secuenciación 16S rRNA (Qiime2 y scripts R internos) en muestras fecales pre-acondicionamiento (m1), día 0 (m2), día+7 (m3), día de inicio de fiebre (m4/inconstante) y día suspensión antibióticos (m5). Unidades taxonómicas operacionales (OTUs) obtenidas mediante base-D Silva. Análisis secundarios para calcular índices de diversidad Simpson, Shannon e inversos para diversidad alfa y beta. Sin comparación estadística entre grupos por pequeño tamaño muestral. Antibioterapia según centro.

Resultados: Se analizaron 87 muestras (24 ptes). Variables de interés en Tabla 1. Seguimiento: 9 meses (4-13). Éxitos: 3 por recidiva, 1 MRT, 2 otras; 5 EICHa-III/IV; 7 recibieron Antib-Gn. Tendencias: a) Pacientes con AMA (vs AIR) tuvieron mayor reducción en diversidad alfa entre muestra 1 (pre-acond) y m2 (día 0) Figura 1. b) Pacientes que recibieron Antib-Gn (vs los que no) tuvieron mayor reducción de diversidad alfa entre m4 (inicio de antibioterapia) y m5 (suspensión de antibióticos). c) Pacientes con EICHa-III/IV (vs los que no) tuvieron mayor reducción de diversidad alfa en todas las muestras. Conclusiones: . 1) Análisis pre-

liminar en pequeña cohorte multicéntrica prospectiva de receptores adultos de alo-TPH sugiere que acondicionamiento mieloablativo y uso de antibioterapia activa contra bacterias Gram-neg podrían tener impacto secuencial y acumulativo en la reducción de la diversidad de la microbiota intestinal (esta hipótesis se está testando en una cohorte mayor; los resultados serán actualizados). 2) Si se confirma, esta hipótesis permitiría diseñar estrategias personalizadas dirigidas simultáneamente al acondicionamiento y la antibioterapia en pacientes seleccionados.

Estudio financiado por ISCIII (FIS PI16/020)



Example of a patient showing moderate reduction in number of OTU post-reduced intensity conditioning in day 0 (point 2) and day +7 (point 3) and an important reduction of OTU after broad spectrum antibiotherapy against gram negative bacteria on day of antibiotherapy withdrawal (point 5).

Figura 1.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (n=24)	n (%)
Edad mediana (rango)	52 (20-69)
Sexo (masculino) n (%)	17 (70.8)
Enfermedad n (%)	
- LLA	2 (8.3)
- LMA	10 (41.6)
- SMD	5 (20.8)
- LH/LNH/LLC	6 (25.1)
- Mielofibrosis	1 (4.2)
Regimen de acondicionamiento	
- Mieloablativo	5 (20.8)
- Intensidad Reducida	19 (79.2)
Status de la enfermedad al A-TPH	
- RC	13 (54.2)
->RC1	2 (8.4)
- RP	1 (4.2)
->RP1	2 (8.3)
- Progresión/recaída	5 (20.9%)
- No tratados	1 (4.2)
Profilaxis EICH	
- Tacrolimus/sirolimus	20 (83.4)
- Tacrolimus/MTX	2 (8.3)
- Cy-post/INC	2 (8.3)
Tipo de donante	
- Hermano III A- idéntico	7 (29.2)
- DNE ≥ 8:8	12 (50)
- DNE ≥ 7:8	4 (16.7)
- Haplodéptico	1 (4.2)
EICH	
Sí	7 (29.2)
No	17 (70.8)
Grado de EICH	
Grado 2	2 (8.3)
Grado 3	4 (16.7)
Grado 4	1 (4.2)
Antimicrobianos frente bacterias Gram-negativas	
Sí	7 (29.2)
No	17 (70.8)
Causas de mortalidad	
- Mortalidad relacionada con la enfermedad	3 (12.5)
- Mortalidad relacionada con el trasplante	1 (4.2)
- Otras causas	2 (8.4)

PC-021

DONANTE HAPLOIDÉNTICO, DONANTE HLA IDÉNTICO Y DONANTE NO EMPARENTADO. RESULTADOS: DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

García García I¹, China Rodríguez A¹, Martín Moro F¹, Michael Fernández Berta M¹, Nuñez-Torrón Stock C¹, Luna De Abia A¹, Saez Marín Adolfo J¹, Marquet Palomanes J¹, García Gutierrez Jose V¹, Herrera Puente P¹, Lopez Jimenez Francisco J¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) haploidéntico permite una alta disponibilidad de donante, consiguiéndose mediante ciclofosfamida disminuir la enfermedad injerto contra receptor (EICR). Nuestro objetivo fue comparar los resultados del trasplante alogénico según tipo de donante: Familiar HLAi, donante no emparentado (DNE) o donante haploidéntico (HPI). Además se analizaron factores como edad, sexo, estatus citomegalovirus (CMV) e incompatibilidad ABO.

Métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo. Se analizaron 43 pacientes con LMA sometidos a AloTPH mieloablativo entre enero/2013 y enero/2018. La mediana de edad fue 42 (31-53) años. Las características de los pacientes están recogidas en la Tabla 1. La profilaxis para la EICR se realizó con ciclosporina en todos los casos junto con metotrexato en caso de donante HLAi, timoglobulina en DNE y ciclofosfamida en HPI. Para estimar supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) se utilizó el análisis estadístico Kaplan-Meier. Para la correlación de variables cuantitativas con cualitativas multivariante se utilizó el estadístico ANOVA. Para correlacionar parámetros clínicos se utilizó el test Chi-cuadrado.

Resultados: No se encontraron diferencias en la media de días de injerto de neutrófilos (recuento >500 $\times 10^9$) en la comparación entre los tipos de donante: HLAi, DNE y HPI. Sí encontramos diferencias en la media de días de injerto de plaquetas (12 \pm 3 días HLAi, vs 15 \pm 3 días DNE, vs 20 \pm 5 días HPI; p<0,0001). No encontramos diferencias entre tipo de donante y prevalencia de infecciones bacterianas/fúngicas o reactivación de CMV durante los 6 primeros meses posttrasplante. Si encontramos diferencias entre el tipo de donante y la prevalencia de EICR agudo o crónico, menos prevalente en donantes HPI (75% HLAi vs 53% DNE, vs 8% HPI; p= 0,002) (Figura 1).

En TPH haploidéntico se obtuvo menor SLP, aunque no fue estadísticamente significativa: 52 (38-56) meses HLAi, vs 52 (39-64) DNE, vs 35 (19-51) en HPI, p=0.1 (Figura 2a). Sin embargo, no encontramos diferencias en la SG: 40 (26-54) meses en HLAi, 37 (23-51) en DNE y 34 (19-49) en HPI (Figura 2b). No se encontraron diferencias en la media de días de injerto de plaquetas o neutrófilos, prevalencia de EICR, infecciones bacterianas o fúngicas, SLP ni SG en función de otras características del donante (tabla1).

Conclusiones: El donante HPI constituye una opción de donante alternativo, obteniendo en nuestro centro tasas de EICR inferiores a las de TPH de donante HLAi o DNE gracias al empleo de ciclofosfamida. Sin embargo, también se obtuvieron tasas inferiores de SLP, sin presentar esto repercusión en la SG.

Tabla 1. Características de pacientes y donantes.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES		N	%
Sexo	Hombre	26	60
	Mujer	17	40
Clasificación riesgo LMA ELN 2017	Alto	39	91
	Intermedio	4	9
CARACTERÍSTICAS DONANTES		N	%
Tipo de donante	Familiar HLA idéntico	16	37
	Donante no emparentado	15	35
	Haploidéntico	12	28
Sexo	Hombre	29	67
	Mujer	14	33
Edad <50 años	Sí	32	78
	No	9	22
Mismatch CMV (donante IgG-, receptor IgG+)	No	36	84
	Sí	7	16
Incompatibilidad ABO mayor	No	35	81
	Sí	8	19

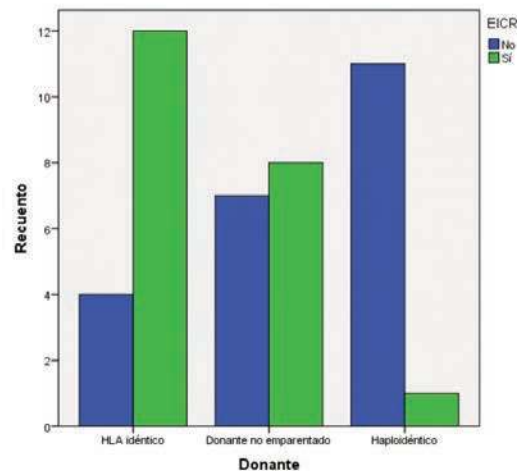


Figura 2. Supervivencia libre de progresión. 2b: Supervivencia global.

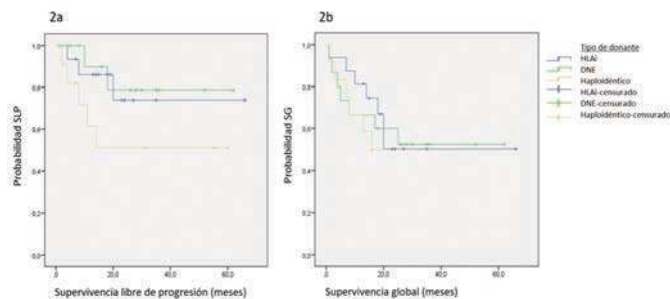


Figura 1. Prevalencia EICR en función del tipo de donante.

PC-022

ANÁLISIS DEL LANDMARK EN PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO: FACTORES PRONÓSTICOS Y PAPEL DE LA RECONSTITUCIÓN INMUNE

Molina B¹, Gonzalez Vicent M¹, Castillo A¹, Abad L¹, Ramirez A¹, Diaz MA¹

¹Hospital Niño Jesús

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-tph) es la única opción curativa para algunas enfermedades hematológicas malignas de alto riesgo. El mayor riesgo de complicaciones ocurre durante el primer año y disminuye posteriormente de forma progresiva, pero no hay mucha información de lo que ocurre en aquellos pacientes que sobreviven más allá del primer año post trasplante. Hemos analizado la reconstitución inmune y los factores pronósticos asociados a la supervivencia a largo plazo.

Métodos: Se han analizado retrospectivamente a todos los pacientes con hemopatías malignas menores de 21 años sometidos a un trasplante alogénico en nuestro centro entre los años 1991 y 2016 que estaban vivos más allá del primer año posttrasplante.

Resultados: Un total de 162 pacientes estaban vivos al año post trasplante, 97 varones y 65 mujeres con una mediana de edad al trasplante de 7 años. La mitad de los pacientes se trasplantaron en fase avanzada. El diagnóstico más frecuente fue LLA (n=90), seguido de LMA/SMD (n=59) y LMC (n=13). La fuente de progenitores fue mayoritariamente sangre periférica (n=133) y hasta en 105 pacientes con manipulación *ex vivo* del inóculo. En cuanto al tipo de donante hubo 72 pacientes trasplantados de donante familiar HLA idéntico, 48 trasplantes haploidénticos y 42 trasplantes de donante no emparentado (incluyendo trasplante de cordón). La supervivencia con una mediana de seguimiento de 10 años fue del 88 \pm 2% (Figura 1), con una IA de recaída de 10 \pm 2% y una MRT de 8 \pm 2%. En el análisis univariado los factores asociados a una mejor supervivencia fueron: trasplantarse en fase pre-

coz ($87\pm 3\%$ vs $74\pm 5\%$, $p=0.04$), la ausencia de EICH aguda, ($87\pm 3\%$ vs $73\pm 5\%$, $p=0.038$), no presentar EICH crónica grave ($85\pm 3\%$ vs $41\pm 10\%$, $p=0.0001$), presentar linfocitos B totales al año por encima de la mediana de $421/\text{mL}$ ($89\pm 4\%$ vs $73\pm 6\%$, $p=0.04$) y presentar linfocitos CD4 totales a los 2 años por encima de la mediana de $837/\text{mL}$ ($98\pm 2\%$ vs $82\pm 6\%$, $p=0.026$). Sin embargo, en el análisis multivariado el único factor con significación estadística que impacta de forma negativa es la presencia de EICH crónica grave (HR:6.85, IC 95%: 1.35-34.48, $p=0.02$). Hemos analizado el papel de la reconstitución inmune en la mortalidad tóxica (MRT) a largo plazo siendo determinantes la cifra de linfocitos T totales (mediana de $1246/\text{mL}$ en los supervivientes frente a $242/\text{mL}$ en los fallecidos) y sus subpoblaciones, así como la cifra de linfocitos B al año postrasplante (mediana de $456/\text{mL}$ en los supervivientes frente a $12/\text{mL}$ en los fallecidos) (Figuras 2 y 3).

Conclusiones: La presencia de EICH crónica grave es el único factor que impacta de forma negativa en la supervivencia de aquellos pacientes que están vivos al año del trasplante. La reconstitución inmune tiene un papel pronóstico fundamental en la mortalidad tóxica, no solamente en los primeros meses postrasplante, sino también a largo plazo.

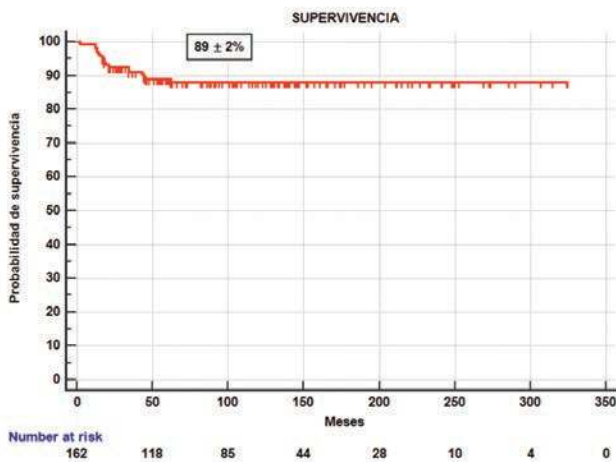


Figura 1. Supervivencia.

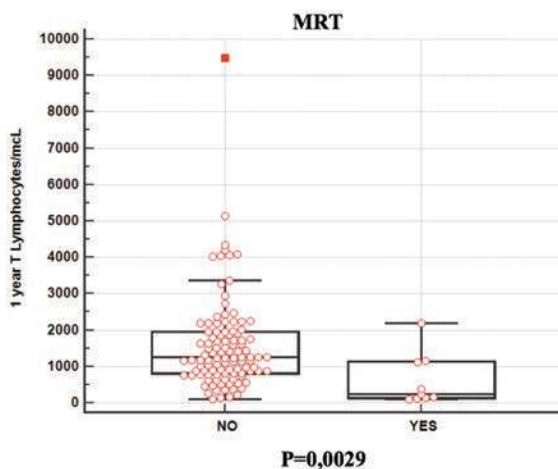


Figura 2. Linfocitos T al año y MRT.

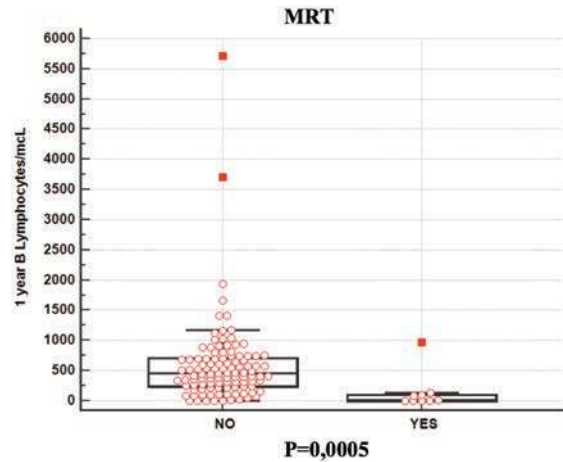


Figura 3. Linfocitos B al año y MRT.

PC-023

RUXOLITINIB EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Fox L¹, Roldan E¹, Ortí G¹, Barba P¹, Fariols A¹, Salamero O¹, Catala E¹, Bosch F¹, Valcarcel D¹

¹Hospital Universitario Vall d Hebron

El tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRc) refractaria a corticoides no está bien establecido. En los últimos años se han reportado buenos resultados con ruxolitinib, sin embargo el seguimiento mediano de los pacientes es todavía escaso. En esta serie reportamos los resultados obtenidos en nuestro centro en los últimos tres años.

Métodos: Análisis retrospectivo de una serie de pacientes tratados en nuestro centro con ruxolitinib por enfermedad de EICRc refractaria a corticoides, siendo el objetivo principal del estudio la respuesta mantenida a largo plazo.

Objetivo del estudio: Analizar la respuesta al tratamiento con ruxolitinib en nuestros pacientes, así como la toxicidad asociada al mismo

Resultados: Se incluyó de manera consecutiva un total de 15 pacientes entre 2016 a 2018 con una edad mediana de 44 (rango 29-66) años; 40% mujeres. Todos los pacientes recibieron un donante HLA idéntico 10/10, de los cuales el 44% era no emparentado. El 73% de los pacientes recibió un acondicionamiento de intensidad reducida. La mediana de líneas previas de tratamiento fue de 3 (rango 2-6) y un 62% había utilizado previamente fotoaféresis extracorpórea.

Desde el diagnóstico de EICRc al inicio de ruxolitinib transcurrieron una mediana de 584 (45-1341) días. Al momento de inicio de ruxolitinib, 40% de los pacientes tenían EICRc moderado y el 60% severo. La dosis media de prednisona de 20 (rango 2.5-60) mg al día y todos utilizaron concomitantemente algún inmunosupresor (tacrolimus 47%, rapamicina 27%, otros 26%). La dosis máxima mediana de ruxolitinib fue de 20 mg/día (rango 10-40 mg/día) En ningún caso la dosis se ajustó como consecuencia de toxicidad hematológica.

En 14/15 pacientes se logró disminuir 50% la dosis de corticoides a los 56 días de tratamiento (IC 95% 36-76 días). La duración mediana del tratamiento fue de 388 (79-666) días. Tras un año, 9 pacientes permanecían en tratamiento. Las causas de discontinuación fueron principalmente por cambio de línea de tratamiento por ausencia de respuesta (5), enfermedad por CMV digestiva (1) y 2 pacientes fallecieron (infección respiratoria y pancreatitis). En ningún caso el tratamiento se discontinuó por recidiva de su enfermedad de base. La incidencia acumulada de respuesta (agrupando mejoría clínica, respuesta parcial y completa), considerando como eventos competitivos a recaída, cambio de línea de tratamiento y muerte, fue del 40 (16-64) %, 53 (25-75) % y 80 (47-94) % a los 3, 6 y 12 meses.

Conclusiones: El tratamiento con ruxolitinib en pacientes con EICRc en fase avanzada se asoció a un porcentaje de respuestas del 80%. Aunque el porcentaje de respuestas es similar a los datos publicados, en nuestra serie fue más tardía.

PC-024

OPTIMIZACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN DE CAR-T CD19 POR CITOMETRÍA DE FLUJO Y PCR CUANTITATIVA (q PCR)

García-Ortiz A¹, Rapado I¹, Encinas J¹, Maroto-Martín E¹, Sánchez-Pina JM¹, Garrido V¹, Moreno Sanz L¹, Juárez Rufián A¹, Rufián Vázquez L¹, Cáceres García M¹, Paciello M¹, Alonso R¹, Cedena T¹, Valeri A¹, Martínez López J¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre i+12, CNIO, UCM, CIBERONC, Madrid

Introducción: La terapia celular autóloga con linfocitos T transducidos con el receptor quimérico de antígeno (CAR) CD19 (CD19-CAR-T) está revolucionando el tratamiento de patologías hematológicas como la leucemia linfoblástica aguda-B o los linfomas no Hodgkin. La monitorización *in vivo* en el paciente infundido ha mostrado que una mayor expansión y persistencia de las células CAR-T⁺ se asocia con una mejor respuesta, y que la severidad del síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y de la neurotoxicidad correlaciona con niveles más altos (Cmax) de células CAR-T⁺ circulantes. La detección de células CAR-T⁺ se realiza con frecuencia mediante q-PCR, que permite evaluar la integración del transgén; o por citometría de flujo (CMF), que aporta información adicional sobre la expresión del CAR en la membrana de las células T, pero requiere para cada construcción CAR el uso de anticuerpos anti-idiotípicos o específicos contra secuencias de identificación incorporadas al receptor con esa finalidad.

Objetivos: Optimizar la detección *in vivo* de las células CD19-CAR-T por q-PCR y CMF; mediante un marcaje que pueda resultar de uso universal para los distintos CD19-CAR, así como evaluar la correlación existente entre los resultados obtenidos por ambas técnicas.

Métodos: Se recogieron muestras de sangre periférica/médula ósea de pacientes con linfoma no Hodgkin, previa a la infusión de células CD19 CAR-T (tisagenlecleucel o lisocabtagene maraleucel) y a día +2, +7, +10, +15/+20 y +28 post-infusión. El número de copias del vector integradas por célula (VCN) se analizó mediante q-PCR amplificando la secuencia y lentiviral para obtener la cinética de expansión. Se estudió también por CMF el porcentaje de células CD4⁺- y CD8⁺-CAR-T⁺ mediante el marcaje con la proteína recombinante humana CD19-FITC (rhCD19-FITC).

Resultados: El marcaje con la proteína rh-CD19-FITC permitió detectar por CMF la expresión del CD19-CAR en la membrana celular de los linfocitos T (Figura 1A) transducidos con distintas construcciones CAR dirigidas contra CD19. En las muestras estudiadas se observó una correlación entre el porcentaje de células CD3⁺-CAR-T⁺ analizado por CMF y el valor de VCN (Figura 1B) obtenido por q-PCR ($r=0,75$). Corroborando datos previos, una mayor expansión de células CAR-T⁺ en los pacientes se asoció con la aparición de CRS grave. En los casos estudiados en los que se detectó por q-PCR pero no por CMF la expansión de células CAR-T, se está evaluando si un posible mecanismo de silenciamiento que afecte a las secuencias promotoras de EF1a en el provirus integrado puede estar reduciendo la cantidad de CAR funcional en la superficie celular, lo que impactaría en la efectividad de la terapia.

Conclusiones: El marcaje con la proteína rh-CD19-FITC facilita la detección universal de células CD19-CAR-T⁺ por CMF. A pesar de la correlación entre las cinéticas de expansión de células CD19-CAR-T analizadas por q-PCR o CMF, la monitorización combinada de la expansión CAR-T por ambas técnicas es imprescindible para conocer tanto la presencia del transgén integrado como la potencial funcionalidad del CD19-CAR en la superficie celular.

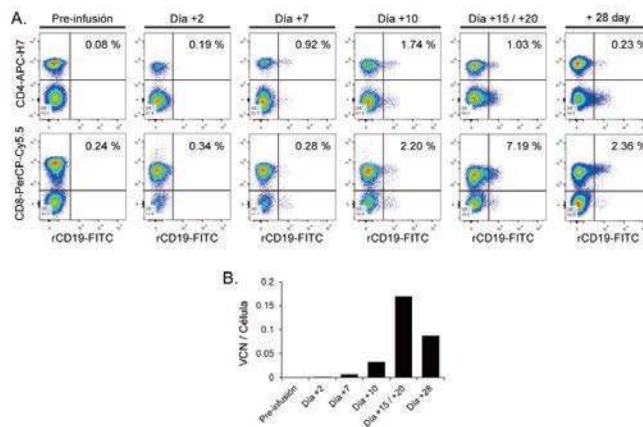


Figura 1. Detección de células CD19 CAR T por CMF de flujo y q PCR. A) Análisis representativo por CMF de la expansión *in vivo* de células CD4⁺ y CD8⁺-CD19-CAR-T en la sangre periférica de un paciente infundido con la inmunoterapia. Se indican los porcentajes de células CD4⁺-y CD8⁺-CD19-CAR-T respecto a la población de linfocitos T. **B)** Análisis mediante q PCR de la cinética del VCN del mismo paciente estudiado en A.

LEUCEMIAS AGUDAS

PC-025

COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN PACIENTES MENORES DE 60 AÑOS VERSUS PACIENTES ENTRE 60 Y 70 AÑOS CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE NOVO

Ródenas Quiñonero I¹, Amigo ML¹, López-Godino O¹, Heras I¹, Sola M¹, Pérez-Ceballos E¹, Ortuño F¹, Vicente V¹

¹Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca

Introducción: El único tratamiento curativo en la leucemia aguda mieloblástica (LMA) es quimioterapia intensiva seguida o no de trasplante (TPH). Se limita habitualmente a pacientes <60-65 años por menor respuesta y más toxicidad en mayores de esa edad. En nuestro centro tratamos con intención curativa hasta los 70 años. El objetivo del trabajo es comparar resultados del tratamiento intensivo en pacientes con LAM de novo <60 años y de 60-70 años e identificar factores pronósticos de respuesta al tratamiento de primera línea y supervivencia global (SG).

Métodos: Estudio retrospectivo de variables clínicas y biológicas en pacientes con LAM de novo <70 años que recibieron quimioterapia intensiva según protocolos CETLAM-2003 y PETHEMA-IMA-2010.

Tabla 1. Características clínico-biológicas al diagnóstico.

Características n =89	
Edad, mediana años (rango)	54 (11-69)
Grupos de edad n (%)	
<60 años	59 (66,3)
60-70 años	30 (33,7)
Género n (%)	
Hombre	49 (55,1)
Mujer	40 (44,9)
Hemoglobina, g/L, media (rango)	9 (3,5-14,2)
Leucocitos, x10 ⁹ /L, media (rango)	34,1 (0,7-14,9)
Plaquetas, x10 ⁹ /L, media (rango)	74,5 (8-59)
Blastos MO (%), media (rango)	60,5 (21-97)
LDH, U/L, media (rango)	906 (120-4230)
ECOG ≥2 (%)	27
Polifarmacia* (%)	36,2
Índice masa corporal elevado (%)	77,5
Riesgo citogenética MRC ^a n (%)	
Bajo	9 (10,1)
Intermedio	62 (69,7)
Alto	16 (18)
No valorable	2 (2,2)
Riesgo ELN-2017 ^a n (%)	
Bajo	22 (24,7)
Intermedio	47 (52,8)
Alto	17 (19,8)
No valorable	3 (3,4)

*Uso de 3 o más fármacos; # Blood. 1998; 92: 2322-2333. & Blood 2017 Jan 26;129(4):424-447.

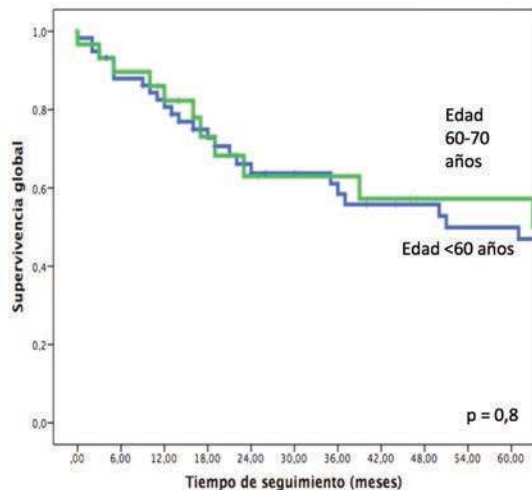


Figura 1. Supervivencia global por grupos de edad.

Resultados: Se han incluido 89 pacientes tratados entre 2007 y 2019. Las características se recogen en la Tabla 1. No encontramos diferencias entre los dos grupos de edad. El esquema de inducción fue IDICE (idarubicina, citarabina y etopósido) en 34 casos e idarubicina + citarabina (3+7) en 55. Se alcanzó remisión completa (RC) en 54 (60,6%). Siete necesitaron 2 ciclos de inducción. Ninguna variable influyó en la tasa de RC, incluido ser <60 o >60 años. En la evolución posterior, 52 recibieron TPH (allogénico en 37 y autólogo en 15). Con una mediana de seguimiento de 21,42 meses, la mediana de SG es de 62,5 meses con una supervivencia a 5 años del 52%. Ocho pacientes fallecieron en inducción (8,9%). La SG fue superior en mujeres (96,5 versus 36,4 meses; p=0,043) y en pacientes que respondieron a primera línea (86 versus 24,5 meses; p=0,006). Fue inferior en pacientes con polifarmacia (24,5 versus 102 meses; p=0,042). Se estratificaron según grupos de riesgo de la ELN-2017 siendo la SG para riesgo bajo, intermedio y alto, 98,6, 84,8 y 19,7 meses respectivamente (p=0,002). No encontramos diferencias en SG entre pacientes <60 años y aquellos entre 60 y 70 años (p=0,79) (Figura1). En el análisis multivariante mantuvieron impacto favorable en SG el sexo femenino (HR 0,35; IC 0,15-0,78; p=0,011) y alcanzar RC con inducción (HR 0,32; IC 0,13-0,77; p=0,012) y desfavorable tener citogenética de alto riesgo (HR 5,8; IC 1,53-22,1; p=0,010). Incluyendo la edad en análisis multivariante no se modificaron resultados, lo que confirma la falta de valor pronóstico de la edad en este grupo de pacientes.

Conclusiones: Los resultados de esta serie son congruentes con los recogidos en la bibliografía. Destacar que no hemos encontrado diferencias entre <60 años y mayores de esta edad. Nuestros datos apoyan el tratamiento con intención curativa hasta los 70 años si el estado general y comorbilidades de los pacientes lo permiten.

PC-026

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B INFANTIL. IMPACTO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POST-INDUCCIÓN

Delgado Serrano J¹, Molinos Quintana A¹, Caballero Velázquez T¹, Pérez Hurtado de Mendoza JM¹, Pérez de Soto I¹, Pérez Simón JA¹, Prats Martín C¹, Morales Camacho R¹, Pérez López O¹, Bernal Ruiz R¹, Reinoso Segura M¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica (LAL) constituye la neoplasia más frecuente en la infancia. Pese al incremento en la supervivencia producido durante las últimas décadas, el pronóstico de esta enfermedad se ve afectado por una serie de criterios clínicos, diagnósticos y de respuesta al tratamiento. La implementación de nuevos criterios clasificatorios y la medida del impacto de los criterios ya conocidos permitirá adecuar de forma más precisa los tratamientos con el fin de evitar el sobre- o infratratamiento de los pacientes.

Objetivos: Descripción de la casuística de leucemias agudas linfoblásticas B en edad pediátrica en nuestro centro desde el año 2012 hasta el momento actual. Analizar la supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE) así como establecer el impacto de la enfermedad mínima residual (EMR).

Pacientes y métodos: Un total de 64 pacientes fueron diagnosticados de LAL entre 0 y 13 años en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (5 LAL-T y 59 LAL-B). El estudio de EMR se realiza por citometría de flujo de 8 colores de segunda generación hasta 2018 y a partir de esta fecha por alta sensibilidad con lisis masiva. El análisis estadístico es realizado con el programa SPSS-IBM Statistics 19.

Resultados: De los pacientes LAL-B (59), según los criterios del protocolo SEHOP-PETEMA 5 pacientes son de alto riesgo (AR), 15 de riesgo intermedio (RI) y 31 de bajo riesgo (BR). 8 pacientes lactantes conforman un grupo independiente. En lo referido a su clasificación genética y molecular realizamos las siguientes subdivisiones: pacientes tienen cariotipo hiperdiploide (16), cariotipo hipodiploide (2), cariotipo complejo (1), reordenamiento MLL-AF4 (6), TEL-AML1 (7) y EA2-PBX1 (2). Los restantes 25 pacientes han sido denominados B-other, sin alteraciones encontradas y conformando un grupo de especial interés por su heterogeneidad y la posibilidad futura de subdividirse en función de alteraciones no relacionadas hasta el momento con el pronóstico de la leucemia linfoblástica. (Figura 1). La SG es del 86% para toda la serie con una mediana de seguimiento de 36,5 meses. Por subgrupos destaca la excelente evolución en lactantes y BR. En la Tabla 1 se describen la recaída y SG en cada grupo descrito. Considerando los pacientes que

alcanzan remisión completa (RC) tras inducción (55), alcanzar EMR negativa influye significativamente en la supervivencia global (98% frente 50% EMR- vs EMR+ respectivamente con una mediana de seguimiento de 42.5 vs 14.5 meses) con una menor incidencia de recaída (8% frente a 75% en los que todavía tienen EMR) (Figura 2).

Conclusiones: Este estudio recalca de forma superlativa la importancia de la negativización de la EMR al finalizar la inducción como marcador subrogado de la SG. Parece necesario el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento en aquellos pacientes que pese a alcanzar remisión completa mantienen EMR positiva dados los pobres resultados obtenidos a largo plazo en dicho subgrupo. Destaca la excelente evolución del grupo los lactantes y BR. Además, según los datos obtenidos en el subgrupo de pacientes sin reordenamientos recurrentes, con un 12% de recaídas y SG del 80%, resulta fundamental implementar las técnicas que permitan la detección de anomalías con efecto sobre el pronóstico y posiblemente en el tratamiento de la enfermedad.

Tabla 1.

	Diagnóstico	Alcanzan Remisión completa	Recaída	Supervivencia global
LAL-B alto riesgo	5	100%	60%	60%
LAL-B riesgo intermedio	15	86%	33%	73%
LAL-B bajo riesgo	31	93%	3%	93%
Lactantes	8	100%	12%	100%
Hiperdiploide	16	100%	19%	88%
Hipodiploide	2	100%	0%	100%
Complejo	1	100%	100%	100%
TEL/AML1	7	100%	14%	100%
MLL	6	100%	33%	83%
EA2/PBX1	2	100%	0%	100%
B other	25	84%	12%	80%

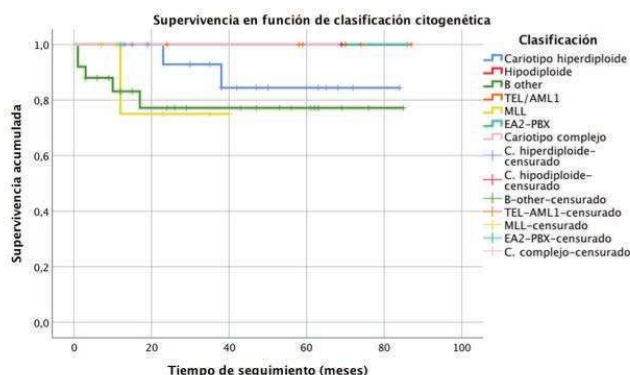


Figura 1.

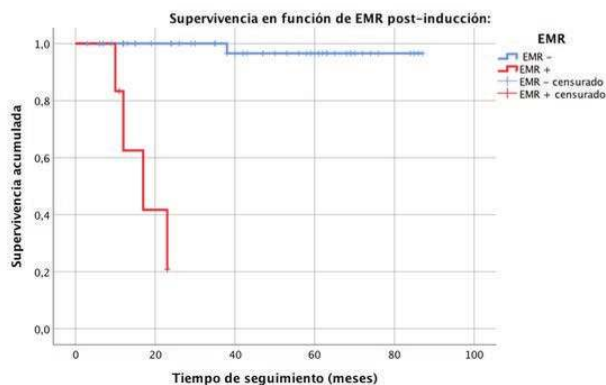


Figura 2.

PC-027

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA *NPM1*+/*FLT3*-ITD- ¿ES REALMENTE UNA ENTIDAD DE BUEN PRONÓSTICO?

Carbonell D¹, Suárez-González J², Rodríguez-Macías G, Díez-Díez M, Andrés C², Chicano M¹, Muñoz P¹, Kwon M¹, Anguita J¹, Díez-Martín JL³, Buño I⁴, Martínez-Laperche C¹

¹Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón HGUGM, Madrid, España. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón IiSGM, Madrid, España.; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón IiSGM, Madrid, España. Unidad de Genómica, HGUGM, IiSGM, Madrid, España.; ³Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón HGUGM, Madrid, España. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón IiSGM, Madrid, España. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.; ⁴Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón HGUGM, Madrid, España. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón IiSGM, Madrid, España. Unidad de Genómica, HGUGM, IiSGM, Madrid, España

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia mieloide caracterizada por su gran heterogeneidad genética. El estado mutacional es esencial para clasificar el riesgo de recaída del paciente (ELN2017¹, NCCN2019²). La entidad *NPM1*+/*FLT3*-ITD-, pese a ubicarse en el grupo de riesgo favorable, presenta una tasa de recaída en torno al 30%. En este contexto, se analizó la asociación de variables clínico/genéticas con el riesgo de recaída para, de este modo, identificar a los pacientes de pronóstico adverso dentro de este subgrupo de bajo riesgo.

Métodos: Se seleccionaron 27 pacientes diagnosticados de LMA *NPM1*+/*FLT3*-ITD- y candidatos a tratamiento intensivo entre 2008 y 2018. Todos los pacientes recibieron el esquema de inducción con idarubicina y citarabina, excepto por un paciente que recibió *Vyxeos*®. Ningún paciente recibió inhibidores de *FLT3*. Cinco pacientes fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en primera remisión completa, tres por enfermedad mínima residual (EMR) positiva y dos por diagnóstico de LMA secundaria. Diez pacientes sufrieron recidiva. La detección de las mutaciones de *NPM1* y *FLT3*-ITD se realizó mediante análisis de fragmentos mediante electroforesis capilar. Para el análisis del perfil mutacional de muestras al diagnóstico y en la recaída, se empleó el panel de NGS comercial de enriquecimiento por captura *LMA-GeneSKit* (Sistemas Genómicos, España) compuesto por 62 genes mieloides. La secuenciación se llevó a cabo en la plataforma *MiSeq* (Illumina, CA, EE.UU.). El análisis bioinformático se efectuó mediante el software *GeneSystems*. El grado de patogenicidad de cada variante se valoró en base al score del American College of Medical Genetics (ACMG) 2015³ modificado. El seguimiento de la EMR se llevó a cabo mediante qPCR de *NPM1*. La incidencia acumulada de recaída fue calculada mediante el test de *Fine-Gray* mediante los programas *R* (v 3.3.2) y *STATA* (v 15.1).

Resultados: Se detectaron 85 variantes al diagnóstico en 18 genes, siendo los más frecuentemente mutados *DNMT3a* (17/27) y *FLT3*-TKD (7/27) (Figura 1). La mutación *FLT3*-TKD D835 y los niveles de *NPM1* postinducción >1% permitieron identificar subgrupos con mayor riesgo de recaída (80% vs. 27%; SHR=6,19, *p*=0,019 y 67% vs. 13%; SHR=6,73, *p*=0,018; respectivamente, Figuras 2A-2B), siendo mayor el riesgo cuando ambas variables se presentan simultáneamente (100% vs. 26%; SHR=36,8, *p*=0,002, Figura 2C). Con respecto a la carga mutacional, aquellos pacientes en los que la mutación de *NPM1* presentaba una VAF mayor que el resto de mutaciones tuvieron menor riesgo de recaída (15% vs. 57%; SHR=0,15, *p*=0,011, Figura 2D). No se encontraron otras variables asociadas con la recaída. De los diez pacientes que recayeron, cinco sufrieron adquisición o pérdida de mutaciones, siendo en dos de los casos la pérdida de la mutación de *NPM1*.

Conclusiones: La determinación de variables genéticas al diagnóstico (mutación D835 de *FLT3* y VAF de *NPM1*) y durante el seguimiento (porcentaje de *NPM1* postinducción) ha permitido identificar subgrupos de alto riesgo de recaída dentro del grupo de pronóstico favorable *NPM1*+/*FLT3*-ITD-. La aplicación de estudios genómicos cada vez más completos permite optimizar la caracterización del perfil de riesgo de recaída de la LMA. Como consecuencia, se favorece la selección de un tratamiento más adecuado (inhibidores de *FLT3*, TPH alogénico, etc.), proporcionando al paciente una medicina más personalizada.

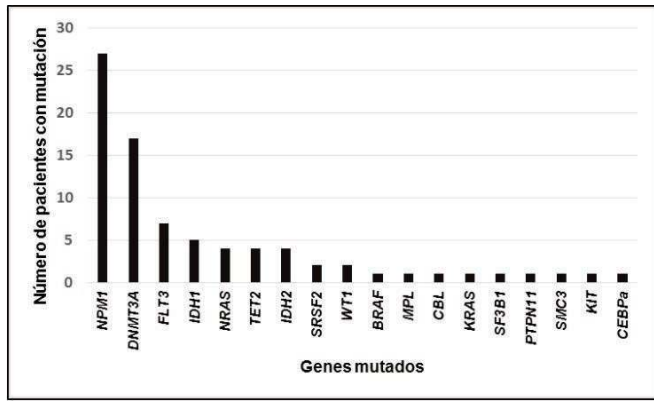


Figura 1. Variantes detectadas en la cohorte de pacientes analizada.

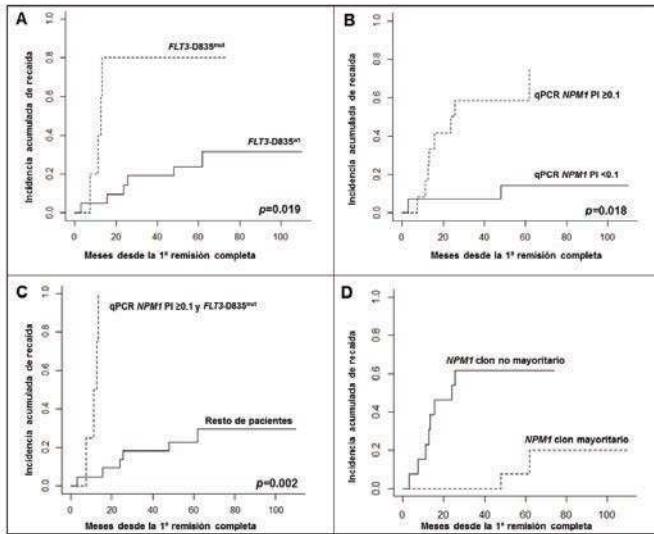


Figura 2. Incidencia acumulada de recaída en base a los factores identificados. 2A. Presencia de la variante D835 en el gen FLT3 al diagnóstico. 2B. Valor de qPCR de *NPM1* postinducción. 2C. Presencia de la variante D835 de FLT3 y valor de qPCR de *NPM1* postinducción. 2D. VAF de *NPM1*.

PI: postinducción. mut: mutado. wt: wild type.

Referencias

- 1 Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4): 424-447.
- 2 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia Version 3.2019.
- 3 Richards, S, Aziz N, Bick D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405-423.

PC-028

ESTUDIO DEL PAPEL DE LAS VÍAS HEDGEHOG Y NOTCH EN LA REGULACIÓN DE LA QUIESCENCIA DE LAS CÉLULAS MADRE LEUCÉMICAS DE LMA

Arenas A¹, Serrano del Castillo C¹, Salgado Sánchez R¹, Blas C¹, Atance M¹, López Lorenzo JL¹, Llamas Sillero P¹, Alonso Domínguez JM¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. IIS-FJD. UAM

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal con una expectativa de vida reducida debido a una alta tasa de

recaída. Una de las explicaciones es que las células madre leucémicas (CML) escapan a la acción de la quimioterapia convencional al encontrarse en estado quiescente. Parece que las vías de señalización Notch y Hedgehog (Hh) tienen un papel fundamental en la regulación de la quiescencia de las CML. El objetivo de este trabajo es estudiar el estado replicativo las CML en LMA y el papel de las vías de señalización Notch y Hh en el mismo.

Métodos: Se analizaron 14 muestras de médula ósea de pacientes de LMA al diagnóstico. La mediana de edad de los pacientes fue de 67 años (rango: 56-88); el porcentaje de hombres fue de 71.4% y el 44.4% de los pacientes presentaron un cariotipo complejo. Mediante citometría de flujo se estudió el estado proliferativo de los distintos compartimentos celulares CD34+ y la activación de las vías de señalización Hh y Notch midiendo la expresión de KI67, GLI1 y NICD (del inglés, *Notch Intracellular Domain*) respectivamente (n=10). Los resultados se expresaron como la mediana y rango. Para comprobar la significación de las diferencias se empleó el test de Wilcoxon para muestras pareadas.

Resultados: En 14 pacientes estudiados, el porcentaje de células CD34+ fue del 28.8% (rango: 0.13-68.5%) y el 0.19% (rango: 0.003%-17.05%) de CD34+CD38- sobre la celularidad total de la médula ósea. El porcentaje de células quiescentes (KI67-) dentro del compartimento CD34+CD38- (87.29% (0.03%-97.81%)) fue mayor que en el compartimento CD34+CD38+ (60.91% (0.02%-81.80%)) (p-valor=0.0001). La expresión de GLI1 y de NICD fue menor en las células CD34+CD38- (Intensidad media de fluorescencia (IMF) GLI: 3173 (1050-9900); IMF NICD: 360,7 (rango: 59-1820)) que en las CD34+CD38+ (IMF GLI: 4367 (rango: 1807-16948); IMF NICD: 670,5 (rango: 157,2-2186) (p-valor GLI < 0,01; p-valor NICD < 0,01). Se encontró una mayor activación de la ruta de Notch en las células proliferativas CD34+ CD38- KI67+ (IMF: 404.7 (236.6-2605.0)) respecto a las quiescentes (KI67-) (IMF: 344.9 (rango: 12.8-1558.0); p-valor < 0,01); mientras que no se encontraron diferencias importantes en expresión de GLI1.

Conclusión: Las células leucémicas más indiferenciadas presentan un mayor grado de quiescencia y una menor expresión de las vías Hh y Notch. Dentro de este compartimento, aquellas células proliferativas presentan mayor activación de Notch. Esto orienta a que las CML se regulan de manera similar a las células madres fisiológicas en las que la vía Notch juega un papel primordial en la regulación del estado replicativo.

PC-029

EFICACIA Y SEGURIDAD DE BLINATUMOMAB EN PACIENTES AFECTOS DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE PRECURSORES B: DATOS "VIDA REAL" DEL GRUPO ANDALUZ DE LEUCEMIAS AGUDAS (GALA)

Serrano J¹, Gonzalez-Campos J², Martin-Chacon E³, Pascual A⁴, Lopez JA⁵, Marchante I⁶, Vagace JM⁷, Gil E⁸, Lopez-Jaime F⁹, Molinos A², Yébenes M¹⁰, Sánchez-García J¹¹

¹Hospital U. Reina Sofia-IMIBIC-UCO, Cordoba; ²Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla; ³Hospital U. Jerez de la Frontera, Cádiz; ⁴Hospital U. Carlos Haya, Málaga; ⁵Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén; ⁶Hospital U. Puerta del Mar, Cádiz; ⁷Hospital U. de Badajoz, Badajoz; ⁸Hospital Juan Ramon Jiménez, Huelva; ⁹Hospital U. Carlos Haya, Málaga; ¹⁰Hospital U. Reina Sofia, Córdoba; ¹¹Hospital U. Reina Sofia-IMIBIC-UCO, Córdoba

Introducción: Blinatumomab, anticuerpo con doble especificidad diseñado para unir específicamente CD19 y CD3 (Bi-specific-T cell engager, BITE), que actúa favoreciendo la formación de sinapsis inmunológicas entre Linfocitos T y células leucémicas CD19(+), ello conduce a liberación de enzimas proteolíticas y citólisis leucémica. Tras los datos de eficacia/seguridad de Estudios Fase II/III, tiene indicación en Leucemia Aguda Linfoblástica Precursoras B-CD19+ (LAL-B), Filadelfia(-) en situación de recaída ó refractariedad (Re/Ref) y en RC/EMR+. El objetivo de este estudio es evaluar eficacia en términos de Remisión Completa (RC), Supervivencia Libre de Progresión (SLP), Supervivencia Global (SG) y seguridad en pacientes afectados de LAL-B tratados con Blinatumomab en "vida real".

Pacientes Y Metodos: Incluimos un total de 25 pacientes, mediana edad 21 años (rango 1-76) incluyendo 8 (32%) niños y 17 (68%) adultos, afectados de LAL-B (5 MLL, 1 Ph+, 3 cariotipo complejo), que recibieron Blina en RC/EMR+ 10 casos (40%) y 15 Re/Ref (60%). Trece pacientes con recaída precoz (=12 meses) y 12 (48%) Alo-TPH previo. Blinatumomab se administró a dosis máxima de 28mg/día, infusión IV continua en ci-

culos 28 días, según pauta habitual en adultos y niños. Catorce (56%) pacientes recibieron 2 ciclos completos de tratamiento. Tras la administración de Blina, 12 (48%) pacientes recibieron Alo-TPH y 3 (12%) ILDs. Los datos específicos del tratamiento se han recopilado mediante CRD específico y el análisis estadístico realizado con software SPSS 17.0. La SLP y SG se calculó mediante método Kaplan-Meier y comparativo log-rank, calculando el tiempo desde la administración de Blinatumomab. Para evaluar eficacia se analizaron los pacientes que completaron al menos 1 ciclo de tratamiento.

Resultados: De la serie total, 3 (12%) pacientes no completaron el primer ciclo por toxicidad grado 3-4. Para el resto de los pacientes (N=22) se evidenció RC morfológica en 19 (76%) pacientes y 15 (60%) alcanzaron RC/EMR(-) al final del tratamiento, siendo superior en los pacientes tratados en RC/EMR(+), respecto al grupo Re/Ref (80% vs 58%, $P=0.05$). La mediana de duración respuesta a Blina fue 8 meses (rango 1-32). Se observaron 12 recaídas post-Blina, 4 extramedulares (2 SNC y 2 tejido mamario) y en 5 casos (41%) pérdida de expresión CD19.

Con una mediana de seguimiento de 19 meses (rango 3-34 meses), 10 (40%) pacientes están vivos y 7 (28%) permanecen en RC. La probabilidad de SLP para la serie global fue $30\pm 11\%$ y de SG $37\pm 10\%$, con mediana supervivencia 7 meses (1-34). Los pacientes que recibieron Blinatumomab en situación de RC/EMR+ presentaron SG significativamente superior al grupo en Re/Ref ($60\pm 15\%$ vs $18.5\pm 11\%$, $P=.044$, Figura 1) sin observarse diferencias en cuanto a edad, sexo, grupo genético/molecular, duración 1^oRC. Se observó toxicidad neurológica con encefalopatía reversible grado 3 en 2 pacientes y 2 toxicidad infecciosa grado IV. No se reportaron casos graves de síndrome de liberación de citoquinas ni lisis tumoral.

Conclusiones: Los datos de experiencia en "vida real" del uso de Blinatumomab en pacientes con LAL-B reproducen los datos de EC, alcanzando RC EMR(-) en el 60% de los casos y con mejores resultados en términos de tasa de EMR(-) y de SG en pacientes tratados en situación de RC con EMR positiva. El perfil de seguridad es el reportado, con toxicidad más severa en pacientes multitratados previamente.

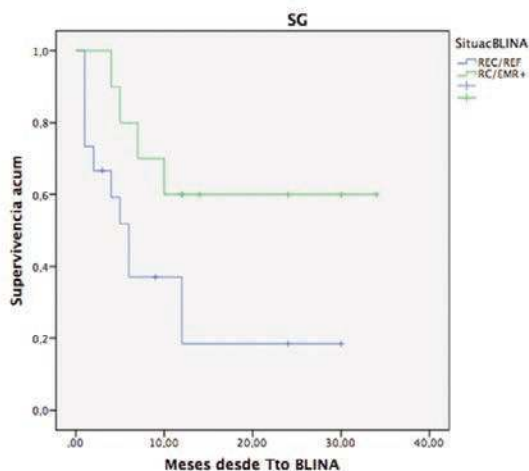


Figura 1.

PC-030

LOS CANNABINOIDES EJERCEN UN POTENTE EFECTO ANTI-LEUCÉMICO QUE AFECTA VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ESENCIALES EN EL METABOLISMO DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Medrano Domínguez M¹, Caballero Velázquez T², Hidalgo FJ³, Zamora R³, Bejarano García JA¹, Carrillo Cruz E², Valle Rosado I¹, Pérez Simón JA⁴

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío; ³Instituto de la Grasa CSIC; ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Instituto de Biomedicina de Sevilla

Antecedentes: Los cannabinoides ejercen su efecto mediante receptores específicos: CB1, (en sistema nervioso central) y CB2, (en células hematopoyéticas). Hemos descrito el efecto antitumoral del cannabinoide WIN-55,212-2 (WIN-55) y un conjunto de derivados cannabinoides específicos para CB2 en mieloma múltiple (Barbado et al, 2018). En este

trabajo, presentamos evidencias de que los cannabinoides actúan como un agente citotóxico en leucemia mieloide aguda (LMA) sin afectar las células hematopoyéticas normales y describimos su mecanismo de acción.

Objetivos: Nuestro objetivo principal es determinar el efecto antileucémico y los mecanismos de acción de los cannabinoides.

Métodos: La viabilidad celular se determinó mediante MTT y citometría utilizando líneas celulares y células primarias de LMA, células madre hematopoyéticas (HSC) y linfocitos de donantes sanos. El perfil de expresión de ARNm de células HL60 tratadas o no con WIN-55 se estudió mediante arrays con ensayos Clariom S (Affimetrix) y se realizó Western blot e inmunofluorescencias para determinar la expresión de proteínas tras la exposición a WIN-55. Se utilizó TMRE y MitoSOXTM Red para determinar el daño mitocondrial. También se evaluó la contribución de los compuestos involucrados en procesos metabólicos clave en la célula tumoral. El flujo glucolítico se estudió con el XF Glycolytic Rate Assay (Seahorse Biosciences). Los niveles de NAD⁺, ADP/ATP y actividad de hexokinasa se midieron utilizando kits de cuantificación. Los esfingolípidos se cuantificaron mediante HPLC-MS/MS. También se estableció un modelo murino de xenotransplante con células de LMA. El efecto de WIN-55 en la hematopoyesis normal de ratones BALB-C sanos se evaluó mediante citometría de flujo y hemograma.

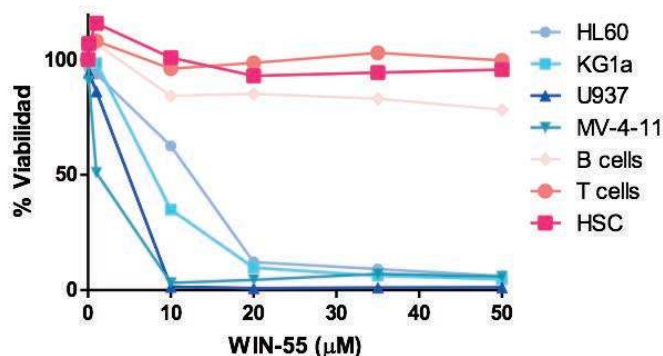


Figura 1.

Resultados: Confirmamos un potente efecto citotóxico de WIN-55 en las líneas celulares y células primarias de LMA, mientras que la viabilidad de las HSC normales no se vio afectada. El perfil de expresión de ARNm mostró que las vías principalmente afectadas tras exposición a WIN-55 fueron la de respuesta a proteínas desplegadas (UPR), datos que se corroboraron con el aumento del estrés en el retículo endoplásmico observado tras el estudio de p-PERK, p-IRE1 y CHOP y la vía PI3K-Akt-mTOR, donde la expresión de p-JNK, p-Erk1/2, p-p38-MAPK y p-AKT se veían afectadas. Además, el uso combinado con rapamicina, un inhibidor de mTOR, produjo efectos sinérgicos. También detectamos acumulación de ceramidas por HPLC-MS/MS en células tumorales. Se observó un daño mitocondrial temprano en las células leucémicas tras la exposición al fármaco. El efecto proapoptótico de los cannabinoides en las células de la LMA se inhibe mediante co-cultivo con antagonistas de CB2, con inhibidores de pancaspasas, olaparib (inhibidor de PARP) y con glicina. Por el contrario, la inhibición de la síntesis de ceramida previno menos del 10% de la apoptosis. Los estudios de metabolismo indican una relación entre la actividad glucolítica de las células y su sensibilidad a WIN-55. Los cannabinoides no afectaron la viabilidad de las HSC de donantes sanos, lo que resultó en una ausencia de toxicidad hematopoyética en ratones sanos tratados con el fármaco. Finalmente, WIN-55 prolongó significativamente la supervivencia de ratones xenoinjertados con LMA, debido a la desaparición de las células leucémicas en una proporción significativa de ratones.

Conclusiones: Los cannabinoides tienen un efecto anti-leucémico potente y selectivo que afecta a vías de señalización y rutas metabólicas esenciales para la viabilidad de las células leucémicas. Los diferentes requisitos metabólicos entre células normales y leucémicas explican este efecto diferencial, lo que aporta un perfil de toxicidad excelente en modelos murinos.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PC-031

LA ADMINISTRACIÓN DE DASATINIB A MITAD DE DOSIS POR TOXICIDAD NO COMPROMETE LA RESPUESTA MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA PERO NO MEJORA SUSTANCIALMENTE LA TOLERANCIA

Peña Domingo M¹, Garcia Calduch O¹, Sagüés Serrano M², Estrada Barreras N¹, Angona Figueras A³, Fernandez Ruiz A⁴, Ramila Herrero ME⁵, Cortés Sansa M⁶, Plensa Alberca ME⁷, Fernández Caballero M⁸, Mejía Abril G⁹, Navarro Ferrando JT¹, Granada Font I¹, Cabezón Marco M¹, Ribera Santasusana JM¹, Xicoy Cirici B¹

¹Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona; ²Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Josep Trueta, Girona; ³Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona; ⁴Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat; ⁵Servicio de Hematología, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell; ⁶Servicio de Hematología, Hospital General de Granollers, Granollers; ⁷Servicio de Hematología, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Municipal de Badalona, Badalona; ⁹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Introducción: En pacientes (pts) con leucemia mieloide crónica (LMC) se suele optimizar la dosis de dasatinib (DAS) con el objetivo de mejorar la tolerancia, especialmente ante la aparición de derrame pleural (DP), efecto adverso frecuente y en ocasiones grave. Existe poca evidencia sobre la repercusión de la reducción de dosis de DAS en la respuesta molecular (RM) y la tolerancia al mismo.

Métodos: Se recogieron las características clínicas, RM y toxicidad de 82 pts con LMC en fase crónica diagnosticados entre 1986 y 2018 que habían recibido DAS. Se compararon las variables clínicas de los pts que recibieron dosis plena (100 mg/día) y dosis reducida (50-70 mg/día) y se analizó la influencia de esta reducción en la RM (mayor o RM3.0 y profunda o RM=4 [RMP]).

Tabla 1. Características clínicas de la serie.

	Dosis plena (100 mg/día) (n = 37)	Dosis reducida (50-70 mg/día) (n = 31)	Dosis reducida desde el inicio (50-70 mg/día) (n = 14)	
Varón, n (%)	25/37 (68)	19/31 (61)	6/14 (43)	
Edad, mediana, años (min, max)	51 (24, 87)	58 (20, 87)	69 (42, 84)	
Hipertensión arterial, n (%)	6/18 (33)	13/25 (52)	7/12 (58)	
Diabetes mellitus, n (%)	6/18 (33)	6/25 (24)	3/12 (25)	
Dislipidemia, n (%)	6/18 (33)	11/25 (44)	6/12 (50)	
Índice de Sokal, n (%)	Bajo	12/29 (41)	8/27 (30)	3/12 (25)
	Intermedio	10/29 (35)	12/27 (44)	6/12 (50)
	Alto	7/29 (24)	7/27 (26)	3/12 (25)
ELTS, n (%)	Bajo	13/30 (43)	11/24 (46)	3/12 (25)
	Intermedio	13/30 (43)	9/24 (37)	5/12 (42)
	Alto	4/30 (14)	4/24 (17)	4/12 (33)
Isoforma, n (%)	b2a2	0	2/10	0
	b3a2	0	1/10	0
	e1a2	0	1/10	0
	p210	10/10	6/10	1
Nº de líneas previas, n (%)	0	0	4/31 (13)	0
	1	32/37 (87)	16/31 (52)	12/14 (86)
	>1	5/37 (13)	11/31 (35)	2/14 (14)
RM3.0 (previa a la reducción de dosis)*	7/29 (24%)	3/27 (11%)*	1/7 (14%)	
RMP (previa a la reducción de dosis)*	15/29 (52%)	17/27 (63%)*	3/7 (43%)	

DAS: Dasatinib; ELTS: Eutos long term survival score; RM3.0: Respuesta molecular mayor; RMP: Respuesta molecular profunda o ≥RM4.

Tabla 2. Motivos de disminución de dosis de dasatinib a lo largo del tratamiento y su relación con la respuesta molecular

Reducción de dosis (n = 31*)		Motivo
Respuesta molecular previa	RM3.0 (n=3)	Toxicidad digestiva: 1/3 Derrame pleural: 1/3 Derrame pericárdico: 1/3
	RMP (n=17)	Toxicidad hematológica: 3/13 Toxicidad digestiva: 2/13 Derrame pleural: 6/13 Otros: 2/13
	No RM3.0 (n=7)	Toxicidad hematológica: 3/7 Toxicidad digestiva: 2/7 Derrame pleural: 1/7 Derrame pericárdico: 1/7

*4 pacientes sin evaluación de la respuesta; RM3.0: Respuesta molecular mayor; RMP: Respuesta molecular profunda o ≥RM4.

Tabla 3. Motivo de suspensión de dasatinib en los pacientes de la serie.

		Dosis plena (100 mg/día) (n = 37)	Reducción de dosis (50-70 mg/día) (n = 31)	Dosis reducida desde el inicio (50-70 mg/día) (n = 14)
Suspensión DAS, n (%)		28/37 (76%)	19/25 (76%)	8/13 (62%)
Motivo discontinuación DAS, n (%)	Intolerancia/Toxicidad Derrame pleural	21/28 (75%) 5/19 (26%)	13/19 (68%) 8/19 (42%)	7/7 (100%) 4/7 (57%)
	Fracaso del tratamiento	3/28 (11%)	1/19 (5%)	0
	Respuesta subóptima	2/28 (7%)	0	0
	Intolerancia y respuesta subóptima	1/28 (3%)	2/19 (11%)	0
	Otros	1/28 (3%)	3/19 (16%)	0

DAS: Dasatinib.

Resultados: En 31 pts (37,8%) se redujo la dosis, 14 (17,1%) recibieron dosis reducidas desde el inicio y 37 (45,1%) recibieron siempre dosis plena. La Tabla 1 muestra las principales características de la serie. La edad mediana fue mayor en los pts que redujeron dosis o recibieron dosis reducida inicialmente que en los que recibieron dosis plena (69 [42-84] vs. 58 [20-87] vs. 51 [24-87] años, respectivamente). Las comorbilidades, especialmente la hipertensión arterial y la dislipidemia, también fueron más frecuentes en los dos primeros grupos (52% y 44% vs. 58% y 50% vs. 33% y 33%, respectivamente). De los 31 pts que redujeron la dosis, 74% se hallaban en RM (17/27, 63% en RMP). La reducción de dosis fue más frecuente en los que se encontraban en RMP (n=17) siendo el DP la principal causa de reducción en este grupo (n=6). La Tabla 2 resume el grado de RM y el motivo de reducción de dosis. Todos los pts que antes de la disminución de dosis habían conseguido RM=3.0 la mantuvieron durante el seguimiento pero la reducción de dosis por toxicidad no evitó la suspensión de DAS en 13/19 pts (68%) (Tabla 3). Se realizaron niveles valle de DAS por espectrometría de masas en 4pts que redujeron dosis. El primer pt presentaba niveles en rango de seguridad (RS) (C_{min} 0,62 ng/ml, recomendada <1,50 ng/ml) y RM3.0. El segundo mantenía RMP tras la reducción aunque los niveles no fueron cuantificables. El tercer presentaba niveles superiores al RS (C_{min} 1,72 ng/ml) manteniendo RM3.0 sin toxicidad. Estos 3 pts continúan con DAS matizado. El cuarto pt, a pesar de presentar C_{min} 1,40 ng/ml, suspendió DAS por aparición de DP.

Conclusiones: La edad avanzada y las comorbilidades fueron más frecuentes en pts que precisaron reducción de dosis de DAS por toxicidad. El DP fue el motivo más frecuente de reducción de dosis. La matización de dosis de DAS por toxicidad en RM no comprometió la RM aunque no evitó la suspensión definitiva en una proporción elevada de casos.

PC-032

ESTUDIO DE VIDA REAL EN PACIENTES CON LMC EN LAS ISLAS CANARIAS

López Rodríguez JF¹, Sáez Perdomo MN², Lakhwani Lakhwani S³, González San Miguel JD⁴, Luzardo Henríquez H¹, Herranz N⁵, Gordillo M⁶, Ruano A⁷, Bilbao Sieyro C², Gómez Casares MT²

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín; ²Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín. ULPGC; ³Hospital Universitario de Canarias; ⁴Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil; ⁵Hospital Nuestra Señora de la Candelaria; ⁶Hospital Jose Molina Orosa; ⁷Hospital General de La Palma

Introducción: Y **Objetivos:** El registro canario de leucemia mieloide crónica (LMC) se creó en 2009. Con los datos recogidos analizamos ahora supervivencia global (SG) y diferencias en respuestas a tratamientos con inhibidores tirosin-quinasa (ITK) en nuestra población de pacientes con LMC-FC en vida real.

Métodos: Se analizaron 262 pacientes con LMC-FC diagnosticados entre 2000-2019 y tratados con ITKs, de los cuales 138 (52,7%) son hombres y 124 (47,3%) mujeres con media de edad al diagnóstico=52,66±17,36. Para la serie completa la mediana de seguimiento=6,26 años (0,02-19,21). Analizamos SG, incidencia acumulada (IC) de respuesta molecular mayor (RMM) y respuesta molecular profunda (RMP) en las 2 primeras líneas por Kaplan-Meier (KM) y comparamos RM con los distintos tratamientos en primera y segunda línea usando el test Jonckheere-Terpstra (JT). Para los análisis estadísticos usamos el SPSS V.23 y el p-valor 0.05 para determinar la significación estadística.

9 (4,03%) en respuesta citogenética, 10 (4,45%) en respuesta hematológica completa y 2 (0,89%) no consiguieron ninguna respuesta. En primera línea 193 pacientes (86,54%) recibieron IM, 51 (22,87%) NI y 18 (8,07%) DA. Mediante el test JT encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de los niveles de BCR/ABL a los 3 (IM=1,00, NI=0,06, DA=0,14), 6 (IM=0,06, NI=0,003, DA=0,021) y 12 (IM=0,014, NI=0,0006, DA=0,022) meses entre las diferentes terapias (p<0,001). También observamos una diferencia significativa para la IC-RMM entre NI e IM (p<0,001) y entre NI y DA (p=0,029) con una mediana de tiempo hasta RMM=3,27 meses para NI, 9,53 para IM y 7,9 para DA (Figura 1a). Vimos una diferencia significativa para la IC-RMP entre IM y NI (p=0,004) con una mediana de tiempo hasta RMP de 23,33 meses para DA, 19,8 para IM y 11,2 para NI. 79 pacientes pasaron a segunda línea con ITK con una mediana de seguimiento=4,34 años (0-11,27). 3 (73,66%) pacientes recibieron IM, 52 (19,47%) NI y 24 (6,87%) DA. Por el test JT no hubo diferencias significativas entre las medianas de los niveles de BCR/ABL a los 3 (IM=0,14, NI=0,02, DA=0,10), 6 (IM=1,00, NI=0,06, DA=0,00) y 12 (IM=0,04, NI=0,01, DA=0,00) meses entre los diferentes tratamientos (p=0,979, p=0,31 y p=0,54 respectivamente). No se encontró diferencia significativa para la IC-RMM entre los 3 grupos de tratamiento con una mediana hasta alcanzar RMM=5,13 meses para NI, 4,3 para IM y 6,7 para DA (fig1b).

Conclusiones: Nuestra SG es comparable a la del estudio IRIS a los 8 años de seguimiento (85%). Cuando analizamos las respuestas en primera línea encontramos que NI alcanza RMM más rápidamente que IM y DA. También observamos diferencias para alcanzar RMP entre NI e IM pero no con DA y pensamos puede ser por el pequeño número de pacientes con DA. No encontramos diferencias entre ITKs de segunda generación en segunda línea.

PC-033

RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO RELMC-NOVA: CINÉTICA DE LA RESPUESTA MOLECULAR EN PACIENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS DE LMC-FC TRATADOS CON ITKS EN 1ª LÍNEA

Casado LF¹, García Ormeña N¹, Pérez Encinas M², Ferrer F³, Sagüés M⁴, García Gutiérrez V⁵, Osorio S⁶, Marco de Lucas F⁷, Boqué C⁸, Noya MS⁹, De las Heras N¹⁰, Foncillas MA¹¹, Goñi MA¹², Ramírez Payer A¹³, Xicoy B¹⁴, Ayala R¹⁵, Gómez Casares MT¹⁶, Sánchez-Guijo F¹⁷, Vélez P¹⁸, Steegmann JL¹⁹

¹Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ²H.C.U. de Santiago de Compostela; ³Hospital Morales Meseguer; ⁴ICO Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta; ⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁶Hospital Gregorio Marañón; ⁷Hospital Universitario de Basurto; ⁸ICO Bellvitge Hospital Durán i Reinalds; ⁹Complejo Hospitalario Universitario A Coruña; ¹⁰Complejo Asistencial U. de León; ¹¹Hospital Infanta Leonor; ¹²Complejo Hospitalario de Navarra; ¹³Hospital Universitario Central de Asturias; ¹⁴ICO Germans Trias i Pujol; ¹⁵Hospital Universitario¹² de Octubre; ¹⁶Hospital Universitario General de Gran Canarias Dr. Negrín; ¹⁷Hospital Universitario de Salamanca; ¹⁸Hospital Mutua de Terrasa; ¹⁹Hospital Universitario de la Princesa

Introducción: El estudio RELMC-Nova analiza los tratamientos de primera línea en pacientes con LMC en FC en primera línea en la práctica clínica en 25 hospitales a lo largo de todo el país con énfasis en los primeros meses de tratamiento y en la cinética de la respuesta.

Métodos: 250 primeros pacientes registrados (150 en la fase retrospectiva y 100 pacientes en la fase prospectiva), todos en 1ª fase crónica tratados con ITKS según práctica habitual.

Resultados: Se disponen de resultados completos al diagnóstico en 236/250 pacientes: Características al diagnóstico: Edad : 56 años(18-88 años) Peso 70 kg (70-140) Talla 170 (145 cm-187) , Hombre/Mujer (58%/42%), Raza Caucásica (98%), Fumador 17% Exfumador 20%, Actividad física (NC 38% Intensa 4% ligera 25% moderada 24% nada 9%) ECOG (0-1 95%) Síntomas al diagnóstico (Sí 40%), Anomalías cromosómicas adicionales (9,3%). Ratio BCR-ABL/ABL (IS) al diagnóstico: 64% (1,94-338). Factores pronósticos: Sokal Bajo 41% Intermedio 43% Alto 15%, EUTOS Bajo 89,4% Alto 10,6%, ELTS Bajo 60,9% Intermedio 27,8% Alto 11,3%. Tratamientos iniciales recibidos: Imatinib 164/236 (89,5%), Dasatinib 25/236 (10,6%), Nilotinib 41/236 (17,4%) Bosutinib 1/236 (0,4%) NC 5/236 (2,1%). Respuesta Hematológica a los 3 meses: Completa 103/ 107 (96%) Crisis blástica 1/107(1%) respuesta Parcial 3/107 (3%). Respuesta citogenética a los 3 meses: Completa 53/86. (62%), Parcial 20/86 (23%) Mínima 4/86 (5%) Menor 7/86 (8%) Nula 2/86 (2%).

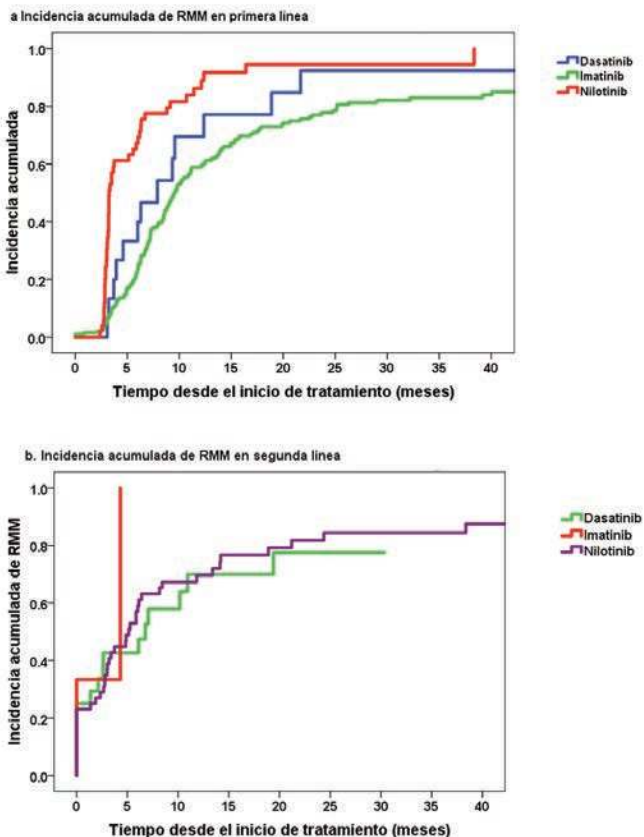


Figura 1.

Resultados: Para la serie completa a los 8 años la SG=88%. Murieron 39 pacientes, 3 (7,7%) por causas relacionadas con la LMC. Recibieron sólo 1 línea de tratamiento 183 pacientes (69,85%), 55 (20,99%) 2 líneas, 16 (6,1%) 3 líneas y 8 (3,05%) 4 o más líneas. En este momento, 87 pacientes (39,01%) toman Imatinib (IM), 63 (28,25%) Nilotinib (NI), 34 (15,25%) Dasatinib (DA), 3 (1,35%) Bosutinib, 2 (0,89%) Ponatinib y 30 (14,45%) en remisión libre de tratamiento (RLT). Todos los pacientes en RLT están en RMP con una mediana de seguimiento=6 meses (0,54-64). Hay 172 pacientes (77,13%) en RMP, 30 (13,45%) en RMM,

Respuesta molecular: Ratio BCR-ABL/ABL (IS) al mes 1 (mediana): 24 (3,3-305). Ratio BCR-ABL/ABL (IS) al mes 2 (mediana): 6,7 (0,7-86) Ratio BCR-ABL/ABL (IS) al mes 3 (mediana): 1,33 (0-79). Respuesta Molecular a los 3 meses: >10% 18/85 (21%), ≤10% - >1%: 27/85 (31,7%), ≥1% - > 0,1%: 23/85 (27%) RMM: 15/85 (17,6%), RM4: 1/85 (1%) RMC4,5: 1/85(1%). Progresiones a fase acelerada: 0 (0%). Progresiones a crisis blástica 1/236 (0,4%).

Conclusiones: Aunque son resultados preliminares por corto seguimiento, nuestros resultados muestran que:

1. La mediana de edad al debut es de 56 años similar a la de otros registros, con preferencia de sexo masculino, caucásico, de talla media.
2. El imatinib continúa siendo mayoritario en primera línea, y sólo un 28% de pacientes tratados en primera línea lo son con inhibidores de segunda generación.
3. La cinética de la respuesta muestra un descenso rápido de la ratio en los 3 primeros meses, de manera que a los 3 meses sólo un 21% de los pacientes tienen un BCR-ABL de más del 10% y un 22% del global de pacientes lograron Respuesta Molecular Mayor
4. Se presentarán resultados a los 6, 12 meses y resultados de supervivencia

PC-034

USO DE RUXOLITINIB EN PACIENTES DIAGNOSTICOS DE POLICITEMIA VERA (PV): EXPERIENCIA DEL INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA.

Sagués Serrano M¹, Osca Gelis G², Estrada N³, Vallansot R¹, Boque Genovard C⁴, López Brunsó M¹, Buch Villa J⁵, Díaz Santa J⁶, Fernández A⁷, Guerra Prio S⁸, Marull Arnall A¹, Tejerina Fontaina P², Mateu Esquerda G¹, Moret Puig C², Quiñones Rocas MT⁶, Llopis Puigmartí MF⁷, Zamora Plana L⁸, Xicoy Cirici B⁹

¹Servicio de Hematología; ²ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Gerona, España.; ³ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Universitat de Girona. Facultat de Ciències Econòmiques i Empresariales, Gerona, España.; ⁴ICO-Badalona/Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute, Badalona Barcelona, España.; ⁵ICO-Tarraçona/Hospital Univesitari Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, España.; ⁶Servicio de Hematología Clínica; ⁷ICO-L'Hospitalet/Hospital Duran i Renyal, Hospitalet de Llobregat Barcelona, España.; ⁸Servicio de Farmacia Hospitalaria. ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Gerona, España.; ⁹Laboratori Clínic de l'Àrea Territorial de Girona. Institut Català de la Salut

Introducción: El ruxolitinib es un fármaco anti JAK1/2 aprobado para el tratamiento de la PV en pacientes resistentes o refractarios a hidroxiurea (HU). Existe poca información sobre los factores que predisponen a la respuesta/resistencia al fármaco.

Objetivos: Analizar la experiencia del uso del ruxolitinib en pacientes diagnosticados de PV y tratados con ruxolitinib en el Institut Català d'Oncologia. Determinar las características clínicas, la respuesta y los factores predictores de respuesta al tratamiento con ruxolitinib así como los factores predictores de resistencia a la dosis estándar de 10 mg/12 horas en pacientes diagnosticados de PV y tratados con ruxolitinib.

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva 19 pacientes diagnosticados de PV, (septiembre 1980-abril 2019). Se recogieron datos de filiación en el momento del diagnóstico y de inicio de tratamiento, factores clínicos, biológicos, tratamientos previos, respuesta al tratamiento y la supervivencia global (SG) a los 5 años. Se siguió el criterio de respuesta utilizado en los ensayos RESPONSE I y II con respecto a la reducción de la esplenomegalia (reducción = 35%) y en cuanto a la normalización del hemograma (respuesta hematológica) el utilizado por la European Leukemia Net (ELN).

Resultados: Las principales características de los pacientes se muestran en la Tabla 1: mediana de edad al inicio del tratamiento (extremos) 70 (53-83) años, 12 (63%) varones, resistentes a HU 10 (53%), pacientes intolerantes 7 (37%), esplenomegalia sintomática (uso compasivo) 1 (5%), prurito incontrolable (uso compasivo) 1 (5%). 10 (53%) pacientes presentaron un cariotipo normal, 1 (5%) presentó una translocación cromosómica -t(7;22)(q11;q13)-, 1 (5%) una trisomía 19 junto con una deleción en 20q y en 1 (5%) no se obtuvo crecimiento. Estado mutacional del gen JAK2: mutación V617F en 15 (79,5%), mutación del exón 12 en 1 (5%), no mutado -"wild-type"- en 1 (5%), desconocido en 2 (10,5%).

Se observó una remisión completa (RC) -esplénica y hematológica- en 10 (53%) pacientes, una respuesta parcial (RP) en 6 (32%), y enfer-

medad estable en 3 (15%). La SG a los cinco años fue del 95%. 8 pacientes (42%) presentaron toxicidad: anemia 3 (16%) pacientes, molestias gastrointestinales 2 (10,5%) y rash cutáneo 1 (5%), otras en 2 (10,5%) siendo mayoritariamente de grado I-II. El 100% de los pacientes había recibido previamente HU con ácido acetil salicílico como tratamiento previo. En el análisis bivariante la presencia de esplenomegalia resultó ser un factor predictivo (FP) de resistencia a la dosis estándar de ruxolitinib (p=0,038), observándose también una tendencia a la significación como factor predictivo negativo (FPN) de respuesta al fármaco (p=0,082) si el tamaño del bazo era >18 cm. También la presencia de hepatomegalia fue un FPN de respuesta al tratamiento (p=0,025).

Conclusiones: En nuestra serie, la mitad de los pacientes iniciaron ruxolitinib por resistencia a hidroxiurea y un tercio por intolerancia a la misma. Se observa una tasa de respuesta globales del 85% (RC 53%) con una toxicidad aceptable (58%) la mayoría de grado I y II. En esta serie la presencia de esplenomegalia fue un FP de resistencia a la dosis estándar del fármaco y la presencia hepatomegalia resultó ser un FPN de respuesta al fármaco, si bien estos resultados debería confirmarse con futuros estudios. Ruxolitinib se muestra como un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes diagnosticados de PV resistentes/intolerantes a HU.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Característica		N=19
Edad*	años	70 (53-83)
Género	Varón	12 (63%)
	Mujer	7 (37%)
Criterio de tratamiento	Resistencia	10 (53%)
	Intolerancia	7 (37%)
	Esplenomegalia sintomática*	1 (5%)
	Prurito incontrolable*	1 (5%)
Esplenomegalia		9 (47%)
Hepatomegalia		1 (5%)
Mutaciones (n=13)	JAK2 V617F	15 (79,5%)
	JAK2 exón 12	1 (5%)
	Doble "wild-type"	1 (5%)
	Desconocido	2 (10,5%)
Citogenética	46,XX/46XY [20]	10 (53%)
	46,XX,t(7;22)(q11;q13) [20]	1 (5%)
	46,XY,+19,del(20)(q11)[3]/46,XY[4]	1 (5%)
	Sin crecimiento	1 (5%)
	No realizada	6 (32%)
Fibrosis medular (n=13)	MF0	4 (31%)
	MF1	6 (46%)
	MF2	3 (23%)
	MF3	0 (0%)
Hemoglobina, g/L**		156 [90; 211]
Leucocitos, x10 ⁹ /L**		10,6 [6,8 ; 66,70]
Plaquetas, x10 ⁹ /L**		574 [171 ; 1178]
LDH, U/L,**		400 [211-884]
Trombosis previa	Arterial	1 (5%)
	Venosa típica	1 (5%)
	Venosa atípica	1 (5%)

* Mediana (extremos); ** media (desviación estándar); + aceptado con uso compasivo

PC-035

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA POLICITEMIA VERA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Lakhwani Lakhwani S¹, Díaz Sánchez O², Arcas Vega R¹, Martín Martín A¹, Pardina Echevarría M¹, Hernández García MT¹, Raya Sánchez JM¹

¹Hospital Universitario de Canarias; ²Universidad de La Laguna

Introducción: Las trombosis suponen la principal complicación de los pacientes con policitemia vera (PV). Entre un 20 y un 30% de los pacientes que se diagnostican de PV tienen un evento trombotico previo y en muchos casos, este evento es el que lleva al diagnóstico. Además, estos pacientes con una trombosis previa tienen mayor riesgo de sufrir nuevos eventos y son por ello manejados como pacientes de riesgo alto. Algunos de estos pacientes tienen documentada una eritrocitosis previa al episodio trombotico en algún análisis y por ello algunos de esos episodios se podrían evitar con el tratamiento de la PV. Nosotros nos preguntamos cuántas de estas trombosis son evitables y qué impacto podría tener en la supervivencia de estos pacientes.

Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes adultos diagnosticados de PV en nuestro centro entre 1986 y 2018, registrando variables clínicas y biológicas tanto al diagnóstico como evolutivas.

Resultados: Analizamos 56 pacientes (32 hombres y 24 mujeres) con una edad media de 61 años al diagnóstico (rango 28–83 años), teniendo el 61,5% una edad igual o superior a 60 años. En 49 pacientes se realizó análisis del gen *JAK2* encontrando mutación en todos ellos; 42 (85,7%) tenían la mutación V617F de forma heterocigota, 5 pacientes (10,2%) la tenían de forma homocigota y 2 pacientes (4,1%) tenían mutación en el exón 12. Al diagnóstico, 30 pacientes (53,6%) tenían leucocitosis y 31 pacientes (55,4%) tenían trombocitosis. En nuestra serie, 14 pacientes (25%) sufrieron algún tipo de trombosis antes del diagnóstico de PV. La mitad de ellos sufrieron el evento trombotico sin conocerse eritrocitosis previa o en ese momento, pero la otra mitad (7 casos, 12,5%) tenían documentado en uno o varios análisis previos una poliglobulia. En el primer grupo (sin eritrocitosis previa) el tiempo medio que transcurrió desde la trombosis hasta el diagnóstico fue de 125 meses (rango 28-324 meses). En el segundo grupo, el tiempo medio desde el primer análisis con eritrocitosis hasta el diagnóstico de PV fue de 31,5 meses (rango 2-123 meses). Nosotros interpretamos que las trombosis de este grupo son potencialmente evitables si el diagnóstico se hubiese realizado pronto tras el hallazgo de la eritrocitosis. Los pacientes que sufrieron una trombosis previa al diagnóstico tuvieron una supervivencia significativamente menor que el resto ($p=0,025$) como se muestra en la Figura 1. Esto implica que evitar lo eventos tromboticos previos, podría tener impacto en la supervivencia global de estos pacientes. Por otro lado, durante la evolución de estos pacientes y con las medidas terapéuticas adecuadas, solo 4 pacientes (7%) sufrieron alguna trombosis. Dos de estos pacientes sufrieron el evento trombotico estando sin antiagregación. Nosotros también encontramos diferencias de supervivencia entre los pacientes con tratamiento antiagregante frente a los pocos pacientes que no lo llevaban a pesar de que alguno de estos pacientes estaba anticoagulado ($p=0,011$; Figura 2).

Conclusión: En nuestra serie, la mitad de los pacientes que sufre una trombosis previa al diagnóstico de PV se podría evitar con un diagnóstico rápido ante el hallazgo de la eritrocitosis. Además, evitar estos eventos tromboticos podría suponer una mejora de supervivencia global de estos pacientes. Por otro lado, la antiagregación es una medida fundamental para evitar trombosis en la evolución de la enfermedad y mejorar la supervivencia.

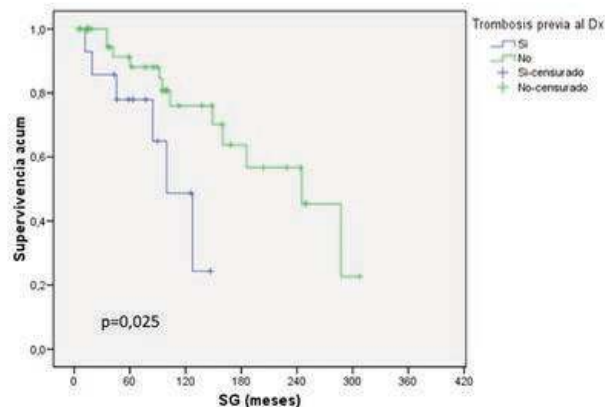


Figura 1.

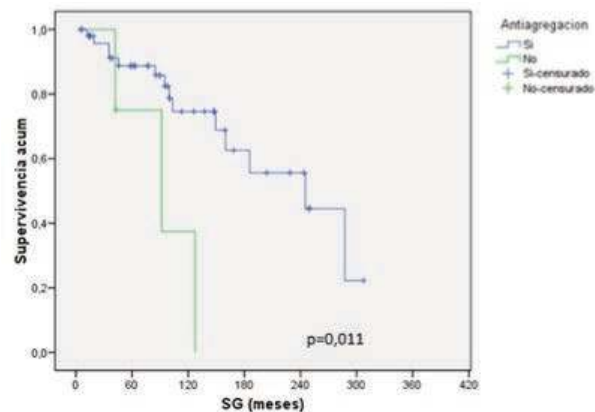


Figura 2.

PC-036

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB 300 BID EN SEGUNDA LÍNEA DESPUÉS DE IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

García Gutiérrez V¹, Pérez López R², Ortí G³, Casado F⁴, Mora E⁵, Estrada N⁶, Gómez Casares M⁷, Marcos F⁸, López Rodríguez JF⁹, Ramilla E⁹, Conesa V¹⁰, Piris-Villaspesa M¹, Sagues M¹¹, Cuevas MV¹², Sánchez Pina JM¹³, Steegmann JL¹⁴

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ³Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ⁴Hospital Universitario de Toledo; ⁵Hospital Universitario La Fe, Valencia; ⁶ICO-Hospital Germans Trias i Pujol; ⁷Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ⁸Hospital Universitario de Basurto, Bilbao; ⁹Hospital Parc Taulí, Sabadell; ¹⁰Hospital General de Elche; ¹¹Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona; ¹²Hospital Universitario de Burgos; ¹³Hospital Universitario^{1,2} de Octubre, Madrid; ¹⁴Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Introducción: Nilotinib es un inhibidor de tirosin quinasa de segunda generación aprobado a una dosis de 400 mg / 12 horas (400BID) en segunda línea de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). La dosis más baja (300 mg / 12 horas (300BID)) mostró una eficacia similar con mejor tolerabilidad que 400BID en primera línea que llevó a la aprobación de los pacientes recién diagnosticados. La dosis de 300BID no ha sido aprobado en pacientes resistentes / intolerantes.

Objetivos: Evaluar los datos de eficacia y seguridad de nilotinib 300BID en segunda línea en pacientes con LMC tras intolerancia o resistencia a imatinib.

Métodos: Hemos realizado un estudio observacional retrospectivo que recopila información de pacientes con LMC tratados con nilotinib 300BID en segunda línea tras resistencia o intolerancia a imatinib. La indicación de nilotinib, así como su dosis, fue realizado de acuerdo con el criterio del médico tratante. Las pruebas de biología molecular se realizaron de acuerdo con las directrices del ELN y el ratio de BCR-ABL / ABL se expresó como % IS en todos los centros. Las respuestas al tra-

LABORATORIO BÁSICO Y BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

PC-037

ALTERACIÓN DE LAS PRUEBAS DE HEMOSTASIA SEGÚN EL HEMATOCRITO: ALGORITMO PARA CORREGIR EL VOLUMEN DE CITRATO SEGÚN EL HEMATOCRITO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Sales García X¹, Criado Casas V¹, Guerrero López L¹, Tello Santos S¹, Cerdà Gordillo N¹, Vilalta Setó N¹, Mateo Arranz J¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: Las condiciones preanalíticas afectan los resultados de las pruebas de hemostasia.¹ Delas muestras con hematocrito elevado se obtiene menos plasma por lo que la proporción plasma/ anticoagulante no se respeta, pudiendo obtenerse valores alterados cuando no lo son. Para ofrecer una mayor fiabilidad de nuestros resultados, en Febrero del 2018 se aplicó en nuestro centro un algoritmo para detectar muestras con un hematocrito (HCT) superior a 54%. En los que presentaban esta característica y precisaban de pruebas de coagulación, se modificaba la proporción de citrato de los tubos de hemostasia⁽²⁾. Hemos realizado un análisis de los resultados obtenidos tras un año de aplicación de este proceso.

Métodos: Se elaboro un algoritmo en el programa eIPU (Sysmex Europe Hamburg, Alemania) para detectar en todos los hemogramas realizados los valores de hematocrito superiores a 54%.² Una vez detectado el HCT elevado, el técnico del laboratorio de hematología comprueba si al paciente se le solicita un estudio de hemostasia avisando al técnico de coagulación. El proceso se describe en la Figura 1.

Tabla 1. Comparación entre citratos corregidos y sin corregir.

HCT	Citrato sin corregir		Citrato corregido	
	TTPa ¹	TP	TTPa	TP
70,7%	1,81	1,32	1,01	1,15
68,8%	>13	3,83	1,87	2,31
64,3%	1,49	2,18	1,19	2,28
64%	>13	5,6	1,85	4,48
55,9%	1,36	5	1,25	5,13
55,8%	1,6	1,04	1,33	1,01
55,1%	1,42	1,66	0,96	1,71
54,7%	1,49	0,98	1,05	0,96
54,6%	1,52	2,48	1,28	2,32

tamiento se calcularon en los momentos establecidos. Para el cálculo de la supervivencia libre de progresión (SLP), la progresión se definió como la transformación a fase avanzada. Para el evento de supervivencia libre (SSE), los eventos fueron: interrupción del tratamiento debido a cualquier motivo, progresión o muerte. La recopilación de datos siguió las normativas locales para los estudios observacionales.

Resultados: 62 pacientes de 17 centros diferentes fueron incluidos en el estudio. El tiempo medio de exposición a imatinib antes del inicio de nilotinib fue 17 meses. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 56 (rango 18-76) años y la puntuación de riesgo pronóstico de Sokal fue baja, intermedia, alta en el 52%, 33%, 13% y 2% de los pacientes respectivamente. Las razones para cambiar el tratamiento fueron el fracaso (definido como la falta de respuesta / RMM) en 29 (46%) pacientes, intolerancia en 24 (38%) pacientes y falta de respuesta molecular profunda (menos de MR4) en 9 (14%) pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes de imatinib que llevaron al cambio de tratamiento fueron gastrointestinales (23%), hepatotoxicidad (21%), erupción (14%) y toxicidades hematológicas (22%). En términos de eficacia, las probabilidades de respuestas citogenéticas completas fueron del 62% y 75% en resistencia y pacientes intolerantes respectivamente. Las respuestas moleculares se muestran en la tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, 26 pacientes (48%) suspendieron el tratamiento debido a toxicidad (46%) o falta de eficacia (54%). Las toxicidades más frecuentes que conducen a las interrupciones del tratamiento fueron eventos cardiovasculares graves en 6/62 (9%), pacientes, trastornos gastrointestinales 9/62 (14%) pacientes y mielotoxicidad en 8/62 (12%). La SSC, y la supervivencia global fue del 46% y 98% a los 21 meses respectivamente.

Resumen / Conclusión: Nilotinib 300BID parece ser una estrategia de seguridad y eficacia en pacientes de segunda línea de LMC en los que la dosis estándar no se considera como la mejor opción de tratamiento. Tabla 1. Eficacia en función a las razones del cambio de tratamiento Fallo Intolerancia RMM y no RM4 RCC RMM RM4 RM4.5 62% (18/29) 48% (14/29) 41% (12/29) 31% (9/29) 75% (18/24) 66% (16/24) 58% (14/24) 45% (11/24) 66% (6/9) 55% (6/9)

Tabla 1. Eficacia en función a las razones del cambio de tratamiento.

Fallo				Intolerancia				RMM y no RM4	
RCC	RMM	RM4	RM4.5	RCC	RMM	RM4	RM4.5	RM4	RM4.5
62%	48%	41%	31%	75%	66%	58%	45%	66%	55%
(18/29)	(14/29)	(12/29)	(9/29)	(18/24)	(16/24)	(14/24)	(11/24)	(6/9)	(6/9)

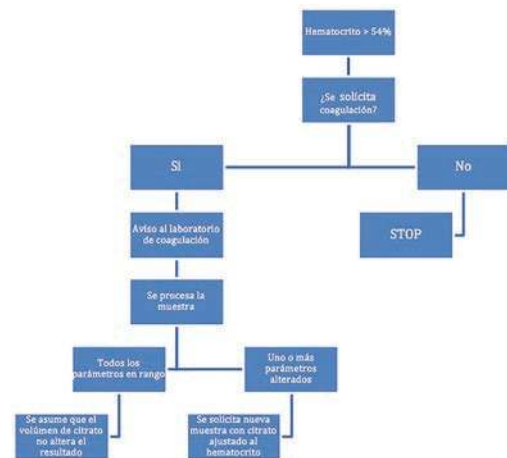


Figura 1. No se realizó el estudio con tubos pediátricos.

Resultados: Durante el 2018, 111 muestras han presentado un HCT >54%. 67 tenían resultados de hemostasia normales validándose y 44 tenían alteración en uno o más parámetros de la coagulación. En 28 ocasiones se validó directamente el resultado sin ajustar el resultado, en 4 pacientes se solicitó un nuevo citrato sin recibir una nueva muestra y en 12 ocasiones se recibió nueva muestra con el citrato ajustado. Se dispone de los valores del tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) y tiempo de protrombina (TP) sin corregir y corregido, de sólo

nueve muestras (Tabla 1). Por lo que respeta al TTPa existen diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los valores sin ajustar y ajustados al hematocrito. En cambio, con el TP las diferencias no son estadísticamente ($p = 0.08$) aunque se tendría que valorar en pacientes tratados con anti-vitaminas K, en los que podría provocar un cambio en la dosificación.

Bibliografía

1. Chwang et al. Chest 2004, 126:1262-1266
2. Sales García X., Criado Casas V., Tello Santos S., Vilalta Setó N., Fontcuberta Boj J. PB-134 Aplicación de un algoritmo para corregir el volumen de citrato según el hematocrito. Experiencia en nuestro centro. En: XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de trombosis y hemostasia. Granada, 11-13 de octubre de 2018 pág 244.

PC-038

LA SECUENCIACIÓN A BAJA COBERTURA DEL GENOMA COMPLETO PARA LA DETECCIÓN DE VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA SUPERA A LA FISH EN ALCANCE Y RESOLUCIÓN

Ariceta Ganuza B¹, Aguilera-Díaz A², Vázquez I¹, Palomino-Echeverría S¹, Blasco-Iturri Z¹, Larráyoz MJ¹, Mañú A³, Irigoyen-Barranco A¹, Lara-Astiaso D², Vilas-Zornoza A², San Martín-Uriz P², Prósper F⁴, Rifón J⁴, Arguiñano JM⁵, Cigudosa JC⁶, Sánchez-Jiménez P⁶, Fernández-Mercado M¹, Calasanz MJ¹

¹CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra; ²CIMA, Universidad de Navarra; ³CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra; ⁴Clínica Universidad de Navarra; ⁵Complejo Hospitalario de Navarra; ⁶NIMGenetics

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) representa la leucemia más común en los países occidentales, siendo aproximadamente un 35% de las leucemias en adultos. Esta enfermedad está caracterizada por la acumulación progresiva de linfocitos B inmaduros en sangre periférica, médula ósea y ganglios linfáticos. Las alteraciones genéticas, tanto alteraciones cromosómicas como mutaciones, juegan un papel importante en la LLC, con impacto en el pronóstico y la selección de tratamiento. Actualmente, la técnica *gold standard* para la detección de variaciones en el número de copias (CNV) es la FISH, un método que únicamente ofrece la información de CNVs en las regiones interrogadas por las sondas.

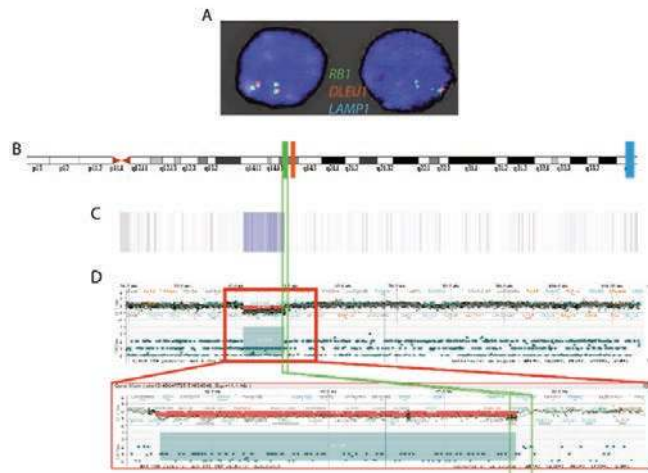
Objetivos: Comprobar (i) si la secuenciación del genoma completo a baja cobertura (sWGS) puede ser una buena alternativa a la FISH para la detección de CNVs; y(ii) si el sWGS puede ofrecer información adicional en regiones no interrogadas por las sondas FISH.

Métodos: Se seleccionó una cohorte de 27 pacientes de LLC caracterizados por FISH para los 4 marcadores clínicamente relevantes: del(11q), del(13q), del(17p) y trisomía del 12. Las muestras se obtuvieron del Bio-banco de la Universidad de Navarra, y fueron procesadas con los procedimientos estandarizados por el Comité Ético y Científico de la Universidad. Las librerías de sWGS se realizaron adaptando un protocolo de ChIP-seq y secuenciados en dos carreras de la plataforma Next-Seq500 (Illumina) con las *flow cells High Output v2*. Para el análisis de CNVs se utilizó el paquete CopywriteR de R.

Resultados: Se obtuvo una mediana de 14'77M de lecturas por muestra, y el 89'87% de ellas fueron alineadas. El análisis de CNVs se realizó con 4 tamaños de ventana (3Mpb, 1Mpb, 500kpb y 250kpb). Finalmente, se seleccionó la ventana de 250kpb para poder detectar las alteraciones más pequeñas, que no eran detectadas al emplear los demás tamaños; además, esa ventana es de tamaño comparable al de las sondas empleadas en la FISH. Los puntos de corte seleccionados (para poder emular los de FISH) fueron 2'2 copias y 1'8 copias. Se detectaron 31 CNVs en 18 pacientes. El nivel de concordancia con los resultados de FISH fue del 98'14%. Solo se detectaron dos resultados discrepantes, probablemente debido a la baja infiltración (ambos casos fueron detectados cerca de los puntos de corte) o al tamaño de la deleción. Esto se podría solucionar ajustando los valores de corte o las ventanas de análisis, pero habría que testarlo en una cohorte más amplia. Además, se detectaron 10 alteraciones adicionales, 9 de ellas en regiones no interrogadas por FISH, y la otra correspondiente a una deleción en 13q no vista por FISH. Un análisis más exhaustivo de esta discrepancia, mostró que la localización genómica de la alteración estaba fuera de la región mínima delecionada, que es la diana de la sonda FISH. Este resultado fue validado utilizando el *array CGH+SNP KaryoNIM® Leukemia* (NIM-Genetics) (Figura 1).

Conclusión: La secuenciación a baja cobertura del genoma completo es un método coste-efectivo (el coste es similar al de FISH). La comparación entre las alteraciones detectadas por ambos métodos muestra un nivel de concordancia muy alto, pero solo el sWGS es capaz de detectar alteraciones fuera de las 4 regiones clínicamente más relevantes. En algunos casos, incluso en regiones interrogadas por FISH, el sWGS es capaz de mejorar a la FISH, gracias a su cobertura más completa.

Financiación: Proyecto DIANA, 0011-1411-2017-000028, PI16/00159, AECC-AIO2014, PI17/00701, IND2017/BMD-7875.



Caracterización de la región 13q de la muestra discordante.
 (A) Dos núcleos hibridados con las sondas FISH en tres genes en 13q, con dos señales en cada gen. Esto muestra un patrón normal en la región interrogada.
 (B) Ideograma del cromosoma 13 con las posiciones de las tres sondas de FISH: gen RB1 (verde), gen DLEU1 (naranja) y gen LAMP1 (azul).
 (C) Imagen de los datos de sWGS de la región 13q en el software Integrative Genomics Viewer (IGV). El color azul resalta la deleción que va de la citobanda 13q14.11 a 13q14.2, cerca del gen RB1 (ubicado entre las líneas verdes).
 (D) Datos obtenidos de un array CGH+SNP de la plataforma KaryoNIM® Leukemia (NIMGenetics). Los datos del array confirman la deleción detectada mediante sWGS, cerca del gen RB1 (ubicado en el cuadrado verde).

Figura 1.

PC-039

SECUENCIACIÓN DEL REPERTORIO DE CÉLULAS B Y ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO APLICADO A PACIENTES CON LLC

Fuentes Trillo A¹, Serrano Alcalá A², Ferrer Lores B, Lendínez Tortajada V¹, Monzó Cataluña C¹, Ivorra C³, Terol Castera MJ, Navarro Cubells B², Chaves Martínez FJ⁴

¹Unidad De Genómica Y Diagnóstico Genético, Instituto De Investigación In-diva; ²Servicio De Hematología Hospital Clínico Universitario De Valencia. Departamento De Fisiología Universidad De Valencia; ³Sequencing Multiplex Sl; ⁴Sequencing Multiplex Sl, Ciberdem

Introducción: Actualmente, la secuenciación y posterior análisis de la cadena pesada de las Inmunoglobulinas (IgHV), está ampliamente extendido para la caracterización del repertorio del receptor de células B (BcR), ya que es un marcador importante para distintas enfermedades. En el caso de la LLC (Leucemia Linfocítica Crónica), las guías describen que clínicamente, el estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de las Inmunoglobulinas (IgHV), es determinante para predecir el pronóstico de la enfermedad (Hamblinet *al.* 1999). Sin embargo, la técnica estándar para la práctica clínica es la Secuenciación Sanger (SSeq). La Secuenciación Masiva está sustituyendo a esta técnica pero aún hay muchos factores a tener en cuenta debido a que proporciona más información e información diferente a la obtenida por SSeq (Hallek et al. Guidelines for the diag..) (Hu *et al.* 2019).

Métodos: Para adaptar la Secuenciación Masiva al ámbito clínico, se ha comprobado la eficacia de distintos métodos de preparación de librerías para secuenciar el locus IGH de pacientes con LLC. Para simplificar y hacer automático el análisis de los mismos, se ha desarrollado una pipeline bioinformática específica que abarca desde el preprocesado de los datos hasta la simplificación e interpretación de los mismos. Una vez confirmado que la librería basada en fragmentos en multiplex era la técnica con mejores resultados, se secuenciaron un total de 377 pa-

cientes para validar nuestro método con respecto al estándar.

Resultados: Se obtuvieron 28033 reordenamientos diferentes en un total de 377 muestras: considerando aquellos por debajo de 1000 lecturas como señal basal policlonal, 2177 reordenamientos se seleccionaron. De estos, 1447 (66.45%) fueron potencialmente productivos, detectando codones de stop y/o indels causando disrupción de la pauta de lectura en los 730 restantes (33.55%). La media de reordenamientos detectados por muestra fue 5.77. Fueron determinadas 62 muestras con un único reordenamiento, y 315 con múltiples; siendo 39 el máximo número de reordenamientos encontrados en una muestra, y 351665 el número máximo de lecturas/reordenamiento. La longitud media de CDR3 (Region Determinante de Complementariedad 3), en los reordenamientos potencialmente productivos fue de 17.69aa. Se ha desarrollado un protocolo completo para secuenciación de BcRs en pacientes con LLC, y validado con la técnica Gold Standard hasta el momento. 312 han sido las muestras que han pasado con éxito los filtros de calidad, obteniendo así un 88% de consenso en los dos métodos para todos los parámetros de interés pronóstico (IGHV, IGHJ, IGHD, homología y CDR3). Con todo ello, se pretende conocer las ventajas y limitaciones de la Secuenciación Masiva aplicada a LLC y por otro lado, estudiar la implicación de distintas clonas para entender la base molecular del tumor y el posible tratamiento en cada paciente.

Funding: ACIF/2018/303, GILEAD FELLOWSHIP 2017

PC-040

MEJORA EN LA CALIDAD INTERNA ¿HAY DIFERENCIAS DE RESULTADOS: ENTRE LOS AUTOANALIZADORES DE HEMATIMETRÍA Y COAGULACIÓN DE UN MISMO LABORATORIO?

Ruiz Mercado M¹, López Jiménez E², Moreno Beltrán ME¹, Mata Vázquez MI¹, Casanova Espinosa M¹, Medina Pérez A³

¹Hematología y Hemoterapia, Hospital Costa del Sol, Marbella Málaga; ²Coordinador Técnico de Laboratorio, Hospital Costa del Sol, Marbella Málaga; ³Coordinadora Hematología y Hemoterapia, Hospital Costa del Sol, Marbella Málaga

Introducción: La calidad interna del laboratorio de hematimetría y coagulación tiene como finalidad garantizar la exactitud y precisión diaria de los resultados de las determinaciones realizadas en un laboratorio. De igual forma, se desea que los resultados generados de una misma magnitud en los diferentes equipos del laboratorio sean intercambiables entre sí y por tanto, asegurar que los resultados emitidos sean fiables independientemente del autoanalizador o procedimiento empleado.

Material y Métodos: 1. Comprobación del cumplimiento del control de calidad interna (= 2DE) para cada uno de los equipos de hematimetría de Roche®: 2 autoanalizadores de urgencias (XN1000) y 5 autoanalizadores de rutina (XN9000) y para cada uno de los equipos de coagulación de Siemens® (2 CS-5100) y contrastación de los controles entre los equipos en los que esta opción está disponible (por un lado, 3 XN9000 y por otro, 2 XN9000). 2. Con periodicidad mensual, toma al azar de una muestra biológica conservada en EDTA y una citratada que se procesa en los 7 equipos de hematimetría y en los 2 de coagulación, respectivamente. 3. Los resultados obtenidos se comparan y se obtiene el coeficiente de variación (CV). 4. Se considera que las diferentes magnitudes cumplen las especificaciones analíticas cuando el indicador (CV%) es inferior al nivel de exigencia deseable. 5. Subsanación de errores si supera CV deseable.

Resultados: Durante el periodo de seguimiento marzo 2018 a marzo 2019, se procesa un total de 24 muestras al azar: 12 muestras conservadas en EDTA para la hematimetría y 12 muestras de plasma citratado para la coagulación. Los CV para cada uno de los parámetros analizados se recogen en la Tabla 1 y 2. En los hemogramas, se determina la mediana de los CV para cada uno de los parámetros: leucocitos absolutos (CV 2.08%), neutrófilos absolutos (CV 1.82%), linfocitos absolutos (CV 3.26%), monocitos absolutos (CV 5.69%), hemoglobina (CV 1.52%), plaquetas (CV 2.63%), cumpliendo el conjunto de datos los CV deseables. Las magnitudes que con más frecuencia varían de un autoanalizador a otro sin cumplir las especificaciones de calidad son la cifra de neutrófilos absolutos y la hemoglobina. En los casos que el CV no era deseable, se procede a reevaluación de los controles de calidad interno e identificación de errores: para la muestra 3, no agitación correcta del tubo previa a su procesamiento y para la muestra 8 nueva calibración y se contacta con el servicio técnico. Con los niveles de hemoglobina, se comprueba que las diferencias mínimas en los parámetros no tienen

transcendencia para la asistencia clínica. En la coagulación, el parámetro que más sufre cambios en sus valores es el fibrinógeno con traducción clínica significativa (muestra 3, 6, 7 y 8) por lo que se inhabilita el equipo defectuoso temporalmente hasta revisión por servicio técnico.

Conclusión: El procesamiento mensual de una misma muestra al azar en los diferentes equipos de hematimetría y coagulación de nuestro laboratorio ha permitido identificar errores que no pueden ser detectados en un primer momento por los controles internos habituales y adoptar medidas de subsanación en el mismo momento de su realización logrando así la intercambiabilidad entre autoanalizadores con fiabilidad.

Tabla 1. Coeficientes de variación para cada una de las muestras procesadas en los 7 equipos de hematimetría (5 XN-9000 y 2 XN-1000).

Muestra en EDTA CV%	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Leucocitos Absolutos (x10E9/L)	2.15	1.77	22.86	1.17	2.15	1.68	2.18	8.98	2.02	1.63	2.43	1.69
Neutrófilos absolutos(x10E9/L)	2.15	1.65	24.81	0.98	1.89	1.75	1.92	9.13	2.83	1.44	1.21	1.50
Linfocitos absolutos(x10E9/L)	2.15	3.17	20.33	3.37	3.36	1.82	3.35	20	2.82	3.87	2.58	2.50
Monocitos absolutos(x10E9/L)	6.81	4.81	26.76	5.56	3.60	6.25	11.94	20	3.45	5.56	5.81	5.56
Hemoglobina g/L	1.54	1.14	26.80	1.62	1.11	0.89	1.59	8.84	1.20	1.24	1.64	1.51
Plaquetas (x10E9/L)	2.68	2.89	20.93	2.81	1.99	2.24	1.94	6.78	1.92	1.10	3.81	2.58

Tabla 2. Coeficientes de variación para cada una de las muestras procesadas en los 2 equipos de coagulación (CS-5100).

Muestra de plasma citratado	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tiempo de protrombina (seg)	2.5	0.31	0.39	0.22	0.83	0.32	1.27	3.30	0.57	1.16	0.44	0.50
INR	2.97	3.59	0	2.89	0.97	0.39	1.17	6.25	0.35	0.95	0	0.32
Tiempo de trombolastina parcial activado (seg)	0.4	0.46	0.41	0.81	0	0.33	1.61	0.73	0.78	0.42	0	0.41
TPTA ratio	1.21	0.25	0	0.1	0	-	1.30	0.96	0.82	0	0	0.71
Fibrinógeno mg/dl	0.28	2.65	5.66	5.22	1.44	20.24	14.67	6.47	0.11	1.46	1.46	1.29

PC-041

ANÁLISIS DEL PERFIL MUTACIONAL DEL LINFOMA PRIMARIO DE MEDIASTINO (LPM) MEDIANTE DNA CIRCULANTE

Rivas Delgado AL¹, Nadeu F², Enjuanes A², Magnano L³, Dlouhy I¹, Mozas P¹, Rovira J¹, Osuna M³, Martín S³, Castrejón de Anta N³, Balague O³, Correa J¹, Baumann T¹, Delgado J¹, Villamor N³, Campo E³, Giné E¹, López-Guillermo A¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona; ²Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España; ³Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía patológica, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona

Introducción: El LPM es un subtipo poco frecuente de linfoma no Hodgkin que se presenta predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes. El DNA circulante (ctDNA) corresponde a fragmentos de DNA que se desprenden al torrente sanguíneo por las células tumorales tras la apoptosis, por lo que representan una fuente accesible y a tiempo real para la identificación de mutaciones, el análisis de la evolución clonal y de los mecanismos genéticos de resistencia. Ello sería especialmente útil en el LPM cuando la muestra de tejido tumoral no está

disponible para el análisis molecular. El objetivo de este estudio fue analizar el perfil mutacional a partir de ctDNA en pacientes con LPM, al diagnóstico y tras la recaída, así como compararlo con el obtenido en la biopsia tisular en aquellos casos disponibles.

Métodos: Se incluyeron 9 pacientes (H/M 4/5; edad mediana: 29 años) diagnosticados de LPM en un solo centro entre 2015 y 2018 según los criterios de la OMS. Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoterapia, tras el cual 4 alcanzaron RC y 2 RP, mientras que 3 fueron refractarios. La extracción de ctDNA se realizó a partir de 2 mL de plasma de sangre periférica. Se obtuvieron muestras tanto al diagnóstico como en la recaída o progresión tras inmunoterapia. Asimismo se realizó la extracción de DNA de las biopsias al diagnóstico (fijadas en formol e incluidas en parafina) en los casos disponibles. A partir de 10-20 ng de ctDNA y 150 ng de DNA de la biopsia se construyeron las librerías con la metodología ThruPLEX Tag-Seq + Captura SureSelectXT para la realización de estudios de secuenciación en la plataforma MiSeq (Illumina) mediante un panel diseñado de 115 genes.

Resultados: Se obtuvo ctDNA de todos los pacientes al diagnóstico y de 4 de los 5 casos refractarios o que recayeron tras el tratamiento, con una mediana de 46 ng (extremos: 10-74 ng). En todos los casos se pudo detectar al menos una mutación, con una mediana de 10 mutaciones por muestra (extremos: 1-22 mutaciones). En 4 de los 5 casos con muestra simultánea de tejido y sangre periférica se detectó un número similar de mutaciones, con los mismos genes implicados. Los genes más frecuentemente mutados fueron *B2M*, *GNA13*, *SOCS1*, *STAT6*, *HIST1H1C*, *HIST1H1E*, *MFHAS1* y *NFKBIE* (figura). En 3 de los 4 casos con una muestra de ctDNA en el momento del diagnóstico y en la progresión, se pudieron observar cambios en la frecuencia alélica de las mutaciones, mientras que en el caso restante no se pudo detectar ninguna mutación en la progresión. Es de destacar que ninguno de los 3 pacientes con mutación de *NFKBIE* logró una remisión completa después del tratamiento de primera línea.

Conclusiones: Los resultados del perfil mutacional en pacientes con LPM realizados a partir de ctDNA presentan una buena correlación con la información obtenida en el tejido, por lo que constituyen una fuente alternativa fiable para la realización de estudios genómicos.

PC-042

DIFERENCIAS ENTRE LINFOMA FOLICULAR Y LINFOMA B DE ALTO GRADO CD10-POSITIVO POR CITOMETRÍA DE FLUJO

Martina C¹, Santos M¹, Vergara S¹, Raya M¹, Tapia G², Orma E¹, Sancho J-M³, Morales-Indiano C⁴, Navarro J-T¹, Junca J¹, Sorrigue M¹

¹Laboratorio de Hematología. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la leucemia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona.; ²Departamento de patología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.; ³Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la leucemia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona.; ⁴Laboratorio Core, ICS-Metropolitana Nord, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Introducción: La expresión de CD10 por una población B monotípica en ganglio linfático es un dato sugestivo de síndrome linfoproliferativo (SLP) de origen en el centro germinal. Sin embargo, la diferenciación entre linfoma folicular (LF) y linfoma de alto grado CD10-positivo por citometría de flujo (CF) no está establecida. El presente estudio pretendió encontrar diferencias entre estos dos grupos.

Tabla 1.

Comparación de los marcadores analizados en pacientes con linfomas CD10-positivos de alto grado frente a LF (cohorte de derivación)

Immunoglobulina de IgM	Linfoma folicular (Grupo 1)	Linfoma de alto grado (Grupo 2)	P valor	Área bajo la curva (IC 95%)	Sensibilidad	Especificidad	Punto de corte
Negativa	14	0	0.56	NA	NA	NA	NA
Débil	27	7					
Moderada	55	18					
Intensa							
iFM CD38, mediana (RIQ)*	2400 (1300-3750)	3750 (1725-5225)	0.10				
%CD38, mediana (RIQ)	94 (66-100)	100 (50-100)	0.31				
iCD19, mediana (RIQ)	21.5 (11.30-39.2)	25.6 (8.14-42.76)	0.07				
%CD19, mediana (RIQ)	100 (100-100)	100 (100-100)	0.48				
iCD20, mediana (RIQ)	29.2 (15.4-43.0)	29.2 (13.8-43.5)	0.91				
CD20, mediana (RIQ)	37.3 (24.5-53.4)	47.1 (29.5-65.9)	0.28				
%CD20, mediana (RIQ)	100 (100-100)	100 (100-100)	0.02				
CD22, mediana (RIQ)	11.6 (6.1-19.9)	14.4 (8.4-21.9)	0.36				
%CD22, mediana (RIQ)	100 (85-100)	100 (84-100)	0.18				
CD24, mediana (RIQ)	5.92 (3.18-11.6)	11.2 (5.82-17.1)	0.07				
CD24, iFM, mediana (RIQ)	9.1 (5.1-15.8)	14.1 (5.1-23.2)	0.09				
CD27, mediana (RIQ)	109 (76-169)	109 (94-169)	0.05				
FMC7, iFM, mediana (RIQ)	14.7 (6.3-33.2)	18.7 (7.1-31.9)	0.38				
%FMC7, mediana (RIQ)	100 (47-100)	100 (83-100)	0.48				
%CD23, mediana (RIQ)	38 (0-75)	0 (0-21)	0.004	0.64 (0.55-0.73)	0.75(0.53)	0.25	NA
%CD23, mediana (RIQ)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.06	NA	NA	NA	NA
iDF, mediana (RIQ)	1.98 (1.82-2.16)	1.34 (1.14-1.56)	<0.01	0.8 (0.72-0.88)	0.73(0.67)	1.24	1.24
iDL, mediana (RIQ)	1.16 (0.71)	1.4 (0.71)	<0.01	0.8 (0.71-0.89)	0.76(0.67)	1.24	1.24
iDL, mediana (RIQ)	1.30 (1.15-1.56)	1.74 (1.47-2.04)	<0.01	0.74 (0.65-0.84)	0.83(0.8)	1.61	1.61
iDL, mediana (RIQ)	1.43 (0.34)	1.85 (0.34)	<0.01	0.76 (0.67-0.85)	0.56(0.61)	1.69	1.69

*iFM no tiene un control interno negativo fiable, mediana de la variabilidad de expresión de CD38 en células T. Por lo tanto, se ha empleado valores crudos de iFM.
 0.64 y una especificidad de 0.53.
 *La media de iDL fue mejor que la mediana.
 *Para una mejor sensibilidad generalizando falsos negativos 2 x 1) se seleccionó el punto de corte 1.2 (sensibilidad y especificidad 0.71).
 iFM: intensidad de fluorescencia; RIQ: rango intercuartilico; NA: no aplicable; iFM: ratio de iFM (entre la población B monotípica y la población T control); DF: dispersión frontal de la luz; DL: dispersión lateral de la luz; DE: Desviación estándar.

Tabla 2.

Modelos analizados para descartar linfomas CD10-positivos de alto grado

Modelo A	Modelo B	Modelo C	Modelo D	Modelo E	Modelo F	Cohorte de validación 1	Cohorte de validación 2
Media iDF > 1.2	1 punto	Modelo A	< 1 punto → LF	SE: 0.75 / 0.75	VPP/VPN: 0.51 / 0.89	NA	NA
Media iDF > 1.2	1 punto	Modelo B	< 1 punto → LF	SE: 0.92 / 0.45	VPP/VPN: 0.38 / 0.94	SE: 10.25	VPP/VPN: 0.21 / 1
%CD23 > 25%	1 punto	Modelo B1	< 2 puntos → LF	SE: 0.62 / 0.83	VPP/VPN: 0.56 / 0.86	NA	NA
Media iDF > 1.24	1 punto	Modelo C	< 1 punto → LF	SE: 0.76 / 0.7	VPP/VPN: 0.67 / 0.89	NA	NA
Media iDF > 1.24	1 punto	Modelo D	< 1 punto → LF	SE: 0.9 / 0.44	VPP/VPN: 0.38 / 0.93	NA	NA
%CD23 > 25%	1 punto	Modelo D1	< 2 puntos → LF	SE: 0.67 / 0.92	VPP/VPN: 0.74 / 0.87	NA	NA
Media iDF < 1.06	0 puntos	Modelo E	0-1 puntos → LF	SE: 0.92 / 0.57	VPP/VPN: 0.43 / 0.96	SE: 10.45	VPP/VPN: 0.28 / 1
Media iDF < 1.20	1 punto	Modelo E	2-3 puntos → linfoma de alto grado	SE: 0.76 / 0.76	VPP/VPN: 0.67 / 0.89	NA	NA
%CD23 > 25%	1 punto	Modelo F	0-1 puntos → LF	SE: 0.87 / 0.66	VPP/VPN: 0.47 / 0.93	NA	NA
Media iDF < 1.05	0 puntos	Modelo F	2-3 puntos → linfoma de alto grado	SE: 0.76 / 0.76	VPP/VPN: 0.67 / 0.89	NA	NA

NA: no aplicable; DF: dispersión frontal de la luz; SE: sensibilidad/especificidad; VPP/VPN: valor predictivo positivo/valor predictivo negativo.

Tabla 3.

Nuevos anticuerpos con un papel potencial para en el diagnóstico diferencial entre LF y linfoma de alto grado CD10-positivo

%CD71, mediana (RIQ)	N (LF / alto grado)	LF	Alto grado	P valor	Área bajo la curva	SE	Punto de corte
CD71 (iFM), mediana (RIQ)	14 / 2	31 (0-50)	95 (0-97)	0.04	0.96 (0.87-1)	1 / 0.94	90%
CD81 (iFM), mediana (RIQ)	24 / 4	2.12 (1.4-2.8)	5.5 (5.4-5.7)	0.15	0.85 (0.67-1)	1 / 0.65	5.3
Beta2-microglobulina, negativo (n)	15 / 2	3 (1)	2 (2)	0.07	NA	NA	1 / 0.8

RIQ: rango intercuartilico; iFM: ratio de iFM (entre la población B monotípica y la población T control); NA: no aplicable.

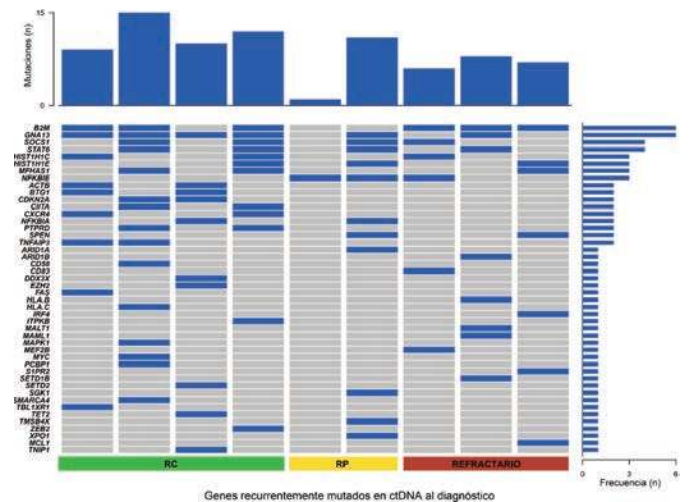


Figura 1.

lidarlo. 29 ganglios adicionales con diagnóstico de linfoma CD10+ analizados fuera del periodo de estudio se emplearon para una validación adicional del modelo. Finalmente, en un subgrupo pequeño de estudios actuales, se ensayaron CD71, CD81 y beta2-microglobulina para distinguir entre los grupos.

Resultados: Se incluyeron 152 pacientes (112 LF) en la cohorte de derivación. Se vieron diferencias entre grupos en el %CD23 y en DF y DL (Tabla 1). Un subanálisis mostró que la DL y DF no discriminaban entre el grupo 2 y el subgrupo de FL de grado histológico 3. Por ello se trató de derivar un modelo que priorizara la exclusión (alta sensibilidad) de los linfomas de alto grado, aunque fuera a expensas de menor especificidad. La DF mostró mejor poder discriminatorio que la DL. Ninguna combinación entre DF y DL mostró mejor discriminación que la DF sola. Se determinó una ratio óptima de DF en células B clonales sobre células T de 1.20 (sensibilidad y especificidad 0.75). La Tabla 2 muestra distintos modelos con DF y %CD23. En base a su sensibilidad, se seleccionaron los modelos B0 y E para su validación. Las dos cohortes de validación mostraron una menor especificidad sin pérdida de sensibilidad (Tabla 2). Finalmente, se estudiaron CD71, CD81 y beta2microglobulina en una pequeña cohorte (Tabla 3). Con la limitación del número de pacientes, los tres marcadores se presentan como candidatos para aumentar la especificidad del modelo. En el congreso se presentarán datos con mayor número de pacientes estudiados.

Conclusión: En este estudio no se encontraron marcadores que permitieran diferenciar entre LF y linfoma de alto grado CD10-positivo de forma fiable. Se proponen dos modelos que permiten descartar con alta sensibilidad el diagnóstico de linfoma de alto grado. Serán necesarios nuevos marcadores para optimizarlo. La expresión de CD71, CD81 y beta2-microglobulina ofrecen resultados prometedores para ello.

ERITROPATOLOGÍA

PC-043

ALFA TALASEMIA NO DELECCIÓN. DOS NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN ALFA2

Ropero P¹, Arbeteta J², Ibarra Morales MM¹, M. Nieto J¹, González FA¹, Villegas A¹, Martínez RB¹, Moreno Paredes Nahir D¹, Daorta Melisa A¹, González B³

¹Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital de Guadalajara. Servicio de Hematología; ³Hospital Clínico San Carlos. Hematología

Antecedentes: Entre un 5 y un 10% de las a talasemias son debidas a mutaciones puntuales, pequeñas deleciones o inserciones de una o más bases en los genes a que pueden alterar el procesamiento del ARNm bien porque se vea afectada la transcripción, la traducción o el procesamiento postraducional, en estos casos se denominan a talasemias no deleción. La mayoría ocurren dentro del dominio del gen a2 (HBA2) sin que existan cambios en la expresión del gen a1 (HBA1) de modo que, en general, ocasionan una reducción de la síntesis de cadena a de globina superior a la causada por la a-talasemia deleción. Según la base de datos HbVar de las 810 mutaciones descritas en los genes HBA1 y HBA2 sólo 60 (7.5%) corresponden a inserciones o pequeñas deleciones (frameshift mutations), interfiriendo en la traducción normal de ARNm y originando una a talasemia no deleción. **Objetivos:** Presentamos dos nuevas mutaciones (frameshift) en el gen HBA2 asociadas con este fenotipo de a-tal no-deleción.

Métodos: Los propositus nos fueron remitidos por presentar microcitos e hipocromía persistentes. Los niveles de Hb A2 y Hb F se midieron mediante HPLC de intercambio iónico (VARIANT II). La hemoglobina se estudió mediante electroforesis de zona capilar y HPLC de intercambio iónico (programa corto de β-talasemia). Las mutaciones más frecuentes de a-talasemia se descartaron por PCR multiplex (Alpha-Globin StripAssay kit) y la caracterización molecular se realizó mediante secuenciación automática de los genes a globina.

Resultados: Tabla 1

Conclusión: Se detectaron dos nuevas mutaciones en el gen HBA2; HBA2: c.85delG y HBA2: c.268_280delCACAAAGCTTCGGG, estas mutaciones causan un cambio del marco de lectura, el primero en el CD28 y el segundo del CD89 a CD93. En la primera mutación, el resultado es una secuencia de aminoácidos alterada y un codón de terminación prematura en la posición 87. Mientras que la eliminación de 13 pb genera una proteína de 95 residuos y en este caso el codón de terminación prematura está en la posición 96. Estos tipos de mutaciones se encuentran entre los cambios más perjudiciales para la codificación de una proteína. No solo conducen a cambios en la longitud del polipéptido, sino que también hacen variar la composición química, lo que daría lugar a una proteína no funcional. Estas proteínas o péptidos sin sentido son codificados por ARNm aberrantes, en estos casos las células eucariotas poseen una vía de vigilancia que reduce los errores en la expresión de los genes [desintegración mediada sin sentido [Nonsense-Mediated mRNA Decay (NMD)]. Este proceso de detección de transcripciones aberrantes ocurre durante la traducción del ARNm y cuando aparecen mutaciones que desplazan el marco de lectura del ribosoma pueden originar el final prematuro de la traducción del ARNm, viéndose comprometida la síntesis, en este caso, de la cadena a de globina. La importancia de identificar estas nuevas mutaciones radica en que su posible asociación con una a0-talasemia, que podría dar lugar a una talasemia severa.

Tabla 1.

	Sexo/Edad	RBC	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	HbA2 (%)	Hb F (%)	Genotipo	Origen
I	M/39	5.3	13.2	77.5	25.0	2.6	0.2	CD28 (-G); HBA2:c.85delG	Marruecos
II	F/23	5.0	12.2	74.3	24.2	2.8	0.7	CD89-CD93 (-13bp); HBA2:c.268_280delCACAAAGCTTCGGG	Marruecos

PC-044

¿ES LA CITOMETRÍA DE FLUJO ÚTIL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ESFEROCITOSIS HEREDITARIA?

Céspedes López R¹, Del Orbe Barreto RA¹, Arrizabalaga Amuchastegi B¹, Arana Berganza P¹, Maruri Machado N¹, Insunza Oleaga L¹, Moereno Gámiz M¹, Arzuaga Méndez J¹, García Ruiz Juan C¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: Las pruebas clásicas para el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria (EH) consisten en la revisión de la morfología eritrocitaria para detectar la presencia de microsferocitos, y la realización de pruebas de laboratorio para valorar: a) fragilidad osmótica (hemólisis en cloruro sódico, test del glicerol acidificado, pink-test, autohemólisis), b) estabilidad térmica eritrocitaria o criohemólisis y c) test de EMA (eosin-5'-maleimida). Actualmente las pruebas de fragilidad osmótica están perdiendo disponibilidad en los laboratorios de nuestros Servicios de Hematología. En 2009 se publica un método para la medición de la fragilidad osmótica por citometría de flujo. El principio de la técnica se basa en la menor fragilidad osmótica que presenta los hematíes normales frente a los esferocitos, que en presencia de una solución hipoosmolar se hemolizan con mayor facilidad.

Material y métodos: Se recogieron muestras de sangre en EDTA de 56 personas sanas y de 8 pacientes con el diagnóstico de EH. Los datos de los pacientes con EH están recogidos en la Tabla 1. Técnica de medición de la fragilidad osmótica por citometría de flujo (FO-CFM): se realiza una suspensión de sangre total en 1ml de suero isotónico, del cual se extraen 10 microlitros que se mezclan en 1,1ml de suero isotónico. Posteriormente se efectúa una adquisición (P1) en el citómetro de flujo en la que se mide el recuento de hematíes. A continuación se añaden 900 microlitros de agua destilada y se incuba durante 2 minutos obteniendo el número de hematíes restantes (P6 y P7). Se calculó el porcentaje de hematíes residuales con la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de hematíes residuales} = \frac{\frac{(P6 + P7)}{2}}{P1} \times 100$$

El principio de la técnica se basa en la menor fragilidad osmótica que presenta los hematíes normales frente a los esferocitos, que en presencia de una solución hipoosmolar se hemolizan con mayor facilidad.

Resultados: - Los controles sanos presentan un porcentaje de hematíes residuales entre el 44,9-75,6%. - Los pacientes con EH, presentan todos ellos unos resultados inferiores al rango normal para nuestra prueba con valores comprendidos entre 19-39,8%. Tabla 1.

Conclusiones: El cálculo de la fragilidad osmótica eritrocitaria por citometría de flujo supone una prueba más para el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria dada su facilidad, rapidez, reproducibilidad y fácil estandarización. - Esta técnica puede emplearse en el estudio de las distintas membranopatías eritrocitarias como prueba complementaria en su diagnóstico diferencial.

Tabla 1. Diagnóstico y pruebas de laboratorio en pacientes con esferocitosis hereditaria.

Caso #	Diagnóstico	Herencia	Morfología eritrocitaria	Test EMA	Proteína afectada (Estudio molecular)	FO-CFM
1	EH	AR	Esferocitos 1%	Negativo	α-espectrina	32,8%
2	EH	AD	Esferocitos 3-5%	Positivo	Ankirina	34,8%
3	EH	AD	Esferocitos 3-5%	Negativo	Ankirina	17,8%
4	EH	AD	Esferocitos 9-10%	Positivo	-	32,6%
5	EH	AD	Esferocitos 1-2%	Positivo	-	32,2%
6	EH	AD	Esferocitos 5-7%	Positivo	-	22,3%
7	EH	AD	Esferocitos 3-4%	Positivo	Banda 3	19%
8	EH	AD	Esferocitos 6-8%	Positivo	-	39,6%

EH: Esferocitosis hereditaria, AR: autosómica recesiva, AD: autosómica dominante, EMA: eosin-5'-maleimida. FO-CFM: Fragilidad osmótica por citometría de flujo multiparamétrica.

Referencia

1. Won DI, Suh JS. Flow cytometric detection of erythrocyte osmotic fragility. Cytometry Part B. 2009

PC-045

CINÉTICA DE LA DEPLECIÓN DE HIERRO EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA TRATADOS MEDIANTE SANGRÍAS O ERITROAFÉRESIS TERAPÉUTICAS

Sanz C¹, García Carulla A¹, Periañez M¹, Prat S¹, Bejarano N¹, Perea D¹, Pereira A¹

¹Hospital Clínic

Introducción y Objetivo: La hemocromatosis hereditaria (HH) es una entidad frecuente cuyo único tratamiento es la depleción de hierro mediante sangrías (ST) o eritroaféresis (EAT) terapéuticas. La cinética de la depleción de hierro ha sido poco estudiada en la HH, por lo que se desconoce su perfil y los factores del paciente que puedan influir en ella. El objetivo del estudio fue evaluar la cinética de la depleción de hierro en pacientes con HH tratados con ST o EAT.

Material y métodos: Se seleccionaron pacientes con HH en tratamiento depletivo con ST (una por semana) o EAT (una cada dos semanas), libres de enfermedad inflamatoria asociada, que tuvieran tres o más determinaciones de ferritina durante el tratamiento y cumplieran con más del 70% del calendario terapéutico establecido. La tasa media de reducción de la ferritina sérica se midió en ng/ml por cada ml de concentrado de hematíes (CH) extraído y se expresó como logaritmo natural (Ln) en las comparaciones estadísticas. Las variables categóricas se expresaron como proporciones y las continuas, como mediana y rango intercuartil (RIC).

Resultados: 34 pacientes cumplieron los criterios de admisión. La edad mediana (RIC) fue de 51 (44-58) años y 32 (94%) eran varones. La ferritina inicial fue de 1035 (RIC: 777-1564) ng/ml y la final, de 83 (RIC: 50-123) ng/ml. Nueve pacientes presentaban hipertransaminemia (ALT > 50 U/l) y dos de ellos, cirrosis hepática secundaria a la HH. En el análisis genético, 27 pacientes eran homocigotos para la mutación C282Y, cuatro eran dobles heterocigotos C282Y/H63D, uno tenía mutado el gen del receptor de la transferrina y en dos no se detectó ninguna mutación. La tasa media de reducción de la ferritina sérica fue de 1,04 (RIC: 1,03-1,05) ng/ml por ml de CH extraído. La fórmula que mejor se ajustó a la cinética del descenso de la ferritina sérica fue: Ln(ferritina inicial - ferritina final) = [0.036 x volumen acumulado de CH extraído]/peso del paciente en Kg. La tasa media de descenso de la ferritina sérica fue independiente de la cifra de ferritina inicial, de la reducción absoluta de ferritina alcanzada, de la presencia de hipertransaminemia o cirrosis, así como de la edad y el índice de masa corporal del paciente. En cambio, la tasa de descenso resultó significativamente más baja en los pacientes con genotipo C282Y/C282Y que en el resto (mediana: 0.03, RIC: 0.02-0.04 vs. 0.07, RIC: 0.06-0.10 ng/ml por ml de CH extraído; p<0.001).

Conclusiones: En el paciente con HH y buen cumplimiento del programa terapéutico, la reducción de la ferritina sérica es predecible en función del volumen de CH extraído y el peso del paciente. La depleción de hierro es menos eficaz en los pacientes homocigotos para la mutación C282Y que en los afectados de otras mutaciones. Estos resultados permitirán mejorar la planificación del tratamiento de los pacientes con HH.

PC-046

FALSA ALARMA!

Caballero Álvarez D¹, Arrizabalaga Amuchastegui B², Urquia Plazaola A³, Pérez de Nanclares G⁴, Otero Longo I³, Moreno Gámiz M, Alonso Caballero C, Vidal Lartitegui L, Del Orbe Barreto RA²

¹Hospital Universitario de Basurto; ²Hospital Universitario de Cruces; ³Hospital Universitario de Donostia; ⁴Instituto de Investigación de Biocruces

Introducción: En caso de baja saturación de oxígeno (SatO₂) no explicable por patología cardíaca o respiratoria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una hemoglobinopatía estructural con baja afinidad por el O₂. Estas variantes de la hemoglobina (Hb) normal permiten una adecuada oxigenación tisular con niveles de Hb más bajos. Aunque se trata de una patología muy rara, su sospecha precoz evita que los pacientes sean sometidos a extensos e innecesarios estudios.

Caso clínico: Varón de 20 meses de edad que ingresa en Pediatría por detección a raíz de un cuadro catarral de una SatO₂ de 88%. Se realizan ecocardiograma y angio-TC pulmonar de cara a descartar patologías como shunt intracardiaco derecha-izquierda, malformaciones arterio-venosas o embolismo pulmonar. Ante la normalidad de los estudios realizados, se contacta con el servicio de Hematología para estudio de hemoglobinopatías. Analítica: Hb: 11 mg/dL, VCM: 80 fL, HCM: 25 pg, reticulocitos: 136.000/microL, Epo: 17,9 mU/mL, LDH 243 U/L, bilirrubina 0,3 mg/dL, haptoglobina 109 mg/dL, Hb glicosilada 4,4 %, perfil férrico normal, gasometría venosa: paO₂ 43 mm Hg; pCO₂ 42 mm Hg, pH 7,36, bicarbonato 24 mmol/L, SatO₂ de 88%. Los padres del paciente mostraron hematimetrías y gasometrías normales. Se procedió a realizar una electroforesis de Hb (miniCap Sebia, Figura 1): banda migración rápida (21,9%), Hb A (71 1%), Hb A2 ((3 5%), Hb F (3 5%). Este hallazgo no se observó en ninguno de los progenitores. Ante la sospecha de que dicha banda representara una variante de la Hb con afinidad alterada por el O₂, procedimos a realizar una cooximetría y determinación calculada de P50 (gasómetro: GEM 4.000 premier): carboxiHb: 1%, metaHb 0,9%, oxiHb 63%, p50 35 (valores normales: 26 +/- 2 mmHg). Realizamos además test inestabilidad con calor, positivo a partir de 24 horas, y cuerpos de inclusión, positivos a partir de 3 horas (Figura 2). Para identificar el defecto genético causante de esta hemoglobinopatía se realizó PCR y secuenciación de los genes que codifican las cadenas alfa y beta de globina (HBA1, HBA2, HBB). Se detectó la presencia en heterocigosis de la variante *HBB*: c. c.212C>A (p.Ala71Asp).

Se constató que se trata de una "mutación de novo" (no presente en los progenitores, confirmada su paternidad mediante estudio HLA de alta resolución).

Conclusiones:

- Se han descrito más de 1.000 hemoglobinopatías, la mayoría sin repercusión clínica relevante. No obstante algunas producen alteraciones funcionales; las más relevantes: afinidad por el O₂, estabilidad, solubilidad.
- En el caso de la Hb Seattle coexisten inestabilidad y afinidad por el O₂ disminuida.
- La traducción clínica de esto es una disminución en la saturación de oxígeno que puede acompañarse de hemólisis leve, bien tolerada debido a la baja afinidad por el O₂ de la Hb (mayor disponibilidad de oxígeno por los tejidos).
- El caso expuesto es un ejemplo del enorme valor de incluir las hemoglobinopatías en el diagnóstico diferencial ante un paciente asintomático con baja SatO₂.

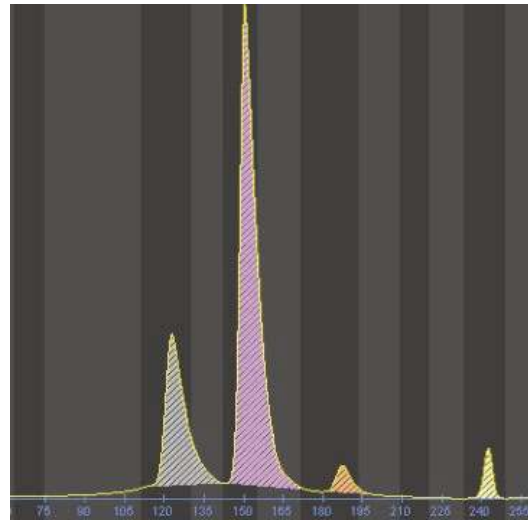


Figura 1.

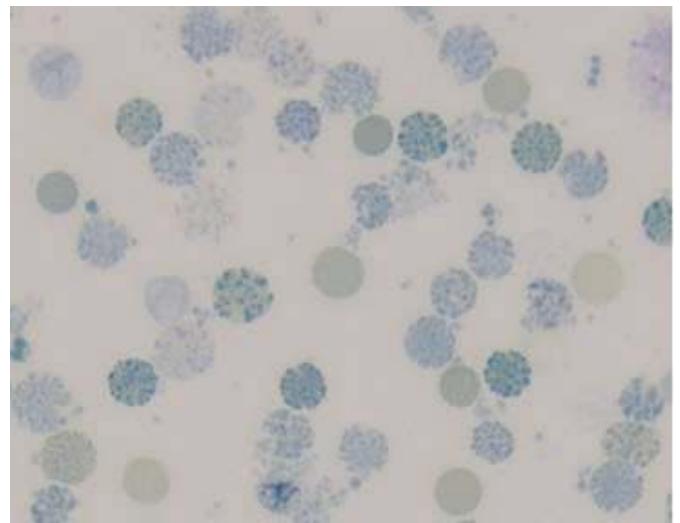


Figura 2.

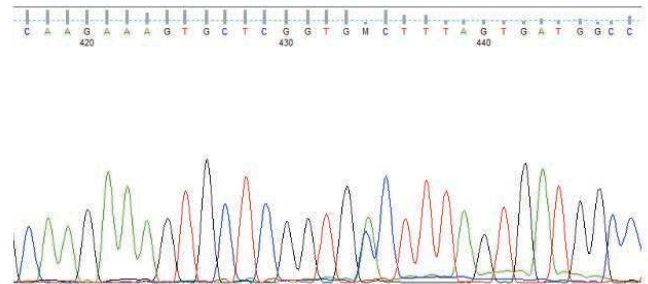


Figura 3.

PC-047

UNA NUEVA MUTACIÓN SIN SENTIDO EN EL GEN 1 DE GLOBINA [HBA1: C.49A>T] ORIGINA UNA LFA-TALASEMIA NO DELECCIÓN

Ropero P¹, Villegas A, M. Nieto J¹, Martínez RB¹, González FA¹, Ibarra Morales Mariana M¹, Daorta Melisa A¹, Moreno Paredes Nahir D¹, González B²

¹Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital Clínico San Carlos. Hematología

Antecedentes: La α -talasemia es una enfermedad común caracterizada por deleciones de uno o varios genes α conociéndose como α -talasemia deleción. Por otro lado, mutaciones puntuales se observan en regiones críticas tales como las zonas de consenso de los intrones o en las secuencias de poliadenilación, que pueden alterar los procesos de transcripción, traducción o en el procesamiento post-traducional del ARNm, originando la llamada α -talasemia no deleción. Hasta ahora, se han descrito más de 100 mutaciones. Uno de los mecanismos menos frecuentes son las mutaciones sin sentido, las que generan la sustitución de un triplete que codifica un aminoácido por un codón de parada y, por lo tanto, la síntesis de proteína se detiene prematuramente. En la actualidad se han documentado 9 mutaciones de este tipo, 6 que afectan al gen HBA2 y 3 que afectan al gen HBA1.

Objetivos: Presentamos una nueva mutación en CD16 del gen HBA1, donde el cambio AAG> TAG genera un codón de parada.

Métodos: La propositus una mujer de 48 años de edad y natural de Madrid, fue estudiada porque presentaba microcitosis mantenida y sin ferropenia. Los niveles de Hb A2 y Hb F se midieron mediante HPLC de intercambio iónico (VARIANT II). La hemoglobina se estudió mediante electroforesis de zona capilar y HPLC de intercambio iónico (programa corto de β -talasemia). Las mutaciones más frecuentes de α -talasemia se descartaron por PCR multiplex (Alpha-Globin StripAssay kit) y la caracterización molecular se realizó mediante secuenciación automática de los genes α globina.

Resultados: La propositus presentó microcitosis con hipocromía y con reticulocitos normales. No se detectaron hemoglobinas anormales y los niveles de Hb A2 y Hb F estuvieron dentro de la normalidad. La caracterización molecular del gen $\alpha 1$ de globina, por secuenciación automática, identificó una nueva mutación de transversión HBA1:c.49A>T, que dio como resultado un cambio de aminoácido de Lys>Stop en el codón 16 del exón 1 en el estado heterocigótico [$\alpha 116(A14)Lys>Stop$; HBA1:c.49A> T].

Resumen/Conclusión: La α -talasemia no deleción presenta una elevada heterogeneidad molecular, más de 100 mutaciones diferentes han sido descritas. Este tipo de mecanismo es muy poco común entre los genes de globina, de hecho, entre los genes γ (A γ G) no ha sido detectado, en el gen β globina (HBB) ha sido identificado en 18 ocasiones (18/913), en el gen δ sólo en tres (3/126) y en los genes α globina 9 veces (9/79). Esta nueva mutación es la cuarta que se describe en el gen HBA1 y la décima nonsense entre los genes alfa globina. La primera mutación nonsense descrita en los genes alfa globina fue en el año 1987 en una familia negra en USA, desde entonces y hasta el actual siglo XXI no habían sido descritas ninguna otra, probablemente como consecuencia de los avances y perfeccionamiento de las técnicas de biología molecular como la automatización de la secuenciación genética, que ha permitido un aumento en la capacidad de análisis. Los productos genéticos cortos pueden sufrir desintegración mediada sin sentido [Nonsense-Mediated mRNA Decay (NMD)], mientras que cualquier proteína corta anómala se eliminará a través de la ruta proteolítica mediada por ubiquitina dando como resultado el fenotipo leve de un genotipo α -tal ($\alpha T\alpha/\alpha\alpha$). Probablemente el extremo severo del espectro clínico se observará cuando se hereda con una mutación por supresión de dos genes ($--/\alpha\alpha^T$ o $-\alpha/-\alpha^T$).

PC-048

LA SUSTITUCIÓN C>A EN EL NT 46 EN LA REGIÓN 3' UTR (ALFA COMPLEX PROTECTED REGION) DEL GEN ALFA 1 DE GLOBINA ¿MUTACIÓN O POLIMORFISMO?

Ropero P¹, González Fernando A, M. Nieto J¹, Sevilla J², Pérez G³, Alonso JM⁴, Vanegas R⁵, Recasens V⁶, Abío M⁷, Vagace JM⁸, Villegas A⁹, Martínez RB⁹, González Salina AM⁹, Trelles Martínez R⁹, López García A⁹, González B⁹

¹Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Hospital Niño Jesús. Servicio de Oncohematología; ³Hospital Sierrallana y Tres Mares (Torrelavega, Cantabria). Servicio de Hematología; ⁴Hospital Río Carrión (Palencia). Servicio de Hematología; ⁵Hospital Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real). Servicio de Hematología; ⁶Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza). Servicio de Hematología; ⁷Hospital Virgen de la Salud (Toledo). Servicio de Hematología; ⁸Hospital Materno Infantil de Badajoz (Badajoz). Servicio de Hematología; ⁹Hospital Clínico San Carlos. Hematología

Antecedentes: Las regiones no traducidas [UnTranslated Region (UTR)] desempeñan un papel crucial en la regulación postranscripcional de la expresión génica, incluida la modulación del transporte de ARNm fuera del núcleo, la eficacia de la traducción, la localización subcelular y la estabilidad. La estabilidad del ARNm es un factor decisivo para el desarrollo y funcionamiento normal de los glóbulos rojos. En el caso del ARNm de a-globina, los principales determinantes de la estabilidad se localizan en el extremo 3' UTR; en concreto, se han identificado 3 áreas discontinuas ricas en citosina (C) ubicadas entre los nucleótidos (nt) 25 y 70 corriente abajo del codon de parada. Estas áreas ricas en C son responsables de atraer a una ribonucleoproteína (RNP) llamada a-globina poli (C) de unión o a-complejo proteína (aCP) para estabilizar la molécula de ARNm. Wagoner et al. demostraron a través del análisis *in vitro* que cualquier mutación en estos elementos ricos en C dificulta la unión del ARNm de a-globina con el aCP y desestabiliza al ARNm.

Objetivos: Presentamos 15 pacientes con la sustitución C>A en el extremo 3'UTR del gen $\alpha 1$ de globina, localizada en la región del complejo α (α CP), la cual podría causar α -talasemia no deleción al afectar a la estabilidad postranscripcional (estabilidad del ARNm) o tratarse de un polimorfismo.

Métodos: Se han estudiado 15 pacientes pertenecientes a 12 familias, todas de origen español excepto dos, una procedente de Rumanía y otra de Marruecos. Las edades estuvieron comprendidas entre 2 y 67 años. Todos fueron estudiados por presentar microcitosis e hipocromía sin ferropenia ni anemia. Los niveles de Hb A2 y Hb F se midieron mediante HPLC de intercambio iónico (VARIANT II). La hemoglobina se estudió mediante electroforesis de zona capilar y HPLC de intercambio iónico (programa corto de β -talasemia). Las mutaciones de globina α más frecuentes se descartaron por PCR multiplex (Alpha-Globin StripAssay ki) y la caracterización molecular se realizó mediante secuenciación automática de los genes alfa globina.

Resultados: Los datos hematológicos están recogidos en la **Tabla 1**. La caracterización molecular del gen HBA1 mediante secuenciación automática identificó una mutación en el nt 778 (C>A), en el extremo 3' UTR, en la región protegida del complejo a (aCP) [HBA1: c.*+46C>A].

Resumen/Conclusión: Esta mutación se encuentra en el sitio de unión de α RNAmin, por lo que podría disminuir la estabilidad del mRNA al comprometer, potencialmente, la unión de α CP a α RNAmin, favoreciendo la desintegración del mRNA a través de la escisión de ErEN. En este caso, se trataría de una α -talasemia no deleción. Sin embargo, estudios *in silico* y empíricos predicen que podría tratarse de un polimorfismo. Para confirmar si se trata de una mutación patológica o polimorfismo se deberían realizar estudios funcionales.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

PC-049

DIAGNÓSTICO DE LA LMA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA: ¿TIENEN LA CITOMORFOLOGÍA Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA BASADA EN IHQ CD34+ LA MISMA VALIDEZ?

Argüello de Tomás M¹, Ballesteros Andrés M¹, Silva de Tena P¹, Alba Urdiales N¹, Regalado Artamendi I¹, Oarbeascoa Royuela G¹, Chicano M¹, Díaz Crespo Fco J¹, Menárguez Palanca Fco J¹, Pérez Sánchez I¹, Díez Martín JL¹

¹H.G.U. Gregorio Marañón

Objetivo: La citomorfología es el método estándar de diagnóstico de la leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA CRMD), tanto en la cuantificación de los blastos como en la valoración de la mielodisplasia. La principal utilidad del estudio anatómopatológico (AP) de médula ósea (MO) está en casos con mielofibrosis asociada, cuando la citomorfología no es valorable. En AP se incluye la inmunohistoquímica (IHQ) con el marcador CD34 como marcador blástico, cuyo valor no está bien definido. El objetivo de nuestro estudio fue valorar la capacidad de la tinción IHQ CD34 para la cuantificación estimada de blastos y el diagnóstico de LMA CRMD.

Material y métodos: Se han revisado retrospectivamente 58 estudios de MO consecutivos realizados en nuestro centro entre 2015 y 2018 en pacientes con diagnóstico de LMA CRMD bajo criterios OMS-2017. Se recogieron las características demográficas, de síndrome mielodisplásico (SMD) previo y del estudio con hemograma y MO (citomorfología, citogenética y AP). Se utilizaron medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes para el análisis descriptivo, y el test de X² y el test U de Mann-Whitney para la comparación de variables.

Tabla 1. Características de los pacientes al momento de la Biopsia de Médula Ósea. Los datos se expresan en medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes.

Edad	58 años (55.25-76.84)
Sexo	Varón 44.8%, Mujer 55.2%
SMD previo	No 74.1%, Sí 25.9%
Tipo SMD previo	SMD sin EB 20%, SMC con EB1 26.7%, SMD/SMPC 53.3%
Motivo MO	Diagnóstica 77.6%, Reevaluación 22.4%
Hemoglobina	9.8 g/dL (8,7-11)
Plaquetas	62 x10 ⁹ /µL (29,75-146)
Leucocitos	3.45 x10 ⁹ /µL (1,7-14,03)

SMD = Síndrome mielodisplásico, EB = Exceso de blastos, SMPC = Síndrome mieloproliferativo

Tabla 2. Características comparadas según capacidad diagnóstica de Anatomía Patológica con IHQ CD34 en aquellos pacientes con AMO diagnóstica para LMA CRMD. Los datos se expresan en medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes.

	AP no diagnóstica LMA	AP diagnóstica LMA	Sig.
Edad a la BMO	69.6 años (56.14-79.25)	68.2 años (54.25-76.67)	0.77
Sexo mujer	46.4%	60%	0.35
SMD previo	32.1%	10%	0.071
Celularidad MO	4/5 (3.5/5-4.5/5)	3.5/5 (2.62/5-4.5)	0.83
MPO	37% (11-58.75)	39% (9.25-70)	0.77
Sideroblastos en anillo	0% (0-6)	2.5 % (0-5.5)	0.87
Cariotipo normal	35%	50%	0.3
Hemoglobina	9.4 g/dL (8.35-11.05)	9.95 g/dL (8.7-10.85)	0.261
Plaquetas	46.5 x10 ⁹ /µL (23.25-129.75)	68.5 x10 ⁹ /µL (47-135.5)	0.04
Leucocitos	3.65 x10 ⁹ /µL (1.95-34.35)	3.45 x10 ⁹ /µL (1.47-10.87)	0.77

IHQ = Inmunohistoquímica, AMO = Aspirado médula ósea, LMA CRMD = Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia, AP = anatomía patológica, BMO = Biopsia de médula ósea, sp= sangre periférica, SMD = Síndrome mielodisplásico, MPO = mieloperoxidasa.

Resultados: Las características de los pacientes se exponen en la Tabla 1. Los pacientes presentaron en sangre periférica una mediana de 7.5% de blastos (0-24.75). La mediana de la celularidad de MO fue 3.5/5 (2.37/5-4.13/5). En citomorfología se objetivó un 31,5% (22-52) de blas-

tos de mediana. En AP los blastos CD34+ fueron el 2.5% (0-31.25). Un caso con aspirado seco fue el único cuyo diagnóstico se realizó con AP IHQ CD34. Entre los pacientes que cumplían el criterio de LMA CRMD (> 20% de blastos en MO) por citomorfología, la AP IHQ CD34 no diagnóstico el 58.4% de los casos. La sensibilidad de la AP IHQ CD34 para el diagnóstico de LMA CRMD fue del 42.6%; en todos estos casos, la AP IHQ CD34 infraestimó el número de células CD34+ (p<0.001). En pacientes con LMA CRMD con diferenciación monocítica la capacidad diagnóstica de la AP mediante IHQ CD34 fue menor (p 0,048). Otras variables estudiadas se incluyen en la Tabla 2.

Conclusión: La AP IHQ CD34 es inferior a la citomorfología en la capacidad diagnóstica de LMA CRMD y en la cuantificación de blastos, especialmente en LMA CRMD con diferenciación monocítica. El valor de la AP IHQ CD34 está restringida a aquellos casos donde la citomorfología no es valorable, como en casos de mielofibrosis asociada.

PC-050

ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE GESTIÓN DE CASOS PARA PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Tormo Díaz M¹, Calabuig Muñoz M¹, Miralles Whitehead A², Muñoz Tirado L¹, Bou Moreno M¹, Usero Ruiz A¹, Morello Gonzalez D¹, Pastor Galán I¹, Solano Vercet C¹

¹Hospital Clínico Universitario Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA;

²Hospital Clínico Universitario Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA

Introducción: En los pacientes con sospecha de Síndrome Mielodisplásico (SMD) el diagnóstico precoz y el tratamiento ajustado a la comorbilidad de los pacientes de edad avanzada son claves para evitar complicaciones posteriores. Con el objetivo de reducir estos tiempos y mejorar la atención a estos pacientes, se ha implementado en nuestro centro la figura del gestor de casos (GDC).

Objetivos: Evaluar el impacto de la implementación de un programa de GDC en los procesos diagnósticos y de seguimiento de los pacientes con SMD mediante el análisis de: 1. Tiempo necesario para realizar el diagnóstico desde la sospecha. 2. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad y el primer tratamiento. 3. Efectividad en la resolución de los problemas derivados de los procesos asistenciales de seguimiento de la enfermedad. 4. Nivel de satisfacción de los pacientes.

Métodos: Se trata de un estudio prospectivo unicéntrico en pacientes con sospecha de SMD incluidos en el programa GDC en el que se ha comparado una cohorte prospectiva (CP) de enero 2016 a abril de 2018 con una cohorte retrospectiva (CR), no atendida por ningún GDC entre enero y diciembre de 2015. Las variables principales analizadas fueron: tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento, frecuencia de las visitas a Urgencias, número de ingresos hospitalarios, registro de llamadas telefónicas y cuestionario de satisfacción. Para el análisis estadístico se ha utilizado el software R versión 3.5.3.

Resultados: Se han incluido 68 pacientes con SMD en la CP y 45 pacientes en la CR. La mediana de tiempo transcurrido entre la sospecha y el diagnóstico fue de 40 días en la CP y de 53 en la CR con una reducción del 24,73%. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fue de 10 días en la CP frente a 25 días en la CR con una reducción del 59,15 %. En la CP se objetivó una reducción del 26,31% en el número de ingresos y un 69,91% de reducción en el número de urgencias. En la CP se registraron un total de 187 llamadas telefónicas: 147 (77,54%) realizadas por el paciente y 42 (22,46%) realizadas por la enfermera GDC. Los motivos de las llamadas fueron: control de síntomas (50,8%), información sobre el tratamiento (20,32%), programación de la cita (17,65%) y reprogramación de la cita (4,28%). El 91,98% de las consultas telefónicas fueron resueltas por la enfermera GDC y precisaron de resolución médica un 52,94%. Un 16,04% de las llamadas requirió una visita extra al hospital y un 13,37% requirieron hospitalización. La valoración del programa en los cuestionarios de calidad de vida y satisfacción fue extremadamente positiva en la mayoría de los pacientes.

Conclusiones: La implementación de un programa de GDC para pacientes con SMD en el Hospital Clínico Universitario de Valencia ha permitido reducir los tiempos medios entre la primera visita en el Servicio de Hematología y el diagnóstico, así como desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento, mejorando la calidad asistencial durante el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. El programa permite,

además, disminuir el número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, lo que podría suponer un ahorro significativo en el Sistema de Salud. Estudio

PC-051

PERFIL MUTACIONAL EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN A LEUCEMIA AGUDA

Pedrote B¹, Falantes JF¹, Carrillo E¹, Calderón-Cabrera C¹, Espigado I¹, Pérez-Simón JA¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (SMD-BR) se caracterizan por su heterogeneidad clínica. El papel de determinadas alteraciones moleculares se ha relacionado con supervivencia y respuesta al tratamiento¹⁻⁴. Sin embargo, tanto el perfil mutacional en el momento de la progresión leucémica como su implicación en la respuesta al tratamiento es incierto.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de pts con SMD-BR (N=409) (bajo/Int-1 por IPSS) seguidos hasta la progresión a leucemia mieloblástica aguda (LMA) con estudio mutacional disponible a la progresión. Se utilizó el panel Ion AmpliSeq™ AML Cancer Research que contempla 40 genes implicados (regiones codificantes *ASXL1*, *BCOR*, *CALR*, *CEBPA*, *EETV6*, *EZ*, *IKF1*, *NF1*, *PHF6*, *PRPF8*, *RB1*, *RUNX1*, *SH2B3*, *STAG2*, *TET2*, *TP53*, *ZRSR2*; regiones hotspot: *BRAF*, *CBL*, *CSF3R*, *DNMT3A*, *FLT3*, *GATA2*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *MPL*, *MYD88*, *NMP1*, *NRAS*, *PTON11*, *SETBP1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *U2AF1*, *WT1*) para la detección de mutaciones driver. Se consideraron para el análisis las mutaciones frameshift y splicing (frecuencia >3%). Las mutaciones somáticas descritas en la base de COSMIC fueron consideradas como patogénicas y las no recogidas en dicha base se consideraron como probablemente patogénicas.

tratamiento con azacitidina a la progresión, de ellos, 10 pts obtuvieron respuesta clínica mientras que el resto no obtuvieron respuesta o la perdieron de forma temprana.

Conclusiones: Este estudio muestra un perfil mutacional muy heterogéneo en el momento de la progresión a LMA, algunas de ellas con una frecuencia mayor a la descrita al diagnóstico de SMD/LMMC (25% pts con mutación en *RUNX1* y *CBL* vs. 10-20% y 1% esperable en SMD y LMMC, respectivamente). El hecho de que estas alteraciones moleculares correspondan a mutaciones ancestrales o bien que estén presentes como subclonas y se expandan a lo largo del tiempo en la progresión leucémica, así como su significación pronóstica debe analizarse en estudios con un mayor número de pts.

Referencias

1. Bejar R, et al. N Engl J Med. 2011;364:2496-2506
2. Bejar R, et al. Blood. 2015;126:907
3. Itzykson R, et al. Leukemia. 2011;1147-1152
4. Papaemmanuil E, et al. Blood. 2013; 122:3616-3627

Tabla 1.

Edad	58 años (55.25-76.84)
Sexo	Varón 44.8%, Mujer 55.2%
SMD previo	No 74.1%, Sí 25.9%
Tipo SMD previo	SMD sin EB 20%, SMC con EB1 26.7%, SMD/SMPc 53.3%
Motivo MO	Diagnóstica 77.6%, Reevaluación 22.4%
Hemoglobina	9.8 g/dL (8,7-11)
Plaquetas	62 x10 ⁹ /μL (29,75-146)
Leucocitos	3.45 x10 ⁹ /μL (1,7-14,03)

Tabla 2.

	AP no diagnóstica LMA	AP diagnóstica LMA	Sig.
Edad a la BMO	69.6 años (56.14-79.25)	68.2 años (54.25-76.67)	0.77
Sexo mujer	46.4%	60%	0.35
SMD previo	32.1%	10%	0.071
Celularidad MO	4/5 (3.5/5-4.5/5)	3.5/5 (2.62/5-4.5)	0.83
MPO	37% (11-58.75)	39% (9.25-70)	0.77
Sideroblastos en anillo	0% (0-6)	2.5 % (0-5.5)	0.87
Cariotipo normal	35%	50%	0.3
Hemoglobina	9.4 g/dL (8.35-11.05)	9.95 g/dL (8.7-10.85)	0.261
Plaquetas	46.5 x10 ⁹ /μL (23.25-129.75)	68.5 x10 ⁹ /μL (47-135.5)	0.04
Leucocitos	3.65 x10 ⁹ /μL (1.95-34.35)	3.45 x10 ⁹ /μL (1.47-10.87)	0.77

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 103 meses (IC 95%: 81-123), 66 pts (16%) progresaron a LMA. De ellos, 32 pts disponían de estudio molecular a la progresión a LMA. La mediana de mutaciones identificadas fue de 3 por paciente (rango: 1-7), para un total de 110 mutaciones identificadas. Las más frecuentes fueron las implicadas en transducción de señales y regulación epigenética. De forma individual: *TP53* y *CBL* (11%), *TET2* (10%), *ASXL1* (9%) y *RUNX1* (8%). En 4 de los 6 pts con LMMC se detectó mutación en *CBL* a la progresión. 7 pts adquirieron nuevas alteraciones citogenéticas a la progresión; de ellos, 5 presentaban mutación de *TP53* y cariotipo complejo. 20 pts recibieron

LINFOMAS Y SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PC-052

RITUXIMAB-EDOCH14 MEJORA LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES CON DOBLE EXPRESIÓN MYC/BCL2 Y LINFOMAS B DE ALTO GRADO "DOUBLE/TRIPLE HIT"

Conde Royo D¹, Alarcón Gallo A¹, Valenciano Martínez S¹, Cardos Gómez V¹, Sánchez Prieto I¹, Castro Álvarez Y¹, Magro Mazo E¹, Callejas Charavía M¹, Gil Fernández JJ¹, Martín Guerrero Y¹, Villafuerte Gutiérrez P¹, Gutiérrez Jomarrón I¹, López Rubio M¹, Flores Ballester E¹, García Suárez J¹

¹Hospital Universitario PRÍNCIPE de Asturias

Introducción: El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es una neoplasia heterogénea. Los subtipos con sobreexpresión de las proteínas MYC y BCL2 ("doble expresión", DE) o con translocaciones de los genes MYC y BCL2 y/o BCL6 ("double o triple hit", linfoma de células B de alto grado) tienen mal pronóstico con la terapia convencional R-CHOP (supervivencia global [SG] a los 5 años < 40%). Además, exhiben una tasa elevada (10-15%) de recaídas a nivel del sistema nervioso central (SNC). Esquemas más intensivos como R-DA-EPOCH-21 parecen mejorar los resultados (SG a 5 años del 60%), pero el tratamiento óptimo de estas entidades continúa siendo una necesidad no cubierta. En nuestra institución, desde 2013 se ha desarrollado el esquema R-EDOCH14 (etopósido, dexametasona, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina), un régimen infusional sin escalada de dosis, administrado cada 14 días y que emplea dexametasona a dosis altas (ClinicalTrials.gov NCT01066429).

Tabla 1. Características de los pacientes a estudio

		Total pacientes % (n)	
Tipo LBDCG	LBDCGNOS	76% (13)	
	Linfoma B de alto grado	18% (3)	
	Doble Hit Triple Hit	6% (1)	
ECOG	1	29% (5)	
	2	65% (11)	
	3	6% (1)	
Estadaje Ann Arbor	IIA	6% (1)	
	IIIB	12% (2)	
	IIIA	6% (1)	
	IIIB	6% (1)	
	IVA	35% (6)	
Masa Bulky	Si	53% (9)	
	No	47% (8)	
Enfermedad extraganglionar	Si	76% (13)	
	No	24% (4)	
Célula Origen (algoritmo de Hans)	GCB	53% (9)	
	ABC	47% (8)	
Inmunohistoquímica	MYC	100% (17)	
	BCL-2	76% (13)	
	BCL-6	94% (16)	
	Doble Expresor	53% (9)	
	Ki-67 ≥80%	71% (12)	
FISH	P53	41% (7)	
	MYC	24% (4)	
	BCL-2	Positivo	29% (5)
		ND	29% (5)
BCL-6	Positivo	24% (4)	
	ND	29% (5)	
IPI	Baio	18% (3)	
	Bajo-Intermedio	24% (4)	
	Intermedio-Alto	18% (3)	
	Alto	41% (7)	
aalPI	Baio	6% (1)	
	Bajo-Intermedio	35% (6)	
	Intermedio-Alto	53% (9)	
	Alto	6% (1)	
IPI-SNC	Baio	18% (3)	
	Intermedio	35% (6)	
	Alto	47% (8)	

LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; GCB: centro germinal; ABC: fenotipo activado; ND: no disponible; IPI: índice pronóstico internacional; aalPI: índice pronóstico internacional ajustado a la edad.

Figura 1. Tipo de respuestas según los Criterios de Lugano 2014 en los pacientes que realizaron PET interín y PET final.

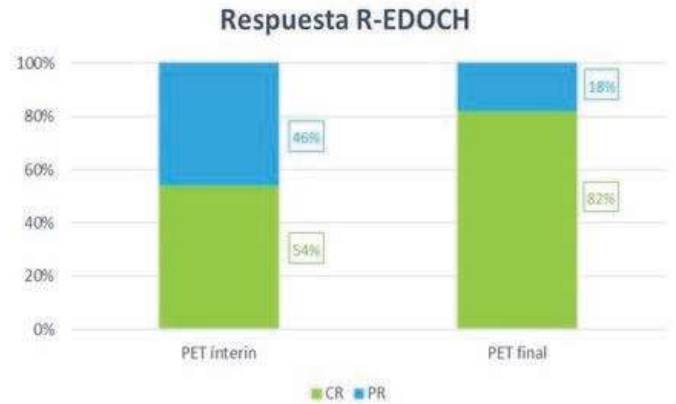
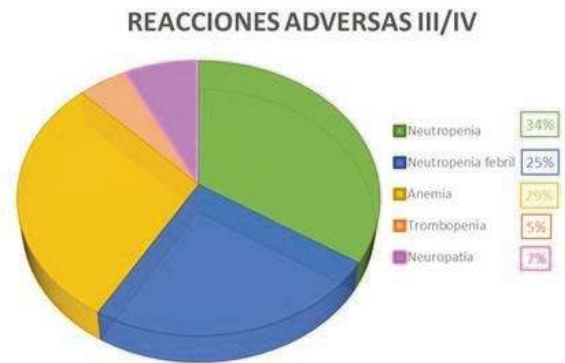


Figura 2. Distribución de las reacciones adversas grado III/IV entre los pacientes que las presentaron según criterios modificados de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0



Métodos: Presentamos el análisis retrospectivo, de un solo centro, del esquema R-EDOCH14 en pacientes con nuevo diagnóstico de LBDCG con sobreexpresión de MYC, "DE" y linfoma de células B de alto grado (LBAG). El protocolo R-EDOCH14 incluye su administración tras una pre-fase de ciclofosfamida y metilpredisolona durante 5 días, sin profilaxis del SNC y durante 6 ciclos. También se administra Pegfilgrastim 6 mg el día + 5 de cada ciclo. Los objetivos primarios incluyeron supervivencia libre de eventos (SLE) y SG.

Resultados: 17 pacientes fueron incluidos en el estudio (Tabla 1). La mediana de edad fue de 58 años (rango 37-78 años); 9 pacientes tenían LBDCG "DE" y 4 LBAG. La mediana de ciclos administrados fue 6 (rango 4-8 ciclos). La tasa de respuestas globales al final del esquema de inmuno-quimioterapia fue del 100% (RC 82%, RP 18%; Figura 1). Nueve pacientes (53%) recibieron radioterapia complementaria, la mayoría (67%) sobre masa bulky inicial. La mediana de seguimiento es de 39.7 meses (rango 3.7-89.4 meses). Sólo un paciente recayó a nivel nodal a los 8.5 meses, siendo rescatado con dosis altas de ciclofosfamida, metotrexate y radioterapia local. Destacar que este paciente sólo había recibido 4 ciclos de R-EDOCH14. No se han producido por lo tanto recaídas en el SNC. La SG es del 100%. Se observó toxicidad grado III/IV en el 94%, principalmente neutropenia y anemia (Figura 2); 59% de los pacientes presentaron neutropenia febril, con una mediana de un ingreso a lo largo del tratamiento.

Conclusión: En este estudio, R-EDOCH14 sin escalada de dosis produjo una respuesta duradera en > 90% de los pacientes con LBDCG "DE" y LBAG, con una toxicidad manejable. Aunque los datos son preliminares, este novedoso y prometedor esquema debe ser evaluado en un mayor número de pacientes.

PC-053

EL PAPEL DE LA RADIOTERAPIA DE BAJA DOSIS, 4GY EN 2 FRACCIONES, EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR: LA EXPERIENCIA DE UN CENTRO ÚNICO

Ribeiro T¹, Ramos T¹, Pereira I¹, Freitas J¹, Marques A¹, Tavares M¹, Pereira D¹, Chacim S¹, Domingues N¹, Espírito Santo A¹, Oliveira I¹, Martina Á¹, Moreira I¹, Viterbo L¹, Castro C¹, Henrique R¹, Oliveira Á¹, Mariz M¹

¹IPO-Porto

Introducción: El Linfoma Folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente, predomina en la sexta década de vida, y la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados, siendo considerados incurables. La radioterapia de baja dosis (RT-bd), 4gy en 2 fracciones, en días alternos, se presenta como una alternativa de tratamiento atractiva en primera línea en los pacientes con múltiples comorbilidades, así como en el LF en recidiva o en tratamiento paliativo. Están descritos en la literatura resultados impresionantes, con tasas de respuesta completa (RC) de 49%, y un perfil de toxicidad reducido. Nuestro objetivo fue analizar las características clínico-biológicas y evolutivas (respuesta al tratamiento, supervivencia y toxicidad) en pacientes con LF tratados con RT-bd.

Métodos: Estudio retrospectivo y unicéntrico donde se analizaron pacientes con diagnóstico de LF tratados con RT-bd en nuestra Institución entre 2010 y 2017. Fueron divididos en 2 grupos: pacientes tratados con RT-bd en primera línea (grupo A) y pacientes sometidos a por lo menos 1 línea previa de tratamiento (grupo B).

Resultados: Incluimos 63 pacientes que fueron sometidos a un total de 75 tratamientos con RT-bd. La mediana de edad al diagnóstico fue de 67 años (32-98), siendo 54% del sexo masculino; más de 50% presentaban ECOG ≥ 1 con múltiples comorbilidades asociadas; estadio III-IV en 75% de los casos, con FLIPI riesgo bajo en 61,4%, intermedio en 21,1% y alto en 17,5%. La región abdominal fue la localización irradiada con más frecuencia, siendo la dimensión mediana de las lesiones de 4 cm (2-15). La mediana de seguimiento fue de 57 meses. En el grupo A, incluimos 33 pacientes (n=21, RT-bd en monoterapia; n=12, RT-bd en asociación con inmunoterapia), de los cuales 54,5% (n=18) obtuvieron respuesta completa (RC), 36,4% (n=12) respuesta parcial (RP) y 9% (n=3) progresión de enfermedad (PE). En el grupo B, analizamos 42 pacientes (n=29 fueron tratados con RT-bd en 2ª línea y n=13 en 3ª línea), de los cuales alcanzaron RC en el 39,3% y 36,4% de los casos, RP en 40% y 45,5% y PE en 10,7% y 18,2%, respectivamente. La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 4 años en el grupo A fue de 45% y de 39,4% en el grupo B. La supervivencia global (SG) fue de 80,4% a los 4 años. Además, no se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Conclusión: En los pacientes *unfit*, la RT-bd parece tener un papel importante en el tratamiento de LF inaugural así como en líneas subsecuentes, con curvas de SLP y SG semejantes a los pacientes tratados con quimioterapia convencional. Se trata de una opción cómoda, eficaz y que presenta un perfil de toxicidad casi inexistente.

PC-054

PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD HASTA LOS 24 MESES Y AUSENCIA DE RESPUESTA COMPLETA LOS 30 MESES DEFINE PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR CON ALTO RIESGO DE MORTALIDAD

Freitas J¹, Couto M¹, Castro C¹, Tavares M¹, Pereira D¹, Moreira C¹, Chacim S¹, Domingues N¹, Espírito Santo A¹, Martins Á¹, Viterbo L¹, Oliveira I¹, Moreira I¹, Henrique R¹, Mariz J¹

¹Instituto Português de Oncologia Porto

Introducción: El linfoma folicular (LF) es un linfoma no Hodgkin indolente caracterizado por múltiples recidivas. Un estudio de *LymphoCare*, realizado por Casulo et al, demostró que la progresión de enfermedad en los primeros 24 meses siguientes al terminar el tratamiento de primera línea (POD24) se asoció con resultados desfavorables y mayor riesgo de muerte. En el *FOLLO5 trial*, se identificó una medida prometedora asociada a una peor supervivencia global (SG) que fue la falta de remisión completa en los 30 meses posteriores al diagnóstico (CR30). Nuestro objetivo fue comprobar el impacto del POD24 y CR30 en la SG en los pacientes con LF inaugural, tratados con inmunoterapia (R-CHOP) y demostrar predictores clínicos del POD24.

Métodos: En nuestro estudio, incluimos 211 pacientes (pts) diagnosti-

cados con LF entre 2010-2017. La POD24 se definió como progresión o recidiva en los 24 meses siguientes al diagnóstico y la CR30 como ausencia de remisión completa en los 30 meses posteriores al diagnóstico.

Resultados: Edad media: 55,8años [25-82], >60 años: 74pts (35,1%), sexo masculino: 101 (47,9%), Hb<12g/dL: 36 (17,1%), plaquetas <100x10⁹/L: 8 (3,8%), LDH>ULN: 53 (25,1%), B2microglobulina>ULN: 14 (6,6%) [140 valores perdidos], estadio III-IV Ann-Arbor: 154 (73%), ECOG PS<2: 203 (96,2%), síntomas B: 30 (14,2%), involucramiento medular: 89 (42,2%) y más de cuatro áreas de ganglios linfáticos afectados: 132 (62,6%). 5años-SG fue 87,9%, POD24 ocurrió en 28pts (13,2%) y CR30 en 44 (20,8%). 5años-SG fue del 60% para los pacientes con POD24 en comparación con el 93,8% en el grupo de referencia (sin recidiva precoz). La POD24 y la CR30 se relacionaron significativamente con una peor SG, con un *hazard ratio* de 11,1 (95% IC: 4,76 a 26,1) y 4,84 (95% IC: 2,1 a 11,2), respectivamente (Figura 1). El análisis de regresión logística mostró que ECOG =2, estadio III-IV y Hb<12g/dL se asociaron con la POD precoz (p<0,05).

Conclusiones: En los pacientes con LF, la recidiva posterior al tratamiento de primera línea representa un factor de mal pronóstico. En nuestra muestra, POD24 y CR30 predicen *outcomes* desfavorables y una SG pobre, representando pacientes con un riesgo de muerte sustancialmente superior. El ECOG=2, estadios III-IV y Hb<12g/dL son factores de alto riesgo para una POD precoz. Parece que estos pacientes representan un subgrupo que puedan beneficiar de estrategias de tratamiento alternativas y quizás más agresivas, siendo necesarios más estudios prospectivos que ilucidan estas cuestiones.

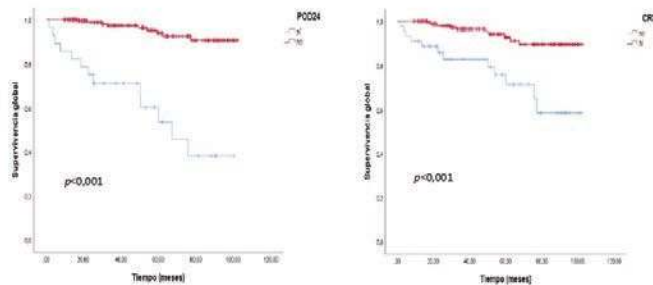


Figura 1. Supervivencia global según POD24 (izquierda) y CR30 (derecha).

TERAPIA CELULAR

PC-055

PRODUCCIÓN DE CÉLULAS CAR-T (ARI-0001) MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE UN BIORREACTOR CERRADO SEMI-AUTOMÁTICO, EN EL CENTRO DE TRATAMIENTO: EXPERIENCIA DE UN ENSAYO FASE I ACADÉMICO

Castellà Castellà M¹, Caballero-Baños M¹, Ortiz-Maldonado V¹, González-Navarro Europa A¹, Suñé G¹, Boronat Barado A¹, Marzal B¹, Millán L¹, Cid J¹, Lozano M¹, García E², Tabera J¹, Trias E¹, Perpiña U³, Canals Josep M³, Baumann T¹, Benítez-Ribas D¹, Campo E¹, Yagüe J, Urbano-Ispizúa Á¹, Rives S², Delgado J¹, Juan Otero M¹

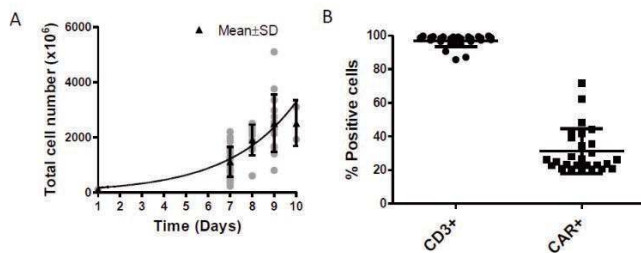
¹Hospital Clinic; ²Hospital Sant Joan de Déu; ³Universitat de Barcelona

Introducción: El desarrollo de sistemas semi-automáticos que faciliten y permitan la estandarización de la producción de células CAR-T para el tratamiento de distintos tipos de cáncer es un punto clave para el desarrollo de terapias CAR-T, especialmente en instituciones académicas. Uno de estos sistemas es el CliniMACS Prodigy, de Miltenyi. No obstante, la eficiencia de la producción de células CAR-T mediante este sistema, en pacientes que han recibido múltiples líneas de tratamiento previas, no ha sido demostrada. Aquí presentamos la realización y caracterización de 28 productos CAR-T dentro del ensayo clínico fase I con CAR-19 (ARI-0001) para pacientes con patología de células B, CD19+ (NCT03144583).

Métodos: Se han realizado 28 producciones de células ARI-0001 mediante el sistema CliniMACS Prodigy, que incluye selección de células CD4-CD8, activación mediante anticuerpos CD3-CD28, transducción lentiviral y expansión con IL-7/IL-15.

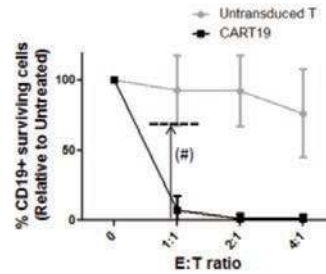
Resultados: 27 de los 28 productos realizados cumplieron todas las especificaciones requeridas y fueron considerados productos válidos. 1 producto fue considerado fallo de producción por baja transducción, aunque se obtuvo un producto válido en un segundo intento. Las células se expandieron durante una media de 8.5 días y la media de transducción fue del 30.6%±13.4 (Figura 1). Todos los productos presentaron actividad citotóxica y producción de citoquinas pro-inflamatorias *in vitro* frente a células CD19+ (Figura 2). En cuanto al fenotipo de las células CAR-T, se observa una gran variabilidad entre pacientes y viene condicionado en gran parte por el fenotipo de las células T en la aféresis. Los fenotipos más abundantes son células T centrales de memoria (TCM) y efectoras de memoria (TEM). Un 38.7% de las células CAR-T presentaron un fenotipo de células T naive (TN) o TCM, los fenotipos que se ha demostrado son capaces de generar memoria a largo plazo (Figura 3). Un análisis detallado para identificar los factores que contribuyen a la obtención de un fenotipo óptimo de las células CAR-T reveló que la expansión *ex vivo* conduce a una reducción del número de células TN y TCM-stem, mientras que las células TCM incrementan como resultado de la expansión celular y de la expresión del CAR.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran por primera vez que la producción de células CAR-T utilizando el sistema CliniMACS Prodigy es robusta incluso para pacientes con múltiples líneas de tratamiento previas. Los productos obtenidos cumplen los estándares de calidad requeridos para un producto de terapia génica. Un tiempo de expansión reducido puede resultar en la obtención de productos con una mayor persistencia *in vivo*.



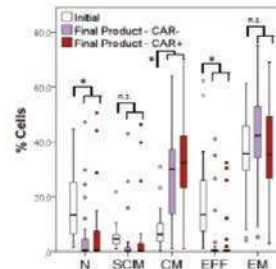
Expansión y pureza de las células ARI-0001. (A) Cinética de la expansión celular. (B) Porcentaje de células CD3+ y CAR+.

Figura 1.



Análisis de la actividad citotóxica de los productos ARI-0001 frente a una línea celular CD19+.

Figura 2.



Análisis del fenotipo de las células ARI-0001 en el producto inicial y el producto final (CAR- y CAR+).

Figura 3.

PC-056

LA PRE-ESTIMULACIÓN CON IFN γ TNF α E IL-1 β INCREMENTA LA CAPACIDAD INMUNOMODULADORA DE LAS CÉLULAS MESENCIMALES *IN VITRO*, MODIFICANDO SU PERFIL INMUNOFENOTÍPICO Y TRANSCRIPTOMA

Martin-Rufino JD¹, Osugui L¹, Rodríguez C¹, Espinosa-Lara N¹, Preciado S¹, Rico A¹, Martí-Chillón GJ¹, Díez-Campelo M¹, López-Parra M¹, Ortega R¹, Gómez-de-la-Torre A¹, Villarón EM¹, Redondo A¹, Yáñez R², Muntión S¹, Sánchez-Guijo F¹

¹IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca; ²CIEMAT, Madrid. Red TerCel ISCHII

Introducción: y **Objetivo:** Las células mesenquimales (MSC) presentan propiedades inmunomoduladoras que hacen de ellas una herramienta muy atractiva para el tratamiento de enfermedades con base inmune, incluida la EICR. Dado que estas propiedades son inducidas por estímulos inflamatorios, se ha propuesto pre-estimar a las MSC con citoquinas para aumentar este efecto. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios que hayan analizado el transcriptoma completo de las MSC en respuesta a la combinación de IFN γ , TNF α e IL-1 β , su capacidad inmunomoduladora sobre otras poblaciones inmunes y su inmunofenotipo de forma integrada. Este es el objetivo principal del presente estudio.

Material y métodos: A partir de 6 muestras de lipoaspirado de donantes sanos se aislaron y caracterizaron MSC siguiendo procedimientos estándar (ISCT). Tras pre-estimulación con IFN γ , TNF α e IL-1 β , y frente a las mismas MSC basales se comparó por citometría de flujo la expresión de diversas proteínas claves en la función inmunomoduladora (ICAM-1, IDO, VCAM-1, PD-L1 y PD-L2). Además, se secuenció el transcriptoma de ambos grupos mediante RNA-seq, y finalmente se analizó la proliferación de linfocitos T activados tras co-cultivo con MSC estimuladas con esta triple combinación frente al control basal.

Resultados: la pre-estimulación con IFN γ , TNF α e IL-1 β aumentó la expresión de ICAM-1, IDO, VCAM-1, PD-L1 y PD-L2. La secuenciación masiva del transcriptoma desveló un aumento de la expresión de genes involucrados en inmunomodulación, quimiotaxis y otras funciones inmunitarias. La figura adjunta muestra los 50 principales genes con expresión diferencial de las MSC pre-estimuladas frente a las basales. Asimismo, se observó un incremento en la capacidad de las MSC para inhibir *in vitro* la proliferación de los linfocitos T activados en relación con MSC no pre-estimuladas.

Conclusiones: la pre-estimulación con IFN, TNF e IL-1 β aumenta la expresión de moléculas inmunomoduladoras, modifica el transcriptoma incrementando la expresión de genes implicados en inmunomodulación y funcionalmente aumenta la capacidad de las MSC de inhibir la proliferación de linfocitos T activados.

Financiación: PI16/ 01407(ISCIII), GRS1621/A/17 (Sanidad JCyL), CAS079P17 (Educación JCyL), Fundación Científica AECC (JDMR), FEHH (NEL), Banco Santander-USAL (SP), red TerCel ISCIII (SM), IBSAL (AR).

RNA-seq: 50 genes con menor p-valor ajustado ordenados por log₂FC

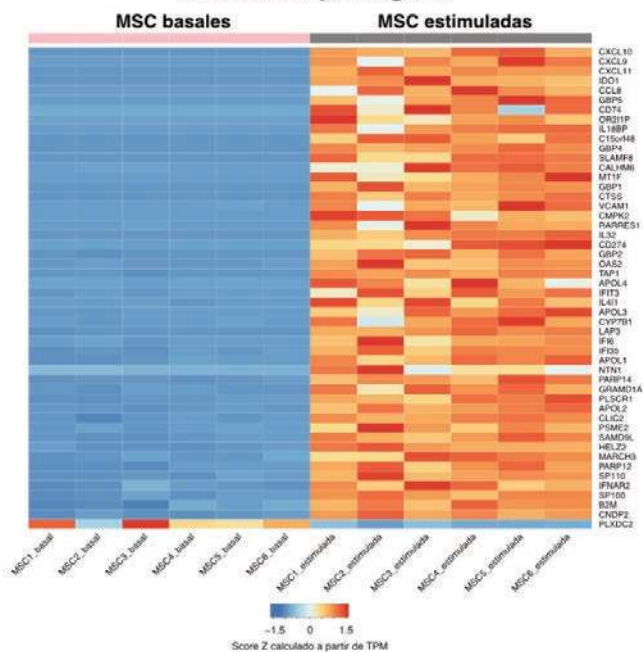


Figura 1.

PC-057

EXPERIENCIA CLÍNICA UNICENTRO EN EL TRATAMIENTO DEL LBDCG MULTIRREFRACTARIO CON TERAPIA CAR-T: LA COMPLEJIDAD MÁS ALLÁ DE LOS PACIENTES IDEALES

De Nicolás Sol R¹, Sánchez Pina JM¹, Paciello Coronel ML¹, Buendía Ureña B¹, Gutiérrez López de Ocáriz X¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, Vera Guerrero E¹, Martínez López J¹

¹H.U.12 de Octubre

Introducción: La terapia con células CAR-T (chimeric antigen receptor), concretamente tisagenlecleucel (Kymriah®), fue aprobado en España el 1 de enero de 2019 para el tratamiento del LBDCG en recaída o refractario a dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos. Se trata de un tratamiento celular dirigido contra el CD19 tras la modificación genética ex vivo de los linfocitos T (LT) del paciente. En nuestro centro han sido tratados 4 pacientes con LBDCG refractario al menos a 3 líneas de tratamiento previo (entres 3-5) en situación de progresión franca tanto clínica (al menos el 50% de los pacientes presentaban masa bulky, estadio IVB e IPI de alto riesgo) como analítica (elevación de LDH y otros reactantes de fase aguda). Dado que se trata de una terapia recientemente aprobada con experiencia clínica limitada en pacientes de vida real, el objetivo de la presente revisión consiste en describir las principales complicaciones relacionadas con el tratamiento y las medidas llevadas a cabo para subsanarlas.

Materiales y métodos: Se han analizado y recogido la casuística de los 4 pacientes, atendiendo especialmente a la situación tumoral y clínica del paciente previa al tratamiento, a las complicaciones realizadas y a los factores de riesgo relacionados con las mismas. Para ello se han recogido los principales parámetros inflamatorios (LDH, ferritina, triglicéridos, CD25, PCR, PCT y PCT) tanto previos al tratamiento como en la toxicidad asociada al mismo, así como la magnitud, duración y tra-

tamiento de las diferentes complicaciones.

Resultados: Todos los pacientes desarrollaron CRS. En tres casos fue grado 1-2 mientras que en el otro fue grado 4. Los tres casos leves se resolvieron con una dosis de tocilizumab de 8mg./Kg. y el cuarto con 4 dosis y corticoterapia. El inicio fue precoz (menos 72 horas) en 3 casos. Un paciente desarrolló ICANS grado 1 con resolución espontánea. La severidad de las complicaciones se correlacionó con la presencia de mayor número de factores de riesgo de CRS (Tabla 1), presentando mayor tiempo de neutropenia y trombopenia grado IV (26 días vs. 0 y 40,5 vs. 8 respectivamente) pese al tratamiento con G-CSF desde el día +14 de tratamiento. Se objetivaron reactivaciones de CMV en dos pacientes coincidiendo con el tratamiento del CRS, tratadas con foscarnet para minimizar el impacto sobre las citopenias. La complicación más relevante ocurrió en el paciente con aplasia prolongada y mayor grado de CRS consistiendo en infección por Pseudomonas aeruginosa multiresistente, con tórpida evolución y fallecimiento posterior. Como profilaxis se empleó posaconazol para mitigar el riesgo de IFI, aciclovir para prevenir reactivaciones de CMV, VHS y VVZ y pentamidina intravenosa mensual como profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* para evitar la mielotoxicidad por septrim.

Conclusiones: El tratamiento con células CAR-T abre un nuevo horizonte de posibilidades a pacientes sin mayor alternativa terapéutica. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica habitual supone un reto logístico y de aprendizaje dada la realidad de los pacientes fuera de ensayo, donde la tasa de complicaciones y comorbilidades probablemente sea superior. Las complicaciones ligadas a la terapia se correlacionaron con los factores de riesgo previamente descritos, tales como aumento de LDH, ferritina, PCR, infiltración de médula ósea y elevada carga tumoral. Es preciso la aparición de guías de consenso para el tratamiento de las dichas complicaciones y su prevención.

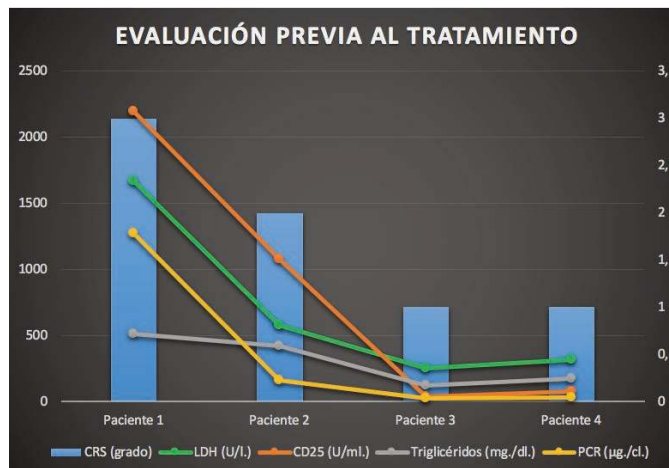


Figura 1.

Table 1.

Paciente		1	2	3	4	
Datos del paciente	Estadio	IVB	IVB	IIIB	IVB	
	Líneas previas	4	4	3	3	
	CD25 soluble (U/ml.)	2196	1078	40	75	
	Infiltración MO	SÍ	SÍ	NO	NO	
	Factores de riesgo de CRS preinfusión	LDH (U/L)	1671	576	254	319
		Ferritina (ng./ml.)	388	2268	816	1456
		PCR (mg./dl.)	12,75	1,61	0,3	0,27
		PCT (ng./ml.)	0,59	0,28	0,08	0,06
Triglicéridos (mg./dl.)		516	421	121	174	
Plaquetas (U/µl.)		24000	172000	135000	167000	
CRS	Grado	IV	II	I	I	
	Tratamiento	TOCILIZUMAB CORTICOTERAPIA	TOCILIZUMAB	TOCILIZUMAB	TOCILIZUMAB	
	Ferritina	9364	44556	907	1561	
	PCR	15,05	0,68	0,43	7,28	
	PCT	2,1	0,12	0,09	0,13	
	CD25 soluble	5839	1124	NR	NR	
ICANS	Grado	I	NO	NO	NO	
	Tratamiento	NINGUNO	NO	NO	NO	
Duración aplasia (días)	Neutropenia IV	36	45	5	11	
	Trombocitopenia IV	30	22	0	0	
	Anemia III	14	0	0	0	

BANCO DE SANGRE, TRASTORNOS HEMATOLOGICOS DE ORIGEN INMUNE Y MISCELANEA

PC-058

HAPTOGLOBINA Y DAÑO ENDOTELIAL EN LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

Badiola J¹, Delgado García A¹, González Sierra P¹, López Fernández E¹, Puerta Puerta JM¹, Hernández Mohedo F¹, Mesa Morales Z¹, Romero Aguilar A¹, Jurado Chacón M¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de las Nieves.

Introducción: A pesar de herramientas como los criterios HLH-2004 y HSCORE, la dificultad diagnóstica es uno de los principales problemas en el manejo de la linfocitosis hemofagocítica (HLH). Esto se debe principalmente a la similitud con otras patologías inflamatorias (sepsis, enfermedades autoinmunes, onco-hematológicas...). Encontrar elementos diferenciadores es una prioridad para mejorar el diagnóstico de HLH. La haptoglobina es una proteína cuya función principal es captar la hemoglobina libre para facilitar su eliminación por el sistema monocítico-macrofágico siendo su descenso indicativo de hemólisis intravascular y daño endotelial. Asimismo, la haptoglobina es un reactante de fase aguda que se eleva en situaciones inflamatorias. El objetivo de este trabajo es conocer el comportamiento de la haptoglobina y el daño endotelial en el HLH. No hay ninguna publicación en la literatura que relacione estas dos variables con esta enfermedad. **Métodos:** De forma retrospectiva hemos revisado los casos de HLH en pacientes mayores de 14 años en la provincia de Granada, entre enero/2008 y abril/2019. De los 27 encontrados, hemos excluido 4 casos al no disponer de valores de haptoglobina al diagnóstico. Como grupo comparador, de forma prospectiva se han recogido 23 pacientes con diagnóstico de sepsis y de forma retrospectiva 20 casos de microangiopatía trombótica (MAT) (7 PTT, 2 SHU y 11 MAT asociado a TPH) como grupo control positivo de daño endotelial. Se han recogido variables epidemiológicas, clínicas, analíticas y evolutivas de los pacientes. Con las variables se ha calculado el EASIX score (Endothelial Activation and Stress Index). Se ha realizado un análisis descriptivo básico. Para analizar diferencias entre los grupos se han utilizado la T de student para datos independientes, ANOVA y Tau-b de Kendall, considerando estadísticamente significativo si $p < 0,05$. El comité ético local ha aprobado el estudio.

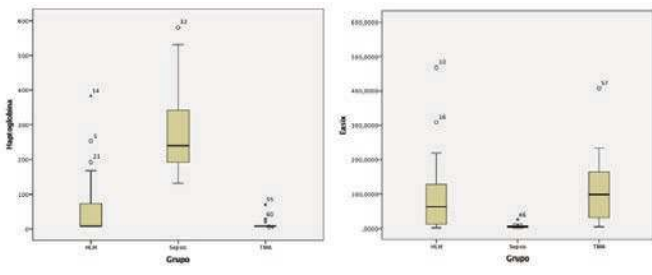


Figura 1.

Resultados: Las variables epidemiológicas y clínico-analíticas de los 3 grupos a estudio se encuentran resumidas en la Tabla 1. Las causas desencadenantes de HLH se pueden ver en la Figura 1. En el 61,97% de los pacientes con HLH, el 0% de los pacientes con sepsis y el 95% de los pacientes con MAT la haptoglobina resultó. Se han observado diferencias estadísticamente significativas en el EASIX entre el HLH y la sepsis ($p=0,002$), no habiendo diferencias entre el HLH y MAT (Figura 2). El EASIX se correlaciona inversamente con los valores de haptoglobina ($p < 0,0001$).

Conclusiones:

- A pesar de que la haptoglobina es un reactante de fase aguda, se encuentra descendida en los pacientes con HLH. La haptoglobina podría ser un elemento diferenciador de la HLH con otros estados inflamatorios, como la sepsis.
- En la HLH existe un daño endotelial asociado al estado proinflamatorio el cual queda reflejado por el aumento del EASIX. El daño endotelial se correlaciona inversamente con la haptoglobina.

- El descenso de la haptoglobina y el aumento del EASIX podrían suponer el punto de partida para el estudio fisiopatológico de la endotelopatía asociada al HLH. Este hecho, además de herramienta diagnóstica podría plantear nuevas dianas terapéuticas (defibrotide, eculizumab, estatinas, N-acetilcisteína...) en esta enfermedad de alta mortalidad.

Table 1.

TABLA 1: Variables clínico-analíticas (medias)			
	HLH	SEPSIS	TMA
Sexo masculino	47,8%	56,5%	60%
Edad	43	70	47
Inmunosupresión	43,5%	8,7%	60%
Temperatura	39,3°C	38,2°C	NA
Esplenomegalia	95,7%	4,3%	5%
Hepatomegalia	69,6%	4,3%	0%
Hemoglobina	7,7 g/dL	10,7g/dL	8,5g/dl
Leucocitos	2365/μL	18670/μL	9240/μL
Plaquetas	42500/μL	187600/μL	23350/μL
Ferritina	13830ng/ml	1165ng/ml	6634ng/ml
Triglicéridos	413 mg/dl	150mg/dl	270mg/dl
Fibrinógeno	212 mg/dl	633 mg/dl	384mg/dl
Creatinina	2 mg/dL	1,7 mg/dl	1,4mg/dl
Bilirrubina total	4,7 mg/dl	1,2mg/dl	3,7mg/dl
GOT/AST	217 U/l	41U/l	187U/l
GPT/ALT	145 U/l	30U/l	63U/l
LDH	1300 U/l	325U/l	1105U/l
PCR	151 mg/L	263mg/L	73mg/L
Hemofagocitosis	52,2%	NA	NA

PC-059

INTERRUPCIÓN DE LA PROFILAXIS CON QUINOLONAS EN PACIENTES HEMATOLOGICOS CON NEUTROPENIA PROLONGADA: UN ESTUDIO OBSERVACIONAL.

Bienert García A¹, Maestro de la Calle G¹, Lizoasain Hernández M¹, Lorza Gil L¹, García Sánchez C¹, Gutierrez Lopez de Ocariz X¹, Buendía Ureña B¹, Nicolas Sol R¹, López Muñoz MN¹, Hidalgo Soto M¹, Vera Guerrero E¹, Orellana Miguel MA¹, Martínez López J¹

¹Hospital 12 de octubre

Introducción: El uso de quinolonas como profilaxis de infección bacteriana en las neutropenias de alto riesgo en pacientes hematológicos se ha relacionado con una mayor frecuencia de infección por bacterias multiresistentes. Esto ha motivado en algunos centros la retirada de este tipo de intervenciones, si bien la experiencia de este tipo de actuaciones es actualmente limitada.

Objetivos: Analizar las consecuencias clínicas y microbiológicas de la retirada de la profilaxis con quinolonas en pacientes hematológicos con neutropenia prolongada (≥ 6 días). Los objetivos primarios fueron la mortalidad global durante el ingreso y la incidencia de neutropenia febril (NF). Los objetivos secundarios fueron evaluar la incidencia de bacteriemia durante el periodo de neutropenia y de bacteriemia por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenem (BGN-rCBP), con betalactamasa de espectro extendido (BGN-BLEE), o resistentes a quinolonas (BGN-rQ).

Material y métodos: Estudio de cohortes observacional retrospectivo pre y post-intervención. Se incluyeron todos los ingresos en el S. de Hematología con neutropenia de duración superior a 6 días durante los periodos comprendidos entre el 1 de abril y el 31 de diciembre de 2015 (pre-intervención), y entre el 1 de Abril y el 31 de Diciembre de 2017 (post-intervención). Además de los parámetros clínicos, se registró el grado de adherencia a la retirada de la profilaxis.

Resultados: Se revisaron un total de 694 ingresos, de los que se seleccionaron 184 por presentar neutropenia superior a 6 días (91 en el periodo "pre" y 93 en periodo "post"). No hubo diferencias significativas en cuanto a las características clínicas basales de ambos grupos: días de

neutropenia (10 días [rango intercuartílico (RIC) 8 a 15] vs 11 días [RIC 8 a 15 días]; $p = 0,82$), neoplasia refractaria a quimioterapia (6,6% vs 5,4%; $p = 0,73$) y estancia hospitalaria (20 días [RIC 15 a 30] vs 20 días [RIC 15 a 27 días]; $p = 0,354$). La adherencia a la retirada de profilaxis fue de un 78%. La mortalidad global en el ingreso fue de 4,91 por cada 1000 días de estancia en el periodo "pre" vs. 2,31 en el periodo "post" ($p = 0,31$). La incidencia de NF fue de 0,71 episodios por cada 100 días de neutropenia vs 0,72 ($p = 0,55$). La incidencia de bacteriemia durante neutropenia fue 1,67 vs 2,58 por cada 100 días de neutropenia ($p = 0,17$). La incidencia de bacteriemia por BGN-rCBP fue de 0,44 vs 0,17 episodios por cada 100 días de neutropenia ($p = 0,24$); para BGN-BLEE fue de 0,53 vs 0,08 ($p = 0,05$); para BGN-rFQ fue de 0,71 vs 0,63 ($p = 0,78$).

Conclusiones: La retirada de la profilaxis con quinolonas en neutropenias prolongadas relacionadas con neoplasias hematológicas es una estrategia segura sin impacto en la mortalidad. En nuestra experiencia, los pacientes en los que se retiraron las quinolonas presentaron una tendencia no significativa a presentar más episodios de bacteriemia durante la neutropenia, con una menor incidencia de bacteriemias por microorganismos multirresistentes.

PC-060

MUCORMICOSIS EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS Y RECEPTORES DE TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN CATORCE AÑOS

Rojas MJA¹, Solé Rodríguez M², Delgado Serrano J¹, Montero Cuadrado ML¹, González Campos J¹, Falantes González JF¹, Rodríguez Torres N, Martino Galiana ML¹, Espigado Tocino I¹, Aguilar Guisado M³

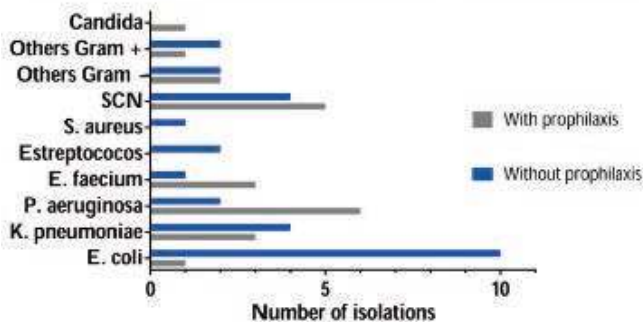
¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío;

²UGC Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario de Huelva - Hospital Juan Ramón Jiménez; ³UCEIMP Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío

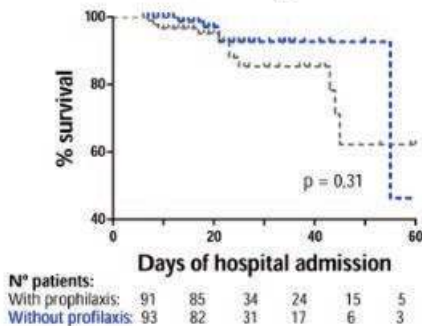
Introducción: Las mucormicosis son infecciones fúngicas invasoras (IFI) causadas por hongos filamentosos del orden mucorales caracterizadas por su rápida progresión y alta mortalidad. Son infecciones emergentes en los pacientes oncohematológicos y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). 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 anatomía patológica y/o cultivo microbiológico en nuestra unidad entre 2005 y 2019. Los casos se identificaron de forma retrospectiva hasta 2011 y prospectiva desde 2011.

Microbiological filiation in febrile neutropenia (blood cultures)



Global mortality in income



Bacteriemia by CR-GNB

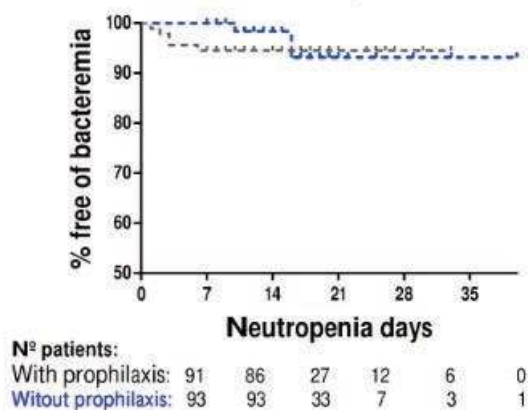


Figura 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Parámetros		N (%), media (rango)
Edad		52 años (16-79)
Sexo	hombre	9 (56,3%)
	mujer	7 (43,8%)
Enfermedad de base	Leucemia mieloblástica aguda	6 (37,5%)
	Leucemia linfoblástica aguda	2 (7,1%)
	Síndrome mieloproliferativo crónico	2 (7,1%)
	Síndrome mielodisplásico	3 (18,75%)
	Aplasia medular	1 (6,25%)
	Amiloidosis AL	1 (6,25%)
	Leucemia linfocítica crónica	1 (6,25%)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Fuente de progenitores Autólogo	3 (18,75%)
	Alogénico	4 (25%)
Situación de la enfermedad	Enfermedad injerto contra huésped	4 (25%)
	En tratamiento	7 (43,8%)
	Progresión	5 (31,3%)
Factores de riesgo	Corticoides	10 (62,5%)
	Diabetes mellitus	4 (25%)
	Transfusiones	13 (81,3%)
	Tto previo con azoles	
	- Profilaxis	1 (6,25%)
	- Tratamiento	6 (37,5%)
	Neutropenia (<1.0x10e9/L)	10 (62,5%)

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
15	Rinosinusal	Rhizopus oryzae
16	Diseminada	Rhizopus sp

Resultados: Se identificaron 16 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). Once pacientes fallecieron precozmente (media 24 días, mediana 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. 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.

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.

se les deberá entregar una analítica completa de estudio de gammapatía monoclonal (EGM) (3C) que deberá ser realizada en su Centro de Atención Primaria y cuyos resultados serán valorados por su Médico en un plazo aproximado de 7 días. En caso de cumplir criterios de MM tras los resultados de la analítica y orina de 24 horas (3D) deberá ser remitido de forma preferente para estudio a consultas de Hematología. En caso de que el paciente cumpla criterios de alarma deberá ser ingresado por parte del servicio de Medicina Interna, realizarse el EGM ingresado y en caso de alta sospecha se realizará el estudio de médula ósea por parte de Hematología de forma preferente. Ver algoritmo completo (3E).

Conclusiones: Existe un retraso importante en el diagnóstico de pacientes con MM, debido principalmente al desconocimiento sobre esta entidad en otras áreas hospitalarias, que vamos a intentar disminuir en nuestra centro con la aplicación de este protocolo.

Table 2.

Variable	Resultados
Días de retraso	Mediana 57 días (6-321) ≤ 60d (2m): 17 (53.1%) ≤ 120d (4m): 3 (9.4%) ≤ 180d (6m): 7 (21.9%) ≤ 240d (8m): 3 (9.4%) ≤ 300d (10m): 1 (3.4%) > 300d: 1 (3.4%)
Motivo Primera consulta	Lumbalgia 18 (56.3%) Otro dolor óseo 3 (9.4%) Anemia 3 (9.4%) IRA 3 (9.4%) Imagen compatible 1 (3.4%) Otros 4 (12.5%)
Lugar Primera consulta	AP 14 (43.8%) Urgencias 12 (37.5%) Especialista 6 (18.8%)
Visitas a ...	AP: Mediana 2 (0-10); >3veces: 7 (21.8%) Urgencias: Mediana 2 (0-5); > 3veces: 6 (18.7%) Especialista: Mediana 1 (0-4); > 3veces: 2 (6.15%)
Ingreso en Medicina Interna	14/32 (43.8%)

riesgo III (p=0,059). En la reportada por Rajkumar observamos una ventaja a favor de los pacientes con riesgo estándar de 38,73 meses (21,48 - 55,99), frente a 28,67 (20,25 - 37,09) en los de riesgo intermedio y de 12,10 meses (4,70 - 19,50) en los de alto riesgo (p=0,001). Ventaja que también se observa en la escala publicada por Perrot, 38,73 meses (19,19 - 58,28) en los de bajo riesgo; 25,25 meses (17,96 - 32,57) en los de riesgo intermedio y 3,67 meses (0,00 - 13,24) (p=0,001). La SLP en función de las alteraciones citogenéticas estudiadas, la que aporta un riesgo significativamente mayor es la del(17p). Su ausencia reporta una mejoría en la SLP de 36,67 meses (16,56 - 56,77), frente a 9,57 meses (0,00 - 21,26) en los pacientes que la presentan (p=0,001). En esto pacientes se observa una mayor probabilidad de reaparición de la enfermedad o de éxitus, HR: 7,30 (IC 95%: 2,83 - 18,86) (p=0,001). Conjunto de Figura 1.

Conclusiones: La utilización de dicha escalas permite predecir la probabilidad de recaída del MM tras recibir el tratamiento de primera línea, y estratificar a los pacientes en grupos de riesgo. La experiencia reportada en nuestro centro es equiparable a la reportada en la bibliografía.

Tabla 1. Estratificación de riesgo y alteraciones citogenéticas.

Escala de estratificación de riesgo		Alteraciones citogenéticas	
R-ISS	I: 16,6%	Cariotipo normal	25 (34,7%)
	II: 65,3%	Trisomías	11 (15,3%)
	III: 18,1%	Reordenamiento IgH	14 (19,4%)
Rajkumar 2016	Estándar: 72,2%	Ganancia 1q21	4 (5,5%)
	Intermedio: 15,3%	Monosomía 13	17 (23,6%)
	Alto: 12,5%	Cariotipo complejo	2 (2,8%)
Perrot 2019	Bajo: 75,0%	t(14;16)	1 (1,4%)
	Intermedio: 19,4%	t(4;14)	9 (12,5%)
	Alto: 5,6%	del(17p)	8 (11,1%)

PO-003

COMPARACIÓN DE LAS ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA EL MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN

González Fernández JA¹, Suárez Cabrera A¹, Veiga Vaz A¹, Perera Álvarez M¹, Sáez Perdomo MN¹, Pérez Ortiz L¹, De la Nuez Melián H¹, Fernández-Caldas González P¹, Borrero Borrego A¹, López Rodríguez JF¹, Lorenzo Pérez M¹, Gómez Casares M¹, Molero Labarta T¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Introducción: La heterogeneidad en los resultados del mieloma múltiple (MM) se ve altamente influenciada por la presencia de alteraciones citogenéticas. En los últimos años, la presencia de dicha alteraciones, tanto primarias (translocaciones de IgH y trisomías) como secundarias (del 13q o monosomía, del 17p, del 1p, amplificación 1q) ha sido incorporada en diversos sistemas de estratificación del riesgo para predecir el pronóstico de dichos pacientes. El objetivo del presente trabajo ha sido comparar el impacto de los diferentes sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la supervivencia libre de progresión (SLP) en nuestro centro.

Material Y Métodos: Se presenta el análisis retrospectivo de los resultados de 72 pacientes diagnosticados de MM candidatos a trasplante entre enero de 2011 y diciembre de 2018, en los que se estudió la citogenética al diagnóstico mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Las escalas de estratificación de riesgo utilizadas fueron las siguientes: R-ISS, las publicadas por Rajkumar (ASCO 2016) y Perrot (JCO 2019).

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 59 años (32 - 68). El 55,6% fueron varones. Los resultados según la estratificación de riesgo de las escala analizadas y las alteraciones citogenéticas halladas se ven reflejadas en la Tabla 1. Al analizar la SLP en las escalas de estratificación obtenemos los siguientes resultados en la escala R-ISS los pacientes que presentan riesgo I y II tienen una ventaja en la SLP de 38,73 y 34,40 meses respectivamente (IC 95%: 32,16 - 45,31 y 8,47 - 60,33), frente a los 22,90 meses (IC 95%: 10,89 - 34,92) de los pacientes con

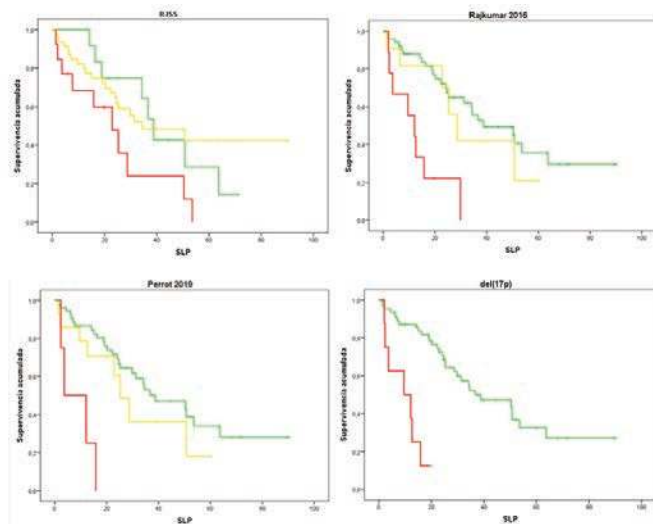


Figura 1. Análisis de las escalas de estratificación y del(17p).

Referencia

1. Palumbo A. et al: Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015.
2. Perrot A. et al: Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2019.
3. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2016.

PO-004

LA ESCALA ECOG NO SE CORRELACIONA CON LA ESCALA DE EVALUACIÓN GERIÁTRICA GAH EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDA/REFRACTARIO.

Carrillo Molina AM¹, Cabañas Perianes V¹, Martínez Muñoz I¹, Moreno Belmonte MJ¹, Perez Lopez R¹, Navarro Almenzar B¹, Fernandez Poveda E¹, Leal Rubio JD¹, Sanchez Villalobos M¹, Martínez Melado AJ¹, García Garay MC¹, Moraleda Jimenez JM¹

¹Hospital Clínico Virgen De La Arrixaca

Introducción: El tratamiento de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) en recaída presenta una menor eficacia y un mayor porcentaje de acontecimientos adversos relacionados con la terapia. El uso de escalas de valoración como la GAH (Geriatric Assessment in Hematology) puede ayudar a discernir los pacientes candidatos a terapias intensivas de forma más precisa que el ECOG, puesto que evalúan más dimensiones del estado del paciente. El objetivo principal del estudio es conocer la correlación entre la escala ECOG y la escala GAH en los pacientes con MMRR antes de comenzar una nueva línea de tratamiento tras la incorporación de la gestora de casos de pacientes. Como objetivo secundario, evaluar el número de pacientes que ha suspendido el tratamiento en función de la puntuación en la escala GAH (> 47 puntos o menor).¹

Métodos: Se evaluaron de forma consecutiva todos los pacientes diagnosticados de MMRR durante los últimos 12 meses en nuestro Servicio, realizando la escala GAH, el ECOG en el momento de la recaída y antes de comenzar con el tratamiento de rescate. Se registraron el tipo de tratamiento, los pacientes que habían suspendido el tratamiento a los 3 meses de iniciarlo, el número de pacientes que suspende el tratamiento a los 3 meses por toxicidad, progresión o éxitus.

Resultados: 23 pacientes fueron diagnosticados de MMRR. La mediana de línea en la que se valoraron de forma previa las escalas fue de 2 con rango (2-8). La mediana de puntuación en la escala GAH fue de 20 con rango (0-94). 6 pacientes (26.1%) presentaron una puntuación en la escala GAH >47 puntos. La distribución de pacientes con una puntuación en la escala GAH categorizada con respecto al ECOG evaluado en la misma visita se puede observar en la Tabla 1. Una mayor proporción de pacientes con ECOG = 2 (n=8) presentaron una puntuación en la escala GAH > 47 puntos con respecto a los que tenía en un ECOG <2 (n=15), aunque de forma no significativa (p=0.08). Con una mediana de seguimiento de 3 meses, no hay diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que ha suspendido el tratamiento a los 3 meses en función de la puntuación de la escala GAH >47 o menor (33.3% Vs 23,5%, p=0.51).

Conclusiones: La escala GAH no se correlaciona con la evaluación del ECOG en nuestros pacientes con MMRR. Debido a que la escala GAH es una escala validada en pacientes con MM y permite valorar de manera más precisa múltiples dimensiones del estado del paciente, debe ser realizada de forma preferente con respecto al ECOG. No hemos observado una mayor tasa de discontinuación precoz en pacientes con una puntuación elevada (GAH>47 puntos). Con mayor período de seguimiento comunicaremos datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en función a este punto de corte.

Referencia

1. Bonanad S, et al. gah scale predicts treatment tolerability in older patients (>65 years) diagnosed with hematological malignancies. eha EHA Learning Center. De La Rubia J. Jun 23, 2017; 181663

PO-005

COEXISTENCIA DE GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO Y SINDROME MIELODISPLÁSICO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Remigia Pellicer MJ¹, Tormo Diaz MM¹, Teruel Casasús A¹, Calabuig Muñoz M¹, Navarro Cubells B¹, Martí Saez E¹, Perez Martínez A¹, Saus Carreres A¹, Terol Casterà MJ¹, Solano Vercet C¹, Amat Martínez P¹

¹Hospital Clínico Universitario De Valencia

Introducción: Los análisis genéticos recientes de grandes poblaciones han revelado que las mutaciones somáticas en las células hematopoyéticas que conducen a la expansión clonal se adquieren comúnmente du-

rante el envejecimiento humano. Análogo a la Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y la linfocitosis B monoclonal (LBM) que son estados precursores de síndromes linfoproliferativos crónicos, se ha definido nuevos términos de estados precursores de síndrome mielodisplásico (SMD) como la hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP) y la citopenia idiopática de significado incierto (ICUS). Sabemos que patología mieloides y linfoides se pueden adquirir relacionadas con la terapia, pero poco sabemos de la coexistencia de SMD y GMSI.

Pacientes y métodos: Estudiamos retrospectivamente nuestra serie de 78 pacientes diagnosticados de SMD desde febrero del 2016 a febrero del 2019 y la incidencia de GMSI. De ellos un paciente fue diagnosticado de un SMD secundario tras el tratamiento por un mieloma múltiple (MM) por lo que fue excluido del análisis; en el resto, la ausencia de tratamiento para SMD y el diagnóstico casi simultáneo de ambas patologías sugería un co-ocurrencia de SMD y GMSI. Del total de pacientes se seleccionaron aquellos que disponían de proteinograma. Y por otro lado los pacientes que tenían realizado estudio por citometría de flujo (CMF) orientado a valorar SMD en la médula ósea del diagnóstico, se valoró la expresión de CD38+ marcador de célula plasmática (CP) por su intensidad, con el fin de intentar discriminar aquellos pacientes con aumento de Cps y la presencia de GMSI.

Resultados y discusión: De los 78 pacientes diagnosticados de SMD, 34 (43%) tenían proteinograma concomitantemente en el tiempo del diagnóstico inicial, de éstos, 11 mostraban una proteína clonal (32%). Se objetivó un relación estadísticamente significativa entre la presencia de proteinograma positivo y la edad del paciente P 0,045. No se objetivaron otras relaciones significativas con el resto de parámetros estudiados: CP morfología, CP totales CmF, Proteínas totales, Hemoglobina, Plaquetas, Creatinina, Calcio. De los 34 pacientes con proteinograma 28 tenían realizado estudio de CMF orientado a valorar el SMD. En el estudio por CMF de CD38 no fue posible discriminar si se trataba de células plasmáticas normales o patológicas. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia realizado con estudio de Kaplan Meier entre los pacientes con proteinograma positivo y negativo.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes objetivamos un 32% de patología concomitante SMD y MGUS. Hasta ahora la serie con mayor número de casos de SMD y MGUS concomitante en la literatura revela 14 casos de 104 (10,02%)(INT J Hematol ; 2014 99: 721-725). - A parte de la edad no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en aquellos pacientes con proteinograma positivo vs aquellos que no presentaban componente clonal - Es imprescindible el estudio de la combinación de Ac monoclonales enfocados al estudio de discrasias de células plasmáticas para poder diferenciar plasmáticas normales de plasmáticas patológicas - Dada la coexistencia de ambas patología sería recomendable realizar un proteinograma al diagnóstico, en los pacientes con SMD y poder valorar en un futuro la presencia de alteraciones moleculares en estos pacientes.

Tabla 1.

Sexo	Edad	WHO/ISS	Clonaje	Ab	Ib	Ic	Ca	PLC	WBC	Hb	Hct	PLT	RDW	Transferrina	SP	CP	CP	Comis.
H	62.0	SMD-EB-2	Anormal	8.9	1.82	8.4	6.1	948	13	12	8	155	15.5	IGG K	0	0	0	VIVO
M	80.0	SMD-SA-DM	Normal	13.8				7.1	1050	801	138	1.5	IGA L	13	1.3			VIVO
H	88.3	SMD-SA-DM	Normal	3.6	8.9	1.91	9.21	5.6	399	481	11	2	15.5	IGA L	0	0.12		VIVO
M	86.0	SMD-SA-DU	Normal	3.9	10.9	0.97	9	6.5	936	223	64	2	15.5	IGG K	0	0.01		EXITUS
H	92.1	SMD-SA-DM	Normal	3.8	10.7	1.47		6.3	881	155	74	1.5	15.5	IGG L	1	0.27		VIVO
M	89.8	SMD-SA-DM	Normal	3.3	10.2	0.7		5.9	1080	159	136	2.5	15.5	IGG L	1	0.27		VIVO
H	85.7	SMD-SA-DU	Normal	10.9				7.1	113	274	51	nd	15.5	IGG K	1	0.18		VIVO
H	74.8	SMD-DM	Normal	4.2	12.5	1.26	9.5	7.2	1177	807	71	2	15.5	IGA K	0	0.1		VIVO
H	82.2	SMD-Sq	Anormal	2.6	8.7	0.96	8.5	8.5	2368	1758	73	2.5	15.5	IGA L	5	0.21		EXITUS
H	88.6	SMD-DM	Normal	10.7	0.7	9.3	7.7	1266	314	105	1.5	15.5	IGA K	3	0.17		VIVO	
H	86.8	SMD-DU	Normal	4.5	9.3	1.69	9.8	6.5	565	253	167	2	15.5	IGA K	2	0.08		EXITUS

PO-006

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA Y MIELOMA MÚLTIPLE

Casanova Galán E¹, Solá Fernández M¹, Escoda Teigell L¹, Raventós Estellé A², Font Font R³, Talam Forcadell C¹, Vicent Castelló A¹, Vallansot R¹, Giménez Pérez T¹, Cervera Calvo M¹, Do Nascimento Ferreira J¹, Aguinaco Culebras R¹, Araguás Arasanz C¹, Martín Batista S¹, Adalid Llansà L⁴, Sarrá Escarré J¹

¹Hematología. ICO Tarragona - Hospital Universitario Joan XXIII 32Anatomía

patológica. Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona; ³Nefrología. Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona; ⁴Anatomía patológica. Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona

Varón de 66 años, sin alergias ni hábitos tóxicos, con antecedentes de dislipemia. Fue derivado a consulta de hematología en septiembre de 2018 por hallazgo de componente monoclonal (CM) en analítica de control. Durante el estudio se diagnosticó simultáneamente de glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS).

Caso: Asintomático en el momento de la visita. Presentaba un estado general conservado y una exploración física sin hallazgos patológicos. La analítica al diagnóstico mostraba hemoglobina (Hb) de 12.1g/dL, creatinina de 1.39mg/dL, proteínas 8.87g/dL, CM 3.46g/dL (IgA Lambda), beta-2-microglobulina 15.7mg/L, VSG 102mm/h, ratio cadenas ligeras K/L libre 0.014 (kappa libre: 0.984mg/dL, lambda libre: 71.6mg/dL). Calcio normal. La orina de 24h era de 1.6 L/día, con proteínas totales de 1.2g/día, de las cuales 0.44g correspondían a CM IgA lambda. En el mielograma se objetivó un 68% de células plasmáticas de fenotipo anómalo (CD19-, CD56+, CD200+, CD27+d, CD81+d, CD28+ y cadenas intracitoplasmáticas lambda). El FISH para TP53 y reordenamiento FGFR3-IGH resultaron positivos. La biopsia de grasa subcutánea fue negativa para amiloide. La biopsia renal fue diagnóstica de GEFS y negativa para amiloide y para depósito de cadenas. ElVEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) fue normal. Durante el estudio, se constató una Hb de 10.1 g/dL y un aumento de la proteinuria (1.8881 g/24h con proteína Bence-Jones de 0.83 g/24h). Con el diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) IgA lambda sintomático, IPS de 3, Durie y Salmon de 2, se instauró tratamiento con esquema VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona) y auto-TPH como consolidación de respuesta. El paciente presentó una excelente respuesta al primer ciclo de tratamiento, alcanzando muy buena respuesta parcial a los 3 ciclos.

Discusión: La GEFS no es una entidad anatómo-patológica descrita en la afectación renal por Mieloma Múltiple. La lesión renal en las discrasias de células plasmáticas puede ser variada y suele objetivar la presencia de la inmunoglobulina clonal, en forma de tubulopatía y/o riñón de MM, asociada a amiloide en la amiloidosis, como depósito de cadenas en la enfermedad por depósito de cadenas, o glomerulonefritis proliferativa y depósito de C3 en la gammapatía monoclonal de significado renal. Se ha postulado que en la GEFS aumenta el VEGF y la heparanasa, y que estos parámetros también pueden estar involucrados en el desarrollo de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y MM, aunque en nuestro paciente el VEGF resultó normal. La excelente y rápida respuesta al tratamiento, observada en este paciente, sugiere que la GEFS traducía afectación renal por MM. En la bibliografía no hemos hallado ningún caso de diagnóstico simultáneo de MM y GEFS.

PO-007

ATENCIÓN INTEGRADA DEL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA DE UN GRUPO DE TERAPIA

Sánchez-Raga JM¹, Espinas Olvera L², Pérez-Montaña A¹, Beltrán N¹, Sampol Mayol A¹

¹Hospital Universitari Son Espases; ²Equip d'Atenció Psicosocial de Sant Joan de Deu

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad oncohematológica que genera un alto impacto emocional a lo largo del proceso de diagnóstico, tratamiento, recaída y preparación para la muerte. La atención psicológica es una herramienta fundamental para facilitar la adaptación funcional de la persona a esta enfermedad y su evolución. Los grupos de terapia proporcionan una mejora significativa en el estado emocional de los pacientes.

Objetivos: Presentar un modelo piloto de terapia de grupo dirigido a pacientes con MM y moderado por una psicooncóloga y un médico hematólogo. Presentar los resultados pre-post de sintomatología de los participantes en el grupo y el grado de satisfacción de los mismos tras finalizar el programa de sesiones.

Métodos:

1. Valoración por la psicóloga de pacientes con MM candidatos a terapia de grupo. Configuración del grupo inicial de 5 personas.
2. Administración de instrumento psicométricos pre-terapia grupal (HADS)
3. Diseño y consecución del programa de 17 sesiones, de frecuencia quincenal, de 1,5-2 horas de duración, grupo cerrado.

4. Administración de instrumento psicométricos y encuestas de satisfacción post-terapia grupal (HADS, CRES-4, dos encuestas de satisfacción cualitativas)
5. Análisis cuantitativo del grado de ansiedad y depresión pre y -post terapia
6. Análisis cualitativo de la encuesta de satisfacción post terapia

Tabla 1.

Características socio-demográficas y clínicas de los pacientes

	1	2	3	4
Edad	60 años	53 años	68 años	72 años
Sexo	mujer	mujer	varón	mujer
Estado civil	casada	soltera	casado	viuda
Situación laboral	incapacidad laboral temporal	incapacidad laboral temporal	jubilado	jubilada
Nivel educativo	estudios medios	estudios medios	estudios superiores	estudios básicos
Tiempo desde el diagnóstico	8 años	<1 año	1 año	7 años
Tratamiento	3 líneas	1 línea	1 línea	3 líneas

Escala CRES-4

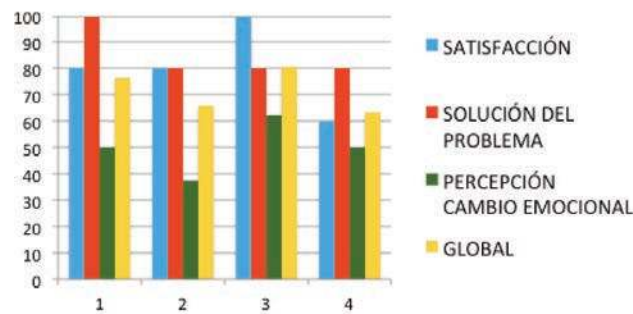


Figura 1.

Análisis encuesta HADS antes y después de la intervención

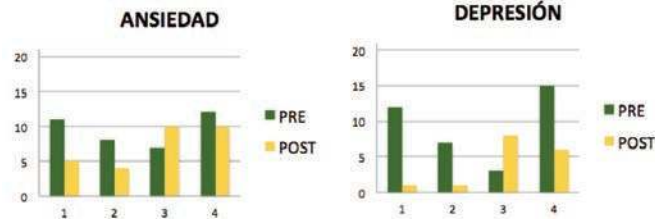


Figura 2.

Resultados:

- De los cinco participantes iniciales, cuatro acudieron a más del 80% de las sesiones y completaron y entregaron los formularios y encuestas de satisfacción para el análisis. Dos pacientes de reciente diagnóstico acudieron de forma puntual a dos sesiones, como preparación al trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo.
- Las características socio-demográficas de cada paciente y los resultados de la ansiedad y depresión pre y post-intervención se aporta en la tabla 1 y gráficos.
 - En el marco del análisis cualitativo:
 - o la valoración de los pacientes respecto a qué les ha ayudado más de la terapia corresponde con el triple objetivo terapéutico del grupo: 1) apoyo emocional, 2) educacional o de información (tanto a nivel psicológico como médico), y 3) apoyo social.
 - o Los temas que han percibido de mayor ayuda son: intercambio de experiencias y de estrategias de afrontamiento, normalización vital post diagnóstico, todos.
 - o La percepción respecto a aquello que menos ha ayudado difiere entre: nada (2) y hablar mucho/demasiado de la enfermedad (2)

- o Algunas variables que indican como posibilidad de mejora: mayor frecuencia y mayor número de sesiones.

Conclusiones:

- El MM es una enfermedad con gran impacto psico-social en la vida del paciente a lo largo de la enfermedad. La integración interdisciplinaria psicóloga-médico en el abordaje terapéutico del paciente con MM es una buena herramienta.
- La terapia grupal permite un triple objetivo terapéutico: apoyo emocional, apoyo educacional y apoyo social.
- Pese al reducido tamaño de la muestra, la terapia de grupo realizada ha sido eficaz para mejorar la dimensión emocional en la mayoría de los participantes.
- Existe escasa literatura respecto a la utilización de la terapia grupal en esta patología. Nuestros resultados apoyan la necesidad de continuar con estudios más amplios para su incorporación a la práctica habitual.

PO-008

DATOS DE VIDA REAL DEL TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Sánchez-Raga JM¹, Pérez-Montaña A¹, Beltrán N¹, Ros T¹, Boyeras B¹, Martorell C¹, Gutiérrez A¹, Sampol A¹

¹Hospital Universitari Son Espases

Introducción: El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. Su diagnóstico y monitorización están estandarizados y son similares en todos los centros del país. Sin embargo, a nivel terapéutico, no existe tal estandarización. Existen múltiples fármacos disponibles y las combinaciones de estos son aún mayores. La selección de uno u otro depende de las características del paciente, pero también del médico y/o del centro hospitalario. Los resultados de los ensayos clínicos suelen ser diferentes a los observados en la vida real debido a que las poblaciones atendidas en los ensayos suelen ser una muestra sesgada de la población real atendida en la consulta.

Objetivos: Analizar los esquemas de tratamiento utilizados en primera línea en los pacientes de nuestro centro entre 2008 y 2018, así como los resultados obtenidos en supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Metodología: Los datos clínicos, analíticos y de tratamientos se han obtenido de forma retrospectiva de la historia clínica electrónica (Millennium®), resultados de laboratorio (GestLab®) y el programa de tratamientos (Farmis®). Hemos empleado SPSS v18 para el análisis estadístico.

Resultados: De 191 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple que han sido atendidos en nuestro centro en este periodo, 156 pacientes (81,67%) recibieron la primera línea de tratamiento en nuestro hospital. La mediana de edad al diagnóstico fue de 66 años (rango de 22-88 años). El 53,7% tenían menos de 66 años. 89 (57%) fueron candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tras la primera inducción. La distribución en función del subtipo de Ig: 54,9% IgG, 27,4%, IgA, 1,2%, 1,2 IgM y 15,2% de enfermedad de cadenas ligeras. Información más detallada de las características clínicas y de laboratorio en el diagnóstico se aportarán en el congreso. En la gráfica 1 se representan los esquemas empleados en primera línea de tratamiento. A pesar de los múltiples esquemas utilizados, los cuales muestran un claro patrón temporal, 88 pacientes (55%) recibieron esquemas basados en bortezomib. La mediana global de supervivencia libre de progresión (SLP) en 1ª línea es de 28 meses (IC95%: 22-34). La mediana de SLP en los candidatos a TPH fue de 42 meses (IC95%: 27-57) y 20 meses (IC95%: 15-26) en los no candidatos ($p < 0.001$). Este efecto positivo también se observa en la supervivencia global (SG), con una mediana de SG en los candidatos a TPH de 104 meses (IC95%: 46-161) y de 46 meses (IC95%: 23-69) en los no candidatos ($p < 0.001$).

Conclusiones: En el presente estudio se confirma la diversidad terapéutica disponible en esta enfermedad, así como su rápida evolución en la última década. Sería interesante realizar estudios observacionales basados en datos reales de la práctica clínica diaria a nivel nacional para proporcionar información sobre comparadores y resultados que no formaban parte de los protocolos de los ensayos clínicos pre-comercialización.

ESQUEMAS DE INDUCCIÓN UTILIZADOS EN 1ª LÍNEA

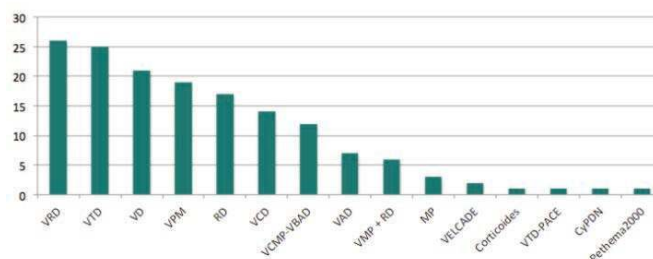


Figura 1.

Supervivencia libre de progresión (izquierda) y supervivencia global (derecha) de los pacientes con mieloma múltiple en función de si realizaron o no TPH en primera línea.

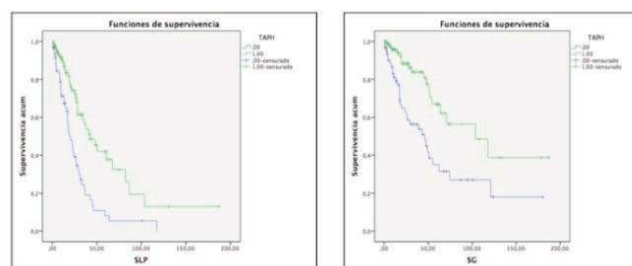


Figura 2.

PO-009

EXPERIENCIA CLÍNICA CON VRD EN PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE.

De Miguel Llorente D¹, Gil Pérez A¹, Diaz Morfa M¹, Golbano Lopez N¹, Vazquez Ramo A¹, Guillén López H¹, Nuevo López I¹, Pérez Ortega A¹, Arbeteta Juanis J¹, Subirá Pérez D¹, Morales Sanz D¹, García Ramírez P¹, Santos Montero AB¹, Herrero Martín S¹

¹Hospital Universitario Guadalajara

Introducción: Las guías internacionales (NCCN, ESMO, mSMART), así como estudios realizados por distintos grupos cooperativos (GEM, IFM) han validado el esquema Velcade, Revlimid, Dexametasona (VRD) en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) en primera línea de tratamiento candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). De igual modo, distintas versiones (SWOG SO777, VRD lite) de este régimen de tratamiento han sido también estudiadas en pacientes no candidatos a trasplante, arrojando resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLP) y supervivencia global (SG) no alcanzados hasta ahora (43 meses, 75 meses respectivamente) (Durie B, et al. Lancet. 2017;389:519-527.)

Objetivos: Conocer la eficacia y seguridad del régimen de quimioterapia VRD en pacientes en primera línea de tratamiento, tanto candidatos como no candidatos a TPH en nuestro servicio.

Material y métodos: Desde septiembre de 2015 hasta mayo de 2019, 15 pacientes (8 varones) han recibido VRD (según esquema del GEM 2012 <65 años, Bortezomib 1.3 mg/m² S.C. D1, 4, 8, 11; Lenalidomida 25 mg/d vo x 21 días, Dexametasona 40 mg vo D1-4, 8-11, cada 28 días). Tres pacientes fueron mayores de 70 años, y dos de ellos no fueron candidatos a TPH. Una paciente candidata a TPH fue diagnosticada de un MM IgD, con una duplicación por FISH del gen CKS1B (1q21).

Resultados. Tabla 1. Características de los pacientes tratados con VRD en 1ª línea. Las dos pacientes no candidatas a TPH recibieron una mediana de 3 ciclos, tras los cuales alcanzaron la RC con EMR negativa, y posteriormente han seguido tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida, permaneciendo vivas y en remisión completa (RC). En estos dos pacientes no se observaron toxicidades grado 3-4, ni hubo reducciones de dosis en el esquema terapéutico. Los pacientes que fueron sometidos a TPH llegaron tras una mediana de 5 ciclos (4-6), estando

todos en RC, salvo el 22% que estaba uno en muy buena respuesta parcial (MBRP) y otro en progresión (presentando este del p53).

Conclusiones: 1) El esquema VRD trasladado a la vida real reproduce los resultados de eficacia y seguridad descritos en estudios previos. 2) Resulta ser un protocolo coste-efectivo ya que debido a su eficacia, la mayoría de los pacientes alcanzan la RC precozmente (3-4 ciclos) y no precisan completar los 6 ciclos previstos. 3) La tolerancia en pacientes mayores de 75 años es excelente, ajustando los corticoides, y la lenalidomida a la función renal, consiguiendo respuestas de calidad (RC) con un perfil de seguridad extraordinario.

Tabla 1.

N= 16		Seguimiento 47 meses	
Edad	63 (39-85)	> 75 años (15%)	
AR citogenético	3 (23%)		
Nº ciclos	4,6 (3-6)		
RG	100%		
Tipo Respuesta	12% RC (55% RCe)	33% MBRP	
		43% EMR – (tras inducción)	
SLP	16,5 meses (p53+) (7-26m), resto NA		
Reducción de dosis	15% (NP G3, Neutropenia G4)		

PO-010

PAUTAS DE PRESCRIPCIÓN EN PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE ESTRATIFICADOS POR EDAD EN LA VIDA REAL EN ESPAÑA ENTRE 2012 Y 2016

Cejalvo MJ¹, Bustamante G², González E³, Vázquez-Álvarez J⁴, García R⁵, Ramírez A⁶, Pérez-Persona E⁷, Abella E⁸, Garzón S⁹, García A¹⁰, Jarque I¹¹, González MS¹², Sampol A¹³, Motlló C¹⁴, Martí JM¹⁵, Alcalá M¹⁶, Lostanau G¹⁷, López R¹⁷, De la Rubia J¹, Grupo RETRO¹⁸

¹Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia; ²Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona; ³Hospital de Cabueñes, Gijón; ⁴Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo; ⁵Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; ⁶Hospital Central de Asturias, Oviedo; ⁷Hospital Universitario de Alava, Vitoria-Gasteiz; ⁸Hospital del Mar, Barcelona; ⁹Hospital de Jerez, Jerez de la frontera; ¹⁰Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; ¹¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ¹²Hospital de Santiago, Santiago de Compostela; ¹³Hospital Son Espases, Palma de Mallorca; ¹⁴Fundació Althaia, Barcelona; ¹⁵Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa; ¹⁶Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga; ¹⁷Celgene, S.L.U., Madrid; ¹⁸Grupo RETRO: Duro R Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, González Y Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, Sastre JL Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense y Sarrà J Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona

Introducción: El mieloma múltiple (MM) afecta a personas de edad avanzada; alrededor de dos tercios de los pacientes son mayores de 65 años en el momento del diagnóstico, un 35% tiene ≥ 75 y el 10% tiene ≥ 80 años. En general, la práctica clínica habitual se basa en resultados de ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos con un gran número de pacientes. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de grupos cooperativos, los pacientes evaluados en ensayos clínicos son generalmente más jóvenes y presumiblemente más sanos que el paciente mayor típico de MM. Los objetivos de este estudio son describir los patrones de prescripción para el tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a trasplante en el marco de la práctica clínica real y analizar los resultados del tratamiento según la edad de los pacientes.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes de nuevo diagnóstico de MM no elegibles para trasplante, que iniciaron tratamiento anti-mieloma entre los años 2012 y 2016 en 20 hospitales españoles. Las variables recogidas incluyeron: las características de los pacientes al diagnóstico (escala ECOG, parámetros de laboratorio, sistema internacional de estadiaje ISS, en inglés y citogenética mediante hibridación fluorescente *in situ* FISH, en inglés), las características del tratamiento de primera línea, la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta global (ORR, en inglés) definido como respuesta parcial o mejor.

Resultados: Se incluyeron 675 pacientes con una mediana de edad de 76 años (41-91); 313 (47%), 183 (28%) y 165 (25%) tenían ≤ 75 , 76-80 y > 80 años, respectivamente; 35 (11%) tenían ECOG > 2 . Según el ISS, 93 (16%) pacientes presentaron un estadio I, 173 (30%) un estadio II y 316 (54%) un estadio III; además 143 (33%) pacientes tenían citogenética de alto riesgo [40, 39 y 6 pacientes con alteraciones *del 17p, t(4;14) y t(14;16)*, respectivamente]. El régimen prescrito con mayor frecuencia fue MPV (159 pacientes recibieron el esquema del estudio VISTA y 185 pacientes un esquema MPV atenuado), seguido de otros regímenes basados en bortezomib (207 pacientes) (Tabla 1). En general, la mediana de duración del tratamiento fue de 7 meses (IC 95%: 6-7) y la ORR del 78% (por grupos de edad, la respuesta en ≤ 75 , 76-80 y > 80 años fue de: 80%, 83% y 66%; $P = 0,0036$). En total, 293 (44%) pacientes requirieron un ajuste de la dosis y 344 (87%) comenzaron el tratamiento de segunda línea. La mediana de SG y SLP fue de 34 (IC 95% 29-37) y de 15 meses (IC 95% 14-17), respectivamente. Las medianas de SG según los grupos de edad, fueron de 44, 35 y 22 meses para los pacientes ≤ 75 , 76-80 y > 80 años, respectivamente; las correspondientes medianas de SLP fueron 16, 18 y 12 meses ($P < 0,01$ para SG y SLP según edad).

Conclusión: En la práctica clínica habitual existe una gran variabilidad en los regímenes de tratamiento prescritos, siendo los basados en bortezomib los de mayor frecuencia en el período 2012 a 2016. Además de las características clínicas de los pacientes con MM, la edad influyó en la supervivencia en esta cohorte de pacientes de vida real, lo que sugiere que la elección del tratamiento para pacientes ancianos debería basarse en una evaluación específica de riesgos y beneficios.

Tabla 1. Características basales y resultados según el esquema de tratamiento inicial.

	Bortezomib MPV (n=359)	Bortezomib MPV atenuado (n=185)	Bortezomib no MPV (n=207)	Lenalidomida ¹ (n=24)	Melfalan ² (n=6)	Otros (n=34)
Características basales						
ECOG						
0-2	53 (85%)	47 (60%)	31 (35%)	10 (77%)	21 (60%)	7 (30%)
≥ 2	29 (35%)	32 (40%)	58 (65%)	3 (23%)	14 (40%)	16 (70%)
Edad al diagnóstico (años)						
≤ 75	98 (53%)	85 (47%)	109 (53%)	11 (46%)	2 (3%)	8 (24%)
76-80	39 (23%)	55 (30%)	57 (28%)	9 (37%)	18 (29%)	5 (15%)
> 80	18 (12%)	42 (23%)	39 (19%)	4 (17%)	42 (68%)	20 (61%)
Tasa de filtrado glomerular						
Normal o insuficiencia leve (≥ 60 ml/min)	54 (48%)	64 (52%)	26 (18%)	13 (57%)	23 (40%)	10 (31%)
Insuficiencia moderada (30-59 ml/min)	42 (38%)	39 (31%)	34 (23%)	9 (39%)	25 (44%)	11 (34%)
Insuficiencia severa (< 30 ml/min)	16 (14%)	21 (17%)	86 (59%)	1 (4%)	9 (16%)	11 (34%)
Resultados de los tratamientos						
SLP (meses), mediana (95%CI)	20 (16, 24)	18 (15, 21)	12 (10, 14)	21 (12, 44)	12 (7, 16)	9 (3, 18)
SG (meses), mediana (95%CI)	52 (42, 62)	38 (33, 50)	24 (18, 29)	35 (22, 44)	21 (12, 28)	11 (3, 40)
ORR	119 (88%)	127 (81%)	114 (78%)	18 (95%)	20 (46%)	7 (44%)

Regímenes incluidos: ¹VTD, PAD, VTD, VDC; ²VRD, Rd; ³MP

PO-011

TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA DE MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATO A TRASPLANTE: EXPERIENCIA Y EVOLUCIÓN EN 5 AÑOS DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Civeira Marín M¹, Hernández Mata C¹, Moreno Carbonell M¹, Pinzón Mariño S¹, Caballero Navarro G¹, Rubio Martínez A¹, Godoy Molías A¹, Delgado Beltrán P¹

¹H.U. Miguel Servet de Zaragoza

Introducción: El avance en tratamiento del mieloma múltiple en las últimas décadas ha supuesto mejoría en las tasas de supervivencia y en las posibilidades de manejo en pacientes de edad avanzada o con comorbilidad. Estudios realizados han demostrado la eficacia de nuevos esquemas de tratamiento con lenalidomida o bortezomib asociados o no al tratamiento clásico con melfalan.

Objetivos: Describir los esquemas de tratamiento utilizados en pacientes con reciente diagnóstico de mieloma sintomático en primera línea en la práctica clínica habitual en pacientes no candidatos a trasplante. Observar la tendencia en los últimos cinco años y asociarla con las guías de práctica clínica. Analizar la supervivencia libre de progresión en primera línea.

Métodos: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en el H. U. Miguel Servet de Zaragoza desde abril 2014 hasta abril 2019. Se incluyeron pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple sintomático no candidatos a trasplante en primera línea (según criterios de IMWG). Los criterios de exclusión fueron: haber recibido tratamiento previo y no disponibilidad de datos determinantes para el estudio. Los

datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica y en papel.

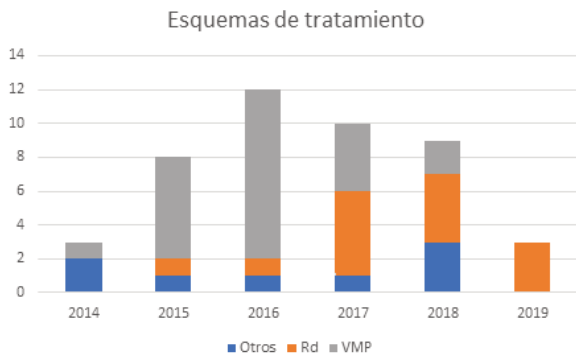
Resultados: De los 64 pacientes de reciente diagnóstico 45 cumplían criterios de selección (20 mujeres y 25 varones). La media de edad fue de 77 años. El aclaramiento de creatinina (CKD-EPI) en 26 pacientes fue menor de 60ml/min/1,73m². Otras características basales quedan reflejadas en la Tabla 1. El tratamiento de primera línea más frecuente fue bortezomid-melfalán-prednisona (VMP) en 23 pacientes, seguido de lenalidomida-dexametasona (Vd) en 14 pacientes. El esquema más utilizado fue VMP. La tendencia en los últimos años es el uso de esquemas con lenalidomida como primera opción como refleja la Tabla 2. Cinco pacientes sufrieron cambio de tratamiento por toxicidad (4 VMP). Presentaron progresión 16 pacientes durante el periodo observado frente a 25 que no. La mediana de supervivencia libre de progresión tras la primera línea de tratamiento global fue de 10,2 meses. En los tratados con VMP 13,2 meses y Rd 10,4 meses siendo de 7,9 meses en el grupo de otros. Falleció un paciente con VMP en primera línea.

Conclusión: El esquema más utilizado ha sido VMP. Esquemas basados en lenalidomida oral son la tendencia en la práctica clínica actual en pacientes de edad avanzada o comorbilidad. Nuestros pacientes se beneficiarían periodos de observación más prolongados para alcanzar medianas similares a estudios previos. La calidad de vida y comodidad del paciente debe tenerse en cuenta al elegir esquema y seguir las guías clínicas.

Tabla 1.

Características	basales de la muestra n=45
SEXO	
Mujer	20
EDAD (años)	
Media	77
<65	3
>=65	42
>75	24
TIPO MM	
IgA	8
IgG	28
B.J.	6
R-ISS	
riesgo bajo /int.	36
riesgo alto (III)	8
CITOGENÉTICA	
N	25
s	7
d	5
nc	8
Cl. Creatinina plasmática (CKD-EPI)	
<30	10
<60	26
>=60	19
TRATAMIENTO 1ª LÍNEA	
VMP	23
Rd	13
Otros	9

Tabla 2.



PO-012

EXPERIENCIA CON EL ESQUEMA VRD COMO INDUCCIÓN A AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Aguilar Franco C¹, Dueñas Pérez AB¹, Sevil Puras F², Domínguez Ortega C², Campuzano Saavedra V³

¹Hospital General Santa Bárbara. Soria; ²Hospital General Santa Bárbara. Soria; ³Hospital Virgen del Puerto. Plasencia

Introducción: El empleo de esquemas de inducción que permitan alcanzar una elevada tasa de respuestas profundas con un coste tóxico limitado es el objetivo del tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico como paso previo al autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (ATPH).

Métodos: Se ha valorado la eficacia terapéutica y efectos adversos experimentados en un grupo de pacientes con MM de nuevo diagnóstico que recibieron VRD como esquema de inducción previo al ATPH en nuestro hospital.

Resultados: Entre Enero de 2016 y Mayo de 2019, 11 pacientes recibieron 6 ciclos del esquema de inducción VRD cada 28 días (bortezomib 1.3 mg/m² sc días 1,4,8,11; lenalidomida 25 mg v.o. días 1-21; dexametasona 40 mg v.o días 1,2,4,5,8,9,11,12). Se realizó tromboprofilaxis primaria con enoxaparina (40 mg sc diarios) durante todo el curso del tratamiento. La movilización de PH con G-CSF se llevó a cabo después del 3º ciclo. La mediana de edad fue de 63 años (rango 58-71). El tipo más frecuente de MM fue el IgG kappa (8/11; 72.7%). Un 45.4% (5/11), 36.3% (4/11) y 18.1% (2/11) estaban en estadio ISS-R I, II y III respectivamente. Un 27.2% (3/11) de los pacientes eran de alto riesgo citogenético. La mediana de filtrado glomerular (CKD-EPI) tras la finalización del tratamiento (85 mL/min; rango 54-95) fue superior a la del inicio del mismo (73.5 mL/min; 23-95). Todos los pacientes llevaron a cabo una correcta movilización de progenitores hematopoyéticos (mediana 3x10⁶/kg; rango 2.2-7.6); en 1 caso (el de mayor edad) fue necesario el empleo de plerixafor con este fin. La respuesta obtenida tras el tratamiento de inducción y previa al ATPH fue de RC estricta en un 63.6% (7/11; inmunofenotípica en 3/11-27.2%), MBRP en un 27.2% (3/11) y RP en un 9.1% (1/11). Se ha realizado hasta el momento ATPH a 10 pacientes (1 en tándem) de los cuales 9 han sido reevaluados al día +100. De ellos 7 (77.7%) alcanzaron RC estricta (inmunofenotípica en 6/9; 66.6%) y los otros 2 MBRP y RP respectivamente. No se ha alcanzado la mediana de SLP ni SG de la serie de pacientes analizada tras una mediana de 17 meses de seguimiento (rango 8-45 meses). Se ha producido una recaída extramedular a los 6 meses del ATPH. Se redujo la dosis de bortezomib en 4 casos (36.3%) por polineuropatía periférica y la de lenalidomida en uno solo (9.1%) por calambres musculares. Todos los pacientes completaron los 6 ciclos de tratamiento inicialmente planificados. Los efectos adversos grado 3 (45.4%) más frecuentes fueron el tromboembolismo pulmonar (2 casos-18.2%), calambres musculares, infección respiratoria y trombopenia (1 caso -9.1%- cada uno). Otros efectos adversos fueron: polineuropatía periférica grado 1/2 (4 casos; 36.3%), rash cutáneo grado 1 (1 caso; 9.1%) e infección respiratoria grado 1/2 (4 casos; 36.3%).

Conclusiones: VRD es un esquema de inducción previa a ATPH que produce una elevada proporción de respuestas profundas respetando la movilización de progenitores hematopoyéticos y bien tolerado por la mayoría de pacientes. Nuestra breve experiencia mejora los resultados del ensayo GEM2012 recientemente comunicados.

PO-013

ESTUDIO OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS TRATADOS EN PRIMERA LÍNEA CON ESQUEMA VMP (BORTEZOMIB, MELFALÁN Y PREDNISONA)

Llorente Prados S¹, Morillo Giles D¹, Askari E¹, Llamas Sillero P¹

¹HUFJD

Introducción y objetivos: El esquema quimioterápico basado en bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) es ampliamente usado desde su aprobación en 2008 para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante hematopoyético (TPH). Nuestro objetivo es analizar la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de todos los pacientes tratados con dicho esquema como primera línea de

tratamiento desde 2014 a 2018 en los hospitales Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Infanta Elena y Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

Pacientes y métodos: Se incluyeron un total de 37 pacientes y se estudiaron sus historias clínicas. Se recogieron sus características basales al diagnóstico y el tipo de respuesta que presentaron al tratamiento, que se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Representación de las características de los pacientes al diagnóstico y su respuesta obtenida.

	VMP (n=37)		
Edad	78,39 (SD=6,034)	B2microglobulina	4,78 (SD=3,37)
		Albúmina	3,38 (SD=0,62)
		Creatinina	1,22 (SD=0,7)
-Sexo		Hemoglobina	10,62 (SD=1,91)
Varones	20 (55,3%)	Calcio corregido	9,49 (SD=1,18)
Mujeres	17 (44,7%)		
-Isotipo:		-Respuesta:	
IgG kappa	14 (39,5%)	Respuesta completa estricta	2 (5,3%)
IgG Lambda	8 (21,1%)	Respuesta completa	4 (10,5%)
IgA Kappa	7 (18,4%)	Muy buena respuesta parcial	11 (31,6%)
IgA Lambda	2 (5,3%)	Respuesta parcial	10 (26,3%)
Cadena ligera Kappa	2 (5,3%)		
Cadena ligera lambda	3 (7,9%)		
-R-ISS:		Enfermedad estable	5 (13,2%)
I	9 (24,3%)	Progresión	5 (13,2%)
II	22 (62,2%)		
III	5 (13,5%)		

Resultados: Se realizó un análisis de la supervivencia en la cual se obtuvo una mediana de seguimiento de 24,0 meses. De los 37 pacientes iniciales murieron 12 (28,6%). Se recogió también la progresión de la enfermedad durante el periodo de estudio. Del total de pacientes, 30 (81,6%) progresaron. En cuanto al tiempo de supervivencia libre de progresión se observó una mediana de 18,27 meses (IC 95%= 14,016-22,524 meses). La mediana de la SG no fue alcanzada. Se realizaron también las curvas de supervivencia para los valores de SLP y SG (figuras 2 y 3). Para la SLP se observa un máximo de 30,4 meses y un mínimo de 1,0 meses. 7 pacientes (18,9%) no progresaron al acabar el tiempo de seguimiento, por lo que fueron censurados. En cuanto a la SG se observó un máximo de 48,033 meses y un mínimo de 1,033 meses. 22 pacientes (64,7%) no fallecieron al acabar el tiempo de seguimiento o se perdieron, por lo que fueron censurados. El principal motivo de cambio de tratamiento en nuestra cohorte fue por recaída biológica (26,32%), seguida de efectos adversos (23,68%). Un 18,42% de los pacientes continúan con el tratamiento inicial al finalizar el seguimiento. El efecto adverso más común fue neuropatía de cualquier grado (44,7%), pero de los grados III/IV fueron las infecciones (36,8%).

Discusión: Comparamos nuestros datos con dos estudios publicados en la literatura con esquema VMP. Estos presentaban una mediana de SLP de 16,6 meses¹ y de 18,1 meses (IC 95%= 16,5-19,9 meses)². Nuestros resultados no encuentran diferencia estadísticamente significativa con aquellos publicados con el mismo esquema de tratamiento pero con una mayor muestra de pacientes.^{1,2} Observando los datos obtenidos sobre nuestros pacientes tratados con VMP podemos considerar que es un esquema efectivo en primera línea de tratamiento, con resultados extrapolables a los publicados en la literatura.

Referencia

1. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008 Aug 28;359(9):906-17.

2. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2018; 378:518–28.

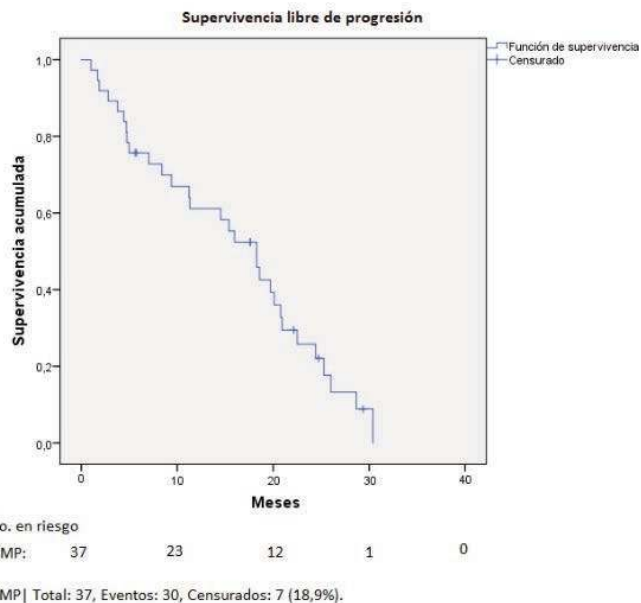


Figura 2. Curva de supervivencia libre de progresión a lo largo de todo el estudio.

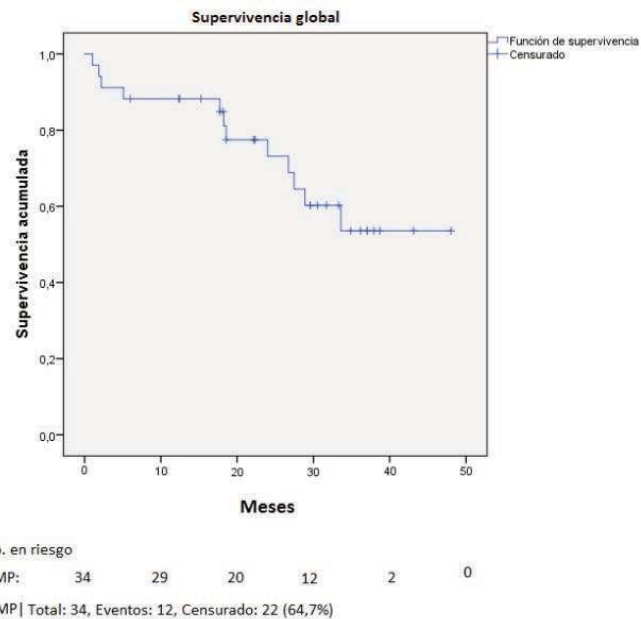


Figura 3. Curva de supervivencia global a lo largo de todo el estudio.

PO-014

SECUCENCIA DE TRATAMIENTO ÓPTIMA PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN ESPAÑA UN MODELO SECUCENCIAL

Quintana Plaza J¹, Villergas A¹, Parra Gabilondo R¹, Palomera Bernal L², Ocio San Miguel EM³, Sampol Mayol A⁴, Gironella Mesa M⁵, Sanchez Godoy P⁶, Martínez Chamorro MC⁷, De la Rubia Comos FJ⁸, Sabater E⁹, Oyagüez I⁹

¹Janssen Cilag; ²Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ⁴Hospital Universitari Son Espases; ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁶Hospital Universitario Severo Ochoa; ⁷Hospital Universitario Quirónsalud Madrid; ⁸Hospital Universitario Doctor Peset; ⁹PORIB

Introducción: El mieloma múltiple (MM) se sigue considerando una enfermedad incurable. Sin embargo, con la disponibilidad de nuevos fármacos, las opciones de tratamiento para pacientes de MM han incrementado drásticamente, aumentando a su vez su supervivencia. Esto hace que sea necesario evaluar la secuencia de tratamiento más apropiada, en lugar de los regímenes de manera aislada. Junto con la seguridad y la eficacia, la evaluación económica se está convirtiendo en una herramienta cada vez más útil y necesaria en la toma de decisiones.

Objetivos: El estudio tiene como objetivo estimar los beneficios y costes de las secuencias de tratamiento en el MM más comunes para establecer un umbral de eficiencia y determinar la ratio coste-eficacia incremental (ICER) entre las secuencias.

Métodos: Se diseñó un modelo de Markov con 5 estados de salud que representan líneas de tratamiento (1^a, 2^a, 3^a y posteriores) y muerte, con 3 subestados relacionados con la respuesta (respuesta completa [CR], respuesta parcial [PR] y no respuesta [NR]) para simular la transición de pacientes (cada 4 semanas) a lo largo del curso de la enfermedad. Un consejo de hematólogos definió veinte posibles secuencias de tratamiento, como las más utilizadas en la práctica clínica en España. Una revisión de la literatura permitió la identificación de los estudios para estimar las tasas de respuesta específica de cada terapia y los eventos adversos (EA), junto con el tiempo de progresión dependiente de la respuesta requerido para modelar la transición entre las líneas terapéuticas sucesivas y los valores de utilidad necesarios para evaluar la calidad de vida de los pacientes para poder estimar la variable principal del estudio AVAC. Se utilizó la perspectiva económica del sistema nacional de salud. Para la estimación del coste total (€, 2018) se consideró el coste de adquisición y administración de medicamentos y los costes de manejo de EA y de seguimiento de los pacientes. Los costes farmacéuticos se calcularon con precios públicos y considerando la posología autorizada en las fichas técnicas de los productos. Los costes de administración intravenosa (289,69 € / infusión) y del manejo de EA (anemia [868 €], evento cardiovascular [2,211 €], infecciones [1,819 €], neuropatía [457 €], neutropenia [382 €] y trombocitopenia [520 €]) se obtuvieron de la base de datos de costes locales. Finalmente se calculó la frontera de eficiencia, que identifica el conjunto de estrategias que dominaron (es decir, fueron más efectivas y menos costosas) al resto de secuencias.

Resultados: Rd→Dvd→KRd (3.62 AVAC) y VMP→Rd→D (3.06 AVAC) fueron las secuencias más y menos eficaces, respectivamente.

La secuencia con el coste asociado más alto fue VMP-Kd-DRd y con el más bajo VMP-Rd-Dara monoterapia. La secuencia con el coste €/AVAC y el coste incremental por AVAC más bajo fue VMPlite-DVd-Po (Pomalidomida) Cy (ciclofosfamida) dex (61.740 €/AVAC).

Conclusiones: La evaluación de las secuencias terapéuticas es clave para la toma de decisiones médica. Asumiendo las limitaciones existentes, estos resultados sugieren que el ICER (ratio coste-eficacia incremental) más bajo entre secuencias es de 38.214,07 € (VMP-RD-Dmonot vs VMPlite-DVd-PoCydex) y el ICER más alto es de 5.409.482,28 €/AVAC (VMPlite-DVd-KRd vs Rd-DVd-KRd). Las terapias más eficientes son aquellas que logran y mantienen una respuesta máxima en las primeras etapas de la enfermedad. La combinación daratumumab con bortezomib y el inicio del tratamiento con secuencias que contienen bortezomib parecen estar asociados con resultados más coste eficientes.

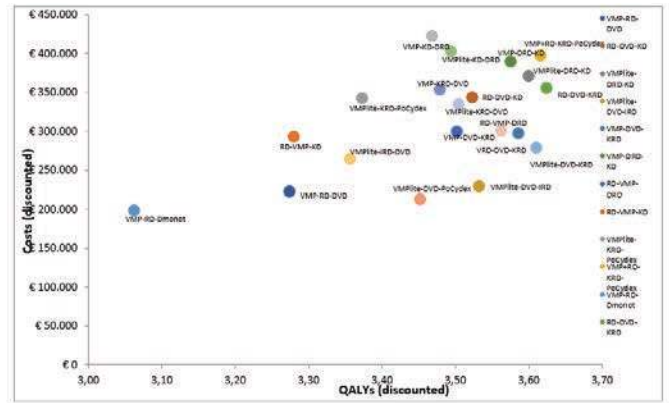


Figura 1.

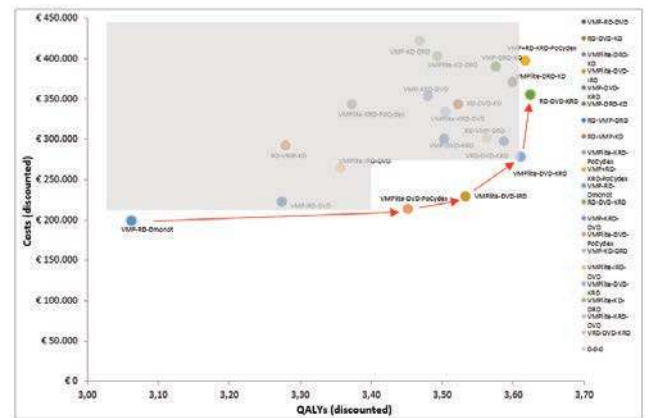


Figura 2.

Table 1.

Secuencias que forman la frontera de la eficiencia	ICER vs			
	VMP-RD-Dmonot	VMPlite-DVD-PoCydex	VMPlite-DVD-IRD	VMPlite-DVD-KRD
VMP-RD-Dmonot				
VMPlite-DVD-PoCydex	38.214,07 €			
VMPlite-DVD-IRD		192.761,57 €		
VMPlite-DVD-KRD			640.623,17 €	
Rd-DVD-KRD				5.409.482,28 €

PO-015

IMPACTO DE LA RESPUESTA PREVIA A LENALIDOMIDA EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA CON POMALIDOMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Poveda Ganga C¹, Martínez Montesinos L¹, Sánchez Fuentes A¹, Clavijos Bautista S¹, García Malo MD¹, Vicente V¹, De Arriba F¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: La pomalidomida (POM) está aprobada para la terapia del Mieloma Múltiple (MM) en recaída en fases avanzadas, en enfermos tratados previamente con lenalidomida (LEN) e inhibidores del proteosoma. La progresiva incorporación de LEN en el tratamiento del MM de nuevo diagnóstico ha puesto el foco en POM y su valor en el manejo de la primera recaída. Los objetivos de este trabajo han sido: 1) evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con POM en nuestra práctica clínica y 2) identificar algunos factores que pueden influir en la respuesta del MM a esta terapia.

Material y métodos: Evaluamos de manera retrospectiva los 33 enfermos con MM en recaída que iniciaron tratamiento con POM entre 1-sept-2013 y 30-abr-2019. Definimos la recaída como agresiva si en el momento de iniciar el tratamiento se cumplía uno o más de los siguientes criterios: progresión con plasmocitomas extramedulares, duplicación del componente monoclonal en menos de 4 semanas, trombopenia <40

$\times 10^9/L$ o neutropenia $< 0.7 \times 10^9/L$ o daño orgánico (fractura patológica o aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$).

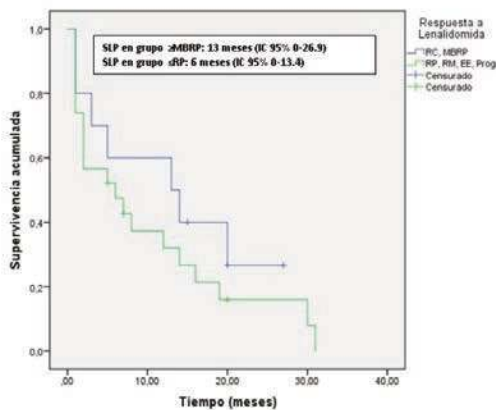


Figura 1. SLP con POM en función de SLP previa a LEN.

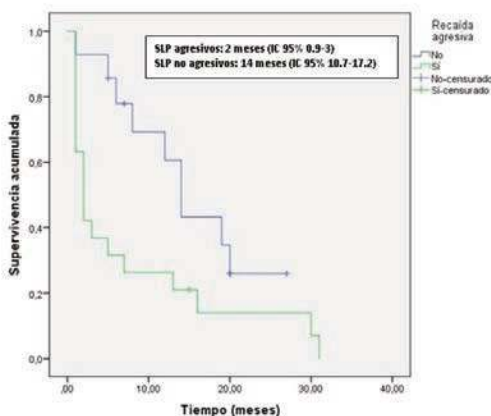


Figura 2. SLP con POM en función de respuesta a LEN.

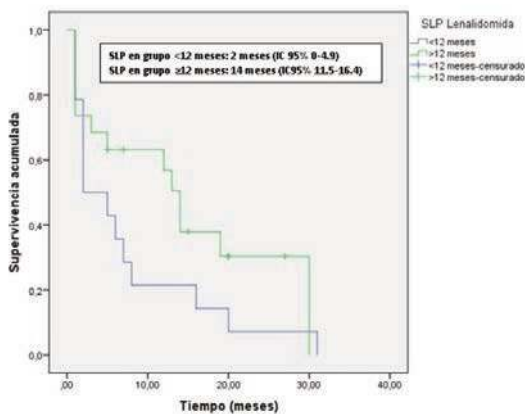


Figura 3. SLP con POM en función de tipo de recaída.

Resultados: Todos los pacientes evaluados habían recibido tratamiento con bortezomib y con *LEN*, y la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con *POM* fue de 70 meses (intervalo, 13-240), y el número de líneas previas fue de 3 (intervalo, 1-6). Todos los pacientes cumplían criterios de refractariedad a *LEN* (100 %). Los esquemas de *POM* administrados fueron en dobles (20 pacientes tratados con dexametasona: PomDex) o diferentes tripletes (3 recibieron bortezomib: PomDex-V; 3 ciclofosfamida: PomDex-Cy, y 7 Filanesib: PomDex-Fil). El 64% de los casos alcanzaron criterios de enfermedad estable o mejor, mientras que la tasa de respuesta global fue del 42 %

y la mediana de SLP de 7 meses. Diecinueve pacientes cumplían los criterios de recaída agresiva y, en ellos, la mediana de SLP fue de 2 meses; no obstante, en el 31% de estos enfermos la SLP se prolongó más allá de los 6 meses. Comparamos la profundidad de la respuesta obtenida con el tratamiento previo con *LEN* (MBRP o mejor vs RP o peor) y, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística, la mediana de SLP fue mayor en los primeros (13 vs 6 meses, respectivamente). En el mismo sentido, observamos que los pacientes en los que la SLP con *LEN* fue mayor a 12 meses, también consiguieron una mediana de SLP más prolongada con *POM* (14 m vs 2 meses). Los eventos adversos adversos (EA) más frecuentes fueron hematológicos (grado 3/4: neutropenia 57%, anemia 27% y trombopenia 27%) e infecciones (21% grado 3) y sólo un caso abandonó *POM* por EA.

Conclusión: Aunque se trata de un estudio retrospectivo con casuística limitada, los datos que presentamos sugieren que la eficacia de la terapia previa a *LEN* condiciona, de forma relevante, la respuesta al tratamiento de la recaída del MM con *POM*. En la población estudiada, la recaída con características de agresividad confiere muy mal pronóstico; no obstante, cerca de 1/3 de estos enfermos obtienen un beneficio clínico con los esquemas que incorporan *POM*.

PO-016

SEGURIDAD EN PACIENTES ESPAÑOLES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON POMALIDOMIDA EN PRÁCTICA HABITUAL DENTRO DEL ESTUDIO EUROPEO POSAUTORIZACIÓN MM-015

Ramírez Payer A¹, Duran MS², García R³, Sampol A⁴, Gironella M⁵, Capote FJ⁶, López Martínez A⁷, Cabrera Silva C⁸, Casanova M⁹, Bustamante G¹⁰, García de Coca A¹¹, Perez Persona E¹², Rios Rull P¹³, Rosettani B¹⁴, Kueenburg E¹⁴, Navarro M¹⁵, Lopez Oliver S¹⁵, Lilla Rubira E¹⁶

¹H. U. central de Asturias; ²H. General de Jaén; ³Clinico Universitario Virgen de la Victoria; ⁴H. Son Espases; ⁵H. Vall d'Hebron; ⁶H. Puerta del Mar; ⁷H. Arnau De Vilanova; ⁸H. General San Pedro de Alcántara; ⁹H. Costa Del Sol; ¹⁰ICO Bellvitge; ¹¹H. Clínico U. de Valladolid; ¹²H. U. de Álava; ¹³H. U Nuestra Señora De Candelaria; ¹⁴Celgene Intl SaRL; ¹⁵Celgene SLU; ¹⁶H. U Lucus Augusti

Introducción: Pomalidomida (*POM*) en combinación con bajas dosis de dexametasona fue aprobada en Europa en agosto de 2013 para el tratamiento (tto) del mieloma múltiple en recaída/refractario (MMRR) en pacientes (pts) con =2 esquemas previos, incluyendo lenalidomida (*LEN*) y bortezomib (*BORT*). El estudio Europeo Postautorización de Seguridad (EU PASS; NCT02164955) es un registro de pts con MMRR observacional, prospectivo, para caracterizar el perfil de seguridad de los ttos basados en *POM* en la práctica clínica habitual. El objetivo de este análisis es describir en la práctica clínica habitual la seguridad de *POM* en los pts españoles con MMRR incluidos en el registro.

Métodos: El estudio incluye pts con MMRR que inician tto basado en *POM* a discreción del investigador. Se recogen las características demográficas, de la enfermedad y de los ttos, y variables de seguridad según práctica clínica. Se administra trombotoprofilaxis según práctica local. Se muestran los datos del corte realizado a 2 de Noviembre de 2018 con los pts españoles que recibieron al menos una dosis de *POM*.

Resultados: La población total de seguridad del estudio Europeo consta de 530 pts, de los cuales 124 pts pertenecen a centros españoles. Mediana de edad 67 años (37-85 años), con 21,8% = 75 años, y 60.5% hombres. ECOG disponible en 50% de los pts, siendo 0-1 en 37,9% de los pts. Mediana de tiempo desde el diagnóstico 4,3 años (0,8 -13,9 años). Mediana de líneas de tto previas, 3 (2-10 líneas): 2 (36.3%), 3 (32.3%), 4 (16,1%) y =6 (8.8%). Líneas previas *BORT*: 1-7 líneas; siendo entre 1 y 3 en el 96% de los pts. Líneas previas *LEN*: 1-3 líneas, la mayoría con 1-2 líneas (91,1%). En el momento del análisis, 47 pts (37,9%) continuaban en el estudio y 22 (17,7%) continuaban en tratamiento; 33 pts (26,6%) discontinuaron el tto de *POM* principalmente por progresión de la enfermedad (PE) (34,6%), acontecimientos adversos (AAs, 26,6%) y muerte (9,7%). Mediana de duración del tto con *POM*: 18,6 semanas (1,1 – 150,7 semanas). La información sobre los AAs se recoge en la Tabla 1.

Conclusiones: Los resultados de este estudio observacional prospectivo, aún en marcha, mostraron cómo en práctica habitual, *POM* se incluye mayoritariamente en tercera o cuarta línea. *POM* suele discontinuarse principalmente por PE y AAs. El perfil de seguridad de *POM* resultó similar al observado en ensayos pivotaes (Moreau P, et

al. Eur J Haematol. 2017). Las citopenias y las infecciones son los AA emergentes del tratamiento (AAETs) más frecuentes, que generalmente pueden manejarse con reducciones/interrupciones de dosis. Se describieron pocos casos de Neuropatía periférica (NP).

Tabla 1. Datos de seguridad (Acontecimientos Adversos seleccionados).

AAETs	Cualquier Grado	Grado 3/4
Pts con ≥ 1 AAET que conllevaron reducciones/interrupción de dosis, n (%)	71 (57,3)	--
Pts con ≥ 1 AAET que conllevaron la discontinuación del tto n (%)	33 (26,6)	--
AAETs hematológicos; n (%)		
Neutropenia	53 (42,7)	36 (29,0)
Trombopenia	29 (23,4)	19 (15,3)
Anemia	41 (33,1)	14 (11,3)
AAETs no hematológicos; n (%)		
Neumonía	24 (19,4)	21 (16,9)
Infección del tracto respiratorio	30 (24,2)	15 (12,1)
Diarrea	17 (13,7)	3 (2,4)
Estreñimiento	15 (12,1)	1 (0,8)
Nauseas	7 (5,6)	0 (0,0)
Otros AAETs de especial interés;		
Neuropatía periférica; n (%)	6 (4,8)	1 (0,8)
Trombosis venosa profunda; n (%)	3 (2,4)	2 (1,6)
Segundas neoplasias primarias n (pts, %)	9 (6; 4,8)	--

Abreviaturas: AA: acontecimientos adversos; AAET: AA emergente del tto; pts: pacientes;

PO-017

ESTUDIO POST-AUTORIZACIÓN EUROPEO DE SEGURIDAD DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO O EN RECAÍDA TRATADOS CON POMALIDOMIDA EN PRÁCTICA HABITUAL

Ramírez Payer A¹, Gamberi B², Abildgaard N³, Vekemans MC⁴, Kyriakou C⁵, Di Raimondo F⁶, Kueenburg E⁷, Di Micco A⁷, Rosettani B⁷, Atiba-Davies M⁷, Bacon P⁷, Plesner T⁸

¹H.U. Central de Asturias, Av. Roma, s/n, Oviedo, España; ²Arcispedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia, Italia; ³Departamento de Hematología y Academia de Investigación de Cáncer Geriátrico, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca; ⁴Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain Bruselas, Bélgica; ⁵University College London y Northwick Park Hospitals Londres, Reino Unido; ⁶División de Hematología, AOU Policlinico-OVE, University of Catania Catania, Italia; ⁷Celgene International Boudry, Suiza; ⁸Departamento de Hematología, University of Southern Denmark, Center Little Belt, Vejle Hospital Vejle, Dinamarca

Introducción: En la Unión Europea (UE) la combinación de pomalidomida (POM) con bajas dosis de dexametasona está aprobada para el tratamiento (TTO) de pacientes (PTS) con mieloma múltiple refractario o en recaída (MMRR) que han recibido = 2 TTOs previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib. Los PTS con MMRR tienen mayor riesgo de padecer efectos adversos (EA) por la exposición previa a múltiples líneas de TTO y una alta carga tumoral. El estudio posautorización europeo de seguridad (PASS NCT02164955) es un registro observacional no intervencionista diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de los TTOs basados en POM en PTS con MMRR en práctica clínica.

Métodos: Se incluyeron PTS con MMRR que iniciaron TTOs basados en POM. Los EA de mayor interés incluían neutropenia, trombocitopenia, neuropatía periférica (NP), tromboembolismo venoso (TEV) y segundas neoplasias malignas primarias (SNMP).

Resultados: A 16/04/2019, la población de seguridad estaba formada por 728 PTS de 112 centros de 8 países europeos. La mediana de edad es 71 años, con 223 PTS (30,6%) mayores de 75 años. 53,8% varones. Mediana de tiempo desde el diagnóstico 4,8 años. La mediana de líneas previas de TTO fue 3; 72,3% con = 3 líneas previas. Se evaluó el estado funcional según la escala ECOG en 442 PTS; 359 presentaban ECOG = 1. Hay 131 PTS (18,0%) que continúan en TTO. La mediana de duración del TTO es de 20 semanas. Las causas más comunes de interrupción del TTO fueron progresión de la enfermedad (43,1%), EA (17,2%) y muerte (10,2%). Los EA hematológicos grado 3/4 más comunes fueron neutropenia (24,3%), anemia (10,6%) y trombocitopenia (8,9%). El 51,5% de los PTS sufrieron infecciones como neumonía (14,1%) y otras relacionadas con el aparato respiratorio (16,2%). Se registran casos de NP, TEV y embolismo pulmonar en el 6,2%, 1,9% y 0,8% de los PTS, respectivamente. Tanto los pacientes = 75 años como > 75 años

tienen % similares de EA, incluyendo neutropenia (37,8% vs. 34,5%) y trombocitopenia (16,8% vs. 17,0%), así como neumonía (14,9% vs. 12,6%). Se administró ciclofosfamida concomitante a 118 PTS (16,2%). Se observaron SNMP en 26 PTS (3,6%): 13 cánceres de piel distintos al melanoma (10 carcinomas (Ca) basocelulares, 2 Ca escamocelulares y 1 enfermedad de Bowen), 11 tumores sólidos (4 cánceres colorrectales y 3 Ca de origen primario desconocido, 2 Ca de células transicionales, 1 cáncer de mama, 1 Ca de tejidos blandos) y 2 SNMP hematológicas (leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico). Puesto que el presente estudio fue diseñado inicialmente para evaluar la seguridad, los datos sobre la respuesta son limitados. De 561 PTS con respuesta registrada, la mejor respuesta fue respuesta completa en 2 PTS, respuesta parcial en 86 PTS y enfermedad estable en 222 PTS.

Conclusiones: Los datos extraídos de este PASS en PTS con MMRR siguen demostrando que el perfil de seguridad de los TTO basados en POM en práctica habitual concuerda con los resultados de los ensayos clínicos. Este estudio ha sido financiado por Celgene Corp.

PO-018

SEGURIDAD DE POMALIDOMIDA EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO EN FUNCIÓN DEL ÚLTIMO TRATAMIENTO PREVIO. PACIENTES ESPAÑOLES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO EUROPEO POSTAUTORIZACIÓN DE SEGURIDAD

Ramírez Payer A¹, Duran MS², García R³, Sampol A⁴, Gironella M⁵, Capote FJ⁶, López Martínez A⁷, Cabrera Silva C⁸, Casanova M⁹, Bustamante G¹⁰, García de Coca A¹¹, Perez Persona E¹², Rios Rull P¹³, Rosettani B¹⁴, Kueenburg E¹⁴, Navarro Vidal M¹⁵, Lopez Oliver S¹⁵, Lavilla Rubira E¹⁶

¹H. U. central de Asturias; ²H. General de Jaén; ³Clinico Universitario Virgen de la Victoria; ⁴H. Son Espases; ⁵H. Vall d'Hebron; ⁶H. Puerta del Mar; ⁷H. Arnau De Vilanova; ⁸H. General San Pedro de Alcántara; ⁹H. Costa Del Sol; ¹⁰ICO Bellvitge; ¹¹H. Clínico U. de Valladolid; ¹²H. U. de Álava; ¹³H. U. Nuestra Señora De Candelaria; ¹⁴Celgene Intl SaRL; ¹⁵Celgene SLU; ¹⁶H. U. Lucus Augusti

Introducción: Pomalidomida (POM) en combinación con bajas dosis de dexametasona está indicado en Europa para el tratamiento (tto) del mieloma múltiple recaído/refractario (MMRR) en pacientes (pts) con =2 esquemas previos, incluyendo lenalidomida (LEN) y bortezomib (BORT). El estudio Europeo Postautorización de Seguridad (NCT02164955) observacional prospectivo está diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de tto basados en POM de pts con MMRR en la práctica clínica habitual. El objetivo de este análisis es describir el perfil de seguridad de los pts con MMRR incluidos en España en el estudio Europeo, en función de la línea de tto previa.

Métodos: Pts con MMRR que inician tto basado en POM a discreción del investigador. Se recogen datos de la práctica clínica habitual (características de los pacientes y del tto [previo y actual con POM], incluyendo seguridad). Se llevó a cabo un análisis post-hoc de los pts de los centros españoles incluidos en el estudio Europeo, que han recibido al menos una dosis de POM. El análisis post-hoc se realizó en base a la última línea de tto previa a POM: LEN, BORT, LEN+BORT u otros (OT). Se incluyen datos hasta el corte de 2 de Noviembre de 2018. En el momento del análisis el estudio se encontraba en la fase de reclutamiento.

Resultados: A fecha del análisis, la población de seguridad del estudio Europeo incluía 530 pts, 124 pts pertenecientes a centros españoles. Las características de estos pacientes se recogen en la Tabla 1. LEN fue la principal línea administrada inmediatamente antes de POM, en 63 (50,8%) pts (BORT 28 [25,6%], LEN+BORT 6 [4,8%] y OT 27 [21,8%]). Los datos de la población del estudio en relación a las últimas líneas de tto previas a POM se recogen en la tabla 1. Pts que continúan en tto con POM: LEN (17,5%); BORT (17,9%); LEN+BORT, (16,7%); OT (18,5%). Mediana de duración del tto con POM: LEN, 20,3 semanas; BORT, 17,6 semanas; LEN+BORT, 22,6 semanas; OT, 16,6 semanas. Entre los pts que discontinuaron POM, las razones principales fueron la progresión de la enfermedad (PE: LEN, 19/60 pts [30,1%]; BORT, 10/28 pts [35,8%]; LEN+BORT, 4/6 pts [66,7%] y OT, 10/27 pts [37,0%]) y los acontecimientos adversos AAs emergentes del tto (AAETs); La mayoría de los pts comunicaron algún AAET en todos los subgrupos (LEN: 62 [98,4%]; BORT, 28 [100,0%], LEN + BORT: 6 [100,0%]). OT: 24 [88,9%]). Los datos relativos a los AAs se encuentran recogidos en la

Tabla 1.

Conclusiones: Este estudio observacional prospectivo en pacientes con MMRR aún en marcha, demuestra que el tto basado en POM en la práctica clínica habitual se tolera bien, independientemente de la línea previa administrada. Los AAETs observados fueron similares en todos los subgrupos. La mayoría de los pts reciben LEN inmediatamente antes que POM. Los pts que reciben LEN previa a POM son los de mayor edad y muestran la mayor duración de tto. El limitado número de pacientes con LEN + BORT previa a POM (n=6) impide poder compararlo con el resto de subgrupos.

Tabla 1. Características de los pacientes y del tto (incluyendo seguridad) según el tratamiento inmediatamente anterior a POM.

	LEN (n=63)	BORT (n=28)	LEN+BORT (n=6)	OTROS (n=27)
Características de los pacientes				
Género; hombres n (%)	33 (52,4%)	18 (64,3%)	4 (66,7%)	20 (74,1%)
Edad; mediana años	71	66	63,5	65
% pts ≥ 75 años	28,6%	17,9%	0%	14,8%
Estado funcional ECOG 0-1 (% ptes)	39,7%	32,2%	83,3%	29,6%
Mediana de tiempo desde el diagnóstico (años)	4,1	5,0	3,8	4,7
Tratamientos previos a POM				
Líneas de tto previas:				
Mediana (rango)	2 (2-6)	3 (2-10)	2,5 (2-4)	3 (2-10)
(% de pts con 2-3 líneas previas)	(80,9%)	(53,6%)	(83,3%)	(51,8%)
Líneas previas de LEN				
Mediana (rango)	1-3	0-2	0-3	0-3
(% de pts con 2-3 líneas previas)	(23,8%)	(17,9%)	(50,0%)	(18,5%)
Líneas previas de BORT				
Mediana (rango)	1-3	1-7	2-3	1-4
(% de pts con 2-3 líneas previas)	(22,2%)	(75,0%)	(100%)	(40,7%)
Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAETs)				
AAs más frecuentes; Grado 3/4 (n)				
Neumonía	9	7	2	3
Infección del tracto respiratorio	4	5	1	5
Neutropenia	17	8	3	8
Trombopenia	9	6	2	2
Anemia	8	2	3	1
Neuropatía periférica				
Cualquier grado	2	3	1	0
Grado 3/4	0	1	0-	0-
Segundas neoplasias primarias				
	5	3	0	-
Pts n (%) con ≥ 1 AAET que conllevaron discontinuación del tto				
	18 (28,6%)	7 (25,0%)	1 (16,7%)	7 (25,9%)
Pts n (%) con ≥ 1 AAET que conllevaron reducciones de dosis				
	37 (58,7%)	22 (78,6%)	3 (50,0%)	9 (33,3%)

Abreviaturas: LEN: Lenalidomida; BORT: bortezomib; tto: tratamiento; AA: acontecimientos adversos; AAET: AA emergente del tto; pts: pacientes; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

PO-019

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE EN RECÁIDA

Auria Caballero C¹, De Poo Rodriguez MV¹, Campos Montellano FJ¹, Pimentel Feliciano AI¹, Amarilla Lanzas Irene F¹, Dourdil Sahun MV¹, Bonafonte Arruga ME¹, Álvarez Manceñido FJ¹, Palomera BL¹

¹HCU Lozano Blesa, Zaragoza, IIIS Aragón

Introducción: En la actualidad existe una amplia diversidad de tratamientos en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) refractarios a tratamiento en primera línea y no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento de estos pacientes con lenalidomida y dexametasona ha sido una de las opciones terapéuticas más utilizadas en los últimos años. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y tolerabilidad de este tratamiento en un centro hospitalario de tercer nivel.

Material Y Métodos: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes no candidatos a TPH que iniciaron un esquema con lenalidomida entre Enero 2012 a Marzo 2019 y además recibieron al menos una línea previa de quimioterapia. Fuentes: historia clínica electrónica, registro de dispensación de pacientes ambulatorios y externos (FarmaTools) del Servicio de Farmacia.

Resultados: En total 22 pacientes (50% mujeres) fueron incluidos en el estudio. La mediana de número de líneas que recibieron previamente fue de 1 (rango entre 1-2). 17 pacientes (77%) recibieron RD como 2º línea y para 5 pacientes (33%) fue la 3ª línea. Como tratamiento en 1ª línea, solo 1 paciente recibió tratamiento con QT convencional (VAD),

el resto recibieron tratamientos basado en regímenes asociados a bortezomib (VMP (60%), VTD (22%), VCD (13%), VD (18%)). La tasa de respuesta global fue de 59%, y de estos 13 pacientes, el 23% obtuvieron RC. Según la bibliografía revisada, la tasa de respuesta es muy similar respecto a nuestro estudio (60 y 59% respectivamente). La mediana de ciclos recibidos fue de 11 (2-28). La mediana de tiempo en tratamiento con lenalidomida fue 9,7 meses (2,5-21). La mediana de SLP fue 19,2 meses (intervalo de confianza 95%: 7,6-35), no alcanzándose la mediana de SG en el período de estudio. El 45% de los pacientes no manifestó efectos adversos. En el 55% restante, las reacciones adversas más frecuentes fueron: infecciones (55%), (particularmente neumonía (50% de las infecciones)), neutropenia (32%), rash cutáneo (9%) y TVP (4%). Ninguno de nuestros pacientes discontinuó el tratamiento por los efectos adversos, tasa inferior a la bibliografía revisada (10%).

Conclusiones: Los resultados obtenidos en práctica clínica, fueron similares a los publicados en los ensayos clínicos y podemos concluir que el tratamiento con Lenalidomida y Dexametasona es un tratamiento seguro, bien tolerado y efectivo en el mieloma múltiple refractario.

Tabla 1.

	NEUTROPENIA	EVENTOS TROMBÓTICOS	REACCIONES DÉRMICAS	INFECCIONES
1	No	No	Si (grado II)	Si (metapneumovirus)
2	Si (GRADO III)	No	No	No
3	Si (GRADO III)	No	No	No
4	No	No	No	Neumonía
5	No	No	No	No
6	No	No	No	No
7	No	No	No	Neumonía (2 episodios)
8	No	No	No	Fiebre sin foco
9	No	No	No	No
10	No	No	Si (grado II)	Si (campylobacter jejuni)
11	Si (GRADO III)	No	No	No
12	Si (GRADO III)	No	No	Virus Influenza B Infección del tracto urinario por E. Durans
13	No	No	No	No
14	Si (GRADO III)	No	No	Infecciones respiratorias de repetición.
15	No	No	No	No
16	Si (GRADO III)	No	No	Bacteriemia e Infección orina por E.Coli
17	Si (GRADO III)	No	No	Neumonía en lóbulo superior izquierdo.
18	No	No	No	No
19	No	Si	Si grado (II)	Neumonía en lóbulo derecho.
20	No	No	No	No
21	No	No	No	Neumonía en lóbulo superior derecho.
22	No	Si (a pesar de correcta profilaxis)	No	Neumonía en lengua

PO-020

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL PERFIL DE TOXICIDAD DEL CARFILZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Gutiérrez López de Ocáriz X¹, Cuéllar Pérez-Ávila C¹, Zamanillo Herberos I¹, Iñiguez García R¹, Poza Santaella M¹, Alonso Fernández R¹, Sánchez Pina JM¹, Gonzalez Medina J¹, Buenaventura Buendía B¹, De Nicolás Sol R¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, Lahuerta Palacios JJ¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El pronóstico del Mieloma Múltiple (MM) ha mejorado drásticamente en los últimos años debido al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas fundamentalmente a partir del año 2000. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad refractaria-recurrente. Entre los nuevos tratamientos desarrollados se incluye el Carfilzomib, un inhibidor de proteasoma (IP) de segunda generación aprobado en pacientes con MM recidivante y/o refractario en monoterapia o asociado a Lenalidomida y Dexametasona. El objetivo de este estudio es determinar el perfil de toxicidad del carfilzomib en pacientes con mieloma múltiple en nuestro centro.

Material Y Métodos: Se han empleado datos extraídos de la historia clínica de 69 pacientes con diagnóstico de MM sintomático o smoldering de ultra alto riesgo, tratados en nuestro centro. Todos los pacientes fueron tratados con Carfilzomib en diferentes esquemas terapéuticos entre los años 2013 y 2019. La toxicidad se evaluó según los Criterios de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE versión 5.0).

Resultados: La edad media fue de 71.5 años (46-92), con predominio del sexo femenino (55%). El 46.4% de los pacientes tenía diagnóstico de MM de alto riesgo según el índice pronóstico de ISS-R y 11% eran MM smoldering de ultra alto riesgo. El 78.3% habían estado expuestos previamente a un IP (bortezomib) y un 71% a un inmunomodulador (IMD). Del total de los pacientes, 51 (73.9%) presentaron algún tipo de toxicidad, de los cuales el 23 (33.3%) fue grado 3 o mayor obligando a

la suspensión del tratamiento en 18 casos (26.1%). Sin embargo, solo hubo un exitus asociado a toxicidad. La causa más frecuente fue la hematológica (50%), seguido de la infecciosa (40%) y la cardíaca (38%) (Figura 1). La trombopenia la más frecuente dentro de la toxicidad hematológica afectando a 16 pacientes (23%), posteriormente la anemia en 12 pacientes (17%) y menos frecuente la neutropenia en 7 pacientes (10%). En cuanto a los eventos cardíacos, predominó la descompensación de insuficiencia cardíaca que se registró en 11 pacientes (15.9%) e hipertensión arterial (HTA) en tan solo 4 (5.75%) pacientes (Figura 2). La principal causa infecciosa fue las infecciones respiratorias de vías altas. Tan sólo un paciente desarrollo afectación renal y no se identificó ningún caso de neuropatía periférica asociada al tratamiento. Por otro lado, destacamos una paciente que presentó una neumonitis intersticial bilateral y otra una microangiopatía trombótica asociadas al tratamiento, siendo estos eventos altamente infrecuentes según la literatura. No hubo mortalidad relacionada con el tratamiento.

Conclusiones: El Carfilzomib presenta un perfil de seguridad y tolerancia aceptable. No obstante su uso no está exento de efectos adversos, siendo la mayoría de ellos grados leves (1 o 2) que no obligan a la discontinuación del mismo. Como cabía esperar, al igual que ocurre con otros inhibidores del proteosoma (bortezomib), la toxicidad hematológica (trombopenia) era la más frecuente, aunque la mayoría eran cíclicas y reversibles. Por otro lado la neuropatía periférica es un evento adverso anecdótico en comparación con el uso del bortezomib. Dado que la afectación renal es muy infrecuente en comparación con la cardíaca se debe ajustar la hidratación pre/post-infusional de forma individualizada para evitar desencadenar descompensación cardíacas e HTA.

PO-021

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL PERFIL DE EFICACIA DEL CARFILZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Cuéllar Pérez-Ávila C¹, Gutiérrez López de Ocariz X¹, Poza Sanaella M¹, Zamanillo Herero I¹, Iñiguez García R¹, Alonso Fernández R¹, Sánchez Pina JM¹, Gonzalez Medina J¹, Buendía Ureña B¹, De Nicolas Sol R¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, Lahuerta Palacios JJ¹, Martínez López J¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: El pronóstico del Mieloma Múltiple (MM) ha mejorado dramáticamente en los últimos años debido fundamentalmente a la introducción de nuevos fármacos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes terminan en estado de enfermedad refractaria recurrente. Entre los nuevos tratamientos que se han desarrollado se incluye el Carfilzomib, un inhibidor de proteasoma (IP) de segunda generación aprobado en pacientes con MM recidivante y/o refractario en monoterapia o con Lenalidomida y Dexametasona. En los ensayos clínicos que le dieron su aprobación, mostró superioridad sobre Bortezomib en los perfiles de eficacia y toxicidad. El objetivo de este estudio es determinar la eficacia del carfilzomib en pacientes con mieloma múltiple en nuestro centro.

Material y métodos: Se han empleado datos extraídos de la historia clínica de 69 pacientes con diagnóstico de MM sintomático o smoldering de ultra alto riesgo, tratados en nuestro centro. Todos los pacientes fueron tratados con Carfilzomib con diferentes esquemas terapéuticos entre los años 2013 y 2019. Se ha utilizado para el estudio estadístico el programa IBM SPSS Statistics 25.

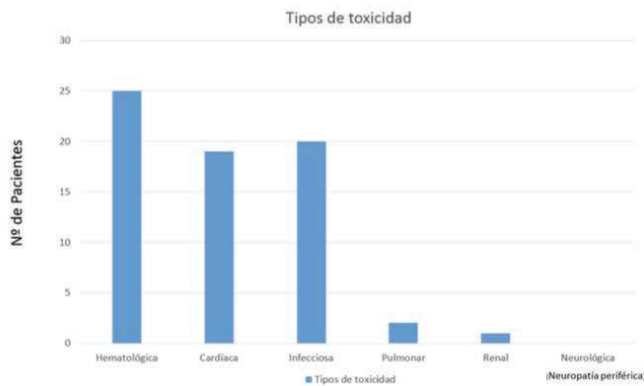


Figura 1. En este gráfico aparecen representado las principales toxicidades relacionadas con el uso del Carfilzomib.

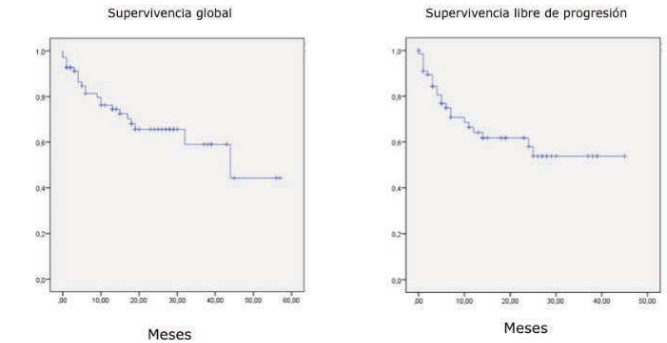


Figura 1.

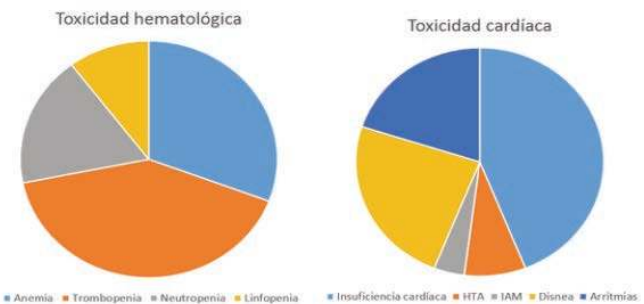


Figura 2. En estos gráficos aparecen representadas las toxicidades hematológicas y cardíacas más frecuentes asociadas al uso del Carfilzomib.

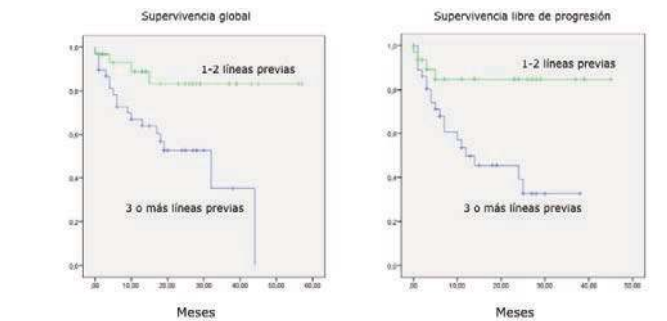


Figura 2.

Resultados: De la muestra global de pacientes (n=69). La edad media fue de 71.5 años (46-92), con predominio del sexo femenino (55%). El 46.4% de los pacientes tenía diagnóstico de MM de alto riesgo según el índice pronóstico ISS y 11% eran MM smoldering de ultra alto riesgo. El 78.3% habían estado expuestos previamente a un IP y un 71% a un inmunomodulador (IMD). Las tasas globales de respuestas fueron del 55% en el conjunto de la muestra (de las cuales un 26% alcanzaron RC y el 15.9% enfermedad mínima residual negativa). Analizando por subgrupos, los que recibieron el tratamiento precoz, en primera o segunda línea (30 pacientes), presentaron tasas de repuesta el 83.3% frente a los que lo recibieron en líneas más tardías (3ª o más) que fue de 17.9%. La

supervivencia global (SG) de toda la muestra fue de 44 meses (Figura 1). En el subgrupo, de los pacientes que lo recibieron en fases más tardías la SG fue de 32 meses y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 12 meses, con un seguimiento de 60 meses. No alcanzada la mediana en los pacientes que recibieron el tratamiento en fases más iniciales de la enfermedad (Figura 2). Por otro lado, la tasa de mortalidad fue del 31.9% siendo la causa más frecuente la progresión de su enfermedad en 16 pacientes. Solo hubo un caso de exitus por toxicidad asociada al fármaco y 22 pacientes (31.9%) pacientes progresaron en el seno del tratamiento.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que el uso precoz del Carfilzomib mejora las tasas de respuesta globales y de supervivencia con un perfil de toxicidad aceptable. Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela ya que las características de los pacientes son heterogéneas, incluyendo pacientes con mieloma smoldering frente a otros que se rescataron en fases muy avanzadas de su enfermedad con esquemas estándar.

PO-022

INCORPORACIÓN DE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN AL PANORAMA TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA: RESULTADOS DE PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN ESPAÑA. ESTUDIO GEMINIS

Ríos-Tamayo R¹, Arnao Herraiz M², Domingo García A³, Sánchez-Majano Suarez-Llanos JL⁴, Soler Campos JA⁵, García Guiñón A⁶, Garzón López S⁷, López de la Guía A⁸, González Pardo M⁹, Leiva Farre C⁹, De la Rubia Comos FJ¹⁰, Mateos Manteca MV¹¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe; ³Hospital General de Granollers; ⁴Hospital Universitario San Juan de Alicante; ⁵Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell; ⁶Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida; ⁷Hospital Universitario de Jerez de la Frontera; ⁸Hospital Universitario La Paz; ⁹Departamento Médico Janssen-Cilag; ¹⁰Hospital Universitario Doctor Peset; ¹¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción: Se desconoce el escenario de tratamiento actual del mieloma múltiple en recaída/refractario (MMRR) a nivel nacional y la eficacia de las diferentes alternativas de tratamiento en la práctica clínica diaria fuera de ensayo clínico (EC). En los últimos años, se han aprobado varios regímenes de tratamiento que representan alternativas efectivas que mejoran la calidad de vida de los pacientes, según los resultados obtenidos en EC. Es necesario reevaluar los resultados de estos tratamientos en la práctica clínica diaria, para poder evaluar el impacto real de la incorporación de nuevos tratamientos al arsenal terapéutico disponible y conocer el beneficio que aportan a los pacientes.

Métodos: Estudio observacional ambispectivo, descriptivo en pacientes con MMRR (1ª y 2ª recaída) que inician tratamiento antineoplásico dentro de un entorno de práctica clínica habitual. Para describir la repercusión de la incorporación de los anticuerpos monoclonales (AcM) en la práctica clínica diaria, se presentarán los resultados recogidos en dos grupos, antes y después de la disponibilidad comercial de las combinaciones que incluyen el primer y único AcM aprobado para el tratamiento del MMRR en España (daratumumab, AcM antiCD38). Se describirán los resultados de efectividad y tolerabilidad de los pacientes incluidos en los dos grupos. Grupo A: inicia tratamiento entre el 01/10/17 y el 31/03/18 con una combinación con =2 fármacos. Grupo B: inicia tratamiento entre el 01/04/18 y el 30/09/18 con daratumumab en combinación con lenalidomida o bortezomib y dexametasona.

Resultados: El reclutamiento de este estudio multicéntrico aún está en marcha. Hasta la fecha se han registrado 133 pacientes. En la tabla 1 se describen datos demográficos obtenidos de los pacientes disponibles (89). En la Tabla 2 se presentan los datos obtenidos de la primera línea de tratamiento de los pacientes disponibles (84). El corte de datos definitivo para este análisis intermedio tendrá lugar el 19 de Julio de 2019. Los datos actualizados de efectividad y tolerabilidad se presentarán durante el Congreso.

Conclusiones: Se han incorporado múltiples tratamientos al escenario terapéutico del MMRR en los últimos años. Sin embargo, no se ha descrito cómo ha sido su incorporación al panorama terapéutico en España ni su potencial para los pacientes fuera de EC y en una población de pacientes no seleccionada. Nuestro objetivo a través del estudio GeminiS es recoger de forma sistemática los resultados de efectividad y tolerabilidad de la incorporación del tratamiento con daratumumab en

combinación en pacientes con MMRR en España en práctica clínica diaria.

Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico del mieloma.

	Grupo A		Grupo B	
	1ª recaída	2ª recaída	1ª recaída	2ª recaída
N	44	17	28	17
Edad Me [rango]	73 [54-90]	73 [57-89]	73 [56-84]	69 [36-81]
>75 años n (%)	11 (28)	4 (31)	8 (32)	2 (17)
Sexo n (%)				
Mujer	14 (64)	6 (46)	5 (20)	7 (38)
Hombre	25 (36)	7 (54)	20 (80)	5 (42)
Comorbilidades n (%)				
Cardiopatía	12 (31)	3 (23)	7 (29)	0
Pulmonar	3 (8)	1 (8)	1 (4)	0
Neuropatía periférica	5 (13)	1 (8)	5 (21)	2 (22)
Insuficiencia renal	8 (21)	3 (23)	5 (21)	2 (22)
Tipo de mieloma n (%)				
IgG	21 (54)	10 (76)	14 (56)	4 (45)
IgA	13 (33)	0	9 (36)	2 (22)
No secretor	1 (3)	1 (8)	1 (4)	1 (11)
Bence Jones	4 (10)	2 (16)	1 (4)	2 (22)
Aclaramiento creatinina n (%)				
<30 mL/min	5 (15)	3 (33)	1 (5)	2 (25)
30-60 mL/min	5 (15)	1 (11)	4 (19)	2 (25)
>60 mL/min	24 (70)	5 (56)	16 (76)	4 (50)
Citogenética n (%)				
Alto riesgo	7 (13)	0	6 (11)	2 (4)
Estado n (%)				
ISS ^a 1/II/III	8 (21) 12 (31) 15 (39)	4 (31) 2 (16) 4 (31)	6 (24) 8 (32) 7 (28)	1 (11) 0 5 (56)
ISS-R ^b 1/II/III	5 (13) 8 (21) 5 (13)	1 (8) 2 (16) 1 (8)	3 (12) 6 (24) 3 (12)	1 (11) 2 (22) 2 (22)
Lesiones óseas líticas n (%)	26 (86)	7 (54)	11 (44)	6 (67)
Plasmocitomas n (%)	7 (18)	5 (38)	3 (12)	4 (44)

*No realizado o no disponible en 32 pacientes (37%). Se define alto riesgo por la presencia de cualquiera de las siguientes alteraciones t(4;14), t(14;16) y del 17p13. +No disponible en 14 (16%) pacientes. #No disponible en 47 (55%) pacientes.

Tabla 2. Descriptivo primera línea de tratamiento.

	Grupo A		Grupo B	
	1ª recaída	2ª recaída	1ª recaída	2ª recaída
ECOG ^a				
0-1	24 (80)	5 (72)	13 (81)	4 (50)
2-3	6 (20)	2 (28)	3 (19)	4 (50)
Tratamiento n (%)				
VMP (VISTA)	9 (25)	2 (15)	2 (8)	0
VMP optimizado ^b	6 (17)	1 (8)	2 (8)	0
VMP+Rd	0	0	0	1 (9)
VTD/VCD/VRd	11 (30)	2 (15)	8 (34)	3 (27)
Otros	10 (28)	8 (62)	12 (50)	7 (64)
Respuesta ^a n (%)				
RC _s	4 (13)	2 (17)	4 (17)	1 (11)
RC	9 (28)	3 (25)	8 (35)	4 (44)
MBRP	9 (28)	2 (17)	7 (30)	2 (22)
RP	9 (28)	4 (33)	3 (13)	1 (11)
RM	0	0	0	0
EE	1 (3)	1 (8)	1 (4)	0
EP	0	0	0	0
Respuesta radiológica ^a n (%)				
RC	1 (25)	0	1 (50)	1 (50)
MBRP	0	1 (50)	0	0
RP	2 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)
EE	1 (25)	0	0	0
Tipo recaída n (%)				
Biológica	10 (27)	6 (54)	10 (42)	2 (22)
Biológica significativa	28 (76)	8 (73)	17 (71)	6 (67)
Sintomática	13 (35)	10 (91)	10 (42)	6 (67)

*No especificado en 23 (27%) pacientes. +VMP GEM2005MAS65 o VMP con bortezomib semanal. #Mejor respuesta alcanzada. No evaluada, no disponible en 8 (10%) pacientes. & Respuesta de los plasmocitomas en pacientes con plasmocitomas al diagnóstico. No evaluada en 9 (50%) de los pacientes.

PO-023

EL EXCESO DE PESO NO TIENE IMPACTO NEGATIVO EN LA TOXICIDADE Y LA RESPUESTA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO/EN RECIDIVA TRATADOS CON DARATUMUMAB

Roque A¹, Afonso MC¹, Araújo LF¹, Rito LC¹, Pereira MI¹, Geraldés C¹, Ribeiro ML¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: El Daratumumab (Dara) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD38, ampliamente expresado tanto en células plasmáticas como en adipocitos (ADP). En función del análisis

farmacocinético poblacional, se ha determinado que el aumento del peso corporal incrementa el volumen central de distribución y la depuración de Dara, lo que respalda el régimen de dosis basado en el peso corporal. Sin embargo, debido a la posibilidad de interacción Dara-ADP, no ha sido confirmada la existencia de impacto negativo en la eficacia o la toxicidad de Dara en pacientes (pts) con exceso de peso (EP).

Métodos: Análisis retrospectivo de los pts con MM tratados con Dara en nuestro centro. Dara se administró en una dosis de 16 mg/kg, en diferentes protocolos. El EP se definió como un índice de masa corporal (IMC)=25kg/m².

Resultados: De 2017 a 2019, 31 pts iniciaron tratamiento con Dara, edad mediana 61 años, 55% varones. Al inicio del diagnóstico, 84% tenían lesiones osteoplíticas y 26% enfermedad extramedular. De los 18 pts con citogenética disponible, 56% mostraban anomalías citogenéticas de alto riesgo. La mediana de tiempo hasta el diagnóstico-Dara fue de 67 meses (6-204), con una mediana de líneas terapéuticas previas de 2 (1-5). Todos los pts recibieron bortezomib, 55% inmunomodulador y 71% trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH); 32% pts fueron refractarios a la línea previa. Dara fue utilizado en monoterapia (n=4) o asociado a pomalidomida (n=3), a lenalidomida (n=23) y a bortezomib (n=1). En la primera infusión de Dara, 35% pts presentaron eventos adversos grado ≥2 y, durante el tratamiento, 81% desarrollaron citopenia grado ≥2, 48% infección, y 4 tromboembolismo venoso. En el último follow-up, 86% de los pts alcanzaron respuesta parcial o superior, y 48% interrumpieron Dara - 5 debido a fallecimiento (3 con enfermedad en progresión), 4 debido a progresión y 5 por realización de TAPH. Considerando el IMC, 14 pts (45%) presentaron EP. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pts con y sin EP relativamente a las características clínicas, los eventos adversos y la respuesta a Dara (p=NS). La supervivencia global (SG) fue superior en el grupo EP (p=0,009), así como la supervivencia libre de progresión (SLP) (p=0,033) (Figure 1).

Conclusiones: Contrariamente a nuestra hipótesis, en la que la interacción de Dara-ADP podría alterar negativamente su eficacia y perfil de seguridad; en nuestra serie, el EP no tuvo impacto negativo en los outcomes, mostrando un efecto favorable en la SG y SLP. Sin embargo, se mantiene activa la controversia acerca del peso corporal como mejor parámetro para calcular la dosis de Dara.

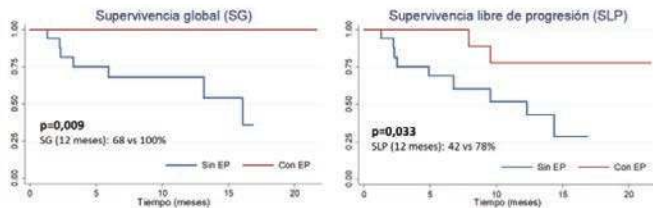


Figura 1.

PO-024

DARATUMUMAB, LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA (DRD) EN LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (LCP): TRES PACIENTES, TRES RESULTADOS

López Pereira P¹, Del Campo Rincón JF², Muñoz Linares C², Vicuña Andrés I¹, Alegre Amor A¹, Aguado Bueno B¹

¹Hospital de La Princesa; ²Hospital del Henares

Introducción: La LCP es una rara y agresiva entidad dentro de las discrasias de células plasmáticas (CP). Hay formas primarias y secundarias a MM avanzado. Aunque los resultados han mejorado con los nuevos agentes y el trasplante, su pronóstico continúa siendo fatal. Las terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales anti-CD38, podrían contribuir a su tratamiento.

Métodos: Describimos tres casos de pacientes con LCP secundaria tratados con DRd.

Resultados:

Caso 1. Mujer, 71 años, MM IgA lambda, ISS-2 desde abril/16. Recibió inducción con Bortezomib, Adriamicina y Dexametasona (PAD) x7 ciclos. En julio/17 progresa a LCP, con aumento del componente monoclonal (CM) a 6 gr/dL y citopenias. MO: 77% de CP, 60% delp53 (17p13) y 60% del13q14. Inició DRd y tras la 1ª dosis de Daratumumab

desaparecieron las CP en sangre periférica (SP) y el CM bajó a 1.6 gr/dL. Desarrolló complicaciones infecciosas y fibrilación auricular, recibiendo sólo un ciclo completo y una dosis de Daratumumab del 2º. Falleció en septiembre/17. Tras el primer ciclo: CM 0.2 gr/dL y EMR negativa por citometría de flujo en MO.

Caso 2. Mujer, 56 años con MM quiescente IgG kappa, ISS-1 desde agosto/12. MO: 12% de CP CD56-, CD45-. Progresó directamente a LCP en abril/17 con rápido aumento del CM a 6.8 gr/dL. Se indujo con PAD sin respuesta y recibió 2ª línea con VTD-PACE sin respuesta. Inició DRd como terapia de rescate, completando 6 ciclos con RP, sin CP en SP y CM 2.2 gr/dL. Se consolidó en marzo/18 con TASPE con Melfalán 200. Posteriormente, consolidación con dos ciclos de DRd. En agosto/18 recibió haplo-TPH con Tiotepa, Fludarabina y Melfalán. Tras 10 meses mantiene quimerismo completo del donante y EMR negativa en MO.

Caso 3. Varón, 67 años, MM IgG Kappa, ISS-3, desde septiembre/17 con enfermedad ósea extensa. MO: 90% CP CD45+ débil/- CD81-CD56+, 90% con del1p32. Inició VTD x4 alcanzando RP. Discontinuación por complicaciones de cirugía mayor. Tras 6 meses progresión a LCP con citopenias y CM 8.5 gr/dL. En mayo/18 inició DRd con rápida respuesta, CM 2 gr/dL, ausencia de CP en SP y sin citopenias. No fue candidato a TASPE. Completó 9 ciclos con MBRP, tras lo que progresa y actualmente está recibiendo tratamiento de rescate.

Conclusión: Aunque la experiencia es escasa, los regímenes basados en Daratumumab podrían ser una opción a considerar dentro del arsenal terapéutico de la LCP. Estos casos ilustran su eficacia en esta patología así como la rapidez en el tiempo hasta la respuesta, tanto en pacientes frágiles como en candidatos seleccionados para trasplante.

Tabla 1.

Paciente	MM	Ttos. previos	Tto. LCP con DRd	Respuesta	Tiempo hasta respuesta	Duración respuesta
Mujer 71 años	Ig A lambda ISS-2	PAD	DRd x 2 ciclos	RP	1 mes	1 mes
Mujer 56 años	Ig G kappa ISS-1	PAD VDT-PACE	DRd x 6 ciclos. TASPE DRd x 2 (consol) Haplo-TPH	RC EMR neg Quimera completa.	2 meses	18 meses
Varón 67 años	Ig G kappa ISS-3	VTD	DRd x 9 ciclos	MBRP	1 mes	9 meses

PO-025

LA INFRAEXPRESIÓN DE CD38 Y LA SOBREENEXPRESIÓN DE MOLÉCULAS ANTIAPÓPTÓTI- CAS COMO POTENCIALES CAUSAS DE RESISTENCIA A DARATUMUMAB EN MIELOMA MÚLTIPLE

Díaz Tejedor A¹, González-Méndez L¹, Algarín Esperanza M¹, Martín-Sánchez M¹, San-Segundo L¹, Mogollón P¹, Corchete L¹, Pérez JJ¹, Aires Mejía I¹, González De la Calle V¹, Puig N¹, Gutiérrez NC¹, Mateos MV¹, Garayoa M¹, Ocio EM², Paño T¹

¹Hospital Universitario de Salamanca IBSAL. Centro de Investigación del Cáncer IBMCC-CSIC-USAL, Salamanca.; ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla IDIVAL. Universidad de Cantabria, Santander.

Introducción: El anticuerpo monoclonal (AcMo) daratumumab (anti-CD38) ha supuesto un gran avance en el tratamiento del mieloma múltiple (MM). Este AcMo promueve efectos citotóxicos sobre la célula de MM, tanto vía *crosslinking* como a través del complemento (CDC) y de células NK (ADCC), además de inducir fagocitosis (ADCP). A pesar de la respuesta inicial, los pacientes desarrollan resistencia mediante mecanismos aún poco conocidos. Este trabajo trata de identificar dichos mecanismos de resistencia adquirida mediante la caracterización de células resistentes generadas en nuestro laboratorio.

Metodología: El efecto citotóxico y la fagocitosis mediada por daratumumab se evaluaron mediante citometría de flujo (CMF). Para caracterizar el perfil de expresión génica se utilizó la plataforma *Clariom S Array HT* (Affymetrix), confirmando los resultados mediante qPCR, *Western blot* y/o CMF. La unión de daratumumab a las células se evaluó mediante inmunohistoquímica. La proliferación/activación de linfocitos T estimulados con anti-CD3/anti-CD28 se analizó mediante CMF

(CFSE/CD25).

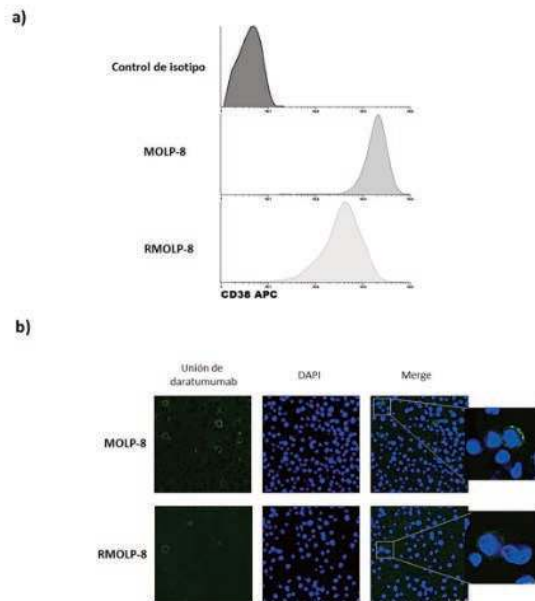


Figura 1. a) Histograma representativo de la expresión de CD38 en células MOLP-8 vs. RMOLP-8 y sus correspondientes controles de isotipo. b) Imágenes representativas de la unión de daratumumab (en verde) a las células MOLP-8 vs. RMOLP-8.

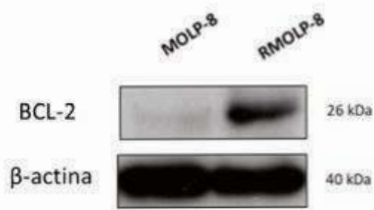


Figura 2. Expresión de BCL-2 en las células MOLP-8 vs. RMOLP-8 mediante Western blot.

Resultados: La células RMOLP-8 son más resistentes que la línea parental MOLP-8, tanto a la CDC (apoptosis: $7.67\% \pm 0.72$ vs. $75.37\% \pm 14.02$; $p=0.013$) como a la apoptosis vía crosslinking (apoptosis: $1.91\% \pm 1.31$ vs. $31.25\% \pm 5.53$; $p=0.007$), además de presentar resistencia al mecanismo de ADCP inducido por daratumumab (% de células de MM eliminadas: $70.85\% \pm 3.97$ vs. $83.68\% \pm 2.66$; $p=0.042$). La sensibilidad de las células RMOLP-8 vs. MOLP-8 al mecanismo de ADCC es similar (apoptosis: $22.21\% \pm 11.35$ vs. $31.06\% \pm 7.77$). El perfil de expresión génica de las células RMOLP-8 vs. MOLP-8 mostró 546 genes desregulados (182 infraexpresados y 364 sobreexpresados), entre los cuales destacaron:

- i) La infraexpresión de *CD38* (fold change: 0.265), confirmada mediante qPCR ($2^{-\Delta CT}$: 0.021 ± 0.004 vs. 0.169 ± 0.045 ; $p=0.03$) y CMF (MFI: 86.76 ± 18.46 vs. 529.66 ± 36.08 ; $p=0.0004$) (Figura 1a). En línea con estos resultados, se observó una menor unión de daratumumab a las células RMOLP-8 vs. MOLP-8 mediante inmunohistoquímica (Figura 1b).
- ii) La sobreexpresión de *CD81* (fold change: 1.408) y la infraexpresión de *NCAM1* (CD56) (fold change: 0.683), moléculas con influencia conocida en el pronóstico del MM, se confirmó mediante CMF (MFI CD81: 7454.82 vs. 4345.29 ; MFI CD56: 8074.66 vs. 10400.85).
- iii) La sobreexpresión de *BCL2* (fold change: 2.47), confirmada mediante Western blot (Figura 2), se tradujo en una mayor sensibilidad de las células RMOLP-8 al inhibidor de BCL-2, venetoclax, respecto a las células MOLP-8 (apoptosis: 76.93% vs. 40.65%).
- iv) La sobreexpresión de *HHLA2* (fold change: 27.93) y *CD276* (fold change: 1.38), cuya función se relaciona con la inhibición de los linfocitos T, fue confirmada mediante qPCR ($2^{-\Delta CT}$ *HHLA2*: 0.13 ± 0.044

vs. 0.015 ± 0.012 ; $2^{-\Delta CT}$ *CD276*: 0.00098 ± 0.0001 vs. 0.001 ± 0.0005). De hecho, la proliferación y activación de linfocitos T, fue menor en co-cultivo con células RMOLP-8 (proliferación: 6.21%; $CD25^+$: 10.62%) que con células MOLP-8 (proliferación: 24.95%; $CD25^+$: 25.33%).

- v) La sobreexpresión de *CLU* (clusterin) (fold change: 2.191), proteína inhibidora del complejo C5b-9 de la cascada del complemento, fue confirmada mediante qPCR ($2^{-\Delta CT}$: $0.000152 \pm 4.65E-06$ vs. $3.826E-05 \pm 2.023E-05$; $p=0.0053$).

Conclusiones: Las células con resistencia adquirida a daratumumab presentan una menor expresión de CD38. Además, las células resistentes sobreexpresan distintas moléculas relacionadas con vías anti-apoptóticas, así como con vías inhibitorias de linfocitos T y de la muerte por complemento, que podrían estar implicadas en la resistencia al AcMo. La profundización en estos mecanismos podría ayudar a diseñar nuevas estrategias farmacológicas para vencer la resistencia adquirida a daratumumab.

Financiación: Este proyecto ha sido financiado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Instituto de Salud Carlos III (PI18/01600) y fondos FEDER, la Fundación Ramón Areces (FRA16/003) y la AECC (INVES18043PAÍN)

PO-026

ADE COMO UN MARCADOR PRONOSTICO AL DIAGNOSTICO EN MIELOMA MULTIPLE

Jiménez-Julíà SA¹, Pérez León S¹, López Andrade B¹, Pérez-Montaña A¹, Sánchez Raga JM¹, Domínguez Esteve J², Vercher J³, Villaverde S³, Muncunill J⁴, Ortuño A¹, Lo Riso L¹, Sampol A¹, Duran MA¹

¹Hospital Universitari Son Espases; ²Hospital Comarcal d'Inca; ³Hospital Can Misses; ⁴Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears

Introducción: El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) se mide de manera rutinaria en el hemograma. Refleja el grado de heterogeneidad del volumen de los eritrocitos, también conocido como anisocitosis. Se utiliza como un parámetro económico para medir la eritropoyesis anormal y en los últimos tiempos se ha relacionado con enfermedades inflamatorias. Además, este índice de laboratorio recientemente ha sido estudiado como valor pronóstico y diagnóstico en neoplasias hematológicas así como en tumores sólidos. Su papel pronóstico en el Mieloma Múltiple (MM) aún no ha sido plenamente investigado. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la posible implicación pronóstica del ADE como variable independiente al diagnóstico en los pacientes con MM de nuestra serie con la supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y respuesta al tratamiento.

Métodos: Hemos realizado un estudio multicéntrico con 3 centros en las Islas Baleares, retrospectivo, en el que hemos seleccionado 122 pacientes con diagnóstico de MM desde enero de 2012 hasta octubre de 2018. Las características basales de los pacientes se pueden observar en la Tabla 1. Hemos Obtenido los datos del hemograma antes de la primera línea de tratamiento, características de la enfermedad (ISS, R-ISS, tipo de cadena afecta) y posteriormente datos de supervivencia (SG y SLP). Se han realizado análisis de la variable ADE mediante estadístico Maxstat; puesto que a diferencia del estadístico Roc, obtiene el punto de corte teniendo en cuenta el tiempo hasta muerte o progresión. Se realizó análisis uni y multivariante con los puntos de corte 12,2 para OS y 13,5 para PFS. Los parámetros categóricos se analizaron utilizando el test de Chi-cuadrado de Pearson. Los datos de supervivencia se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: En el análisis univariante observamos que los pacientes que tienen un ADE al diagnóstico superior a 12.2, presentan peores resultados en supervivencia global ($P=0.0036$) respecto los pacientes con ADE al diagnóstico inferior a 12.2. Figura 1A. En la Figura 1B. PFS ADE observamos como los pacientes con un valor de ADE al diagnóstico superior a 13,5 presentan peores resultados en SLP respecto a los pacientes con ADE inferior a 13,5($p=0.013$). Este resultado se acentúa cuando utilizamos 14,5 como punto de corte para la SLP ($p=0.00062$). En el análisis de multivariante continua para SG comparando ADE con otras variables pronosticas como el ISS, B2microglobulina, albúmina y FISH se observó que ADE se mantenía como variable final del modelo aunque de forma no significativa ($p=0.99$).

Conclusión: Nuestro estudio sugiere que un ADE elevado al diagnóstico es un factor pronóstico en MM ya que ADE elevado se asoció a

peores resultados de supervivencia global y tiempo libre de progresión en el análisis univariante. Una limitación de nuestro estudio es el tamaño de muestra, puesto que con una muestra mayor posiblemente permitiría confirmar los resultados en un análisis multivariante pudiéndose valorar su inclusión como marcador pronóstico (económico y fácilmente obtenido) en las escalas iniciales.

Tabla 1. Características basales de la población.

N	122
Mediana de edad	68 (59-76)
Mediana seguimiento	742días (20-5119)
Sexo:	
- Varón	66 (54.1%)
- Mujer	56(45.9%)
ISS	
- 1	32(28.1%)
- 2	44(38.6%)
- 3	38(33.3%)
R-ISS	
- 1	29(27.6%)
- 2	56(53.3%)
- 3	20(19.0%)
FISH	
- Riesgo estándar	80(70.8%)
- Alto riesgo	33(29.2%)
-Exitus	22
-Vivo	96
-Pérdida seguimiento	4

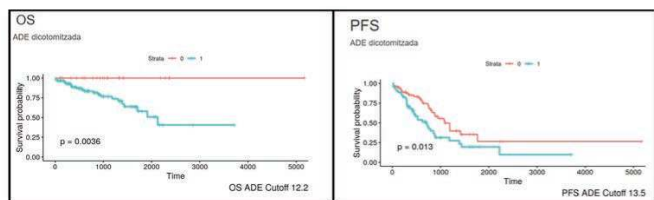


Figura 1A y 1B.

PO-027

ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL POR CITOMETRIA DE FLUJO FRENTE A PET-TAC EN LA EVALUACION PRE Y POST TRATAMIENTO EN MIELOMA MULTIPLE Y SU ASOCIACION CON LA RESPUESTA BIOQUIMICA

Hernández Pérez PM¹, Peralta Benitez RS, Farfan Quiroga G, Hermosilla Fernández M, Campeny Najera A, Herrera Pérez P, Esteban Figueroa A, Feliu J, García Muñoz R, Larreina J, Najera Irazu MJ

¹Hospital San Pedro. Servicio Hematología y Hemoterapia.

Introducción: La enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo (CMF) es un marcador bien establecido para determinar la supervivencia global en los pacientes con mieloma múltiple (MM). El PET-TAC se realiza al diagnóstico y posteriormente para la valoración de la respuesta en MM, aportando información relevante para el pronóstico del paciente. En algunos casos el resultado entre ambas es discrepante. El objetivo de nuestro trabajo documentar el resultado del PET-TAC y compararlo con la EMR por CMF, así mismo asociarlo con la respuesta bioquímica alcanzada.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo en 21 pacientes diagnosticados de MM desde diciembre del 2011 a mayo del 2018, en todos los pacientes se realizó un PET-TAC y estudio medular al diagnóstico, y posteriormente pre y post trasplante con determinación de EMR por CMF. Así mismo en todos los pacientes se realizó una analítica completa (bioquímica, hemograma y estudio de proteínas) al diagnóstico y seguimiento.

Resultados: De los 21 pacientes el 50% eran hombres y el 50% mujeres, con una mediana de edad de 54 años (32-71). Al diagnóstico el 86% (18) tenía un PET-TAC. Todos los pacientes tenían estudio medula al diagnóstico compatible con MM. Al trasplante 13 pacientes fueron en respuesta completa, 5 en muy buena respuesta parcial y 3 en respuesta

parcial. En la reevaluación pre-trasplante de los 11 casos con EMR+ por CMF el PET-TAC fue positivo en 5 casos y negativo en 6. De los 10 casos con EMR negativa por CMF el PET-TAC fue negativo en 8 y positivo en 2. 8 casos fueron discrepantes en el PET-TAC y la EMR por CMF (Tabla 1). La sensibilidad alcanzada por la PET-TAC fue de un 45.5% con una especificidad del 80%. En la reevaluación post-trasplante de los 14 casos con EMR+ por CMF el PET-TAC fue positivo en 5 casos y negativo en 9. De los 4 casos con EMR negativa por CMF el PET-TAC fue negativo en 3 y positivo en 1. 10 casos fueron discrepantes en el PET-TAC y la EMR por CMF (Tabla 2). La sensibilidad alcanzada por la PET-TAC fue de un 37.5% con una especificidad del 75%. En cuanto a los datos analíticos analizados (Tabla 3) la mayoría de los parámetros se normalizaron en el pre y post trasplante, salvo la inmunofijación en suero que persistió positiva en 8 casos pre-trasplante y en 6 casos post-trasplante.

Conclusiones: Podemos concluir que el PET-TAC, comparado con la EMR mediante CMF tiene alta especificidad pero baja sensibilidad. Sin embargo ambas técnicas son complementarias ya que se detectan casos con enfermedad ósea positiva a pesar de EMR por CMF negativa. Por lo tanto es necesario realizar las dos técnicas para permitimos identificar pacientes en riesgo de recaída.

Tabla 1. Reevaluación pre-trasplante.

	EMR CMF +	EMR CMF -	
PET-TAC+	5	2	7
PET-TAC-	6	8	14
	11	10	21

Sensibilidad: 45,4%
Especificidad: 80%

Tabla 2. Reevaluación post-trasplante.

	EMR CMF +	EMR CMF -	
PET-TAC +	5	1	6
PET-TAC -	9	3	12
	14	4	18

Sensibilidad: 35,7%
Especificidad: 75%

Tabla 3. Datos bioquímicos.

Datos bioquímicos	Pre-trasplante N=21	Post-trasplante N= 18
Hemoglobina <10mg/dL	2	1
Plaquetas <100 000	1	1
Creatinina >2mg/dL	0	0
Inmunofijación suero	8	6
Calcio mg/dL >10	0	0

PO-028**USO DE ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA COMO PROFILAXIS PRIMARIA O SECUNDARIA DEL TROMBOEMOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CON INMUNOMODULADORES**Aguilar Franco C¹, Dueñas Perez AB², Sevil Puras F¹, Dominguez Ortega C²¹Hospital Santa Bárbara Soria; ²Hospital Santa Bárbara Soria

Introducción: La heparina de bajo peso molecular, aspirina y anti-vitamina K constituyen las alternativas de tromboprolifaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) empleadas en pacientes con mieloma múltiple (MM) en tratamiento con inmunomoduladores, si bien existen datos recientes que avalan el potencial uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como agentes tromboprolifáticos en este contexto.

Métodos: Entre Julio de 2018 y Mayo de 2019 se propuso a todos los pacientes diagnosticados de MM y en tratamiento con algún esquema que incluye algún agente inmunomodulador el uso de ACOD como profilaxis antitrombótica primaria o secundaria. En la mayoría de casos la prescripción de estos anticoagulantes se llevó a cabo tras un período inicial de tratamiento con enoxaparina a dosis terapéuticas o profilácticas de duración variable. Se llevó a cabo un seguimiento periódico para valorar la posibilidad de aparición de complicaciones tromboticas y hemorrágicas.

Resultados: Durante el mencionado periodo se han tratado con un ACOD 12 pacientes de las características descritas. La mediana de edad de los mismos al inicio del tratamiento fue de 69.5 años (rango 53-86). El tipo más frecuente de MM fue el IgG kappa (8/12,75%), seguido del IgG lambda y cadenas ligeras (2 casos-12.5% cada uno). Los pacientes se encontraban en 1ª (9 casos), 2ª (2 casos) o 3ª línea (1 caso). Todos los pacientes excepto uno (que recibía pomalidomida; esquema PoCyDex) se encontraban en tratamiento con esquemas que incluían lenalidomida (Rd 5 casos; VRd 4 casos; IRd 1 caso; DRd 1 caso; lenalidomida de mantenimiento 1 caso). La función renal en el momento de instauración del ACOD fue normal en la mitad de los pacientes (mediana filtrado glomerular según CKD-EPI 80 mL/min; rango 30-95; normal >80 mL/min). La mediana de duración de días de tratamiento hasta la actualidad fue de 255 (rango; 23-313). El ACOD prescrito como profilaxis secundaria en aquellos pacientes con antecedentes de ETEV fue rivaroxabán (20 mg/día; 5 pacientes) mientras que en aquellos pacientes sin antecedentes tromboticos se emplearon dosis bajas de apixabán (2.5 mg/12 h; 7 pacientes) como profilaxis primaria. Uno de los pacientes se encontraba en tratamiento con rivaroxabán debido a fibrilación auricular al inicio del tratamiento con VRD; en otros 2 casos se produjo una transición desde acenocumarol a un ACOD durante el curso del tratamiento. No se produjo ningún episodio de ETEV durante el seguimiento. Un paciente falleció por una causa no relacionada con la anticoagulación (rotura de aneurisma aórtico). Sólo 2 de ellos sufrieron un episodio hemorrágico menor (rectorragia; epistaxis). No se produjo ningún sangrado mayor o clínicamente relevante en ninguno de los pacientes evaluados.

Conclusiones: El empleo de ACODs como profilaxis primaria o secundaria de la ETEV en pacientes con MM en tratamiento con inmunomoduladores puede considerarse seguro y eficaz y constituye una alternativa de tromboprolifaxis a considerar en estos casos. En virtud de los datos publicados hasta la fecha rivaroxabán y edoxabán son las opciones de profilaxis secundaria de elección y apixabán la alternativa óptima como tromboprolifaxis primaria.

PO-029**EXPERIENCIA CON EL USO DE DIALISIS DE ALTO PORO (HCO) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE Y FRACASO RENAL AGUDO**Provencio Rincón A¹, Pérez Montaña A¹, Rey J¹, Villagrana T¹, Obrador A¹, Sanchez Raga JM¹, Beltrán N¹, Ros T¹, Sampol A¹¹Hospital Universitario Son Espases

Introducción: La insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente (20%) al diagnóstico del mieloma múltiple (MM), y más del 50% la desarrollan durante la enfermedad. La afectación glomérulo-tubular por el depósito de cadenas ligeras (riñón de mieloma) es el mecanismo más frecuente. El 1-12% de estos pacientes precisarán hemodiálisis (HD). La recuperación de la función renal se relaciona con una mayor

supervivencia, por lo que el abordaje de esta complicación es urgente.

El empleo de la HD con filtros HCO como método de eliminación de las cadenas ligeras es una alternativa en el tratamiento del fracaso renal agudo grave junto con el tratamiento quimioterápico. El objetivo de nuestro estudio fue analizar nuestra experiencia en pacientes con MM y fracaso renal agudo con necesidad de HD tratados con filtros HCO y quimioterapia.

Material Y Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo realizado en el Hospital Universitario Son Espases. Se incluyeron pacientes con MM que precisaron tratamiento con HCO entre enero de 2012 y mayo de 2019. Se recogieron variables clínico-biológicas, pauta de diálisis y filtros utilizados, tratamiento quimioterápico recibido y complicaciones infecciosas durante el periodo de estudio. Se evaluó la respuesta a la diálisis y al tratamiento recibido.

Resultados: Se analizaron 16 pacientes, de los cuales 8 (50%) eran varones. La edad media al diagnóstico fue 60 años (rango 42-80). El tipo de MM fue IgG kappa en 5 pacientes (31%), IgA kappa en 2 (12,5%), cadenas ligeras libres (CLL) kappa en 4 (25%), CLL lambda en 2 (12,5%) y 3 pacientes (18,7%) tuvieron MM biclonal. El estadiaje R-ISS fue de 3 en 10 pacientes (62,5%), 2 en 5 pacientes (31%) y 1 en 1 paciente. Se realizó una biopsia renal en 6 casos al diagnóstico, encontrando 4 resultados compatibles con riñón de mieloma, y en 2 casos, otras alteraciones no relacionadas. Los niveles medios de creatinina al diagnóstico y tras finalizar la HD HCO fueron de 5,48 mg/dL y 2,79 mg/dL respectivamente. Las determinaciones medias de la CLL implicada al principio y al final de la HD HCO fueron de 3488 mg/l y 596,39 mg/l para las CLL kappa y 13.920 mg/l y 939,2 mg/l para las CLL lambda. La quimioterapia (QT) recibida fue basada en bortezomib con distintas combinaciones en 15 pacientes (93,7%) y una paciente empezó terapia con lenalidomida-dexametasona. Se realizaron una media de 12 sesiones de HD HCO por paciente (rango 2-29). Los filtros usados fueron: Toray (44%), Theralite (31%), y el 25% usaron ambos. En 11 pacientes (68,8%) se consiguió el objetivo de reducir las CLL < 500 mg/L. 15 pacientes (93,7%) obtuvieron respuesta tras 1 ciclo de QT: 9 respuestas parciales, 2 muy buenas respuestas parciales, 3 enfermedad estable y 1 paciente progresó. 9 pacientes (56,2%) consiguieron una mejoría de la función renal, pudiendo abandonar la diálisis. 14 pacientes (87,5%) presentaron complicaciones infecciosas: 6 neumonías nosocomiales, 3 infecciones del catéter y 2 infecciones urinarias. Los otros 4 pacientes tuvieron bacteriemia con hemocultivos positivos en 3 de ellos.

Conclusiones: La HD HCO resultó ser un tratamiento efectivo como complemento al tratamiento quimioterápico en cuanto a la reducción de la carga tumoral y a la recuperación de la función renal. La mayoría de pacientes (87,5%) presentaron complicaciones infecciosas, lo cual nos plantea la necesidad del uso de antibioterapia profiláctica en este subgrupo de pacientes.

PO-030**TRATAMIENTO DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTRON (MW): EXPERIENCIA EN VIDA REAL EN DIFERENTES CENTROS DE LA COMUNIDAD DE MADRID**Roldán Pérez A¹, Penalva Moreno MJ¹, Gimenez Mesa E¹, Cuéllar Pérez-Ávila C², Otero Martínez-Fornes MJ³, Cobo Rodríguez MT⁴, Infante MS⁵, Vazquez Paganini JA¹, Vilches Moreno AS¹, Thuissard-Vasallo IJ⁶, Herráez García R¹¹Hospital Universitario Infanta Sofía; ²Hospital Universitario Doce De Octubre; ³Hospital Central De La Defensa Gomez Ulla; ⁴Hospital Universitario Del Sureste; ⁵Hospital Universitario Infanta Leonor; ⁶Facultad De Medicina Y Ciencias Biomédicas. Universidad Europea De Madrid

Introducción: La MW es una entidad poco frecuente, con una incidencia en España de 3.1 casos/millón hab/año. Un 25% de los pacientes diagnosticados están asintomáticos, permanecen sin tratamiento, controlados periódicamente. El 75% restante son pacientes sintomáticos en los que iniciamos tratamiento. En el momento actual disponemos de varias opciones de tratamiento. La mayoría de estos tratamientos no cuentan con estudios prospectivos aleatorizados específicos. Quisimos recoger que ocurre en nuestra práctica clínica habitual y la experiencia clínica en diferentes centros.

Pacientes Y Método: Recogimos retrospectivamente los datos de los pacientes diagnosticados de MW que habían sido tratados en 5 centros de la Comunidad de Madrid en los últimos diez años.

Resultados: Un total de 28 pacientes habían sido diagnosticados de

MW y habían sido tratados en los últimos 10 años. La media de edad al diagnóstico fue de 72,3 ± 9,0 años y en el momento del inicio de tratamiento 74,0 ± 9,1 años, lo que implicó que el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento se dilatará en términos de mediana 11,5 [34,75] meses. El 71% (n=20) de los pacientes fueron varones. El 100% de los pacientes tenían un ECOG 0-1. En la Tabla 1 se exponen las características analíticas y clínicas al diagnóstico y al inicio de tratamiento. Desde el punto de vista genético MYD88 fue positivo en 18 pacientes y en 10 pacientes no se realizó. CXCR4 no se realizó en ningún paciente. Un 50% (n=14) de pacientes recibieron una 2ª línea de tratamiento, 25% (n=7) 3 líneas de ttº y 7% (n=2) 4º líneas de ttº. Los esquemas administrados fueron: Ritu-Ciclof-dexa, Ritu semanal, R-Benda, Bortezomib-Dexa-Ritu, Clorambucilo, Ciclofosfamida, R-CVP, Ritux-Dexa y Fludarabina. No encontramos diferencias significativas en la respuesta según los Criterios de Respuesta, 6º International Workshop en MW según el tratamiento recibido. Solo en 1 pac. se realizó plasmáferesis. Y en ninguno trasplante. Con una mediana de seguimiento de 32 [58] meses. De los 22 pacientes que permanecen vivos, solo 4 pacientes tienen Remisión Completa. De los 6 pacientes fallecidos se observó que 5 lo hicieron por otras causa no relacionadas con la enfermedad y solo 1 paciente falleció por progresión de la enfermedad. Con una mediana de supervivencia de 85 meses.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de la serie al diagnóstico y al inicio de tratamiento.

Edad al diagnóstico, años*	72,3 ± 9,0 años		
Edad en el momento de inicio del tratamiento, años*	74,0 ± 9,1 años		
Sexo masculino, n (%)	20 (71%)		
ECOG, n (%)			
0	14 (50%)		
1	14 (50%)		
MYD 88, n (%)			
Positivo al Diagnóstico y/o recaídas	18 (64%)		
No realizado	10 (36%)		
Negativo	0 (0%)		
CXCR4, n (%)	28 (100%)		
No realizado			
AL DIAGNÓSTICO			
Hb	11,0 ± 2,1	Hb	9,8 ± 1,6
Plaquetas	222,5 ± 123,9	Plaquetas	178,0 [182,5]
IgM	3382,9 ± 2500,4	IgM	4072,0 ± 2526,6
CM	2,3 [1,9]	CM	3,1 ± 1,9
Síntomas B		Síntomas B	
No, n (%)	20 (74,1%)	No, n (%)	15 (57,7%)
Si, n (%)	7 (25,9%)	Si, n (%)	11 (42,3%)
Sdme Constitucional		Sdme Constitucional	
No, n (%)	17 (63,0%)	No, n (%)	7 (26,9%)
Si, n (%)	10 (37,0%)	Si, n (%)	19 (73,1%)
Hiperviscosidad		Hiperviscosidad	
No, n (%)	25 (92,6%)	No, n (%)	23 (88,5%)
Si, n (%)	2 (7,4%)	Si, n (%)	3 (11,5%)
Adenopatías		Adenopatías	
No, n (%)	16 (59,3%)	No, n (%)	10 (38,5%)
Si, n (%)	11 (40,7%)	Si, n (%)	16 (61,5%)
Megalias		Megalias	
No, n (%)	18 (66,7%)	No, n (%)	15 (57,7%)
Si, n (%)	9 (33,3%)	Si, n (%)	11 (42,3%)
Crioglobulinemia		Crioglobulinemia	
No, n (%)	27 (100,0%)	No, n (%)	26 (100,0%)
Amiloidosis		Amiloidosis	
No, n (%)	25 (92,6%)	No, n (%)	25 (96,2%)
Si, n (%)	2 (7,4%)	Si, n (%)	1 (3,8%)
Neuropatía		Neuropatía	
No, n (%)	25 (92,6%)	No, n (%)	25 (96,2%)
Si, n (%)	2 (7,4%)	Si, n (%)	1 (3,8%)
Tratamiento administrados			
1ª línea			
Rituximab-Ciclofosfamida-Dexametasona			11 (39%)
Rituximab semanal			7 (25%)
Rituximab-Bendamustina			4 (14%)
Bortezomib-Rituximab-Dexametasona			3 (11%)
Clorambucilo			2 (7%)
Ciclofosfamida			1 (4%)
2ª línea			
Ibrutinib			6 (43%)
R-CVP			2 (14%)
Rituximab-Bendamustina			2 (14%)
Clorambucilo			1 (7%)
Rituximab-Ciclofosfamida-Dexametasona			1 (7%)
Rituximab-Dexametasona			1 (7%)
Bortezomib-Rituximab-Dexametasona			1 (7%)
3ª línea			
Rituximab-Bendamustina			3 (43%)
Ibrutinib			1 (14%)
Fludarabina			1 (14%)
Bortezomib-Rituximab-Dexametasona			1 (14%)
Rituximab-Dexametasona			1 (14%)
4ª línea			
Ibrutinib			1 (50%)
Rituximab-Ciclofosfamida-Dexametasona			1 (50%)

Conclusiones: Las características clínicas y analíticas de nuestra serie son similares a las que están descritas en la literatura. Encontramos una mediana de supervivencia de 85 meses (7 años) similar a la descrita en otras series (6-8 años). No encontramos diferencias significativas en la respuesta según el tratamiento recibido. Probablemente porque el tratamiento mayoritariamente utilizado en 2º línea (Ibrutinib) mejora las respuestas con el tratamiento prolongado y necesitamos un mayor seguimiento. En general, los tratamientos administrados fueron heterogéneos, lo que contribuye a resaltar la necesidad de una mayor cantidad de ensayos clínicos en esta enfermedad.

PO-031

AMILOIDOSIS AL, EXPERIENCIA EN HOSPITAL TERCIARIO

García-Roa M¹, Peñalver FJ, Martínez-Barranco P, Villalón L, Ricard P, Arribalzaga K, García-Bueno MJ, Donoso MC

¹Hospital Universitario Fundación de Alcorcón

Introducción: La amiloidosis primaria (AL) se caracteriza por el depósito de fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas producidas por células plasmáticas monoclonales, causando daño orgánico fundamentalmente a nivel cardíaco, renal, hepático, digestivo, tejidos blandos y sistema nervioso. Tiene una incidencia anual en torno a 0.9 casos/100.000 hab. Hasta en un 30% de los casos presenta afectación orgánica avanzada e irreversible al diagnóstico. Analizamos los casos de AL diagnosticados en nuestro centro (Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, HUFA) durante los últimos 3 años.

Materiales y Métodos: Análisis descriptivo de los pacientes con diagnóstico de AL en el HUFA desde Enero/2016 a Mayo/2019, tratamiento recibido y respuesta al mismo.

Tabla 1.

Casos de AL en el HUFA desde Enero/2016 a Mayo/2019. Características de los pacientes.

EDAD	SEXO	AFECTACIÓN	ESTADIO ESTANDARIZADO	ESTADIO REVISADO	TTO 1ª línea	RESP HEMA	RESP ORGD	TASPE	A fecha de Mayo/2019:
1	67	V	R+C+H	III	IV				Fallece antes de iniciar tto
2	61	V	R+C+D	III	IV	CyBORD x2			Fallece por ICC tras 2º ciclo
3	76	V	R+D	III	IV	CyBORD x2			Toxicidad tras 2º ciclo, paliativo
4	78	M	MO	I	II	CyBORDx1			Toxicidad tras 1º ciclo, paliativo
5	75	M	R	I	II	CyBORD x9	COMP	SI	NO
6	71	V	P	I	II	RITU + B + DXM	MBRP	SI	NO
7	57	V	R+C	III	IV	CyBORD x6	COMP	SI	Pendiente
8	62	M	C+D	III	III	CyBORD x8	COMP	SI	SI
9	64	M	R	III	III	CyBORD x8	COMP	SI	SI
10	64	M	R+C+D	III	IV	CyBORD x6	MBRP	SI	NO
11	63	M	R	I	II	CyBORD x6	COMP	SI	SI
12	74	M	D	III	IV	CyBORDx9	COMP	SI	NO
13	53	V	C	III	III	CyBORD x6	COMP	SI	Pendiente
14	76	M	R+C	III	IV	CyBORD x6	COMP	SI	NO
15	82	V	R	III	IV	CyBORDx1			Curando 1º ciclo. Reciente dx

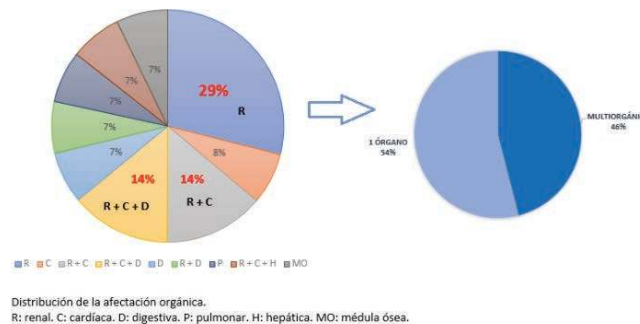


Figura 1.

Resultados: Se diagnosticaron 15 casos de AL, 8 de ellos en el último año, lo que supone una incidencia anual de 4.7/100.000 hab., superior a la reportada en la literatura. La edad media al diagnóstico fue de 64 años con una frecuencia similar entre sexos. El diagnóstico se realizó por biopsia de órgano afecto. En 2 pacientes la demostración de amiloide en grasa abdominal evitó la realización de biopsia miocárdica. La afectación orgánica fue cardíaca en 7 casos (46%), renal en 10 (67%) y

digestiva en 5 (33%). Un paciente presentó afectación pulmonar asociado a gammapatía IgM, otro afectación hepática y en un último paciente sólo se pudo demostrar amiloide en la biopsia medular. En 7 casos (46%) la afectación fue multiorgánica. Se estadificó a los pacientes según los criterios de la Clínica Mayo (Tabla 1). El tratamiento de primera línea utilizado fue CyBORD, excepto para el paciente con amiloidosis pulmonar que recibió Bortezomib-Rituximab-Dexametasona. De los 15 pacientes, 2 fallecieron por complicaciones cardiológicas (uno de ellos antes de iniciar tratamiento), en 2 se suspendió la terapia por toxicidad y otro se encuentra actualmente recibiendo el primer ciclo de tratamiento. De los 10 pacientes restantes que han finalizado o están recibiendo tratamiento, han alcanzado respuesta hematológica completa 8 casos (54%) y muy buena respuesta parcial (MBRP) 2 (13%), con respuesta orgánica (reducción de pro-BNP y proteinuria de al menos un 30% y 50% respectivamente). A día de hoy, 3 se han consolidado con TASPE y ninguno de los 10 ha recaído.

Conclusiones:

- La AL es una enfermedad poco frecuente y en la que el diagnóstico e inicio precoz del tratamiento son claves para la supervivencia de los pacientes.

- El diagnóstico se basa en demostrar depósito tisular de amiloide.

- En nuestro centro ha habido un incremento del número de casos, sobre todo en el último año, debido al mayor conocimiento acerca de esta entidad por parte del hematólogo y del resto de especialidades directamente relacionadas.

- La afectación pulmonar con gammapatía IgM es una variante rara que constituye en torno al 6% de los casos de AL y cuyo tratamiento no está bien establecido.

- En nuestra serie el tratamiento estándar con CyBORD ha conseguido al menos MBRP hematológica y respuesta orgánica en el 100% de los casos. Ninguno de ellos ha recaído, si bien se trata de diagnósticos con escaso tiempo de seguimiento.

PO-032

PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL EN PRIMERA LINEA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE VARIOS CENTROS

Torres-Varona J¹, Muñoz-Lobato S², Ramirez-Payer A³, Bermúdez A⁴, Taboada F⁵, Chamorro C⁶, Morán-Alcala M², Fernandez-Alvarez R¹, González-Rodríguez AP³, Sanchez-Matias S¹, Cepeda-Piorno FJ⁷, Robles-Marin V¹, Dávalos CA¹, Alvarez A⁷, Dominguez F⁸, Fernandez-Alvarez CR¹, Gonzalez-Rodríguez S⁹, González-García ME¹⁰

¹Hospital Universitario de Cabueñes; ²Hospital Universitario de San Agustín; ³Hospital Universitario Central de Asturias; ⁴Hospital Universitario de Valdecilla; ⁵Hospital Carmen y Severo Ochoa; ⁶Hospital Alvarez Buylla-Mieres; ⁷Unidad de Amiloidosis del Hospital Universitario de Cabueñes; ⁸Unidad de Amiloidosis de Hospital Universitario de Cabueñes; ⁹Facultad de Medicina IUOPA. Unidad de Amiloidosis; ¹⁰Unidad de Amiloidosis. Hospital Universitario de Cabueñes

Introducción: La amiloidosis más prevalente y de peor pronóstico es la amiloidosis AL o amiloidosis de cadenas ligeras. Su incidencia se sitúa en 0.9 casos por 100.000h/año. Es importante definir estrategias que nos ayuden a optimizar los circuitos de diagnóstico con objeto de reducir la muerte prematura frecuente en estos pacientes, generalmente vinculada a retrasos en el diagnóstico

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de amiloidosis AL varios centros, desde marzo 2012 marzo 2018. Los datos relativos a la demografía, diagnóstico, tratamiento y seguimiento se extrajeron de la historia clínica (HC), valorando las diferentes respuestas hematológicas y de órgano. Las curvas de supervivencia se construyeron de acuerdo con el método de Kaplan-Meier

Resultados: Se analizaron 44 pacientes con amiloidosis AL recién diagnosticados. Las características clínicas: edad media 65 años (rango 40-90). Candidatos a ASCT 10 pacientes. Afectación renal, corazón, nervioso, hepático y otros órganos (digestivo, médula ósea) se encontraron en 28 (35%), 14 (17.5%), 26 (32.5%), 4 (5%) y 8 (10%) casos respectivamente. Estadio Mayo 2012: etapa I 25%, II: 25%, III: 17.5% y IV: 42.5%. Las respuestas hematológicas (RH) fueron: RC 22.72%, VGPR 29.54%, RP 13.63%, EP 20.45%, NR (no evaluable) 13.63%. La respuesta del órgano fue 50% (n=22). La SG fue de 35 m (IC 95% 4,2-65.7). Los pacientes fueron clasificados según tratamientos de primera línea basados en bortezomib: A) CyBordex (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona, n=23, B) VTD (bortezomib, talidomida y dexametasona) n=2, C) VMP (bortezomib, melfalan y prednisona) n= 2, D) BD (bortezomib y dexametasona) n= 12, y otros regímenes. A) MP (melfalan y prednisona) n= 4 y B) CP (ciclofosfamida y prednisona) n=1. Respuestas hematológicas (al menos VGPR) fueron de CyBordex, VTD, VMP, BD fueron respectivamente: 60.89%, 100%, 100% y 41.66% y respuestas de los órganos fueron respectivamente: 47.82%, 100%, 25% y 41.66%. La tasa de muerte prematura en los seis primeros meses fue del 22.72%.

Conclusiones: Estudio retrospectivo donde la mayor parte de las AL son pacientes con una edad media de 65 años que se diagnostican en estadios avanzados, con un porcentaje pequeño de casos candidatos TPH. Destacar que se alcanzó prácticamente el mismo número de respuesta de órgano que de RH (incluyendo RC+VBPR): un 50%. Los regímenes basados en bortezomib en estos casos recién diagnosticados mostraron resultados que parecen comparables a los observados en otros centros. Queda por definir el papel en primera línea de los inhibidores de proteosomas con nuevas moléculas con objeto de mejorar las respuestas. Es importante intervenciones educativas con objeto de mejorar el proceso diagnóstico y disminuyendo la tasa de muertes precoces.

ESTIÓN Y ORGANIZACIÓN

PO-033

PAPEL DEL HEMATOLOGO EN EL LABORATORIO Y EN EL GRUPO MULTIDISCIPLINAR PARA EL DIAGNOSTICO Y MANEJO DE MICROANGIOPATIAS TROMBOTICAS (MAT)

Lopez Andrade B¹, Ballester MC¹, Perez A¹, Sanchez Raga JM¹, Cabello S¹, Giovanni Uriol M¹, Jiménez-Julí SA¹, Lo Riso L¹, Sampol A¹, Duran Pastor MA¹

¹Hospital Universitario Son Espases

Introducción: Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de trastornos graves caracterizados por Anemia hemolítica microangiopática, Trombocitopenia y daño isquémico tisular. Es importante la implicación del hematólogo en el laboratorio para facilitar el diagnóstico así como participar en el grupo multidisciplinar MAT para el tratamiento y seguimiento del paciente. El grupo multidisciplinar de MAT del Hospital Universitario Son Espases, fue creado en 2016 a raíz de la necesidad de mejorar la cooperación de diferentes especialidades, y participan más de 10 especialidades clínicas, de laboratorio y radiodiagnóstico.

Objetivos: Comparamos retrospectivamente el número de casos detectados así como la mortalidad y morbilidad (Necesidad diálisis al alta) en el periodo pre grupo y post grupo de MAT. Reportamos la experiencia de las funciones del Hematólogo en el diagnóstico y en el manejo de MAT.

Métodos: Revisamos retrospectivamente 60 casos diagnosticados de MAT en el periodo 2012-2019 en Hospital Universitario Son Espases, se recopiló de Historia clínica los datos de Mortalidad relacionada a MAT y necesidad de diálisis crónica al alta como marcadores del efecto del grupo MAT. El papel del hematólogo en el grupo MAT, es por un lado el de detección temprana desde el laboratorio de Hematología de casos de sospecha de MAT y la cooperación para agilizar el diagnóstico en casos sospechosos referidos en el grupo MAT o por otro especialista del centro. El screening de laboratorio para MAT consiste en reglas automáticas de alarmas las cuales retienen validación de hemogramas cuando se observa presencia de trombopenia <50 Plaquetas y cualquier grado de anemia o en pacientes con citopenias de base cuando existe una reducción del 30% respecto a el ultimo resultado (control delta check). En estos casos se decide si iniciar estudio con el fin no solo de confirmar MAT sino también descartarla y redirigir el caso. Una vez que se confirma sospecha de MAT, el hematólogo activa vía telefónica (grupo whats app autorizado por el centro) donde se comenta el caso (codificando datos del paciente) y se activa a los diferentes equipos para la evaluación del paciente y decisión del tratamiento inicial y de soporte de acuerdo a la etiología de MAT sospechada y al estado clínico del paciente.

Tabla 1.

Edad	0-76 (Media 38a) <18años= 9 >18años=51
Sexo	Mujeres 32 Hombres 28
MAT (N=60)	SHU 9 SHUA 20 PTT 8 MAT Trasplante 12 CID 1 MAT Cancer 4 MAT embarazo 5 MAT sec Fármaco (no TCPH) 1
MAT 2012- Mayo 2016 Mortalidad	16 casos (26%) Exitus con MAT activa 2 (12,5%) 1 PTT 1 SHUA
Morbilidad	Diálisis al alta 7 (43%)
MAT Mayo 2016 – Mayo 2019 Mortalidad	46 casos (76%) Incremento 280% Exitus con MAT activa 9 (19%) MAT antecedente Trasplante 3 MAT asociada a Cáncer 4 SHUA 2
Morbilidad	Diálisis al alta 0 (0%)

Resultados: Recopilamos los datos de nuestra población, mortalidad y morbilidad en la Tabla 1. La incidencia de MAT aumento en un 280% tras la implantación del grupo, pasando de 16 a 46 casos por periodo. Esto no solo por la presencia del hematólogo en el laboratorio, si no por una mayor conocimiento de la enfermedad por otros especialistas aumentando así el número de sospechas. Es de especial importancia la drástica reducción de secuelas en los pacientes supervivientes a MAT, pasando de un 43% con necesidad de diálisis al alta vs 0%.

Conclusiones: El manejo y diagnóstico de MAT actualmente necesita de la creación de grupos multidisciplinarios, en los que el Hematólogo es imprescindible, en el área clínica y en el laboratorio. Cada miembro del grupo aporta un punto importante en el manejo, lo cual se traduce en una menor morbimortalidad al alta.

PO-034

DESARROLLO E IMPLANTACIÓN DE LA HERRAMIENTA E-BDI PLUS® PARA LA GESTIÓN DE CALIDAD DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Navarro Fernández J¹, Gálvez Martínez J¹, Heras Fernando I¹, Rivera Pozo J¹, López Godino O¹, Sola Soto M¹, Vicente García V¹, De Arriba de la Fuente F¹

¹Servicio Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer

Introducción: El programa de trasplante hematopoyético (PTH) del H.G.U. Morales Meseguer mantiene la acreditación JACIE, ininterrumpidamente, desde 2004. Durante este tiempo, ha sido evidente la mayor exigencia de los estándares a implementar y, de forma general, la mayor complejidad requerida para el control del Sistema de Gestión de Calidad (SGC). En el diseño inicial del SGC, el control documental y los registros se ha basado en el uso de archivos informáticos y copias en papel que, de forma individual (uno a uno), son gestionados por el Coordinador de Calidad del PTH. Habiendo desarrollado nuestro centro, hace años, la herramienta BDI para gestión de la calidad en Servicios y Centros de Transfusión, utilizada ampliamente, y habiendo preparado una nueva versión de la aplicación, denominada e-BDI plus®, pusimos en marcha la adaptación de esta herramienta para la Gestión de Calidad del PTH, con el objetivo de facilitar la adherencia a los estándares, lograr una mayor participación de todo el equipo y reducir el esfuerzo burocrático/administrativo requerido para su mantenimiento.

Métodos: Partimos de la aplicación BDI, ya en funcionamiento en nuestro en Servicio y en el Centro Regional de Hemodonación. En enero de 2018 se diseñó el plan para la migración de la información a la nueva e-BDI plus®, con una serie de pasos sucesivos: 1) Definir los archivos que, por obsoletos o poco relevantes, no requerían ser incorporados a la nueva aplicación, y que se guardan como archivos informáticos custodiados por el Coordinador de Calidad; 2) Definir los archivos que deben incorporarse a la aplicación y su localización en el sistema de carpetas y subcarpetas, para en 3) Proceder a la incorporación a la e-BDI plus®; 4) Iniciar y comprobar el funcionamiento en la aplicación de los diferentes elementos que incluye el SGC (medidas correctoras, auditorías, indicadores, incidencias, control de personal y formación, ...) y 5) Formación del personal para el uso adecuado de la aplicación.

Resultados: Aunque el procedimiento de implantación resultó un poco más complejo de lo previsto, actualmente ya nos encontramos en el punto 5 de la estrategia diseñada. La adaptación del SGC a la e-BDI plus® ha servido para revisar y reajustar los elementos del SGC, que tras más de 14 años de funcionamiento habían perdido eficiencia, y objetivamente comprobamos una participación directa y activa de todo el personal del PTH. El papel del Coordinador sigue siendo crucial, pero se descarga en gran medida su actividad directa.

Conclusiones: La e-BDI Plus® supone un avance y simplifica notablemente el funcionamiento y mantenimiento del Programa de gestión de calidad JACIE. Entre las ventajas más relevantes está la participación directa, "a tiempo real", de cada uno de los miembros que componen la Unidad, pues disponen de acceso privado, mediante clave, al portal de la herramienta y a su área de trabajo concreta, accediendo entre otros apartados a: procedimientos operativos, reportar posibles incidencias, actualizar la formación de forma continua, etc. Pensamos que puede ser una herramienta de gran ayuda a todas las unidades que tengan o quieran implantar el SGC del PTH.

PO-035

INICIO DE UN PROGRAMA DE TELEMEDICINA EN UN ÁREA DE ALTA DISPESIÓN GEOGRÁFICA

Perona Blazquez A¹, Serrano Casado AB², Perez Martinez J³, Vecina F³, Calero R³, Romero Candel G³, Lopez Jimenez F¹

¹Hospital De Almansa; ²Complejo Hospitalario Universitario De Albacete; ³Hospital De Hellin

Introducción: La Telemedicina es un compendio de tecnologías que incluyen la informática, redes de comunicación, videoconferencia y equipos médicos especializados, y tiene numerosas ventajas potenciales a nivel asistencial, de gestión sanitaria y también en la calidad de vida de los pacientes. El área geográfica que atiende la Gerencia de Atención Integrada de Hellín corresponde a un territorio amplio, con alta dispersión, población envejecida y que en ocasiones tienen que realizar más de 100 km para llegar al Hospital de referencia.

Objetivo: Analizar el impacto de un programa de Telemedicina en el S. Hematología de nuestra Gerencia.

Material Y Métodos: El periodo de inclusión ha sido desde 1/9/2018 al 31/05/19. Se han incluido pacientes de manera voluntaria con patología crónica ya diagnosticada y estables, mayores de edad y que firmaran el consentimiento informado. Las visitas se establecían según criterios clínicos, con la misma periodicidad que con las visitas presenciales. El sistema de videoconferencia utilizado ha sido siempre seguro, encriptado y cumpliendo la LOPD vigente.

Resultados: Un total de 8 pacientes han sido incluidos, con una edad media de 60 años. La distancia media de los domicilios de los pacientes de ámbito rural era de 60 km (rango 38-91). Las patologías que presentaban fueron todas crónicas: leucemia de células del manto, síndromes mielodisplásicos, neutropenias, purpuras trombopénicas idiopáticas. El número de visitas realizadas ha sido de 24 en el periodo de estudio, con un coste evitado en desplazamientos estimado de 1056 euros (media 22 euros/desplazamiento), con un coste por consulta evitado de 2088 euros. Ningún paciente tuvo que acudir a Urgencias ni requirió ingreso hospitalario durante el periodo de estudio.

Conclusiones: La Telemedicina es una herramienta útil en el seguimiento de pacientes, evitando desplazamientos y manteniendo la seguridad y calidad asistencial a los pacientes. Además, puede servir como elemento de mejora en el gasto sanitario, y por otro lado, mejorar el coste-oportunidad al liberar tiempo presencial para pacientes que así lo requieran por su patología. Será necesario seguir midiendo la actividad de este programa y aportar datos en el futuro sobre la calidad de vida de los pacientes.

PO-036

PROYECTO PILOTO DE ADMINISTRACIÓN DOMICILIARIA DE AZACITIDINA EN UN HOSPITAL COMARCAL

Cortes Sansa M¹, Macorigh L¹, Planas Giner A¹, Fontane Miret M¹, Rico Villora M¹, Domingo García A¹, Vela Payan MD¹, Sancho Ponce E¹, Soler Sendra A¹

¹Hospital de Granollers

Introducción: La Azacitidina (AZA) está indicada en síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica con un 10-29% de blastos sin mieloproliferación asociada y leucemia aguda mieloide, en pacientes que no son candidatos a tratamiento intensivo. La edad avanzada y la fragilidad de estos pacientes, unido a la dificultad para trasladarse al hospital, ha planteado la necesidad de buscar alternativas para administrar el tratamiento de forma segura.

Métodos: En enero de 2019 se inicia un proyecto piloto en el Hospital General de Granollers de administración de AZA en domicilio. Desde consultas externas de hematología se valora qué pacientes son candidatos, y se programa el ciclo de tratamiento. El hematólogo contacta con Hospitalización a Domicilio (HAD), que confirma la viabilidad logística, se registra al paciente, y se coordina con Farmacia Hospitalaria (FH) para la preparación, congelación y almacenamiento del fármaco. Enfermería de HAD, previamente formada en administrar dicho medicamento, acuerda con el paciente día y hora de administración, recoge cada día la dosis preparada de AZA en la FH, y esta es transportada en una nevera con temperatura controlada hasta domicilio del paciente, lo que garantiza la estabilidad del fármaco. Una vez en el domicilio se procede a la toma de constantes, administración sublingual de un antiemé-

tico, se descongela la AZA a temperatura ambiente y se aplica vía subcutánea según protocolo de administración. A todos los pacientes se les suministra información sobre reacciones adversas, además de un teléfono de contacto 24 horas con enfermería de HAD, y médico de guardia de medicina interna.

Resultados: Actualmente 7 pacientes han participado en el proyecto piloto con un total de 20 ciclos de AZA y 140 infusiones administradas. Todos los pacientes han presentado las reacciones locales esperables con la administración, pero en ningún caso se han observado efectos adversos no esperables ni complicaciones que hayan supuesto traslado del paciente al hospital o necesidad de visitas adicionales por parte de HAD.

Conclusiones: La administración de AZA en domicilio es un procedimiento seguro y cómodo, que facilita el cumplimiento terapéutico en pacientes frágiles y de edad avanzada. En nuestra experiencia no hemos identificado dificultades en la preparación y transporte y no hemos observado ninguna complicación durante los días de administración, lo que sugiere que, es una alternativa eficaz para el tratamiento con AZA en este grupo de pacientes.

PO-037

ESTRATEGIAS DE MEJORA PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON GAMMPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO EN UN HOSPITAL COMARCAL

López López RM¹, Fernández Galán MA¹, González Hurtado JA¹, Campuzano Saavedra V¹, Pardal de la Mano E¹

¹Hospital Virgen del Puerto

Introducción Y Objetivos: La incidencia de la GMSI aumenta con la edad, entre el 1% y el 3% de las personas mayores de 70 años presentan esta alteración. En todos los mielomas múltiples (MM) se asume un paso anterior por GMSI. El riesgo de progresión es del 1% anual. Por ello es necesario un seguimiento periódico e indefinido de todas las personas con GMSI. Se recomienda un control clínico y analítico, primero semestral y posteriormente anual. Esto genera un número elevado de consultas de Hematología (CH) y sobrecarga de los servicios. El objetivo de nuestro protocolo de derivación fue disminuir la sobrecarga observada en la CH de un hospital comarcal, generada por pacientes con GMSI. Este objetivo era perseguible siempre que fuéramos capaces de captar los pacientes que se transforman a MM de una forma rápida y eficaz.

Material Y Método: Elaboramos un protocolo de seguimiento junto a Atención Primaria (AP) para que desde la consulta de AP se hiciera seguimiento anual de pacientes con GMSI diagnosticados y evaluados en la CH. El protocolo incluye tiempos, pruebas que se deben realizar, clínica y parámetros críticos por los que se debe enviar de forma urgente/preferente a la CH y forma de contacto (telefónico/e-consulta). Para evaluar el programa hemos realizado retrospectivamente un análisis de los 223 pacientes con GMSI que eran seguidos en CH en enero de 2017 (inicio del protocolo) hasta mayo de 2019. Hemos recogidos datos clínico-biológicos y de seguimiento a través de la historia clínica de AP y CH.

Tabla 1. Datos demográficos.

Varón	48,87% (n:109)
Mujer	51,12% (n:114)
Edad mediana	70 años (rango: 39 - 89)
GMSI que progresan a MM en AP	2 paciente (0,89%)
GMSI que progresan a MM en CH	1 paciente (0.44%)

Resultados: De los 223 pacientes con GMSI, 67 pacientes (30%) han seguido controles en CH y 156 pacientes (69%) han sido derivados a AP. De los pacientes en seguimiento por AP han consultado por dudas en el seguimiento: 3 a través de teléfono y 2 por e-consulta. Únicamente 2 pacientes han progresado a MM (el 0.88%), detectados de inmediato, en un caso lo derivaron preferente y en el otro por ingreso hospitalario

por otra causa. De los pacientes seguidos en CH progresó 1 paciente (el 0.44%). En este período se han diagnosticado 16 MM. De ellos, con GMSI previa 3. Los 13 restantes no habían sido estudiados previamente. En 28 meses se ha evitado la consulta anual de 156 pacientes.

Conclusiones: Consideramos que el seguimiento en CH y AP para los pacientes con GMSI es similar, ya que los paciente que progresaron en seguimiento por AP no tuvieron demora en el diagnóstico, al igual que el que progreso bajo nuestro seguimiento. El protocolo ha evitado la sobrecarga en la CH. Además ha mejorado la calidad de vida de los pacientes, en general ancianos (Tabla 1) al evitar consulta presencial en el hospital y largos desplazamientos, porque nuestra área de salud es muy extensa, dispersa y rural. La coordinación con AP y el uso de herramientas sencillas (teléfono, e-consulta, etc) facilita tanto a los pacientes como a los profesionales un seguimiento más fácil. Destacar que 13 de los pacientes diagnosticados de MM no habían sido diagnosticados previamente de GMSI. Probablemente éstos pacientes acudieron a AP, Urgencias u otro especialista cuando comenzaron los síntomas o se detectó alguna alteración analítica sugestiva de MM.

INSUFICIENCIA MEDULAR

PO-038

IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DE LA APLASIA MEDULAR DEL CLON HPN Y DEL TRATAMIENTO CON GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA DE CABALLO: EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO

Beneitez Fernandez A¹, Núñez Martin-Buitrago L¹, Garrido Paniagua S¹, Álamo Moreno JR¹, Alonso Trillo R¹, Gonzalez Santillana CI¹, Liebana Villela M¹, Bocanegra Perez-Vizcaino AB¹, Mateos Perez JM¹, Naya Errea D¹, Romera Martinez I¹, Alarcón Tomás A¹, Ojeda Gutierrez E¹

¹H. Puerta de Hierro

Introducción: La Aplasia Medular es una enfermedad grave y potencialmente mortal. Por diversos factores medioambientales, en nuestro medio es muy poco frecuente comparada con otros países. Hemos recogido la experiencia en Aplasia Medular en nuestro centro en los últimos 50 años, analizando los factores con impacto sobre la supervivencia.

Métodos: La recogida de datos se ha hecho de forma retrospectiva desde 2005 (a partir de informes en versión digitalizada) y prospectiva a partir de entonces mediante base de datos ad hoc (FileMaker pro). Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics 25.0.

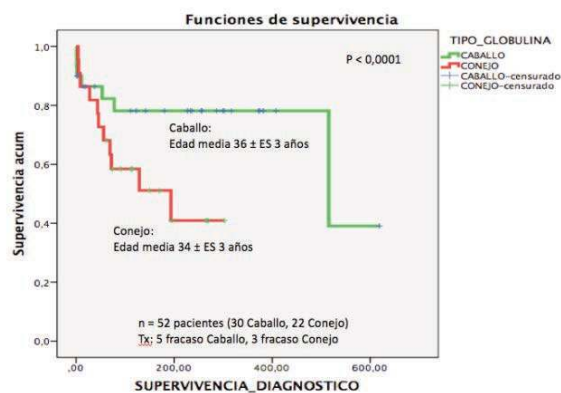


Figura 1. Comparación supervivencia según tratamiento ATG de caballo y ATG de conejo.

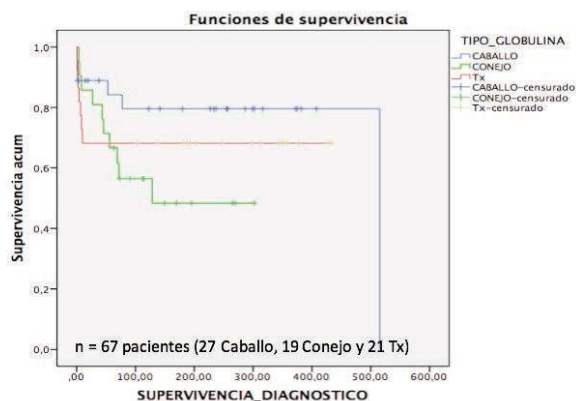


Figura 2. Comparación supervivencia según tratamiento: ATG de caballo, ATG de conejo y alo trasplante en primera línea.

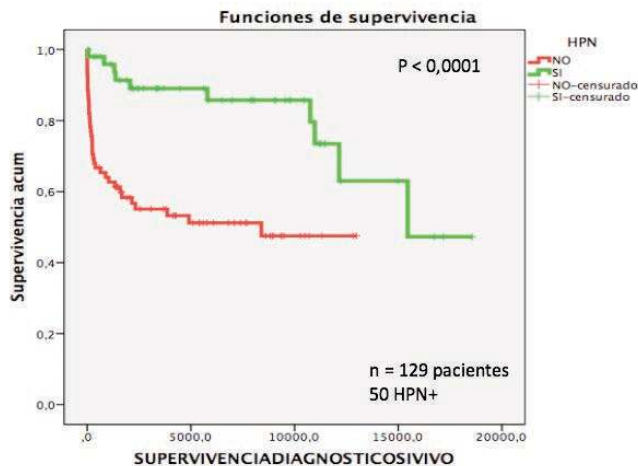


Figura 3. Comparación supervivencia según la presencia o no de un clon HPN.

Resultados: Desde 1967 y hasta diciembre de 2018 se han identificado en nuestro centro 129 casos con anatomía patológica de hipoplasia/aplasia medular, excluyéndose los casos con anemia de Fanconi confirmada y los casos secundarios (2 debidos a sales de oro y 2 por hepatitis). Se trata de 63 mujeres y 66 varones. La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue 34 años (intervalo de 8-89 años). Según la clasificación de Camitta et al modificada, 30 pacientes cumplían criterios de aplasia muy grave (23%), 43 de aplasia grave (33%) y 56 moderada (43%). Con relación a la gravedad, no se observaron diferencias significativas entre sexos. En 50 casos se identificó la presencia de un clon de hemoglobinuria paroxística nocturna -HPN-, analizado desde 1991 con citometría de flujo. En cuanto al tratamiento, se realizó trasplante alogénico en 33 pacientes (25%); 52 recibieron TIS con globulina antitrombocítica -ATG- (40%): 30 con ATG equino y 22 con ATG de conejo, aunque de estos 8 requirieron posteriormente un alotrasplante (5 de los tratados con ATG equino y 3 del ATG de conejo); 8 pacientes fueron tratados con Eltrombopag (6%); 15 pacientes recibieron algún anabolizante, 13 recibieron corticoides y 58 fueron tratados con diversos inmunosupresores (Ciclosporina A, Micofenolato mofetil, Alemtuzumab...). De los 129 casos recogidos en 50 años, 82 siguen vivos (64%). La supervivencia ha sido mejor en los pacientes con aplasia moderada (82%) frente a aquellos con formas graves (51%) o muy graves (47%). El tratamiento con ATG equino ha demostrado ser superior en cuanto a supervivencia frente al ATG de conejo (mediana de supervivencia 36 meses frente a 34 meses) [Figura 1] y frente al alotrasplante en primera línea [Figura 2]. También hemos observado en nuestra serie que los pacientes que presentaban un clon HPN tienen una mejor supervivencia que los que no lo tienen [Figura 3].

Conclusiones: Presentamos una larga serie histórica de Aplasia Medular en un solo centro. Es una enfermedad poco frecuente en países occidentales, siendo el nuestro uno de los registros más prolongados en nuestro país. Al tratarse de un centro de referencia en trasplante y manejo de HPN, hemos observado un incremento de casos en los últimos 10 años, hecho no trasladable a la prevalencia en nuestro entorno. Las formas de mayor gravedad se siguen asociando a un peor pronóstico. En relación al tratamiento, en nuestra experiencia, hemos observado mejores tasas de supervivencia con ATG de origen equino, comparado con el ATG de conejo y con el alotrasplante de médula ósea en primera línea; aunque con experiencia muy limitada todavía, Eltrombopag, constituye un nuevo tratamiento muy prometedor y carente de los efectos secundarios de la inmunosupresión clásica. Al igual que en otras series, la asociación con un clon HPN también ha sido un factor predictor de mejor supervivencia.

PO-039

APLASIA MEGACARIOCÍTICA PURA ADQUIRIDA: A PROPÓSITO DE DOS CASOS CLÍNICOS

Paixão P¹, Ranhel D¹, Reis A¹, Santos P¹, Silveira MP¹, Chorão M¹, Azevedo AP¹, Silva C¹, Meireles F¹, Viana JF¹

¹Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Introducción: La Aplasia Megacariocítica Pura Adquirida (AMPA) es una enfermedad hematológica rara caracterizada por trombocitopenia grave debido a la supresión selectiva, probablemente inmunomediada, de la megacariopoyesis, sin alteración de la granulopoyesis o eritropoyesis, con acentuada reducción o ausencia de megacariocitos en la médula ósea, pero sin otras alteraciones hematológicas.

Métodos: Descritos 2 casos de AMPA.

Resultados:

1) Hombre 78A. Acude a Urgencias (jul/2011) por hemorragia subconjuntival y hematoma periocular, injertados en un cuadro de epistaxis, gingivorragias y equimosis espontáneas desde hace 7 meses. Análiticamente: anemia macrocítica (9.6g/dl;103fL), trombocitopenia (6x10⁹/L); ANA's y AC antiplaquetarios +; Coombs directo +, indirecto -; IgM anti-VCA EBV +, restantes serologías virales y bacterianas -; vit.B12, folatos, función tiroidea, hepática, renal y el resto del estudio inmunológico normales (N). Estudio medular: casi ausencia total de megacariocitos, eritropoyesis y granulopoyesis preservadas, sin displasia. Genética N. Se ha admitido el diagnóstico de AMPA. Hizo 34 meses de inmunosupresores con remisión hematológica incompleta (máxima de plaquetas: 120x10⁹/L). A partir de julio/2014, pancitopenia con agravamiento progresivo. Hizo 2º estudio medular que diagnosticó SMD inclasificable (celularidad aumentada, dismegacariopoyesis) después de AMPA.

2)Mujer 70A. Internada (enero/2019) con discrasia hemorrágica (petequias, hematomas mucocutáneos dispersos) y lesiones hemorrágicas centrales (TC craneal: hemorragia aguda subaracnoidea). Análiticamente: anemia macrocítica (9.8g /dl;103fL), trombocitopenia (2x10⁹/L); anticuerpos anti-SSA (Ro52), anti-AMA-M2, anti-BPO (M2-3E) y anti-Ro-52 + débiles; Coombs directo +, indirecto -; infección antigua a HBV, exposición previa a EBV y CMV, restantes serologías virales y bacterianas -; vit. B12, folatos, función tiroidea, hepática, renal y restante estudio inmunológico N. Por sospecha de PTI, empezó inmunoglobulina y corticoterapia con respuesta débil. Estudio medular: normocelular con hipoplasia megacariocítica acentuada. Genética N. Así, se ajustó la terapéutica para AMPA, con respuesta hematológica positiva a los inmunosupresores y eltrombopag.

Conclusiones: La AMPA es una enfermedad rara con pluralidad etiológica. Los cambios morfológicos adicionales, como la macrocitosis o la diseritropoyesis, tienen un valor predictivo de progresión a la anemia aplásica, LA o SMD, como en nuestro primero caso. La débil positividad parcial en el estudio de la autoinmunidad en estos pacientes puede ser evidencia de la disregulación inmunológica que estará en la base de su patogénesis. En ausencia de un algoritmo terapéutico óptimo para AMPA, es la inmunosupresión que revela más éxito entre los casos con respuesta mantenida.

PO-040

LA HETEROGENEIDAD CLÍNICA Y GENÉTICA DE LA DISQUERATOSIS CONGÉNITA/TELOMEROPATÍAS: LA EXPERIENCIA DE UN CENTRO PEDIÁTRICO

Ribeiro T¹, Coelho D, Couto ME², Neves D, Almeida JC, Azevedo A, Ribeiro ML

¹Serviço de Hematologia Clínica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.PE. 2. Serviço de Onco-Hematologia¹, Instituto Português de Oncologia do Porto; ²1. Serviço de Hematologia Clínica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.PE. 2. Serviço de Onco-Hematologia, Instituto Português de Oncologia do Porto

Introducción: Telomeropatías son entidades raras, con marcada variabilidad clínica y genética, de penetrancia variable, que tienen como base un encortamiento excesivo de los telómeros. Están descritas mutaciones en 11 genes, que pueden tener transmisión recesiva ligada al X (mutaciones en el *DKC1*) o autosómica dominante (eg *TERT*, *TERC*) o recesiva (eg *CTC1*). La Disqueratosis Congénita (DC), la primera telomeropatía descrita, se presenta típicamente con una tríade fenotípica clásica (dis-

trofia ungueal, leucoplaquia e hiperpigmentación cutánea), que suele manifestarse en las dos primeras décadas de vida, cursando con falencia medular progresiva. Además, está asociada a un riesgo aumentado de leucemia mieloide aguda, mielodisplasia y tumores sólidos. Pretendemos analizar las características clínico-biológicas y evolutivas en nuestros pacientes con telomeropatía.

Métodos: Estudio retrospectivo de 5 pacientes y sus familias con diagnóstico de DC/telomeropatía en nuestra Institución entre 2002 y 2016.

Resultados: Mediana de edad al diagnóstico 12 años (4-13), siendo 80% del sexo masculino. En la presentación: la manifestación clínica más común fue la distrofia ungueal 3/5, la tríade clásica se objetivó en 2/5, solo un niño no tenía ninguna manifestación fenotípica característica; fue objetivada trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) en 4/5, aumento de la hemoglobina fetal en 3/5 y macrocitosis 5/5. El estudio medular reveló hipoplasia en 4/5, presencia de algunas alteraciones maturativas en 3/5, sin exceso de blastos y cariotipo normal en todos. Caracterización genética: 2 casos con transmisión ligada al X (*DKC1* c.200C>T y C.1176G>C); 2 casos con transmisión autosómica dominante (*TERT* c.1570C>G; y otro con 2 variantes 2227C>T y c.2431C>T en cis); 1 caso con mutación en el *CTC1*, transmisión autosómica recesiva, que se encuadra, por su presentación clínica, en la síndrome *Coats Plus* (alteraciones oftálmicas y fracturas patológicas, con documentación de calcificaciones intracerebrales). Dos pacientes se mantienen en vigilancia, con citopenias ligeras a moderadas. 3 pacientes (2 *DKC1*, 1 *TERT*), por agravamiento de las citopenias, y sin dador relacionado compatible, iniciaron danazol, con mejoría de los parámetros hematológicos. Ninguno de los familiares portadores estudiados tiene alteraciones hematológicas, aunque algunos presentan alteraciones cutáneas ligeras que se suelen encontrar en telomeropatías.

Conclusión: El diagnóstico de una telomeropatía es un desafío clínico por la gran variabilidad en la presentación así como por las distintas alteraciones genéticas que pueden estar implicadas. Es fundamental un diagnóstico precoz para una orientación y tratamiento adecuados.

BANCO DE SANGRE

PO-041

ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTIERITROCITARIOS EN ESTUDIOS MATERNO-FETALES

Calama Ruiz-Mateos V¹, Lepe Balsalobre E¹, Gómez Rosa M¹, Vahí Sánchez de Medina M¹, Ruiz Calderón A¹, Domínguez Muñoz MA¹, Rios Herranz E¹, López Martín JC¹, Terry Ollero B¹, Simón Pilo I¹, Couto Caro C¹

¹Hospital Nuestra Señora de Valme

Introducción: La enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHRN) era considerada hace décadas como una enfermedad frecuente y grave; sin embargo, ha pasado a ser en la actualidad una patología de aparición causal debido, sobre todo, a la prevención de la incompatibilidad Rh por la administración de gammaglobulina anti-D de manera exógena. La EHRN es una afección inmunológica isoimmune frecuente en casos de incompatibilidad a grupos ABO, menos frecuente en casos de incompatibilidad a grupo Rh y aún menos frecuente en casos de incompatibilidad a grupos menores. La prueba de antiglobulina directa (PAD) permite identificar la presencia de anticuerpos antieritrocitarios del isotipo IgG, provenientes del suero materno en la superficie eritrocitaria.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de la PAD positiva en recién nacidos, las causas más frecuentes y la necesidad de tratamiento.

Material Y Métodos: Estudio observacional y retrospectivo que incluyó un total de 581 recién nacidos con estudio de PAD realizado durante un periodo de tiempo de 2 años (Enero 2017-Diciembre 2018). El Software empleado para este estudio fue el programa de gestión de banco de sangre de e-Delphyn y las variables analizadas fueron las siguientes: el grupo ABO y Rh en sangre materna y en sangre de cordón del recién nacido, resultado del estudio de anticuerpos irregulares y la identificación del aloanticuerpo (técnicas en gel). Además, también fueron revisadas si hubo o no EHRN sintomática, su seguimiento y el tratamiento pautado.

Resultados: Durante el periodo de tiempo estudiado se realizaron un total de 581 PAD directas. De estas, 112 (19,3%) resultaron positivas, de las cuales 100 (89,2%) fueron por incompatibilidad del sistema ABO, 9 (8,1%) por anti-D, 1 (0,9%) por anti-Kell, 1 (0,9%) por anti-M, y 1 (0,9%) por anti-Duffy a. De los 100 casos debidos a incompatibilidad ABO, 88 (88%) fueron por anti-A y 12 (12%) por anti-B. De los 112 casos con PAD positiva, 31 (27,7%) precisaron algún tipo de tratamiento, siendo en 3 de ellos necesaria fototerapia y exanguinotransfusión (un anti-Kell, un anti-D y un anti-Duffy a).

Conclusiones: La mayoría de las PAD positivas fueron debidas a incompatibilidad ABO sin repercusión clínica importante. Son destacables tres casos en este estudio que precisaron exanguinotransfusión: un caso por anti-Duffy a (correspondiente a un embarazo obtenido por ovodonación), un caso por anti-D y un caso por anti-Kell.

PO-042

ANTICUERPO FRENTE A ANTIGENOS DE ALTA INCIDENCIA.

Herrera F¹, Chica Gullón E¹, Galán Vega J¹, Álvarez Juárez M¹, Carmona Zabala I¹, López Prieto C¹, Escolano Escobar C¹, Somolinos De Marcos N¹, Monteserín Monteserín M¹, Lucea Gallego I², Rodríguez Gambarte J², Hermenegildo López Y², Oña Compan F¹

¹Hospital Universitario Getafe; ²Centro De Transfusiones De La Comunidad De Madrid

Introducción: La presencia de anticuerpos frente a antígenos de alta frecuencia en el suero de un paciente que requiere transfusión puede suponer un reto a la hora de obtener unidades compatibles. Según el tipo de reacción encontrado, es prioritario aclarar si el anticuerpo es o no clínicamente significativo y si puede estar enmascarando otros anticuerpos subyacentes. Los anticuerpos contra los antígenos del sistema Chido/Rodgers tienen este mismo comportamiento ya que se dirigen a antígenos con una prevalencia superior al 90% en la población, pero a diferencia de otros antígenos de alta frecuencia, no son verdaderos antígenos eritrocitarios sino que se encuentran en la región C4d de la frac-

ción 4 del complemento (C4), que es adsorbida a la membrana eritrocitaria a partir del plasma.

Objetivo: Describir el estudio inmunohematológico de un paciente con antecedentes transfusionales en otro centro, programado para cirugía electiva de neurinoma intraespinal de gran tamaño.

Material y métodos: El estudio fue efectuado en nuestro centro con el plasma del paciente utilizando técnica de microaglutinación en columna de gel de agarosa con el uso de las tarjetas LISS/Coombs de Biorad® y paneles de 11 células de Biorad® y de 15 células de Grifols®, tratadas y no tratadas con enzima (papaína), por técnica de antiglobulina humana indirecta. Se requirió para confirmar sospecha envío de muestras a nuestro centro de referencia, el Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid (CTCAM).

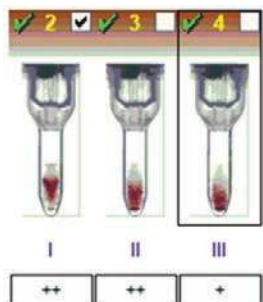


Figura 1.

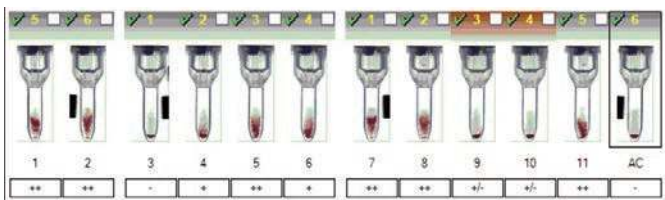


Figura 2.

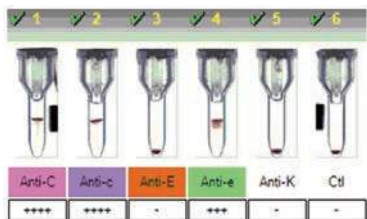


Figura 3.

Resultados: Paciente varón de 47 años de edad con antecedentes transfusionales en 1974 y 1988 tras cirugías de astrocitoma occipital y glioma frontal. Estudio inmunohematológico: grupo sanguíneo A, RhD positivo. Fenotipo RHCE: Cce. Escrutinio de anticuerpos irregulares: positivo. Panaglutinación heterogénea en Liss/Coombs en panel de 11 células de Biorad® y de 15 células de Grifols® con autocontrol negativo y reacciones negativas en las células tratadas con enzima. Coombs Directo: negativo. Prueba cruzada incompatible con unidades isofenotipo RHCE y Kell. Ante estos resultados se envía muestra al CTCAM, donde se realiza fenotipo para Jra+, PP1Pk+, Cha -, con lo que se identifica el anticuerpos como anti-Chido. Realizamos en nuestro centro neutralización de la muestra problema con “pool” de 4 donantes aleatorios, desapareciendo la reactividad en fase de antiglobulina lo que confirma el anti-Chido y excluye la presencia de otros anticuerpos. El paciente requirió soporte transfusional intraoperatorio por shock hemorrágico con 3 concentrados de hematíes y 3 unidades de plasma sin incidencias.

Conclusiones: A pesar de que el anti-Ch y otros anticuerpos de este sistema no son clínicamente significativos, es fundamental en estos pacientes descartar la existencia en el suero de otros aloanticuerpos clínicamente significativos que pueden estar enmascarados. En nuestro paciente la transfusión de plasma no produjo ninguna reacción adversa, aunque hay publicaciones que implican a estos anticuerpos en reacciones anafilácticas tras la transfusión de plasma y derivados plasmáticos.

PO-043

HEMÓLISIS PERSISTENTE EN PACIENTE SOMETIDO A ALOTPH SECUNDARIA A LA PRESENCIA DE ANTI-D EN RECEPTOR RH (D) NEGATIVO CUYO DONANTE ERA RH (D) POSITIVO

Domínguez Acosta L¹, Ordóñez Vahí S¹, Correa Alonso M^ª Á¹

¹Hospital de Jerez

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) con incompatibilidad mayor ABO entre donante y receptor produce un retraso en el prendimiento de la serie roja, un incremento de las necesidades transfusionales y, a veces, una aplasia pura de la serie roja. Hasta que no desaparecen las isoaglutininas anti-A y/o anti-B en el receptor no se instaura la eritropoyesis del donante. En el resto de los sistemas antigénicos eritrocitarios, al no presentar el receptor de manera regular anticuerpos frente a los antígenos de los que carece, no se produce esta circunstancia a no ser que, por inmunización previa, presente anticuerpos frente a antígenos de los hematíes del donante.

Objetivo: Presentar el caso de un receptor Rh (D) Negativo con anti-D al que se realiza un AloTPH procedente de un donante D positivo y en el que, a pesar del prendimiento de la serie roja, continuó requiriendo transfusiones de hematíes por hemólisis de los eritrocitos D (+) procedentes de la eritropoyesis del donante.

Tabla 1. Evolución de la presencia de anticuerpos en el paciente.

Estudio Inicial	Grupo AB, D Negativo	Anti-D (título 256)
	Donante O, D Positivo)	Anti-C (título 16)
Día -1 AloTPH	Recambio plasmático terapéutico	Anti-D (título 128) Anti-C (título 4)
Día +10 AloTPH	↑ LDH, ↓ Haptoglobina	Hemólisis retardada de los hematíes D positivos del inóculo
Día +150 AloTPH	Grupo O, D Positivo	Doble población por transfundir O, D negativo
	TCD Positivo	
	EAI Liss/Coombs Negativo	
	Identificación AI: Negativo (Liss/Coombs)	Anti-D + Anti-C en enzimas
Elución		Anti-D + Anti-C

Caso Clínico: Varón de 68 años, diagnosticado de LAM remitido a nuestro centro para realización de AloTPH de Donante No Emparentado (DNE). En el estudio inicial realizado, el grupo del paciente era AB, D negativo, detectándose un anti-D (título 256) y un anti-C (título 16). No se descartó la presencia de anti-G por no presentar interés desde el punto de vista práctico. Como el donante era grupo O, Rh D positivo, en el día -1 del ALOTPH se realizó un recambio plasmático terapéutico (RPT) al receptor con albúmina al 5%, de 1.5 veces la volemia plasmática, descendiendo el título de anti-D a 128 y el de anti-C, a 4. En el post-trasplante inmediato no hubo signos clínicos ni analíticos de hemólisis. En el día +10 se objetivó una elevación de LDH y un descenso de la haptoglobina, que interpretamos como secundario a hemólisis retardada de los hematíes D positivos del inóculo. En el día +150 el paciente continuaba requiriendo transfusiones de hematíes y los resultados del estudio realizado fueron los siguientes: grupo ABO: O positivo (con doble población por transfusiones de hematíes D negativos), test de Coombs Directo (TCD) positivo, EAI en Liss/Coombs negativo, IAI en Liss/Coombs negativo y, en enzimas, anti-D + anti-C. Se realizó elución ácida (Elukit) identificándose el anti-D + anti-C en el eluido (Tabla 1).

Comentario: La presencia del anticuerpo de especificidad anti-D en el receptor de un AloTPH procedente de un donante D positivo puede prolongar la dependencia transfusional al ser destruidos los hematíes procedentes de la eritropoyesis del donante por el anti-D del receptor. En este caso el anticuerpo, cuyo título fue disminuyendo progresiva-

mente, no impidió el prendimiento de la serie roja, con aparición de hemáties D positivos, detectados en la realización del grupo Rh (D).

PO-044

ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) DE SANGRE CORDÓN UMBILICAL (SCU), CON INCOMPATIBILIDAD DE FENOTIPO ERITROCITARIO Y BAJO INMUNOTERAPIA ANTIVÍRICA, EN INMUNODEFICIENCIA CONGÉNITA

Santaliestra M¹, Ferrer G, Saez M, Trabazo M², Morón G², Serna JV², Torrent M², Badell I², García E³, Codinach M⁴, Rudilla F⁴, Querol S⁴, Medina L

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona. Banc de Sang i Teixits, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona; ²Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona; ³Banc de Sang i Teixits, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona; ⁴Banc de Sang i Teixits de Barcelona

Introducción: El tiempo hasta la recuperación de la inmunidad post-TPH de SCU, hace que el manejo de la inmunosupresión y las reactivaciones virales, supongan un reto en estos pacientes. Por otro lado, esta inmunosupresión post-TPH, reduce la posibilidad de generar aloanticuerpos eritrocitarios, en los pacientes con incompatibilidad de fenotipo eritrocitario entre donante y receptor del TPH. Presentamos el caso de una aloinmunización eritrocitaria, a los cinco meses post-TPH de SCU, detectada tras la realización de inmunoterapia antivírica.

Tabla 1. Genotipo eritrocitario de la paciente y el donante no emparentado; fenotipo eritrocitario de la madre (donante de linfocitos T).

	Paciente	DNE SCU	DE Madre Infusión LT
ABO	B	B	B
D	+	+	+
C	-	+	-
c	+	-	+
E	+	-	+
e	+	+	+
Cw	-	+	-
K	-	-	-
k	+	+	-
Kpa	-	-	-
Kpb	+	+	-
Jsa	-	-	-
Jsb	+	+	-
Jka	+	+	+
Jkb	-	+	-
Fya	+	+	+
Fyb	+	-	-
M	+	+	-
N	+	+	-
S	+	-	-
s	+	+	+
Dia	-	-	-
Dib	+	+	-
Doa	+	-	-
Dob	+	-	-
Coa	+	-	-
Cob	-	-	-
Lua	-	-	-
Lub	+	-	-
Yta	+	-	-

Descripción del caso: Paciente de 3 años con inmunodeficiencia congénita (déficit de STAT1), a la cual se le realiza un TPH de SCU de donante no emparentado (HLA: 4/6), el 25/09/18 (acondicionamiento: ATG, Busulfán y Fludarabina). Entre los antecedentes inmunohematológicos destaca un anti-JKb, a raíz de una transfusión de concentrado de hemáties el 07/02/18. Donante y receptor son isogrupo ABO, con diferencias de fenotipo eritrocitario (ver Tabla 1). En 16/10/18 se objetiva reactivación de CMV, que responde de forma tórpida a los antivirales, por lo que el 18/12/18 se realiza inmunoterapia antivírica anti-CMV de su madre (linfocitos T estimulados y procesados mediante selección positiva, previo verificación de idoneidad de donante mediante ELISPOT). En ese momento, presentaba quimerismo 100% gránulos y 95% de linfocitos T del donante.

Resultados: Tras haber negativizado el CMV, el 14/03/19 ingresa por anemia hemolítica autoinmune, objetivándose autoanticuerpo y aloanticuerpo anti E (Figura 1). Se trata con corticoides y Rituximab, con la

consecuente reactivación del CMV, el cual se termina controlando con Foscarnet.

Conclusiones: La aloinmunización eritrocitaria en el contexto de inmunosupresión post-TPH no es un fenómeno frecuente, siendo aún más excepcional este caso de inmunodeficiencia trasplantada de SCU. Imputamos a los hemáties remanentes generados por el paciente en el pre-TPH, la respuesta inmunogénica del anti-E. Este caso, sostiene la bibliografía que argumenta mayor probabilidad de desarrollar fenómenos auto o aloinmunes, cuando ya se tienen antecedentes de los mismos, siendo en nuestro caso, un anti-JKb. Se requiere pues, especial atención y un completo estudio inmunohematológico (fenotipo y/o genotipo), en este grupo de pacientes altamente respondedores. La inmunoterapia antivírica es un proceso de alta pureza, con un contenido de hemáties prácticamente indetectable, por lo que se descarta que la aloinmunización provenga de hemáties maternos transferidos durante la inmunoterapia antivírica. La infusión de linfocitos T con capacidad antivírica es una terapia eficaz para una infección refractaria a antivíricos convencionales.



Figura 1.

PO-045

SÍNDROME HIPERHEMOLÍTICO EN PACIENTE GESTANTE CON TALASEMIA INTERMEDIA BETA/Delta-BETA

Español Morales I¹, Salido Fiérrez E¹, Ros J¹, San Martín J¹, Castellanos G¹, Blanco E¹, Capel A¹, Martínez M¹, Cabañas Perianes V¹, Sánchez Salinas A¹, García Garay MC¹, Funes Vera C¹, Leal Rubio J¹, Monserrat Coll J¹, Gómez Espuch J¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: El síndrome hiperhemolítico (SHH) es una complicación postransfusional potencialmente mortal descrita por Petz en drepanocitosis en 1997. Posteriormente se han publicado también en pacientes con otras hemoglobinopatías y, aunque se desconoce su etiopatogenia, existen diversas hipótesis que tratan de explicarla. El tratamiento inicial suele ser corticoides e inmunoglobulinas, con lo que se pueden obtener respuestas completas. En casos refractarios se han ensayado diferentes alternativas terapéuticas con resultados dispares. En todos los pacientes se han de evitar las transfusiones. Únicamente se han publicado 3 pacientes embarazadas que han desarrollado un SHH. Se trataron con corticoides e inmunoglobulinas (una de ellas precisó además ciclosporina).

Métodos: Presentamos una paciente de 41 años, gestante de 14 semanas, con diagnóstico de beta/delta-beta talasemia intermedia que desarrolló un SHH postransfusional: Hemoglobina (Hb) 3,2 g/dl, VCM 66,5 fL, reticulocitos: 2,65%, LDH: 1.633 U/L, bilirrubina total: 23,5 mg/dl (indirecta 7,3), haptoglobina <8 mg/dl, hemopexina 5,8 mg/dl y hemolisiderinuria positiva. Se detectaron 3 aloanticuerpos: anti-E, anti-Fyb y anti-P1. El test de Coombs directo fue débilmente positivo y fijaba complemento. Presentaba un hematoma retroplacentario, pero el feto latía. La ecografía abdominal mostró una esplenomegalia masiva (28 cm) con un infarto esplénico en polo superior, un bazo accesorio y una hepatomegalia leve (22 cm). Las plaquetas inicialmente fueron de 77x019/L,

pero descendieron hasta $25 \times 10^9/L$. El estudio medular mostró una eritropoyesis del 86% con predominio de eritroblastos maduros, punteado basófilo y hemoglobinización anómala, pero sin hemofagocitosis. El estudio inmunofenotípico mieloide, monocitario y linfocitario en sangre periférica evidenció una marcada inmunosupresión por el tratamiento administrado. El estudio HLA mostró anticuerpos de clase I (MFI máx de 16.000) pero sin sensibilización frente a su pareja.

Resultados: Se trasladó a UCI e inició tratamiento con dosis altas de esteroides (metilprednisolona 1 mg/kg/12 h) e inmunoglobulinas (400 mg/kg/d x 5 días). Recibió adicionalmente una dosis de EPO, eculizumab (5 dosis semanales), rituximab (3 dosis semanales) y dos tandas más de 5 días de inmunoglobulinas. El feto seguía latiendo y en caso de crecer existía el riesgo real de rotura esplénica. Con Hb de 4,8 g/dl y plaquetas de $40 \times 10^9/L$ se practicó mediante abordaje femoral derecho una embolización proximal de la arteria esplénica con Amplatzer® iv, que subió la Hb a 6,2 g/dl y sirvió de preparación a una esplenectomía realizada a las 24 h, sin precisar transfusión de hematíes. A los 4 días de la esplenectomía la Hb es de 7,3 g/dl, con un 22,6% de reticulocitos, la LDH es de 401 U/L y ha normalizado la cifra de plaquetas $172 \times 10^9/L$. Pendiente la reevaluación morfológica del feto en la semana 20 de gestación.

Conclusiones: 1. El SHH es una complicación grave posttransfusional en pacientes con hemoglobinopatías y su origen es desconocido. 2. Su asociación a embarazo es excepcional y supone un reto terapéutico. 3. El tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas no siempre es eficaz. 4. La embolización proximal de la arteria esplénica es una técnica efectiva para permitir ahorro de sangre quirúrgico en posterior esplenectomía. 5. En nuestro caso, tras pobre respuesta a corticoides, inmunoglobulinas, EPO, eculizumab y rituximab, la esplenectomía mejoró la cifra de anemia y normalizó la trombocitopenia.

PO-046

INTERFERENCIA DEL DARATUMUMAB EN LAS PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD SANGÜÍNEA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DEL USO DEL AGENTE NEUTRALIZANTE DARAEX

García Ruiz MA¹, Morente Constantin E¹, Garrido Collado MP¹, Jurado Chacon M¹

¹Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38, que se utiliza en el tratamiento de pacientes con 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 estos pacientes aglutina en las prueba indirecta de la antiglobulina (AIT) en todos los medios (salino, LISS, PEG) y esta reacción persiste hasta 6 meses después de que el tratamiento haya finalizado. La técnica estándar para mitigar las interferencias en las pruebas de compatibilidad utilizada es el ditiotreitól (DTT) que contrarresta la panreactividad, pero presenta importantes inconvenientes, como la destrucción del antígeno Kell o la hemólisis. El compuesto DaraEx® es un agente que neutraliza el CD38 en la superficie del eritrocito, evitando así que Daratumumab se adhiera a los hematíes y produzca la aglutinación en IAT sin efectos secundarios.

Objetivo: Validar el procedimiento para resolver la interferencia del daratumumab en las pruebas de compatibilidad transfusional mediante el uso de hematíes tratados con DaraEx®, que inhibe efecto de aglutinación del daratumumab anti-CD38 en AIT, los que nos permitirá identificar un anticuerpo clínicamente significativo inicialmente enmascarado por la presencia de daratumumab.

Material Y Métodos: El estudio se realizó en 45 muestras de plasma de pacientes diagnosticados de mieloma múltiple en tratamiento con daratumumab. Se realizó Escrutinio de Anticuerpos irregulares (EAI) y Pruebas Cruzadas a todos ellos, resultando positivas en todos casos. Realizamos la técnica para eliminar la reactividad al tratar los hematíes utilizados en las pruebas de compatibilidad con DaraEx®. El material utilizado fue DaraEx®, 0,9% NaCl, reactivos celulares para EAI y tarjetas poly. Realizamos el método en la tecnología de aglutinación en columna Biovue. El Método consiste en la preincubación de las células reactivas para EAI y hematíes de las unidades a transfundir con DaraEx® durante 30 minutos. Posteriormente las células ya se pueden usar para la prueba de antiglobulina indirecta con los sistemas de tarjetas convencionales.

Resultados: Tras la realización de la técnica conseguimos eliminar la panreactividad tanto en el EAI como en las Pruebas Cruzadas en todas las muestras y realizado todas las transfusiones sin complicaciones.

Conclusiones: Daratumumab causa panreactividad *in vitro* al unirse al CD38 en los hematíes. DaraEx® neutraliza CD38 en la superficie de los eritrocitos, evitando, de este modo, que se una Daratumumab y se produzca la aglutinación. Las ventajas de DaraEx®: procedimiento rápido y sencillo. Inhibición específica de la reactividad anti-CD38 sin afectar otros antígenos o reacciones de aloanticuerpos. No hay efectos secundarios como la destrucción del antígeno Kell o la hemólisis, como se describe para el tratamiento estándar con DTT. Hemos incorporado esta metodología en el Servicio de Transfusión y de forma rápida y segura se puede transfundir a pacientes con Daratumumab. Dado que no siempre es posible de disponer de hematíes de igual fenotipo, es necesario disponer de una técnica validada para resolver estas discrepancias.

PO-047

RESULTADOS CLÍNICOS Y MANEJO TRANSFUSIONAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CON DARATUMUMAB: EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Blanco JA¹, Solves Alcaina P¹, Arnao Herraiz M¹, Díaz González A¹, Marco Ayala J¹, Gómez Seguí I¹, Sanz Santillana G¹

¹Hospital Universitari La Fe

Introducción: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD38 que ha mostrado una alta eficacia y buen perfil de seguridad en pacientes con mieloma múltiple (MM) en primera línea y en recaída. Daratumumab interfiere en las pruebas pre-transfusionales al unirse al CD38 de los hematíes comportándose como una panaglutinina en la prueba de antiglobulina indirecta (PAI). El uso de hematíes tratados con DTT para realizar la PAI es el método validado más utilizado actualmente para superar este problema. Sin embargo, esta técnica es laboriosa (2-4 horas de técnica manual) y requiere de personal entrenado y procedimientos estandarizados. El objetivo fue revisar las características y resultados clínicos de pacientes en tratamiento con daratumumab y su manejo transfusional.

Material y Métodos: revisamos las características clínicas y datos transfusionales de pacientes diagnosticados de MM y en tratamiento con daratumumab en el Hospital la Fe. Recogimos el número de PAI realizados con DTT, el número de unidades de concentrados de hematíes (UCH) transfundidos y efectos adversos derivados de estas. Para mejorar la realización de la PAI con DTT y poder realizarla en cualquier momento, los hematíes tratados con DTT son resuspendidos en una solución de almacenamiento que prolonga la vida útil hasta 31 días.

Resultados: Revisamos 44 pacientes (21 varones, 23 mujeres) en tratamiento con daratumumab desde febrero de 2017 hasta mayo de 2019 con una mediana de edad de 70 años (rango 42-85). Del total de pacientes evaluables, 17 (44.7%) tenían citogenética de alto riesgo previo a iniciar tratamiento con daratumumab. Veintiocho pacientes (90.3%) tenían un ISS-R alto (2-3) y 13 (29.3%) enfermedad extramedular. La mediana de líneas de tratamiento previas al daratumumab es de 2 (rango 1-7). Catorce pacientes (31.8%) habían recibido un trasplante autólogo y 6 pacientes (13.6%) un trasplante autólogo y otro alogénico previo al tratamiento con daratumumab. Un paciente recibió un trasplante alogénico tras recibir daratumumab. La mediana de dosis de daratumumab recibidas es de 16 (rango 1-39). Del total de pacientes evaluables, la tasa de respuesta global fue del 64.1%. Diez pacientes (25.6%) alcanzan una respuesta completa, 9 (23.0%) una muy buena respuesta parcial y 6 (15.3%) respuesta parcial. Respecto al manejo transfusional, únicamente dos pacientes no tenían la PAI ni fenotipo eritrocitario extendido antes de iniciar tratamiento con daratumumab. Se realizaron 53 PAI con hematíes tratados con DTT a 13 pacientes (27.9%) y se transfundieron 99 UCH. En dos pacientes se detectó una prueba de antiglobulina directa positiva tras iniciar tratamiento. Ningún paciente desarrolló aloanticuerpos ni se detectó ninguna reacción adversa transfusional.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes con características clínico-biológicas desfavorables daratumumab mantiene su eficacia. Las necesidades transfusionales de los pacientes que reciben daratumumab son bajas. La técnica de conservación de los hematíes tratados con DTT nos permite prolongar su vida útil y facilitar la realización de la PAI en cualquier momento.

PO-048

ESTUDIO DE REFRACTARIEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS. REVISIÓN DE CASOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Parrilla Navamuel L¹, Coello De Portugal Casana C², Rodríguez Hidalgo A², Figaredo García Mina G¹, Albiño Salazar Karen G¹, Díaz Rueda T², Moreno Ramírez S¹, Daza Pozo S¹, Flores Sanz V², Cuesta Tovar J¹, Pajares Herraiz A²

¹Hospital Virgen de la Salud de Toledo; ²Servicio de Transfusión Hospital Virgen de la Salud de Toledo

Introducción: La refractariedad plaquetar en el paciente hematológico alcanza una incidencia entre el 15-25% con componentes leucorreducidos. Esta respuesta tiene como consecuencia un incremento de la morbilidad. Normalmente es de causa multifactorial: causas no inmunes (infección, sangrado, esplenomegalia, medicación...) e inmunes (aloimmunización HLA y HPA ó por exposición previa en una transfusión, embarazo o trasplante). El objetivo de este trabajo es analizar las causas de refractariedad y características de los pacientes hematológicos con pobre respuesta transfusional a concentrados plaquetarios. Objetivar el rango de transfusión profiláctica, número y componentes transfundidos, comparando con los estándares establecidos. Y, evaluar las complicaciones hemorrágicas agravadas por la refractariedad.

Material Y Métodos: Serie de casos con sospecha de refractariedad aloimmune en Hospital Virgen de la Salud, remitidos al Centro de Transfusión de Madrid desde 2015 hasta 2018. Se estudia refractariedad inmune mediante el test de Elisa GTI-Pakplus y citometría de flujo con esferas conjugadas con anticuerpos recombinantes.

Consideramos incremento corregido de plaquetas (IRC) disminuido: <7.5 a la hora y <4.5 a las 24 horas.

Resultados:

En total se estudian 17 pacientes.

Tabla 1. Características generales.

Características generales	
Sexo	
○ Varón	65%
○ Mujer	35%
Mediana edad (límite)	57 años (15-78)
ECOG	
○ 0	59%
○ 1	35%
○ 2	6%
Neoplasia asociada	
○ Leucemia	47%
○ Mieloma	18%
○ Linfoproliferativo	18%
○ Otros	11%

Tabla 2. Causas de refractariedad secundaria.

Causas refractariedad 2 ^a	
Esplenomegalia	53%
Hepatomegalia	26%
Clínica infecciosa	65%
Tratamiento	41%
Vancomicina/Anfotericina/Heparina	
Plaquetas basales >100.000	56%
Serie megacariocítica:	
○ Ausente	18%
○ Disminuida	29%
○ Normal	41%
○ Aumentada	12%
Número líneas tratamiento	
○ Ninguna	6%
○ 1 línea	35%
○ 2 líneas	35%
○ ≥ 3 líneas	24%
CID	12%
Venooclusiva	0%
EICH	0%

Respecto a la refractariedad:

- En el 82% el IRC se calcula con componentes ABO compatibles, y en un 41% con aféresis.
- El IRC a la hora con componentes no HLA es <7.5 en el 82%. A las 24 horas es <4.5 en el 88%.
- El estudio de refractariedad, confirma causa inmune en el 35% (6);

de éstos, sólo un 17% no presentan causa secundaria.

- El tipo de refractariedad inmune siempre se debe a anticuerpos IgG/IgM antiHLA de clase I. En el 50%, asocian anticuerpos linfocitotóxicos.
- Tras la transfusión HLA compatible, el IRC a las 24 horas es >4.5 en el 67%.
- El IRC es 1.9 veces superior con aféresis HLA compatible frente a aféresis normal.

Tabla 3. Transfusiones totales en refractariedad inmune y no inmune. *Un único caso recibió 78 componentes HLA.

	Plaquetas previo estudio	Plaquetas HLA compatible	Hemocomponentes totales
Refractariedad no inmune	159	0	676
Refractariedad inmune	72	132*	680

Se realiza transfusión profiláctica con más de 15.000 plaquetas en el 69% de los casos.

Complicaciones: 4 eventos hemorrágicos: 33% de los pacientes con refractariedad inmune (grado 1 y 2) y 18% no inmune (grado 1 y 4).

Conclusiones:

- En nuestra serie, como en la bibliografía, la causa más frecuente de refractariedad plaquetar es la no inmune.
- Los pacientes hematológicos presentan características que pueden dificultar el diagnóstico (sepsis, visceromegalias...).
- No objetivamos incremento de hemorragia en pacientes con refractariedad inmune, aunque se transfunde de manera profiláctica con un dintel más elevado del que recomienda la literatura.
- Al transfundir productos HLA compatibles en pacientes con refractariedad inmune, mejoramos la supervivencia y el pronóstico de nuestros pacientes, pero muchas veces, nuestra labor se ve complicada por los grandes requerimientos transfusionales y la dificultad para encontrar donantes.

PO-049

REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA INMUNE EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 3 AÑOS

Herrera F¹, Chica Gullón E¹, Galán Vega J¹, Álvarez Juárez M¹, Carmona Zabala I¹, López Prieto C¹, Escolano Escobar C¹, Somolinos De Marcos N¹, Monteserín Monteserín M¹, Lucea Gallego I², Rodríguez Gambarte J², Hermenegildo López Y², Oña Compañ F¹

¹Hospital Universitario Getafe; ²Centro De Transfusiones De La Comunidad De Madrid

Introducción: La transfusión de plaquetas terapéutica o profiláctica es fundamental en el manejo de los pacientes oncohematológicos pero hasta un 30-50% de ellos pueden desarrollar una falta de respuesta a esta terapia transfusional. En la mayor parte de los casos la causa es no inmunológica, pero en un 5-10% de ellos se trata de una refractariedad de causa inmune (RPI) generalmente mediada por anticuerpos anti-HLA de clase I, aunque también pueden estar implicados anti-cuerpos anti-HPA y ABO de alto título. Debido a las condiciones de estos enfermos es a veces difícil llegar al diagnóstico de RPI.

Objetivo: Describir las características y la evolución clínica de los pacientes afectados de RPI en el Hospital de Getafe desde Enero 2016 a Mayo 2019.

Material Y Método: Se analizaron los pacientes con RPI diagnosticados en nuestro centro en dicho periodo en cuanto a sexo, edad, patología de base, antecedentes obstétricos y transfusionales previos, cifra de plaquetas y tiempo hasta el diagnóstico, anticuerpos implicados, productos transfundidos antes de alcanzar el diagnóstico, complicaciones hemorrágicas según escala OMS, recuentos plaquetarios en el episodio hemorrágico más severo, plaquetas HLA dirigidas usadas y su-pervivencia. Todos estos datos se extrajeron de la historia clínica y de los registros informáticos del Servicio de Transfusión.

Resultados: En este tiempo hemos tenido 5 casos de RPI, 4 mujeres con antecedentes obstétricos y transfusionales y un varón. Media de edad 62 años (42-79). Patología de base: 2 LMA, 1 HPN evolucionada a

SMD, 1 Aplasia Medular y 1 Amiloidosis. Las necesidades transfusionales medias previas al diagnóstico de RPI fueron de 17,1 concentrados de hematíes (4-37) y 22.8 pool de plaquetas (0-73). El recuento medio de plaquetas al diagnóstico fue de $6 \times 10^9/L$ ($4-9 \times 10^9/L$). Todos los casos fueron mediados por anticuerpos anti-HLA de clase I. Tiempo medio hasta el diagnóstico 38 días (18-56). Todas presentaron complicaciones hemorrágicas: 1(20%) grado 2 de la OMS y las 4 restantes (80%) grado 3 (hemorragia retiniana, hematoma perirrenal, hemoptisis y hemorragia digestiva alta). La cifra media de plaquetas en el momento del evento hemorrágico fue de $10 \times 10^9/L$ ($3-24 \times 10^9/L$). Sólo en un caso se había iniciado transfusión de plaquetas HLA dirigida antes del evento hemorrágico más severo. Tiempo medio de seguimiento desde que se inició la transfusión dirigida 11.8 meses (1-23). Media de aféresis HLA dirigidas precisadas a lo largo del seguimiento 26,2 (0-82). Una de las pacientes con LMA precisó trasplante de médula ósea haploidéntico de su hermana, para lo que necesitó tratamiento previo con anti-CD20 y recambio plasmático en otro centro. Respecto a la supervivencia, los 5 pacientes han fallecidos, 4 de ellos a causa de progresión de su enfermedad de base y la otra por sepsis de origen pulmonar.

Conclusiones: En nuestra serie se evidencia que la RPI es una complicación grave en los pacientes oncohematológicos, con un 80% de eventos hemorrágicos grado 3 de la OMS. El manejo de estos enfermos es complicado, requiere de importantes recursos técnicos y humanos para la búsqueda de donantes dirigidos y de una coordinación adecuada con los Centros de Transfusión. Un diagnóstico precoz es fundamental para realizar un tratamiento adecuado y así intentar minimizar las complicaciones hemorrágicas que puede conllevar.

sional menor a la esperada y IRC plaquetario en límite inferior y ausencia de complicaciones hemorrágicas. Valores superiores se debieron a cifras pretransfusionales basales $>20.000/mm^3$, bien por cirugía, sangrado o fiebre. No se determinó ningún caso de refractariedad inmune. La dificultad de realizar determinaciones de IRC a la hora en pacientes ambulatorios y realizarlo a las 18-24 horas puede orientar al clínico hacia causas de refractariedad no inmune, descartar complicaciones y evitar transfusiones innecesarias ante la baja probabilidad de clínica hemorrágica.

Tabla 1. Rendimiento plaquetar postransfusional en pacientes con SMD.

Paciente	MO Megacariocitos Población	Plaquetas			Total	Plaquetas mm ³	Media IRC**
		Aféresis n (%)	PP* n (%)	PP inactivadas n (%)			
1	Displasia Disminuida	4 (80%)	1 (20%)	0	5	12.000 (9.000-71.000)	7,5
2	Displasia Disminuida	3 (50%)	1 (17%)	2 (33%)	6	26.000 (9.000-45.000)	6,9
3	Displasia Disminuida	4 (44%)	3 (33%)	2 (22%)	9	21.000 (14.000-27.000)	6,2
4	Ausente	1 (14%)	6 (86%)	0	7	12.000 (6.000-18.000)	2,3
5	Displasia Incrementada	0	3 (100%)	0	3	18.000 (15.000-20.000)	8,4
6	Displasia Conservada	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	5	44.000 (19.000-65.000)	9
7	Ausente	4 (29%)	8 (57%)	2 (14%)	14	10.000 (3.000-17.000)	0,7
8	Displasia Disminuida	1 (14%)	3 (43%)	3 (43%)	7	21.000 (6.000-36.000)	3,1
9	Normal	2 (25%)	5 (63%)	1 (13%)	8	12.000 (9.000-15.000)	7,6
10	Displasia Disminuida	13 (36%)	17 (47%)	6 (17%)	36	10.000 (3.000-32.000)	0,44

*PP: pool de plaquetas. **IRC: Incremento del recuento Corregido de plaquetas.

PO-050

“RENDIMIENTO PLAQUETAR POSTRANSFUSIONAL EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO”

Albiño Salazar KG¹, Coello de Portugal C², Parrilla Navamuel L¹, Daza Pozo S¹, Figaredo García-Mina G¹, Rodríguez Hidalgo A², Cuesta Tovar J¹, Moreno Ramírez S¹, Botón Contreras E¹, Alonso Aldama I¹, Román Barbero A¹, Gómez Roncero MI¹, Casado Montero F¹, Pérez Rodríguez G¹, Pajares Herraiz A²

¹Hospital Virgen de la Salud de Toledo; ²Centro Regional de Transfusión Toledo Guadalajara

Introducción: Los pacientes con Síndrome Mielodisplásico (SMD) estables que no reciben tratamiento quimioterápico, antecedentes hemorragia grave y sin fiebre, se sugiere de transfusión de concentrados de plaquetas (TCP) profilácticas cuando es inferior a $5.000/mm^3$ aumentando este umbral a $<20.000/mm^3$ en caso de detección de síntomas y signos de hemorragia. Este estudio analiza la respuesta transfusional en función del Incremento del Recuento Corregido plaquetario (IRC) a las 18-24 horas (IRC <4.5) en al menos dos determinaciones y en los pacientes con SMD que han recibido TCP en el Servicio de Transfusión (STRA) durante el 2018.

Métodos: Se extrajeron de enero a diciembre de 2018 el total de concentrados plaquetarios (CP) a los pacientes con SMD mediante software de gestión transfusional e-Delphyn BB. El STRA dispone en su stock de tres tipos CP: pool de plaquetas, pool de plaquetas inactivadas y unidades de aféresis. Los datos demográficos, diagnóstico, tratamiento, evolución y respuesta transfusional se obtuvieron de la historia clínica informatizada MambrinoXXI y Modulab. Se revisó de forma exhaustiva las indicaciones de transfusión y gravedad de hemorragia según la escala modificada de la OMS.

Resultados: Se transfundieron 11 pacientes, con la exclusión de un paciente por transformación a leucemia aguda, con una media de edad de 79 (52-91). De ellos 7 recibían quimioterapia, mientras que, los 3 restantes se encontraban en soporte transfusional. Dentro de las principales indicaciones de transfusión que presentaron: profilaxis, fiebre, sangrados y cirugía (Figura 1). La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves (grado 1: 13 casos; grado 2: 3 casos; grado 3: 1 caso). Asignamos a cada paciente una valoración numérica, comparamos resultados pre y postransfusional con los diferentes CP transfundidos, obteniéndose una media de IRC por paciente (Tabla 1), con una media general de 5,2. En 5 de los pacientes mantuvieron IRC entre 4.5 y 7,5.

Conclusiones: El 15% de las indicaciones de transfusión se debió a un grado de hemorragia leve (Figura 2), con una media de $17.000/mm^3$ ($3.000-65.000$) plaquetas. La mayoría presenta una respuesta transfu-

Indicaciones de transfusión de plaquetas

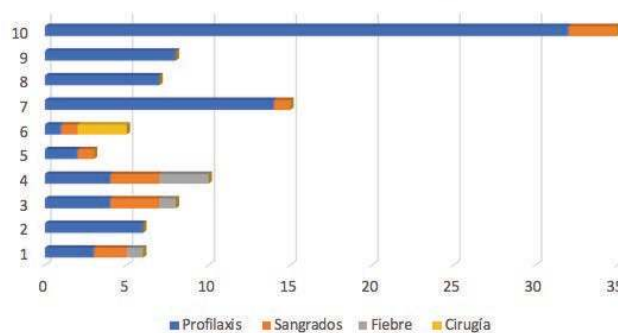


Figura 1. Indicaciones de transfusión de plaquetas en cada paciente.

Eventos hemorrágicos

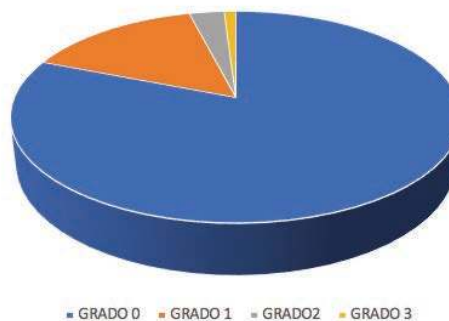


Figura 2. Eventos hemorrágicos según la escala de la OMS como indicación de transfusión de plaquetas.

PO-051

EVALUACIÓN DE LA DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES

CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO CANDIDATOS A TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO INTENSIVO

Michael Fernández B¹, Moreno Jiménez G¹, García Gutiérrez V¹, López González S¹, Herrera Puente P¹, Martín Moro F¹, García García I¹, Sáez Marín A¹, Núñez-Torrón Stock C¹, Luna de Abia A¹, Tenorio Núñez M¹, Vallés Carboneras A¹, López Jiménez J¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Introducción: El soporte transfusional (ST) constituye una de las principales medidas terapéuticas empleadas en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA) que por edad y/o comorbilidades, no son candidatos a tratamiento quimioterápico intensivo. Sin embargo, el ST conlleva un aumento de las visitas hospitalarias, influyendo sobre la calidad de vida (CV). Nuestro objetivo es esclarecer la influencia del soporte transfusional sobre la CV, así como en el uso de los servicios hospitalarios.

Materiales Y Métodos: Se revisaron 61 pacientes con LMA y SMD no candidatos a tratamiento intensivo, en seguimiento por nuestro servicio durante el año 2018, cuyas características se describen en la tabla 1. Se estudió la asociación de la dependencia transfusional en ese año y otras variables, con el nivel de CV y la frecuencia y duración de la estancia hospitalaria. Se valoró la CV mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 (versión 3), evaluando cada escala (física, rol, cognitiva, emocional, social, síntomas, y CV global) por separado, considerando mayor puntuación como mejor CV en la escala de CV global y como peor CV en el resto.

Tabla 1.

VARIABLE	n	%
Edad		
Mediana	81 (63-91)	-
Sexo		
Varón	36	59%
Mujer	25	41%
Patología de base		
Síndrome mielodisplásico	37	60,7%
Leucemia mieloide aguda	24	39,3%
Tratamiento distinto a soporte transfusional		
SI	38	62,3%
NO	23	37,7%
Tratamiento quimioterápico		
SI	31	50,8%
NO	30	49,2%
Tratamientos recibidos en cualquier línea		
Azacitidina	24	41,4%
Citarabina	11	19%
Fludarabina	8	13,8%
Lenalidomida	2	3,4%
EPO	7	12,1%
Experimental	6	10,3%
Número de líneas recibidas		
1	28	72,2%
2	8	22,2%
3	2	5,6%
Situación de enfermedad		
Remisión citológica	3	4,9%
Remisión citológica con EMR negativa	2	3,3%
Progresión	17	27,9%
Recaída	5	8,2%
Refractaria	2	3,3%
Estable	23	37,7%
Nuevo diagnóstico	9	14,7%

Resultados: El 75,4% de los pacientes precisaban ST (50% transfusión de hematíes, 2,1% transfusión de plaquetas y 47,9% ambos). La media de concentrados de hematíes (CH) y de concentrados de plaquetas (CP) transfundidos al año fue 16 (2-99) y 9 (1-50) respectivamente. La mayoría de CH se transfundieron en 2 unidades cada vez (66% de los pacientes) y los CP en 1 unidad (100%), con una media de 3 semanas (1-12) entre CH y entre CP (1-16). Los valores umbrales de Hb fueron <9 en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (26,7% de los pacientes), <8 (68,8%) y <7 (4,5%) y en el caso de las plaquetas, <10000 (30,5%), <20000 (43,5%), <30000 (13%) y <50000 (13%) en pacientes antiagregados o anticoagulados o con procedimientos invasivos. El 63% de los dependientes transfusionales ingresó durante ese año, a diferencia de los pacientes no transfundidos que no tuvieron ningún ingreso

(p=0,0001). Hubo mayor número de ingresos en los pacientes con LMA (p=0,016). La media de ingresos fue 2 (1-5) con una estancia media de 10 días (4-30), siendo la neutropenia febril sin foco (37,9%) y la infección respiratoria (24,1%) los motivos más frecuentes. Un paciente (1,6%) fue trasladado a un centro de cuidados paliativos (UCP) y siete (11,4%) a cuidados paliativos domiciliarios. Los cuestionarios de CV se realizaron en el 55,7% de los pacientes (el 44,3% habían fallecido al momento de la revisión). En todas las escalas, el número de CH transfundidos influyó significativamente en la CV (p<0,05), siendo ésta mejor a menor número de transfusiones, sin ser significativo en el caso de CP, observándose mejor CV global en el grupo de los pacientes no transfundidos. La situación de enfermedad se asoció significativamente con mejoría en la escala de CV global (p=0,011) y en la escala emocional (p=0,009) y un mayor número de ingresos influyó negativamente en la escala de síntomas (p=0,033).

Conclusiones: El soporte transfusional influye significativamente en la calidad de vida sin clara mejoría en la percepción de salud e incrementando las visitas hospitalarias. Tratándose de pacientes con una enfermedad incurable sin quimioterapia intensiva, sería recomendable adecuar las transfusiones considerando el balance riesgo-beneficio. Este hecho facilitaría la aceptación de estos pacientes en UCP y contribuiría al uso óptimo de componentes sanguíneos.

PO-052

ANÁLISIS DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL DE PLAQUETAS EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA NEONATAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Martín Rodríguez L¹, Pons Escoll V², Fernández-Sojo J², Linares Alberich M², Rodríguez Aquino Y¹, Jimenez Balarezo M¹, Pérez González A¹, Serna Pareja A¹, Bosch Albareda F³, Parra López R²

¹Hospital Universitario Vall d'Hebrón; ²Banco de Sangre y Tejidos, Centro Vall d'Hebrón; ³Hospital Universitario Vall d'Hebrón

Introducción: La trombopenia neonatal se define como una cifra de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/L$ en los primeros 28 días de vida. Su incidencia es del 1-5%, siendo severa ($= 50 \times 10^9/L$) en el 0,5% de los casos. Ocurre principalmente en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI). A pesar que las transfusiones profilácticas son una práctica clínica habitual en esta población, existe una pobre correlación entre la cifra plaquetar y las manifestaciones hemorrágicas, y las indicaciones de transfusión no están bien establecidas. Estudios recientes muestran que una estrategia transfusional profiláctica más restrictiva podría comportar una menor mortalidad. En el presente estudio se analizaron las características clínicas y evolutivas de los neonatos transfundidos con plaquetas en un hospital universitario de tercer nivel.

Materiales Y Métodos: Estudio retrospectivo en un único centro, en el que se registraron todos los neonatos que habían recibido al menos una transfusión de plaquetas entre enero de 2016 y diciembre de 2018. Se recogieron datos demográficos, indicación de la transfusión, características de la trombopenia, eventos hemorrágicos, número de transfusiones y supervivencia. Clasificamos la plaquetopenia como temprana si apareció en los 3 primeros días de vida. Consideramos hemorragias mayores la intracraneal, pulmonar, digestiva, urológica y cualquier sangrado que precisó soporte transfusional.

Resultados: Se incluyeron 86 neonatos, de los cuales el 98% habían ingresado en UCI. El peso medio al nacer fue de 2027 gramos (rango, 480-3840) y la mediana de edad gestacional 37,5 semanas (rango, 24-42). Como principales causas de trombopenia se identificaron hipoxia en 41 niños (48%), sistema de circulación extracorpórea (CEC) en 31 (36%) y sepsis tardía/enterocolitis necrotizante en 30 (35%). El 69% de hemorragias ocurrieron durante los primeros 10 días de vida, de las cuales el 79% se consideraron mayores. Esta situación fue más acusada en los recién nacidos de bajo peso extremo (< 1000 g), con una incidencia 6 veces superior de hemorragia intracraneal. Alrededor del 70% de las transfusiones fueron profilácticas. Sin embargo, la cifra de plaquetas pre-transfusional no se asoció a la aparición de eventos hemorrágicos (Figura 1). Se observó que los neonatos sometidos a CEC por cirugía correctora de malformaciones congénitas conforman un grupo con características propias: plaquetas objetivo $> 100 \times 10^9/L$, media de 1.9 transfusiones, trombopenia tardía y de corta duración, escasa incidencia de sangrado y elevada supervivencia (Tabla 1). Por el contrario, en el grupo de trombopenia neonatal sin CEC se constató una elevada disparidad en la cifra pre-transfusional de plaquetas, con una media de $50 \times 10^9/L$

(rango, 11 000-344 000) y 6.3 transfusiones. Asimismo, predominaron las trombopenias tempranas y largas, se objetivaron un 57% de hemorragias y se registraron más defunciones.

Conclusiones: La trombopenia neonatal es una entidad frecuente en pacientes críticos y existe una gran variabilidad en la práctica transfusional. El desarrollo de escalas de predicción de riesgo hemorrágico específicas para esta población podría ser de gran utilidad. Los neonatos con malformaciones congénitas que desarrollan plaquetopenia durante la CEC constituyen una entidad propia con una trombopenia de corta duración y una elevada supervivencia.

Tabla 1. Muestra las principales características de los pacientes incluidos en el estudio según la división establecida entre aquellos en la que la trombopenia es causada por CEC y los que presentan otras causas.

		Pacientes con trombopenia por otras causas	Pacientes con trombopenia por CEC ¹
Número de pacientes (% del total)		66 (77%)	20 (23%)
Sexo: nº pacientes (%)	Varón	37 (56%)	13 (65%)
	Mujer	29 (44%)	7 (35%)
Edad gestacional (semanas)	Media (rango)	34.2 (24.1 – 41.7)	39.3 (34.7 – 41.3)
Peso al nacer (g)	Media (rango)	2134 (480 - 3840)	3098 (2105 - 3765)
Indicación de la transfusión: nº pacientes (%)	Profiláctica	44 (67%)	16 (80%)
	Tratamiento	22 (33%)	4 (20%)
Aparición de la plaquetopenia ² : nº pacientes (%)	Temprana	45 (69%)	0 (0%)
	Tardía	20 (31%)	20 (100%)
Hemorragia mayor: nº pacientes (%) ³		47 (71%)	13 (65%)
Cifra de plaquetas pre-transfusional/L	Media (rango)	54 084 (11 000 - 344 000)	72 750 (27 826 - 156 000)
Número de transfusiones de plaquetas	Media (rango)	6.3 (1 - 36)	1.9 (1 - 6)
Duración de la plaquetopenia (días)	Media (rango)	19.4 (0 - 128)	3.0 (0 - 19)
Episodios de sangrado mayor después de haber recibido transfusiones profilácticas: nº pacientes (%)		16 / 44 (36%)	1 / 16 (6%)
Supervivencia	28 días (%)	53/66 (80%)	19/20 (95%)
	6 meses (%)	45/65 (69%)	14/16 (88%)

¹CEC como única causa de trombopenia; ²Uno de los pacientes (sin malformaciones anatómicas) recibió una transfusión sin tener plaquetopenia; ³Porcentaje sobre el total del subgrupo (CEC u otros); ⁴Sobre el total de pacientes que han recibido transfusiones profilácticas

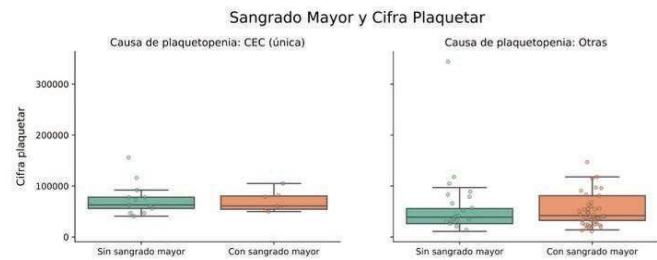


Figura 1. Muestra la distribución de la cifra plaquetar de los pacientes según hayan presentado sangrado mayor o no para cada una de las dos poblaciones en el estudio. No se aprecian diferencias significativas en el número de eventos hemorrágicos según la cifra plaquetar.

Referencia

1. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. Curley, Anna and Stanworth, Simon J. and Willoughby, Karen and Fustolo-Gunnink, Susanna F. and Venkatesh, Vidheya and Hudson, Cara and Deary, Alison and Hodge, Renate and Hopkins, Valerie and Lopez Santamaria, Beatriz and Mora, Ana and Llewelyn, Charlotte. 2019, New England Journal of Medicine, págs. 242-251.

PO-053

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FETAL MEDIANTE TRANSFUSION INTRAUTERO. EXPERIEN-

CIA DE UN CENTRO HOSPITALARIO

Rivera Ginés AB¹, Fernández Jiménez D², García Bautista J³, Hernández Vidaña A⁴, Perez Gutiérrez E, González Navarro P, Oyonarte S⁵

¹Hospital San Cecilio de Granada; ²Hospital San Cecilio; ³Centro Regional de Transfusión de Granada; ⁴Centro Regional de Transfusiones de Granada; ⁵Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Granada

Introducción: La transfusión intraútero es un método mediante el cual se proporciona sangre a un feto cuando los glóbulos rojos del mismo se destruyen por anticuerpos Rh o en otras situaciones que generan anemia fetal, como infecciones, aumentando la supervivencia. Las técnicas de ecografía y Doppler para medir el flujo sanguíneo en la arteria cerebral media del feto son un método fiable y no invasivo para detectar anemia en fetos.

Objetivos: Describimos las transfusiones intrauterinas realizadas en nuestro centro hospitalario a lo largo del último año, en referencia a los niveles de hemoglobina detectados previo a la primera transfusión, con extracción de sangre fetal en el momento de su realización, causas de la anemia y factores epidemiológicos maternos.

Pacientes Y Métodos: Se realiza un estudio descriptivo durante un periodo de un año con un total de siete pacientes que precisaron transfusiones intrauterinas teniendo en cuenta los siguientes parámetros: Edad materna, semana de gestación en el momento de precisar la primera transfusión, niveles de hemoglobina previos a la primera transfusión, obtenidos mediante muestra sanguínea fetal en el momento de la realización de la TIU y tras la misma. Causas de anemia fetal. Aumento de hemoglobina en g/dl tras cada TIU y número de transfusiones precisadas.

Resultados: La media de edad de las gestantes sometidas a TIU fue de 32 años con una edad media gestacional en el momento de la primera TIU realizada fue de 30 semanas, y un aumento de hemoglobina de 6 g/dl tras cada transfusión. Respecto de la causa más frecuente de anemia fetal fue la isoimmunización anti-D, detectada en cuatro pacientes, con titulación del mismo realizado mediante diluciones seriadas entre 1/64 y 1/512. Una de las pacientes presentó isoimmunización anti- G (Ac C+D) con titulación de 1/2048, en una paciente se detectó isoimmunización por anticuerpos anti E y c y otra paciente presentó infección por Parvovirus como causa de anemia fetal y se precisó una media de dos transfusiones intraútero por paciente, administrándose un promedio de 130 ml de sangre en cada transfusión.

Conclusiones: La transfusión intrauterina es un procedimiento seguro para el feto que mejora considerablemente la anemia fetal, aumentando la supervivencia en estos pacientes y utilizándose no sólo en pacientes con isoimmunización por anticuerpos eritrocitarios sino también en otras causas de anemia en el feto. El papel del hematólogo en este procedimiento es fundamental mediante la identificación de la causa, el estudio de la sangre materno-fetal y la elección del componente sanguíneo idóneo para el mejor rendimiento y seguridad del paciente.

PO-054

¿ES SEGURO PORTAR UN CATÉTER VENOSO CENTRAL PARA AFÉRESIS EN EL DOMICILIO?

Trastoy López A¹, Facal Malvar A¹, Carballeira Seoane L¹, Dios Loureiro A¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Introducción: La aféresis para recogida de stem cell para autotransplante es un procedimiento que se realiza de manera rutinaria en muchos centros de mediano y gran tamaño. Se puede llevar a cabo mediante el uso de catéteres centrales o por vía periférica. En nuestro centro, si el procedimiento se realiza a través de un catéter venoso central (CVC) y es necesario una segunda sesión de aféresis, el paciente es enviado a su domicilio con el CVC con una serie de recomendaciones para el manejo. El objetivo de este estudio es evaluar si enviar a los pacientes portadores de un CVC no tunelizado a su domicilio es factible y seguro para el paciente evitándole el ingreso y el coste del mismo al sistema sanitario.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional realizado en la sección de aféresis del Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario de Pontevedra del el Área Sanitaria de Pontevedra e O Salnés. Asignación obtenida de la base de datos de aféresis entre enero de 2011 y diciembre 2018 del Servicio de Hematología del Complejo Hos-

pitalario Universitario de Pontevedra.

Resultados: En nuestro centro, durante el periodo estudiado de 9 años, se han realizado aféresis para la obtención de stem cell a un total de 127 pacientes. A 93 pacientes se les colocó un CVC no tunelizado, calibre 11.5 french (85 por vía femoral, 4 por vía subclavia, 4 por vía yugular). De los 93 portadores de CVC, 72 se fueron a su domicilio con dicho catéter, registrándose únicamente un total de 6 complicaciones no graves (3 hemorragias leves clase I, que no requirieron ingreso y una grave clase III, secundaria a la formación de pseudoaneurisma por punción arterial que precisó intervención quirúrgica; 1 infección en la zona de inserción con posterior bacteriemia asociada que requirió ingreso; 1 dolor local en zona de CVC que tampoco precisó ingreso).

Conclusiones: La tendencia actual consiste en realizar el proceso de obtención de stem cell mediante punción venosa por vía periférica siempre que sea posible. No obstante, muchos pacientes no presentan buenos accesos vasculares periféricos para alcanzar flujo suficiente para el procedimiento, por lo que requerirán la inserción una vía central, que a priori limitaría que el proceso fuese ambulatorio ante eventuales complicaciones relacionadas con el CVC. Tras la revisión de los datos obtenidos en nuestro centro y en comparación con la bibliografía revisada, que resulta contradictoria^{2,3} concluimos que es seguro que el paciente porte un CVC en régimen ambulatorio, siempre que se le explique el correcto cuidado del mismo.

Referencias

1. Anaya Fdez-Lomana, F. 2012 Manual de aféresis terapéutica basada en la evidencia. Badalona, España. Grupo editorial Nefrología
2. Spires, et. al. Medically Attended Catheter Complications are Common in Patients with Outpatient Central Venous Catheters. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 April.
3. Sawayama, et. al. The central vein Access port and catheter in outpatient chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study of 101 patients. Surgery Today. 2012 January

PO-055

EFICACIA DE LA AUTOTRANSFUSIÓN EN DONANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE MÉDULA ÓSEA

García Gémar GM¹, Vidales Mancha IM², Díaz Gallardo SM¹

¹CTTC Málaga; ²Hospital Regional Carlos Haya

Introducción: La autotransfusión es una medida de ahorro de sangre que utilizada en los casos adecuados y de forma programada optimiza los recursos en el banco de sangre.

Objetivo: El objetivo es valorar si es eficaz nuestro protocolo de autotransfusión en los donantes de médula ósea.

Resultados: En el año 2018 en el Hospital Regional Carlos Haya de Málaga se realizaron 25 trasplantes de progenitores hematopoyéticos de médula ósea. En todos los casos se realizó extracción de autotransfusión. La extracción de las bolsas de autotransfusión se realizó en el CTTC de Málaga. Las unidades de autotransfusión se extrajeron en sistemas de bolsas CPD+Sag manitol, fueron filtradas y fraccionadas a concentrados de hematíes manualmente. Previamente a la extracción todos los donantes tomaron hierro, sulfato ferroso 80mg 2 comp/día, y ácido fólico, 5mg/día, una semana antes de la 1ª unidad de autotransfusión. En un caso se prescribió hierro intravenoso por antecedentes de mala absorción. Las extracciones se programaron con un mínimo de una semana entre la extracción de la 1ª y la 2ª bolsa y entre la 2ª bolsa y la intervención. En 23 casos se extrajeron 2 bolsas de autotransfusión (1 caso solo necesitaba una unidad y otro no fue posible extracción). De los donantes 11 fueron varones y 14 mujeres. Tres de los donantes eran de edad pediátrica (rango 9-10) y 22 adultos (media de: 42,8 y rango: 65-19). Las patologías de los pacientes a trasplante fueron: anemia aplásica (20%), SMD (16%), LMA y LLA un 12% cada una y Linfoma folicular (8%). El 56% fueron donantes emparentados idénticos y 40% haploidénticos. La hemoglobina inicial media fue 15g/dL (rango: 12,1-8,4), La hemoglobina media previa a la 2ª bolsa fue de 13,95gr/dL (rango 6,9-12,1). En el 60% de los casos la disminución de la hemoglobina entre la 1ª y 2ª bolsas fue menor a 2g/dL. La hemoglobina media al alta fue de 11g/dL (rango: 14,3-9,4). Destacamos: - 3 casos hemoglobina < 10g/dL, todos casos pediátricos con media de 9,4g/dL (un caso tratado con eritropoyetina). -3 casos hemoglobina entre 10-11g/dL, todas mujeres (1 caso peso 53Kg). En dos de los casos no se realizó finalmente la intervención (no se usaron 4 unidades). Una unidad caducó en dos donantes. Solo un donante necesitó 2 bolsas homólogas.

Resultados: Se ha rentabilizado el proceso, ya que se ha utilizado 87.5% de las unidades extraídas (4 unidades no se usaron al no realizarse el proceso y 2 se caducaron por retraso de la intervención). En 23 intervenciones, que hubiesen necesitado 46 concentrados de hematíes homólogos, solo se necesitaron 2. Además al ahorro de sangre se une la reducción del riesgo que sufre el donante al transfundirse sangre homóloga. La autotransfusión es una herramienta segura y eficaz en el cuidado y recuperación de los donantes de Médula ósea. Sería recomendable realizar analítica con ferritina para detectar ferropenias en mujeres y niños para iniciar ferroterapia al menos con un mes previo a la intervención.

PO-056

COMPARACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE AFÉRESIS COBE SPECTRA® Y SPECTRA OPTIA® EN LA COLECTA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (PH)

López Pereira P¹, Sola Aparicio E¹, Vicuña Andrés I¹, Cámara Montejano C¹, Alegre Amor A¹, Aguado Bueno B¹

¹Hospital de La Princesa

Introducción: Durante años el sistema de aféresis empleado para la colecta de PH ha sido el COBE® Spectra. Recientemente ha sido sustituido por el Spectra OPTIA®. Éste tiene un protocolo de ajuste automático que controla la posición de la interfaz del buffy coat para la colecta de las células PH y maneja una menor cantidad de volumen extracorpóreo. La mayor automatización del proceso facilita la técnica y la convierte en menos operador-dependiente.

Objetivo: Comparar eficacia y seguridad en la obtención de PH del sistema OPTIA® respecto al COBE® Spectra previamente utilizado durante años en nuestro centro.

Métodos: Se analizan retrospectivamente 158 pacientes sometidos a aféresis de PH para la realización de autotrasplante en nuestro centro desde enero de 2012 hasta diciembre de 2018. Las características basales de los pacientes y los regímenes de movilización empleados se recogen en las Tablas 1 y 2 respectivamente. Se realizaron un total de 187 procedimientos de aféresis para obtener un producto suficiente para trasplante. Se dividieron en dos grupos según el sistema utilizado (COBE® Spectra hasta mayo de 2015 y Spectra OPTIA® desde junio de 2015). El sistema COBE® emplea el programa MNC y el Spectra OPTIA® usa el método cMNC. En todos los casos, la tasa de recolección utilizada fue de 1.0 ml/min. La eficiencia de la colecta se determinó con la siguiente fórmula: Total células CD34+ por aféresis / (volumen total procesado – volumen anticoagulante) x células CD34+ pre, en porcentaje. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba T de Student, considerándose significativo el valor P<0,05.

Tabla 1.

	COBE® (n=86)	OPTIA® (n=72)
Edad	57,5 (25-69)	57,6 (23-70)
Sexo	53% varón / 47% mujer	51% varón / 49% mujer
Peso (kg)	72 (42-113)	73 (45-104)
Talla (cm)	165 (149-196)	166 (149-189)
Enfermedad de base (n/%):		
- MM	53/62%	39/54%
- LNH	18/21%	18/25%
- LH	5/6%	8/11%
- LAM	5/6%	3/4%
- Amiloidosis	4/4%	1/1%
- Otros	1/1%	3/4%

Tabla 2.

	COBE® (n=86)	OPTIA® (n=72)
Régimen de movilización (n%)		
- G-CSF	61/71%	44/61%
- G-CSF + QT	23/27%	27/38%
- G-CSF + Plerixafor	2/2%	1/1%
Número de aféresis por paciente		
- 1	71/83%	59/82%
- 2	14/16%	13/18%
- 3	1/1%	0

Tabla 3.

	COBE® (n=102)	OPTIA® (n=85)	P valor
Leucocitos pre (10 ⁹ /L)	43,6 (4,9-85,2)	44 (5,9-108)	0,81
Células CD34+ pre (µL)	38,2 (3-1957,2)	40,4 (6,7-1506,3)	0,69
Hematocrito pre (%)	36,3 (25,7-49,3)	37 (23,5-46)	0,75
Volumen total procesado (L)	15 (4,7-20,2)	12 (3,8-20)	<0,001
ACD-A (ml)	1251 (399-1699)	1091 (316-1821)	0,04
Tiempo (min)	317 (112-500)	290 (96-453)	0,56
Volumen producto (mL)	282,5 (84-438)	267 (72-434)	0,42
Hematocrito producto (%)	4 (1,7-16)	1,8 (0-4,5)	<0,001
Leucocitos producto (10 ⁹ /L)	237,2 (63,2-826,7)	153,4 (49-900)	<0,001
Células CD34+ producto (µL)	660,2(90,2-49105,6)	743,5 (92,5-24679,7)	0,88
Total CD34+ x 10 ⁶ /kg	2,8 (0,4-44,8)	2,9 (0,4-26,5)	0,74
Viabilidad CD34+ (%)	99,6 (92,9-100)	99,7 (97,3-100)	<0,001
Eficiencia colecta (%)	41 (20,3-98,7)	45,3 (20,5-127)	0,007
Leucocitos post (10 ⁹ /L)	30,5 (3,1-70)	28,8 (4,9-95,7)	0,12
Pérdida de plaquetas (%)	40,8 (1,5-70,1)	35,7 (4,4-66,3)	0,002

Resultados: Se analizan 2 grupos: COBE® Spectra (n=102) y OPTIA® (n=85), cuyas poblaciones resultan homogéneas. Los resultados de las variables analizadas pre y post aféresis en el paciente, así como las características del procedimiento y del producto recogido se muestran en la Tabla 3.

Conclusiones: En base a nuestra experiencia, ambos sistemas son comparables en la colecta de PH, existiendo una diferencia significativa en la eficiencia de la recolección a favor del grupo del sistema OPTIA®, lo que permite acortar ligeramente la duración del proceso y disminuir el porcentaje de pérdida plaquetar. Además, el sistema OPTIA® mejora la calidad del producto obtenido reduciendo la concentración de leucocitos totales y el hematocrito y, de este modo, su contaminación con hematías y células polimorfonucleares.

PO-057

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LOS SEPARADORES CELULES COBE SPECTRA® Y SPECTRA OPTIA® EN LA COLECTA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA MOVILIZADA

Domínguez Acosta L¹, Ordóñez Vahí S¹, Correa Alonso M^a Á¹

¹Hospital de Jerez

Introducción: El empleo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica movilizada ha sustituido casi totalmente a la médula ósea en los trasplantes autólogos y también, en menor medida, en los trasplantes alogénicos. La mayor facilidad en la obtención, la mayor cantidad de células CD34+ y el prendimiento más rápido avalan este cambio, permitiendo obtener productos ricos en células progenitoras de forma sencilla y eficaz.

Objetivo: Comparar los productos de leucoaféresis obtenidos mediante los procesadores celulares Cobe Spectra® y Spectra Optia®.

Material y Método: Hemos analizado un total de 322 leucoaféresis realizadas desde Enero de 2014 hasta Diciembre de 2018 en nuestro centro, 203 (63%) correspondieron a donantes sanos, y 119 (37%) a pacientes autólogos. Hasta Febrero de 2015 trabajamos exclusivamente con el separador Cobe Spectra® (versión 6.0) y, desde Julio de 2017 solo con Spectra Optia® (CMNC versión 11.3). Entre ambas fechas se usaron indistintamente. Las características demográficas y los regímenes de movilización se recogen en la Tabla 1. Si la cifra de CD34+ previa a la aféresis era insuficiente (<10⁶/µL), se administró Plerixafor conjuntamente al esquema de movilización, pautado la noche antes a la aféresis. Las comparaciones y los valores p se calcularon mediante el test t de Student. El porcentaje de coeficiente de eficiencia (CE) se calculó usando la siguiente fórmula (Figura 1):

$$CE = \frac{\text{Células CD34+ x 10}^6 \text{ obtenidas}}{\text{Células CD34+ x 10}^6 \text{ basales} \times \text{n}^\circ \text{ litros procesados}}$$

Resultados: En las leucoaféresis realizadas con el separador Cobe Spectra® la mediana de células CD34+x10⁶/Kg obtenidas fue de 1,7 (0,1 – 43,5), siendo en los donantes sanos de 3,5 (0,2 – 10,9), y en los pacientes autólogos de 1,4 (0,1 – 43,5). En las leucoaféresis realizadas con Spectra Optia® la mediana de células CD34+x10⁶/Kg obtenidas fue de 2,24 (0,1 – 18,7), en donantes sanos de 3,4 (0,3 – 18,7) y en pacientes de 1,9 (0,1 – 15,1), sin diferencias significativas según el tipo de separador celular. (Tabla 2). Con respecto al coeficiente de eficiencia, con el separador Cobe Spectra® la mediana en donantes sanos fue de 44% (13 – 98) y en pacientes de 46% (6 – 112); con Spectra Optia® la mediana en donantes sanos fue de 54% (6 – 205) y en pacientes de 49% (4 – 393) siendo las diferencias en estos últimos, significativas (p = 0.02). La mediana de duración de la aféresis realizadas con Cobe Spectra® fue de 223 min (141 – 273) en donantes sanos y de 201 min (118 – 260) en pacientes autólogos. La mediana de duración de la aféresis realizadas con Spectra Optia® fue de 255 min (190 – 374) en donantes sanos y de 254 min (159 – 319) en pacientes autólogos, sin diferencias significativas en cuanto al tipo de separador utilizado. Las aféresis de realizadas con Cobe Spectra® necesitaron una mediana de 2 días (1 – 4) tanto en donantes sanos como en pacientes; mientras que las realizadas con Spectra Optia® necesitaron de mediana 1 día (1 – 3) en donantes sanos y 1 día (1 – 4) en pacientes. En este último grupo la disminución en 1 día para la aféresis con Spectra Optia® fue significativa.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el separador Spectra Optia® ha demostrado ser más eficiente en la colección que el separador Cobe Spectra® en pacientes. Aunque la duración de la aféresis ha sido superior con Spectra Optia® que con Cobe Spectra®, los días empleados para la colección han disminuido, más significativamente en pacientes.

Tabla 1. Características de los donantes sanos y los pacientes autólogos.

	Autólogo (n=203)		Alogénico (n=119)	
	Cobe Spectra® (n=89)	Spectra Optia® (n=114)	Cobe Spectra® (n=31)	Spectra Optia® (n=88)
Mediana edad (Rango)	56 (18 – 70)	54 (16 – 73)	45 (21 – 90)	41 (8 – 74)
Sexo	HOMBRE	63 (70,8%)	63 (55,3%)	17 (54,8%)
	MUJER	26 (29,2%)	51 (44,7%)	14 (45,2%)
Movilización	G-CSF	38 (42,7%)	46 (40,3%)	31 (100%)
	G-CSF + Plerixafor	38 (42,7%)	39 (34,2%)	88 (100%)
	G-CSF + QT	12 (13,5%)	15 (13,1%)	
	G-CSF + QT + Plerixafor	1 (1,1%)	14 (12,3%)	

Tabla 2.

Comparación de los parámetros de aféresis según el separador													
CD34+x10 ⁶ /Kg													
		Alogénico (donante sano)		Autólogo		Diagnóstico							
		Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	LNH	NM	LH	MW	LAM	GMSR	LT	
Total	Mediana (Rango)	3,5 (0,2 – 18,7)	1,7 (0,1 – 43,5)										
Cobe Spectra® (n=120)	Mediana (Rango)	3,5 (0,2 – 10,9)	1,4 (0,1 – 43,5)	1,2 (0,1 – 12,6)	1,6 (0,1 – 5,1)	2,8 (0,8 – 43,5)	1,8 (0,4 – 2,1)	2,5 (2,1 – 2,9)					
Spectra Optia® (n=202)	Mediana (Rango)	3,4 (0,3 – 18,7)	1,9 (0,1 – 15,1)	1,6 (0,3 – 13,6)	2,1 (0,7 – 9,2)	2,3 (0,7 – 2,2)			4,7 (2,7 – 6,7)	3,1 (2,2 – 3,9)	1,4 (0,8 – 1,9)		
Valor p		0,1	0,8										
Coeficiente Eficiencia (%)													
		Alogénico (donante sano)		Autólogo		Duración aféresis (min)				Días para colecta			
		Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)		
Total	Mediana (Rango)	52 (6 – 205)	48 (4 – 393)	248 (141 – 374)	227 (118 – 319)	1	1						
Cobe Spectra® (n=120)	Mediana (Rango)	44 (13 – 98)	46 (6 – 112)	223 (141 – 273)	201 (118 – 260)	2	2						
Spectra Optia® (n=202)	Mediana (Rango)	54 (6 – 205)	49 (4 – 393)	255 (190 – 374)	251 (159 – 319)	1	1						
Valor p		0,3	0,02	0,28	0,22	0,19	0,03						

PO-058

COMPARACIÓN ENTRE LA RECOLECCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS INTERMITENTE Y CONTINUA DEL SISTEMA SPECTRA OPTIA EN UN SOLO CENTRO

De la Puerta Paula R¹, Domínguez Hernández L¹, Sanz Caballer J¹, Bartual Gil M¹, Moreno Ibarra D¹, Navarro Cuenca L¹, Díaz García M¹, J¹

Carpio Martínez N¹, Solves Alcaina P¹, Gómez Seguí I¹

¹Hospital La Fe

Introducción: La recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) mediante aféresis puede realizarse actualmente de forma continua con aspiración constante en la línea de la interfase o de forma intermitente con cámara de elutriación en varios ciclos de volumen determinado. En nuestra unidad de aféresis se cambió el sistema Spectra Optia para recolección de CMN intermitente (CMN) por recolección de CMN continua (CMNc) en febrero de 2015. Nuestro objetivo fue comparar el procedimiento y los productos de leucoaféresis recolectados con estas dos metodologías.

Material Y Métodos: Estudio observacional retrospectivo donde se incluyeron todas las recolecciones de PHSP realizadas en equipo Spectra Optia en nuestro centro desde enero de 2010 hasta abril de 2019. Se excluyeron los donantes de <25Kg. Los softwares empleados fueron los vigentes en cada momento, v7.2 y v9.0 para CMN y v11.3 para CMNc. Todos los donantes fueron movilizados, bien con G-CSF +/- Plerixafor o con quimioterapia y/o G-CSF y/o plerixafor. La aféresis se realizó utilizando ACD-A como anticoagulante (ratio 1:15). Se administró calcio en caso de sintomatología de hipocalcemia. La viabilidad y el recuento celular se determinaron por citometría de flujo. Se calculó la eficiencia con la fórmula CE2:

$$\frac{N^{\circ}CD34+ \text{ en el producto}}{(V \text{ total procesado} - V \text{ de ACD}) \cdot N^{\circ} CD34+ \text{ en SP}} \cdot 100 [\%]$$

Los datos se analizaron con el programa estadístico EzR del entorno R empleando la prueba Chi2 y U de Mann-Withney.

Resultados: expresados en mediana e intervalo intercuartílico (IQR). Se consideró significación estadística P<0,05.

Recuentos celulares	CMN	CMNc	P
	mediana (IQR)	mediana (IQR)	
CNT(x10 ⁹ /kg)	6,8(5,3-8,6)	6,5 (4,6-8,4)	0,024
Linfocitos (%)	28 (16-40)	34 (24-44)	< 0,001
Monocitos (%)	21 (10-34)	40 (27-50)	< 0,001
PMN (%)	47 (32-65)	21 (10-43)	< 0,001
Células CD34+ (x10 ⁶ /Kg)	3,1 (1,6- 5,3)	4,1 (1,5- 6,8)	0,009
CD3+ (x10 ⁶ /Kg)*	169 (122-230)	220 (180-281)	< 0,001
CD16+ (x10 ⁶ /Kg)*	15 (10-23)	23 (14-31)	< 0,001
CD19+ (x10 ⁶ /Kg)*	32 (22-47)	45 (32-65)	< 0,001
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	1345 (792- 1666)	1095 (446-1678)	0,001
Hematocrito (%)	2.2 (1.3-3.7)	1.3 (0.7-2.4)	< 0,001

*Sólo determinado en donaciones alogénicas.

Resultados: Se incluyeron 833 recolecciones realizadas en 643 donantes [50(6%) niños <14 años y el resto adultos]. Se realizaron 387(46%) recolecciones en modo CMN y 438(54%) en modo CMNc. Los donantes incluidos en ambos grupos fueron similares (edad, sexo, diagnóstico, movilización, duración y velocidad de flujo de la aféresis), salvo por un mayor uso de CVC en el grupo CMN (Tabla 1). Los donantes de ambos grupos presentaron recuentos de CD34+ y plaquetas en sangre periférica pre-aféresis similares (43,3vs.50,9 células CD34+/mm³ y 173 vs. 176 x 10³plaquetas/mm³, para el grupo CMN y CMNc respectivamente; P= ns). La mediana de la eficiencia fue mayor en el modo CMNc que en el modo CMN [61,5% (IQR 46-65) vs. 54.8% (IQR 50 – 73,5), respectivamente; P< 0,001]. El producto celular obtenido tuvo una mediana de volumen de 234mL para las recolecciones en modo CMN y 227mL para las CMNc (P= 0,624). En cuanto a la cantidad y proporción de las distintas poblaciones celulares, los productos de ambos grupos fueron significativamente distintos (Tabla 2).

Conclusión: La recolección CMNc es más eficiente que la CMN en nuestro centro. El mayor uso de CVC en los pacientes del grupo CMN se explica por la tendencia actual de fomentar el uso del acceso venoso periférico. Contrariamente a lo esperado, los productos celulares obtenidos mediante CMNc tuvieron mayor proporción de linfocitos y monocitos y menor cantidad de plaquetas y hematías.

Tabla 1. Características de los pacientes y del procedimiento.

Características	CMN	CMNc	P
	mediana (IQR)	mediana (IQR)	
Edad (años)	50 (38-60)	53 (39-61)	0,125
Peso (kg)	71 (62-82)	73 (62-83)	0,391
Duración aféresis (min)	247 (204-284)	241 (204-282)	0,644
Volemias procesadas	1,9 (1,6-2,3)	1,9 (1,5-2,3)	0,412
Velocidad de flujo (ml/min)	50 (40-50)	45 (40-50)	< 0,001
	%	%	
Sexo (% hombres)	56	55	0,710
Tipo de vía (periférica)	51	70	< 0,001
Diagnóstico			
LMA	11	7	
LLA	1	2	
MM	22	22	
LH	8	4	
LNH	16	18	0,009
Tumor sólido	3	3	
Donante sano	35	37	
Otros	5	8	
Esquema movilización			
G-CSF	69	65	
G-CSF + Plerixafor	16	19	
QT	1	1	0,068
QT + G-CSF	14	14	
QT + G-CSF + Plerixafor	0	1	

QT: quimioterapia; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LLA: leucemia linfoblástica aguda; MM: mieloma múltiple; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin.

Tabla 2. Características de los productos celulares obtenidos mediante los dos sistemas de recolección.

PO-059

CONTROLES DE CALIDAD DE AFÉRESIS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN EL CTTC DE MÁLAGA

Rubio Lacambra L¹, Ponce Verdugo L¹, García Gémar GM¹

¹Ctcc Málaga

Introducción: Los controles de calidad en el procesamiento de las aféresis de progenitores hematopoyéticos (PH) de sangre periférica (SP) tiene como principal objetivo conseguir la menor demora posible en el implante leucocitario con la consecuente repercusión clínica en el paciente y la reducción de complicaciones y tiempos de estancia hospitalaria.

Material Y Métodos: Tras revisar la bibliografía existente que relaciona la viabilidad de CD34+ postdescongelación con la concentración de la muestra criopreservada y con el tiempo hasta el implante de neutrófilos en las aféresis de PH de SP, decidimos comparar los datos de las aféresis distribuidas durante el año 2018 en el CTTC de Málaga. Realizamos un estudio retrospectivo de 76 pacientes trasplantados en 2018 en los diferentes hospitales de la provincia de Málaga. Se analizaron: Sexo, Edad, Peso, Diagnóstico, Número de bolsas criopreservadas, concentración y células nucleadas, viabilidad, implante plaquetar y de neutrófilos. El procesamiento de PH se ha realizado en ambiente D en cabinas de flujo laminar (Grado A). Se realizó la cuantificación de CD34+ y viabilidad celular por citometría de flujo en citómetro FC500 Beckman Coulter® 34PE, 45 FITC y 7AAD.

Resultados: Durante el año 2018 se distribuyeron 85 aféresis a 76 pacientes (57 hombres y 19 mujeres), con una edad media de 45 años (1 – 72) y un peso medio 76,22 Kg (10 – 120). Los pacientes presentaban diversas patologías, destacando por su frecuencia Mieloma múltiple 50%, Linfoma No Hodgkin 23,68%, Linfoma Hodgkin 11,84%. Se enviaron 251 bolsas, con una media de células nucleadas totales iniciales de 48.748x10⁶ 8 células/bolsa (125.888 – 5.691), una media de concentración final criopreservado de 128,26 millones células/ml (273 – 33). El porcentaje medio de viabilidad de CD34+ postdescongelación fue de

78,07 (97-30). Tras la infusión de los PH el tiempo medio de implante plaquetario $>20 \times 10^9/L$ fue de 12,16 días (19-7). El tiempo medio de implante de neutrófilos $>0,5 \times 10^9/L$ fue de 13,2 días (23-9). En la Figura 1 vemos como en las concentraciones más altas se va disminuyendo la viabilidad y se retrasa el implante de neutrófilos. En las concentraciones menores a 200 millones células/ml obtuvimos una viabilidad media de 82.56% con un implante medio de neutrófilos de 13,4 días, mientras que en las concentraciones mayores de 200 millones células/ml la viabilidad media era del 70.1% con un implante medio de neutrófilos de 15,5 días, llegando a 16,5 días en las concentraciones mayores a 250 millones células/ml.

Conclusiones: Con los resultados observados, se ha implantado en el CTTC de Málaga un límite de concentración que no superará los 200 millones células/ml para evitar concentraciones muy elevadas que disminuyan la viabilidad celular. No tener retrasos en el implante de neutrófilos es el objetivo más importante en el control de calidad de las aféresis de PH de sangre periférica procesadas. Es necesario revisar el proceso de manera continua para mejorar la calidad en el trabajo diario dentro de los Centros de Transfusión, Tejidos y Células.

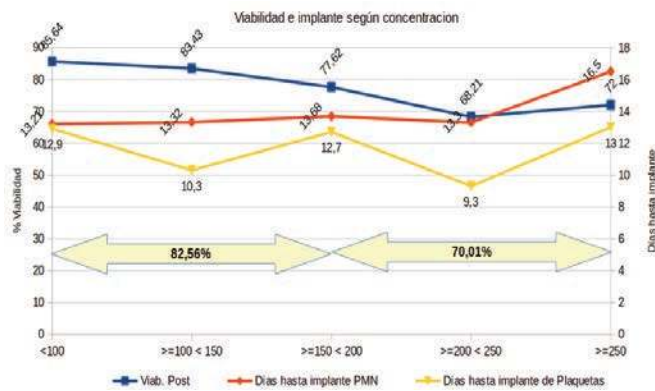


Figura 1.

PO-060

COMPARACIÓN DE LA CRIOPRESERVACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON DMSO AL 10% Y AL 5%. IMPACTO EN LA VIABILIDAD CELULAR Y TOLERANCIA A LA INFUSIÓN

López Pereira P¹, Sola Aparicio E¹, Vicuña Andrés I¹, Cámara Montejano C¹, Alegre Amor A¹, Aguado Bueno B¹

¹Hospital de La Princesa

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos a menudo implica la criopreservación del producto celular. Actualmente, el agente crioprotector estándar es el dimetilsulfóxido (DMSO), que causa toxicidad proporcional a la cantidad del mismo infundida al paciente. Clásicamente la concentración más empleada ha sido del 10%, si bien en los últimos años diversos estudios han puesto de manifiesto que la reducción de la misma al 5% conlleva una menor tasa de efectos secundarios sin repercutir en la calidad del producto ni en el injerto.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente 240 receptores de autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en nuestro hospital desde enero de 2008 hasta febrero de 2019. Las características basales de los pacientes se recogen en la Tabla 1. Se dividen en dos grupos según la concentración de DMSO utilizada en la congelación (10% hasta septiembre de 2014 y 5% desde octubre de 2014) y se comparan las características del producto así como la influencia en el injerto leucoplaquetar (Tabla 2) y la tolerancia a la infusión (tabla 3). El recuento de CD34 se llevó a cabo mediante citometría de flujo. Todas las congelaciones se realizaron con congelador biológico para criopreservación programada y se almacenaron en ultracongeladores a -80°C. Se utiliza la T de Student como test estadístico y se considera significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados: Las poblaciones analizadas en cada grupo resultan homogéneas. Respecto a la variable CD34+ no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,27$). La viabilidad celular tras la

descongelación fue mayor en el grupo DMSO 5% ($p=0,03$). El tiempo hasta el injerto plaquetar fue similar en ambos grupos mientras que el leucocitario fue ligeramente mayor en el grupo del DMSO 5%, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,20$). Las reacciones adversas durante la infusión fueron más frecuentes en el grupo DMSO 10%. El 100% ($n=7$) de las reacciones adversas graves se dieron en el grupo DMSO 10%. Las leves y moderadas fueron similares en ambos grupos, principalmente náuseas leves y sensación de calor.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la reducción en la concentración de DMSO del 10 al 5% mejora la calidad del producto con mayor viabilidad celular tras la descongelación, sin objetivarse una repercusión significativa en los tiempos de injerto. Asimismo, conlleva una menor toxicidad para el paciente, lo que se traduce en una mejor tolerancia a la infusión.

Tabla 1.

	DMSO 10% (n=132)	DMSO 5% (n=108)
Sexo	56% varón / 44% mujer	47,2% varón / 52,8% mujer
Edad al TPH	57 (20-70)	58 (21-70)
Enfermedad de base (n / %):		
- MM	68 / 51,5%	66 / 61,1%
- LNH	42 / 31,8%	21 / 19,5%
- LH	10 / 7,6%	13 / 12%
- Otros	12 / 9,1%	8 / 7,4%
Acondicionamientos (n / %):		
- BEAM	49 / 37,1%	31 / 28,7%
- Melf 140	11 / 8,3%	24 / 22,2%
- Melf 200	56 / 42,4%	42 / 38,9%
- Otros	16 / 12,1%	11 / 10,2%

Tabla 2.

	DMSO 10% (n=132)	DMSO 5% (n=108)
Volumen infundido (ml)	507 (70-2880)	435 (110-2240)
CD34+ x 10⁶ /kg	3,2 (2-15,6)	2,97 (2-10)
Viabilidad postdescongelación (%)	63,9% (19.2-99.1)	69,2% (19.9-98.2)
Injerto leucocitario (día post-TPH)	15 (7-67)	17 (10-42)
Injerto plaquetar (día post-TPH)	13 (8-62)	13 (7-43)

Tabla 3.

	DMSO 10% (n=132)	DMSO 5% (n=108)
Ninguna reacción	118 / 89,4%	103 / 95,4%
Reacciones leves (n / %)	7 / 5,3%	5 / 4,8%
Reacciones graves (n / %)	7 / 5,3%	0%

PO-061

REACCIONES ADVERSAS EN LA INFUSIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA: IMPACTO DEL LAVADO DEL DMSO

García García I¹, Moreno Jiménez G¹, China Rodríguez A¹, Ramos Oliva P¹, Ramos Oliva ML¹, Michael Fernández BM¹, Martín Moro F¹, Luna De Abia A¹, Saéz Marín AJ¹, Nuñez-Torrón Stock C¹, López González S¹, Tenorio Nuñez María C¹, Vallés Carboneras A¹, Marquet Palomanes J¹, García Gutierrez JV¹, Herrera Puente P¹, López Jiménez FJ¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: La infusión de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) criopreservados se asocia a una tasa de reacciones adversas (RA) de hasta 50%. Esta toxicidad se ha relacionado con el dimetil sulfóxido (DMSO), productos de lisis celular o sobrecarga de volumen. Con el objeto de disminuir esta toxicidad, en nuestro centro se realiza el lavado de los PHSP siempre que el volumen de DMSO sea >15 ml.

Métodos: Estudiamos la eficacia del lavado mediante el estudio unicéntrico retrospectivo de la incidencia de RA durante la infusión de PHSP previamente criopreservados. Cada unidad del producto a congelar mantiene: concentración celular $<2 \times 10^5$ células/ μ l y DMSO 10%. El lavado se realizó con una solución (37,5 ml albúmina 20%, 15ml ACD-A, 247,5ml SSF) con procesador celular (Cobe), de manera que

todos los pacientes recibieron DMSO <15 ml. Las infusiones se realizaron a través de catéter venoso central por gravedad. Los pacientes que recibían producto sin lavar recibieron premedicación intravenosa. Se utilizó el test Chi-cuadrado para comparar las variables cualitativas y U de Mann-Whitney para cuantitativas.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Productos lavados (n=111)	Productos no lavados (n=96)
Edad (media años)	53,2 (±13)	52,5 (±14)
Sexo (Ratio mujer/varón)	1:1,3	1:1,4
Patología de base (N)	Leucemia mieloide aguda	24
	Síndrome mielodisplásico	7
	Leucemia linfoblástica aguda	2
	Neoplasia mieloproliferativa crónica	3
	Mieloma múltiple	36
	Linfoma no Hodgkin	26
	Enfermedad de Hodgkin	7
	Otros	6
	TASPE	69
Modalidad de trasplante (N)	Alogénico HLA idéntico	25
	Alogénico haploidéntico	17
	No	108
Historia personal de reacción transfusional (N)	Sí	3
	No	102
Reacciones adversas durante la infusión PHSP (N)	Sí	9
	No	87
Volumen infundido (media ml)	267,8 (±91)	148,9 (±7,2)
Leucocitos infundidos(x10 ⁸)/kg (media)	7,9 (±3,9)	3,9 (±2)
CD34+ infundidas (x10 ⁸)/kg (media)	4,3 (±2,1)	4,8 (±2,3)
CD3+ infundidas (x10 ⁸)/kg (media)	2,9 (±1,1)	1,7 (±0,7)
Leucocitos no viables infundidos (x10 ¹⁰) (media)	0,86 (±0,5)	0,5 (±0,3)

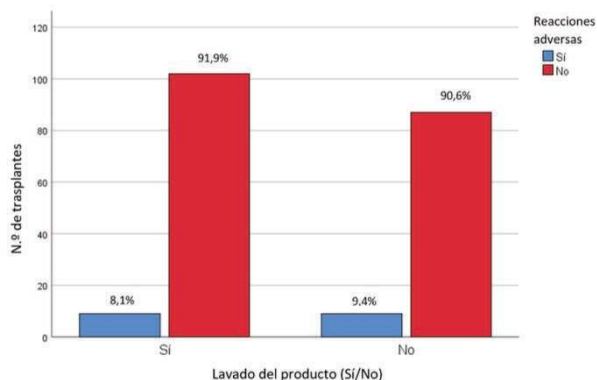


Figura 1. Reacciones adversas en función del lavado o no del producto.

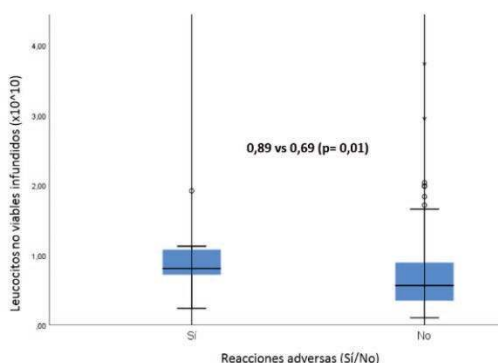


Figura 2. Reacciones adversas en función del número de leucocitos no viables infundidos.

Resultados: De enero/16 a marzo/19 analizamos 207 trasplantes, comparando aquellos con lavado (n=111) o sin lavado (n=96). Además, se compararon los resultados con una serie histórica de nuestro centro de trasplantes autólogos (n=29) con infusión de PHSP no lavados. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. 18 de los 207

pacientes (8,7%) presentaron RA, cuatro moderadas-graves (encefalopatía, angina inestable, inestabilidad hemodinámica y fibrilación auricular que precisó cardioversión) y catorce leves (náuseas, vómitos, hipotensión o hipoxemia leve). En los que recibieron PHSP lavados, la incidencia de RA fue similar que en los que no se lavaron por volumen DMSO <15 ml (Figura 1). Los pacientes que presentaron RA recibieron una mayor cantidad de células totales nucleadas no viables (0,89 x 10¹⁰ vs 0,69 x 10¹⁰; p=0.01) (Figura 2), no encontrándose diferencias en el número de células nucleadas totales, CD34/Kg ni CD3/Kg infundidas. La comparación con nuestra serie histórica muestra resultados favorables, asociándose en esta última la infusión de PHSP con DMSO >15ml a un 41% de RA.

Conclusiones: La estrategia de lavado en productos con volumen DMSO >15ml reduce la tasa global de RA respecto a nuestra serie histórica (8,7% vs 41%). Demostramos una tasa similar de RA en productos lavados como en no lavados por volumen DMSO <15ml. Una mayor cantidad de células nucleadas no viables se asoció con una tasa mayor de RA aun siendo pacientes que recibieron PHSP con escaso contenido en DMSO.

PO-062

ANÁLISIS DE VIABILIDAD DE CD34+ DE LAS AFÉRESIS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA AUTÓLOGOS

Rubio Lacambra L¹, Ponce Verdugo L¹, García Gémar GM¹

¹Ctc Málaga

Introducción: En el CTTC de Málaga tenemos como indicador de calidad que un 85% de las aféresis de progenitores hematopoyéticos (PH) de sangre periférica (SP) autólogas criopreservadas deben tener una viabilidad de CD34+ postdescongelación > 70%, analizándolo trimestralmente. Durante el año 2017 se detectó disminución de dicha viabilidad; la media fue del 70%, y aunque suficientes para la eficacia terapéutica, nos llevó a implantar una acción de riesgos en el primer trimestre del año 2018 que consistió en revisar y mejorar la técnica de citometría de flujo utilizada para la medida de viabilidad.

Material Y Métodos: En el primer trimestre de 2018 modificamos el método de descongelación previa a la lectura por citometría modificando la solución de descongelación (suero fisiológico al 9%) y a temperatura ambiente, favoreciendo la disminución de agregados. En este estudio valoramos los resultados obtenidos durante todo el año 2018. Se realiza estudio retrospectivo multidisciplinar de 92 pacientes sometidos a un proceso de aféresis de SP en 2018 en hospitales de la provincia de Málaga. Se analizaron: Sexo, Edad, Peso, Diagnóstico, Número de bolsas criopreservadas, concentración, células nucleadas totales, CD34+ totales y viabilidad de CD34+ postdescongelación. El procesamiento de PH se ha realizado en cabinas de flujo laminar (Grado A) ambiente D. Se realizaron los controles de calidad exigidos según estándares: hemocultivos en sistema automatizado BACTEC TM para aerobio, anaerobio y hongos. Cuantificación de CD34+ y viabilidad celular por citometría de flujo en citómetro FC500 Beckman Coulter® 34PE, 45 FITC y 7AAD.

Resultados: En 2018 se realizaron 100 aféresis de SP a 92 pacientes (61 hombres y 31 mujeres), con edad media de 45 años (1 – 72) y peso medio 76,22Kg (10 – 120). Los pacientes presentaban diversas patologías, destacando por su frecuencia MM 50%, LNH 23,68%, LH 11,84%. Hemocultivos en sistema BACTEC TM con resultado negativo para aerobio, anaerobio y hongos. Se criopreservaron 369 bolsas, con una media de CNT iniciales de 46.018x10⁸ células/bolsa (125.888 – 5.691), una media de concentración final criopreservada de 128 millones células/ml (300 – 33). El porcentaje medio de viabilidad de CD34+ postdescongelación fue de 83,1 (98-42). Analizado nuestro indicador en la Figura 1 vemos como en el 1º trimestre de 2018 obtuvimos un 32% de las aféresis con una viabilidad >70%, tras revisar el procedimiento conseguimos mejorar estos datos posteriormente, llegando a un 86,53% de las aféresis con una viabilidad >70% en el acumulado del 2º al 4º trimestre.

Conclusiones: En el centro, los indicadores de calidad miden la forma eficiente de trabajar, su desviación nos alerta de la puesta en marcha de las medidas correctivas oportunas. Con el cambio de proceso de descongelación de las muestras de PHSP autólogos hemos conseguido optimizar el control de calidad de nuestro producto comprobando que la viabilidad de las aféresis criopreservadas en el CTTC de Málaga era mayor que la reflejada en el análisis previos. La solución de desconge-

lación a temperatura ambiente reduce los agregados favoreciendo el análisis correcto por citometría.

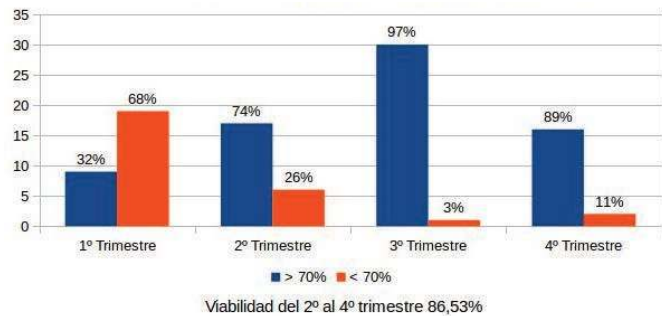


Figura 1. Viabilidad postcriopreservación 2018.

PO-063

VIABILIDAD LINFOCITARIA EN HEMATÍES CRIOPRESERVADOS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Toral Ibarra Dennisse S¹, García Sánchez F¹, Kerguelen Fuentes AE², Viejo Llorente A², Jurado del Campo ML¹, Alenda Asensi R¹, Lucea Gallego I¹, Arruga Manzano A¹, Rodríguez Gambarte JD¹, Hermenegildo López Y¹, Richart López A¹, Barea García LM¹

¹Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid; ²Hospital Universitario La Paz

Introducción: La irradiación de componentes sanguíneos es el procedimiento de elección para la prevención de la Enfermedad Injerto contra huésped asociada a la transfusión (EICH-T) y sus indicaciones están bien definidas, sin embargo, no hay evidencia suficiente que sustente la necesidad o no de la irradiación de concentrados de hematies criopreservados y posteriormente desgllicerolizados. Las recomendaciones de las guías internacionales para irradiación de componentes sanguíneos coinciden en que no es necesario irradiar estos productos, ya que no se han descrito casos de EICH-T con concentrados de hematies desgllicerolizados que han sido desgllicerolizados y lavados.

Caso clínico: Gestante de 33 años, con antecedentes de 3 gestaciones previas sin alteraciones, remitida a la semana 32 de su cuarta gestación, por isoimmunización y anemia fetal severa, con grupo sanguíneo 0 negativo y anti-D positivo, a título 1:1024. Mediante cordocentesis se detecta una Hb fetal de 6,7 g/dl, grupo sanguíneo 0 positivo, C+ c+ E-e+, coombs directo positivo 3+ y prueba de Kleihauer-Betke con 100% de hematies fetales. Se realiza una transfusión intrauterina de 120 ml de concentrado de hematies 0 negativo, c+, con lo que la gestante se aloimmuniza presentando un anti-c. Se mantiene actitud expectante transfusional, hasta el parto que se realiza 4 semanas después. El recién nacido al nacimiento presenta una Hb 6,1 g/dl, y en las pruebas pre-transfusionales se confirman los hallazgos previos, se mantiene el Coombs directo positivo 3+ y además del anti-D se detecta en el eluido un anti-c por lo que se requieren transfundir hematies 0- r' r'. Sólo se dispone de ese fenotipo en el stock criopreservado, por lo que se descongela un concentrado de hematies que tenía 287 días de criopreservación. Para estos casos habitualmente se requieren hematies, lo más frescos posibles, ya que para minimizar el efecto de la sobrecarga de potasio, deben ser transfundidos dentro de las primeras 24 horas tras la irradiación y antes de los 5 días de la donación. Debido a lo particular del fenotipo del RN, se ha tenido que usar excepcionalmente, un concentrado de hematies criopreservado y, a pesar de que, las guías internacionales no consideran necesaria la irradiación de hematies desgllicerolizados, desgllicerolizados y lavados, dado el riesgo de la eventual existencia de linfocitos viables en este producto y la característica del receptor, el riesgo de producir una EICH-T no es asumible, y se decide irradiar este concentrado de hematies para su transfusión. Al caracterizar las poblaciones y subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo del concentrado de hematies una vez descongelado, desgllicerolizado y lavado, no se detecta celularidad alguna en la muestra tras el pase de 4241 eventos.

Conclusiones: Apenas existe evidencia publicada que sustente que la criopreservación mediante glicerolización elimine los linfocitos T residuales del donante, sin embargo, los datos mostrados en el presente

trabajo, muestran que el riesgo potencial de causar una EICH-T con este producto, es prácticamente nulo, al no detectarse linfocitos viables. Es necesario un estudio con un número muestral significativo para obtener evidencias concluyentes de que la NO irradiación de los hematies desgllicerolizados para uso en pacientes con alto riesgo de EICH-T sea aceptada con seguridad en la práctica transfusional.

Tabla 1. Características hematimétricas del concentrado de hematie criopreservado en sus diferentes etapas de procesamiento.

	Pre-glicerolización	Post-glicerolización	Post-descongelación, desgllicerolización y lavado
Volumen (ml)	220	238	258
Hb (g/dl)	23	21,2	13.9
Hematies (x10 ⁶ /ul)	7,4	---	4,47
VCM fl	92,3	---	99,7

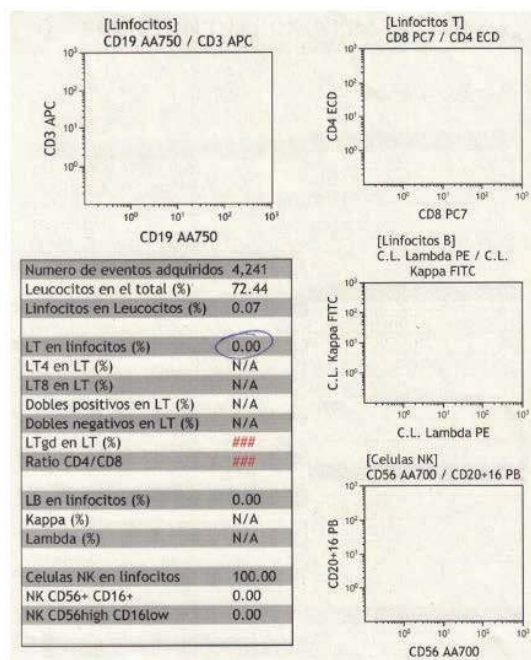


Figura 1. Citometría de Flujo del concentrado de hematie tras descongelación, desgllicerolización y lavado.

PO-064

TRATAMIENTO PERIQUIRÚRGICO CON ERITROAFÉRESIS DE UNA PACIENTE CON DREPANOCITOSIS

Beneitez Fernandez A¹, Núñez Martin-Buitrago L¹, Garrido Paniagua S¹, Álamo Moreno JR¹, Alonso Trillo R¹, González Santillana CI¹, Liebana Villela M¹, Bocanegra Perez-Vizcaino AB¹, Mateos Pérez JM¹, Naya Errea D¹, Romera Martínez I¹, Alarcón Tomás A¹, Infantes Forte V¹, Cuellar Marin LP¹, Brea González A¹, Hormaechea Bolado L¹, Forner Ruiz I¹, Herrero Sierra V¹, Campo Loarte J¹, Fores Cachón R¹, Ojeda Gutierrez E¹, Cabrera Marín JR¹, Bueno Cabrera JL¹

¹H. Puerta de Hierro

Introducción: La drepanocitosis o anemia falciforme es una enfermedad de alto riesgo quirúrgico, especialmente los casos homocigotos, por la aparición de crisis vaso-oclusivas en situaciones de hipoxia, hipoperfusión o acidosis perioperatoria. Estudios previos muestran entre un 7 y 32% de complicaciones postoperatorias y una mortalidad de hasta el 10% y recomendando, como medidas de prevención, la transfusión con umbrales de hemoglobina altos o los recambios eritrocitarios para disminuir el porcentaje de hemoglobina S.

Material Y Método: Paciente de 46 años, con drepanocitosis homocigota e ingresos previos por crisis vaso-oclusivas. Presenta múltiples complicaciones secundarias a su enfermedad, como auto-esplenismo,

hipertensión pulmonar y necrosis osteo-articular de ambas cabezas femorales y humerales; precisando en ese momento la colocación de una prótesis total de cadera. Se acordó entre un equipo multidisciplinar de anestesiastas, traumatólogos y hematólogos la realización de una eritroaféresis de recambio con el objetivo de sustituir parte de sus hematíes defectuosos por hematíes sanos de donante. Los recambios eritrocitarios se realizaron con una máquina de aféresis Optia. Antes y después de cada procedimiento se realizaron hemogramas, frotis de sangre periférica y cuantificación de hemoglobinas mediante una técnica de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

Resultados: Se realizaron dos sesiones de recambio eritrocitario mediante aféresis, recambiando 800 ml de hematíes de la paciente por tres concentrados de hematíes de donante en cada sesión, iniciándose el primer recambio 48 horas antes de la cirugía. Se redujo la hemoglobina S de un 89.2% inicial a un 41.1% el día de la cirugía, aumentando el porcentaje de Hemoglobina A hasta el 52.7% y pasando el valor de hemoglobina total de 9.9g/dL a 13.6g/dL. La anestesia y el procedimiento quirúrgico se desarrollaron sin complicaciones. Unas 15 horas tras la cirugía se había anemizado (Hb 9,9 g/dL) y presentaba reticulocitosis (IPR=5) y abundantes hematíes falciformes en el frotis de sangre periférica; por lo que recibió una transfusión de 2 concentrados de hematíes. Con esta medida se consiguió mantener los niveles de hemoglobina A alrededor de 50%. En el quinto día postoperatorio la paciente fue dada de alta sin complicaciones clínicas.

Conclusiones: Las crisis vaso-oclusivas perioperatorias en pacientes con drepanocitosis homocigota pueden prevenirse disminuyendo los niveles de hemoglobina S mediante recambios eritrocitarios. El manejo de estos pacientes requiere la planificación y coordinación entre los servicios quirúrgicos, de Anestesia y Hematología. Aunque las estrategias habituales de manejo de la anemia postoperatoria recomiendan la terapia con hierro sustitutivo, en pacientes con drepanocitosis, es preferible la transfusión con dinteles de hemoglobina superiores a los habituales para intentar frenar la eritropoyesis de los hematíes defectuosos.

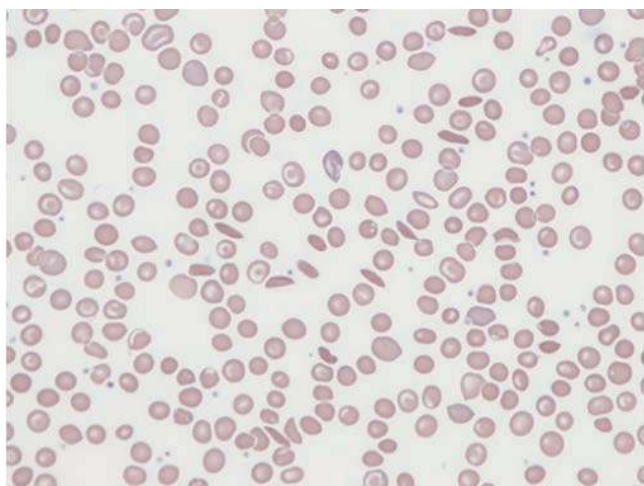


Figura 1. Frotis de sangre periférica de la paciente basal.

LADOLID

Bonis Izquierdo E¹, Andrés Hernández N¹, Fernández Fernández E¹, Reyes Rodríguez V¹, Campano García A¹, Angomás Jiménez E¹, Gómez-Cornejo Díaz F¹, Cidoncha Morcillo B¹, Fernández Fontecha E¹, Cantalapiedra Díez A¹, Gutiérrez Pérez O¹, Carpizo Jiménez N¹, Pozas Mañas MA¹, García-Frade LJ¹

¹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Introducción: Se realiza un análisis previo y posterior a la presentación de la guía transfusional en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, centrándonos en las transfusiones de concentrados de hematíes, para evaluar si podemos mejorar la adecuación de las indicaciones transfusionales a los criterios establecidos por las sociedades científicas internacionales.

Métodos: Presentamos un análisis descriptivo observacional de una cohorte de 896 y 985 transfusiones de concentrados de hematíes durante dos periodos de tiempo, junio y diciembre de 2018 respectivamente, para determinar si la indicación cumplía los criterios de transfusión establecidos por la AABB en su última edición de 2017,19^a.

Resultados: Analizando las indicaciones, en cuanto a la adecuación transfusional, observamos que en el 77,7% de los casos (696) en junio, y en el 81,3 % (587) en diciembre, se cumplían los criterios de transfusión recogidos en la guía clínica elaborada mientras que el 22,3% de los actos transfusionales (200) de junio, y el 18,7 % (135) de diciembre, no los cumplían. La mediana de hemoglobina con la que se transfundió en el mes de junio fue de 7,9 g/dL; mientras que en el mes de diciembre, fue de 7,6 g/dL. Tras analizar las principales comorbilidades de los pacientes transfundidos, en junio 2018, entre las patologías crónicas de predominaba la patología pulmonar crónica 53,5% (588) y en segundo lugar la insuficiencia renal crónica 37% (407) mientras que en diciembre, la insuficiencia renal se observó en un 34,8% (343) y en el 22,9% (226) insuficiencia cardíaca. Las principales indicaciones de transfusión fueron: anemia crónica 15,7% (113) en diciembre y 18,8% (168) en junio; anemia aguda, 21% (151) en diciembre y 19,5% (175) en junio; hemopatía maligna, 24,8% (179) en diciembre y 26,8% (240) en junio; tumores sólidos, 12% (86) en diciembre y 10,5% (94) en junio; cirugía ortopédica el 5,6% (33) en diciembre y el 7,3% (65) en junio. En cuanto a la distribución por servicios hospitalarios: hospital de día, 14,1% (102) en diciembre y 17% (150) en junio; hematología y oncología 11,4% (82) en diciembre y 11% (100) en junio; urgencias 11,4% (82) en diciembre y 8% (74) en junio; unidad de cuidados intensivos, 11,2% (81) en diciembre y 9% (77) en junio.

Conclusiones: Tras la elaboración de una guía para uso adecuado de los componentes sanguíneos en nuestro hospital, se observó una mejora en la adecuación transfusional con un nivel de significación del 99% (p<0.01) mediante prueba de X². La transfusión tiene beneficios clínicos evidentes, aunque también puede presentar y provocar efectos indeseables, algunos de ellos mortales, por ello es importante seguir las recomendaciones establecidas en las guías de transfusión.

PO-066

RESULTADOS DE UN PROGRAMA PATIENT BLOOD MANAGEMENT EN ARTROPLASTIAS PROGRAMADAS

Zalba Marcos S¹, Aranguren Azparren A¹, Torres Lopez A¹, Areizaga Atela N¹, Martín Rodríguez E², Rodríguez Wilhelmi P¹, García Erce JA³, Antelo Caamaño ML¹

¹Complejo Hospitalario de Navarra; ²Hospital García Orcoyen; ³Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

Objetivos: La implantación de programas de "Patient Blood Management" ha demostrado su valor en la mejora continua, gracias al trabajo multidisciplinar que implica y a la constante revisión de resultados, así como a la actualización en las nuevas evidencias. Nuestro objetivo es demostrar la eficacia de protocolos sencillos aplicables en hospitales de segundo nivel.

Material Y Métodos: Se han analizado retrospectivamente 236 pacientes intervenidos de artroplastia programada de cadera y rodilla desde enero de 2017 hasta mayo de 2019 en un hospital de 123 camas.

Todos estos pacientes se realizan control analítico 2-3 meses antes de la cirugía y en base a los resultados se realiza el siguiente procedimiento:

- Pacientes con hemoglobina (hb) >14gr/dl no se tratan.

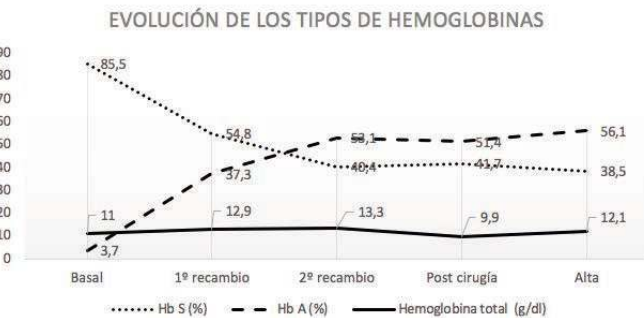


Figura 2. Evolución de los tipos de hemoglobinas.

PO-065

CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE TRANSFUSION PRE Y POST DIVULGACIÓN DE GUÍA DE MANEJO PARA USUARIOS. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL RÍO HORTEGA, VAL-

- Paciente con hb 12-14gr/dl y ferritina<100µg/L y/o IST<20% ferri-manitol ovoalbúmina 80mg/24h vía oral durante 2-3 meses.
- Paciente con hb 12-14gr/dl con ferritina alta e IST>20% estudio y valoración individual.
- Paciente con hb<12gr/dl y ferritina<100µg/L y/o IST<20% carboxi-maltosa endovenosa y estudio de la causa.
- Paciente con hb<12gr/dl sin ferropenia estudio de la causa y valoración individual. (Misma pauta para hombres y mujeres)

No se utilizan recuperadores ni se dejan redones. Los criterios transfusionales no están establecidos y son a criterio del anestesiista, traumatólogo o internista.

Resultados: Los pacientes contaban con una hemoglobina pre-quirúrgica de 15gr/dl de media.

Tabla 1.

Tratamiento Pre-quirúrgico		Tratamiento Intra/Post-quirúrgico		Complicaciones	
Hierro oral	65 (27%)	Tranexámico	106 (45%)	Infecciones Protésicas*	6 (2,5%)
Hierro endovenoso	8 (3,4%)	Hierro endovenoso	34 (14%)	Trombosis/Isquemias**	3 (1,3%)
Eritropoyetina	0 (0%)	Transfusión	7 (3%)	Hematomas	30 (12,7%)

*Dato incompleto ya que infección se analiza hasta 3 meses después de la cirugía y hay alguna más recientes. **Una trombosis venosa profunda, un infarto agudo de miocardio y un infarto cerebral (ninguno de estos pacientes habían llevado tratamiento con tranexámico ni eritropoyetina)

La hb media pre-transfusional es de 8,1gr/dl.

De los 7 pacientes transfundidos 4 presentaron hematoma, 1 infección urinaria y 1 infección protésica.

La hb media al alta es de 11,6 gr/dl.

La estancia hospitalaria media es de 6 días.

Conclusiones:

- Los programas PBM precisan de una correcta organización y planificación, ya que con tiempo suficiente el tratamiento para la optimización preoperatoria con hierro oral es útil y económico, evitando la necesidad de tratamientos más agresivos como el hierro endovenoso o la eritropoyetina.
- El uso del tranexámico no ha producido ningún efecto adverso significativo.
- La tasa transfusional ha sido baja (3%), pudiendo haber sido menor si hubiera un criterio transfusional restrictivo. El próximo paso será la aplicación de criterios transfusionales restrictivos comunes.

PO-067

IMPACTO DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA EN PATIENT BLOOD MANAGEMENT

Pimentel Feliciano A¹, Amarilla Lanzas I¹, De Poo Rodríguez V¹, Auría Caballero C¹, Martínez Lázaro B¹, Carrera Lasfuentes P¹, Moreno Chulilla J¹, Subirá Ríos J¹

¹Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza

Introducción: La autotransfusión es un método de ahorro de sangre frecuentemente utilizado en procedimientos quirúrgicos con elevado riesgo hemorrágico. La cistectomía radical por neoplasia de vejiga es una intervención quirúrgica agresiva, con gran morbimortalidad y altos requerimientos transfusionales. Por este motivo, la autodonación de sangre previa a cirugía se sigue utilizando en estos pacientes. Sin embargo, el abordaje laparoscópico parece disminuir la necesidad de transfusión y podría suponer en sí misma una herramienta de ahorro de hemoderivados. El objetivo de este estudio es valorar la repercusión de esta novedad técnica en la tasa de sangrados y requerimientos transfusionales en estos pacientes.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo y retrospectivo, realizado en el Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, desde enero de 2012 a junio de 2017. Se incluyeron pacientes intervenidos de cistectomía radical, clasificados según en abordaje quirúrgico utilizado en cirugía abierta o laparoscópica, y se compararon los dos grupos en términos de sangrado y requerimientos transfusionales durante la cirugía y tras la misma.

Resultados: Se registraron un total de 164 pacientes, 89,6% varones y 10,4% mujeres, con una mediana de edad de 67,1±9,1 años. El 35,4%

de las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por vía laparoscópica. A pesar de que este abordaje supuso un mayor tiempo de cirugía, de forma estadísticamente significativa (p<0,003), las tasas de sangrado durante y tras la intervención, así como el consumo de hemoderivados fueron significativamente menores (p<0,001). De estos pacientes, el 36,2% de ellos necesitó al menos una transfusión de concentrados de hematíes, cifra que ascendió al 61,3% en el grupo de la cirugía abierta. La media de concentrados administrados durante la cistectomía laparoscópica fue de 0.71±1.38 en comparación a las 1.48±1.42 utilizados en cirugía convencional.

Conclusiones: El abordaje laparoscópico en la cistectomía radical permite disminuir la tasa de sangrados, así como los requerimientos transfusionales asociados al procedimiento quirúrgico. Estos resultados son similares a los descritos en la literatura y motivaron la suspensión del programa de autodonación de sangre en cistectomía radical laparoscópica en nuestro centro.

Tabla 1. Comparación entre cistectomía radical abierta y laparoscópica en términos de sangrado, número de pacientes transfundidos y consumo de concentrados de hematíes, durante la intervención y tras la misma.

Variables analizadas	Cirugía abierta (n=106)	Cirugía laparoscópica (n=58)	Valor p
Hemorragia intra y postoperatoria (cc)	877,9±529,7	464,2±478,7	<0,001
Transfusión durante intervención (%)	61,3%	29,3%	<0,001
Concentrados durante intervención (nº)	1,48±1,42	0,71±1,38	<0,001
Transfusión post-intervención (%)	34,9%	13,8%	0,004
Concentrados post- intervención (nº)	1,36±2,89	0,47±1,56	0,003

PO-068

OPTIMIZACIÓN ANEMIA PREOPERATORIA (AP). EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON UN PROGRAMA DE PATIENT BLOOD MANAGEMENT (PBM).

De la Nuez Melián H¹, González del Castillo LM¹, Guerra Domínguez L¹, Acosta Fleitas C¹, González Pinedo L¹, Pérez Ortiz L¹, González Hernández JA¹, Fernández-Caldas Glez P¹, Veiga A¹, López Rodríguez JF¹, Borrego Borrego A¹, Gordillo Azorín V¹, Molero Labarta T¹

¹HUGC Dr. Negrín

Introducción: Nos encontramos con AP hasta en la mitad de los pacientes quirúrgicos. Está ampliamente descrita la asociación su asociación con una mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas, aumento de la estancia hospitalaria y mortalidad postoperatoria. Además, se considera un factor pronóstico independiente de transfusión perioperatoria, lo que también contribuye a la morbimortalidad de los pacientes. Por ello es necesario desarrollar programas de optimización multidisciplinarios que identifiquen a los pacientes que pueden beneficiarse de estas medidas, proporcionándoles una asistencia adecuada previo a la cirugía, mejorando el resultado clínico y reduciendo los costes de tratamiento. Estos programas conocidos como PBM, tienen el objetivo de identificar, investigar y corregir la causa de AP en cirugía mayor electiva, preferiblemente 30 días antes de la intervención, para instaurar el tratamiento adecuado según la causa.

Objetivo: Valorar nuestra experiencia en la optimización de AP tras instaurar un programa de PBM con tratamiento farmacológico.

Métodos: Análisis retrospectivo de 37 pacientes incluidos en el programa PBM. Analizamos los datos de Hb pre y post quirúrgica, Hb al alta, estancia hospitalaria, tratamiento administrado, tiempo medio empleado en realizar la optimización y tratamiento utilizado, así como concentrados de hematíes (CH) transfundidos durante el procedimiento. El tratamiento utilizado varió entre hierro oral (FEO), endovenoso (FEIV), agentes estimulantes de eritropoyesis (AEP) y/o fólico (ACFO), dependiendo del tipo de déficit y características del paciente.

Resultados: Entre enero 2017 a febrero 2019 se optimizaron 37 pacientes (19 varones y 18 mujeres) con una mediana de edad de 70 años y diferentes patologías (ver tabla 1). De estos pacientes, 30 presentaban anemia ferropénica. El resto solo ferropenia (6) y déficit de fólico (1). Se optimizaron 7 pacientes con DEO, 8 con AEP y FEO, 18 con AEP y FEIV, 3 con FEIV y 1 con ACFO. La media de optimización de los pacientes fue de 40, 26,5, 35,5, 22 y 68 días para cada grupo respectivamente. Se observó un incremento global de la Hb previa a la intervención de 2,04 y 0,9 g/d, al alta respecto a la inicial. La estancia hospitalaria media fue de 8 días, siendo los paciente con mayor estancia

los oncológicos. Solo 2 pacientes precisaron transfusión durante la cirugía por fallo en el protocolo (Hb < 9 g/dL pre-cirugía). Cuatro pacientes no se intervinieron: 2 por progresión de su enfermedad, 1 por decisión propia y 1 por traslado a otro centro. Cuatro pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad oncológica de base.

Conclusiones: Los resultados obtenidos tras la implantación del programa PBM en pacientes con AP sometidos a cirugía mayor impresionan de eficaces en nuestro centro, dado los escasos requerimientos transfusionales y una estancia hospitalaria relativamente baja, observándose asimismo un incremento global de las cifras de Hb perioperatorias, con el impacto en la calidad de vida de estos pacientes que ello supone. Aún así, sería preciso comparar estos resultados con un grupo de control de pacientes no optimizados de similares características y/o ampliar la muestra de pacientes analizados para mayor robustez de los resultados observados.

Tabla 1. Ca. Digestivo: cáncer gástrico, cáncer colorrectal. Otros tumores: cáncer papilar de tiroides, Metástasis óseas, adenocarcinoma de cuero cabelludo. Cirugía ortopédica: prótesis total de rodilla, prótesis total de cadera.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	PATOLOGÍA DE BASE		
	Ca. Digestivo	Otros tumores	Cirugía ortopédica
Edad (años)	70 (43-85)	53 (17-73)	69 (46-84)
Hb pre-tratamiento (g/dl)	9.9 (7.45-15.1)	11 (16.3-17.4)	11.3 (8.3-12.9)
Hb post-tratamiento (g/dl)	12.4 (9.-14.7)	12.7 (10-17.4)	13.2 (11-14.4)
Hb 24 horas post-cirugía (g/dl)	11 (9-13.3)	11.4 (8.2-14.8)	11 (9-12.3)
Hb al alta (g/dl)	10.9 (9.1-14.9)	12.5 (8.9-16.1)	11.6 (9.5-12.6)
Estancia hospitalaria (días)	11.6 (1-63)	8.6 (2-21)	4 (3-6)

PO-069

ADECUACIÓN DE LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATIES EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

García Iglesias P¹, Hernández Sánchez L¹, Martínez Bauer E¹, Soria Cadená A¹, Brunet Mas E¹, Vives Moreno J¹, Gallach Montero M¹, Melcarne L¹, Lira Aguilár A¹, Machlab Machlab S¹, Puig Divi V¹, Junquera Flores F¹, Campo Fernández Rafel R¹, Brullet Benedi Enric E¹, Calvet Calvo Xavier X¹

¹tal Universitari Parc Tauli, Sabadell

Introducción: La transfusión de concentrados de hematíes (CH) forma parte del tratamiento de la hemorragia digestiva. Sin embargo, la transfusión innecesaria aumenta el riesgo de efectos secundarios y el coste sin proporcionar beneficios.

Objetivos: Evaluar la adecuación en la transfusión de CH en la hemorragia digestiva baja aguda (HDB).

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico realizado desde enero 2013 hasta junio de 2017 en un hospital universitario. Los pacientes se identificaron a partir de la base de datos hospitalaria utilizando los códigos de ICD-9 (International Classification of Diseases).

Se definieron las siguientes variables para cada episodio transfusional (Tabla 1).

1. ADECUACIÓN de la transfusión: Indicación apropiada con criterios restrictivos y basado en la hemoglobina (Hb) pre-transfusional y en las características clínicas de cada paciente según recomendaciones de AABB (American Association of Blood Banks).
2. ADECUACIÓN del volumen de CH: sobre-transfusión, número de CH sobre-transfundidos y número de episodios transfusionales con uso de 1 unidad de CH ("transfusión de 1 en 1").

Tabla 1. Definiciones.

EPISODIO TRANSFUSIONAL	Intervalo entre la prescripción de CH y su administración.
ADECUACIÓN DE TRANSFUSIÓN	No indicada con Hb ≥ 7 g/dL en pacientes estables. No indicada con Hb ≥ 8 g/dL en pacientes con enfermedad coronaria y cerebrovascular estables, inestabilidad hemodinámica o fallo cardíaco.
SOBRE TRANSFUSIÓN	Hb post-transfusional ≥ 2 g/dL por encima del umbral transfusional relevante del paciente.
NUMERO DE CH SOBRE TRANSFUNDIDOS	Suma de las diferencias entre la Hb post-transfusional real y la Hb objetivo posterior a la transfusión para cada episodio transfusional (suponiendo que 1 CH aumenta el nivel de Hb en 1 g/dL).

Tabla 2. Características de los pacientes.

	N=74 (%)
Sexo masculino	40 (54,1)
Edad (años): Mediana	82,6
> 70 años	59 (79,7)
Estado hemodinámico	
TAS <100 mmHg	8 (10,8)
FC ≥ 100 bpm	9 (12,2)
Shock (TAS <100 mmHg + FC ≥ 100 bpm)	8 (10,8)
Índice Charlson ≥ 4	51(68,9)
Diagnóstico	
Divertículos	22 (29,7)
Angiodisplasia	20 (27,2)
No diagnóstico	10 (13,5)
Colitis isquémica	6 (8,1)
Cáncer colorrectal	5 (6,8)
Post-poliplectomía	3 (4,1)
Medicación	
Sintron®	27 (36,5)
AAS	33 (44,6)
Inhibidor selectivo recaptación serotonina	11(14,9)
AINE	11(14,9)
Clopidogrel	7 (9,5)
Anticoagulante acción directa	5 (6,8)
IBP	54 (73)

Tabla 3. Características de los episodios transfusionales.

Número de episodios transfusionales	115
Número de CH totales transfundidos	206
Mediana	2
1	25 (21,7%)
2	89 (77,4%)
3	1(0,9%)
Adecuación de transfusión	75 (65,2%)
Sobre- transfusión	34 (29,6%)
Numero de CH sobre - transfundidos	69 (33,5%)
Hb (g/dL) pre -transfusional	
<6	17 (14,8%)
6-6,9	23 (20,0%)
7-7,9	42 (36,5%)
8-8,9	32 (27,8%)
≥9	1 (0,9%)

Resultados: Se identificaron 407 pacientes consecutivos con HDB: 106 pacientes (26%) se transfundieron. Se incluyeron 115 episodios transfusionales de 74 pacientes (18,2%) con 206 CH transfundidos. Fueron apropiados 75 episodios transfusionales (65,2%). Ocurrió sobre-transfusión en 34 episodios (29,6%). Se realizó "transfusión de 1 en 1" en 25 (21,7%) episodios transfusionales. El número de unidades de CH sobre-transfundidas fue de 69 (33,5%). La Tablas 2 y 3 resumen las características de los pacientes y de los episodios transfusionales.

Conclusiones: La transfusión de CH en la HDB es inadecuada en 1/3 de los casos debido a sobre-transfusión por una valoración inapropiada de la Hb umbral relevante de cada paciente. Se deben implementar más medidas para aumentar la adecuación en la transfusión de CH.

PO-070

UTILIZACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO Y SU IMPACTO EN LA DISMINUCIÓN DE LA NECESIDAD TRANSFUSIONAL Y ESTANCIA HOSPITALARIA EN PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA

Ruiz de Gracia S¹, Campoy Castaño D¹, Bastidas Mora G¹, Subirà Caselles M¹, Salinas Argente R², Olivera Sumire P²

¹Hospital Universitari Sagrat Cor Unidad Hematología Clínica Banc de Sang i Teixits; ²Hospital Universitari Sagrat Cor Unidad Hematología Clínica Banc de Sang i Teixits, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau

Introducción: La fractura de cadera es una complicación habitual en nuestra población y uno de los procesos que asocia mayor consumo de sangre. Su mortalidad oscila entre un 7%-10% a los 30 días y un 10-20% a los 90 días y la anemia está asociada con un aumento de morbimortalidad por lo que es primordial un adecuado manejo de la anemia perioperatoria y optimización de la política transfusional. El objetivo es determinar el impacto del uso sistematizado de ácido fólico dentro de un protocolo de *Patient Blood Management* aplicado a pacientes con fractura de cadera.

Métodos: De junio del 2018 a marzo del 2019 se incluyeron de manera consecutiva a pacientes con fractura de cadera con criterio de recibir una intervención en menos de 48 horas. A todos ellos se aplicó el siguiente protocolo: administración de 600 mg de hierro sacarosa en la primera semana seguida de 80 mg/d de sulfato ferroso; 5 mg de ácido fólico cada 24 horas y los todos pacientes con hemoglobina (Hb)

Resultados: De manera consecutiva se incluyeron 137 pacientes, el 74,5% (n=102) fueron mujeres y la mediana de edad fue de 87 años (57-103). El 48,9% de los pacientes llevaban tratamiento antitrombótico (Antivitamina K=14; antiagregación=37, Heparina bajo peso molecular (HBPM)= 2 y anticoagulantes orales de acción directa ACODs=14). El 35,7 % presentaba anemia previa a la cirugía y el valor medio de Hb preoperatoria fue de 11.4 gr/dL (7.7-18.2). 72 pacientes (52.5%) presentaban algún grado de ferropenia previa a la cirugía, 36 pacientes con déficit de ácido fólico y 21 pacientes presentaban déficits mixtos. El descenso medio de Hb en postoperatorio (PO)1 fue de 3.4 gr/dl (1.9-7.2 gr/dL) sin encontrar diferencias entre los pacientes que recibían antitrombóticos previos (3.3 gr/dL vs.3.5gr/dL; p:0.37). La tasa de transfusión hematíes fue de 58% en toda la cohorte con una media de 2.6 concentrados (1-7). El grupo de pacientes que recibieron ácido fólico (n=109) presentó una menor tasa de transfusión de hematíes (15% vs

36%) y esta medida se asoció con una menor estancia hospitalaria [5.4 vs. 9.8 días;p: 0.003]. El valor medio de Hb en el PO1 fue de 9.1 g/dL (6.1-11.6) y de 10.3gr/dl al alta. La estancia media de ingreso fue de 6.2 días (4-22). Se observaron tasas bajas de eventos tromboembólicos y de mortalidad (0,7% y y 1.45% respectivamente).

Conclusión: En nuestra cohorte la utilización de ácido fólico de forma sistemática demostró disminuir la necesidad transfusional, así como la estancia hospitalaria en pacientes con fractura de cadera. Ambos factores representan un impacto directo en la disminución de la morbimortalidad postoperatoria de estos pacientes.

PO-071

VARIABLES ASOCIADAS AL RIESGO DE TRANSFUSIÓN EN SUSTITUCIÓN VALVULAR CARDÍACA ELECTIVA: EFECTO DEL TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Fernández García PL¹, Moncho J², Ortiz de Salazar M^{1,3}, Collado M¹, Giménez A¹, Arbona C¹, Tebar Boti E³, Orts-Cortés MI²

¹Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. Alicante; ²Universidad de Alicante; ³Servicio Cirugía Cardíaca Hospital Universitario del Vinalopó

Introducción: La transfusión es frecuente en la cirugía cardíaca y se asocia a mayor morbimortalidad¹. Para prevenirla se aconseja el tratamiento de la deficiencia de hierro acompañada de anemia², pero queda por delimitar el manejo de la deficiencia sin anemia¹. El objetivo del estudio fue analizar en ambas situaciones el efecto del tratamiento de la deficiencia de hierro en la hemoglobina (Hb), el filtrado glomerular y el riesgo de transfusión.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en pacientes intervenidos de sustitución electiva de válvula cardíaca. Se obtuvo la autorización del Comité de Investigación. Criterios de selección: pacientes >18 años, sustitución valvular electiva, deficiencia de hierro (ferritina <100µg/L o [100-299µg/L] con índice de saturación de transferrina <20%). El grupo tratado con hierro carboximaltosa un mes antes de la cirugía incluyó 191 pacientes y el no tratado 147. Para la detección de diferencias significativas en el riesgo basal de transfusión (ACTAPORTscore³) y otras variables resultado entre los dos grupos se utilizó la prueba t para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney. Para el estudio de la posible asociación entre las variables de interés y el riesgo de transfusión, filtrado glomerular y cambio en la hemoglobina preoperatoria se utilizaron modelos regresión logística multivariante y regresión lineal múltiple.

Resultados: No se detectaron diferencias intergrupo en el índice de Charlson, EuroSCORE y EuroSCORE II. Se estimó un riesgo de transfusión basal significativamente mayor en el grupo tratado (ACTAPORTscore; p=0.046). El hierro mejoró la Hb preoperatoria significativamente respecto del grupo no tratado, con un incremento medio de 1,54g/dl en pacientes con anemia y de 0,71g/dl sin anemia (p<0.001). También mejoró el filtrado glomerular en interacción con la creatinina basal, con un incremento medio de 27 ml/min/1.73m² para una creatinina basal de 4 mg/dl y de 10 ml/min/1.73m² para una creatinina basal de 2mg/dl (p<0.038). El sexo femenino (OR 2.448), una menor Hb (OR 0.354) y un menor filtrado glomerular preoperatorios (OR 0.988), resultaron predictores de un significativo mayor riesgo de transfusión. El tratamiento de la deficiencia de hierro (OR 0.334) y el empleo del recuperador (OR 0.367) tuvieron un efecto protector.

Conclusiones: La administración preoperatoria de hierro intravenoso mejoró significativamente la hemoglobina preoperatoria y el filtrado glomerular, reduciendo el riesgo de transfusión incluso en pacientes sin anemia basal, aunque el grupo tratado partió de una estimación basal de riesgo superior.

Referencias

- Lim J, Miles L, Litton E. Intravenous iron therapy in patients undergoing cardiovascular surgery: A narrative review. *J Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*. 2018;32(3):1439-1451.
- Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the perioperative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233-247.
- Klein AA, Collier T, Yeates J, et al. The ACTA PORT-score for predicting perioperative risk of blood transfusion for adult cardiac surgery. *BJA*. 2017;119(3):394-401.

PO-072

LA ESPERANZA DE VIDA DE NUESTRA POBLACIÓN NOS OBLIGA A CAMBIAR PROTOCOLO DE AHORRO DE HEMATIES RH NEGATIVOS

Vidán J¹, Fernández C¹, Padilla I¹, Ballina B¹, Gonzalez P¹, Treceño C¹, De la Puente A¹, Perez E¹, Macho A¹, Suarez E¹, Rodriguez JA¹

¹Complejo Asistencial Universitario Leon

Objetivo: La presencia de aloanticuerpos es una complicación frecuente en la transfusión sanguínea, dificultando notablemente las transfusiones posteriores. Ante un estudio de anticuerpos irregulares positivos debe identificarse el anticuerpo implicado. Hasta 2017 en nuestro servicio de transfusión del Hospital Universitario de León por protocolo de ahorro de hematies Rh negativo, se transfundía Rh positivo a todo paciente mayor de 70 años. Tras objetivar en un estudio previo, la gran cantidad de pacientes que sensibilizábamos y que posteriormente necesitaban transfusión en la década de los 70, se decidió aumentar la edad de nuestro protocolo de ahorro de hematies Rh negativos de los 70 años a los 80 años. Durante los años 2017 y 2018 recogimos los datos de los aloanticuerpos detectados en los pacientes politransfundidos en nuestro hospital para conocer si hemos conseguido disminuir la aloinmunización en esta franja etaria.

Material Y Método: Estudio retrospectivo de Enero de 2017 a Diciembre de 2018 de los pacientes con escrutinio de anticuerpos irregulares positivos, tras haber recibido previamente más de 2 unidades de hematies y que su edad a la hora del estudio estuviera entre 70 y 80 años, y los comparamos con los datos que teníamos de 2016, previos al cambio de protocolo. Se recogen datos demográficos de sexo, edad, causa de transfusión (médica, quirúrgica, hematológica) y aloanticuerpo encontrando fijándonos especialmente en el sistema Rh y Kell.

Resultados: Durante el año 2016, se transfundieron en nuestro hospital un total de 3811 pacientes de los cuales se aloinmunizaron 72, siendo 58 de ellos mayores de 70 años. Los aloanticuerpos encontrados fueron 30 anti-D, 21 anti-E, 15 anti-C, 7 anti-c y 10 anti-K. En 2017 se transfundieron 3882 pacientes y se aloinmunizaron entre los 70 y los 80 años de edad, 19 pacientes; de los cuales 15 son hombres y 4 mujeres. La causa de transfusión fue en 6 pacientes médica, en 11 quirúrgica y en 2 hematológica. Los aloanticuerpos encontrados fueron 10 anti-D, 5 anti-C, 2 anti-E, 1 anti-e y 1 anti-K. En 2018 se transfundieron 3886 pacientes y se aloinmunizaron 9 pacientes entre los 70 y los 80 años, de los cuales 7 son hombres y 2 mujeres. La causa de transfusión fue en 5 casos médica, en 2 quirúrgica y en 2 hematológica. Este año los aloanticuerpos encontrados son 4 anti-D, 3 anti-E y 1 anti-K.

Conclusión: Teniendo como referencia los resultados del 2016, la aloinmunización Rh y Kell en nuestro Servicio de Transfusión ha disminuido cada año progresivamente y de forma notable en la franja etaria analizada tras el cambio de protocolo. Dado que la esperanza de vida media en nuestra Comunidad de Castilla y León es de 84 años, parece razonable que los pacientes de más de 70 años que precisen una transfusión de hematies tengan bastantes probabilidades de recibir una segunda transfusión y por tanto existen elevadas probabilidades de aloinmunizarse. Tras los datos obtenidos, observamos que ha sido útil el cambio de nuestro protocolo de ahorro de hematies Rh Negativo en los pacientes entre los 70 y 80 años de edad, evitando sensibilizaciones en pacientes potenciales candidatos a nuevas transfusiones de hematies.

PO-073

PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC) Y CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CCP). ANÁLISIS DE LA ADMINISTRACIÓN Y SUS INDICACIONES

Ortiz A¹, Fernandez B¹, Gómez M¹, Remigia MJ¹, Martí E¹, Moragón S¹, Mateo M¹, Badenes A¹, Goterris R¹, Solano C¹

¹Hospital Clínico Valencia

Introducción Y Objetivos: Tanto la transfusión de PFC como la administración de CCP tiene unas indicaciones muy concretas. El PFC corrige los resultados de las pruebas de coagulación anormales para prevenir o frenar una hemorragia, mientras que la indicación del CCP es el tratamiento y la profilaxis perioperatoria de la hemorragia en el déficit adquirido o congénito de los factores de coagulación del complejo de protrombina (Factor II,VII,IX,X). Ambos tratamientos se administran cuando no se dispone de un factor de coagulación específico purificado. Nuestro objetivo es analizar y comparar la indicación y la transfusión/administración del PFC y el CCP en nuestro centro.

Material Y Métodos: Durante 2018, 430 pacientes se transfunden con PFC (590 unidades) y/o reciben CCP (736 viales de 500UI), 63% son varones (N=269) y la mediana de edad es 70 años (0-95); se excluyen del análisis los pacientes con PTT/SHU. Las causas de tratamiento son: control de hemorragia intraoperatoria 39%, otras hemorragias activas 29%, previo a intervención (profilaxis) 26% y existencia de coagulopatía basal 5%.

Resultados: Los pacientes se clasifican en dos grupos en función del tratamiento administrado: PFC (n=215) y CCP (n=215). Las características de ambos grupo s se resumen en la Tabla 1. La mayor edad en el grupo que recibe CCP se debe a los 100 pacientes cuya indicación de tratamiento es la reversión de tratamiento anticoagulante, respecto al resto de pacientes (76 vs 67 años, p<0.05). En cuanto a las indicaciones, la transfusión de PFC se realiza por sangrado durante la cirugía en más la mitad de los casos (cardíaca y abdominal en su mayoría) y la administración de CCP se realiza como profilaxis antes de una técnica invasiva o cirugía en casi el 50%; estos resultados pueden ser la causa de las diferencias observadas en el resto de características. Con un 94 y un 96% de datos de coagulación en cada grupo (PFC y CCP, respectivamente), el IQ es menor en el grupo que recibe CCP, en cuanto al valor de TTPA no se observan diferencias. La necesidad de transfusión de hematies y plaquetas es mayor en los pacientes que reciben PFC. Del total de 470 pacientes de la serie, un 26% (N=110) son pacientes con coagulopatía que precisan tratamiento con CCP o PFC como profilaxis de sangrado previo a una intervención quirúrgica (N=82) o a una técnica invasiva (N=28). La mediana de IQ es 40% (2-99). El 91% recibe CCP. La causa de la coagulopatía es: tratamiento anticoagulante (N=70), shock hipovolémico (N=11), CID secundaria a sepsis (N=5) y fallo hepático (N=4). Los tratamientos anticoagulantes recibidos son antagonistas de la vitamina K (AVK) (N=58), anticoagulantes de acción directa (ACOD) (N=7) y HBPM (N=5).

Conclusiones: La transfusión de PFC se indica para el control de la hemorragia en un 89% de los casos, aunque únicamente se documenta coagulopatía en un 27% y 51% de ellos (IQ y TTPA alterados, respectivamente). En cuanto a las indicaciones de CCP, el 46% es la prevención de sangrado (la mitad en pacientes con AVK y un 10% con ACOD), sin embargo un alto porcentaje (47%) se administra para tratar la hemorragia activa como sustituto del PFC. El uso de CCP está aumentando de manera generalizada por su mayor accesibilidad y disponibilidad.

Tabla 1.

	PLASMA (N=215)	CCP (N=215)	p
Sexo (varón/mujer)	137/78	132/83	0,69
Edad*	68 (0-95)	72 (25-94)	0,000
Indicación			0,000
- Intraoperatorio	123 (57%)	45 (21%)	
- Coagulopatía	9 (4%)	13 (6%)	
- Hemorragia activa	70 (32%)	56 (26%)	
- Politraumatismo	2 (1%)	1 (0,5%)	
- Profilaxis preintervención	10 (5%)	100 (46%)	
Hepatopatía	4	7	0,54
Tratamiento anticoagulante	7	123	0,000
IQ*	60% (6-99)	52% (2-99)	0,000
- Pacientes con IQ < 50%	59 (27%)	95 (44%)	0,001
TTPA*	35,6s (24-124)	36s (21-154)	0,094
- Pacientes con TTPA >33s	111 (51%)	94 (43%)	0,612
Unidades/Viales administrados*	1 (1-22)	2 (1-8)	
Necesidad adicional de	CCP	PFC	
- Pacientes	40	38	
- Unidades/Viales*	1 (1-3)	2 (1-17)	
Transfusión de hematies	187	90	0,000
- Mediana*	5 (1-56)	3 (1-15)	
Transfusión de plaquetas	111	40	
- Mediana*	1 (1-9)	1 (1-2)	
Servicio solicitante			
- Cirugía cardíaca	78	48	
- REA	61	35	
- Cirugía general	30	44	
- Digestivo	13	18	
- Pediatría	10	0	
- UCI	12	21	
- Otros servicios médicos	8	31	
- Urgencias	2	15	

*mediana (extremos)

PO-074

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA. NUESTRA EXPERIENCIA EN 12 CASOS

Padilla Conejo I¹, Vidán Estévez J¹, Ballina Martín B¹, Ahmadi Sabbagh A¹, Fernández C¹, Díaz Domínguez J¹, Cordero R¹, González Carmona P¹, Rodríguez García JA¹

¹Servicio de Hematología Complejo Asistencial Universitario de León

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) constituye la forma más característica de microangiopatía trombótica. Es una enfermedad infrecuente (10/1000000hab/año) pero potencialmente fatal. El diagnóstico de PTT se basa en la sospecha clínica: anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, fiebre, alteraciones neurológicas e insuficiencia renal. La PTT se debe al déficit de la enzima ADAMTS13, encargada de liberar multímeros de alto peso molecular de Factor de von Willebrand al plasma. Al no producirse escisión de los multímeros, se forman estructuras en cadena que favorecen la adhesión y agregación plaquetaria, con trombosis de la microcirculación. El déficit de esta enzima puede ser congénito o debido a la presencia de autoanticuerpos de tipo IgG.

Objetivos: Revisar retrospectivamente nuestra experiencia en los casos diagnosticados de PTT en los últimos 20 años.

Material Y Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo de los casos diagnosticados de PTT en nuestro centro en desde 1999 hasta 2019. Se recogen datos demográficos, comorbilidad, síntomas neurológicos y generales, fármacos asociados, características clínicas y analíticas al diagnóstico y el manejo terapéutico.

Tabla 1.

	PATOLOGÍA ASOCIADA	DÍAS HASTA DIAGNÓSTICO	DÍAS HASTA INICIO DE RP
Paciente 1	Alzheimer	0	3
Paciente 2	No	0	2
Paciente 3	HTA	0	0
Paciente 4	Derrame pleuropericárdico Epilepsia. ACXFA	0	3
Paciente 5	HTA	0	1
Paciente 6	HTA	1	0
Paciente 7	Vértigo	0	0
Paciente 8	Condritis	1	0
Paciente 9	HTA	33	7
Paciente 10	No	0	1
Paciente 11	No	0	2
Paciente 12	HTA, LES	0	1

Tabla 2.

	CLÍNICA				
	ANEMICA	NEUROLÓGICA	HEMORRÁGICA	RENAL	CARDIACA
Paciente 1	SI	SI (Focalidad)	NO	SI	NO
Paciente 2	SI	SI (Focalidad)	NO	NO	NO
Paciente 3	SI	SI (Focalidad)	SI (Cutáneo-mucosa)	NO	NO
Paciente 4	SI	NO	NO	NO	NO
Paciente 5	SI	SI (Estupor)	NO	SI	NO
Paciente 6	SI	SI (Focalidad)	NO	NO	NO
Paciente 7	NO	NO	SI (Cutáneo-mucosa)	NO	NO
Paciente 8	SI	NO	NO	NO	NO
Paciente 9	SI	SI (Estupor)	NO	SI	NO
Paciente 10	SI	SI (Cefalea)	NO	NO	NO
Paciente 11	SI	SI (Focalidad)	SI **	NO	NO
Paciente 12	SI	NO	NO	SI	NO

Resultados: En el periodo analizado se diagnosticaron 12 casos de PTT: 6 mujeres y 6 hombres con un rango de edad entre los 18-79 años (media de 42.5). La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de PTT idiopática; 2 se consideraron formas secundarias (fármacos, tumor páncreas). Uno de los pacientes fue diagnosticado de PTT congénita. Solo disponemos de niveles de ADAMTS 13 en 4 pacientes, ya que no es hasta 2013 cuando se empiezan a solicitar en nuestro centro. La mitad de los pacientes estaba tomando algún fármaco de forma habitual al diagnóstico, y 9 de los 12 (75%) tenía alguna enfermedad previa: HTA (5 casos) y enfermedades autoinmunes (2 casos). El tiempo medio desde el ingreso hasta el diagnóstico fue de 0.18días. Desde el diagnóstico al comienzo de los recambios plasmáticos (RP)es de 1.18 días. Al diagnóstico destacó la clínica anémica, presente en casi la totalidad de los pacientes (11de 12). En Tabla 2 se recoge sintomatología asociada. En la analítica de media: la cifra de plaquetas fue16x10⁹/L (rango 4-50 x10⁹/L), la de hemoglobina 8.94g/dL, la LDH de 1720 UI/L y la bilirrubina total

3.06mg/dL. En cuanto al tratamiento, en 8 pacientes se comenzó con plasma fresco cuarentenado (PFC) de forma previa al inicio de los RP. El plasma más usado fue el cuarentenado (50% de los pacientes). La media de RP por paciente fue de 9.33. Todos los pacientes recibieron corticoides durante el tratamiento. Como tratamiento alternativo, 3 de los 12 pacientes (25%) recibieron Rituximab, mientras que otro 25% recibió Vincristina. Por otra parte, en 5 pacientes (41.66 %) se realizó esplenectomía. Finalmente 4 de los pacientes fallecieron durante el tratamiento (33%).

Conclusiones: La PTT es una patología muy infrecuente, con sólo 12 casos diagnosticados en nuestro centro en los últimos 20 años. A pesar de esto, y dado que su forma de presentación pleomórfica, hay que tener un alto grado de sospecha en pacientes con anemia, trombocitopenia, hemolisis y síntomas neurológicos. A pesar de que la plasmaféresis de instauración precoz ha demostrado disminuir la mortalidad del cuadro, ésta sigue siendo alta y en nuestra serie se observó 4 fallecimientos durante el procedimiento. El empleo de PFC en los recambios plasmáticos junto con Prednisona desde el inicio del cuadro resultó una buena opción terapéutica inicial en estos 20 años.

PO-075

N-ACETILCISTEÍNA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE DE PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA: EXPERIENCIA CON TRES CASOS

Leal Rubio J¹, Español Morales I¹, Gómez Espuch J¹, Monserrat Coll J¹, Navarro Almenzar B¹, Fernández Poveda E¹, Sánchez Villalobos M¹, Pérez López R¹, García Candel F¹, Moraleda Jimenez J¹, Cabañas Perianes V¹, Blanquer Blanquer M¹, Moreno Belmonte M¹, Salido Fierrez E¹, Funes Vera F¹, Moya Arnau M¹, Martínez Marín A¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) adquirida es una microangiopatía trombótica grave debida a la ausencia inmunológica de ADAMTS 13, enzima que escinde los multímeros del Factor von Willebrand (FvW). El tratamiento estándar son recambios plasmáticos y esteroides, pero existen casos refractarios cuyo manejo no está estandarizado. Las recidivas se estiman en un 40%. La N-acetilcisteína (NAC) es un potente fármaco antioxidante que degrada los multímeros de FvW por rotura de puentes disulfuro de forma similar a como degrada la mucina, cuya estructura multimérica es similar a la del FvW. **Métodos:** Reportamos tres casos de PTT adquirida (una PTT refractaria) tratados con NAC, junto con recambios plasmáticos y esteroides, entre septiembre de 2018 y enero de 2019. La dosis inicial de NAC fue de 150 mg/kg/día en infusión i.v. de 17 horas (75 mg/Kg/12h en la PTT refractaria) en la fase aguda. La dosis de mantenimiento fue de 600 mg/d v.o., al alta, para prevenir recidivas.

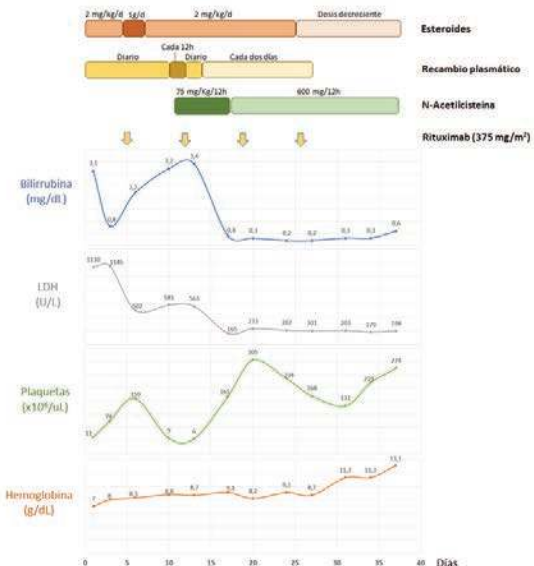


Figura 1.

Resultados:

CASO 1: Varón de 55 años con clínica de disminución del nivel de conciencia que precisó ingreso en UCI. Analíticamente presentó hemoglobina 7.0 g/dL, plaquetas 11x10⁹/L, LDH 1130 U/L, haptoglobina Figura 1.

CASO 2: Varón de 45 años con clínica de bradipsiquia, disartria y coluria. Analíticamente presentó hemoglobina 8,8 g/dl, plaquetas 17x10⁹/L, LDH 1.333 U/L, haptoglobina.

CASO 3: Mujer de 36 años con clínica de inestabilidad de la marcha, pérdida de conciencia autolimitada y hematomas en miembros. Analíticamente presentó hemoglobina 8.9 g/dl, plaquetas 27x10⁹/L, LDH 589 U/L, haptoglobina

Conclusiones:

1. NAC combinada con recambios plasmáticos y esteroides es eficaz en la PTT adquirida, permitiendo resolución del cuadro analítico-clínico.
2. En la PTT refractaria con recambios plasmáticos cada 12 horas, la NAC se puede fraccionar en dos dosis de 75 mg/kg a infundir en 8 horas, con buena respuesta.
3. NAC es un tratamiento barato, accesible y con una tolerancia excelente.
4. La dosis de NAC de mantenimiento, no descrita como prevención de recidivas, es cómoda y puede ser efectiva al no haberse objetivado, por el momento, recidivas en nuestra serie.

PO-076

REVISIÓN SOBRE LAS INDICACIONES Y PREVALENCIA DE LA PLASMAFÉRESIS ENTRE 1993 Y 2019 EN UN HOSPITAL DE III NIVEL

Gomez Cornejo Diaz F¹, Andrés Hernandez N¹, Campano Garcia A¹, Carpizo Jimenez N¹, Reyes Rodriguez V¹, Fernandez Fernandez E¹, Cantalapedra Diez A¹, Bonis Izquierdo E¹, Cidoncha Morcillo B¹, Angomas Jimenez EB¹, Gutierrez Perez ON¹, Fernandez Fontecha E¹, Pozas Mañas MA¹, Arefi M¹, Garcia Frade Uria LJ¹

¹Hospital Rio Hortega

Introducción: El recambio plasmático terapéutico (RPT) se trata de un procedimiento en el cual el plasma es separado de los demás componentes sanguíneos, sin el uso de una solución de reposición. Se han producido las mayores variaciones acerca de indicaciones clínicas subsidiarias de RPT en 2013, coincidente con la publicación de nuevas guías ASFA.

Material Y Métodos: Se revisaron los procedimientos de RPT realizados en un hospital de nivel III entre 1998 hasta 2019 (mes de abril), recogiendo un total de 634 procedimientos en 86 pacientes. Se revisan las indicaciones terapéuticas. Estos procedimientos se dividieron en dos grupos temporales estableciendo el 2013 como año límite, coincidiendo con la publicación de las guías ASFA, tras lo cual se analizaron las indicaciones.

Resultados: Se observan un 51,7% de hombres y un 48,3% de mujeres con una media de edad de 56,34 años (18-93). Observamos un total 270 RPT desde 1993 hasta 2012, suponiendo un 8,4% del total de aféresis. En cambio, del 2013 hasta Abril de 2019, se realiza un total de 364 RPT, un 39.1% del total de aféresis realizadas. Hay un claro aumento del número de RPT en los últimos años a pesar de analizar un periodo de tiempo menor.

Conclusión: En los últimos años y tras la publicación de las nuevas guías, observamos un aumento en número e indicaciones de RPT, a expensas de patologías no hematológicas de carácter autoinmune con afectación nerviosa central, manteniéndose las indicaciones clásicas hematológicas (PTT y crioglobulinemia) y otras entidades autoinmunes. Otras situaciones, tradicionalmente tratadas con RPT como la hipercolesterolemia o trastornos psiquiátricos, ante la optimización del tratamiento y/o mejor control de las enfermedades, han relegado el papel de la RPT a testimonial.

Referencias

1. Schwartz J, Winters J, Padmanabhan A, Balogun R, Delaney M, Linenberger M et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence. ASFA. 2013;(6):149-152.
2. Szczepiorkowski, Z, Winters, JL., Bandarenko J., Linenberger M., Sarode, R. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis; JCA 25: 90-92 (2010).

Tabla 1.

1993-2012	2013-2019
-Hipercolesterolemia (9)	-Gammapatía monoclonal con hiperviscosidad+crioglobulinemia (22)
-Gammapatía monoclonal con hiperviscosidad (43)	-Púrpura trombocitopénica trombótica (89)
-Mieloma múltiple (24)	-Guillain- Barré (6)
-Púrpura trombocitopénica trombótica (67)	-Miastenia Gravis (10)
-Guillain- Barré (6)	-Microangiopatía trombótica mediada por toxina Shiga (23)
-Miastenia Gravis (13)	-Anemia hemolítica inmune (1)
-Esclerosis múltiple (9)	-Glomerulonefritis rápidamente progresiva (42)
-Granulomatosis de Wegener (28)	-Microangiopatía trombótica mediada por toxina Shiga (12)
-Microangiopatía trombótica mediada por toxina Shiga (12)	-Anemia hemolítica inmune (2)
-Anemia hemolítica inmune (2)	-Glomerulonefritis rápidamente progresiva (8)
-Glomerulonefritis rápidamente progresiva (8)	-Crioglobulinemia (10)
-Crioglobulinemia (10)	
TOTAL PLASMAFÉRESIS: 270	TOTAL PLASMAFÉRESIS: 364
TOTAL AFÉRESIS: 3204	TOTAL AFÉRESIS: 931 (hasta Dic. 2018)

PO-077

EL RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO Y LA EVOLUCIÓN DE SUS INDICACIONES EN LA ÚLTIMA DÉCADA. CASUÍSTICA DE UN ÚNICO CENTRO.

Domínguez Acosta L¹, Correa Alonso M^a A¹

¹Hospital de Jerez

Introducción: El Recambio Plasmático Terapéutico (RPT) es una modalidad de aféresis en la que se retira el plasma del paciente para eliminar anticuerpos o sustancias nocivas, y se reemplaza por plasma o albúmina. El RPT, entre todas las modalidades de aféresis, es el procedimiento que se realiza más comúnmente en la práctica clínica. La guía de la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA), en sus sucesivas ediciones, recoge un número creciente de patologías subsidiarias de RPT con diferentes grados de recomendación y niveles de evidencia.

Material Y Métodos: El presente estudio es de carácter observacional retrospectivo y se han analizado los RPT realizados entre Enero de 2009 y Diciembre de 2018. Se realizaron 603 RPT a 74 pacientes. Los datos demográficos se recogen en la Tabla 1. El RPT se ha realizado mediante separadores celulares de flujo continuo (Cobe Spectra 6.0® y Spectra Optia 11.3®, TerumoBCT). Hasta Febrero de 2015 trabajamos solo con Cobe Spectra® y, desde Julio de 2017, exclusivamente con Spectra Optia®; entre ambas fechas se usó una u otra indistintamente. La solución de reposición estándar es plasma fresco congelado (PFC) en la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), y albúmina al 5% en el resto de patologías. El número de sesiones se establece siguiendo las recomendaciones de las guías ASFA y de la evolución del paciente.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años (15 – 81). De los 74 pacientes, 31 (41,9%) presentaban patología neurológica, 28 (37,2%) patología hematológica, 9 (12,2%) patología autoinmune, 5 (6,8%) nefrológica, y 1 (1,4%) una microangiopatía trombótica secundaria a neoplasia. La mediana de nº de sesiones requeridas fue de 5,5 (1 – 44), siendo la solución de reposición predominante la albúmina (48, 64,9%) seguida del PFC (25, 33.8%), o de ambos (1, 1,4%). Veintiseis pacientes (35,1%) presentaron complicaciones, siendo la más frecuente la hipotensión en 10 pacientes (38,5%), las parestesias en 6 pacientes (23%), y relacionadas con el catéter venoso central en 4 pacientes (15,4%). Otras complicaciones fueron: 2 reacciones alérgicas (7,7%), 2 casos de hipertensión arterial (7,7%), 1 cefalea (3,8%), y 1 muerte durante el procedimiento (3,8%). En el año 2009, el número de RPT realizados a patologías no hematológicas fue solo de 11 (13,3%), en el año 2016 fue de 56 (62,2%), y en el 2018 de 38 (48,1%).

Conclusiones:

- Se observa un incremento, a lo largo de los años, en el número de patologías no hematológicas que son subsidiarias de RPT como parte del tratamiento.

- La patología más frecuente que requiere RPT continúa siendo la PTT, siendo también la más frecuente dentro de las patologías hematológicas.

Tabla 1.

Características de los pacientes y procedimientos de RPT			Valores (n=74)	
Género	Hombre		35 (47,3%)	
	Mujer		39 (52,7%)	
Edad al procedimiento	Mediana (Rango)		50 (15 – 81)	
Peso	Mediana (Rango)		70 (44 – 118)	
Talla	Mediana (Rango)		167 (150 – 186)	
Tipo patología		PTT	13 (54,2%)	
		SHUa	5 (20,8%)	
	MAT 24 (32,4%)	MAT POR ALOTPH	4 (16,6%)	
		MAT POR LMA	1 (4,2%)	
		MAT POR NEOPLASIA	1 (4,2%)	
		MIASTENIA GRAVIS	11 (26,8%)	
		NMO	10 (24,4%)	
		Sd. Guillain Barré	9 (21,9%)	
		EM-RR	1 (2%)	
		VASCULITIS WEGENER	5 (12,2%)	
	PROCESOS AUTOINMUNES 41 (55,4%)		VASCULITIS ANCA + P. MICROSCÓPICA	2 (5%)
			SD. GOODPASTURE	1 (2%)
			SAF/LES	1 (2%)
			MW	5 (55,5%)
			LLA-B HIPERTRIGLICERIDEMIA	1 (11,1%)
	RETIRADA DE ANTICUERPOS O SUSTANCIAS 9 (12,2%)		MIELOMA	1 (11,1%)
			DESENSIBILIZACION ACS ANTI-HLA DONANTE	1 (11,1%)
			RETIRAR AC. ANTI-D DE RECEPTOR DE ALOTPH	1 (11,1%)
	TIPO SEPARADOR	COBE SPECTRA (CO)		59 (79,7%)
		SPECTRA OPTIA (SO) CE/SO		14 (18,9%)
Nº SESIONES	MEDIANA (Rango)		5,5 (1 – 44)	
Líquido reposición	ALBÚMINA		1 (1,4%)	
	PLASMA		25 (33,8%)	
	ALB / PLASMA		48 (64,9%)	
COMPLICACIONES	NO		26 (35,1%)	
	SI		26 (35,1%)	
		HIPOTENSIÓN	10 (38,5%)	
		PARESTESIAS	6 (23%)	
		FALLO CATÉTER	4 (15,4%)	
		REACCIÓN ALÉRGICA	2 (7,7%)	
		HIPERTENSIÓN	2 (7,7%)	
		CEFALEA	1 (3,8%)	
		PARADA CARDIACA	1 (3,8%)	

NMO: Neuromielitis óptica; EM-RR: Esclerosis Múltiple Recaída-Refractaria; PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica; MAT: Microangiopatía trombótica; MW: Macroglobulinemia de Waldenström; SAF/LES: Sd. Antifosfolípido/Lupus Eritematoso Sistémico; SHUa: Síndrome hemolítico urémico atípico;

PO-078

COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y ANALÍTICO DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES DIAGNOSTICADAS EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS SIETE AÑOS.

Pérez Ortega A¹, Morales Sanz MD¹, Guillén García H¹, Nuevo López MI¹, Gil Pérez A¹, Merchán Muñoz B¹, Golbano López N¹, Arbeteta Juanís J¹, Vázquez Ramo A¹, García Ramírez P¹, Santos Montero AB¹, Herrero Martín S¹, De Miguel Lorente D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: El objetivo de este trabajo es recoger las anemias hemolíticas autoinmunes diagnosticadas en nuestro centro entre los años 2012 y 2019.

Métodos: En total se han documentado 25 pacientes diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune.

Resultados:

- La mediana de edad es de 74 años . De los 25 pacientes el 25 % eran menores de 40 años. El 20% tenían entre 40-70 años.El 64% eran mayores de 70 años.
- 12 eran mujeres y 13 varones.
- Todas las anemias hemolíticas autoinmunes menos una fueron causadas por anticuerpos calientes (Test de Coombs monoespecífico para IgG). En 22 de estos 24 pacientes se objetivó una panaglutinina mientras que en dos de ellos se identificó un autoanticuerpo con especificidad anti-e y un autoanticuerpo con especificidad anti-D. La anemia hemolítica autoinmune restante fue causada por anticuerpos

fríos y en el estudio de crioaglutininas se objetivó una crioaglutinina con especificidad anti-I.

- Un único paciente presentaba aloanticuerpos subyacentes (anti-C).
- En 18 pacientes la hemoglobina al diagnóstico fue menor de 8 g/dl. La media fue de 6.2 g/dl . Los otros 7 pacientes presentaba una hemoglobina al diagnóstico mayor o igual de 8 g/dl con una media de 9.9 g/dl
- Seis pacientes tenían una LLC, uno de esos seis pacientes presentó a la vez una PTI y la AHAI (Síndrome de Evans). Dos de los pacientes estaban diagnosticados de un Síndrome Mielodisplásico, uno de una Leucemia Mielomonocítica Crónica, uno de una PTI , otro de un Linfoma Intramedular Primario y el último estaba diagnosticado de un Linfoma T Angioinmunoblástico. Un paciente estaba diagnosticado de un cáncer de próstata, otro de VIH y el último presentaba una infección por VHC. El paciente con la anemia hemolítica por anticuerpos fríos presentaba una neumonía sin documentación microbiológica.
- Todos los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día.
- El 8 pacientes tuvieron que recibir tratamiento de segunda línea :
 - 1) Tres recibieron Rituximab 375 mg/m²/semana por cuatro semanas.
 - 2) Otros tres recibieron Bendamustina-Rituximab por cumplir criterios de tratamiento de sus enfermedades de base (2 pacientes con LLC y uno padecía un LNH-T angioinmunoblástico)
 - 3) Un paciente fue tratado con R-COMP debido al diagnóstico de un linfoma intramedular primario.
 - 4) El paciente que presentaba además PTI en el momento de la AHAI (síndrome de Evans) fue tratado con Inmunoglobulinas.
- De los 18 pacientes que se diagnosticaron con una cifra de hemoglobina <8 gr/dl uno de ellos nunca llegó a alcanzar una cifra de hemoglobina mayor o igual a 8 gr/dl ya que falleció. La mediana de días hasta conseguir una hemoglobina mayor o igual a 8 g/dl en los 17 pacientes restantes fue de once días.
- 10 pacientes requirieron transfusiones de concentrados de hematíes . La mediana de concentrados transfundidos fue de 3. Todos los pacientes menos dos presentaban una enfermedad hematológica de base.
- Durante el episodio agudo tres pacientes fallecieron de un shock séptico y uno de ellos de una candidiasis sistémica. Otro paciente sufrió una isquemia intestinal severa.

Conclusiones: Es importante descartar una enfermedad hematológica subyacente en los pacientes con una anemia hemolítica autoinmune ya que como vemos en nuestra muestra es muy frecuente, especialmente la asociación de AHAI y LLC. Por último, el tratamiento con Rituximab si el paciente no responde a corticoides es una buena alternativa en estos pacientes.

BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA: CULTIVOS, CITOMETRÍA, CITOGENÉTICA, BIOLOGÍA MOLECULAR

PO-079

VALIDACIÓN DE HERRAMIENTAS CRISPR EN LÍNEAS CELULARES HUMANAS PARA GENERAR MUTACIONES CONOCIDAS EN LOS EXONES 7 Y 9 DEL GEN WT1 RELACIONADAS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Corrochano Fatule M¹, Fernández A², Nomdedéu J¹, Montoliu L²

¹Servicio Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ²Centro Nacional de Biotecnología CNB-CSIC. CIBERER, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Introducción: Mutaciones de WT1 se han identificado de forma recurrente en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y un aumento de sus niveles se asocia con resistencia al tratamiento, mayor incidencia de recaídas y menor supervivencia (1). Se han logrado avances significativos en la comprensión del papel de WT1 en la LMA mediante estudios en líneas celulares y modelos murinos (2). El objetivo de este estudio es generar y validar reactivos CRISPR para el desarrollo de mutaciones en el gen WT1 en la línea establecida de células humanas embrionarias de riñón HEK293.

Métodos: Las mutaciones más frecuentes del gen WT1 descritas en relación con LMA se ubican en los exones 7 y 9 del mismo. (1). Las mutaciones generadas en éste estudio fueron:

- En el exón 7, en la posición c.1331 de la secuencia de nucleótidos donde se insertan 8 pares de bases.
- En el exón 9, en la posición p.393 dónde se cambia una serina por una prolina.

Para editar la secuencia genómica se diseñaron, mediante la herramienta informática Breaking Cas (3), una guía de RNA (sgRNA) por cada exón diana (Tabla 1). En el extremo 5' del oligonucleótido directo está presente la secuencia ACACC-N20-G y en el extremo 5' del oligonucleótido reverso, la secuencia: AAAAC-(Reversa Complementaria) N20-G; estos extremos son complementarios a los extremos cohesivos que deja la enzima de restricción (Esp3I) al linealizar el vector.

Tabla 1.

Nombre	Secuencia
sgRNA exón 7 Fw	ACACC- ACCGTACAAGAGTCGGGGCT- G
sgRNA exón 7 RV	AAAAC-AGCCCGACTCTTGTACGGT- G
sgRNA exón 9 Fw	ACACC- CTTGTCAGCGAAAGTTTCC- G
sgRNA exón 9 RV	AAAAC- GGAGAACTTTCGCTGACAAG- G

Los sgRNAs se clonaron en el vector pMLM3636 mediante el método de Golden Gate. El producto final se transformó en las células TOP 10 electro competentes mediante electroporación y siembra en placas de medio LB+ Ampicilina. Se realiza PCR de las colonias crecidas durante la noche a 37°C para comprobar que hayan transformado el vector. Se extrae DNA plasmídico de las colonias positivas y se secuencia mediante método de Sanger para comprobar que las guías se hayan insertado de forma correcta en el vector.

Resultados: Mediante Lipofectamina 2000® se transfectaron los plásmidos con las guías en células HEK293 (ATCC: CRL-3216™), junto con pHCas9 (nucleasa) y pEGFP-N1 (control de transfección). 72 horas post-transfección, se obtuvo DNA genómico y se utilizó directamente para PCR. La evaluación de la actividad de los reactivos CRISPR se realizó mediante el análisis de corte con la enzima T7EI. Para el exón 7 obtuvimos bandas en todos los pocillos (con los reactivos CRISPR y sin ellos) (Figura 1). Dado que el hallazgo de la banda no es concluyente, se clonarán y secuenciarán los clones obtenidos buscando *indels*. Para el exón 9, se obtuvieron las bandas esperadas, por lo que podemos concluir que los reactivos y diseño son correctos (Figura 2).

Conclusiones: La validación en ésta línea celular permitirá extrapolar los reactivos a las células precursoras en médula ósea y posteriormente en modelos murinos para el estudio de la patogénesis del WT1 en mo-

delos *in vivo*.

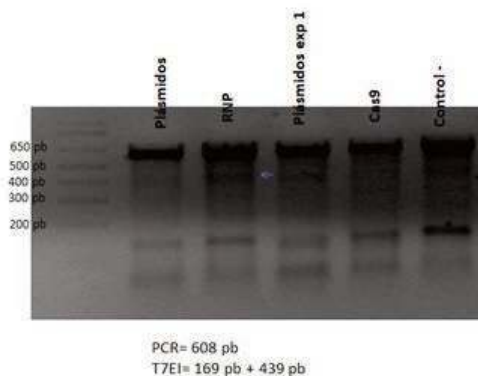


Figura 1. Exón 7: con la flecha se indica una banda nueva que encaja con el tamaño esperado de 439 pb.

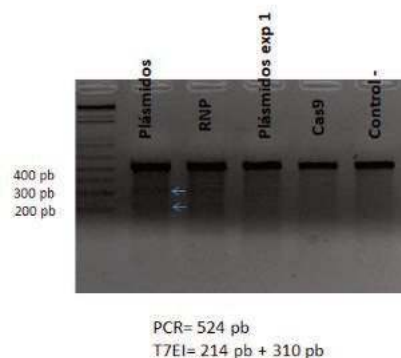


Figura 2. Exón 9: en los 3 primeros pocillos vemos bandas de 214 y 310 pb (flechas).

PO-080

OPTIMIZACIÓN DE LA EFICIENCIA DE EDICIÓN GÉNICA DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMAPOYÉTICAS USANDO RIBONUCLEOPROTEÍNAS CRISPR/CAS9

Martínez-Valiente C¹, Sargas C¹, Gutiérrez-Adán A², González-Romero E¹, Rosón-Burgo B¹, García-Ruiz C¹, Cordon L³, Liquori A¹, Boluda-Navarro M¹, Morote-Faubel M¹, Ibañez M⁴, Such E⁴, Llop M⁵, Barragán E⁶, Sanz Miguel Á⁴, Sanz G⁴, Cervera J⁷, Sanjuan-Pla A¹

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe.; ²Dpto. Reproducción Animal, Instituto Nacional de Investigaciones agrarias.; ³Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe. Unidad de Citómica, IIS La Fe.; ⁴Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.; ⁵Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe. Laboratorio de Biología Molecular. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.; ⁶Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Laboratorio de Biología Molecular. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.; ⁷Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Unidad de Genética. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Introducción: La edición génica mediante el sistema CRISPR/Cas9 constituye una herramienta fundamental para el estudio de enfermedades hematológicas. La célula repara el corte de doble cadena de ADN producido por el enzima Cas9 mediante recombinación no homóloga, mecanismo susceptible de cometer errores e introducir inserciones o deleciones (*indels*), que conllevan la inactivación del gen. Actualmente, la edición de células madre y progenitoras hematopoyéticas (CMPH) con sistemas virales es muy laboriosa. Sin embargo, recientemente se ha visto que introducir mediante electroporación el ARN guía y la proteína Cas9 en forma de ribonucleoproteínas (RNP) resulta más sencillo y además, dada su corta ventana de acción, disminuye la cantidad de cortes inespecíficos. Como prueba de concepto, nuestro objetivo fue

optimizar la electroporación de RNP CRISPR/Cas9 en CMPH de ratón.

Métodos: A partir de ratones transgénicos que expresan proteína fluorescente verde (EGFP), se aislaron CMPH de médula ósea EGFP+. Posteriormente, se cultivaron en presencia de citocinas y a continuación se electroporaron para permitir la entrada de la RNP CRISPR/Cas9. Estas células se mantuvieron en cultivo durante 3 días cuando se recogieron para evaluar la eficiencia de disrupción del gen EGFP mediante diferentes técnicas: a) citometría de flujo, b) ensayo de endonucleasa T7, c) ensamblaje y mapeo de secuencias Sanger con el software TIDE y d) secuenciación masiva.

Resultados: La edición fue detectada por las 4 metodologías estudiadas. Mediante citometría de flujo, se observó, de forma más rápida y simple, una disminución notable de células GFP+. Sin embargo, esta técnica no evalúa directamente la inactivación del gen, sino que mide la disminución en la expresión de la proteína GFP, la cual puede verse afectada por diversas variables, complicando así la interpretación de los resultados. El porcentaje de células editadas fue menor al analizarse empleando el ensayo de endonucleasa T7, ya que se trata de una técnica menos sensible. Por último, empleando la secuenciación masiva fuimos capaces de detectar clones editados que, por su baja frecuencia, se perdían con la secuenciación Sanger.

Conclusiones: Históricamente, la edición de las CMPH ha sido llevada a cabo con métodos costosos y poco eficientes. Sin embargo, la liberación directa de RNP CRISPR/Cas9 en estas células se ha consolidado como una buena alternativa para lograr la edición con alta eficiencia. Así pues, se abre la puerta a la modificación de CMPH *ex vivo* pudiendo con ello corregir las alteraciones genéticas que causan enfermedades hematológicas u originar modelos que nos ayuden a comprenderlas.

Agradecimientos: Estudio financiado por las ayudas FEDER CB16/12/00284, PI16/00665, PI16/01113, PT17/0015/0043; PROMETEOII/2015/008, ACIF/2018/256; GVA/2018/004; Becas Predoctorales JAP de Valencia de la AECC; FEHH: 2017-2018; 2018-2019, ACIF/2018/255; RYC-2015-17534; SAF2017-82171-R; Convocatoria 2018 de Becas Leonardo a investigadores y creadores culturales Fundación BBVA.

PO-081

ANÁLISIS DEL PATRÓN DE HIBRIDACIÓN DE IGH, EN CÉLULAS PLASMÁTICAS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE, CON LAS SONDAS IGH-FGFR3 DUAL-COLOR, DUAL-FUSION E IGH DUAL-COLOR BREAK-APART

Grau J¹, Casanova M¹, Ruíz-Xivillé N¹, Cisneros A¹, Xandri MS¹, Santafé E¹, Villena MC¹, Orna E¹, Sorigué M¹, Hernández-Rodríguez I¹, Sarrate E¹, Santos M¹, Franch M¹, Gener G¹, Espasa A¹, Cañamero E¹, Comes M¹, Ibarra G¹, Abril L¹, Oriol A¹, Granada I¹, Navarro JT¹

¹Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Hospital Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona

Introducción: Aproximadamente el 40% de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) presentan translocaciones de IGH (14q32). Su correcta caracterización es importante por sus implicaciones pronósticas, principalmente la detección de los reordenamientos de IGH-FGFR3 e IGH-MAF. La hibridación *in situ* fluorescente (FISH) es la técnica de elección debido al bajo índice mitótico de la célula plasmática. El objetivo del estudio es comparar el patrón de hibridación de IGH con las sondas IGH-FGFR3 *dual-color*, *dual-fusion* e IGH *dual-color break-apart*.

Material Y Métodos: Entre los años 2018-2019 se estudiaron, por FISH, previa selección mediante microbolas magnéticas CD138, 411 muestras de pacientes diagnosticados de MM. El panel de sondas utilizado incluyó IGH-FGFR3 *dual-color*, *dual-fusion* y TP53/CEP 17. Los casos que presentaron un patrón anómalo de IGH, se hibridaron posteriormente con las sondas IGH-CCND1 *dual-color*, *dual-fusion*, IGH-MAF *dual-color*, *dual-fusion* e IGH *dual-color break-apart*.

Resultados: La incidencia de reordenamiento CCND1, FGFR3 y MAF fue de 27%, 9% y 5%, respectivamente. En la tabla 1 se recogen los patrones observados en las 411 muestras hibridadas con la sonda IGH-FGFR3 *dual-color*, *dual-fusion*. De las 109 muestras que presentaron un patrón anómalo de IGH, 65 se hibridaron con la sonda IGH *dual-color break-apart* (Tabla 2). En 19 casos (29%) se detectó un reordenamiento de IGH: en 9 se confirmó un reordenamiento de IGH-CCND1, en 2 de IGH-MAF y en 8 no se observó ninguno de los dos reordenamientos.

Ante un patrón de pérdida total o parcial de IGH, el 70% de los casos presentaron una pérdida o delección de 5' IGH y el 18% un patrón de reordenamiento de IGH. En caso de ganancia de IGH, el 42% de los casos presentaron reordenamiento de IGH, el 32% pérdida o delección de 5' IGH y el 10% una trisomía del cromosoma 14. De los casos que presentaron reordenamiento CCND1, FGFR3 o MAF, 22 se hibridaron con la sonda IGH *dual-color break-apart*: 12 presentaron un reordenamiento IGH y 10 otros patrones [1F1R (3), 1F2R (2), 2F2R (2), 2R1G (1), 1F1g (1) y 1F1f (1)].

Conclusiones: En esta serie la incidencia de reordenamiento CCND1, FGFR3 y MAF ha sido similar a la descrita en la literatura. Para la correcta interpretación de los patrones de IGH atípicos observados con la sonda IGH-FGFR3 *dual-color*, *dual-fusion*, deben descartarse otros reordenamientos o delecciones de IGH con las sondas IGH-CCND1 *dual-color* *dual-fusion*, IGH-MAF *dual-color*, *dual-fusion* y/o IGH *dual-color break-apart*.

Subvencionado en parte con las becas PI14/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación "La Caixa".

Tabla 1. Patrones de hibridación observados con la sonda IGH-FGFR3 dual-color, dual-fusion.

LSI IGH-FGFR3 DF FISH Probe Kit	n (%)
Patrón normal	216 (53%)
Patrón anómalo IGH (IGH-FGFR3 negativo)	109 (27%)
Reordenamiento IGH-FGFR3 positivo	39 (9%)
Otros patrones de FGFR3 con IGH normal	34 (8%)
No valorable	13 (3%)
Total	411

Tabla 2. Patrones de hibridación observados con las sondas IGH-FGFR3 dual-color, dual-fusion e IGH dual-color break-apart.

Vysis LSI IGH-FGFR3 DF FISH Probe Kit	Vysis LSI IGH Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe
Pérdida total o parcial de IGH: 34 (52%)	Pérdida/delección 5'IGH: 12 (35%)
	Pérdida de IGH: 12 (35%)
	Reordenamiento IGH: 6 (18%)
	Otros (1F2R/2F2R/1R1G): 4 (12%)
Ganancia de IGH: 31 (48%)	Reordenamiento IGH: 13 (42%)
	Pérdida/delección 5'IGH: 10 (32%)
	Ganancia IGH: 3 (10%)
	Patrón normal: 1 (3%)
	Pérdida de IGH: 1 (3%)
	Otros (1F2R/2F1R/2F2R): 3 (10%)

PO-082

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA LEUCEMIA AGUDA DEL NIÑO, ADOLESCENTE Y ADULTO JOVEN MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA

Llop García M¹, Fuentes Socorro C¹, Such Taboada E¹, Jiménez López O¹, Sargas Simarro C¹, Vega García N², Esperanza Cebollada E², Camós Guijosa M², Senent Peris ML¹, Sempere Talens A¹, Montesinos Fernández P¹, Fernández Navarro JM¹, Barragán González E¹

¹HUIP La Fe; ²H Sant Joan de Déu

Introducción: Recientemente se han descrito alteraciones moleculares de potencial utilidad clínica en la leucemia aguda (LA) del niño, adolescente y adulto joven. Algunas definen entidades propias reconocidas por la OMS, otras tienen valor pronóstico, o pueden ser utilizadas como

dianas terapéuticas. Sin embargo, hasta ahora captar esta heterogeneidad molecular resultaba inviable en la práctica clínica. En este sentido, la secuenciación masiva dirigida (NGS) podría ser una herramienta complementaria a las técnicas clásicas para identificar estos nuevos biomarcadores en la LA. Nuestro objetivo es evaluar la utilidad de la NGS para la caracterización molecular de la LA en menores de 25 años.

Métodos: El estudio incluyó 37 pacientes <25 años diagnosticados de LA en el HUIP la Fe (25 LLA-B, 8 LLA-T, 1 LLA bifenotípica y 3 LMA). La caracterización molecular mediante NGS se llevó a cabo con el panel Oncomine Childhood Cancer Research Assay (Thermo Fisher), que interroga hot-spots en 82 genes, la secuencia codificante de 44 genes y la variación en el número de copias (VNC) de 24 genes. También detecta reordenamientos en 88 *drivers* que implican más de 1.700 transcritos de fusión.

Tabla 1. Alteraciones detectadas mediante NGS.

ID	Sexo	DIAGNÓSTICO	EDAD	Alteraciones detectadas mediante NGS	Detectada técnicas convencionales
1	Varón	LLA bifenotípica	14	delCDKN2A/B (Chr 9)	No
				KMY2D c.9033_9049delCCTGGGTCTGGGTGGG	No
				TCF1-ZNF384	No (reordenamiento criptico)
				NTSC2 c.1100G>A	No
2	Varón	LLA B	3 años 7 meses	Negativo	No
				EA2-PBX	Sí
3	Varón	LLA pre B	17	NOTCH1 c.7536_7537insC	No
4	Mujer	LLA pre-B	4 meses 29 días	Negativo	No
5	Varón	LLA pre-B	10 años 1 mes	EA2-PBX	Sí
6	Varón	LLA pre-B	3 años 5 días	PRY8-CRLF2	No
7	Varón	LLA pre-B	8 años 4 meses	Negativo	No
8	Varón	LLA pre-T	15 años	delCDKN2A/B (Chr 9)	No
				PICALM-MLLT10	No
9	Varón	LLA-B	7 años	NOTCH1 c.7525_7535delTTCTCAACCCC	No
				del CDKN2B	No
10	Mujer	LLA-B	12 años	ARID1A c.819_820insG	No
				KMD6A c.2951_2955delTCTCT	No
11	Varón	LLA-B	3 años 4 meses	delCDKN2A/B	No
				MLL-AF4	Sí
				TP53 c.733G>A	No
				TP53 c.743G>A	No
				TP53 c.844C>G	No
12	Mujer	LLA-B	15 años	KRAS c.35G>C	No
13	Varón	LLA-B	4 años 4 meses	EA2-PBX	Sí
14	Varón	LLA-B	7 años	CBL c.1222T>C	No
15	Varón	LLA-B	7 años	TERF2-JAK2	Sí (FISH)
16	Mujer	LLA-B	1 año 11 meses	MLL-AF10	Sí
17	Varón	LLA-B	1 año 7 meses	KRAS c.35G>C	No
18	Varón	LLA-B	2 años 3 meses	NRAS c.182A>T	No
19	Mujer	LLA-B	12 años	Negativo	No
20	Varón	LLA-B	3 años 8 meses	delCDKN2A	No
				ETV6-RUNX1	Sí
21	Mujer	LLA-B	5 años 2 meses	delCDKN2A (Chr 9)	No
				NRAS c.38G>T	No
22	Varón	LLA-B	6 años 4 meses	Negativo	No
				NRAS c.35G>A	No
23	Varón	LLA-B	7 años 4 meses	TP53 c.734G>A	No
				ETV6-RUNX1	Sí
24	Mujer	LLA-B	14	Negativo	No
25	Varón	LLA-B	14 años	Negativo	No
26	Mujer	LLA-B	17 años	delCDKN2A/B (Chr 9)	No
				NRAS c.181C>A	No
				KMT2D c.4040_4041insCC	No
27	Varón	LLA-pro B	6 años 5 meses	KRAS c.35G>C	No
28	Varón	LLA-T	10 años	Negativo	No
29	Varón	LLA-T	6 años 8 meses	Negativo	No
30	Varón	LLA-T	13	NRAS c.183A>T	No
31	Varón	LLA-T	9 años 9 meses	Negativo	No
				delCDKN2A (Chr 9)	No
				NOTCH1 c.5033T>C	No
32	Varón	LLA-T	14 años	NOTCH1 c.4834_4837delGGCC	No
				NOTCH1 c.4816_4829delTTCAAGCGTGACGC	No
				NUP98-KDM5A	No
33	Mujer	LLA-T	8 años 10 meses	JAK3 c.1533G>A	No
34	Mujer	LLA-T	7 años 7 meses	Negativo	No
35	Mujer	LMA	9 años	Negativo	No
36	Varón	LMA	23	PICALM-MLLT10	No
37	Varón	LMA	2 años 7 meses	MLL-AF9	Sí
				IDH1 c.394C>T	No

Tablas y Figuras

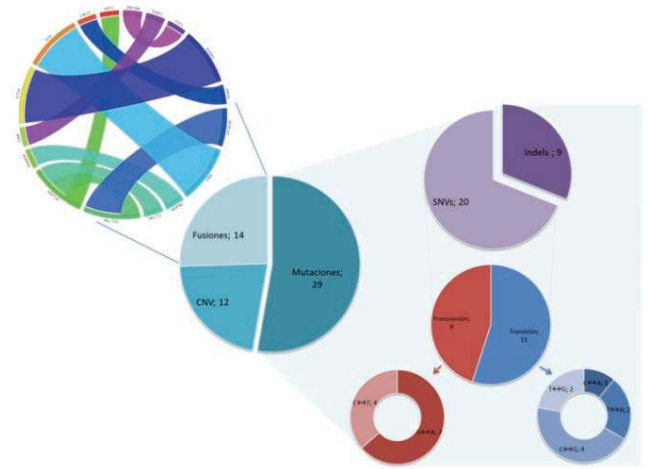


Figura 1. Tipos de alteraciones detectadas mediante el OCCRA en la serie de pacientes jóvenes con leucemia aguda.

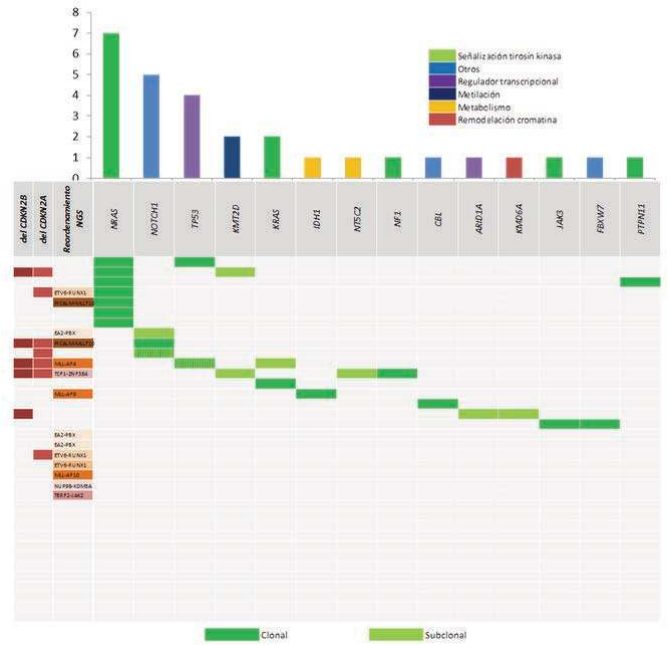


Figura 2. Distribución e incidencia de las alteraciones detectadas. Se indica la categoría funcional de los genes alterados. También se indica si la mutación detectada es clonal (VAF>15%) o subclonal (VAF<15%).

Resultados: El análisis de métricas de calidad/muestra mostró un promedio de 10x10⁶ lecturas mapeadas, 95,88% de lecturas *on-target* y 95,79% de uniformidad. La profundidad promedio en ADN fue 3.216X, siendo <100X en 23/3.060 amplicones (0,75%). Se detectaron un total de 55 alteraciones en 24/37 pacientes (64,9%): 29 mutaciones (9 indels, 20 SNVs), 12 VNC y 14 reordenamientos. El promedio de alteraciones/paciente fue de 1,3 (0-6). Los genes más frecuentemente mutados fueron *NRAS*, *NOTCH1* y *TP53*, siendo la señalización de tirosin kinasas la categoría funcional más alterada y el tipo de cambio más frecuente la transversión G↔A. Diez de las mutaciones (35,5%) fueron subclonales (VAF<15%). Se detectaron pérdidas de *CDKN2A/B* en 8 pacientes (21,6%) (Figuras 1 y 2). Se identificaron también 9 reordenamientos (*EA2-PBX*, *ETV6-RUNX1*, *MLL-AF10/AF4/AF9*, *NUP98-KDM5A*, *PICALM-MLLT10*, *TCF1-ZNF384* y *TERF2-JAK2*) en 14 pacientes (37,8%), de los cuales 5 (35,7%) no se habían detectado mediante técnicas convencionales (Tabla 1). Todos ellos fueron confirma-

dos mediante RT-PCR y secuenciación directa. En resumen, el método detectó reordenamientos característicos de grupos reconocidos por la OMS (como *EA2-PBX*, *ETV6-RUNX1*) en el 51,2% de los pacientes; biomarcadores que permiten refinar la clasificación del riesgo en la LA (como reordenamientos de MLL, mutaciones en *TP53* o *NOTCH1*) en el 30% de los pacientes, así como dianas terapéuticas de fármacos que están siendo testados en ensayos clínicos (como *N/KRAS* o *JAK2*) en otras neoplasias. Cabe destacar la identificación de la fusión *TERF2-JAK2*, que permite clasificar a los pacientes de LLA que lo portan en el grupo provisional de la OMS “LLA-Ph-like”, asociado a mal pronóstico, y que podría beneficiarse de tratamientos con drogas específicas.

Conclusiones: La NGS es un método diagnóstico complementario a las técnicas convencionales que permite caracterizar de forma rápida el espectro de alteraciones moleculares clínicamente útiles en la LA de niños, adolescentes y adultos jóvenes.

ISCII PI16/0665; CIBERONC CB16/12/00284. Fundación 1/100.000 (2016).

PO-083

EFEECTO DE LAS MUTACIONES MISSENSE EN EL SPLICING DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Morote-Faubel M¹, Liquori A¹, Ibáñez M², Boluda-Navarro M, González-Romero E, Rosón-Burgo B, Sargas C, García-Ruiz C, Martínez-Valiente C, Sanjuan-Pla A, Llop M³, Barragán E³, Such E⁴, Montesinos P⁴, Sanz MA⁴, Sanz G⁴, Cervera J⁵

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. *misma contribución; ²Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de Oncología CIBERONC; ³Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. Unidad de Biología Molecular HUyP La Fe, Valencia. CIBER de Oncología CIBERONC; ⁴Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de Oncología CIBERONC; ⁵Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. CIBER de Oncología CIBERONC

Introducción: Las tecnologías de NGS han permitido llevar a cabo grandes progresos a nivel genómico, incluida una propuesta de clasificación genómica para las mutaciones de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Aunque el efecto funcional de las mutaciones identificadas en los pacientes se ha focalizado principalmente en las proteínas, diversos estudios han demostrado que una parte significativa de estas mutaciones podrían alterar otros procesos celulares, como el *splicing*. Por ello, la finalidad de nuestro estudio es evaluar *in silico* e *in vitro* el posible efecto sobre el *splicing* que puedan tener una serie de variantes descritas previamente en una cohorte de 1.540 pacientes con LMA (Papaemmanuil et al. 2016).

Métodos: De las 5.234 variantes identificadas mediante secuenciación de la región codificante de 111 genes, seleccionamos 215 variantes que habían sido clasificadas como “posiblemente oncogénicas” para identificar *in silico* el posible efecto que estas mutaciones podrían tener sobre el *splicing* de los genes alterados. Para el análisis *in silico* se emplearon dos herramientas de predicción: i) *Human Splicing Finder* (HSF, <http://www.umd.be/HSF3/>), que proporciona valores de predicción sobre la creación y/o pérdida tanto de los sitios aceptores y/o donadores de *splicing* como de los elementos reguladores (SRE); ii) *SPANR* (<http://tools.genes.toronto.edu/>), que predice como cambia la inclusión de un exón (PSI) en el transcrito en presencia de una variante.

Resultados: Tras la evaluación *in silico* de las 215 variantes i) un 69% (n=147) no evidenciaron efecto sobre el *splicing*; ii) un 22%, (n=46) con efecto en los sitios aceptores/donores, fueron reclasificadas como patogénicas por alterar los sitios canónicos del *splicing* (± 1 , ± 2) o la posición +5; y iii) un 9% (n=19), con efecto *missense*, fueron reclasificadas como “probablemente patogénicas” debido a la fuerza de sus predicciones en el *splicing* (80 \pm 10). Entre las variantes *missense*, 3 predecían la creación de nuevos sitios donadores de *splicing* y 2 la activación de sitios crípticos; 7 creaban nuevos sitios aceptores; 5 provocaban la disrupción del sitio donador y 2 alteraban a elementos SRE. El gen que presentó mayor número de mutaciones fue *DNMT3A* con 4 variantes que alteran sitios conservados y 4 que podrían crear nuevos sitios aceptores/donadores, todas en los últimos 3 exones del gen. Asimismo, *ASXL1* presenta casi todas sus mutaciones en los últimos 2 exones, 2 de ellas pudiendo dar lugar a nuevos sitios de *splicing*. El efecto patogénico de las variantes potencialmente patogénicas *in silico* está siendo evaluado

actualmente *in vitro* mediante *minigenes*.

Conclusiones: Nuestro análisis *in silico* muestra que el 31% de las mutaciones identificadas como “posiblemente oncogénicas” podrían no estar correctamente clasificadas a nivel funcional. Además, los estudios *in silico* realizados sugieren un impacto de las mutaciones detectadas sobre el mecanismo de *splicing* en pacientes de LMA. Se necesitarán estudios funcionales para confirmar su efecto *in vitro*.

Financiación: Estudio financiado por ayudas FEDER (CIBERONC [CB16/12/00284]), subvenciones Instituto de Salud Carlos III PI16/01113, PI16/00665, PT17/0015/0043 y PI18/1472, Conselleria de Educación, Cultura y Deporte PROMETEO II/ 2015/008, ACIF/2018/256 y GVA/2018/004, Becas Predoctorales JAP de Valencia de la AECC, FEHH: 2017-2018; 2018-2019

PO-084

EVALUACIÓN DE LA MUTACIÓN DE FLT3 EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RESULTADOS DE UN CUESTIONARIO DELPHI DEL GRUPO ESPAÑOL

Gómez-Casares MT¹, De la Fuente Burguera A², Barragán E³, Calasanz MJ⁴, Jiménez Velasco A⁵, Sanz Miguel A⁶, Esteve J⁷, Serrano J⁸, Pratercorona M⁹, Sierra J⁹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ²Hematología, MD Anderson CC, Madrid; ³Hospital Universitari i Politècnic de la Fe, Valencia; ⁴CIMA LAB Diagnostics, Pamplona; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Regional Universitario de Málaga; ⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS; ⁸Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC, Córdoba; ⁹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Introducción: A pesar del valor de *FLT3* como marcador predictivo de tratamiento y las recomendaciones de las directrices actuales de análisis de *FLT3* en todos los pacientes con LMA, no está claro si se cumplen estas recomendaciones en la práctica real. El objetivo fue recoger opiniones de expertos sobre el uso del análisis de *FLT3* en la LMA y desarrollar recomendaciones aplicables a la práctica clínica diaria.

Métodos: El estudio se basó en una encuesta tipo Delphi transversal y de una ronda cumplimentado por los miembros de diferentes grupos cooperativos de las sociedades españolas de hematología y hemoterapia y biología molecular. El cuestionario final de 108 ítems lo desarrolló un comité científico formado por 10 especialistas en el tratamiento clínico y diagnóstico molecular de la LMA. Se incluyeron preguntas relativas al uso del análisis de *FLT3* en la práctica clínica, los métodos analíticos, la obtención de resultados, la sensibilidad de las técnicas y el control de calidad. Las opciones de respuesta se basaron en una escala de Likert de 4 puntos. Se estableció consenso si la suma de las respuestas «con frecuencia»/«recomendable» y «siempre»/«indispensable» (a favor de la recomendación) o «a veces»/«opcional» y «nunca»/«no necesario» (en contra de la recomendación) era =66,6% de las respuestas totales. Solo se analizaron cuestionarios completados en su totalidad.

Resultados: De los 66 especialistas que participaron en el estudio, 54 (81,8%) completaron el cuestionario. Cabe destacar que el 7,4% de los participantes «nunca» o «a veces» realizaron el análisis de *FLT3*-ITD, un porcentaje que ascendió al 11,1% para el análisis de *FLT3*-TKD. Sin embargo, hubo consenso en relación a la necesidad de determinar la mutación de *FLT3*, así como para *FLT3*-ITD y *FLT3*-TKD de forma sistemática, con 94,2%, 99,9% y 100% de conformidad, respectivamente. Además, el 94,2% de los especialistas estuvieron de acuerdo con la necesidad de análisis de *FLT3* y de citogenética simultáneos, aunque el 7,4% «nunca» o «rara vez» lo realizaron. En cuanto al análisis de *FLT3*-ITD, el análisis de fragmentos cuantitativo fue la técnica utilizada por el 93,7% de los especialistas. No se observó ninguna tendencia en la preferencia de uso de una técnica en concreto para *FLT3*-TKD. Más de la mitad de los especialistas indicaron que los resultados de los análisis de *FLT3*-ITD y *FLT3*-TKD estaban disponibles en menos de 7 días naturales, aunque más de un tercio (33,3% para *FLT3*-ITD, 38,9% para *FLT3*-TKD) reconocieron que el intervalo de tiempo fue superior a 7 días. Sin embargo, se alcanzó consenso en relación a la necesidad de disponer de los análisis de *FLT3* (ITD y TKD) en 3-4 días, obligatoriamente en menos de 7 días. La descripción de la técnica usada para el análisis de *FLT3*, los valores de corte de sensibilidad, el resultado cualitativo (positivo/negativo) y cuantitativo del tipo de mutación y el tipo de muestra fueron variables «indispensables» en el informe de biología

molecular.

Conclusiones: Este consenso de expertos demuestra que la práctica diaria no se corresponde plenamente con las recomendaciones de los expertos, lo que pone de manifiesto la necesidad de recursos adicionales para optimizar el análisis de *FLT3* en la LMA a nivel nacional.

PO-085

MUTACIONES EN BCR-ABL1 EN PACIENTES CON LEUCEMIAS PH+. CORRELACIÓN CON DATOS CLÍNICOS

Sanchez Perez R¹, Ayala Díaz RM¹, Carreño G¹, Espino MJ¹, Cuevas Ruiz B², Vanegas Uribe R³, Casado Montero LF⁴, García Ormeña N⁴, Hernández Rivas JA⁵, Bravo Barahona P⁶, Serí Merino C⁷, Anguita Mandly E⁸, Barragán González E⁹, Ferrer Martín F¹⁰, Monteagudo Saiz MD¹¹, Sánchez-Calero Guilarte J¹¹, Sevilla Navarro J¹², Ruíz Sainz E¹³, Villalón Blanco L¹⁴, Herráez Albendea MM¹⁵, Ríaza Grau R¹⁶, Magro Mazo E¹⁷, García-Gutiérrez V¹⁸, Steegman JL¹⁹, Martínez-López J¹

¹Hospital U.12 Octubre; ²Hospital U. Burgos; ³HGU Ciudad Real; ⁴Hospital Virgen Salud; ⁵HU Infanta Leonor; ⁶HU Fuenlabrada; ⁷HCD Gómez Ulla; ⁸HU Clínico San Carlos; ⁹HUyP La Fé; ¹⁰HU Morales Meseguer; ¹¹HU Móstoles; ¹²HU Niño Jesús; ¹³Hospital del Tajo; ¹⁴HU Fundación Alcorcón; ¹⁵Hospital Santa Bárbara; ¹⁶HU Severo Ochoa; ¹⁷HU Príncipe de Asturias; ¹⁸HU Ramón y Cajal; ¹⁹HU La Princesa

Introducción: Las mutaciones en el dominio quinasa de BCR-ABL1 es un mecanismo de resistencia secundaria al tratamiento con inhibidores de tirosín-quinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) o leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph positivo. El objetivo de este trabajo es describir el valor pronóstico y las características clínicas de los pacientes con LMC y LLA Ph+ a los que se les ha hecho estudio de mutaciones en BCR-ABL1 por NGS.

Métodos: Se ha realizado un estudio de mutaciones en el dominio quinasa de BCR-ABL1 por NGS a 70 pacientes entre los años 2015 y 2017. Las características clínicas de los pacientes se reflejan en la Tabla 1. Las variables categóricas se expresan como frecuencia, y las variables cuantitativas como medianas. La comparación de proporciones y las medianas de las variables entre los distintos grupos se hicieron con test χ^2 . Las curvas de supervivencia se han llevado a cabo mediante una estimación *Kaplan-Meier* y el test de *log-rank* para la comparación entre los grupos. El paquete estadístico empleado es el SPSS versión 20.0. Tabla 1. Resumen de las principales características y resultados de los pacientes incluidos en el estudio. VARIABLE Serie Completa (n=70) No mutaciones en BCR-ABL1 (n=45) Mutaciones en BCR-ABL1 (n=25) P-valor Edad en años, mediana (rango) 49,49 (9-84) 42,81 (9-79) 58,46 (32-84) 0,443 Género, Hombre/Mujer 50/20 31/14 19/6 0,270 Respuesta Molecular Mayor, Sí/No 36/34 24/21 12/13 0,593 LMC/LLA 58/12 39/6 19/6 0,325 p210/p190 60/10 38/7 22/3 0,490 IC, intervalo de confianza; LLA, Leucemia Linfoblástica Aguda; LMC, Leucemia Mieloide Crónica; SG, supervivencia global

Resultados: Se han encontrado 25 pacientes con mutaciones (36%), siendo las más frecuentes p.T315I, p.L248V y p.L387M. Por patologías, se han encontrado 19/58 en LMC (33%) Vs 6/12 (50%) en LLA. De los 25 pacientes con mutaciones, se han encontrado mutaciones dobles en 3 ocasiones. En los 70 análisis realizados, se han encontrado 28 mutaciones en total, de las cuales 14 eran conocidas (50%) y 14 eran variantes de significado incierto (VUS). La mediana de los niveles de BCR-ABL1 en el momento del análisis fueron de 3,00% (0,01-196,18%). La mediana de supervivencia para LLA es de 39,2 meses (5,6-145,4) y para LMC es de 43,8 meses (3,4-309,3). Existen diferencias significativas entre las curvas de supervivencia global para los pacientes con LMC que tienen mutaciones en BCR-ABL1 respecto a los que no las tienen (p-valor=0,038). La supervivencia global a los 10 años desde la fecha de diagnóstico es del 68% para los pacientes con mutaciones y del 94% para los pacientes sin mutaciones (Figura 1A). Existen diferencias significativas entre los pacientes con mutaciones conocidas en BCR-ABL1 respecto a los que tienen VUS, o no tienen mutaciones (p-valor=0,001; Figura 1B). Figura 1- A) Supervivencia global de los pacientes con LMC por presencia de mutaciones. B) Supervivencia global de los pacientes con LMC por tipo de mutaciones.

Conclusiones:

- Se han identificado mutaciones en 36% de los pacientes estudiados con LMC sin respuesta óptima (*warning* o fallo) y con LLA en recaída.
- La identificación de mutaciones tiene un valor pronóstico negativo

para los pacientes con LMC (p=0,038).

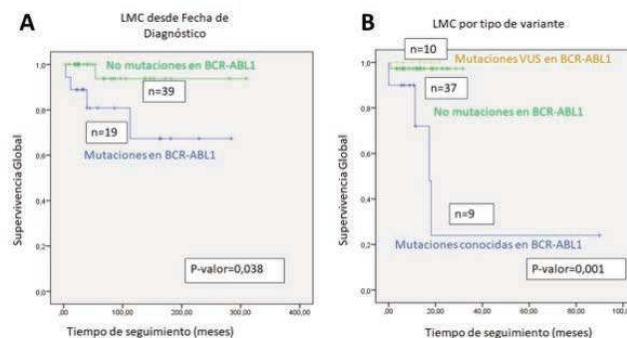
- Se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con mutaciones patológicas y los pacientes sin mutaciones o con variantes desconocidas (VUS).
- No se han encontrado diferencias para el caso de los pacientes con LLA debido al escaso número de casos estudiados.

Tabla 1. Resumen de las principales características y resultados de los pacientes incluidos en el estudio.

VARIABLE	Serie Completa (n=70)	No mutaciones en BCR-ABL1 (n=45)	Mutaciones en BCR-ABL1 (n=25)	P-valor
Edad en años, mediana (rango)	49,49 (9-84)	42,81 (9-79)	58,46 (32-84)	0,443
Género, Hombre/Mujer	50/20	31/14	19/6	0,270
Respuesta Molecular Mayor, Sí/No	36/34	24/21	12/13	0,593
LMC/LLA	58/12	39/6	19/6	0,325
p210/p190	60/10	38/7	22/3	0,490

IC, intervalo de confianza; LLA, Leucemia Linfoblástica Aguda; LMC, Leucemia Mieloide Crónica; SG, supervivencia global.

Figura 1. A) Supervivencia global de los pacientes con LMC por presencia de mutaciones. B) Supervivencia global de los pacientes con LMC por tipo de mutaciones



PO-086

APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DE FISH EN LA DETECCIÓN DE REORDENAMIENTOS IMPLICADOS EN LA ENTIDAD PH-LIKE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Gabarrós-Subirà M¹, Hidalgo-Gómez G¹, Gallur L², Palacio C², Martínez-Morgado N², Blanco A², Velasco P³, Díaz de Heredia C³, Sánchez de Toledo J⁴, Ortega M²

¹Grupo de Hematología experimental, Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Barcelona; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ³Servicio de Oncología y Hematología pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ⁴Grupo de Investigación Traslacional en Cáncer en la Infancia y la Adolescencia, Vall d'Hebron Institut de Recerca VHIR, Barcelona

Introducción: Un 30% de las leucemias linfoblásticas agudas de precursores B (LLA-B) no presentan las alteraciones recurrentes clásicas (Hiperdiploidías, hipodiploidías, reordenamientos de *MLL* (*MLLr*), *ETV6-RUNX1* y *BCR-ABL1*), y son comúnmente denominadas B-*others*. En este grupo se han identificado nuevas entidades como la LLA-B *Ph-like*, que representa el 10-15% de los casos. Se caracterizan por presentar reordenamientos de genes que intervienen en la vía JAK-STAT (*CRLF2*, *EPOR* y *JAK2*) y genes ABL-kinasas (*ABL1*, *ABL2*, *PDGFR* y *CSF1R*), con un patrón de expresión parecido a los casos Philadelphia(*Ph*) pero sin el gen de fusión *BCR-ABL1*. Los reordenamientos más comunes implican a *CRLF2*, *JAK2* y *PDGFRB*. Se ha descrito una mayor incidencia en niños ≥ 10 años, con un recuento de leucocitos elevado ($>50 \times 10^9/L$) y el pronóstico parece ser desfavorable.

Objetivo: Valorar la eficacia de la técnica de FISH en la detección de los reordenamientos de genes que intervienen en la vía JAK-STAT (*CRLF2*, *EPOR* y *JAK2*) y genes ABL-kinasas (*ABL1*, *ABL2*, *PDGFR* y *CSF1R*) en una serie de pacientes pediátricos diagnosticados de LLA-B

y tratados con el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes pediátricos diagnosticados de LLA-B en el Hospital Universitario Vall d'Hebron entre abril-2014 y mayo-2019. El estudio se realizó mediante la técnica FISH, utilizando sondas *Break-Apart* para los genes *CRLF2*, *EPOR*, *ABL1* y *ABL2* (Empire Genomics®), *JAK2* y *PDGFR* (Metasystems®) y la sonda *CSF1R Dual Color* (Abbot Molecular®). Se estudiaron 200 núcleos por cada muestra con el software Metafer (Metasystems®). El *cut-off* establecido para el reordenamiento fue del 4%.

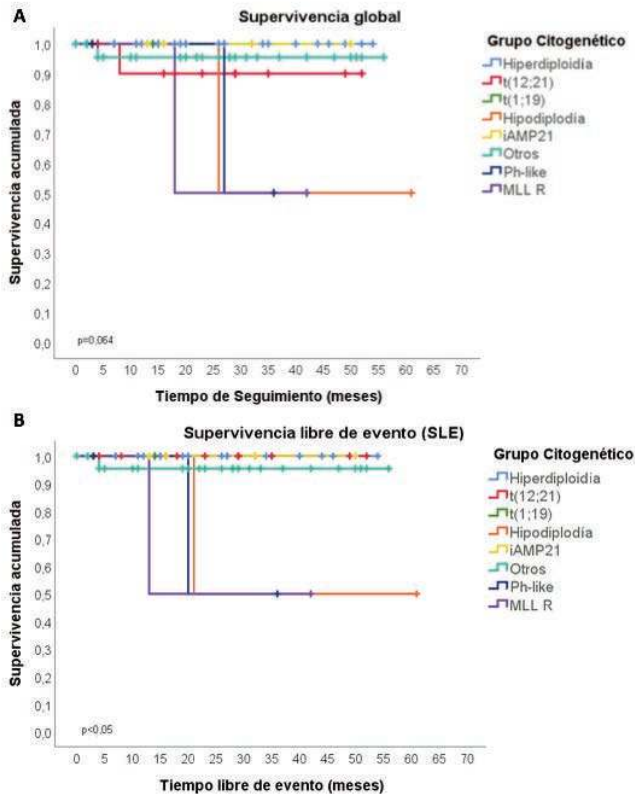


Figura 1. Evolución de los pacientes de los diferentes grupos citogenéticos. (A) Supervivencia global, el tiempo de seguimiento se ha calculado desde el diagnóstico al último control o muerte (p=0,064); (B) SLE, con el tiempo libre de evento calculado desde el diagnóstico a la aparición del evento (recaída o éxitus) (p<0,05).

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes con LLA-B.

Grupo citogenético	Total casos	Masculino	Femenino	Edad <10 años	Edad ≥10 años	Leucocitos (x10 ⁹ /L)	LDH (U/L)
Hiperdiploidia	27 (33,3%)	13	14	26	1	6,44	759
t(12;21)	12 (14,8%)	8	4	12	0	11,81	1505
t(1;19)	1 (1,2%)	0	1	1	0	15,68	730
Hipodiploidia	2 (2,5%)	0	2	1	1	3,47	653
iAMP21	5 (6,2%)	5	0	4	1	4,48	558
Ph-like	3 (3,7%)	2	1	3	0	75,88	1223
MLLr	2 (2,5%)	1	1	1	1	474,33	2202
Otros	29 (35,8%)	13	13	18	8	11,77	1590

Resultados: Se analizaron 81 pacientes con LLA-B. Las características clínico-biológicas se detallan en la Tabla 1. Se identificaron tres casos con reordenamiento, que representan el 13% de los pacientes dentro del grupo de LLA B-others. De estos, dos presentaron reordenamientos de *CRLF2* (*CRLF2-P2YR8* y *CRLF2-IGH*) y uno de *PDGFR*. Estos pacientes presentaron de forma significativa un mayor número de leucocitos (mediana 75x10⁹/L, p=0,039) y una LDH elevada (mediana 1223 U/L, p=0,006). Uno de los tres pacientes recayó y falleció en progresión. Dentro de los grupos citogenéticos la SLE fue significativamente inferior con una supervivencia a los 3 años del 50% (p=0,008), supervivencia equiparable a los pacientes que presentaron hipodiploidías y *MLLr*; la supervivencia global también fue inferior aunque no significativa (Figura 1).

Conclusión: La técnica de FISH permite detectar de manera fácil, barata

y rápida reordenamientos implicados en la entidad *Ph-like*. La incidencia y los reordenamientos más frecuentemente identificados (*CRLF2* y *PDGFRB*) coinciden con lo descrito en la literatura. Los pacientes presentaron un recuento de leucocitos elevado, con un valor >50x10⁹/L como se indica en otras publicaciones. Por último, cabe destacar que en nuestra serie la supervivencia global de estos pacientes fue inferior e igual a la de los pacientes con *MLLr* y de hipodiploidías, las dos entidades con peor pronóstico de las LLA-B pediátricas.

PO-087

IDENTIFICACIÓN DE FUSIONES DE CRLF2, JAK2, EPOR Y ABL-KINASAS EN LLA B-OTHERS DEL ADULTO MEDIANTE FISH

Gabarrós-Subirà M¹, Hidalgo-Gómez G², Martínez-Morgado N³, Palacio C³, Gallur L³, Blanco A³, Saumell S³, Espinet B⁴, Puiggros A⁴, Granada I⁵, Ribera J⁶, Blanco ML⁷, Talavera E⁸, Mercadal-Vilchez S⁹, Escoda L¹⁰, Vicent A¹⁰, Coll R¹¹, Moret-Puig C¹¹, Barba P³, Ribera JM¹², Bosch F¹³, Ortega M¹⁴

¹Grupo de Hematología experimental, Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Barcelona; ² Grupo de Hematología experimental, Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Barcelona; ³ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ⁴ Laboratori de Citogenètica Molecular. Servei de Patologia. Hospital del Mar, Barcelona; ⁵ Unidad de Citogenètica, Servicio Laboratorio de Hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Català d'Oncologia ICO, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona; ⁶ Grupo de Leucemia Linfoblástica Aguda, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona; ⁷ Laboratorio de Citogenètica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁸ Laboratorio de Citogenètica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; ⁹ Unidad Funcional de Linfomas, Servicio de Hematología, Hospital Duran i Reynals, LHospitalet; ¹⁰ Servicio de Hematología, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII; ¹¹ Servicio de Hematología, Hospital Dr Josep Trueta; ¹² Servicio de Hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Català d'Oncologia ICO, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona; ¹³ Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Grupo de Hematología experimental, Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Barcelona; ¹⁴ Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: Un 30% de las leucemias linfoblásticas agudas de precursores B (LLA-B) se incluyen en el grupo B-others, ya que no presentan las alteraciones citogenéticas recurrentes clásicas. En adultos, un 20% de estos casos pertenece al grupo de LLA-B Philadelphia (*Ph*)-like. Se caracterizan por presentar reordenamientos de genes que intervienen en la vía JAK-STAT (*CRLF2*, *EPOR* y *JAK2*) y genes ABL-kinasas (*ABL1*, *ABL2*, *PDGFRβ* y *CSF1R*), con un patrón de expresión parecido a los casos *Ph+* pero sin el gen de fusión *BCR-ABL1*. El reordenamiento más frecuente es *CRLF2-IGH*, presente en un 50% de los casos. Esta entidad está bien estudiada en niños pero no en tanto en adultos.

Objetivo: Valorar la eficacia de la técnica de FISH en la detección de reordenamientos de genes implicados en la vía JAK-STAT (*CRLF2*, *EPOR* y *JAK2*) y genes ABL-kinasas (*ABL1*, *ABL2*, *PDGFRβ* y *CSF1R*) en una serie de pacientes adultos incluidos en el grupo B-others.

Métodos: Se analizaron 45 pacientes adultos con LLA B-others diagnosticados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital del Mar, Hospital de Sant Pau, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital Duran i Reynals, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII y Hospital Dr Josep Trueta, entre marzo-2006 y agosto-2017. El estudio se realizó mediante la técnica FISH, utilizando sondas *Break-Apart* para los genes *CRLF2*, *EPOR*, *ABL1* y *ABL2* (Empire Genomics®), *JAK2* y *PDGFRβ* (Metasystems®) y la sonda *CSF1R Dual Color* (Abbot Molecular®). Se estudiaron 200 núcleos por cada muestra con el software Metafer (Metasystems®). El *cut-off* establecido para el reordenamiento fue del 4%.

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes con LLA B-others. Las características clínico-biológicas se detallan en la tabla 1. Se identificaron ocho casos (18%) con reordenamientos de genes, seis (75%) presentaban reordenamiento de *CRLF2* (*CRLF2-IGH*) y dos (25%) de *JAK2*. La mayoría de estos pacientes tienen entre 40 y 59 años (75%), el resto son adultos jóvenes (entre 18 y 39 años), y ninguno es mayor de 60 años. Todos presentaron un inmunofenotipo B común. Los pacientes se trataron según los protocolos de PETHEMA adaptados al riesgo, tres (37.5%) recayeron y fueron éxitus, y tres más fallecieron. La mediana

de supervivencia fue de 11 meses (Tabla 2). No se han encontrado diferencias significativas en las características clínico-biológicas ni en la supervivencia al comparar estos pacientes con el resto de B-others.

Conclusión: La técnica de FISH permite detectar de manera eficaz reordenamientos implicados en la entidad *Ph-like*. La incidencia dentro del grupo B-others ha sido del 18% y el reordenamiento más frecuente ha sido el de *CRLF2*, coincidiendo con lo descrito en la literatura. No se ha encontrado ningún caso en pacientes de más de 60 años. Aunque las diferencias no son significativas, la supervivencia de estos pacientes es inferior a la del resto de B-others.

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes con LLA B-others.

Grupo	N	Sexo		Edad			Inmunofenotipo			Leucocitos (x10 ⁹ /l)	Hemoglobina (g/dl)	Plaquetas (x10 ⁹ /l)	Blastos (%)
		Masc.	Fem.	18-39 años	40-59 años	≥60 años	Pre-B	B común	Pre-B				
No Ph-like	37 (82%)	22	15	15	15	7	9	21	4	8,98	8,95	52	87,5
Ph-like	8 (18%)	2	6	2	6	0	0	8	0	11,95	8,45	33	90

Tabla 2. Evolución de los pacientes con LLA B-others.

Grupo	Recaída	Éxito	Supervivencia global	
			Mediana** (meses)	95% IC
No Ph-like	11 (40,7%)	19 (57,6%)	35	14 a 55
Ph-like	3 (37,5%)	6 (75%)*	11	0 a 30

*Tres de los que recaen fallecen. ** p=0,2

PO-088

TERAPIA EPIGENÉTICA DIFERENCIADORA E INNOVADORA PARA LA CURA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

San Jose-Eneriz E¹, Gimenez-Camino N², Rabal O¹, Miranda E², Garate L³, Muñoz J¹, García F², Oyarzabal J¹, Agirre X², Prósper F⁴

¹Programa Hemato-Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada, IDISNA, Universidad de Navarra; ²CIBERONC; ³Programa Terapias Moleculares, Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona; ⁴ProteoRed-ISCIII, Unidad de proteómica, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas CNIO, Madrid

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal heterogénea caracterizada por una rápida proliferación de precursores mieloides que han perdido su capacidad de diferenciación. A pesar de los grandes avances clínicos conseguidos en la LMA, el fracaso del tratamiento sigue siendo muy alto. La terapia diferenciadora presenta un gran potencial pero, a pesar del gran éxito del ATRA en la leucemia promielocítica aguda, un único subtipo de LMA, éste no es eficaz en ningún otro subtipo de esta enfermedad. Debido a ello resulta muy interesante el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento de diferenciación más eficaces para la LMA. Por otro lado, es ampliamente conocido que las alteraciones epigenéticas juegan un papel muy importante en el desarrollo y mantenimiento del cáncer en general, y de la LMA en particular. Por ello, el estudio de las enzimas epigenéticas ha convertido en un área muy importante para el desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer.

En este estudio hemos analizado el potencial de diferenciación de 70 moléculas epigenéticas pertenecientes a distintas series químicas desarrolladas por nuestro grupo, seleccionando el CM-444 y CM-1758 como los compuestos líderes debido a su capacidad de diferenciación de las células mieloides tumorales. La caracterización bioquímica demostró su especificidad como inhibidores de las desacetilasas de histonas (iHDACs), presentando una alta eficacia diferenciadora tanto *in vitro* como *in vivo*, independientemente de la alteración genética presente o subtipo de LMA, a diferencia de los iHDACs comerciales (Panobinostat, Vorinostat, Entinostat, Tubastatina, Quisinostat). El análisis del transcrito completo realizado mediante RNA-seq en líneas de LMA tras el tratamiento con CM-444, CM-1758, Panobinostat o Vorinostat nos

mostró cambios en genes que participan en diferenciación pero no nos permitió explicar las diferencias entre los diferentes iHDACs. Sin embargo, el análisis del acetiloma y proteoma completo nos mostró que el CM-444 y CM-1758 inducían de forma diferencial la acetilación de proteínas no-histónicas englobadas en las categorías GO de proteínas de unión a Zinc y proteínas de unión a ácidos nucleicos, que pertenecen a la familia de enzimas epigenéticas y que han sido involucradas en la LMA por el importante papel que juegan en la diferenciación de las células mieloides, como son MLL2, EP300 o BRD4.

En resumen, hemos desarrollado y caracterizado nuevos compuestos epigenéticos que presentan una alta capacidad diferenciadora de la LMA tanto *in vitro* como *in vivo*, pudiendo resultar una eficaz terapia diferenciadora para ser testada en la LMA. Además el mecanismo por el cual inducen diferenciación parece ser la acetilación de proteínas epigenéticas no-histónicas que son clave para la diferenciación mieloide.

PO-089

LA TÉCNICA DE FISH INTERFÁSICA NO ES SUFICIENTE PARA REALIZAR UN DIAGNÓSTICO CONCLUYENTE DE AMPLIFICACIÓN INTRACROMOSÓMICA DEL CROMOSOMA 21 (iAMP21)

Hidalgo-Gómez G¹, Gabarrós-Subirà M¹, Martínez-Morgado N², Palacio C², Gallur L², Blanco A², Ribera J³, Barba P², Velasco P⁴, Díaz de Heredia C⁴, Sánchez de Toledo J⁵, Ortega M²

¹Grupo de Hematología experimental, Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Barcelona; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ³Grupo de Leucemia Linfoblástica Aguda, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Badalona; ⁴Servicio de Oncología y Hematología pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ⁵Grupo de Investigación Traslacional en Cáncer en la Infancia y la Adolescencia, Vall d'Hebron Institut de Recerca VHIR, Barcelona

Introducción: La clasificación de neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud del 2016 define la leucemia linfoblástica aguda de progenitores B (LLA-B) con iAMP21 por la presencia de amplificación de una porción del cromosoma 21. Típicamente se identifica mediante FISH en interfase con una sonda para el gen *RUNX1* al presentar un patrón de cinco o más copias de este gen por célula (o tres o más copias sobre el cromosoma 21 alterado). En la literatura, tanto en la descripción original hecha por Harrison et al. (2007) como el *Children's Oncology Group*, inciden en la necesidad de la confirmación de la iAMP21 en metafase o mediante SNP-arrays para diagnosticar un paciente como iAMP21.

Objetivo: Caracterizar el perfil de *copy number variants* (CNV) en tres pacientes con iAMP21 con cinco o más copias de *RUNX1* por célula pero con diferentes patrones de amplificación por FISH.

Métodos: Los estudios de citogenética convencional y FISH se realizaron según protocolos estandarizados. El estudio de la iAMP21 se realizó mediante FISH con la sonda LSI *ETV6/RUNX1* Dual Color Dual Fusion (MetaSystem©). Para el estudio del SNP-array se utilizó la plataforma de Affymetrix con los chips CytoScan-750K siguiendo el protocolo indicado por la casa comercial. Los datos se analizaron mediante el software ChAS (Affymetrix, Inc, Santa Clara, CA).

Resultados: Se caracterizaron tres casos pediátricos de LLA-B con iAMP21 (caso A, B y C). Los casos A y B presentaron un cariotipo con un cromosoma 21 alterado, mientras que el caso C presentaba tres isocromosomas 21q (Figura 1). Todos los casos mostraron cinco o más copias de *RUNX1* en el estudio de FISH en interfase. En metafase el estudio reveló tres o más copias de *RUNX1* en un mismo cromosoma 21 en los casos A y B, mientras que las señales estaban distribuidas de dos en dos en cada uno de los i(21) en el caso C (Figura 2). El SNP-array demostró un perfil de CNV diferente, por un lado los casos A y B presentaron un patrón típico con una región con cambios irregulares en el número de copias (sugiriendo la presencia de cromotripsis), seguida de una región común de amplificación que incluye al gen *RUNX1* y que abarca entre 13 y 14Mb. Se observó una pérdida de la amplificación desde 21q22.3 al telómero, en cuyo punto de rotura se localizan los genes *ADARB1* y *PDE9A*. Varias series describen que el gen *PDE9A* está implicado en el punto de rotura telomérica en los pacientes con iAMP21. Esto sugiere su posible participación en el inicio de la leucemogénesis, datos que no han sido corroborados en estudios posteriores. Por otro lado, en el caso C el perfil resultante es diferente, mostrando una amplificación del cromosoma 21 completo (Figura 3). Además, los

casos A y B presentaban deleciones de *IKZF1*, *ETV6* y una deleción que conllevaba el reordenamiento de *CRLF2-P2RY8*, alteraciones asociadas a la *iAMP21*.

Conclusión: Los casos con *iAMP21* muestran un patrón específico de FISH en interfase y metafase, así como un perfil de CNV similar. El caso C con *i(21)* muestra un patrón atípico tanto en el estudio por FISH como en el perfil del SNP-array, sugiriendo que probablemente no se trate de la misma entidad a pesar de presentar más de 5 copias de *RUNX1* por célula. Esto hace obligatorio confirmar la *iAMP21* siempre en metafase o mediante un SNP-array.

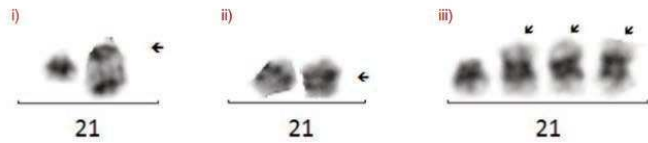


Figura 1. Cariotipo parcial del cromosoma 21 por bandas G. (i) *add(21)(q22)* del Caso A. (ii) *der(21)* del Caso B. (iii) *i(21)(q10)x3* del Caso C.

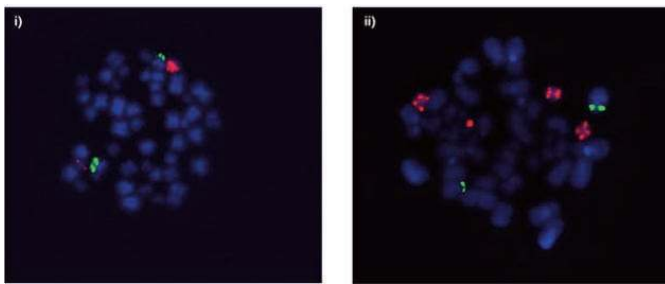


Figura 2. Estudio de FISH mediante la sonda *LSI ETV6/RUNX1* Dual Color Dual Fusion, con señal verde para *ETV6* y roja para *RUNX1*. (i) FISH en metafase de los caso A y B, siguiendo un patrón típico de la *iAMP21*, con 3 o más señales de *RUNX1* en un mismo cromosoma 21 alterado. (ii) FISH en metafase del caso C, con 7 señales de *RUNX1* repartida dos a dos en cada isocromosoma 21 y una señal para el cromosoma 21 normal.

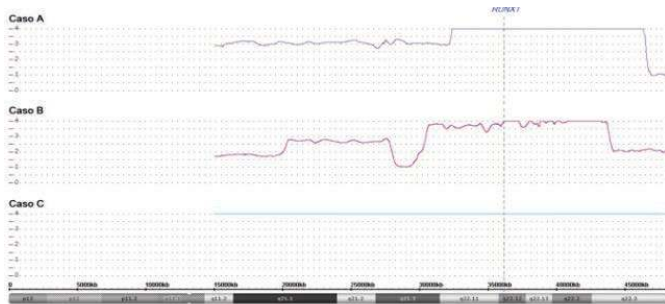


Figura 3. Estudio por SNP-array del cromosoma 21. En el caso A y B se puede observar una región con cambios irregulares en el número de copias, seguida de una región común de amplificación intracromosómica de 13-14Mb que incluye al gen *RUNX1*. El caso C muestra una amplificación completa del cromosoma 21.

PO-090

UTILIDAD DE UN PANEL NGS DE APLASIA/ANEMIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENTIDADES CON FALLO MEDULAR: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Gutiérrez López de Ocariz X¹, López Muñoz N¹, Carreño Gómez-Taragona G¹, García B¹, Ayala Díaz R¹, Rapado Martínez I¹, Buendía Ureña B¹, De Nicolás Sol N¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, Zamaniño Herreros I¹, Iñiguez García R¹, Poza Santaella M¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) ha ayudado a aumentar nuestro conocimiento sobre las bases moleculares en enfermedades hematológicas siendo útiles en el diagnóstico, pronóstico y elección terapéutica de las mismas. Los fallos medulares son un grupo de enfermedades con una etiología molecular muy heterogénea donde el uso de paneles de secuenciación de múltiples genes podría tener un importante papel diagnóstico dado el solapamiento fenotípico existente entre ellos. El objetivo de este estudio es reportar nuestra experiencia con este panel NGS recién implantado.

Métodos: Se incluyó una cohorte de 18 pacientes con sospecha de fallo medular, al menos una o más citopenias, desde Junio de 2018 hasta Abril de 2019; realizándose secuenciación de genes dirigida por NGS (Ion Torrent S5XL System-ThermoFisher Scientific) utilizando un panel de 55 genes (Tabla 1).

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 27 años (3 meses-66 años), con cierto predominio del sexo masculino (61%). El motivo fundamental para la solicitud del estudio fue pancitopenia (44,44%) seguido de neutropenia (22,22%), trombopenia central y leucotrombopenia (16,66% cada una). Únicamente un paciente había presentado antecedentes oncológicos (neoplasia neuroendocrina), y tan sólo este paciente presentaba antecedentes de quimioterapia; mientras que ninguno había recibido radioterapia. De los 18 pacientes incluidos 17 de ellos (94,4%) presentaba algún tipo de variante siendo 1,5 la mediana de mutaciones presentadas por paciente. Se detectaron un total de 31 variantes diferentes que afectaban a 18 genes, siendo en 29 casos (93,5%) variantes de tipo SNV, mientras que las dos restante (7,5%) fueron tipo INDEL y no se identificó ninguna tipo splicing. De todos los genes, el más frecuentemente mutado fue *PIEZO1* en un total de 6 casos (19,3%), seguido de *SAMD9L* en 5 casos (16,1%), *ADAMTS13*, *GATA1*, *SLC4A1* y *TPI1* en 2 casos cada uno ellos (6,4%); mientras que el resto (*ANKRD26*, *DNAJC21*, *G6PD*, *EPB42*, *FANCA*, *FANCG*, *GATA2*, *RTEL1*, *SPTA1*, *SPTB*, *TERT*, *TINF2*) se encontraron en un solo caso (3,2%) (Figura 1). Si clasificamos las mutaciones según la función de cada gen las proteínas de membrana y citoesqueleto se encontraron en 11 casos (35,5%), seguida del grupo no clasificable en 9 casos (32,5%), enzimas del metabolismo y reguladores teloméricos en 3 casos (9,6%) y finalmente reparadores de DNA y factores de transcripción en 2 casos (6,4%) cada uno. No se detectó ninguna mutación en proteínas ribosómicas ni hemoglobinas (Figura 2). De todas las mutaciones identificadas solo 2 de ellas estaban clasificadas como patogénicas en las bases de datos consultadas (Clinvar y Cosmic), y se pueden considerar como de potencial utilidad clínica. Sin embargo, utilizando modelos predictivos (SIFT y PolyPhen-2) 20 de ellas (64,5%) eran consideradas como potencialmente patogénicas.

Conclusión: Los síndromes de fallo medular presentan una etiología molecular heterogénea, por lo que las técnicas de NGS pueden ayudarnos en su diagnóstico, aunque su interpretación no siempre resulta sencilla a la hora de definir su patogenicidad y para ello el uso de herramientas bioinformáticas predictivas resulta de utilidad aunque dada su baja especificidad (13% SIFT y 16% PolyPhen) sus predicciones deben interpretarse con cautela. Sólo en un 11.1% de los casos analizados, hemos identificado mutaciones con utilidad clínica.

PO-091

IMPLICACIÓN DEL CLON HPN EN LA ANEMIA APLÁSICA

García-Ramírez P¹, Subirá D¹, Barriopedro F¹, Vázquez A¹, Guillen H¹, Pérez-Ortega A¹, Nuevo I¹, Gil-Pérez A¹, Golbano N¹, Arbeteta J¹, Santos A¹, Herrero S¹, Molares D¹, De Miguel D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: La aplasia medular es considerada como el resultado de la destrucción inmunomediada de las células hematopoyéticas. La identificación de un clon HPN en los pacientes diagnosticados de anemia aplásica (AA) ayudará a excluir una forma inherente de fallo medular pero su implicación pronóstica y la probabilidad de la respuesta al tratamiento es incierta y continua siendo motivo de controversia. **Objetivos:** Identificar un papel del clon HPN en los distintos tipo de AA. **Métodos:** Se analizaron retrospectivamente 12 pacientes con AA tratados de forma consecutiva en nuestro centro entre los años 2005 a 2019. Al diagnóstico se estudió la presencia de clones HPN por citometría de flujo en neutrófilos y monocitos utilizando la molécula FLAER y los anticuerpos monoclonales CD24 y CD14. La sensibilidad de la técnica fue de 0,01%.

Resultados: Se incluyeron 12 pacientes cuyas características demográficas se observan en la Tabla 1. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor o de soporte. La mediana de seguimiento fue de 627 días (RI: 251–1567) Todos los pacientes con AA grave (7) precisaron al menos 2 líneas de tratamiento frente al 60% de los pacientes con AA no grave (p= 0.15). Diez de los 12 pacientes (83%) presentaban clon HPN al diagnóstico La mediana del tamaño de los clones fue 0,41% (RI: 0,05–2,02) en los neutrófilos y 0,51% (RI: 0,08–3,09) en los monocitos. El número de neutrófilos HPN positivos fue menor en los pacientes con AA grave/muy grave (mediana: 1,41/mm³ (RI: 0,15–9,8)) frente a las AA no grave (mediana: 36/mm³ (RI: 15,29-43)) p= 0,07. También se confirmó la diferencia en el número de monocitos HPN positivos de AA grave/muy grave (mediana: 0,154/mm³ (0,1-2,92)) frente a AA no grave (mediana: 7,95/mm³ (RI: 1,63–11,48) p= 0,24. El número de casos con >20 neutrófilos HPN/mm³ fue similar en los pacientes respondedores a la primera línea de tratamiento (2/5) y en los no respondedores (3/7).

Conclusiones: El mayor porcentaje de casos clon HPN positivos en nuestra serie respecto a la bibliografía puede explicarse por la alta sensibilidad de la prueba. Es importante tanto la proporción relativa del clon como el número absoluto de neutrófilos del clon HPN. En esta pequeña serie el tamaño del clon fue menor en los casos más graves. No se encontró asociación entre el tamaño del clon y la respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Datos demográficos.

n 12	
Edad (mediana, rango intercuartil)	61 (32-78)
Sexo n (%)	
Mujer	5 (42%)
Hombre	7 (58%)
Criterios de severidad n(%)	
AA grave/muy grave	7 (58%)
AA no grave	5 (42%)
Clon HPN + n(%)	
AA grave/muy grave	6 (85%)
AA no grave	4 (80%)
Tratamiento 1ª línea (n)	
Soporte	3
Ciclosporina + ATGAM	7
Eltrombopag +/- TIS	2

PO-092

PERFIL CLÍNICO Y MOLECULAR COMÚN ENTRE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Cid P¹, Zamora L², Orna E³, Marcé S⁴, Cabezón M⁵, De Aguirre I⁴, Ramírez JL⁵, Xicoy B⁴

¹Universitat Rovira i Virgili; ²Departament de Bioquímica i Biotecnologia; ³Facultat de Química, Tarragona; ⁴Servicio de Hematología-Laboratorio; ⁵ICO-Badalona/Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute, Badalona

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y los síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo (SMD-SA) son entidades diferenciadas y clasificadas como síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos y síndromes mielodisplásicos, respectivamente. Cada entidad tiene unas características clínicas y moleculares propias. Por un lado, la LMMC presenta monocitosis y en ella es frecuente la mutación del gen *SRSF2*, mientras que los SMD-SA se definen por la presencia de SA y mutaciones en el gen *SF3B1*. El objetivo de este estudio fue identificar las características clínicas (monocitosis y SA) y moleculares (mutación *SF3B1* y *SRSF2*) que comparten ambas entidades, y clasificarlas en función de estos parámetros.

Métodos: Se identificaron 62 pacientes diagnosticados de LMMC o SMD-SA a partir de la base de datos del Laboratorio de Biología Molecular del Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, de los cuales se aisló el ADN genómico procedente de muestras de médula ósea para identificar las mutaciones en los genes *SRSF2* y *SF3B1*. Se recogieron las características clínicas (monocitosis en sangre periférica, mutación *SRSF2* en los SMD-SA, porcentaje de SA en médula ósea y mutación *SF3B1* en la LMMC) así como la supervivencia global (SG) y la incidencia acumulada de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA).

Tabla 1. Análisis descriptivo de cada grupo (LMMC-SA, LMMC y SMD-SA).

		LMMC-SA (n=13)	LMMC (n=28)	SMD-SA (n=24)
Varones, n (%)		8/13 (62)	16/28 (57)	19/24 (79)
Edad, media (min, max)		66 (45, 82)	75 (49, 88)	74 (60, 88)
Hemoglobina, media (min, max)		10.4 (7.2, 14.3)	11 (7.5, 16.1)	9.5 (7.8, 15)
Plaquetas, media (min, max)		137 (37, 403)	122.5 (9, 448)	222.5 (25, 848)
Leucocitos, media (min, max)		8.8 (5.5, 28.5)	10.3 (3.3, 60)	6.2 (1.6, 21.3)
Monocitos, media (min, max)		1.3 (0.2, 9.1)	2.1 (0.3, 15.3)	0.5 (0, 1.3)
Neutrófilos, media (min, max)		5 (0.9, 23.6)	4.3 (0.5, 39.2)	3.8 (0.6, 18.2)
LMMC clasificación FAB, n (%)	Mielodisplásica	10/13 (77)	20/28 (71)	-
	Mieloproliferativa	3/13 (23)	8/28 (29)	-
Citogenética, n (%)	Normal	10/12 (83)	21/27 (78)	16/23 (70)
	Alterada	2/12 (17)	6/27 (22)	7/23 (30)
Aspirado, n (%)	Normal	2/11 (18)	5/18 (28)	3/8 (38)
	Hiperclular	9/11 (82)	13/18 (72)	5/8 (62)
Número de líneas displásicas, n (%)	1	1/8 (13)	3/16 (19)	2/19 (11)
	2	2/8 (25)	7/16 (44)	5/19 (26)
	3	5/8 (62)	6/16 (37)	12/19 (63)
Mediana de seguimiento en años (min, max)		4.7 (1, 10.3)	2.6 (0.5, 8)	2.2 (0.2, 8.5)

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; SA: sideroblastos en anillo, SMD: síndrome mielodisplásico

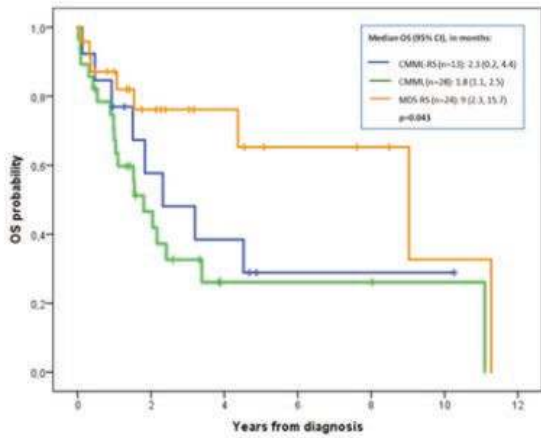


Figura 1. Supervivencia global (SG) de los pacientes de la serie.

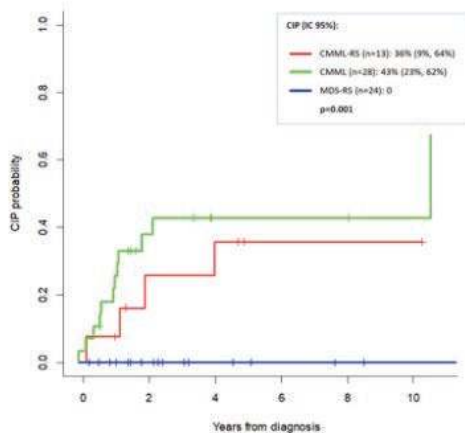


Figura 2. Incidencia acumulada de progresión (CIP) a leucemia mieloide aguda de los pacientes de la serie.

Resultados: En base a los valores de monocitos en sangre periférica y SA en médula ósea, se obtuvieron 3 grupos de pacientes: LMMC (n=26), SMD-SA (n=24) y LMMC con presencia de SA (LMMC-SA) (n=12) (solo hubo dos pacientes con SMD-SA y monocitosis). Las principales características de estos grupos de pacientes están resumidas en la Tabla 1. La mutación *SRSF2* se identificó en diez (39%) pacientes con LMMC, en cuatro (33%) pacientes con LMMC-SA y no fue hallada en ningún paciente con SMD-SA. Por otro lado, la mutación en *SF3B1* se encontró en quince (63%) pacientes con SMD-SA, en dos pacientes con LMMC-SA y no se identificó en ningún paciente con LMMC. La SG de los pacientes con LMMC, LMMC-SA y SMD-SA fue de 1,8 meses (95% CI 0,2, 4,4), 2,3 meses (95% CI 1,1, 2,5) y 9 meses (95% CI 2,3, 15,7) (p=0,043), respectivamente (Figura 1) y la incidencia acumulada de progresión a LAM de los pacientes con LMMC y LMMC-SA del 43% (95% CI 23%, 62%) y 36% (95% CI 9%, 64%) (p=0,001), respectivamente (Figura 2). Ningún paciente con SMD-SA progresó a LMA.

Conclusión: Las LMMC-SA y los SMD-SA comparten algunas características clínicas y moleculares como son los SA y la presencia de la mutación *SF3B1*. No obstante, la monocitosis y la mutación *SRSF2* son más específicas de la LMMC, con o sin SA. El pronóstico de ambas entidades es distinto y podría ser mejor en SMD-SA por la presencia de la mutación en *SF3B1* y peor en LMMC sin SA. El mejor pronóstico de la LMMC-SA tendría que validarse en una serie más amplia de pacientes.

PO-093

EVALUACIÓN DE 2 PROTOCOLOS PARA CUANTIFICAR MONOCITOS CLÁSICOS EN SANGRE. UTILIDAD PRÁCTICA PARA CRIBAJE DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Nuevo López I¹, Subirá D¹, Guillén García H¹, García-Ramírez P¹, Arbeteta Juanis J¹, Golbano López N¹, Vázquez Ramo A¹, Gil Pérez A¹, Pérez Ortega A¹, Martínez R¹, Merchán Muñoz B¹, Torralba M¹, De Miguel Llorente D¹

¹Hospital de Guadalajara

Introducción: La organización mundial de la salud establece los criterios diagnósticos de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) pero otras patologías (esplenectomía, nefropatías, infecciones) pueden cursar con monocitosis persistente y alteraciones morfológicas. La acumulación de monocitos clásicos (>94%) en sangre periférica (SP) predice el diagnóstico de LMMC (91,9% sensibilidad; 95,1% especificidad, Selimoglu-Buet, Blood 2015). Este trabajo pretende validar los resultados del protocolo francés con el protocolo habitual de nuestro laboratorio y determinar el punto de corte óptimo para el manejo clínico.

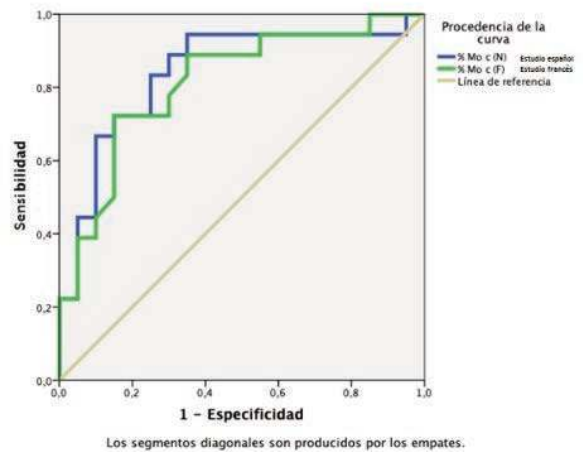


Figura 1. Curva COR.

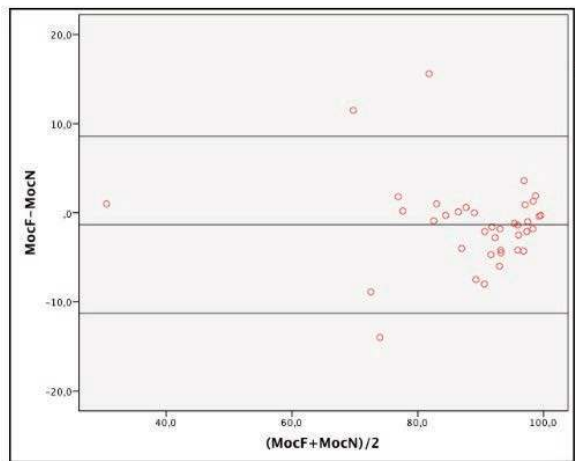


Figura 2. Gráfico de Bland-Altman.

Métodos: Entre noviembre 2018-mayo 2019 se estudió la SP de 42 pacientes (31 varones; mediana de edad de 78 años) con monocitosis (>1.000/mm³ ó >10% leucocitos). (n=18) con diagnóstico de LMMC sin tratamiento hipometilante, (n=18) monocitosis reactivas y (n=6) otras neoplasias hematológicas. La cuantificación de monocitos clásicos por citometría de flujo se realizó en SP (EDTA, <12 horas tras extracción). A cada muestra se aplicó en paralelo 2 protocolos: francés (CD45V500/CD16BV421/CD7FITC/CD24PE/CD14PC7/CD56APC, lisis, no-lavado) y protocolo habitual (CD123BV510/CD33e-Fluor450/

CD16FITC/CD14PE/HLA-DR PerCP-Cy5/CD2PE-Cy7/CD64APC/CD45 APC-H7, lisis, 2 lavados). En todas las muestras se adquirieron >500.000 eventos en un único citómetro (FACSCanto II, BDB). El análisis del protocolo francés se hizo con el programa DIVA (BDB) y la secuencia de ventanas de sus autores. Para el análisis del protocolo habitual se usó el programa Infinicyt (Cytognos). El porcentaje de monocitos clásicos (Moc,CD14+/CD16-) se refirió al total de monocitos. El análisis estadístico aplicó la curva (ROC) en cada estudio y evaluó la sensibilidad y especificidad de varios puntos de corte de Moc. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) evaluó el acuerdo entre los 2 protocolos.

Resultados: La mediana de edad fue de 80 años (rango intercuartil, IR 71-87) en la LMMC y 76,5 años (IR 64,3-86,5) en los demás pacientes. La mediana de monocitos fue similar (1.600 vs 1.650/mm³). El análisis de Moc se realizó en 38 pacientes (90,5%). El área bajo la curva (ABC) del protocolo francés fue 0,81 (IC95%; 0,675-0,953; p=0,001) frente a 0,84 (IC95%; 0,708-0,976; p<0,001) del protocolo habitual (Figura 1). El CCI entre ambos protocolos fue de 0,92 (p<0,001). En el gráfico de Bland-Altman todos los valores salvo 3, se distribuyeron +/-2 veces alrededor de la media (IC95%) (Figura 2). La sensibilidad/especificidad del punto de corte de 94%Moc fue 55,5%/85% con el protocolo francés y 72,5%/75% con el nacional. Aplicando 90%Moc, la sensibilidad/especificidad del estudio francés fue 72%/70% frente a 94%/65% del estudio nacional.

Conclusiones: La capacidad diagnóstica del protocolo francés queda validada externamente con nuestro protocolo habitual (ABC similares). Sin embargo, ninguno reproduce los valores de sensibilidad y especificidad publicados. En la práctica clínica, un 90%Moc permitirá seleccionar monocitosis puntuales con alta sospecha de LMMC que requerirán de seguimiento posterior.

menos 500000 eventos en el gate de CD64.

Resultados: Mediante la realización de la Curva ROC se estableció el punto de corte para la población monocítica tipo I o clásica de 97,4% con una sensibilidad de 81% y una especificidad 88%. Siendo el punto de corte el mismo (97,5%) que en nuestro estudio previo pero mejorando ligeramente la sensibilidad y especificidad (77,8% y 85% respectivamente). El valor predictivo positivo de la muestra fue 0.875 mientras que el valor predictivo negativo fue 0.81.

Conclusiones: El estudio de subpoblaciones monocíticas por citometría de flujo puede ser una herramienta válida en el diagnóstico diferencial de monocitosis reactiva versus LMMC. En este estudio, con el incremento de pacientes y controles hemos mejorado nuestra sensibilidad y especificidad de la prueba. Consideramos que este hecho no solo es debido al incremento de la n muestral sino también se vería influenciado por la certeza del diagnóstico de LMMC establecido por la clonalidad molecular.

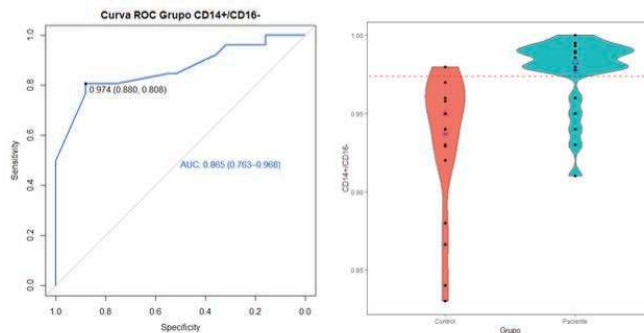


Figura 1.

PO-094

DETERMINACIÓN DE LA POBLACIÓN MONOCÍTICA CLÁSICA EN LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMMC) Y EN LA MONOCITOSIS REACTIVA MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO. ANÁLISIS DEL PUNTO DE CORTE ENTRE AMBAS ENTIDADES EN NUESTRO CENTRO

Fernández-Caldas González P¹, Lemes Castellano MA¹, Fiallo Suárez D¹, De la Nuez Melián H¹, Pérez Ortiz L¹, González Fernández JA¹, Borrero Borrego A¹, López Rodríguez JF¹, Acosta Fleitas C¹, González Pinedo L¹, Molero Labarta T¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: La Leucemia Mielomonocítica crónica es el Síndrome Mielodisplásico/ Mieloproliferativo más frecuente. Se trata de una entidad cuyo criterio indispensable para el diagnóstico es la monocitosis > 1x10⁹ durante al menos 3 meses. En algunas situaciones, resulta difícil diferenciar esta entidad de las monocitosis reactivas. Estudios recientes sugieren que el análisis de sangre periférica de la distribución de las distintas poblaciones monocíticas mediante citometría de flujo en los paciente con monocitosis > 1x10⁹, puede contribuir al diagnóstico y seguimiento de la LMMC. Se han diferenciado tres poblaciones monocíticas según la expresión de los marcadores CD14 y CD16 estableciéndose una población clásica o tipo I CD14+/CD16-, una tipo II CD14+/CD16+ y tipo III CD14low/CD16+. La proporción de tipo I está incrementada en pacientes con LMMC, mientras que se encuentra disminuida en aquellos con monocitosis reactiva. El objetivo de este trabajo ha sido comparar las poblaciones monocíticas de pacientes con LMMC y monocitosis reactivas para determinar el valor de nuestro punto de corte así como la sensibilidad y especificidad del estudio.

Métodos: Siguiendo con trabajos previos ya realizados, se han recopilado nuevos pacientes, la mayoría de ellos con clonalidad establecida con mutación SRFS2 obteniendo finalmente un total 26 pacientes de 2 centros distintos. De ellos 7 eran mujeres y 19 varones comparándolos con 25 controles siendo 12 mujeres y 13 varones. Se recolectaron los datos de citometría de flujo, biología molecular, FISH y citogenética de ambos grupos. En ambos grupos se estudió la distribución mediante citometría de flujo de CD14+/CD16-, CD14+/CD16+ y CD14low-/CD16+, siguiendo la siguiente combinación de monoclonales: CD15FITC/CD64PE/CD33PerCP/CD16PECy7/CD14APC/CD38APC H7/HLA-DRV450/CD45V500. Las muestras fueron marcadas siguiendo los procedimientos estandarizados de Euroflow. Se adquirieron en un FACSCANTO (BD) los eventos necesarios para la adquisición de al

PO-095

SOBREEXPRESIÓN DE BCL2 EN LA LMC

Sánchez Sosa S¹, López Rodríguez JF², Florido Ortega Y², Stuckey R², González San Miguel JD³, Tapia M⁴, Saez Perdomo MN⁵, González Pérez E², Segura Díaz A⁶, Molero Labarta MT⁵, Bilbao Sieyro C⁶, Gómez Casares MT⁵

¹Hospital Universitario de GC DR. Negrín/ULPGC; ²Hospital Universitario de GC Dr Negrín; ³Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil; ⁴Hospital General de La Palma; ⁵Hospital Universitario de GC Dr Negrín/ULPGC; ⁶Hospital Universitario de GC Dr Negrín/ULPGC

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa de las células madre hematopoyéticas que se caracteriza por la traslocación t(9;22)(q34;q11) que da origen al cromosoma Filadelfia (Ph) y al gen de fusión BCR/ABL1. Los fármacos inhibidores tirosina-quinasa (ITK) han demostrado su eficacia en el control de la enfermedad en fase crónica, pero en pacientes con crisis blástica (CB) o en Fase Acelerada (FA) la efectividad es muy inferior con una supervivencia media de sólo 6 meses. Las opciones terapéuticas en FA y CB son muy limitadas y por tanto se requieren nuevas terapias dirigidas para el tratamiento de estos pacientes.

Objetivos: Analizar el perfil de expresión de ARNm de BCL2 en una serie de pacientes con CB o FA.

Métodos: Se analizaron muestras de un total de 31 pacientes diagnosticados entre 1998-2015, incluyendo: 14 CB o FA (mediana de edad, 63 años, rango 27-81); 14 LMC al diagnóstico en fase crónica, de ellos, 11 se estudiaron también cuando alcanzaron la respuesta molecular profunda (RMP) tras tratamiento con ITK, además se incluyeron 3 pacientes más en RMP para equiparar series (mediana de edad, 60,5 años, rango 50-85). Los niveles de expresión de BCL2 se determinaron por RT-PCR en un LightCycler 480 II (Roche) utilizando ABL como gen control. Los resultados fueron normalizados con un pool de ARNm obtenido a partir de sangre periférica (SP) de 12 donantes sanos.

Resultados: Con respecto al pool de controles sanos, al que se le asignó un valor de referencia de expresión de BCL2 igual a 1, se observó una media de expresión de 2.1 en los pacientes en RMP, de 5.41 en las CB/FA y de 6.61 en las LMC en fase crónica al diagnóstico.

Conclusión: Los niveles de expresión de *BCL2* en los pacientes con LMC en fase crónica al diagnóstico y en crisis blástica/fase acelerada fueron similares y muy superiores con respecto a los pacientes en RMP y al pool de donantes sanos. Se sabe que la progresión a CB está caracterizada por un aumento de la proliferación y detención de la diferenciación celular y de la apoptosis. Nuestros datos sugieren que la expresión del gen antiapoptótico *BCL2* no puede ser un biomarcador de la progresión en pacientes con LMC puesto que sus niveles no se ven aumentados en la transformación a Leucemia Aguda, a diferencia de lo que pasa con la LMA, pero sí se puede emplear como marcador de respuesta molecular, ya que en estos casos, existe un claro descenso de expresión en pacientes con RMP.

PO-096

UTILIDAD DE UN PANEL DE NGS MIELOIDE EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL TRIPLE NEGATIVA (TE-TN)

López Muñoz N¹, Gutiérrez López de Ocáriz X¹, Carreño Gómez-Taragona G¹, De Nicolás Sol R¹, Tejero F¹, Ayala Díaz R¹, Rapado I¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, Buendía Ureña B¹, Poza Santaella M¹, Zamanillo Herreros I¹, Iñiguez García R¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario^{1,2} de Octubre

Introducción: El diagnóstico de la trombocitemia esencial supone en ocasiones un reto diagnóstico no solamente por la gran cantidad de trombocitosis secundarias sino por la existencia de las TE triples negativas (TE-TN) para las mutaciones canónicas de JAK2, MPL y CALR. La clasificación de la WHO de 2016 exige en los casos de TE-TN la ausencia de una causa reactiva o la identificación de un marcador clonal por lo que los paneles de genes mieloides por NGS podrían ser de gran utilidad. Presentamos la experiencia de nuestro centro en el uso de un panel mieloides para la identificación de marcadores clonales en TE-TN que pudieran ser útiles en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes.

Métodos: Se incluyó una cohorte de 35 pacientes con TE en la que no se identificaron mutaciones en JAK2 V617F (RT-PCR), mutaciones canónicas tipo 1 y 2 de CALR (GENESCAN) ni mutaciones en el codón 515 (W515K y W515L) de MPL (RT-PCR). Las características de los pacientes aparecen representados en la Tabla 1. Realizamos una secuenciación de genes dirigida por NGS (Ion Torrent S5XL System-ThermoFisher Scientific) utilizando un panel de 33 (antes de marzo de 2018) o 43 genes (después de marzo de 2018) implicados en el pronóstico de la leucemia mielode aguda.

Resultados: Se identificaron mutaciones en 20 pacientes (57.1%) con una mediana de 2 mutaciones por paciente. Las mutaciones más frecuentemente identificadas fueron: TET2 (5; 14.3%), JAK2 (4; 11.4%) ETV6 (3; 8.6%) y KMT2A (3; 8.6%). El resto de genes sólo fueron identificados en una ocasión (2.9% cada uno) Figura 1. Se identificaron mutaciones no canónicas en genes driver en 6 pacientes (17.1%). Un paciente tenía dos mutaciones en MPL S505C y W515R, ya descritas en la literatura. Otra presentaba CALR K385del (en vez de la típica inserción). Por último un paciente tenía la mutación JAK2 Leu393Val (de significado incierto) y tres pacientes (hermanos) la mutación JAK2 Arg683Gly, descrita previamente en LLA pero no en NMPc ni trombocitosis familiares. Con una mediana de seguimiento de 4,44 años (0.02-25.48) la media de supervivencia global estimada fue 22.4 años sin alcanzarse la mediana (sólo dos pacientes habían fallecido). En cuanto el tiempo a evento este fue de 19.9 años (dos transformaciones a leucemia aguda, una progresión a mielofibrosis y un evento trombótico) sin alcanzarse la mediana. No se observaron diferencias en la supervivencia global o libre de evento entre los presentaban mutaciones y los que no (p=0.187 y p=0.514 respectivamente) aunque si una tendencia a una mayor supervivencia (Figura 2). Tampoco se identificó peor supervivencia en aquellos que acumulaban mayor número de mutaciones (p=0.343) ni diferencias entre la presencia o ausencia de mutaciones en genes driver (p=0.216).

Conclusión: Nuestro panel mieloides ha sido capaz de identificar clonalidad hasta en más de un 50% de los pacientes con TE-TN, permitiendo el diagnóstico de trombocitemia esencial. Aunque no hay diferencias significativas en cuanto a supervivencia global o libre de evento sí se observa una tendencia a una menor supervivencia en el grupo con clonalidad. Se necesitan cohortes más grandes para definir las características de estos pacientes así como el papel de las distintas

mutaciones no driver en el pronóstico de estas enfermedades.

Tabla 1. Características clínicas, analíticas y tratamiento utilizado.

Características de los pacientes	
Media de edad	50.54
Sexo masculino (%)	31.4/68,6%
Factores de riesgo cardiovascular (%)	44
Hemograma al diagnóstico, media	
Hemoglobina (g/dl)	14.1
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	824
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	9.29
Anamnesis al diagnóstico	
Trombosis previa (%)	4.3
Hemorragia previa (%)	8.3
Clínica	
Evento hemorrágico (%)	4.3
Clínica microvascular (%)	16.7
Prurito (%)	4.3
Tratamiento	
Hidroxiurea (%)	65
Anagrelide (%)	16
Sin tratamiento citorreductor (%)	35
Aspirina (%)	100

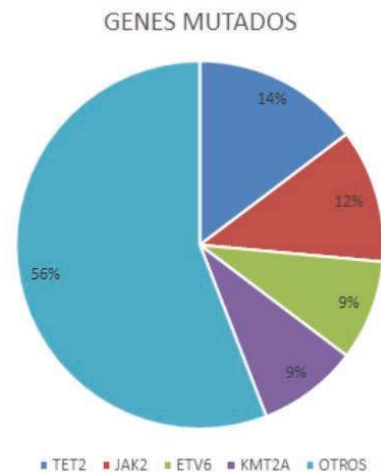


Figura 1. En esta grafica aparecen representados los genes en los que se han identificado mutaciones; así como el porcentaje de las mismas. En el grupo "otros" se incluyen los siguientes genes: VHL, WT1, SF3A1, DNMT3A, TP53, EPAS1, CBL, IDH1, TPHO, RUNX1, KIT, ASXL1, CALR, MPL, SF3B1, IDH2, SH2B3, EPOR, KRAS

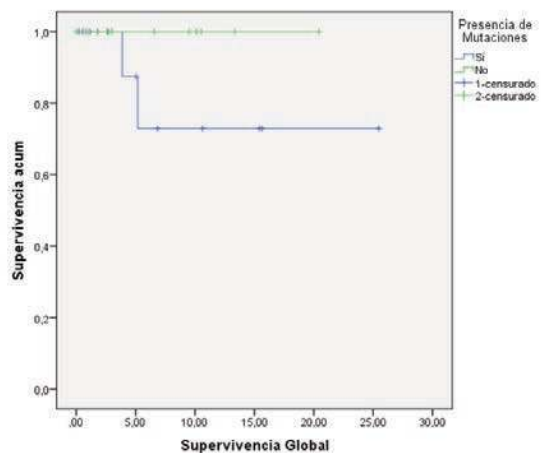


Figura 2. En esta grafica aparece representada la supervivencia global de los pacientes con TE, observándose como existe una tendencia a una mayor supervivencia en el grupo de pacientes que no presenta mutaciones aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

PO-097

PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA EN MIELOFIBROSIS PRIMARIA: PAPEL DE ASXL1

Sánchez Sosa S¹, Bilbao Sieyro C¹, Florido Ortega Y¹, González Pérez E¹, Sáez Perdomo MN², Stuckey R¹, Santana Santana G¹, Molero Labarta MT³, Loro Ferrer JE, Gómez Casares MT²

¹Hospital Universitario de GC DR. Negrín; ²Hospital Universitario de GC DR. Negrín/ULPGC; ³Hospital Universitario de GC DR. Negrín/ ULPGC

Introducción: La mielofibrosis primaria (MFP) es una neoplasia mieloproliferativa *BCR-ABL1* negativa caracterizada por unadiferenciación aberrante de todos los linajes mieloides que a veces se acompaña de fibrosis en la médula ósea. La presencia de mutaciones en los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL* apoyan el diagnóstico molecular de la patología. En aproximadamente el 10-35% de los casos clasificados como MFP la causa genética sigue siendo desconocida y se conocen como casos triple negativos. Recientemente, guías como GIPSS y MIPSS recomiendan el análisis de otras mutaciones, tales como *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2* y *U2AF1Q157*, ya que éstas juegan un importante papel en la estratificación del riesgo de la patología.

Objetivos: Analizar los perfiles de expresión de ARNm de los genes *EZH2*, *ASXL1*, *RB1* y *TET2* en una serie de pacientes con MFP con pacientes de los cuales se conocía el estado mutacional de *JAK2* V617F, *CALR* y *MPL*.

Métodos: Nuestra serie estaba compuesta por 21 pacientes con MFP, de los cuales 6 eran mujeres y 15 hombres, con una edad media de 70 años (rango 41-87), diagnosticados y tratados entre 1996 y 2018 en el Hospital Universitario de Gran Canaria "Dr. Negrín". Cuatro pacientes fueron triple negativa, 13 *JAK2*V617F mut, 3 *CALR* mut y 1 *MPL* mut. Los niveles de expresión de ARNm se determinaron por PCR a tiempo real en un LightCycler 480 II (Roche) utilizando *GUS* como gen control. Los resultados fueron normalizados con un pool de ADNc obtenido a partir de sangre periférica de 10 donantes sanos, que se empleó como control interno en cada experimento. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS V.23.

Resultados: Los niveles de expresión de *ASXL1* fueron significativamente mayores en pacientes con *JAK2* V617F mutado en comparación con *JAK2*V617F no mutado (media 0,47 frente a 0,25, p = 0,037, prueba U de Mann-Whitney). En el estudio de supervivencia libre de progresión en la serie completa, detectamos por unidad de expresión de *ASXL1*, unadisminución del 36% en la probabilidad de progresión a AML o muerte (p = 0.007, prueba de regresión de Cox). No se encontraron asociaciones significativas entre los niveles de expresión de los otros genes estudiados (*RB1*, *TET2* y *EZH2*).

Conclusión: La mutaciones inactivantes en *ASXL1* son comunes en las patologías mieloides y su presencia está asociada con una peor supervivencia global y supervivencia libre de leucemia. Sin embargo, la influencia de los niveles de expresión de *ASXL1* no ha sido tan estudiada, en ese sentido nuestros resultados concuerdan con lo descrito para mutaciones, es decir, niveles más altos (ausencia de mutación) tiene un efecto protector. Respecto a la asociación positiva entre niveles más altos de *ASXL1* en pacientes *JAK2*V617F mut podría sugerir un mejor pronóstico en estos casos.

PO-098

CUANTIFICACIÓN DE FMOD (FIBROMODULINA) EN SANGRE TOTAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS DE FENOTIPO LÍMITE ENTRE LLC Y NO LLC

Sorigue M¹, Junca J¹, Marce S¹, Ruiz-xiville N¹, Cabezon M¹, Dominguez D¹, Ferra C², Buch J³, Lopez-viaplana L⁴, Gomez-marzo P⁵, Mostacedo S-Z³, Plensa E⁴, Vergara S¹, Raya M¹, Granada I¹, Sancho J-M², Tapia G⁶, Navarro J-T¹, Bea S⁷, Zamora L¹

¹Laboratorio de Hematología, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ²Departamento de hematología clínica, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ³Departamento de hematología, Hospital de Calella, Calella and ICO-Girona, Girona; ⁴Departamento de hematología, Hospital de Mataró, Mataró; ⁵Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ⁶Departamento de patología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁷Departamento de Hemato-Oncología, IDIBAPS, Barcelona. CIBERONC, Barcelona

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es el síndrome linfoproliferativo (SLP) más frecuente. Aunque no hay un estándar de oro para su diagnóstico, las diferencias fenotípicas con otros SLP leucémicos suelen ser evidentes. Sin embargo, esto no es universal. Nos planteamos cuantificar FMOD, un gen altamente expresado por linfocitos de LLC, para el diagnóstico de pacientes con SLP de fenotipo límite ("borderline") entre LLC y no LLC.

Pacientes y métodos: Se cuantificó prospectivamente la expresión de FMOD en sangre total de pacientes con SLP leucémicos (sin diagnóstico histológico). El criterio de inclusión fue una carga tumoral (células CD19 monotípicas) $\geq 20\%$ de linfocitos. Los pacientes se clasificaron en 5 grupos: Grupo1: LLC de fenotipo clásico (CD5/CD23/CD200/CD43+ y pérdida de marcadores B); Grupo2: LLC con alteraciones fenotípicas menores (como el anterior pero con expresión de al menos 2 marcadores B); Grupo3: SLP de fenotipo límite (CD5/CD23/CD200+ pero sin criterios de LLC); Grupo4: SLP no LLC con alguna característica de LLC (habitualmente CD5/CD200-positivos, sin pérdida de marcadores B) y Grupo5: SLP no LLC. Para la cuantificación de FMOD, las muestras se analizaron < 48 horas tras su extracción. Se extrajo RNA, se retrotranscribió y se amplificó mediante un ensayo Taqman (FAM/MGB-NFQ). Se empleó la cuantificación de B2M para normalizar los niveles de expresión de cada paciente. Los ensayos se realizaron por triplicado y con un calibrador para la normalización de los niveles de expresión entre placas, usando el método $2^{-\Delta\Delta CT}$. Los valores de FMOD se multiplicaron por 10000 para facilitar su uso y comprensión.

Resultados: Se incluyeron 87 pacientes, 26 (Grupo1), 17 (Grupo2), 18 (Grupo3), 11 (Grupo4), 15 (Grupo5). La expresión de FMOD fue similar entre los grupos 1 y 2. También fue similar entre los 4 y 5 (p>0.05) y fueron diferentes entre ellos (1 y 2 frente a 4 y 5) y en ambos frente al grupo 3 (p<10-5 para todas las comparaciones, Figura1). Las curvas ROC mostraron una discriminación perfecta entre LLC (grupos 1 y 2) y SLP no LLC (grupos 4 y 5) con una área bajo la curva, sensibilidad y especificidad de 1, valor de expresión más bajo en LLC=12.05, valor más alto en SLP no LLC=0.64). El área bajo la curva ROC entre LLC y SLP límite (Grupo3) fue 1 (sensibilidad y especificidad=1 valor más bajo en LLC=12.05, valor más alto en SLP límite=8.2) y entre SLP límite y no SLP el área bajo la curva fue de 0.985 (sensibilidad=0.96, especificidad=0.94, punto de corte 0.27). La correlación entre la cuantificación de FMOD y la carga tumoral fue pobre (rho 0.43), indicando que su impacto en el resultado final parece trivial. En el congreso se presentarán datos actualizados.

Conclusión: Este estudio sugiere la existencia de un espectro biológico entre LLC y SLP no LLC así como la de un grupo biológicamente distinto intermedio entre ellos. Más estudios serán necesarios para confirmar este hallazgo y caracterizar este subgrupo de pacientes. De forma más práctica, la cuantificación de FMOD en sangre total es una prueba fácil, robusta, económica que puede ayudar al diagnóstico de SLP de difícil filiación, particularmente en la exclusión de LLC

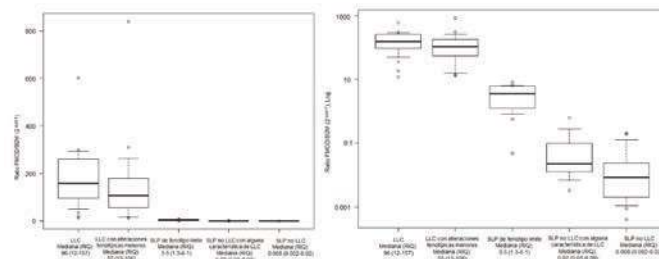


Figura 1. Cuantificación de la expresión de FMOD (ratio FMOD/B2M, $2^{-\Delta\Delta CT}$ valor x10000, escala lineal y escala logarítmica) en síndromes linfoproliferativos leucémicos. RIQ: rango intercuartilico.

PO-099

DETECCIÓN DE ALTERACIONES CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA MEDIANTE UN PANEL NGS

Ariceta Ganuza B¹, Mañú A¹, Larráyoz MJ¹, Vázquez I¹, Aguilera-Díaz A², Palomino-Echeverría S¹, Blasco-Iturri Z¹, Irigoyen-Barranco A¹, Ongay Y¹, MarínArbizu M¹, Prósper F³, Rifón J³, Arguiñano JM⁴, Fernández-Mercado M¹, Calasanz MJ¹

¹CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra; ²CIMA, Universidad de Navarra; ³Clínica Universidad de Navarra; ⁴Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: El diagnóstico de los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) incluye el análisis mediante FISH de las alteraciones citogenéticas del(11q), +12, del(13q) y del(17p), que junto al cariotipo y al análisis de la hipermutación somática IGVH, ayudan a la estratificación del riesgo. Además, con la incorporación de las nuevas terapias dirigidas (Idelalisib, Ibrutinib y Venetoclax), el análisis genético puede complementarse con el análisis de mutaciones en el gen TP53 que son predictivas de resistencia a la terapia estándar. Por último, se han descrito mutaciones que añaden valor pronóstico adverso (en los genes *SF3B1*, *ATM*, y *NOTCH1*, entre otros), o predicen resistencia a los nuevos fármacos (mutaciones en los genes *BTK* o *PCLG2*). Ante la multiplicación de pruebas genéticas, se plantea la necesidad de encontrar un test que proporcione toda la información clínicamente útil y simplifique el diagnóstico genético de los pacientes con LLC. La NGS ha surgido como una tecnología-promesa, que permite analizar un elevado número de marcadores genéticos en una única prueba. De hecho, su empleo para la detección de mutaciones puntuales (SNV/indels) ya es rutinario en un elevado número de laboratorios de análisis genético; sin embargo, el análisis de alteraciones en el número de copias (CNV) se sigue haciendo mediante FISH.

Objetivos: Comprobar si un panel de genes NGS es capaz de emular la detección de alteraciones citogenéticas de tipo CNV que se realiza habitualmente por FISH en una cohorte piloto de pacientes con LLC.

Métodos: Se empleó un panel NGS *custom*, desarrollado con la tecnología de captura de Agilent, y diseñado para que las librerías puedan ser secuenciadas con la tecnología de Illumina. Este panel (50Mb) captura 20 genes relevantes en LLC, en alguno de ellos la región codificante completa (*ATM*, *BCL2*, *BIRC3*, *CHD2*, *EGR2*, *SAMHD1*) y en otros, regiones de *hotspot* (*BRAF*, *BTK*, *FBXW7*, *IKZF3*, *IRF4*, *MYD88*, *NFKBIE*, *NOTCH1*, *PAX5*, *POT1*, *RPS15*, *SF3B1*, *TP53*, *XPO1*), y las cuatro regiones de CNV interrogadas por FISH. Se seleccionaron 21 casos de LLC caracterizados por FISH. Las muestras de estos casos fueron secuenciadas con el panel *custom* de captura. Los datos de secuenciación fueron analizados empleando el paquete CNVPanelizeR. Se agruparon los genes localizados en las cuatro regiones interrogadas por la prueba multi-FISH, y se hicieron los cálculos estadísticos para determinar si en esas regiones hay ganancias o pérdidas de material.

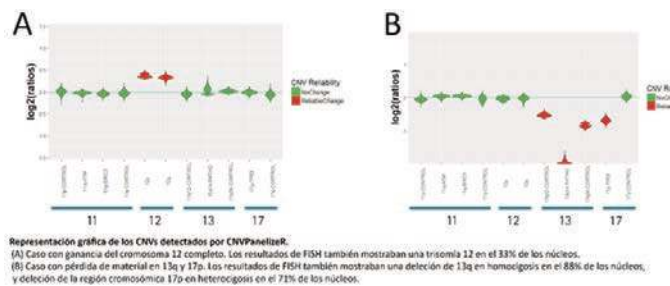


Figura 1.

Resultados: El análisis de mutaciones reveló que el 68% de los casos presentaban alguna variante de secuencia en los genes analizados; más de la mitad de esos casos (56%) presentaban más de una variante (2-5). Los genes más frecuentemente mutados fueron *ATM* (25%), *NOTCH1* (23%), *TP53* (13%) y *SF3B1* (11%). En cuanto al análisis de CNV, los resultados de CNVPanelizeR se representaron gráficamente para facilitar la interpretación (Figura 1), y se compararon con los resultados de FISH. Hubo concordancia entre los CNV por NGS y los datos de FISH en 83/84 pruebas (98,81%). La única prueba discordante se dio en una región con alto ruido de fondo, por lo que se podría resolver añadiendo más controles a la línea basal en un estudio que incluya mayor número

de casos.

Conclusión: El presente estudio muestra que un panel de genes NGS específico para alteraciones clínicamente relevantes en LLC es capaz de emular la detección de alteraciones en el número de copias que se realiza habitualmente por FISH.

Financiación: Proyecto DIANA, 0011-1411-2017-000028, PI16/00159, AECC-AIO2014, PI17/00701.

PO-100

ANÁLISIS DEL GEN IGHV EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: COMPARACIÓN DE RESULTADO EMPLEANDO PRIMERS LEADER O FR1/FR2

Blanco G¹, Kamaso J¹, Ramos S¹, Tormo M¹, Gómez-Llonín A¹, Puig-gros A¹, Salido M¹, Rodríguez-Rivera M¹, Melero C¹, Gimeno E², Abella E², Bellosillo B³, Arenillas L¹, Calvo X¹, Ferrer A¹, Espinet B¹

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona; ²Servei d'Hematologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona; ³Laboratori de Biologia Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: El estado mutacional de IGHV en leucemia linfática crónica (LLC) y linfocitosis B monoclonal tipo LLC (LBM) distingue dos grupos de riesgo: los pacientes con porcentaje de identidad con la línea germinal (%ID) $\geq 98\%$ se consideran no mutados (IGHV-NM) y generalmente experimentan una enfermedad agresiva, mientras que aquellos con $< 98\%$ se consideran mutados (IGHV-M) y suelen ser más indolentes. Las guías del iwCCL (Hallek, 2018) recomiendan su análisis antes de tratamiento, lo que ha impulsado su estudio en centros españoles, donde era limitado debido a complicaciones técnicas. Entre ellas, el empleo de *primers leader* (L) presenta una menor detección de reordenamientos clonotípicos en comparación a *primers* que se unen a la región FR1 o FR2, pero estos últimos no son aceptados en las actuales recomendaciones del ERIC (Rosenquist, 2017). No obstante, las guías anteriores (Ghia, 2007) permitían su uso con excepción de aquellos casos con %ID próximos al 98% (*borderline*). Los *primers* L suponen una limitación principalmente al partir de ADN, que es el principal material disponible en los laboratorios.

Objetivos: 1. Comparar el estado mutacional, identificación de genes V y *subsets* estereotipados al analizar secuencias de IGHV completas obtenidas con *primers* L (sec-L) versus secuencias incompletas, sin las regiones que faltarían empleando *primers* FR1 (sec-FR1) o FR2 (sec-FR2).

Métodos: Se emplearon 116 secuencias completas obtenidas con *primers* L correspondientes con los reordenamientos clonotípicos IGHV-D-J de pacientes con LLC o LBM. Se eliminaron las regiones de nucleótidos no amplificadas si se usasen *primers* FR1 o FR2. Se compararon los resultados obtenidos analizando sec-L con los de sec-FR1 o sec-FR2 (Figura 1). Se empleó el IMGT/V-QUEST y ARResT/Assign-Subsets para el análisis de secuencias y la asignación a *subsets*.

Resultados: Solamente se observó un cambio de IGHV-NM ($\geq 98\%$) a IGHV-M ($< 98\%$) en 1/116 secuencias (0,86%) al comparar sec-L con sec-FR1 y en 2/116 secuencias (1,72%) al comparar sec-L con sec-FR2 (Tabla 1). En base a estos casos discordantes, se establecieron grupos de %ID para sec-FR1 y sec-FR2. Aquellas secuencias con %ID $< 97\%$ o $> 99\%$ para sec-FR1 y $< 96\%$ o $> 99\%$ para sec-FR2 presentaron un 100% de coincidencias con el estado mutacional de sec-L. En aquellos casos con un %ID entre 97-99% para sec-FR1 o 96-99% para sec-FR2, se observaron coincidencias en 5/6 (83,3%) y en 8/10 (80%) casos, respectivamente. Respecto a la identificación de genes V, en todos los casos se identificó el mismo gen, aunque al verse reducida la longitud de las secuencias, los resultados fueron menos específicos y mostraron otras posibilidades de alelos y/o genes (Figura 2). La identificación de *subsets* no mostró diferencias entre *primers* en 14/14 casos, ni en la asignación al *subset* ni en su nivel de confianza.

Conclusiones: 1. En la mayoría de pacientes ($> 98\%$), el estado mutacional no cambió al usar *primers* FR1/FR2. 2. Cuando el uso de *primers* FR1/FR2 proporcionó un %ID próximo al 98%, la probabilidad de error se vio incrementada sobre un 20%, por lo que se debe repetir el análisis con *primers* L tal como sugerían las guías del 2007. 3. La identificación

de *subsets* estereotipados fue independiente al tipo de *primers* usado. 4. Sería necesario analizar una cohorte mucho más grande de pacientes para definir con mayor exactitud el intervalo alrededor del 98% en que se debe repetir el análisis con *primers* L.

Agradecimientos: PI15/00437, 2017/SGR437, Fundació LaCaixa, FEHH.

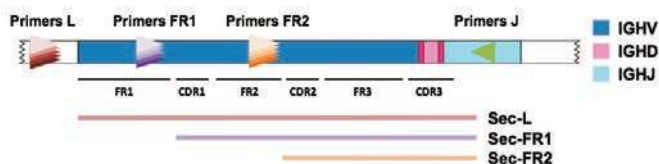


Figura 1. Esquema del reordenamiento IGHV-D-J, indicándose las diferentes zonas FR y CDR y el sitio de unión de los distintos primers. El %ID se establece analizando la región comprendida entre el inicio de FR1 hasta el final de FR3, lo cual se obtiene únicamente empleando primers L (sec-L). En el caso de emplear primers FR1 o FR2, la región analizada es de menor tamaño (sec-FR1 o sec-FR2).

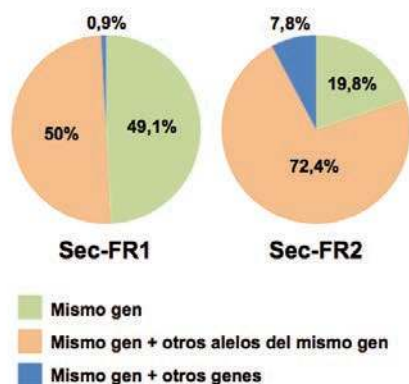


Figura 2. Comparación de resultados relativos a la identificación de genes V entre sec-L versus sec-FR1 o sec-FR2.

Tabla 1. Casos en que se observaron diferencias con respecto al estado mutacional al comparar sec-L con sec-FR1 o sec-FR2.

Caso	Identidad con la línea germinal (%) / Estado mutacional		
	Sec-L	Sec-FR1	Sec-FR2
#1	98,3 / IGHV-NM	97,7 / IGHV-M	96,4 / IGHV-M
#2	99,0 / IGHV-NM	98,6 / IGHV-NM	97,8 / IGHV-M

PO-101

ANÁLISIS MUTACIONAL DEL GEN RPS15 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)

Caurín Adán P¹, Serrano Alcalá A², Fuentes Trillo A³, Ferrer Lores B, Terol Casterá MJ, Chaves Martínez J³, Navarro Cubells B⁴

¹Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Valencia; ²Departamento de Hematología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia, ³Departamento de Fisiología Universidad de Valencia; ⁴Unidad de Genómica y diagnóstico genético, INCLIVA Universidad de Valencia, Valencia; ⁴Sequencing Multiplex SL, Valencia

Introducción: El gen *RPS15* codifica la proteína RPS15 de la subunidad cromosómica 40S, y se le atribuye un papel regulador en la vía MDM2-p53-MDMX. Mediante estudios de secuenciación masiva *RPS15* ha sido identificado como un nuevo gen *driver* en la LLC con una frecuencia de mutaciones que oscila entre el 1% en pacientes no tratados hasta el 20% en pacientes en recaída tras quimioinmunoterapia con FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab). Esta disparidad probablemente esté relacionada con mecanismos de evolución clonal en la evolución de la enfermedad. Además, un tercio de los pacientes con *RPS15* mutado asocian mutaciones y/o deleciones en *TP53* y se observa una

mayor incidencia entre los pacientes con *IGHV* no mutado.

Objetivos: Determinar la incidencia de mutaciones del gen *RPS15* en una cohorte de pacientes diagnosticados de LLC en nuestro centro.

Métodos: Mediante secuenciación bidireccional Sanger se ha estudiado el exón 4 completo del gen *RPS15* empleando el kit BrightDye-Terminator, v3.1, CycleSequencing en muestras de ADN genómico de 103 pacientes con LLC en el momento del diagnóstico. De acuerdo con las guías clínicas vigentes a todos los pacientes se les realizó el estado mutacional *IGHV* y el estudio de mutaciones del gen *TP53* previo al inicio del tratamiento.

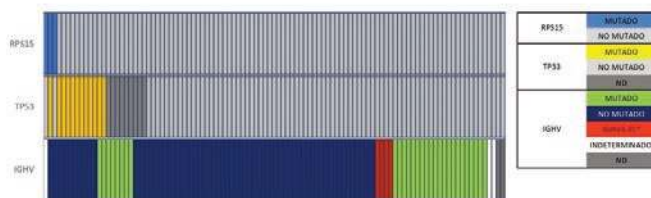


Figura 1. Estado mutacional de RPS15, IGHV y TP53 en 103 pacientes con LLC.

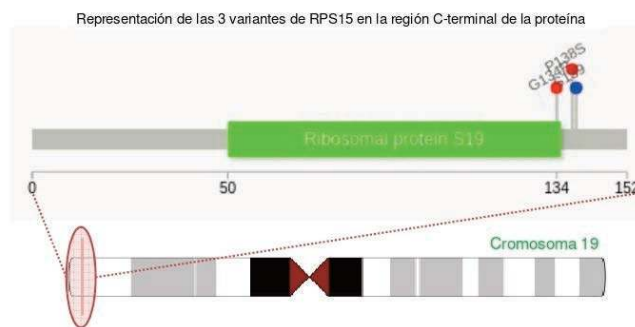


Figura 2.

Tabla 1. Descripción de las variantes *RPS15*.

Identificación	Mutación CDs	Mutación AA	Tratamiento
Mut1	c.412T>C	p_Ser138Pro	Quimioterapia
Mut2	c.416C>T	Ser139Phe	No tratado
Mut3	c.401G>C	Gly134Arg	Ibrutinib

Resultados: En la cohorte analizada, 65 pacientes presentaron *IGHV* no mutado, 29 mutado, 3 indeterminados, 4 con subtipo 3-21* y en 2 pacientes no fue identificado el estado mutacional. Respecto al estatus de *TP53* en la serie: 12 pacientes albergaban mutaciones en *TP53*, 89 eran *wild type*, y 9 no fueron estudiados (Figura 1). En cuanto a las necesidades de tratamiento 68 de los 103 pacientes analizados no han sido tratados; 35 fueron homogéneamente tratados con FCR; y dos recibieron Ibrutinib. En el análisis de mutaciones en el exón 4 de *RPS15* hemos detectado 3 mutaciones diferentes, (Mut1, Mut2, Mut3). Todas las variantes identificadas son del tipo *missense*. Se presentan como variantes de nucleótido único en heterocigosis, que ocurren en la región C-terminal, conservada evolutivamente, y comprendida entre los aminoácidos 129 y 145 (Figura 2). La Mut1 se identificó en un paciente definido para *IGHV* como indeterminado al presentar un doble reordenamiento incongruente, mientras que Mut2 y Mut3, se detectaron en pacientes no mutados para *IGHV* (10% de homología). El paciente con la Mut2 presenta además una mutación patogénica en *TP53* mientras que los otros dos eran *wild type*. Los tres pacientes con mutaciones en *RPS15* precisaron tratamiento en su evolución: el paciente portador de la Mut1 recibió tratamiento con FCR y recayó a los 2-3 años, el portador de la

Mut2 falleció de su enfermedad no llegando a recibir tratamiento por comorbilidad, y el portador de la Mut3 está actualmente con Ibrutinib en situación de respuesta parcial.

Conclusiones: En nuestra serie las mutaciones de RPS15 se presentan en muy baja incidencia en el momento del diagnóstico sin embargo tal y como apunta la bibliografía si parece agregarse entre pacientes no mutados, con necesidad de tratamiento, o con mutaciones en TP53. Se precisa de una serie más amplia para corroborar los resultados.

PO-102

IMPLEMENTACIÓN DE TÉCNICAS DE (ASNP) AL ESTUDIO GENÉTICO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. MAYOR RENDIMIENTO EN LA ESTRATIFICACION DE PACIENTES EN GRUPOS DE RIESGO

Martin Ramos ML¹, Fernández Guijarro M¹, Ceden Romero MT¹, Pérez G¹, Gómez Rojas S¹, De Pablos Romero P¹, Fernández Navas M¹, Padilla Barrio I¹, Gómez Rodríguez MJ¹, Martínez-Lopez J¹, Lahuerta Palacios JJ¹

¹H 12 DE OCTUBRE

Introducción: El desarrollo y evolución del mieloma múltiple (MM) va asociado a la acumulación de aberraciones genéticas que son mayoritariamente desbalances genómicos. Desbalances, que tienen un importante significado pronóstico para los pacientes. La implementación de técnicas de cribado de todo el genoma como los array-SNP (aSNP), combinados con el sorting de células CD138+ y complementado con técnicas FISH, ofrece una alternativa única como primera línea de valoración para describir el espectro de la heterogeneidad genética en el MM.

Pacientes Y Métodos: Clasificamos a nuestros pacientes en dos grupos. Grupo I: 6 pacientes de nuevo diagnóstico(Dx), edad media 75a, infiltración plasmática (IP, 20%). IgGk(5pacientes), IgML(1paciente). Tratados según protocolo GEM-CLARIDEX. Dos de ellos, recibían a los 5 y 8 meses y uno fallece tras 3 líneas de tratamiento antes del año. Grupo II: 8 pacientes en progresión, media de 63años, IgGL(3), IgGK(3), Bences Jons(2), IP(22%). Tratados con diferentes protocolos, 3 fallecen tras 3, 4 y 6 líneas de tratamiento. El estudio de FISH y (aSNP) se realizó en células CD138+ aisladas mediante técnica MACS. El panel de sondas de ADN utilizado fue para 1p/1q, TP53, t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20). El análisis de aSNP se realizó con la plataforma HD Cytoscan de Affymetrix.

Resultados: El cribado del genoma completo reveló CNVs en el 100% (14/14) de los pacientes. Ambos Grupos presentaron aneuploidías y regiones genómicas desequilibradas que albergan genes con significado pronóstico en MM. Los genes más frecuentemente afectados fueron: MTF2, TMED5, FAM46C, CKS1, FGFR3, MYB, PRDM1, BRAF, CUL, EZH2, ATM, BIRC, RB1, TP53 y CYL. Sin embargo, ni la frecuencia, ni el riesgo, ni la asociación entre ellos fue igual entre los Grupos. Caracterizó al Grupo I, una menor incidencia de CNVs (rango5-12), mayor nº de hiperdiploidías (66%) y menor nº de regiones genómicas pérdidas. El Grupo II es reconocido por su enorme complejidad, caracterizado por un nº de CNVs alto (rango7-31), pérdidas estructurales o monosomías (rango 3-18), del (17p13)/TP53 (50%), ganancia y pérdida simultánea de regiones genómicas adversas. La FISH nos permitió identificar alteraciones en 12/14 pacientes (86%). Así, las traslocaciones de IGH se vieron en el 43%: Dos pacientes presentaron t(11;14), tres t(4;14) y uno t(14;16). Tres pacientes del Grupo I se asignaron a un riesgo alto y los tres restantes a riesgo bajo. Estos últimos, tras el estudio de aSNP, se reclasificaron como riesgo alto. Todos los pacientes del Grupo II por FISH fueron descritos como riesgo alto. El estudio por aSNP describió en todos ellos una carga tumoral compleja y muy adversa. Sólo un estudio fue contradictorio en cuanto a sus resultados de FISH y aSNP. Se identificó una pérdida de TP53 en el 15% en un paciente del Grupo I que no se confirmó en el (aSNP). Causado probablemente por la baja incidencia del clon.

Conclusiones: 1. La técnica de (aSNP) no solo confirmó los resultados de la FISH, sino que identifica decenas de alteraciones crípticas que mejoran la estratificación de los pacientes. 2. La metodología (aSNP) nos permite identificar alteraciones en regiones menos comunes y localizar genes que son ó pueden ser dianas terapéuticas. Por tanto, nuestros datos demuestran la eficacia y necesidad de integrar el análisis (aSNP) al estudio genético de pacientes con MM tanto al diagnóstico como en recaída.

PO-103

ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE EN LAS BOLSAS DE AFÉRESIS DESTINADAS A TRASPLANTE EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Iglesias Varela R¹, Picallo Lombardía P¹, Palacios Frago M¹, Aceituno Caneiro M¹, Campoy García F¹, Pastoriza Cruz MC¹, Sastre Moral JL¹

¹C.H.U.Ourense

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad no curable pese a que las estrategias de tratamiento en primera línea han mejorado su eficacia. En la mayor parte de los pacientes jóvenes se consolida la respuesta conseguida con quimioterapia con uno o dos trasplantes en tándem. Eventualmente todos los pacientes recaen, presumiblemente por la enfermedad residual (ER) en médula ósea, sangre periférica o plasmocitomas. Se ha investigado escasamente la ER mielomatosa en las bolsas de aféresis destinadas a trasplante, así como su posible papel en la recidiva de la enfermedad.

Métodos: Desde 2017 a 2019 hemos estudiado la ER en las bolsas de aféresis de 13 pacientes diagnosticados de MM trasplantados en nuestro servicio. La enfermedad residual se ha estudiado mediante citometría de flujo según protocolo Euroflow con dos tubos que tienen como marcadores comunes: CD19, CD27, CD38, CD45, CD56, CD138 y otros marcadores como: kappa y lambda, CD81 y CD117.

Resultados: Se trata de 12 pacientes con MM y 1 con enfermedad por depósito de cadenas ligeras lambda que hemos clasificado según sexo:9 hombres y 4 mujeres; según edad: media de 57 años, intervalo de edad entre los 39 y 70 años; según citogenética: 2 sin alteraciones, 5 son de alto riesgo, 4 son de riesgo estándar y 2 de riesgo intermedio; según tratamiento recibido: 10 llevaron VTD, 1 KRd, 1 VD y 1 una combinación de VD+zoledrónico+VTD+Ld; según fármaco de movilización de stem cells: 12 recibieron G-CSF y 1 G-CSF+Mozobil®; según día de la movilización: mayoritariamente fue el día 5; según procesamiento: en todos los casos entre 2 y 3 volemias; según situación pre-TASPE: 6 con RC ER positiva, 2 con RC ER negativa, 4 con MBRP y 1 con RP; según % de células plasmáticas (CPs) clonales analizadas: en 8 no se detectaban, en 5 sí; según prendimiento de cifras de PMN y plaquetas post-TASPE: mayoritariamente entre el día 11 y 12; según si se observó recaída temprana post-TASPE: solo en 2 pacientes hasta el momento. Hemos encontrado ER en 1 paciente de 13 en total. Retrospectivamente, hemos comprobado que este paciente con MM y una citogenética estándar, tras VTDx6 se encontraba en MBRP previo a TASPE. Sin embargo, no hemos encontrado ER en los 12 pacientes restantes, en los que cabe destacar 4 casos: 1 de ellos presenta un % de CPs clonales entre el valor de LOD (límite de detección) y el de LOQ (límite de cuantificación) y otros 3 casos en los que el % de CPs clonales está por debajo del valor de LOD.

Conclusiones: Pese a que nuestra "n" es pequeña (13 pacientes) vemos que estudiando dichos sujetos encontramos ER en uno de ellos, aunque no podemos sacar conclusiones definitivas al respecto.

Los 4 casos de ER negativa que hemos destacado previamente los hemos considerado como ER negativa pero probablemente con una sensibilidad mayor (si hubiéramos adquirido un número mayor de eventos) serían los 4 casos de ER positiva.

Nos parece muy interesante estudiar este aspecto de forma prospectiva con objeto de obtener un mayor conocimiento.

PO-104

DIAGNÓSTICO INTEGRADO DE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA. PAPEL DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO

García García I¹, Piris Villaespesa M¹, Rita Claudia G¹, Michael Fernandez Berta M¹, Martín Moro F¹, Saez Marín Adolfo J¹, Luna de Abia A¹, Nuñez-Torrón Stock C¹, Villarubia Espinosa J¹, Rodríguez Martín E¹, Roldán Santiago E¹, Lopez Jimenez FJ¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: La mastocitosis sistémica (MS) es una patología infrecuente, la cual requiere para su diagnóstico la presencia de 1 criterio mayor o tres o más criterios menores establecidos por la WHO 2017. El objetivo de este trabajo ha sido analizar las discrepancias entre los distintos criterios diagnósticos que podemos encontrar en los pacientes y el papel de la citometría de flujo (CMF) de cara al diagnóstico de MS, en especial de los marcadores CD25, CD2, CD35 Y CD30.

Métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo. Se analizaron 26 pacientes

que se realizaron punción de médula ósea ante la sospecha de MS desde que se instauró en nuestro centro el método de screening mediante CMF con el citómetro FACSCANTO II (BD bioscience) (septiembre/2017- marzo/2019), mediante marcaje con anticuerpos monoclonales conjugados con los diferentes fluorocromos (CD117PE-Cy7, CD2BV421, CD25-PE, CD30-APC, CD33PE-Cy5, CD35-FITC), adquiriendo entre 2 y 4 millones de células por tubo. Para correlacionar los parámetros diagnósticos utilizamos el test Chi-cuadrado.

Resultados: La mediana de edad fue de 49 (34-62) años. La ratio hombres: mujeres fue 1:1,17. 20 de los 26 pacientes analizados fueron diagnosticados de MS existiendo, en el 50% de los casos, discrepancias en las determinaciones de las técnicas diagnósticas empleadas para establecer los distintos criterios de la WHO 2017 (Figura 1). En los pacientes que cumplían criterios de MS, la CMF fue positiva en el 95% (19 de 20) de los casos. Respecto a los marcadores empleados para esta, CD25 y CD2 fueron positivos en el 95% de casos de MS, frente a un 17% (1 de 6 pacientes) de casos no diagnosticados de MS. No encontramos diferencias significativas en la positividad de CD30 entre los casos diagnosticados de MS y los no diagnosticados (55% vs 17% respectivamente, p=0,11). Sin embargo, en el caso de CD35, si encontramos también diferencias en la positividad entre los casos diagnosticados de MS y los no diagnosticados (95% vs 33% respectivamente, p=0,001) (Figura 2).

Conclusiones: La MS requiere de la realización de un diagnóstico integrado debido a la amplia discrepancia existente entre las distintas técnicas diagnósticas (anatomía patológica, citomorfología, biología molecular, citometría y determinación de triptasa). En nuestro trabajo encontramos una gran asociación entre el diagnóstico establecido por la CMF y el diagnóstico final por los criterios diagnósticos de la WHO 2017 de MS. Dentro de los marcadores utilizados, además de CD25 y CD2, encontramos también una fuerte asociación entre MS y determinación positiva de CD35, pudiendo constituir este otro marcador antigénico fundamental para el diagnóstico de MS.

PO-105

RECIÉN NACIDA CON SÍNDROME DE DOWN, INSUFICIENCIA RESPIRATORIA, HEPATOME GALIA E HIPERLEUCOCITOSIS

Leoz Allegretti P¹, Carrillo Checa J¹, López Torija I¹, Riesco Riesco S¹, González Prieto A¹, Avendaño Pita A¹, Presa Morales D¹, Vidriales Vicente B¹, González de la Calle V¹, Chillón Santos C¹, Prieto Conde I¹, González Martínez T¹, Hernández Rivas JM¹, López Cadenas F¹, Díez Campelo M¹

¹Hospital Clínico de Salamanca

Introducción: En las proliferaciones mieloides asociadas al síndrome de Down (SD) de la clasificación de la OMS 2017 se incluyen: la mielopoyesis anormal transitoria asociada al SD (MAT-SD) y la leucemia mieloides asociada al SD (LM-SD). Entre 5 y 15% de los recién nacidos (RN) con SD presentan MAT-SD, que generalmente se resuelve espontáneamente, pero tiene un 15-23% de mortalidad y el 20-23% de los supervivientes desarrollan una LM-SD.

Métodos: Se presenta el caso de una RN diagnosticada y tratada de una mielopoyesis anormal transitoria en nuestro centro.

Resultados (presentación del caso): Enfermedad actual: RN con distrés respiratorio. Antecedente pre natal: Por ecografía se detectaron malformaciones fetales sugestivas de SD. Examen físico: Sat. O2: <85%, FC: 80lpm, TAM: 50mmHg. Cianosis. Auscultación cardíaca: desdoblamiento del 2º ruido. Abdomen: hepatomegalia gigante.

- Pruebas complementarias:
- Hemograma: Hb: 11gr/dL, Reticulocitos 272400 x 10⁹/L. Leucocitos 178740/µL, Plaquetas 174000/ µL.
 - Coagulación: TP 17 seg, AP 58%, INR 1.45, Fibrinógeno 95 mg/dL.
 - Bioquímica: LDH 4.200 U/L, Bilirrubina 16.13 mg /dL (indirecta 13.06), AST 60 U/L, ALT 103 U/L, FA 118 UI/L, GGT 157 U/L. Función renal normal.
 - Frotis de sangre periférica (SP): Serie roja: Eritroblastos: 87/100 células blancas. asincronía madurativa, punteado basófilo, núcleos irregulares, eritroblastos con 3 núcleos, anillos de Cabot. Serie plaquetar: plaquetas gigantes, hipogranuladas y con lobulaciones. Serie blanca: hipogranulada. Recuento: 2% promielocitos, 2% mielocitos, 4% segmentados, 3% linfocitos, 2% monocitos, 87% blastos. Se observan dos tipos de blastos: El 50% son de tamaño mediano-grande, con cromatina laxa, con un nucléolo y sin granulación. El otro 50% son de tamaño mediano, con alta relación núcleo/citoplasma, núcleo indentado con cromatina reticular y citoplasma basófilo, acompañados de plaquetas, con aspecto de megacarioblastos.
 - Inmunofenotipo de SP: Blastos: 40%. No expresan marcadores de línea T, B ni mieloperoxidasa. Población 1 (50%) inmadura: CD34+, CD117+, CD36-, CD33+d, CD7+, CD56-/+ , CD42a/CD61-, CD41, CD9-, CD42b-. Población 2 (50%) con diferenciación megacariocítica: CD34-/+ , CD117-/+ , CD36+, CD33-, CD7-/+ , CD56-, CD42a/CD61+, CD41+, CD9+, CD42b+.
 - Citogenética de SP: Trisomía 21.
 - Biología molecular de SP: Mutación de GATA1.

Diagnóstico: Mielopoyesis anormal transitoria asociada al SD.

Tratamiento: Citarabina 0.5 mg/kg/12 horas por 6 días.

Evolución: La MAT-SD se trató con citarabina a dosis bajas y se constató la ausencia de blastos en SP en el día +9. Ocho meses después, la paciente sigue en remisión completa. Desde el punto de vista cardiorrespiratorio, la paciente tuvo 2 paradas cardíacas y precisó una traqueostomía. Se realizó una cirugía cardíaca reparadora.

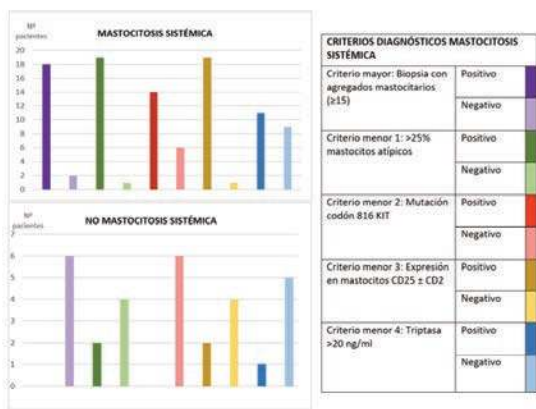


Figura 1. Criterios diagnósticos de MS en los pacientes analizados.

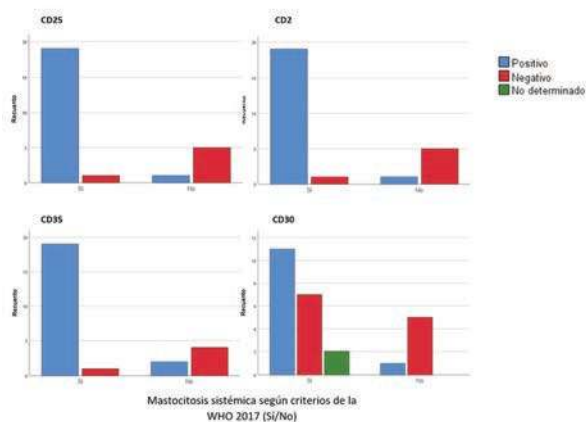


Figura 2. Marcadores de CMF.

Conclusiones: La mutación de GATA1 en un paciente susceptible es un ejemplo de mecanismo etiopatogénico de enfermedad neoplásica. Este caso ilustra la patogenia y clínica de la MAT-SD. La necesidad de un diagnóstico preciso y un tratamiento precoz apoyan la importancia de la integración entre clínica y laboratorio.

PO-106

TROMBOCITOPENIAS HEREDITARIAS CON PREDISPOSICIÓN A NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS

Parrilla Navamuel L¹, Rodríguez Alén JA¹, Figaredo García-Mina G¹, Daza Pozo S¹, Albiño Salazar KG¹, Rollón Simón N¹, Moreno Ramírez S¹, Cuesta Tovar J¹

¹Hospital Virgen de la Salud de Toledo

Introducción: Las trombocitopenias hereditarias son un grupo raro y heterogéneo de patologías en las que se ha descrito la intervención de más de 30 genes. En la clasificación de la OMS de 2016 se incluye el grupo de neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal y desórdenes plaquetarios, entre las que se encuentran: neoplasias mieloides con mutaciones en la línea germinal RUNX1, ANKRD26 y ETV6. Se caracterizan por plaquetas de tamaño normal, tendencia moderada al sangrado y riesgo aumentado de neoplasias (síndrome mielodisplásico, LMA, LLA).

Métodos: Se estudian los casos de dos familias del Hospital Virgen de la Salud de Toledo que consultan por trombopenia moderada de larga evolución, plaquetas de tamaño normal y ausencia de clínica hemorrágica.

- Familia 1: abuelo (sujeto), hija y nieta.
- Familia 2: padre (sujeto) y 3 hijas.

Se envían muestras de los pacientes al Centro Regional de Hemodonación de Murcia:

- Estudio de glicoproteínas y volumen plaquetario mediante citometría de flujo (citómetro Accuri C6 usando el BD CSampler Software).
- Estudio molecular mediante secuenciación de alto rendimiento (HTS): panel de 90 genes diseñado con el algoritmo "Ion Ampliseq Designer 5.4.1"
- Análisis bioinformático. Las variantes génicas identificadas son cribadas atendiendo a las principales bases de datos (LSDB) y su patogenicidad se establece de acuerdo con las guías internacionales.

Resultados:

- Familia 1
 - Glicoproteínas adhesivas por citometría de flujo: similar al de los controles sanos
 - Ensayo de liberación de fibrinógeno, expresión de selectina P, CD63 y liberación/captación de mepacrina tras activación con agonistas: disminución en la unión plaquetaria de fibrinógeno, defecto de gránulos alfa y densos en el sujeto. En hija y nieta, respuesta similar a los controles.
 - Estudio molecular: 3 pacientes heterocigotos de la variante c.118 C>G en el extremo 5'UTR del gen ANKRD26
 - La secuenciación por SANGER confirma la mutación.
- Familia 2
 - Glicoproteínas adhesivas por citometría de flujo: normal.
 - Ensayo de liberación de fibrinógeno, expresión de selectina P, CD63 y liberación/captación de mepacrina tras activación con agonistas: no se observa alteración.
 - Estudio molecular: el padre y 2 de las 3 hijas son heterocigotos para la mutación c.-116 C>T; la otra hija no presenta mutación.

Conclusiones:

- La prevalencia de trombopenia hereditaria con VPM normal no es baja. Son enfermedades pobremente caracterizadas a nivel clínico, por lo que debemos pensar en ellas, pues aún hay muchas sin diagnosticar o con un diagnóstico erróneo (SMD, PTI...).
- La secuenciación masiva facilita la confirmación genética en el diagnóstico de estas entidades y puede ayudar a investigar la relación entre genotipo y fenotipo en este escaparate tan heterogéneo.
- Es importante hacer un buen árbol genealógico para intentar estudiar a los máximos afectos posibles.
- Un diagnóstico temprano mejora el consejo genético y el manejo terapéutico.

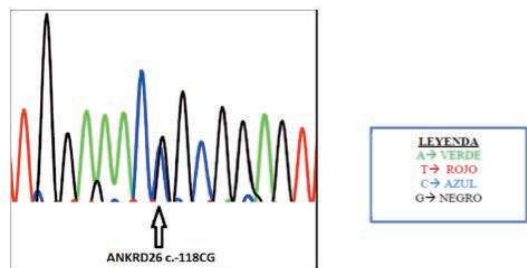


Figura 1.

LABORATORIO BÁSICO Y AUTOMATIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA

PO-107

IMPACTO DEL VOLUMEN INCORRECTO EN EL ESTUDIO BÁSICO DE HEMOSTASIA

Ranera Novellón L¹, Vilalta Setó N¹, Martínez-Pérez V¹, Mateo Arranz J¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: En los estudios de hemostasia la fase preanalítica es la principal fuente de variabilidad en los resultados de laboratorio. Estudios publicados han demostrado que el tipo de aguja utilizado, la marca de los tubos de recolección o el volumen de llenado¹ son obstáculos a la hora de armonizar los resultados. Los dispositivos actuales para el estudio de la hemostasia permiten calcular de forma objetiva el volumen de sangre contenida en cada tubo de citrato. Esta capacidad permite definir el volumen mínimo a partir del cual el estudio de hemostasia no sería evaluable.

Objetivo: Objetivar mediante el dispositivo ACLTOP 750-CTS (Werfen®) si existen diferencias significativas ente los valores del estudio básico de hemostasia cuando el tubo de citrato al 3.8% se rellena hasta la medida indicada o cuando el volumen es inferior.

Material Y Métodos: Se han registrado todos los citratos con volumen incorrecto des de septiembre de 2018 hasta marzo de 2019. Se programó el dispositivo ACLTOP 750-CTS (Werfen®) para detectar aquellos citratos en que el volumen era inferior al 70% del tubo. En las muestras con alarma de volumen se solicitó una nueva determinación. Se realizaron las determinaciones del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombina (TT) tanto en la muestra con volumen incorrecto como en la muestra con el volumen correcto. Las diferencias entre ambos parámetros se han estudiado mediante el test de la T de Student.

Resultados: Un total de 168 muestras fueron identificadas como incorrectas. En todas ellas se solicitó una nueva muestra. En 85 casos (50.6%) se envió una nueva muestra, en 14 casos (8.4%) se solicitó replicar sólo algunos de los valores y en 69 muestras (41%) no se recibió una nueva determinación. El resultado final proporcionado era el obtenido de la muestra con volúmen correcto

La Tabla 1 muestra el número de determinaciones realizadas para cada parámetro, si existen diferencias significativas y el intervalo de confianza del 95% Se ha realizado un subanálisis de las muestras con valor patológico sin detectarse diferencias entre ambas determinaciones.

Tabla 1.

Parámetro	N	Significación (p)	Intervalo de confianza 95%.
TTPa	95	0.0645	-0.02-0.72
TP	94	0.7631	-0.033-0.044
TT	86	0.669	-8.5-13.18

Conclusiones: No se han detectado diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados. El TTPa parece ser el parámetro que más se afectaría ya que su p se aproxima a la significación. Un citrato con un volumen de llenado hasta el 70% podría proporcionar unos resultados fiables aunque, de momento, desconocemos el valor mínimo. Se realizarán nuevos estudios con volúmenes menores hasta definir el volumen mínimo aceptable.

Referencia

- Chwang et al. Chest 2004, 126:1262-1266

PO-108

CÁLCULO DE LA CIFRA PLAQUETAR MEDIANTE UNA METODOLOGÍA DE DIGITALIZACIÓN MORFOLÓGICA EN LA PRÁCTICA DIARIA EN EL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA

Gómez-Pérez L¹, Serra M¹, Sales X¹, Cerda N¹, Pérez Cases A¹, Pariente A¹, Guerrero L¹, Ranera L¹, Criado V¹, Payán Pernía S¹, Remacha Ángel F¹

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. CSUR Eritropatología Hereditaria

Introducción: La comprobación de la cifra plaquetar es un procedimiento habitual en un laboratorio de hematología. Para ello, se disponen de varias herramientas desde los analizadores automáticos hasta el recuento manual. En caso de trombopenias importantes, puede ser necesaria la comprobación manual al microscopio óptico por parte de personal entrenado. En este sentido, la digitalización morfológica puede resultar útil.

Objetivo: Evaluar la utilidad en la práctica diaria de una metodología de digitalización morfológica para el cálculo de la cifra de plaquetas.

Materiales y métodos: Se seleccionaron N=74 casos con plaquetas <100 x10⁹ /L contadas por Sysmex XN (Automated Hematology Analyzer XN series, Sysmex Corporation, Kobe Japan) y se realizó también el conteo manual mediante la metodología de digitalización morfológica Advanced PLT asociado a Cella Vision DM96 (Cella Vision AB, Lund Sweden). Para ello, se cuantificó el número de plaquetas en 9 campos y se calculó la media aritmética posteriormente. El análisis estadístico de comparación de ambos métodos se realizó mediante el programa SPSS.

Resultados: Se analizaron un total de N=74 casos con trombopenia inferior a 100 x10⁹ /L por ambos mecanismos (del total de casos, N=52 presentaban una cifra <50 x10⁹/L). La cifra media plaquetar de la muestra fue 41,662 ± 24,01 medida por autoanizador y de 4,449 ± 2,60 plaquetas/campo contadas por Cellavision® (PLQ/HPF). Se realizó el análisis estadístico de los datos mediante un modelo de regresión lineal. En este caso, la variable dependiente (Y) sería el número de plaquetas. En dicho análisis se obtiene un valor de R=0,887 y un coeficiente de determinación R²=0,79 (p=0,00). Obteniéndose entonces, un porcentaje del 79% de la variabilidad explicada por PLT/HPF. La ecuación resultante fue número de plaquetas= 5,29 x PLQ/HPF + 8,18.

En la curva de regresión estandarizada, se observa cómo los valores son prácticamente intercambiables. (Figura 1)

Gráfico P-P normal de regresión Residuo estandarizado

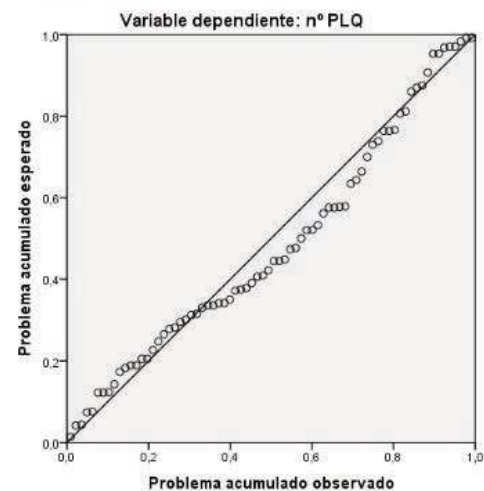


Figura 1.

Conclusiones: Se ha comprobado la utilidad en la práctica clínica diaria de esta herramienta de digitalización morfológica de Cellavision®. El recuento plaquetar obtenido es fiable, ganando en rapidez y comodidad en los cálculos.

PO-109

INTEGRACIÓN DE LA HEMATIMETRÍA DE RUTINA EN LOS AUTONALIZADORES XN-9000 CON EXTENSOR-TEÑIDOR AUTOMÁTICO (SP-10) Y CELLAVISION DI-60 ¿SOMOS MÁS RÁPIDOS INFORMANDO FROTIS?

Ruiz Mercado M¹, López Jiménez E², Fernández Sánchez F³, Mata Vázquez MI¹, Moreno Beltrán ME¹, Casanova Espinosa M¹, Medina Pérez A⁴

¹Hematología y Hemoterapia, Hospital Costa del Sol, Marbella Málaga; ²Coordinador Técnico de Laboratorio, Hospital Costa del Sol, Marbella Málaga; ³Coordinador Microbiología, Hospital Costa del Sol, Marbella Málaga; ⁴Coordinadora Hematología y Hemoterapia, Hospital Costa del Sol, Marbella Málaga

Fundamento: A pesar del avance en los contadores celulares, la visualización microscópica de frotis sanguíneo continúa siendo indispensable para confirmar resultados cuando los datos automáticos son cualitativamente o cuantitativamente anormales. CellaVisionDI-60 complementa la automatización de hematología, estandariza el análisis de los frotis evitando el uso del microscopio óptico (MOP) convencional y permite al laboratorio crecer en volumen de análisis, optimizando el flujo de trabajo y mejorando la calidad de los resultados.

Material Y Métodos: Se ha recogido la actividad en hematimetría tanto de urgencias como rutina del año 2015 con ADVIA2120 de Siemens® conectados a LabCell® con realización de tinción de frotis manual por técnico de laboratorio y visualización al MOP a criterio del hematólogo y se ha comparado con la actividad del año 2018 con empleo de XN1000 y XN9000 de Roche® conectado a SP-10 de Sysmex® que realiza extensión y tinción de muestras anómalas a demanda o detectadas por los equipos, localización y caracterización morfológica automática de células sanguíneas de frotis con CellavisionDI-60 y comprobación de la clasificación propuesta por el hematólogo desde el laboratorio o desde el domicilio a través de conexión remota. Las imágenes fueron almacenadas en base de datos con periodicidad trimestral.

Resultados: En el año 2015, se procesaron un total de 301564 hemogramas realizando frotis en un 3,1% de los casos lo que supone 9348 frotis/año. Del total de frotis, el 44% eran solicitados por el facultativo petionario o ampliados a criterio del hematólogo según resultados hematimétricos (=frotis1) y el resto eran generados automáticamente por los equipos en función de las recomendaciones adaptadas a nuestra área del grupo francófono de hematología celular (=frotis2). Fueron revisados al MOP un total de 5508 frotis (58,92%), el resto se desecharon sin posibilidad de revisión. El tiempo de respuesta (TR) desde el registro del volante analítico hasta la emisión del comentario morfológico por parte del hematólogo tuvo una mediana de 5,5 horas (RIQ3,6-19,1) para frotis1 y de 4,6h (RIQ3-6,7) para frotis2. En el año 2018, se analizaron 345537 hemogramas (un 14,58% más que en 2015), realizando frotis en un 4,4% (15207frotis/año). Con respecto a 2015, se han realizado un 62,68% más de extensiones. El 35,65% eran frotis1 y el resto frotis2. Se vieron con cellavisionD160 un 51,52%, de estos se requirió además teñir un frotis manual en un 0,24% (19 casos). El TR (h) fue de 3,6 (RIQ 2,2-6,4) en frotis1 y 3 (2,1-4,7) en frotis2. Comparativamente con 2015, el TR ha mejorado un 59%, lo que supone una reducción media de horas en informar el frotis de 7,2(media 2h). La proporción de frotis visualizados/realizados por hematólogo es menor en 2018, con opción de revisión de imágenes previas. Las incidencias técnicas con SP-10 que requirieron solución por servicio técnico fueron de 27/año con necesidad de inhabilitar el equipo y teñir a mano durante un total de 35 días.

Conclusiones: Con la introducción de los XN9000 integrados con SP-10 y CellavisionDI-60 se consigue automatizar completamente el área de Hematimetría e integrar el análisis y valoración morfológica celular a través de la digitalización de los frotis, permitir el acceso a las imágenes desde otros puntos conectados en red y el archivo de las mismas con una tasa de incidencias técnicas baja. A pesar del incremento en el número de frotis, se ha reducido significativamente el tiempo de respuesta de la emisión del informe morfológico por parte del hematólogo.

PO-110

ESTUDIO DE LA INTERFERENCIA DE LA HEMOLISIS, LA ICTERICIA Y LA LIPEMIA EN LOS ESTUDIOS DE COAGULACIÓN

Criado Casas V¹, Sanchez Garcia J¹, Pariente Cano A¹, Tello Santos S¹, Vilalta Setò N¹, Mateo Arranz J¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: Algunos autoanalizadores permiten calcular de forma objetiva las interferencias analíticas endógenas propias de cada muestra: hemolisis, lipemia e ictericia. Cuando la medición se basa en métodos colorimétricos o turbidimétricos, su presencia puede conllevar errores en la medición de la concentración o actividad del parámetro analizado. El efecto también está relacionado según el parámetro analizado, pues no se utiliza la misma longitud de onda en todos ellos.

Objetivo: Determinar si existen diferencias significativas en los parámetros de la hemostasia básica: tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombina (TT), en aquellas muestras con alarma de hemólisis, ictericia o lipemia medidas mediante un método turbidimétrico y un método electromecánico.

Material Y Métodos: Se han registrado todos los citratos del laboratorio de rutina con alarma de hemólisis, ictericia o lipemia obtenidas mediante el dispositivo ACLTOP 750 –CTS (Werfen®) des de septiembre de 2018 hasta marzo de 2019. Un total de 136 muestras han presentado alarma y en dos ocasiones la misma muestra presentó más de una alarma. La muestra se procesaba en primer lugar en el dispositivo ACLTOP 750-CTS (método turbidimétrico). En el caso de que señalara alarma, la muestra se procesaba manualmente mediante el dispositivo START-4 (Stago®). Los valores se han analizado en segundos y en ratio. La ratio se obtiene de la división del valor obtenido con la media de 80 muestras de pacientes sanos. Ictericia: Los márgenes de detección van des de 7mg/dl hasta 45 mg/dl de bilirrubina. Hemolisis: Los márgenes de detección van des de 350mg/dl hasta >800 mg/dl de hemoglobina. Lipemia: Detección de cifras superiores de 500 mAbs. Las correlaciones se han estudiado por el método de Pearson.

Resultados: En la Tabla 1 se resumen las alarmas obtenidas y los parámetros afectados. Puede observarse que el parámetro que más frecuentemente presenta alarmas es el TT. Por este motivo, para el estudio de la correlación entre ambos métodos, se ha utilizado el TT ya que es el tiempo con mayor número de eventos.

Tabla 1.

	Ictericia	Hemolisis	Lipemia
TTPa	2	3	2
TP	1	4	1
TT	52	35	61

Ictericia: En general, existe una correlación r= 0.93 cuando se comparan los datos obtenidos del ACLTOP-CTS vs START-4 en segundos y r= 0.9 en ratio. La correlación se mantiene superior al 0.9 en umbrales superiores. Hemolisis: Existe una correlación r=0.94 entre al ACLTOP-CTS y START-4 en segundos y r=0.54 en ratio. En umbrales superiores, se mantienen las correlaciones. Lipemia: La correlación en segundos es de 0.1 y en RATIO de 0.06

Conclusiones:

- En el caso de la ictericia, existe una buena correlación entre ambos dispositivos por lo que no es necesario reprocesar la muestra manualmente
- En la hemólisis, existe una buena correlación cuando comparamos los parámetros en segundos, sin embargo, esta es inferior cuando se obtiene la RATIO. En los casos en que se utilice la RATIO como unidad, se debería comprobar manualmente
- La lipemia es el parámetro que más interfiere en la determinación del TT por lo que se recomienda que siempre se compruebe manualmente.
- En los casos en que no se disponga de método mecánico para realizar la determinación de muestras lipemicas, se puede realizar previamente una ultracentrifugación a 14.000rpm durante 10 minutos.

PO-111

CELL POPULATION DATA EN LA ACTIVACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL CÓDIGO SEPSIS

Tugues Peiró A¹, Teixidó Amorós M¹, Muñoz Santa A¹, Chávez Parada C¹, Gómez Arbonés X², Montserrat Vallverdú V¹, M Begoña Balsera G¹

¹Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida; ²Universidad de Lleida

Introducción: Los hemocitómetros Sysmex (serie NX) proporcionan parámetros de investigación (cell population data o CPD) de los neutrófilos (NE), linfocitos (LY) y monocitos (MO) relacionados con su complejidad (X), fluorescencia (Y) y tamaño (Z), así como la amplitud de distribución de estos clústeres (WX, WY, WZ). Diversos estudios sugieren que algunos CPD pueden ser útiles en la detección precoz de sepsis, activación de código sepsis (CS) y discriminación de la evolución de los pacientes con CS.

Objetivos: Analizar los CPD de pacientes en los que se activó el CS según criterios clínicos, posteriormente clasificados en: pacientes en que no se confirmó sepsis (NS), SIRS, sepsis grave (SG) y shock séptico (SS). Valorar si los CPD pueden diferenciar entre estos subgrupos y si son diferentes de una población control. Valorar la utilidad de la monitorización de los cambios de los CPD en el curso clínico tras la activación del CS en UCI.

Métodos: Hemos registrado y analizado los valores de serie blanca/CDP de 428 sujetos control, 14 pacientes con NS/SIRS y 77 con SG/SS. Hemos analizado la evolución de los datos hematimétricos y los cambios en los CPD de un paciente con activación de CS, evolución a SS y resolución favorable tras cirugía abdominal compleja.

Resultados: Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes entre los grupos estudiados respecto a la mayoría de CPD (Tabla 1). Los parámetros con capacidad de diferenciación entre todos los grupos son NE-Y, NE-WY y MO-X. NE-Y, NE-WX, NE-WY y MO-X han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con NS/SIRS y SG/SS. Los valores de CPD y áreas bajo la curva ROC para discriminar NS/SIRS y SG/SS en los pacientes con CS se muestran en la Tabla 2. En el paciente que seguimos tras la activación del CS, en el momento de activación del mismo (CS), observamos un aumento de NE-Y, NEW-Y y MOX-X respecto a la situación basal previa (PRE), un incremento en el momento del SS y su normalización después de su evolución favorable (EVOL) y alta.

Conclusiones: Los CPD están aumentados en los pacientes con activación del CS respecto a los sujetos control, y se relacionan con la evolución del mismo. Los valores de NE-Y, NE-WX, NE-WY y MO-X podrían ser útiles i complementar los datos clínicos y hematimétricos para diferenciar NS/SIRS respecto a SG/SS. Algunos de los CPD podrían ser empleados para la monitorización de la evolución de la sepsis y su gravedad.

Tabla 1.

	NE-X	NE-Y	NE-Z	MO-X	MO-Y	MO-Z	NE-WX	NE-WY	NE-WZ	MO-WX	MO-WY	MO-WZ
Controles	151,5	45,0	89,7	119,2	104,0	63,8	313,2	632,4	679,2	270,9	726,4	649,8
NS/SIRS	154,5	48,4	88,6	121,9	109,2	62,9	309,3	701,4	704,8	266,4	784,1	670,6
SG/SS	154,5	54,5	87,0	124,8	112,7	63,3	322,5	807,6	759,3	283,4	726,4	701,9
p=	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,134	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,112	<0,001

Tabla 2.

	NE-Y	NE-WX	NE-WY	MO-X
p=	0,007	0,024	0,050	0,023
Área bajo la curva ROC	0,728	0,691	0,666	0,692

Figura 1.



PO-112

NOTIFICACIÓN DE VALORES O RESULTADOS CRÍTICOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO. ANÁLISIS DE RESULTADOS CRÍTICOS CORRESPONDIENTES A ANEMIA

López Márquez TJ¹, Pimentel Villar MA¹, Baena Cubero AM¹, Almagro Torres F¹, López López JA¹

¹C. H. C. Jaén

Introducción: La comunicación efectiva de los resultados críticos de pruebas diagnósticas es esencial para asegurar una atención adecuada y prevenir los resultados adversos derivados de los retrasos en el tratamiento. Tras reconocer un posible valor crítico, antes de la notificación, se debe comprobar que la muestra es adecuada, está en condiciones satisfactorias y no presenta posibles interferencias analíticas. Ante la sospecha de un posible problema pre-analítico este resultado no debe tratarse como un valor crítico.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Revisión de valores críticos de anemia, de muestras de pacientes hospitalizados y ambulatorios procedentes de Atención Especializada y de Atención Primaria desde 1 de enero de 2018 hasta 30 junio 2018. Previa a la notificación de cada valor crítico fueron valorados datos demográficos e histórico analítico del paciente. Se comprobó la ausencia de alteraciones en fase pre-analítica o analítica de la muestra.

Resultados Y Conclusiones: Durante el periodo establecido se comunicaron 53 resultados críticos correspondientes a anemia con Hb <7 g/dL. De la muestra estudiada, el 57% procedían de estudios de pacientes hospitalizados y 43% a Atención Especializada y/o Atención Primaria. De las notificaciones realizadas, un 85% recibieron soporte con hemoderivados y en un 2% de administró ferroterapia intravenosa. En el 13% restante no hubo intervención terapéutica. Todas las notificaciones fueron realizadas por el facultativo responsable. La vía telefónica fue el medio utilizado quedando la información transmitida (fecha, hora, persona que comunica y recibe resultado crítico) registrada en el informe analítico.

ERITROPATOLOGÍA

PO-113

ISOMERISMO IZQUIERDO Y MORFOLOGÍA ERITROCITARIA

Céspedes López R¹, Insunza Oleaga L¹, Moreno Gámiz M¹, Arzuaga Méndez J¹, Del Orbe Barreto Rafael A¹, Arrizabalaga Amuchastegi B¹, García Ruiz Juan C¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: Los síndromes de heteroataxia se definen por una localización anómala de las vísceras en el eje izquierda-derecha. Se clasifican en isomerismo izquierdo y derecho. Mientras en el isomerismo izquierdo suele aparecer duplicación de algunas vísceras (poliesplenismo), en el derecho pueden estar ausentes (asplenia). Sin embargo, en algunas ocasiones ambos tipos se solapan o crean incertidumbre en su diagnóstico. Además, suelen acompañarse de anomalías cardíacas complejas asociadas.

Caso clínico: Recién nacido a término (semana 40) de mujer de 36 años sin antecedentes de interés, grupo sanguíneo 0 +, embarazo espontáneo, serologías negativas, rubeola IgG +, screening cromosomopatías negativo, Test O Sullivan negativo. Durante el seguimiento del embarazo se detecta en ecografía prenatal isomerismo izquierdo e interrupción de vena cava inferior. Parto eutócico pero presenta taquipnea siendo preciso oxigenoterapia por presentar saturación O₂ en sangre de 89-90%. Se realizan pruebas de imagen para confirmar diagnóstico. Ecografía abdomino-pélvica: Heterotaxia, con hígado a la izquierda, cámara gástrica a la derecha, interrupción de vena cava inferior y ausencia tejido esplénico compatible con asplenia. Ecocardiografía: Aorta medial. Se observa vaso posterior y a la derecha de la aorta en relación a una vena acigos. No se observa vena cava intrahepática. Situs solitus cardíaco con aurícula derecha en la derecha y aurícula izquierda recibiendo 4 venas pulmonares normales. Concordancia aurícula derecha con ventrículo derecho. No se observan anomalías estructurales. En proyección supraesternal se observa llegada de la vena cava superior. Se solicita desde Servicio de Pediatría morfología eritrocitaria para apoyar diagnóstico de asplenia. Analítica: Hemoglobina 168 g/L, Hematocrito 48%, VCM 106 fL, Plaquetas 327x10⁹ /L, Leucocitos 9,7 x10⁹ /L, (53% Neutrófilos, 35% Linfocitos, Monocitos 7%, Eosinófilos 4%, Basófilos 1%) Morfología eritrocitaria: presencia de cuerpos de Howell-Jolly 1-2%, sin otras alteraciones valorables en la morfología eritrocitaria de un recién nacido.

Conclusiones: Los síndromes de heteroataxia son raras malformaciones congénitas que cursan con anomalías cardíacas y transposiciones viscerales en el eje izquierda-derecha asociando en algunos casos asplenia. La ecografía cardíaca y abdomino-pélvica son los pilares claves para realizar el diagnóstico de los síndromes heteroatóxicos. En los casos en los que la ecografía no sea suficiente para confirmar el diagnóstico de asplenia, la morfología eritrocitaria puede servir de herramienta complementaria para apoyar el diagnóstico mediante la visualización de los cuerpos de Howell-Jolly.



Figura 1. Radiografía de tórax y abdomen.



Figura 2. Ecografía Abdominal. Se observa localización hepática izquierda.



Figura 3. Frotis sangre periférica x100. May Grünwald-Giemsa.

PO-114

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL PORCENTAJE DE HEMATÍES HIPOCROMOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FERROPÉNICA CON Y SIN ESTADO INFLAMATORIO BASAL.

Fernández Poveda E¹, Cabañas Perianes V¹, Salido Fierrez E¹, Navarro Almenzar B¹, Leal Rubio JD¹, Sánchez Villalobos M¹, Moya Amao M², Martínez Marin A³, Pérez López R¹, Rosado Jiménez L¹, Martínez Melado AJ¹, Carrillo Molina A¹, Berenguer Piqueras M², Martínez Muñoz I⁴, Moreno Belmonte MJ⁴, García Garay MC⁴, Blanquer Blanquer M⁴, Moraleda Jiménez JM⁴

¹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ²Hospital Universitario Santa Lucía; ³Hospital Universitario de Torrevieja; ⁴Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia

Introducción: El diagnóstico de referencia para la anemia ferropénica (AF) es la medición del hierro medular. Debido a los inconvenientes para su determinación, habitualmente se recurre a parámetros bioquímicos y hematimétricos. La ratio receptor soluble de la transferrina (sTfR)/ferritina o sTfR/log-ferritina se considera la técnica de mejor valor diagnóstico cuando no existe un estado inflamatorio basal. En estos casos, como en la anemia de la inflamación crónica (AIC), los parámetros hematimétricos –hemoglobina reticulocitaria (RET-He) y el porcentaje de hematíes hipocromos (HYPO-He)– han mostrado mayor utilidad, siendo su combinación con los parámetros bioquímicos (sTfR/log-ferritina) la herramienta más precisa. RET-He ha sido validada en distintas poblaciones, en cambio, HYPO-he se ha estudiado menos. Nuestro grupo ya observó una buena correlación con RET-He y una mejor capacidad diagnóstica en situaciones de inflamación crónica respecto a los parámetros bioquímicos. Sin embargo, el punto de corte que aporta una mayor sensibilidad y especificidad no ha sido definido.

Objetivos: Determinar la exactitud diagnóstica del parámetro hematimétrico HYPO-He con respecto a los parámetros bioquímicos con el analizador Sysmex XN-9000 mediante curva ROC, sensibilidad, espe-

cificidad, VP+, VP-, valor global, razones de verosimilitud positiva y negativa, identificando el punto de corte que permita aumentar la sensibilidad sin un descenso importante de la especificidad en pacientes con y sin estado inflamatorio basal.

Material Y Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de 2015 a 2017 de los pacientes remitidos para estudio de anemia. Se evaluó el status ferrocínético (ferritina, sTfR, transferrina, sTfR/log-ferritina; Cobas 8000, RD) y los nuevos parámetros hematimétricos (RET-He y HYPO-He; Sysmex XN-20, RD). El contexto inflamatorio se definió mediante la proteína C reactiva (PCR) “cut-off > 5 mgr/L”. El análisis estadístico empleado fueron curvas ROC mediante el software SPSS.

Tabla 1.

Determinación	Mediana (RIC)
Hb (g/dL)	8.3 (6.9-9.8)
VCM (fL)	80.2 (68.3-89.8)
HCM (pg/cél)	25.3 (20-29.7)
Ferritina (ng/mL)	45.5 (8-238.7)
Receptor Soluble de Transferrina (mg/L)	2.3 (1.3-4.1)
Índice RST/log ferritina	1.3 (0.6-4.3)
Hemoglobina corpuscular reticulocitaria (pg/célula)	24.9 (19.3-30.6)
Hematías hipocromos (%)	6.3 (1.1-30)
Proteínas C reactiva (mg/dL)	0.6 (0.2-2.8)

Tabla 2.

	INDICADOR	PUNTO DE CORTE	ÁREA BAJO LA CURVA	RAZÓN DE VEROSIMILITUD POSITIVA	RAZÓN DE VEROSIMILITUD NEGATIVA
POBLACIÓN GENERAL	Ferritina sérica (neg/ml)	<15	0.846 (0.826-0.866)	18	0.47
	Índice RST/LOG ferritina	>1.8	0.885 (0.868-0.902)	22	0.35
	Hematías hipocromos (%)	>5%	0.920 (0.906-0.934)	6.5	0.25
POBLACIÓN CON PCR > 5 MGR/L	Ferritina sérica (neg/ml)	<15	0.74 (0.67-0.8)	∞	0.94
	Índice RST/LOG ferritina	>1.8	0.80 (0.74-0.86)	∞	0.84
	Hematías hipocromos (%)	>5%	0.81 (0.75-0.87)	4.25	0.56

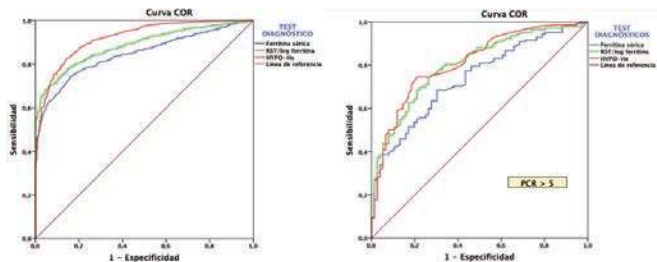


Figura 1.

Resultados: Fueron analizados 1352 paciente. Según criterios organización mundial de la salud, 148 no presentaban anemia. La mediana de edad fue de 65 años (rango 0-97), siendo el 44.4% hombres y el 55.6% mujeres. El análisis descriptivo de las variables se puede observar en la Tabla 1. Los resultados obtenidos en área bajo la curva y las razones de verosimilitud para los test: ferritina, índice RST/log ferritina e HYPO-He, contrastados con la RET-HE mediante el análisis de las curvas ROC para toda la población y para el subgrupo de pacientes con estado inflamatorio figuran en la Tabla 2. Se evidenció una sensibilidad del 78% y una especificidad del 88% (Figura 1) para el punto de corte habitualmente empleado de HYPO-HE >5%. Sin embargo, se obtuvo una sen-

sibilidad del 75% y una especificidad del 92% si consideramos el punto de corte en >6% y una sensibilidad del 86% con una especificidad del 81% si el punto de corte fuera >3%. En los pacientes con PCR > 5 mgr/L la sensibilidad con punto de corte >5% (Figura 1) descendió de forma notable (51%), manteniéndose la misma especificidad. Considerando como punto de corte en la curva ROC el HYPO-He >3% la sensibilidad es del 67% manteniendo una buena especificidad (83%).

Conclusiones: El punto de corte más óptimo para el diagnóstico de AF con el parámetro HYPO-He realizado con el analizador Sysmex XN-9000® sería el 3%, que permitiría una mayor sensibilidad diagnóstica sobre todo en la población de pacientes con PCR elevada sin perder especificidad.

PO-115

USO DE LA HEMOGLOBINA RETICULOCITARIA (HBR) PARA DETERMINAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS DE HIERRO

Chacon Mayor A¹

¹Hospital Universitario De Ceuta

Introducción: La determinación de la Hbr como parámetro analítico para discriminar estados de ferropenia en casos de anemia se está comenzada a instaurar. Siendo la anemia un problema clínico frecuente en los cuales una opción terapéutica son los suplementos de hierro orales. Cuando se produce respuesta a este medicamento lo primero que se evidencia es un aumento de reticulocitos, los cuales presentan una alta concentración de Hbr que precede al incremento de la hemoglobina global.

Objetivos: Determinar el valor medio de Hbr en pacientes con hemopatías en las que está indicado el uso de hierro oral para tratamiento de la anemia, tanto con Ferroglicina sulfato como con sulfato ferroso, valorando y comparando la respuesta a esta en diferentes momentos de ambos tratamientos, verificando si la Hbr es un parámetro predictor de respuesta.

Pacientes, material y método: Pacientes del Hospital Universitario de Ceuta diagnosticados en nuestro servicio de hemopatías malignas que hubieran recibido tratamiento con Ferroglicina sulfato 100 mg (31 pacientes) o sulfato ferroso 105 mg (31 pacientes) desde Marzo del 2017 hasta la actualidad, excluyéndose todos los que no tuvieran realizadas todas las determinaciones y estuvieran en tratamiento con eritropoyetina. Se han estudiado un total de 62 pacientes (32 mujeres y 30 hombres), con una media de edad de 64±14 años. Por patologías fueron: 34 SMD, 16 MM, 2 LNH y 10 LLC. Los puntos de control del tratamiento se realizaron en la 3ª, 6ª y 12ª semana. La media de Hbr basal de los pacientes del estudio fue de 32.5 pg. (siendo la media en población sana en nuestro medio de 36.5 pg.). En la semana 12ª se realizó un control del metabolismo férrico a todos los pacientes y se valoraron los efectos secundarios a ambos grupos a través de un cuestionario. Para el análisis de la Hbr se utilizó el contador Sysmex 2100 de Roche según las instrucciones y software del fabricante junto a los estándares de calidad vigentes actualmente. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 14.0. La significación de las diferencias observadas entre medias se analizó con el test Mann Witney, se compararon las variables dicotómicas con Chi-cuadrado. El nivel de significación se estableció en un valor de p<0.05.

Resultados: Los pacientes en tratamiento con ferroglicina sulfato presentaron una respuesta de forma precoz, intermedia y global con una Hbr superior al grupo en tratamiento con sulfato ferroso. A la 3ª semana de tratamiento, los pacientes con ferroglicina sulfato presentaban una Hbr media de 33 pg., y en el grupo del sulfato ferroso de 26.5 pg (p=0.04). A la 6ª semana de tratamiento los valores fueron 36.2 pg., y 29.5 pg. respectivamente (p=0.035). A la 12ª semana de tratamiento, los pacientes con ferroglicina sulfato presentaban una Hbr media de 37.1 pg., y en el grupo del sulfato ferroso de 31 pg (p=0.045). Desde la línea de base hasta 12 semanas, las concentraciones medias de hemoglobina aumentaron más en el grupo de la ferroglicina sulfato (de 7,9 g / dL a 11,9 g / dL) que en los que recibieron sulfato ferroso (de 7,7 g / dL a 11,1 g / dL). Lo que representa una diferencia significativa de 1,0 g / dl (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,4 – 1,6; P <0,001). También se midieron los valores medios de hierro sérico y ferritina sérica que no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos a las 12 semanas de tratamiento. Respecto al cuestionario sobre efectos adversos el estreñimiento y las molestias abdominales fueron significativamente más frecuentes en el grupo del sulfato ferroso (p = 0,022 y 0,031 res-

pectivamente).

Conclusiones: En este estudio hemos valorado a la Hbr como un parámetro precoz que se eleva en el momento de iniciar el tratamiento con Ferroglicina sulfato, siendo por tanto un método sencillo de predicción de respuesta en pacientes con hemopatías malignas con dicho tratamiento. Se demostró la mayor respuesta inicial a la ferroglicina sulfato en comparación al sulfato ferroso tanto en nivel de Hb como de Hbr, con un mejor perfil de seguridad.

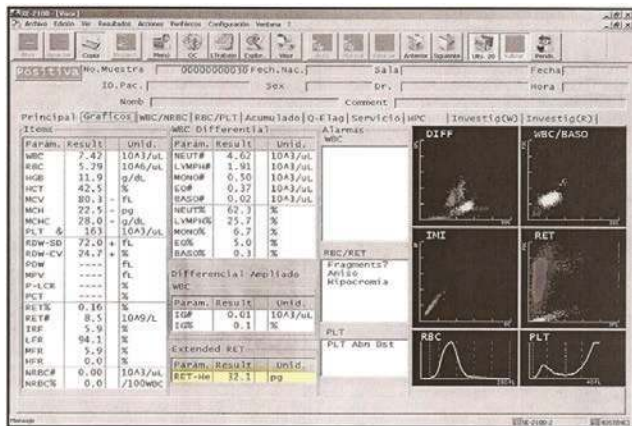


Figura 1.

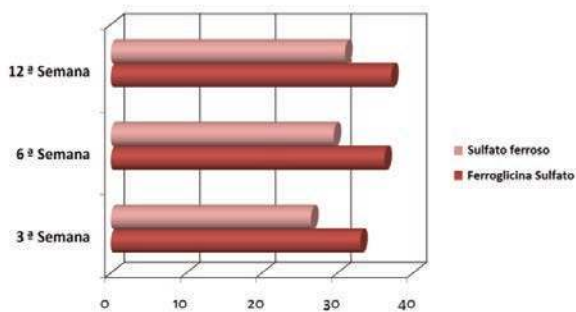


Figura 2.

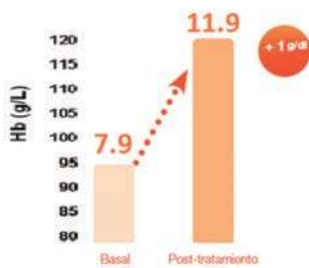


Figura 3.

PO-116
USO DE PREPARADOS DE HIERRO INTRAVENOSO PARA FERROPENIA CRÓNICA EN CONSULTAS DE HEMATOLOGÍA: ANÁLISIS DE 29 CASOS

Guerra Hernando JM¹, Gonzalez Bachs E¹, Amer Salas N¹, Cladera Serra A¹, Del Campo Garcia R¹, Gomez Perez D¹, Mascaro Riera M¹, Bargay Lleonor J¹

¹Hospital Son Llatzer

Introducción: El uso de preparados de hierro intravenoso (FeIV) se ha ido incorporando a la rutina clínica en los últimos 20 años tras la aparición de los preparados modernos. Su uso está estandarizado en otras especialidades clínicas (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal...),

siendo el resto de pacientes los que son remitidos a las consultas de Hematología. El objetivo es analizar este uso de hierro intravenoso.

Métodos: Se han obtenido los datos de los pacientes asistidos por el servicio de Hematología entre los años 2016 y 2019, evaluando los que han recibido preparados de FeIV al menos en cinco ocasiones en este tiempo para el tratamiento de ferropenia. Se analiza el diagnóstico de los pacientes así como otros diagnósticos intercurrentes. Se estudia asimismo la causa de uso de FeIV sobre el oral. Se calcula el número de dosis administradas a cada paciente así como el intervalo entre dosis administradas.

Tabla 1. Características de los pacientes y tratamiento administrado.

Paciente	Patología	Motivo FeIV	Patologías adicionales	Dosis administradas	Intervalo dosis:		
					Mediana meses	Mínimo meses	Máximo meses
1	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente		13	2,78	0,37	5,93
2	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente	Autoinmune	5	5,91	2,6	11,5
3	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente		7	3,4	2,4	7,5
4	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente		6	4,56	0,7	12,2
5	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente		6	1,48	1,13	14,7
6	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente	Anemia perniciosa	12	4,13	1,67	5,02
7	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente	Cardiopatía	20	2,51	2,07	6,27
8	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente		13	2,2	1,37	6,23
9	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente		5	3,3	1,33	5,77
10	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente	Cardiopatía	11	1,6	0,43	3
11	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente		12	1,8	0,17	8,67
12	Angiodisplasia intestinal	Intolerancia		6	4,4	1,8	4,8
13	Angiodisplasia intestinal	Hierro insuficiente		19	1,1	0,5	2
14	Otros sangrados	Hierro insuficiente		5	5,9	2,8	7,7
15	Otros sangrados	Hierro insuficiente	Autoinmune	6	2	0,9	4,17
16	Otros sangrados	Hierro insuficiente		5	1,36	0,67	3,7
17	Perdidas ginecológicas	Hierro insuficiente		5	3,85	2	9
18	Perdidas ginecológicas	Intolerancia		6	1,41	1	6,4
19	Perdidas ginecológicas	Intolerancia	Tiroidea	6	4,5	1,4	8
20	Perdidas ginecológicas	Intolerancia		5	4,8	3,3	7,1
21	Rendu-Osler	Hierro insuficiente		13	2,3	1,8	6
22	Rendu-Osler	Hierro insuficiente		7	1,23	1	2,9
23	Rendu-Osler	Hierro insuficiente		14	2,2	1,5	4,6
24	Rendu-Osler	Hierro insuficiente		7	1,1	0,7	2,4
25	Sangrado digestivo	Hierro insuficiente	Anemia perniciosa	9	5,8	0,2	15,5
26	Sangrado digestivo	Hierro insuficiente	Tiroidea	7	1,7	0,6	11,37
27	Sangrado digestivo	Hierro insuficiente		5	2,5	1,4	9,1
28	Sangrado digestivo	Hierro insuficiente		2	1,4	0,9	2,8
29	Sangrado digestivo	Intolerancia		7	1,8	0,67	4,27

Resultados: En el periodo en estudio se han administrado 5 o más dosis en 30 pacientes, siendo la mayor número de dosis administradas a un paciente 20. El total de dosis administradas ha sido de 244. Se utiliza hierro carboximaltosa en 29 casos con dosis de 500 o 1000 mg dependiendo del peso y edad del paciente; y hierro sacarosa en 1 caso a dosis de 300 mg (peso 100 kg), por alergia a hierro carboximaltosa. La ferropenia se debió en 12 casos a angiodisplasia intestinal, 5 otros sangrados digestivos, 4 Rendu-Osler, 4 pérdidas ginecológicas y 3 otros sangrados. En 8 casos aparecía otra patología asociada a alteración férrica: 2 casos con enfermedad autoinmune grave, 2 patología tiroidea, 2 cardiopatía grave y 2 anemia perniciosa. Se usó hierro intravenoso sobre el oral por intolerancia a este último en 5 casos; en el resto se debió a insuficiente eficacia dada la magnitud del déficit crónico. 2 pacientes precisan transfusiones de concentrados de hematíes en varias ocasiones. La mediana de tiempo entre tratamientos fue de 3 meses en pacientes con angiodisplasia, 2,2 en sangrados digestivos de otro origen, 3,4 en enfermedad de Rendu-Osler, 1,7 en sangrado ginecológico y 1,8 en otros sangrados 2 pacientes presentan problemas de acceso venoso debido a múltiples administraciones por vía parenteral.

Conclusiones: Las patologías más frecuentes que precisan uso de FeIV de manera crónica en nuestras consultas son pérdidas de origen diges-

tivo por varias causas. La causa fundamental de su uso es por insuficiente respuesta al hierro oral. En la mayoría de ocasiones su uso es suficiente para evitar transfusiones en los pacientes con ferropenias crónicas graves.

PO-117

HIPERFERRITINEMIA, UNA HISTORIA FAMILIAR

Bobes Fernandez AM¹, Sarasa Valdes M¹, Sanchez Matias S¹, Torres Varona J¹, Fernandez Canal C¹, Chamorro Chamorro P¹, Fernandez A¹, Fernandez Alvarez C¹

¹Hospital Universitario De Cabueñes

Introducción: La ferritina es una proteína ampliamente distribuida en las células humanas participando en la homeostasis y almacenamiento del hierro. Existen múltiples causas de hiperferritinemia, pudiendo dividirse en tres principales grupos:

1. Enfermedades frecuentemente asociadas como el síndrome metabólico, la hepatopatía alcohólica o procesos infecciosos/ inflamatorios.
2. Enfermedades poco frecuentes asociadas como la hemocromatosis hereditaria o la terapia transfusional permanente.
3. Enfermedades raramente asociadas como el síndrome de hiperferritinemia y cataratas (SHHC).

Para el diagnóstico diferencial son muy importantes los hallazgos de laboratorio y una correcta historia clínica. Se presenta el caso de una paciente de 75 años que acude a la consulta de hematología clínica con una ferritina sérica de 1435 µg/L.

Métodos: El caso índice es una mujer española de 75 años residente en Gijón, natural de Córdoba. Acude a consultas externas por unos niveles de ferritina mantenidos superiores a 1000 µg/L. Resto de estudios analíticos sin alteraciones significativas (hemoglobina 13,2 g/dl, sideremia e IST normales), marcadores virales B y C negativos, ecografía abdominal normal y estudio genético de hemocromatosis negativo. En la historia clínica refiere antecedente de cirugía bilateral de cataratas a los 30 años. Tenía cinco hijos, tres de los cuales habían sido operados de cataratas con menos de 40 años. Tres de sus nietos también padecían cataratas a los 20 años. Todos los miembros familiares estaban asintomáticos desde la cirugía oftálmica. Sin embargo, una de sus hijas estaba siendo sometida a flebotomías en un hospital privado por hiperferritinemia. Dados los antecedentes descritos y la historia familiar de la paciente, se sospecha SHHC y se realiza en el caso índice, estudio de la región IRE del gen de la L-ferritina (FTL). Se realiza mediante la extracción de ADN y amplificación mediante primers específicos de la zona reguladora 5' UTR del gen FTL y posterior secuenciación de los productos de amplificación.

Resultados: Se detecta en la paciente la presencia en heterocigosis de la variante patogénica c.-160A>G en la región IRE del gen FTL. Este cambio afecta al segundo nucleótido del loop CAGUG de la L-ferritina en la zona IRE. Se confirma en este estudio el diagnóstico de SHHC, entidad con patrón autosómico dominante. Ante este hallazgo, se completa el estudio en el resto de familiares con cataratas precoces e hiperferritinemia. Se confirma el diagnóstico en tres de sus hijos. No se ha realizado aun estudio en la siguiente generación.

Conclusiones: El SHHC (descrito en 1995) es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en la región 5', no codificante, del gen de la cadena corta de ferritina, que se localiza en 19q13.3-q13.4. Esta región se denomina IRE (*iron responsive element*) y su función es unirse a determinadas proteínas citoplásmicas denominadas IRP (*iron regulatory proteins*). Las mutaciones que alteran esta región anular impiden o disminuyen el grado de interacción IRE-IRP, lo que condiciona una síntesis excesiva de cadenas L que apenas transportan ni acumulan hierro, lo que imposibilita que originen sobrecarga de este metal en órganos generalmente afectados en casos de hiperferritinemia. Únicamente existe acumulación de cadenas L en el cristalino de los sujetos afectados. La descripción de familias con SHHC en la literatura es escasa y su prevalencia es desconocida y probablemente infraestimada. Es de vital importancia en este síndrome una correcta historia clínica con el fin de evitar pruebas diagnósticas o procesos terapéuticos innecesarios.

PO-118

ANEMIA SIDEROBLASTICA CONGÉNITA CON EXCELENTE RESPUESTA A QUELANTES DEL HIERRO

Quiroz Cervantes K¹, Sanchez-Calero J¹, Díaz Mogollón A¹, Ordoñez García M¹, Montero Martín L¹, Andreu Costa MA¹, Gómez Vázquez MJ¹, Morán Jiménez MJ²

¹Hospital Universitario de Móstoles; ²Instituto de Investigación del Hospital^{1,2} de Octubre

Introducción: La Anemia Sideroblástica (AS) resulta de la utilización anormal del hierro durante la eritropoyesis y se caracteriza por la presencia de sideroblastos en anillo en médula ósea. Existen formas congénitas (ASC), causadas por mutaciones de genes involucrados en procesos de síntesis de heme, biogénesis de enlaces de hierro/azufre o en el metabolismo mitocondrial y formas adquiridas secundarias a drogas, toxinas, deficiencia de cobre o SMD.

Métodos: Presentamos el caso de un varón de 25 años que en 2014 acude a urgencias por cuadro de tres semanas de astenia intensa y mareos. El examen físico muestra palidez sin evidencia de sangrado activo. El hemograma refleja una hemoglobina de 6,6 g/dl, VCM de 73,2fl, ADE 33,4%, reticulocitos 1,56%, leucocitos 4630 x 10³/µl (S 40%, L 51%, M 8%, E 1%) plaquetas 395 000 x 10³/µl. El frotis de sangre periférica muestra doble población; una hipocromica con anisopoiquilocitos y otra macrocítica con abundantes cuerpos de Pappenheimer (Figura 1). En la bioquímica se observó bilirrubina de 1,3 mg/dl, ácido fólico de 6,8 (VN 10,4-42,4), ferritina de 606 ng/ml, IST 94,4%, transferrina 191 mg/dl, capacidad de fijación 242 µg/dl, EPO de 406 mU/ml, niveles de cobre, zinc y plomo en sangre normales. El estudio de hemoglobinopatías resultó negativo. El estudio de médula ósea evidencia hiperplasia eritroide con eritoblastos hipocromos con punteado citoplasmático, sin displasia en el resto de series hematopoyéticas y presencia de 80% de sideroblastos en anillo por tinción de Perls. (Figuras 2 y 3). Con la sospecha de anemia sideroblástica congénita se solicita estudio molecular de los genes ALAS2, SCL25A38, GLXR5 y ABCB7, encontrándose mutación en heterocigosis c.249+1G>A en el gen ABCB7. Debido al antecedente familiar de SMD en abuela materna se solicita secuenciación masiva de SMD sin evidencia de mutaciones. Se inició tratamiento con piridoxina durante 3 meses sin respuesta. El paciente precisó transfusiones periódicas de concentrado de hematías manteniendo hemoglobina de 7-8 g/dl. En abril del 2015 se inicia quelación con deferasirox, con mejoría progresiva de la hemoglobina hasta valores de 10-13 g/dl sin necesidades transfusionales. En noviembre del 2018 presenta cuadro de insuficiencia renal y acidosis metabólica probablemente secundaria a deferasirox por lo que se suspendió definitivamente. En la última revisión en marzo del 2019, el paciente presentaba una cifra de Hb de 13 g/dl, ferritina 37 ng/ml y con buen estado general, de momento no se ha reintroducido tratamiento quelante.

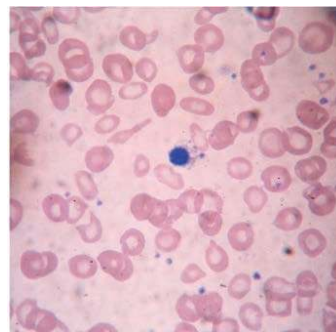


Figura 1.

Resultados: Mediante secuenciación Sanger se detecta la variante c.249+1G>A en el gen ABCB7 en heterocigosis. Así mismo se encuentra la variante alélica (c.302T>C(p.V101A)) del gen SLC25A38 considerada por los sistemas informáticos como benigna.

Conclusión: La AS es una patología poco frecuente. En nuestro caso, los hallazgos morfológicos en médula ósea orientaron al diagnóstico; la edad del paciente y la exclusión de causas secundarias sugieren etiología congénita. El estudio molecular muestra la presencia de una variante alélica poco frecuente en el gen ABCB7. La alteración del gen

ABCB7 cursa como un síndrome de Anemia Sideroblástica ligada al X y Ataxia; sin embargo, nuestro paciente no tiene clínica neurológica por lo que no puede demostrarse que esta variante sea responsable de la AS. En la literatura se refleja que hasta en el 40% de las ASC no se encuentra una explicación molecular. Por otro lado la excelente respuesta al tratamiento quelante refleja la importancia de la sobrecarga férrica en la etiopatogenia de la enfermedad así como en la morbimortalidad de esos pacientes.

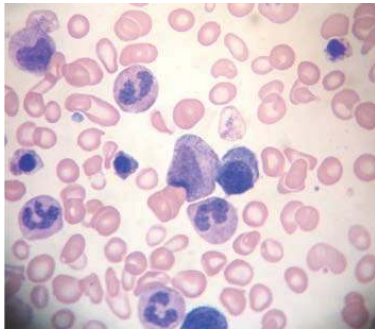


Figura 2.

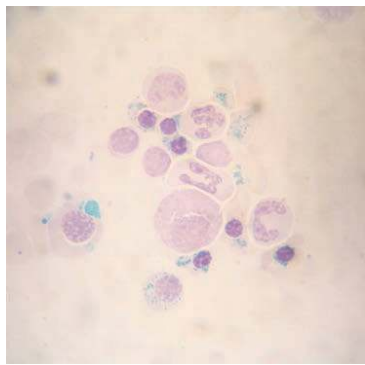


Figura 3.

PO-119
ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA DIAGNOSTICADA EN LA EDAD ADULTA

Anaya Aznar P¹, López-Santamaria Castro C¹, Campano Val F¹, Casado Calderón MS¹, Alonso Escobar N¹, Restrepo Correa JC¹, Guillen Sarmiento C¹, Cobos González E¹, Moreno Carretero C¹, Morán Jiménez MJ², Vagace Valero JM¹, Ramos Fernandez de Soria R¹, Crespo Nuñez C¹, Cabanillas Nuñez Y¹, De la Maya Retamar MD¹, Moreno Risco B¹, Groiss Buiza J¹

¹Hospital Universitario Badajoz; ²Hospital^{1,2} de Octubre

Introducción: Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) son un grupo de desórdenes hereditarios poco frecuentes caracterizados por eritropoyesis ineficaz y marcadas anomalías morfológicas de los eritroblastos en médula ósea. La tipo II es la más frecuente y puede diagnosticarse en cualquier momento de la vida. Cursa con anemia de intensidad variable con importante componente hemolítico y una respuesta reticulocitaria inapropiada. Se acompaña de ictericia (90%), esplenomegalia (70%), hepatomegalia (45%), colelitiasis y masas de eritropoyesis extramedular. El tratamiento de elección es la esplenectomía siendo las consecuencias de la sobrecarga férrica la principal complicación.

Métodos Presentación de caso clínico. Paciente varón de 51 años sin antecedentes previos que ingresa por cuadro catarral y astenia intensa ante mínimos esfuerzos de semanas de evolución. En la analítica destaca una intensa anemia macrocítica (Hb: 3,5 g/dl, VCM 109 fl) con reticulocitopenia, hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta y LDH muy elevada. En el frotis de sangre periférica se observa policromasia, y anisopoikilocitosis intensa con resto de series sin alteraciones morfológicas. Metabolismo férrico: Fe: 200 ug/dl, ferritina: 4.605 ng/ml, transferrina: 156 ug/dl, IST: 102%. Fólico: 1.42 ng/ml, B12: 607 pg/ml.

Test de Coombs directo: negativo y haptoglobina baja. A la exploración física presenta aceptable estado general, tinte icterico y hepatoesplenomegalia palpable. Se realiza TAC toracoabdominal donde se confirma la hepatomegalia, esplenomegalia masiva (22 cm) y se objetivan focos de hematopoyesis extramedular a nivel paravertebral dorsal bajo de 6 y 2,5 cm. PET/TAC sin afectación neoplásica. Se solicita valoración por Hematología realizándose aspirado, citometría y citogenética de médula ósea. En el aspirado de MO se observa una intensa hiperplasia eritroide con eritroblastos ortocromos con abundantes alteraciones: bi/trinuclearidad, picnosis nuclear, mamelones y cariorexis. La serie granulocítica es morfológicamente normal. Recuento porcentual: serie roja 80%, serie granulocítica: 18%, linfocitos 1% y blastos 1%. Estudio compatible con anemia diseritropoyética tipo II. (Figuras 1 y 2). Tinción de Perls: macrófagos intensamente cargados de hemosiderina. Citometría y citogenética sin alteraciones. Ante estos hallazgos y dada la intensidad de la anemia y esplenomegalia se le propone al paciente esplenectomía que acepta y se realiza en un 2º ingreso tras el inicio de la pauta de vacunación. Se completa el estudio con test de HAM que es positivo (Figura 3) y para confirmar la sospecha diagnóstica se envía estudio de mutaciones al Hospital 12 de octubre, detectándose una variante de cambio de marco de lectura en heterocigosis en el gen SEC23B. Se detecta intensa sobrecarga férrica en RMN hepática y cardíaca iniciándose tratamiento quelante con desferasirox. Además el paciente presenta hiperglucemias de difícil control con anti-diabéticos e insulina probablemente debida a la destrucción de las células β por la sobrecarga de hierro en el páncreas. Actualmente el paciente presenta analítica normal con buenos controles de ferritina.

Conclusiones: Las ADC son entidades que requieren alta sospecha clínica para su diagnóstico. El diagnóstico inicial se basa en la morfología eritroide en médula ósea, si bien los estudios genéticos son confirmatorios. El tratamiento dependerá de la severidad de la anemia y la supervivencia está determinada por el óptimo control de la sobrecarga férrica.

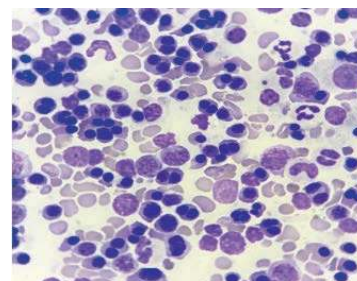


Figura 1.

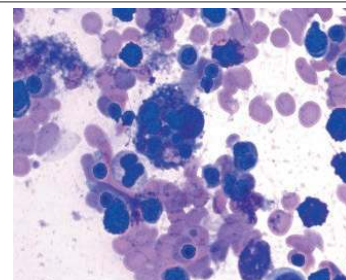


Figura 2.

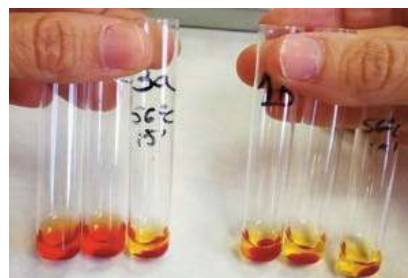


Figura 3.

PO-120

PAPEL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE CUERPO ENTERO EN LA DETECCIÓN DE EVENTOS VASCULARES EN PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Navarro-Almenzar B¹, Salido Fierrez E¹, Fernández Poveda E¹, Leal Rubio JD¹, Sánchez Villalobos M¹, Cabañas Perianes V¹, Pérez López R¹, Blanquer Blanquer M¹, Torregrosa Salas B¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida caracterizada por la tríada: hemólisis intravascular, citopenias y trombosis. Los eventos trombóticos son la principal causa de morbimortalidad, por lo cual es esencial detectarlos precozmente para tratarlos y evitar las secuelas.

Objetivos: Analizar el valor diagnóstico de la resonancia magnética de cuerpo entero (RMCE) en la detección de eventos vasculares sintomáticos y asintomáticos en pacientes con HPN.

Tabla1.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Edad	51	50	83	57
Enfermedad hematológica previa	AA	No	AA	No
Tamaño del clon (FLAER %)	99.3	89.5	98.3	75.6
LDH (U/L)	465	204	257	441
TE previo	Sí (Budd Chiari)	No	No	No
Ecilizumab previo a la RMCE	Sí	Sí	Sí	Sí
Hallazgos en la RMCE	Ambos cóndilos femorales y tibias proximales	No	Radio distal izquierdo	No
Infartos óseos sintomáticos (dolor)	Sí	No	No	No

AA: anemia aplásica, FLAER: fluorescein-labeled proaerolysin. TES :tromboembolismo.

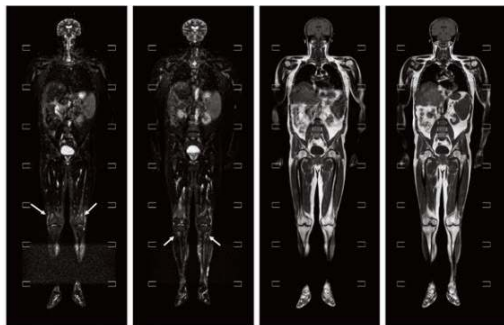


Figura 1.

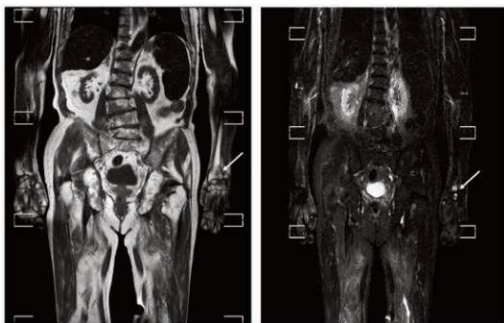


Figura 2.

Pacientes Y Métodos: Estudio retrospectivo en el cual se realizó una resonancia magnética de cuerpo entero de 1,5 Tesla (Philips Achieva, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) con gadolinio entre 2017 y 2018, a pacientes diagnosticados de HPN clásica en la comunidad autónoma de la Región de Murcia. Cuatro pacientes fueron incluidos (tres varones y una mujer). La edad media fue de 54 años. Dos pacientes estaban diagnosticados de HPN clásica y otros dos de Anemia

Aplásica/HPN. En la fecha de la realización de la RMCE, el clon de granulocitos edidos por FLAER fue elevado (90.7 %, rango 75.6-99.3 %), y el valor medio de LDH fue de 341.7 U/L (rango 204-465 U/L; rango normal 135-214 U/L). Sólo un paciente había tenido historia previa de trombosis (síndrome de Budd-Chiari). Todos los pacientes fueron tratados acorde a las guías españolas de HPN, incluyendo el uso del inhibidor del complemento Ecilizumab.

Resultados: Los hallazgos de la RMCE mostraron infartos óseos no conocidos en dos pacientes (pacientes 1 y 3). En el paciente 1, se diagnosticaron infartos óseos sintomáticos en ambos cóndilos femorales y tibias proximales. El paciente 3 mostraba un área asintomática de edema óseo en el radio distal.

Conclusiones: Aunque la muestra del estudio es muy pequeña, parece que la RMCE podría ser útil a la hora de evaluar los eventos vasculares como infartos óseos, incluso subclínicos. Nuestros hallazgos están en consonancia con el único artículo publicado al respecto hasta la fecha (Alaskar et al. Sci Rep. 2018; 8: 13458). Se necesitan más estudios para evaluar la efectividad de la RMCE en la detección de eventos vasculares y su relación como eventos trombóticos en HPN.

Referencia

1. Alashkar F, Schemuth HP, Nensa F, Göbel J, Vance C, Forsting M, et al. The Role of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging (WB-MRI) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Sci Rep [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Feb 18];8(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-31547-7>

PO-121

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA: EVALUACIÓN DE 40 PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA

Carvalho Marta J¹

¹Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Portugal

Introducción: La Esferocitosis Hereditaria (EH) es la anemia hemolítica congénita más común en personas con ascendencia del norte de Europa. Se origina por déficits cuantitativos o cualitativos de proteínas que constituyen el citoesqueleto del eritrocito y es, con frecuencia, diagnosticada en la infancia. **Objetivo:** Evaluar las características clínicas, laboratoriales y demográficas de pacientes con EH seguidos en la consulta de Hematología Pediátrica en el Centro Hospitalar Universitario Lisboa Central (CHULC), Portugal.

Metodología: Estudio retrospectivo, a través de la revisión de procesos clínicos de 40 pacientes, con edades inferiores a los 15 años, seguidos entre las siguientes fechas: Enero 2005 – Enero 2019. Análisis estadístico por SPSS 24.0.

Resultados: La edad media de indicación para la consulta fue de 3,5 años (desde 21 días a los 13 años de edad). La razón hombre/mujer fue de 1,22. 20 pacientes tenían historia familiar de EH. Fueron clasificados en 5 grupos según sus características laboratoriales: 2 portadores, 13 con EH ligera, 15 con EH moderada 8 con EH moderada-grave y 3 con EH muy grave. Características clínicas predominantes que motivaron la derivación: anemia en 77,5% (n=31) e ictericia en 47,5% (n=19). Pacientes con tipos de EH más graves fueron derivados con menor edad (p<0,05), presentando valores más bajos de hemoglobina (p<0,01), bilirrubina total (p<0,001) y reticulocitos (p<0,001), además de presentar un número mayor de esferocitos en circulación (p<0,01), observados en el frotis de sangre periférica. En estos pacientes se observó con más frecuencia el desarrollo de esplenomegalia (p<0,01), crisis hemolíticas (p<0,05), una mayor necesidad de transfusiones (p<0,05) y han sido sometidos a esplenectomía (p<0,01) más veces. Se registraron crisis hemolíticas en un total de 47,5% (n=19) de los pacientes, de los cuales 42% (n=8) ingresados al menos una vez. 40% (n=16) de los pacientes desarrollaron coleditiasis y 27,5% (n=11) crisis aplásicas. No se han observado crisis megaloblásticas. Un paciente ha tenido pancreatitis litiasica. 32,5% (n=13) fueron submetidos a esplenectomía laparoscópica con edad media de 6,9 años y 40% (n=16) colecistectomía. En los esplenectomizados, la hemoglobina ha aumentado 4,45 g/dL, la bilirrubina total disminuyó 2,78 mg/dL y el conteo de reticulocitos 7,62%. En el período de seguimiento no se han constatado muertes.

Conclusiones: EH debe ser contemplada como un diagnóstico posible en pacientes que presenten anemia hemolítica. La coleditiasis fue una complicación común, que no surge solamente en casos más graves, siendo necesario controlar la formación de cálculos biliares.

PO-122**INCIDENCIA DE HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES EN LOS RECIÉN NACIDOS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE EXTREMADURA EN UN PERIODO DE DOS AÑOS**

Restrepo Correa J¹, Herranz Arriero L¹, Guillen Sarmiento C¹, Anaya Aznar P¹, Alonso Escobar N¹, Casado Calderon MS¹, Ramos Fernández Soria R¹, Groiss Buiza J¹, Lopez Santamaria Castro C¹, Moreno Risco B¹, De La Maya Retamar MD¹, Crespo Nuñez C¹, Hernandez Sanchez E¹, Bueno Llarena M¹, Sanchez Alarcon F¹, Campano Val FJ¹, Vagace Valero JM¹

¹Hospital Universitario De Badajoz

Introducción: Las hemoglobinopatías estructurales son las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo junto con las Talasemias, se han descrito más de mil variantes, fundamentalmente debidas a mutaciones puntuales, la mayoría son asintomáticas. Las que afectan a la estabilidad, solubilidad y afinidad por el oxígeno cursan con síntomas que en ocasiones pueden ser graves. Las variantes comunes presentan una prevalencia mayor del 1% en determinadas poblaciones (Hb S, Hb C, Hb E y HbD), el resto son infrecuentes. Los estudios realizados en España en poblaciones autóctonas muestran que la incidencia de las mismas es poco elevada. Analizamos su incidencia en los recién nacidos de la comunidad autónoma de Extremadura durante un periodo de dos años.

Pacientes Y Métodos: Revisamos el cribado de hemoglobinopatías realizadas en nuestro hospital en muestra de talón a todos los recién nacidos de la comunidad autónoma de Extremadura, durante un periodo de dos años. Dicho cribado se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa; con esta técnica utilizada se identifican hemoglobinas S, C, D, E y otras. Analizamos la incidencia de estas variantes estructurales y la comparamos con otros estudios efectuados en nuestro entorno.

Resultados: En el periodo comprendido entre 2017 y 2018 se realizó el cribado a un total de 16.210 recién nacidos. Se identificaron 29 casos de hemoglobinopatías estructurales, todos heterocigotos: 19 hemoglobinas S, 4 hemoglobinas C y 6 hemoglobinas D. Del total de casos, 5 de ellos corresponde a inmigrantes (Hb S: 3, Hb C: 1, Hb D: 1), y el resto a población autóctona. La incidencia global es de 1.78 por mil recién nacidos de la población estudiada. No se detectó otras hemoglobinopatías estructurales diferente a las descritas.

Conclusiones: La incidencia de hemoglobinopatías estructurales observada en los recién nacidos en muestra de talón en los recién nacidos de nuestra comunidad autónoma, es similar a la comunicada en los estudios publicados en nuestro país realizados en sangre de cordón; es importante recalcar que incluimos a la población inmigrante la cual es proporcionalmente inferior a la de otras comunidades, además la nuestra es una región en la que históricamente se han producido escasos cruces con otros pueblos.

PO-123**CRIBADO NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATIAS EN COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN. RESULTADOS DE PRIMER AÑO DE LA PUESTA EN MARCHA**

Vidán Estévez J¹, Padilla Conejo I¹, Yacoubi S¹, Mendoza C², Muñoz AC³, Ballina Martín B¹, Ahmadi Sabbagh A¹, Rodríguez García JA¹

¹Servicio de Hematología Complejo Asistencial Universitario de León; ²Servicio de Pediatría Hospital Universitario de Salamanca; ³Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León

Introducción: Las Hemoglobinopatías son las alteraciones genéticas más frecuentes. La distribución de la enfermedad viene determinada por la raza y por los movimientos migratorios. El cribado neonatal permite la detección de una enfermedad en etapa presintomática, para instaurar un tratamiento temprano, y reducir la morbilidad y mortalidad de una enfermedad.

Objetivos: Calcular la incidencia de Hemoglobinopatías en los recién nacidos de la provincia de León desde el inicio del cribado neonatal en Julio de 2017, determinando en los pacientes sexo, lugar de procedencia de progenitores y fenotipo encontrado.

Material Y Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo de hemoglobinopatías detectadas en el cribado neonatal en León desde julio 2017 hasta mayo 2019. La muestra de sangre analizada se obtuvo de la prueba de talón en la maternidad antes de 48 horas de vida. Se analizó

por cromatografía líquida de alta resolución (Bio-Rad VARIANT^{ns} System) en laboratorio de referencia de Valladolid. Todos los resultados positivos se citaron en consulta de Hematología del Hospital de León al mes de vida. Ahí se procedió a realizar historia clínica para saber lugar de procedencia de los progenitores y se realizó a ambos progenitores analítica completa con hemograma, frotis, bioquímica con perfil férrico y análisis de hemoglobinas en sangre por electroforesis capilar. A aquellos en los que se detectó alteración en la electroforesis de hemoglobinas, se procedió a identificar mediante biología molecular la hemoglobina anómala.

Resultados: De los 18 neonatos positivos en cribado (10 niñas y 8 niños), 16 (88%) acudieron a esa primera consulta de Hematología. El país de origen de los progenitores fue la Republica Dominicana con 9 casos; seguido de Senegal, Venezuela y España, cada uno con 2 casos, y por último Camerún, Honduras, Marruecos y Perú, con un caso de hemoglobinopatía cada uno. La hemoglobinopatía más frecuente fue portador de Hemoglobina S (72.22%) en 12 niños (la mayoría de República Dominicana), 2 neonatos heterocigotos para la hemoglobina C (HbC) (uno de Venezuela y otro de Camerún), 1 portador de hemoglobina Monplaisir de España, 1 con alfa-talasemia de España. En el periodo analizado se detectó un recién nacido con anemia de células falciformes homocigota para la hemoglobina S (Hb SS) hijo de padres oriundos de Camerún.

Conclusiones: Las técnicas de detección utilizadas en el screening han demostrado ser de gran sensibilidad y especificidad; el 100% de los neonatos a los que se les realizó el estudio de confirmación, fueron positivos. El estudio del grupo familiar permitió diagnosticar a uno o ambos padres y a otros hijos, con la finalidad de informarles sobre su riesgo y, al mismo tiempo, proporcionarles consejo genético. Los datos confirman que la Hb S es la de mayor prevalencia entre las variantes estructurales encontradas en los neonatos estudiados de nuestra región, siendo la totalidad hijos de población inmigrante. Nos llama la atención que en nuestra provincia la mayoría de los inmigrantes proceden de República Dominicana donde la prevalencia de Drepanocitosis es elevada (una de cada 500 personas). Sería interesante realizar un estudio de hemoglobinas a toda mujer inmigrante en edad fértil procedente de esa región. El cribado de hemoglobinopatías es importante en el caso de la anemia de células falciformes para instaurar una prevención de la infección neumocócica y realizar una educación sanitaria de los padres para identificar las complicaciones agudas en su fase inicial.

PO-124**CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE ALFA-TALASEMIAS Y HEMOGLOBINOPATÍAS EN UN HOSPITAL COMARCAL**

Herráez-Albendea M^aM¹, Martínez-Velandia A¹, Cósme-Sánchez A¹, García-Fernández M^aP¹, Martínez-Manzanal R¹, Carrero-Lérida M^aJ¹, Mancha-Molina F¹, Hernández-Egido S¹, Casas-Hidalgo P¹, Jarilla-Fernández M^aC¹

¹Hospital Santa Bárbara-Puertollano

Introducción: Las hemoglobinopatías constituyen las enfermedades monogénicas más frecuentes en el mundo, formando parte de un grupo heterogéneo de desórdenes hereditarios debidos a alteraciones de la molécula de globina; diferenciando talasemias causadas por disminución o ausencia de la síntesis de una o varias cadenas de globina normal y hemoglobinopatías estructurales debidas a un trastorno congénito producido por alteración cualitativa de la síntesis de una de las cadenas de globina que forman el tetrámero de hemoglobina (Hb), siendo más frecuentes las hemoglobinopatías de la cadena beta que las de la cadena alfa.

Métodos: Desde Enero de 2014 hasta Febrero de 2019 se han recogido de forma retrospectiva los datos procedentes de la historia clínica de pacientes derivados a la consulta de Hematología desde diferentes Centros de Salud de nuestro área. El estudio incluye 365 pacientes con microcitosis (50.56%), anemia microcítica-hipocrómica con perfil férrico normal (26.68%), pico de hemoglobina anómalo (hallazgo casual en estudio de HbA1c) (2.24%), así como screening familiar (23.03%). Las técnicas de diagnóstico incluyeron: Estudio de hematemetría, morfología de sangre periférica, reticulocitos, determinación de Hb A₂ y Hb F por HPLC de intercambio iónico así como determinación de electroforesis capilar de hemoglobinas y técnicas moleculares mediante secuenciación para el diagnóstico de talasemias y hemoglobinopatías

estructurales realizadas en un laboratorio externo.

Resultados: Se procesaron 356 muestras de individuos nativos y población inmigrante procedente de nuestra área (76% caucásicos procedentes de España y 24% latinoamericanos). Un 63% hombres y un 37% mujeres con una media de edad de 29 años. Un 55.5% de las microcitosis se correspondieron con α -talasemias siendo el 90% α -talasemias deleción y un 10% combinación simultánea de α -talasemias deleción y hemoglobinopatía estructural. Un 6.31% de las de las anemias microcíticas e hipocrómicas con perfil férrico normal fueron α -talasemias y un 1.05% fue hemoglobinopatía estructural (Hb Yuda). El 87.5% de las muestras correspondientes a pico anómalo de hemoglobina se correspondieron con hemoglobina variantes (Hb S y Hb Porto Alegre).

Las formas α^+ -talasemia correspondientes a la supresión de uno de los genes α^+ resultantes de deleciones de 3.7Kb y 4.2 Kb correspondieron con un 79.24% para la deleción 3.7 Kb y un 3.77% para la deleción 4.2 Kb en estado heterocigoto. Respecto la deleción de un gen \Rightarrow en cada uno de los cromosomas un 15.09% correspondió para la deleción 3.7 Kb y un 0% para la deleción 4.2 Kb en estado homocigoto. No se detectaron α -talasemia no deleción.

Las alteraciones responsables de hemoglobinopatías estructurales fueron Hb alpha 130[H13]Ala-Asp. c.392C>A (Hb Yuda), C.29C>G (p.Ser10Cys) (Hb Porto Alegre), c.20A>T (p.Glu7Val) (Hb S) y CD6 GAG>GTG (Hb C) todas ellos en heterocigosis, destacando un solo caso con baja afinidad de la Hb por el oxígeno comportándose el resto como hemoglobinopatías estructurales silentes.

Conclusiones: La deleción más frecuente para talasemias en nuestro medio fue la 3.7 Kb, habitual en poblaciones mediterráneas, suponiendo las talasemias mayor prevalencia que las hemoglobinopatías estructurales, posiblemente debido a que cursan de forma silente (destaca 1 caso de hemoglobinopatía con baja afinidad por el oxígeno) no existiendo alteraciones analíticas que las pueda detectar excepto un pico anómalo en la determinación de hemoglobina glicosilada. Los flujos migratorios suponen un incremento de la prevalencia de las hemoglobinopatías estructurales y talasemias siendo interesante tener en cuenta la caracterización molecular de las mismas con el objetivo de prevenir formas severas y tratarlas precozmente.

PO-125

ANÁLISIS OBSERVACIONAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE EN UN SOLO CENTRO

Revelles Peñas M¹, Cabrera Ruiz Francisco J¹, Moreno Carrasco G¹, Rodríguez González M¹, García Delgado R¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Introducción: Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) se caracterizan por hemólisis debida a autoanticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios. Se clasifican según la temperatura de reactividad de los anticuerpos en: anticuerpos calientes (AHAI-C), fríos (AHAI-F), mixtas o presentar un test de coombs directo (CD) negativo. La incidencia de AHAI es de aproximadamente 1-3 casos por 100.000 personas/año con una prevalencia de 17/100.000 habitantes. Las AHAI-C constituyen el 70%, las AHAI-F suponen el 15%, las mixtas 10% y CD negativo 5%. En las AHAI-C, CD negativo y mixtas el tratamiento de primera línea son corticoides, que proporcionan una respuesta en el 80% de los pacientes y curativa en el 20-30% de casos, estos deben mantenerse en dosis mínimas durante al menos 12 meses.

Objetivo: Evaluar la prevalencia e incidencia de AHAI en nuestro centro y la respuesta al tratamiento de primera línea así como los casos de recaída de la misma.

Pacientes, Material Y Método: Hemos analizado retrospectivamente los pacientes diagnosticados de AHAI, tratados en nuestro centro entre los años 2011-2019 y los tratamientos recibidos.

Resultados: Hemos analizado 28 pacientes diagnosticados de AHAI, con una mediana de edad de 67 años (rango 23-91), de ellos eran 18 mujeres. El 72% (20 pacientes) presentaban AHAI-C, el 14,4% (4) AHAI-F, el 3,6% (1) con mecanismo mixto y el 10% (3) CD negativo. La incidencia en nuestra zona es de 1.41 casos por cada 100.000 personas/año y la prevalencia es de 7/100.000 habitantes. Un total 24 pacientes diagnosticados de AHAI-C, mecanismo mixto y CD negativo, recibieron tratamiento de primera línea con corticoides, prednisona (PRD) 1 mg/kg/día. De ellos, el 95,8% (23/24) respondieron a tratamiento (Hb >10g/dl), con una media de respuesta de 5.3 meses. De los

respondedores el 52,2% (12/23) continua en remisión, permaneciendo un total de 5 pacientes en pauta de descenso. El 26% (6/23) precisaron reinicio de tratamiento por recaída, con una media libre de recaída de 10 meses. Un paciente no respondedor inicio segunda línea (Azatioprina + PRD), tercera línea (Rituximab (RTX) + PRD) sin obtenerse respuesta, respondiendo en cuarta línea (RTX + Ciclofosfamida + PRD), estando actualmente en pauta de descenso corticoideo.

Conclusiones: Nuestra serie presenta una prevalencia inferior a la publicada, teniendo una incidencia similar a la esperada. Respecto al tratamiento en primera línea hemos obtenido una mayor tasa de respuesta que la recogida en otras series, sin haber diferencia entre las diferentes subclases de AHAI. Nuestros resultados corroboran la vigencia de los corticoides como primera línea de elección en el tratamiento de AHAI.

PO-126

SHOCK SÉPTICO POR CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS

Amer Salas N¹, Vázquez Fernández I¹, Mascaró Riera M¹, Cladera Serra A¹, Gómez Pérez D¹, Del Campo García R¹, González Bachs E¹, Guerra Hernando JM¹, Herráez Balanzat I¹, Bargay Lleonat J¹

¹Hospital Universitari Son Llàtzer

Introducción: *Capnocytophaga canimorsus* es un bacilo Gram negativo que forma parte de la flora comensal de perros y gatos, asociándose la infección humana a mordedura, arañazo o contacto con secreciones orales. Su identificación puede plantear problemas en los laboratorios de microbiología clínica dado que no siempre se consigue una correcta diferenciación porque para su desarrollo necesitan de la presencia de un 5-10% de CO₂ o HCO₃ y medios de cultivo enriquecido. En algunos estudios se ha demostrado que previene las respuestas inmunes del huésped al inhibir la liberación de proteínas proinflamatorias, además de ser resistente al complemento y poder resistir la fagocitosis. La sepsis y la meningitis son las formas clínicas más frecuentemente descritas, siendo los factores predisponentes más frecuentes la esplenectomía (33%) y el alcoholismo (22%), aunque hasta en un 40% se desconoce factor de riesgo alguno.

Descripción del caso: Presentamos el caso de una mujer de 38 años, sin antecedentes de interés, que presenta un cuadro clínico agudo de shock séptico de rápida evolución que como único antecedente presentaba una mordedura en el tercer dedo de la mano. Durante el proceso diagnóstico se realiza un estudio citológico de la sangre periférica en el que se observa una población de neutrófilos hiposegmentados con vacuolización citoplasmática y presencia de elementos fusiformes en el citoplasma (Figura 1). Se realizan extensiones de sangre periférica de una extracción sanguínea anterior, previa al debut del shock séptico, en las que se observan los mismos elementos fusiformes, pero de manera extracelular (Figura 2). Ante alta sospecha diagnóstica y negatividad en el resto de los cultivos, se solicita determinación mediante técnica de PCR siendo positiva para el germen *Capnocytophaga canimorsus*.

Tras la resolución del cuadro agudo, las características citoplasmáticas de los neutrófilos se normalizan, sin vacuolización ni presencia de bacilos, pero se siguen observando elementos pseudo-Pelger. A los cuatro meses del diagnóstico persisten estas alteraciones, los que nos permite concluir que se trata de una anomalía de Pelger-Huët heterocigótica (Figura 3).

Discusión: La anomalía de Pelger-Huët se caracteriza por una hiposegmentación del núcleo de los polimorfonucleares. Tiene una herencia autosómica dominante y la expresión homocigótica o heterocigótica confiere un aspecto morfológico distinto. El estado heterocigótico es asintomático y se caracteriza porque los núcleos presentan una forma de banda o de dos lóbulos simétricos y que en infecciones severas puede adquirir de forma transitoria un núcleo redondo igual que el del Pelger homocigoto. Se sugiere que existe un defecto en la quimiotaxis en estos neutrófilos, debido a la falta de segmentación que dificultaría el paso a través de los poros capilares. Además, se han descrito portadores parciales en los que, a modo de mosaico, coexisten leucocitos de segmentación nuclear normal con otros de tipo Pelger.

Conclusión: Están ampliamente reflejados en la literatura científica casos de shocks sépticos asociados a infección por *Capnocytophaga canimorsus*, siendo la mayoría de ellos en pacientes inmunosuprimidos debido a hipoesplenía (tanto quirúrgica como funcional). En España, las infecciones por *Capnocytophaga canimorsus* se han descrito en contadas ocasiones. Este sería el primer caso descrito en una paciente con anomalía de Pelger-Huët heterocigótica.

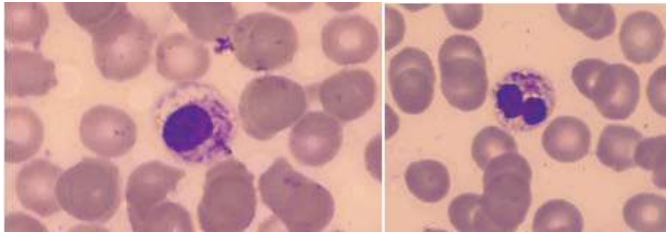


Figura 1. Extensión de sangre periférica. Neutrófilos con núcleo hiposegmentado, vacuolización citoplasmática y elementos fusiformes en el citoplasma. (May-Grünwald-Giemsa x1000).

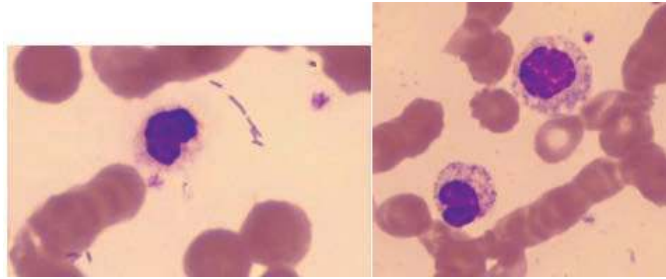


Figura 2. Extensión de sangre periférica. Primera muestra del caso. Se observan elementos fusiformes distribuidos entre los hematíes (izquierda) y dos neutrófilos con hiposegmentación nuclear (May-Grünwald-Giemsa x1000).

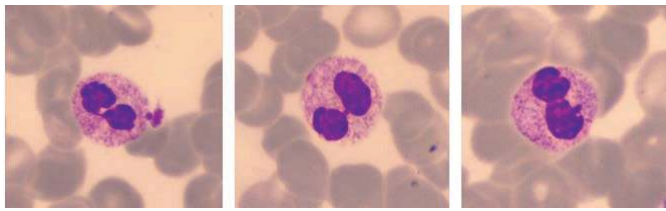


Figura 3. Extensión de sangre periférica. Imágenes a los 4 meses del diagnóstico. Persistencia de neutrófilos con hiposegmentación nuclear (May-Grünwald-Giemsa x1000).

LEUCEMIAS

PO-127

CARACTERIZACIÓN DE MUTACIONES EN GENES ASOCIADOS CON PREDISPOSICIÓN AL DESARROLLO DE NEOPLASIAS MIELOIDES A TRAVÉS DE HERRAMIENTAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

Andrés-Zayas C¹, Suárez-González J², Chicano M¹, Carbonell D², Rodríguez-Macías G³, Dorado N², Font P³, Muñoz P², Bastos M³, Kwon M², Anguita J³, Díez-Martín JL², Buño I⁴, Martínez-Laperche C³

¹Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón IiSGM, Madrid, España; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón IiSGM, Madrid, España; ³Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ⁴Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Introducción: Históricamente, los síndromes de predisposición al desarrollo de neoplasias mieloides (NM) han sido considerados raros. Sin embargo, en los últimos años el número de casos detectados ha aumentado considerablemente debido al uso de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) y un diagnóstico clínico más preciso. Estos avances hicieron que se incluyeran como nueva entidad en la OMS 2016. Por lo tanto, la manera de identificar y manejar este tipo de síndromes supone un nuevo reto. En este contexto, el objetivo principal del estudio fue caracterizar variantes en línea germinal en genes relacionados con predisposición al desarrollo de enfermedades onco-hematológicas en pacientes diagnosticados con NM.

Materiales Y Métodos: Se incluyeron en el estudio de manera consecutiva 88 pacientes diagnosticados de NM (mayo 2017–marzo 2018) y 4 no consecutivos con alta sospecha clínica. Se realizó un *screening* mutacional mediante NGS empleando un panel de genes frecuentemente mutados en NM (*MyeloidNeoplasm-GeneSGkit*; Sistemas Genómicos), que incluye 14 genes de predisposición al desarrollo de NM. La secuenciación se llevó a cabo en la plataforma *MiSeq* (Illumina, CA, EE.UU.). El análisis bioinformático se efectuó mediante el *software GeneSystems* y el grado de patogenicidad de cada variante se valoró en base al *score* del *American College of Medical Genomics* (ACMG) 2015.

Se seleccionaron aquellas variantes presentes en los genes de predisposición, con una VAF > 0.4. Para confirmar su origen germinal se estudió la variante en muestras no tumorales (cultivo de fibroblastos, muestras de SP/MO en remisión completa o linfocitos T) mediante secuenciación Sanger. En aquellos casos en los que se confirmó el origen germinal de la variante se amplió el estudio a los familiares.

Resultados: Se detectaron 52 variantes sospechosas en 49 pacientes (Figura 1). Se confirmaron 10 casos con variantes en los genes: *CEBPA*, *ASXL1*, *TP53*, *CSF3R*, *MPL*, *GATA2* (2), *DDX41* (2) y *ETV6*. La mediana de edad al diagnóstico fue de 47 años (2-73) y 7 de los 10 pacientes presentaban antecedentes familiares onco-hematológicos. Se realizó el árbol genealógico en cada familia y se confirmó la existencia de 6 portadores en 5 familias (Tabla 1). Actualmente, las variantes en los genes *CEBPA*, *TP53*, *CSF3R* y *GATA2* están reportadas como variantes relacionadas con predisposición al desarrollo de LMA, síndrome de Li Fraumeni, SMD y/o síndrome MonoMAC. La mutación detectada en *ASXL1* únicamente se ha descrito como alteración somática. Por otro lado, aquellas en los genes *MPL* (p.Phe105Leu), *DDX41* (p.Asp30_Asp32del y p.Arg339Cys) y *ETV6* (p.Arg49Cys) no han sido descritas con anterioridad. No obstante, la variante en *MPL* se localiza en una *hot spot* del gen y el análisis *in silico* en los genes *DDX41* y *ETV6* predice una relación causal con la enfermedad ya que parecen tener efectos deletéreos a nivel proteico. Sin embargo, será necesario realizar estudios funcionales que esclarezcan el papel de estas variantes en la enfermedad.

Conclusiones: La inclusión de genes asociados a síndromes de predisposición al desarrollo de NM en paneles de NGS empleados en el diagnóstico de pacientes onco-hematológicos, junto con la recogida cuidadosa de antecedentes familiares y el análisis de variantes en genes candidatos con una VAF cercana a la heterocigosidad, son una herramienta de *screening* útil para la identificación de pacientes con alteraciones de origen germinal. La realización de consejo genético es crucial en este tipo de abordaje clínico, aportando información tanto al paciente como a sus familiares.

PO-128

NEUEA ESTRATEGIA DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA LA DETECCIÓN SIMULTÁNEA DE MUTACIONES GÉNICAS Y VARIACIONES DEL NÚMERO DE COPIAS EN NEOPLASIAS MIELOIDES

Prieto-Conde MI¹, Vázquez P², Fernández-Mercado M², Gutiérrez NC¹, González-Martínez T¹, Larrayoz MJ², Sarasquete ME¹, Alcoceba M¹, González-Calle V¹, González-Díaz M¹, García-Sanz R¹, Calasanz MJ², Chillón MC¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, CIBERONC. Salamanca, España.; ²Laboratorio de Genética de enfermedades hematológicas, CIMA Lab Diagnostics, Universidad de Navarra. Pamplona, España

Introducción: Para el diagnóstico de las neoplasias mieloides se emplean múltiples estrategias de detección de alteraciones genéticas, incluyendo mutaciones génicas y variaciones en el número de copias (CNVs), que son fundamentales para guiar las decisiones terapéuticas. Aunque la secuenciación masiva (NGS) se ha incorporado a los laboratorios de diagnóstico clínico, se ha centrado en la detección de variantes de un solo nucleótido y pequeñas *indels*, mientras que la detección de CNVs todavía se basa en el cariotipo y la hibridación in situ fluorescente (FISH).

Objetivos: 1) Desarrollar un panel de NGS personalizado basado en captura para detectar simultáneamente las mutaciones somáticas y CNVs más frecuentes en neoplasias mieloides. 2) Validar la utilidad de la nueva estrategia de NGS en una serie bien caracterizada de pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD).

Material y Métodos: Se diseñó un panel de NGS basado en captura de ADN y asociado a un *pipeline* bioinformático personalizado (Sophia Genetics), para identificar en un solo paso mutaciones somáticas y germinales en 48 genes, así como CNV. El algoritmo para CNV se basó en los niveles de cobertura de las distintas muestras dentro de una misma carrera. Estudiamos las CDS completas o los exones más importantes de 16 genes ubicados en las regiones cromosómicas 5q14-q35 (5 genes), 7q22-q36 (3 genes), 8q12-q24 (4 genes), 20q11-q13 (3 genes) y 17p13 (1 gen, *TP53*), así como otros genes en 5p, 7p, 20p y 17q como control. Se analizaron 45 muestras de diagnóstico (39 LMA y 6 SMD), caracterizadas previamente por FISH y/o cariotipo, y técnicas moleculares convencionales (*FLT3*-ITD, *NPM1* y *CEBPA*). La secuenciación se llevó a cabo en un equipo MiSeq (Illumina).

Resultados: Se encontraron 134 mutaciones patogénicas en 41 pacientes, incluyendo todas las *FLT3*-ITD (n=8, tamaño ITD 18-204 pb) y mutaciones de *CEBPA* (n=4) y *NPM1* (n=9) detectadas por técnicas convencionales. Además, se identificaron 3 casos con duplicación parcial en tándem de *KMT2A*. El algoritmo de análisis pudo distinguir 4 tipos de CNV: del(5q), del(7q), del(20q) y trisomía 8, mostrando una total concordancia con la FISH. Los 8 pacientes con delección de 5q33 (8/8, 100%) fueron caracterizados por NGS, así como 5 casos con delección de 7q35 (5/5, 100%), 3 con trisomía 8 (3/3, 100%) y 3 con pérdida de 20q12 (3/3, 100%). Ninguno presentó anomalías de 17p por ninguna técnica. Además, se hallaron variaciones en el número de copias de *KMT2A* en 4 de 5 pacientes con alteraciones de 11q23 (translocación o amplificación) identificadas por FISH y citogenética. Un caso de t(11;19)(q23;p13) no se detectó por NGS, lo cual se explicaría porque la región del punto de rotura no fue cubierta por nuestro diseño. La próxima versión del panel será mejorada incluyendo la CDS completa de *KMT2A*. Finalmente, la NGS estimó la presencia de CNVs en tres casos con delección de 7q y una trisomía 8, donde la FISH y la citogenética no pudieron detectar ningún cambio.

Conclusión: En este estudio se demuestra que tanto las mutaciones somáticas como las CNV dirigidas (5q, 7q, trisomía 8, 20q y 17p) pueden detectarse con precisión mediante nuestro panel de NGS que cubre exones concretos de una selección de genes. Por lo tanto, esta estrategia complementa los métodos convencionales de identificación de biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las neoplasias mieloides.

Financiación: ISCIII(PI16/00159,PI15/01706,PI16/00517,PI18/01946), FEHH y AECC.

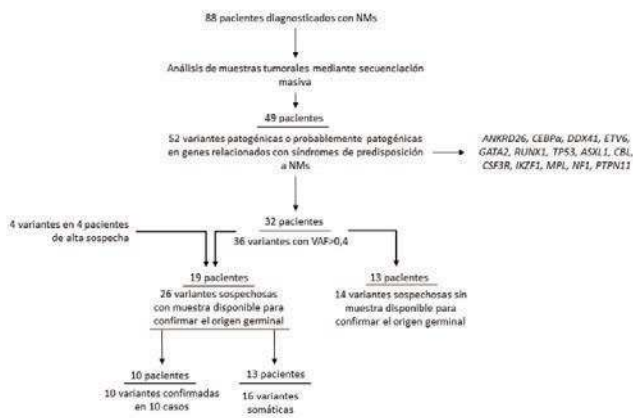


Figura 1. Workflow de selección de variantes y confirmación de los pacientes con mutaciones de origen germinal en genes de predisposición al desarrollo de neoplasias mieloides. (Abreviaturas: NM: neoplasias mieloides).

Tabla 1. Variantes germinales identificadas en el estudio. (Abreviaturas: MO: médula ósea; SP: sangre periférica; VAF: frecuencia alélica de la variante; LMA: leucemia mieloide aguda; MFP: mielofibrosis primaria; SMD: síndrome mielodisplásico; LLA: leucemia linfoblástica aguda; SMP: síndrome mieloproliferativo).

Familia	Parentesco	Muestra analizada	Enfermedad onco-hematológica	Fuente	Gen	Variante	Proteína	Efecto	VAF	Antecedentes familiares
A	Probando	Diagnóstico	LMA	MO	CEBPA	c.484G>C	p.His244Iu1Ter84	frameshift	0.51	LMA, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer traqueal
A		Remisión completa	MO	CEBPA	c.484G>C	p.His244Iu1Ter84	frameshift			
A	Madre	Remisión completa	MO	CEBPA	c.484G>C	p.His244Iu1Ter84	frameshift			
B	Probando	Diagnóstico	MFP	SP	ASXL1	c.3110G>A	p.Gly704Arg	missense	0.53	LMA, MFP
B		Remisión completa	SP	ASXL1	c.3110G>A	p.Gly704Arg	missense			
B	Tío paterno	Diagnóstico	SP	ASXL1	c.3110G>A	p.Gly704Arg	missense	0.49		
C	Probando	Diagnóstico	SMD	MO	CFP3	c.2503G>A	p.Glu835Lys	missense	0.54	Cáncer de mama, cáncer abdominal, leiomiosarcoma, SMD, cáncer de pulmón
C		Remisión completa	MO	CFP3	c.2503G>A	p.Glu835Lys	missense			
C	Hermana	Remisión completa	MO	CFP3	c.2503G>A	p.Glu835Lys	missense			
D	Probando	Diagnóstico	LMA	SP	TP53	c.844C>T	p.Arg282Trp	missense	0.89	LMA, LLA, tumores sólidos
D		Soplas de piel	Fibroblastos	TP53	c.844C>T	p.Arg282Trp	missense			
D	Hermano	Portador asintomático	SP	TP53	c.844C>T	p.Arg282Trp	missense			
D	Hermano	Portador asintomático	SP	TP53	c.844C>T	p.Arg282Trp	missense			
E	Probando	Diagnóstico	SMP	SP	NPM1	c.3181C>C	p.Phe105Leu	missense	0.5	SMP, trombosis
F	Probando	Diagnóstico	SMD/síndrome MonMAC	MO	GATA2	c.1187G>A	p.Arg396Gln	missense	0.57	
F		Soplas de piel	Fibroblastos	GATA2	c.1187G>A	p.Arg396Gln	missense			
G	Probando	Diagnóstico	SMD/síndrome MonMAC	MO	GATA2	c.1186C>T	p.Arg396Trp	missense	0.49	
G		Soplas de piel	Fibroblastos	GATA2	c.1186C>T	p.Arg396Trp	missense			

Tabla 2. Continuación. Variantes germinales identificadas en el estudio. (Abreviaturas: MO: médula ósea; SP: sangre periférica; VAF: frecuencia alélica de la variante; LMA: leucemia mieloide aguda; MFP: mielofibrosis primaria; SMD: síndrome mielodisplásico; LLA: leucemia linfoblástica aguda; SMP: síndrome mieloproliferativo)

Familia	Parentesco	Muestra analizada	Enfermedad onco-hematológica	Fuente	Gen	Variante	Proteína	Efecto	VAF	Antecedentes familiares
H	Probando	Diagnóstico	SMD	MO	DDX41	c.1015C>T	p.Arg399Cys	missense	0.52	Aplasia severa, SMD
H		Linfocitos T	SP	DDX41	c.1015C>T	p.Arg399Cys	missense			
I	Probando	Diagnóstico	LMA	MO	DDX41	c.88_96delGACGAGGAC	p.Arg30_Asp31del	in frame	0.49	
I		Linfocitos T	SP	DDX41	c.88_96delGACGAGGAC	p.Arg30_Asp31del	in frame			
J	Probando	Diagnóstico	SMD	MO	ETV6	c.145C>T	p.Arg49Cys	missense	0.48	SMD, tumores sólidos
J		Linfocitos T	SP	ETV6	c.145C>T	p.Arg49Cys	missense			
J	Madre	Diagnóstico	SP	ETV6	c.145C>T	p.Arg49Cys	missense			

Referencias

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391-405
- Richards, S, Aziz N, Bick D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405-423

PO-129

ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE DNMT3A SOBRE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MUTACIÓN DE NPM1

Oñate G¹, Bataller A², Garrido A¹, Esteve J³, Arnan M³, Vives S⁴, Coll R⁵, Bargay J⁶, Salamero O⁷, Escoda L⁸, Garcia A⁹, Queipo de Llano MP¹⁰, Aljarrilla A¹, Brunet S¹, Nomdedéu JF¹, Sierra J¹, Pratcorona M¹

¹Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ²Hospital Clínic, Barcelona; ³ICO l'Hospitalet, Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ⁴Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁵Institut Català d'Oncologia, Hospital Josep Trueta, Girona; ⁶Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca; ⁷Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁸Hospital Joan XXIII, Tarragona; ⁹Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; ¹⁰Hospital Virgen de la Victoria, Málaga

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación de *NPM1* (*NPM1mut*) constituye una categoría específica en la última clasificación de la OMS. La detección persistente de transcritos de *NPM1* tras el tratamiento es un importante factor pronóstico de recidiva y la monitorización de *NPM1* mediante técnicas de enfermedad residual medible (EMR) de *NPM1* está reconocida como práctica necesaria en las diferentes guías. *DNMT3A* es el tercer gen más mutado en LMA y aparece frecuentemente en asociación a mutaciones de *NPM1* y *FLT3* pero su valor pronóstico es controvertido. En estudios previos, nuestro grupo describió la ausencia de valor pronóstico de *DNMT3A* sobre la asociación ya establecida de *NPM1* y *FLT3-ITD*, pero después de observar que el aclaramiento de la EMR en los pacientes con LMA con mutaciones concomitantes de *NPM1* y *DNMT3A* era inferior, decidimos ampliar el estudio para establecer si existía una correlación con la supervivencia.

Métodos: Un total de 94 pacientes con LMA *de novo* con *NPM1mut* fueron seleccionados de los protocolos CETLAM LMA-2003 (n=27) y LMA-2012 (n=63) con una mediana de edad de 55 años (19-72), ratio hombre:mujer 43:51 (0.84) y cifra mediana de leucocitos de 24x10⁹/L (1.3-384). Las mutaciones de *DNMT3A* (*DNMT3Amut*) y *FLT3-ITD* fueron estudiadas en muestras de médula ósea (MO) obtenidas al diagnóstico. La monitorización de EMR se llevó a cabo en MO mediante PCR cuantitativa (RT-PCR; sensibilidad 10⁻⁴ a 10⁻⁶) en intervalos específicos: al diagnóstico, tras la inducción y después de cada consolidación. Para analizar la relación entre *DNMT3A* y diferentes variables cualitativas se usó el análisis de Fisher. Para el análisis de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) se utilizó el método de Kaplan-Meier.

contexto, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de *DNMT3Amut* y un peor aclaramiento de la EMR de *NPM1* tras inducción (p=0,018) y C1 (p=0,004). (figuras 2A y B) Sin embargo, estos hallazgos no confirmaron su traducción pronóstica ya que tanto en los pacientes con valores superiores, como en aquellos paciente con valores inferiores a la mediana, no se observaron diferencias en supervivencia respecto al estado mutacional de *DNMT3A* (figuras 3A y B).

Conclusiones: En este estudio, la cuantificación de EMR de *NPM1* tras la inducción y C1 confirmó su valor pronóstico. Las mutaciones de *DNMT3A* se asocian significativamente a un peor aclaramiento de la EMR de *NPM1* sin embargo esto no traduce un deterioro de la supervivencia de los paciente con LMA con mutaciones en *NPM1* y *DNMT3A*. Será necesario realizar estudio en una cohorte mayor para poder analizar si este efecto es debido a que los pacientes se trasplantan en recaída molecular.

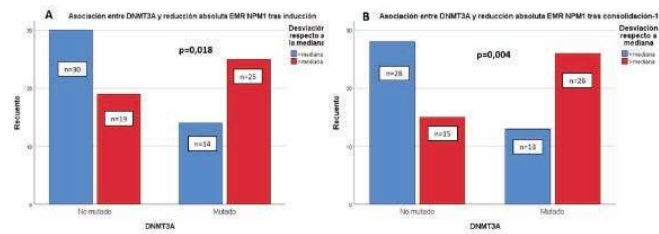


Figura 2. Influencia de DNMT3A sobre el aclaramiento de NPM1 tras inducción (izq) y C1 (derecha).

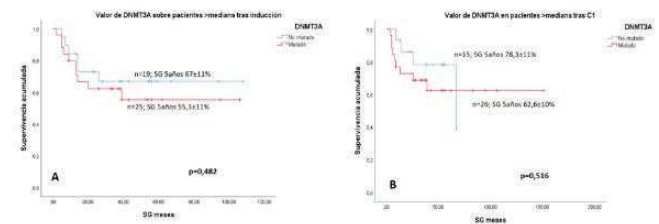


Figura 3. Valor de DNMT3A en pacientes con peor aclaramiento de EMR (valores absolutos de transcritos de NPM1 superiores a la mediana) tras inducción y C1.

PO-130

LMA NPM1+ TRAS TE JAK2-V617F+: ¿TRANSFORMACIÓN LEUCÉMICA U ORIGEN DE NOVO?

Moriano Palacios B¹, Ferre Bermejo Ó¹, Cardesa Cabrera R¹, Suárez-Varela Pineda S¹, Cáceres Hernández S¹, Rodríguez López A¹, Espina García M¹, Bañas Llanos H¹, Arcos Carmona MJ¹, Ibáñez Espacio F¹, Bermejo Vega N¹, Cabrera Silva C¹, Prieto Fernández J¹, Carnicero González F¹, Bergua Burgués JM¹

¹Hospital San Pedro de Alcántara CÁCERES

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son trastornos hematopoyéticos crónicos caracterizados por la proliferación clonal de elementos mieloides maduros. Un porcentaje de pacientes con dichos trastornos desarrollarán una leucemia mieloide aguda (LMA). Los mecanismos genéticos y secuencias moleculares que contribuyen a la transformación de NMP a LMA no están por el momento bien establecidos.

Objetivos: Describir un caso clínico de interés, de paciente que desarrolló LMA M2 con mutación de *NPM1*, cuatro años después del diagnóstico de NMP tipo trombocitemia esencial (TE) *JAK2-V617F+*, y revisión bibliográfica.

Caso Clínico: Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 41 años, exfumador como único antecedente personal de interés, que en junio de 2014 sufre infarto agudo de miocardio con revascularización e implante de dos stents. En analítica realizada, destacaba una marcada trombocitosis, con 1.091.000x 10⁹/L plaquetas, observándose en frotis de sangre periférica marcada anisotropía con plaquetas gigantes. En HIC (Badajoz) se realizó estudio de mutación V617 del gen *JAK2*, con resultado positivo en sangre periférica, con diagnóstico de NMP tipo

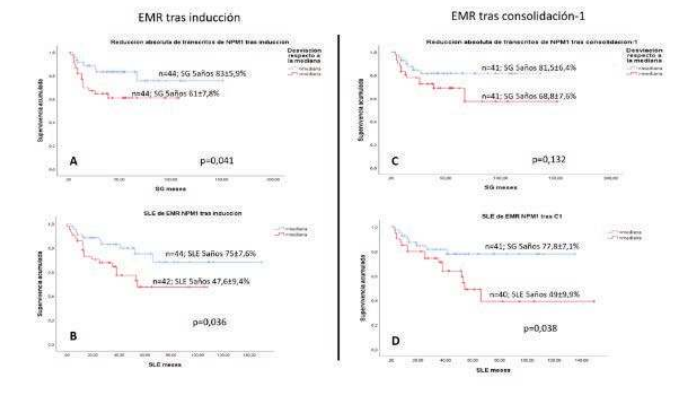


Figura 1. En toda la cohorte, SG y SLE de la desviación respecto a la mediana de EMR de NPM1 tras inducción (izquierda) y C1 (derecha).

Resultados: *DNMT3Amut* fue detectado en 44 pacientes al diagnóstico, 37 de ellos en el codón R882. *FLT3-ITD* se observó en 44 pacientes (23 ratio baja vs 21 ratio alta). No se halló asociación significativa entre *DNMT3Amut* y *FLT3-ITD* (p=0,481). En global, el valor de la EMR de *NPM1* presentó una influencia pronóstica al considerar la desviación de la cifra absoluta de transcritos respecto a la mediana tras la inducción (SG 83±5,9% vs 61±7,8% p=0,041; SLE 75±7,6% vs 47,6±9,4% p=0,036) y la primera consolidación (C1) (SG 81,5±6,4% vs 68,8±7,6% p=0,132; SLE 77,8±7,1% vs 49±9,9% p=0,038) (Figuras 1A-D). En este

TE JAK2-V617F+. Se inició tratamiento con hidroxiurea, con interrupción del mismo en febrero de 2018 por criopreservación para procedimiento de fertilidad, siendo sustituido temporalmente por interferón. Realizado seguimiento en H. Don Benito, en marzo de 2018, se suspende el tratamiento por neutropenia mantenida y en mayo de 2018 se realiza frotis de sangre periférica donde se objetiva un 35% de blastos de morfología mieloide, siendo derivado al HSPA (Cáceres) con sospecha de LMA. Se realizó aspirado y biopsia de médula ósea (AMO/BMO), observándose infiltración por un 85% de blastos, compatible con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda M2 de la FAB, corroborado por resultados de BMO y citometría de flujo (CMF) realizados. El estudio de biología molecular reveló positividad para mutación de NPM1, negatividad para FLT3-ITD, IDH1/2, JAK2V617F, y estudio citogenético normal. En este momento, se cuestionó el origen clonal de la LMA desarrollada, valorando la hipótesis de un origen de novo a partir de un clon independiente al de JAK2V617F. Se realizó tratamiento de inducción con esquema 3+7 (citarabina+idarrubicina), y tres ciclos de intensificación con Ara-C a altas dosis, presentando el paciente respuesta medular morfológica y molecular, con enfermedad mínima residual (EMR) negativa por CMF y negatividad para mutación de NPM1 en siguientes reevaluaciones, presentando tras el período de aplasia post-OT hiperleucocitosis y trombocitosis, con positividad para JAK2V617F, iniciándose tratamiento con ruxolitinib. Actualmente, 14 meses después del diagnóstico de LMA, el paciente continúa en respuesta morfológica y molecular completa del clon NPM1 y en tratamiento con ruxolitinib para el clon JAK2V617+ con cifras controladas.

Tabla 1. Estudios realizados en la reevaluación tras cada ciclo de intensificación, con seguimiento de EMR por biología molecular y CMF.

	1ª INTENSIFICACIÓN	2ª INTENSIFICACIÓN	3ª INTENSIFICACIÓN
AMO	3% blastos	2% blastos	2% blastos
EMR por CMF	NEGATIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
JAK2V617F	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
NPM1	-	NEGATIVO	NEGATIVO
BCR/ABL; CALR, MPL	NEGATIVO	-	-
CARIOTIPO	NORMAL	NORMAL	NORMAL

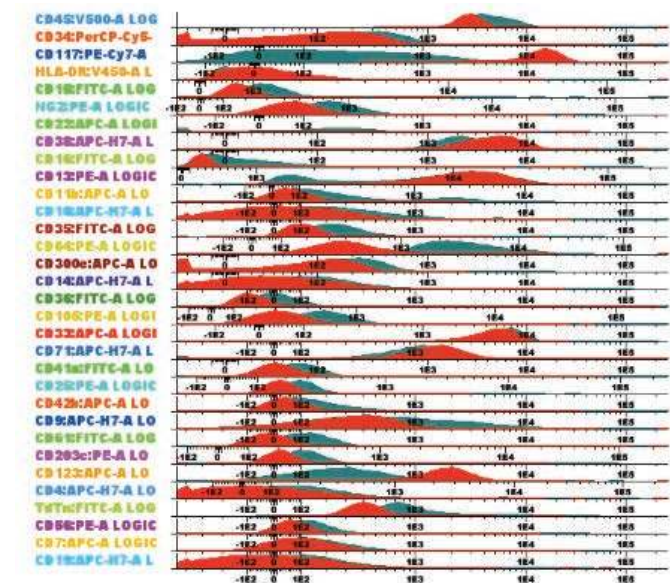


Figura 1.

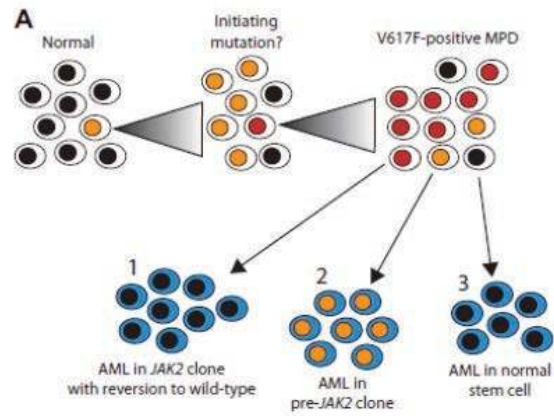


Figura 2. Modelos explicativos del origen clonal para el desarrollo de LMA JAK2- post-NMP JAK2+.

Conclusiones: Destacamos la singularidad del caso clínico descrito, con relevante discusión y debate sobre el origen clonal de la LMA desarrollada por nuestro paciente tras el diagnóstico inicial de TE, valorando las hipótesis de transformación leucémica del clon previo JAK2V617F+ o bien considerando el origen de novo de la misma a partir de un clon independiente. Tras la valoración de los hallazgos clínicos de nuestro caso particular y la revisión bibliográfica de casos similares, con el propósito de dilucidar el origen clonal, consideramos la posible existencia de un clon independiente al de JAK2, del cual se desarrolló la LMA.

PO-131

EL GENOTIPO UGT1A1 INFLUYE EN LA SUPERVIVENCIA DE LAS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE RIESGO INTERMEDIO CITOGENÉTICO

Díaz Santa J¹, Rodríguez Romanos R², Osca Gelis G³, Coll Jorda R¹, Pratorcorona M⁴, Moret Puig C¹, Escoda L⁵, Heras I⁶, Arnan M⁷, Vives S⁸, Salamero O⁷, Lloveras Guelquee N¹, Bargay J⁹, Sampol A¹⁰, Cruz García D¹, García A¹¹, Quiñones T¹, Sierra J⁴, Esteve J¹², Tormo M¹³, Tuset Andujar E¹, Gallardo Giralt D¹

¹Institut Català d'Oncologia. Girona; ²Istitut d'investigació biomèdica de girona; ³Registro Hospitalari de tumors ICO-ICS Girona; ⁴Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁵Institut Català d'Oncologia. Tarragona; ⁶Meseguer General University Hospital morales. Murcia; ⁷Hospital Vall d'Hebron Barcelona; ⁸Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol; ⁹Hospital Son Llàtzer. Mallorca; ¹⁰Hospital Universitari Son Espases; ¹¹Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; ¹²Hospital Clínic de Barcelona; ¹³Hospital Clínico Universitario Valencia

La leucemia aguda mieloblástica (LAM) es una enfermedad heterogénea y su tratamiento debe ser adaptado al riesgo en base a la citogenética y la existencia de mutaciones relacionadas con el pronóstico. Por otra parte, diversos estudios han explorado la relevancia de los polimorfismos en los genes que codifican las enzimas responsables de la detoxificación de los citostáticos más comúnmente usados en el tratamiento de la LAM, como la citarabina o las antraciclina. Recientemente se ha descrito que la glucuronización (un mecanismo de detoxificación de fase II que consiste en la adición de una molécula de ácido glucurónico al sustrato para favorecer la polaridad del mismo y su eliminación) podría jugar un papel en la detoxificación de la citarabina. Las uridin-glucuronosiltransferasas (UGTs) son las enzimas responsables de este proceso. Dentro de la familia de las UGTs, UGT1A1 es la que se ha relacionado con el metabolismo de la citarabina. Esta enzima puede presentar el polimorfismo rs8175347, que consiste en una inserción de 2 pares de bases en la región A(TA)_nTAA box del promotor. El genotipo TA7/TA7 se ha asociado a menor actividad de la enzima. Objetivo: Valorar si el polimorfismo rs8175347 de UGT1A1 afecta la supervivencia de pacientes con LAM de riesgo citogenético intermedio (LAM-RI) tratados con citarabina. Pacientes y métodos: Se estudiaron retrospectivamente 426 pacientes con LAM-RI tratados con protocolos CETLAM AML-03 y AML-12. El genotipo UGT1A1 rs8175347 se determinó mediante secuenciación directa. La supervivencia global (SG) se determinó mediante el método de Kaplan-Meier con comparación de curvas por

log-rank test. El análisis multivariante se hizo mediante regresión de Cox. Se consideró significativa una $p < 0.005$.

Resultados: Se detectó el genotipo relacionado con peor glucuronización (TA7/TA7) en 42 pacientes (9%), siendo 262 pacientes (56.7%) heterocigotos (TA6/TA7) y 153 (33.1%) eran homocigotos para el alelo wild-type (TA6/TA6). No se observó distinta tasa de remisión completa entre estos grupos, pero si que se detectó una peor supervivencia de los pacientes homocigotos TA7/TA7 con respecto al resto (29.2% vs. 46.3%; $p: 0.014$). El análisis multivariante identificó el genotipo UGT1A1 como un factor de riesgo independiente para la SG ($p: 0.035$; HR: 1.63; 95%CI: 1.04 – 2.56), junto con la edad >60 años, sexo masculino, leucocitos al diagnóstico $>50 \times 10^9/L$ y presencia de duplicación interna en tándem de FLT3 (ratio alta). Llamativamente, en el análisis de subgrupos se detecta que el genotipo de UGT1A1 mantiene su significación en mujeres ($p: 0.036$, HR: 1.90; 95%CI: 1.04-3.46), pero no en hombres, asociándose a una mayor incidencia de muertes no relacionadas con recidiva.

Conclusión: El genotipo de UGT1A1 condiciona la supervivencia de las pacientes con LAM-RI, lo que sugiere que una glucuronización más lenta se asocia a mayor toxicidad y mortalidad asociada con el tratamiento en mujeres.

PO-132

IMPACTO DE LA CLASIFICACIÓN DE LA EUROPEAN LEUKEMIANET 2017 EN EL RESULTADO DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO ADAPTADO AL RIESGO DE PACIENTES CON LMA (CETLAM 2012)

Bataller A¹, Guijarro F¹, Díaz-Beyá M¹, Rozman M¹, López-Guerra M¹, Magnano L¹, Oliver-Caldés A¹, Esteban D¹, Rovira M¹, Esteve J¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La clasificación de la *European LeukemiaNet* (ELN) 2017 para la leucemia aguda mieloide (LAM) estratifica a los pacientes en tres categorías de riesgo diverso según las características genéticas de la enfermedad. Esta clasificación constituye una guía del tratamiento post-remisión; así, en los pacientes de riesgo favorable no se contempla por lo general el trasplante alogénico (aloTPH), mientras que en los pacientes de riesgo desfavorable, el aloTPH en primera respuesta completa (RC1) es la opción preferencial. En los pacientes de riesgo intermedio, existe todavía cierta controversia sobre el tratamiento post-remisión óptimo. En este contexto, analizamos el impacto pronóstico de la clasificación ELN-2017 en pacientes tratados de manera intensiva, con especial énfasis en el impacto del aloTPH en los distintos grupos de riesgo.

Pacientes y métodos: Se analizaron pacientes con diagnóstico de LAM incluidos en el protocolo CETLAM-12. Dichos pacientes fueron estratificados según la clasificación ELN 2017 y realizaron tratamiento acorde con las directrices del protocolo, que propone quimioterapia de consolidación con altas dosis de citarabina en los pacientes del grupo favorable, mientras que reserva el aloTPH en los de riesgo intermedio y desfavorable tras alcanzar RC1.

Resultados: Se incluyeron 106 pacientes (52 mujeres; edad mediana 53 años, extremos 19-73), con una mediana de seguimiento de 22 meses (extremos 0,7-80). La distribución de las distintas entidades moleculares según ELN se muestra en la Figura 1. En los pacientes de riesgo favorable ($n=47$; 44,3%) la tasa de RC fue del 98%, con una muerte en inducción, y 9 recaídas (19,6%), todas ellas del grupo de riesgo con mutación de nucleofosmina (NPM1). Se llevó a cabo un aloTPH en 11 pacientes (24%) debido a persistencia o reaparición de la enfermedad a nivel molecular en RC1 ($n = 10$) o por recaída morfológica ($n = 1$). En los pacientes de riesgo intermedio ($n=22$; 20,8%), 18 pacientes (82%) alcanzaron RC, 3 de ellos requiriendo más de un ciclo de inducción. Se pudo llevar a cabo el aloTPH en RC1 20 pacientes (91% de los previstos). En total, se detectaron 2 recaídas pre aloTPH y una tras el procedimiento. En los pacientes de riesgo desfavorable ($n=37$; 34,9%), un total de 32 pacientes alcanzaron RC (86,5%). Se llevó a cabo un aloTPH en RC1 en 29 pacientes (78% de los previstos). Globalmente, 14 pacientes presentaron una recaída (2 antes del aloTPH) y 5 pacientes fallecieron por causas relacionadas con el aloTPH. Así, las estimaciones de supervivencia se diferenciaron según los estratos de la ELN, tal y como se muestra en la Tabla 2. De manera interesante, el riesgo de recidiva tras aloTPH en RC1 fue marcadamente superior en los pacientes de ELN desfavorable respecto a los otros grupos (Figura 2).

Conclusiones: El tratamiento post-remisión adaptado al riesgo previsto

en el protocolo CETLAM-12 pudo llevarse a cabo en la mayoría de enfermos de esta serie. Los resultados de esta estrategia son relativamente favorables en los pacientes de riesgo favorable e intermedio, mientras que, en los de riesgo desfavorable, se observó una alta tasa de recidivas pese a la alta proporción de pacientes que habían recibido un aloTPH en RC1. En estos pacientes, están justificadas estrategias de mantenimiento o intervención precoz con nuevos agentes terapéuticos para prevención de la recaída.

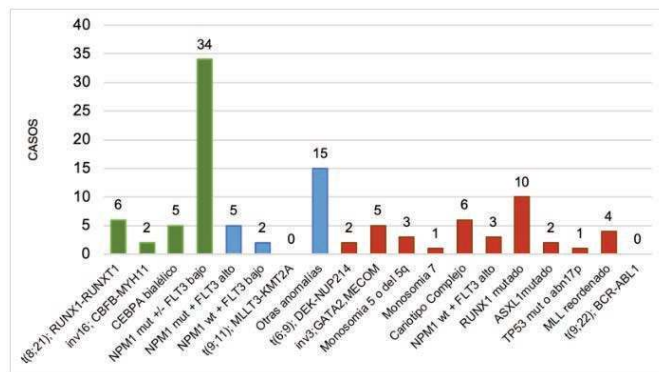


Figura 1. Distribución de los casos de LAM según la clasificación ELN 2017.

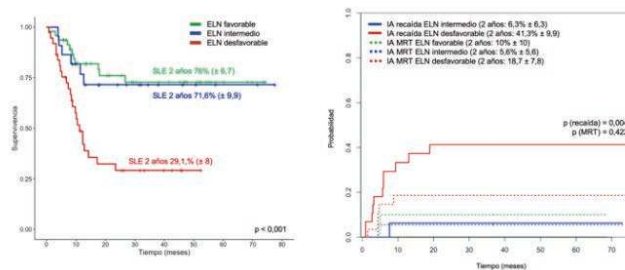


Figura 2. (A) Supervivencia libre de evento (SLE) de los distintos grupos de riesgo. (B) Incidencia acumulada de recaída y mortalidad relacionada con el tratamiento tras el aloTPH para los distintos grupos de riesgo.

Tabla 1. Índices pronósticos de la serie global así como de los distintos grupos de riesgo.

	RC1 n (%)	Supervivencia global 2 y 5 años % (error estándar)	Supervivencia libre de evento 2 y 5 años % (error estándar)	Incidencia acumulada de recaída 2 y 5 años % (error estándar)	Incidencia acumulada de MRT 2 y 5 años % (error estándar)
ELN favorable	46 (98)	90,1 (± 4,8) 86,7 (± 5,7)	76 (± 6,7) 72,7 (± 7,2)	19,3 (± 6,3) 22,7 (± 7)	3 (± 3)
ELN intermedio	18 (82)	79,7 (± 9,2)	71,6 (± 9,9)	17,5 (± 9,6)	5,6 (± 5,6)
ELN desfavorable	32 (86)	44,4 (± 8,6) 40 (± 8,8)	29,1 (± 8)	40 (± 9,7) NA	21,2 (± 7,9) NA
p valor	0,09	<0,001	<0,001	0,14	0,027
Global	96 (91)	70,2 (± 4,8) 60,6 (± 5)	58,4 (± 5,1) 57 (± 5,2)	25,8 (± 4,8) 29 (± 5,1)	9,4 (± 3,2)

* MRT: mortalidad relacionada con el tratamiento. NA: No alcanzado

PO-133

LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS SECUNDARIAS: CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Hoyos Brea AM¹, Raposo Puglia JA¹, Popa O¹, Marchante Cepillo I¹, Garrastazul Sanchez MP¹

¹Hospital Universitario Puerta Del Mar

Introducción: La terminología clásica de Leucemia Aguda Mieloblástica Secundaria (LAMs) engloba a las LAM precedidas por una neoplasia mielode previa (LAM-NMP), así como a las entidades de la OMS 2016: LAM con cambios relacionados con la mielodisplasia (LAM-CRMD) y las neoplasias mieloides relacionadas con terapia previa subtipo LAM (LAM-TP). Suponen en torno al 25% del total de casos de LAM y su incidencia aumenta a edades avanzadas. A pesar de los avances en el conocimiento de la biología de la enfermedad, los pacientes con LAMs tienen peor pronóstico respecto a las leucemias de novo (LAMn).

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, que incluye las LAMs diagnosticadas en el Hospital Universitario Puerta del Mar en el período comprendido entre 2016 y 2018. Los datos de secuenciación masiva fueron analizados mediante plataforma PETHEMA en el Hospital Universitario Virgen del Rocío desde el año 2017 (total de 15 pacientes). Objetivos principales: evaluación de respuesta a tratamiento (intensivo vs. no intensivo) y supervivencia global (OS).

Resultado: Tamaño de la muestra: 24 pacientes, 41.1% del total de LAM diagnosticadas en dicho período. Mediana de edad al diagnóstico: 70.5 años (34-85) frente a 52.5 (1-82) en las LAMn. Categorías por frecuencia: LAM-CRMD (62.5%), LAM-TP relacionada con tratamiento con agentes alquilantes o radiaciones ionizantes (20.8%) y LAM-NMP (16.7%). En este último subgrupo, todos los casos fueron secundarios a una neoplasia mieloproliferativa crónica, principalmente mielofibrosis y trombocitemia esencial. Entre las alteraciones citogenéticas encontradas, la más frecuente fue la delección total o parcial de los cromosomas 5 y/o 7 (41.7% de los pacientes); coincidiendo en más de la mitad de ellos con cariotipo complejo. En secuenciación masiva: 46.7% casos analizables con mutación en DNMT3A, seguida por TP53, IDH2 y RUNX1 (por igual, 26.7%). (Figura 1) El 58.3% de los pacientes fueron tratados con quimioterapia intensiva (Inducción 3+7). La respuesta al tratamiento de inducción se recoge en la Tabla 1. El 42.8% de los pacientes en este subgrupo fueron sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). El 57.1% restante entraron en situación de refractariedad, progresión o recaída sin realizarse alo-TPH. En conjunto, de aquellos con tratamiento intensivo: Supervivencia del 50% con una mediana de seguimiento de 15 meses (5-26), 5/7 pacientes vivos sometidos a alo-TPH. 50% éxitus (OS 6.5 meses).

El resto de casos de la muestra (41.7%) fueron tratados con quimioterapia no intensiva o soporte (Tabla 2). Éxitus: 60%, OS de 1.5 meses (3 pacientes excluidos del análisis por pérdida de seguimiento).

Tomando los datos en conjunto, sin diferenciar según tipo de tratamiento: fallecen el 54.2% de los pacientes (OS 4.2 meses) y sobreviven el 33.3% a expensas del grupo de tratamiento intensivo (mediana de seguimiento 15.5 meses (5-26)). En el 12.5% supervivencia desconocida por pérdida de seguimiento.

Conclusiones: En nuestra serie, la incidencia de LAMs es superior a lo descrito en la bibliografía. Aun siendo más frecuente en edad avanzada, más de la mitad de los pacientes fueron candidatos a regímenes intensivos de quimioterapia. La respuesta al tratamiento estándar es muy pobre siendo necesarias nuevas aproximaciones terapéuticas.

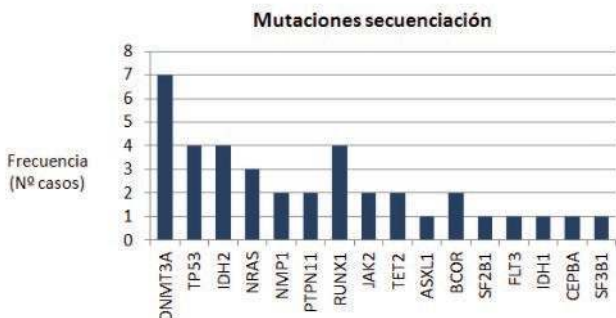


Figura 1.

Tabla 1.

Citarabina-Idarubicina	RC (5)	EMR - (3)	ALO-TPH (2)	SUPERVIVENCIA QT INTENSIVA	S/TOTAL RESPECTO A LA MUESTRA
		EMR + (2)	Sin tratamiento por infección (1)		
REFRACT (6)	RP (3)	RESCATE (3)	ALO-TPH (1)	42.8%	Vivo: 29.1% Mediana de seguimiento: 15 meses (5-26)
	REFRACT (6)	QT NO INTENSIVA (2)	QT no intensiva sin reevaluación (2)	REFRACTARIEDAD, PROGRESIÓN O RECAÍDA (8/14)	Éxitus: 29.2% OS: 6.5 meses
				57.1%	*ALO-TPH: 25% pacientes

Tabla 2.

QT NO INTENSIVA (8/24) 33.3%	RP (1): Azacitidina	SUPERVIVENCIA QT NO INTENSIVA	SUPERVIVENCIA TOTAL RESPECTO A LA MUESTRA
Fludarabina-citarabina Azacitidina	Refractariedad (1): Azacitidina	Vivo: 1/8 Éxitus: 4/8 Desconocido: 3/8	QT NO INTENSIVO O TRATAMIENTO SOPORTE
TRATAMIENTO DE SOPORTE (2/24) 8.4%	Respuesta no evaluada mediante punción medular (2)	Éxitus: 2/2 OS 8.5 días	Vivo: 4.2% Mediana de seguimiento: 25 meses
			Éxitus: 25% OS: 1.5 meses
			**Desconocido: 12.5%

PO-134

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD Y TRATAMIENTO DE RESCATE SEGÚN ESQUEMA FLAG-IDA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Martinez Gomez C¹, Arce Calderon E¹, Martinez Señaris D¹, Hevilla Carmona A¹, Valdes Valiña V¹, Deben Ariznavarreta G¹, Torres Carrete JP¹, Varela Gomez MR¹, Lopez Fernandez MF¹, Noriega Concepcion V¹

¹Hospital Universitario A Coruña

Introducción: Aunque se han conseguido importantes avances en el tratamiento de la LMA, el manejo de pacientes con refractariedad primaria a una primera línea de quimioterapia son considerados un grupo de pronóstico desfavorable. El esquema FLAG-Ida se ha convertido en uno de los tratamientos de rescate en estos pacientes, logrando alcanzar alrededor de un 50% de RC (31-74%), una supervivencia global de 15 meses y una mortalidad relacionada con el tratamiento de entre el 9-16%. El objetivo principal del estudio fue evaluar el perfil de pacientes con LAM en recaída/refractariedad, y la eficacia del tratamiento de rescate con FLAG-IDA, en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo, análisis de 36 pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica en el Hospital Universitario de A Coruña, en situación de recaída/refractariedad primaria, tratados según el protocolo FLAG-IDA (PETHEMA), en un período de 11 años (2008-2018).

Resultados: Se analizaron un total de n=36 pacientes. El 8.3% de los pacientes había recibido un TPH autólogo previo al rescate con FLAG-Ida, y el 16.7% procedían de un TPH alogénico. Un 38,9% de los pacientes presentaban refractariedad primaria a la inducción en el momento del rescate, mientras que el 41,7% y el 19,4% fueron recaídas tempranas (1 año) respectivamente. De los pacientes analizados, n=26 (72,2%) recibieron un único ciclo de tratamiento; n=9 (25%) recibieron dos ciclos y n=1 (2,8%) recibió tres ciclos. El 27,8% (n=10) recibió consolidación mediante TPH alogénico, mientras que en el 72,2% (n=26) no se llegó a realizar. La IA de recuperación de neutrófilos al día +30 fue del 61% y del 44% en el caso de las plaquetas. La SG al año y a los dos años fue del 20% y el 13,5%. La SLE al año y a los dos años fue del 12,7% y 4,5% respectivamente. La incidencia acumulada de recaída (IAR) a los 100 días fue del 42,6%, y del 58,6% a los 180 días. Se alcanzó la RC en n=15 pacientes, procediendo en n=10 de los mismos a

TPH alogénico. El 80% de los pacientes trasplantados (n=8) completaron 2 ciclos de tratamiento con FLAG-Ida. No hubo diferencias significativas en SG ni SLP entre los pacientes en 1ª recaída en comparación con los refractarios. La mortalidad relacionada con el tratamiento en aquellos en los que se no se procedió a consolidación con TPH (n=26), fue del 12,6% en el día +30, del 28,5% en día +100 y del 34,4% al año, mientras que n=4 de los pacientes trasplantados fallecieron tras el trasplante.

Conclusión: La mayor parte de los pacientes que reciben este tratamiento fueron refractarios primarios o con recaídas tempranas inferiores al año desde el diagnóstico. En nuestro caso, el tratamiento de rescate con FLAG-Ida permitió ofrecer un TPH alogénico a casi la tercera parte de los pacientes. Sin embargo, la SG y SLP continúan siendo cortas, sobre todo en aquellos no trasplantados. Son necesarios estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral, así como caracterización genética y molecular en las recaídas, para un mejor y más específico abordaje terapéutico.

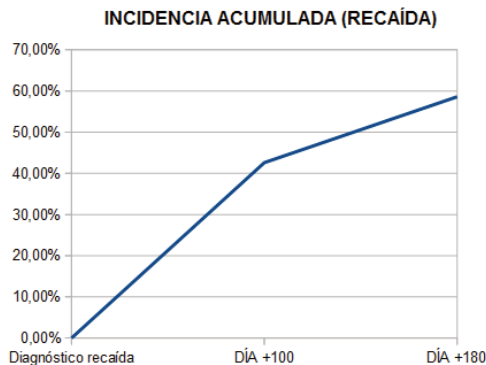


Figura 1.

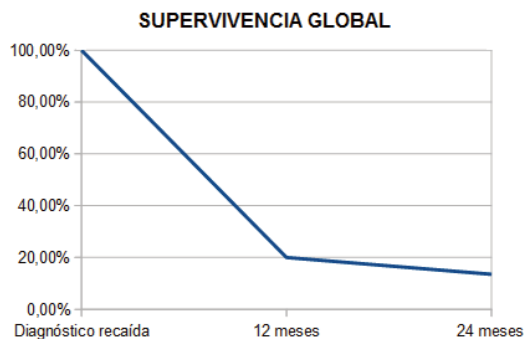


Figura 2.

PO-135
MIDOSTAURINA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NUEVO DIAGNOSTICO CON MUTACIÓN FLT3. EXPERIENCIA EN "VIDA REAL"

Tormo M¹, Diaz Beya M², Garrido A³, García Fortes M⁴, Sampol A⁵, Labrador J⁶, Vives S⁷, García Guiñón A⁸, Serrano J⁹, Vall-Ilovera F¹⁰, De la Iglesia A¹¹, Ferraro Mariana P¹², Cervera M¹³, Ortín X¹⁴, Herrera P¹⁵, Bargay J¹⁶, Bergua JM¹⁷, Amigo ML¹⁸, Salameo O¹⁹, Pereiro M²⁰, Caballero A²¹, Benoit P²², Díaz López A²³, Calabuig M¹, Sierra J²⁴, Esteve J²⁵, De la Fuente A²⁶

¹Hospital Clínico Universitario. Instituto de investigación sanitaria INCLIVA, Valencia.; ²Hospital Clinic Universitari. IDIBAPS, Barcelona.; ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Instituto de investigación Jose Carreras, Barcelona.; ⁴Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.; ⁵Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca.; ⁶Hospital Universitario de Burgos.; ⁷Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona Barcelona.; ⁸Universitari Arnau de Vilanova. IRB Lleida, Lleida.; ⁹Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba.; ¹⁰Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Tarrasa.; ¹¹Hospital Hos-

pital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda Madrid.; ¹²Hospital del Mar, Barcelona.; ¹³Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.; ¹⁴Hospital Verge de la Cinta. Instituto de investigación sanitaria Pere Virgili, Tortosa.; ¹⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.; ¹⁶Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca.; ¹⁷Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres.; ¹⁸Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia.; ¹⁹Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Barcelona.; ²⁰Complexo Hospitalario Universitario, Ourense.; ²¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.; ²²Hospital Universitario San Juan, Alicante.; ²³Medicina Traslacional MD Anderson Cancer Center, Madrid.; ²⁴Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Investigación Josep Carreras, Barcelona.; ²⁵Hospital Clínic Universitari. IDIBAPS, Barcelona.; ²⁶MD Anderson CC Madrid

Introducción: La combinación citarabina y antraciclina (QI) ha sido durante décadas el estándar de tratamiento para los pacientes con LAM. La presencia de la mutación FLT3-ITD se asocia a pronóstico adverso (Dohner et al Blood 2017). Midostaurin ha sido aprobado por EMA en combinación con QI para LAM FLT3+ (Stone et al. N Engl J Med 2017). La experiencia con Midostaurina en práctica diaria es limitada. Objetivo: El objetivo del presente estudio es analizar efectividad y tolerancia de Midostaurina en combinación con QI en pacientes con LAM FLT3+ positiva no tratados previamente y estudiar factores con posible impacto pronóstico.

Métodos: Hemos llevado a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo (MDA-AML-2018-06) en 22 centros. Criterios inclusión: edad >18 años, diagnóstico LAM FLT3+ según criterios WHO, tratamiento con Midostaurina en combinación con QI iniciado entre 01/06/2016-31/04/2019. Evaluamos la efectividad según criterios ELN-2010, la toxicidad según CTCAE v4.0, mortalidad a 8 semanas y supervivencia global (OS) mediante Kaplan-Meier. El análisis estadístico de realizó utilizando el programa SPSS versión 20.0. Estudio aprobado por la AEMPS código MDA-AML-2018-06.

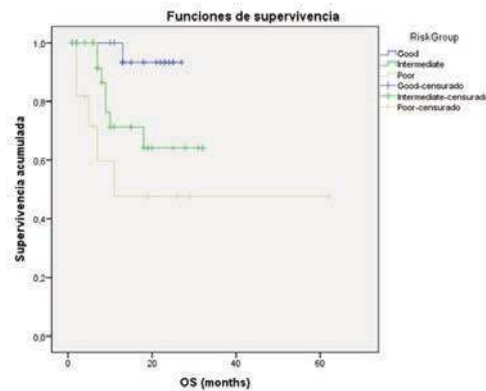


Figura 1. Supervivencia Global según grupo pronóstico.

Resultados: Un total de 68 pacientes han sido analizados (40 varones) con una mediana edad de 65 años (25-73), ECOG=2 en 12 pacientes, media leucocitos de 73 (0.4-384) x10⁹/L. Estratificación de riesgo según ELN 2017: favorable 20 pacientes, intermedio 31 pacientes y adverso 12 pacientes. El número total de ciclos administrados fue 182 con una mediana 2 (1-5). Se observó alargamiento de QTc en 11 pacientes y en 3 de ellos se interrumpió el tratamiento. Seis de estos 11 pacientes recibían tratamiento concomitante con ondansetron, una quinolona y un azol (posaconazol o voriconazol). No hubo *exitus* relacionados con la Midostaurina. Se evaluaron para efectividad 66 pacientes: 54 pacientes (79%) alcanzaron remisión completa (RC) y en 20 pacientes, de los 41 en los que se dispone el análisis, obtuvieron una EMR negativa (49%). Con una mediana de seguimiento de 13 meses la mediana de OS no se ha alcanzado. No hubo mortalidad a las 8 semanas. En esta serie el ECOG≥2 (p<0.01) resulta factor pronostico y la estratificación de riesgo según ELN 2017 permite identificar grupos con diferencias para OS (p=0.011). Así, la mediana de supervivencia para el grupo pronostico adverso fue de 11 meses, y no se ha alcanzado en los grupos pronósticos intermedio y favorable (Figura 1). Un total de 35 pacientes fueron consolidados con trasplante alogénico, 30 pacientes en primera RC y 5 en segunda RC o posteriores, siendo favorable para OS el grupo trasplantado en primera RC (p=0.03)

Conclusiones: Los resultados de este estudio confirman que la QI asociada a Midostaurina como tratamiento de primera línea en los pacientes con LMA FLT3+.es efectivo y bien tolerado.

PO-136

ANÁLISIS CONJUNTO DE LA SEGURIDAD CLÍNICA DE CPX-351 FRENTE A LA QUIMIOTERAPIA TRADICIONAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) RECIDIVANTE/REFRACTARIA O DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Cortes JE¹, Cebollero MA², Ryan RJ³, Chiarella M³

¹MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, EE. UU.; ²Jazz Pharmaceuticals, Barcelona, España; ³Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, EE. UU.

Introducción: CPX-351 (Vyxeos®; daunorubicina y citarabina, polvo para concentrado para solución para perfusión) es una combinación de dos fármacos, citarabina y daunorubicina, encapsulados en liposomas en una relación molar sinérgica de 5:1. Está autorizado por la EMA y la FDA en adultos con LMA relacionada con el tratamiento o con cambios relacionados con mielodisplasia de nuevo diagnóstico. Este análisis compara el perfil de seguridad de CPX-351 con el de la quimioterapia estándar agrupando los datos de los 5 estudios del programa de desarrollo clínico de CPX-351 en LMA.

Métodos: Se agruparon los datos de seguridad de 5 estudios sobre CPX-351 en adultos (18-75 años) con LMA de nuevo diagnóstico o recidivante/resistente. La inducción con CPX-351 consistió en 100 unidades/m² (100 mg/m² de citarabina + 44 mg/m² de daunorubicina) administradas mediante perfusión de 90 minutos en los días 1, 3 y 5 (2.º ciclo de inducción: días 1 y 3). Luego se administró un tratamiento de consolidación con CPX-351 en dosis de 65 o 100 unidades/m² (dependiendo del estudio) en los días 1 y 3. Se evaluaron los resultados de CPX-351 vs los tratamientos estándar.

Tabla 1. Resumen de los AADTs, la mortalidad temprana, y la recuperación de neutrófilos y plaquetas.

n (%)	Periodo de inducción		Periodo de consolidación			Periodo general de tratamiento	
	100 unidades/m ² CPX-351 (n=375)	Toda la población de control (n=236)	65 unidades/m ² CPX-351 (n=52)	100 unidades/m ² CPX-351 (n=63)	Toda la población de control (n=55)	CPX-351 (n=375)	Toda la población de control (n=236)
Cualquier AADT	375 (100)	236 (100)	44 (85)	61 (97)	49 (89)	375 (100)	236 (100)
AADT relacionados con el tratamiento	362 (97)	220 (93)	36 (69)	49 (78)	39 (71)	363 (97)	220 (93)
AADT de grado ≥3	342 (91)	211 (89)	28 (54)	46 (73)	30 (55)	346 (92)	212 (90)
AADT de grado ≥3 en ≥10 % de los pacientes en todos los grupos terapéuticos en cualquier periodo de tratamiento							
Neutropenia febril	224 (60)	134 (57)	15 (29)	20 (32)	15 (27)	233 (62)	140 (59)
Neumonía	55 (15)	27 (11)	4 (8)	2 (3)	3 (5)	60 (16)	30 (13)
Hipoxia	34 (9)	25 (11)	1 (2)	1 (2)	0	36 (10)	25 (11)
Bacteriemia	33 (9)	7 (3)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	36 (10)	8 (3)
AADT graves	145 (39)	76 (32)	25 (48)	33 (52)	24 (44)	189 (50)	91 (39)
AADT que ocasionan la interrupción del tratamiento	7 (2)	3 (1)	0	0	0	7 (2)	3 (1)
AADT que ocasionaron la muerte	28 (7)	25 (11)	1 (2)	5 (8)	4 (7)	34 (9)	29 (12)
Muertes en los primeros 30 días tras la dosis inicial del periodo de tratamiento	14 (4)	15 (8)	1 (2)	2 (3)	2 (6)	21 (6)	19 (10)
Muertes en los primeros 60 días tras la dosis inicial del periodo de tratamiento	23 (6)	17 (9)	1 (2)	2 (3)	2 (6)	47 (13)	38 (20)
Mediana de tiempo para los neutrófilos ≥1000/μL en días (intervalo)	-	-	-	-	-	35 (21-63)	28 (20-51)
Mediana de tiempo para las plaquetas ≥100 000/μL en días (intervalo)	-	-	-	-	-	39 (21-71)	30 (21-49)

En los pacientes que consiguieron remisión completa.

Resultados: Las características basales estaban generalmente equilibradas entre los grupos de CPX-351 (n=375) y control (n=236). La mayoría de pacientes tenía ≥60 años (CPX-351: 78%; grupo control: 87%), presentaban LMA secundaria (55%; 72%) y tenían un EF por ECOG de 0 o 1 (89%; 87%). Los tratamientos de inducción del grupo de control fueron los siguientes: 7+3 (n=192) y quimioterapia de rescate con mitoxantrona/etopósido/citarabina (n=23), idarubicina y citarabina (n=8), otra quimioterapia con citarabina (n=12), o mitoxantrona/etopósido (n=1). El perfil de acontecimientos adversos durante el tratamiento (AADTs) de 100 unidades/m² de CPX-351 fue comparable al grupo de control durante la inducción, pero se asoció a un mayor porcentaje de pacientes con AADT, AADT de grado ≥3 y AADT graves durante la consolidación (Tabla). Por tanto, en estudios posteriores se redujo la dosis de consolidación de CPX-351 a 65 unidades/m²; esta dosis demostró tener un perfil de seguridad comparable al de los tratamientos de consolidación de los grupos control. La clasede órganos, afectada más frecuentemente fue el aparato digestivo en el grupo de CPX-351 (90%) y en el control (95%), pero hubo una menor incidencia de diarrea en el grupo de CPX-351 (46%) que en el control (66%). Se notificaron otros AADT digestivos con una frecuencia similar en los distintos grupos. Los

AADT de grado =3 de mayor frecuencia fueron neutropenia febril (CPX-351: 62%; grupo de control: 59%), neumonía (16%; 13%), hipoxia (10%; 11%) y bacteriemia (10%; 3%). La mediana de tiempo para la recuperación de neutrófilos y plaquetas fue mayor en el grupo de CPX-351 que en el de control (Tabla 1). Hubo menos muertes tras la primera dosis de tratamiento en el grupo de CPX-351 que en el control durante los primeros 30 días (CPX-351: 6%; grupo de control: 10%) y a los 60 días (13%; 20%); la mayoría de muertes tempranas se debieron a AADT.

Conclusiones: En todos los estudios del programa de desarrollo clínico de CPX-351, este fármaco demostró tener un perfil de seguridad comparable al de la quimioterapia convencional en adultos con LMA recidivante/refractaria o de nuevo diagnóstico.

Financiación: Jazz Pharmaceuticals.

PO-137

LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA NO PROMIELOCÍTICA EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS: 10 AÑOS DE EXPERIENCIA

De la Torre Corona L¹, Muñoz García MC¹, Jiménez Moya M¹, Montero Benítez J¹, Bonete Román MC¹, Herruzo Delgado BI¹, Rodríguez Fernández A¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia de progenitores hematopoyéticos de gran heterogeneidad clínica y biológica, con edad media de presentación al diagnóstico de 68 años. Con una esperanza de vida actual cercana a los 80 años, la necesidad de mejorar el abordaje de la LMA en el paciente mayor supone un reto. El tratamiento en el paciente anciano es de gran variabilidad, con supervivencia global (SG) en las series del 30% a los dos años de recibir quimioterapia intensiva (QI). Actualmente disponemos de fármacos hipometilantes con menor toxicidad y de abordajes de intensidad atenuada, que ofrecen menor potencial curativo, aunque la SG puede ser similar al abordaje intensivo. Las nuevas dianas terapéuticas supondrán un futuro próximo más prometedor y con menor grado de toxicidad.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con edad mayor o igual a 60 años diagnosticados de LMA entre 2009 y 2018. Se configuraron tres grupos de edad (GE), de 60 a 70 años (1), de 70 a 75 años (2) y mayores de 75 años (3), para análisis de supervivencia Kaplan-Meier. Se analizan las variables edad, sexo, ECOG, riesgo citogenético según ELN 2017, sintoma debut, tratamiento y causa de éxitus.

Tabla 1.

		Mediana SG (meses)	IC 95%
Sexo	Hombre	2	(0,6 – 3,4)
	Mujer	3	(1,3 – 4,6)
GE	GE1	4	(1,1 – 6,8)
	GE2	3	(1,1 – 4,9)
	GE3	2	(0,6 – 3,4)
ECOG	ECOG 0	4	(1,8 – 6,1)
	ECOG 1	3	(0 – 6)
	ECOG 2	2	(0,2 – 3,8)
	ECOG 3	0	
ELN	RF	12	(0 – 25)
	RI	6	(1,2 – 10,8)
	RD	3	(0,4 – 5,6)
Tratamiento 1ª Línea	QT intensiva	6	(3,1 – 8,9)
	QT semiintensiva	10	(1,2 – 18,8)
	Hipometilantes	4	(2,0 – 5,9)
	Ara-C bajas dosis	3	(1,6 – 4,4)
	Soporte	0	

Resultados: Se identificaron un total de 68 pacientes, 34 mujeres y 34 hombres. La mediana de edad al diagnóstico fue 75 años (rango 61-90), 74 (62-85) en mujeres y 77 (61-90) en hombres. GE1 19 pacientes; GE2 15; y GE3, 34. El síntoma más frecuente al debut fue la astenia (47%), seguido de la fiebre (17%). Al diagnóstico presentaban un ECOG 0 el 7.4%, 1 el 44.1%, 2 el 32.4%, 3 el 8.8% y 4 el 7.4%. Las LMA secundarias fueron 44%, seguidas de M4 16% y M2 10%. No hubo significación en cuanto a la estación del año al diagnóstico. La caracterización del riesgo citogenético se realizó para 28 de los 68 pacientes, 25% riesgo

favorable (RF), 28.6% intermedio (RI) y 46.4% desfavorable (RD). En cuanto al tratamiento de primera línea, 9 pacientes recibieron QT intensiva (Idarubicina+Ara-C 3,7/3,5/2,5, FLAG-IDA); 9, QT semiintensiva (FLUGA); 9, Ara-C a bajas dosis; 16, hipometilantes (AZA, decitabina); y 25, tratamiento de soporte. 1 paciente recibió TPH. La mediana de supervivencia de toda la serie fue 3 meses (IC95% 2.0 – 3.9). Los resultados para los diferentes grupos se muestran en la Tabla 1. Curvas de SG y SG por GE Figura 1. Curva de SG por tratamiento de primera línea Figura 2. Por sexos, al año la SG es 30% en mujeres frente 18% en hombres. A los 2 años se igualan al 12%. La mortalidad con ECOG>3 es del 80% a los 2 meses. Los pacientes con RF muestran mediana de SG de 12 meses, frente a 3 meses los de RD. Las causas de Éxitus fueron Shock séptico 31%, Neumonía 26%, Progresión 15%, Cardíacas 11%, Hemorragias 5%.

Conclusiones: El tratamiento de LMA en mayores es un reto y debe ser individualizado, adaptado a edad, ECOG y riesgo citogenético. A pesar de las limitaciones de estudios retrospectivos, la escasa SG coincide con la literatura, sobre todo en edades >75 y ECOG >3. El paciente mayor con LMA merece la misma oportunidad de un diagnóstico molecular que proporcione un plan de tratamiento cuidadoso y a veces nos permitiría evitar tratamientos innecesarios. Los ensayos clínicos bien diseñados, deberían considerarse como primera posibilidad.

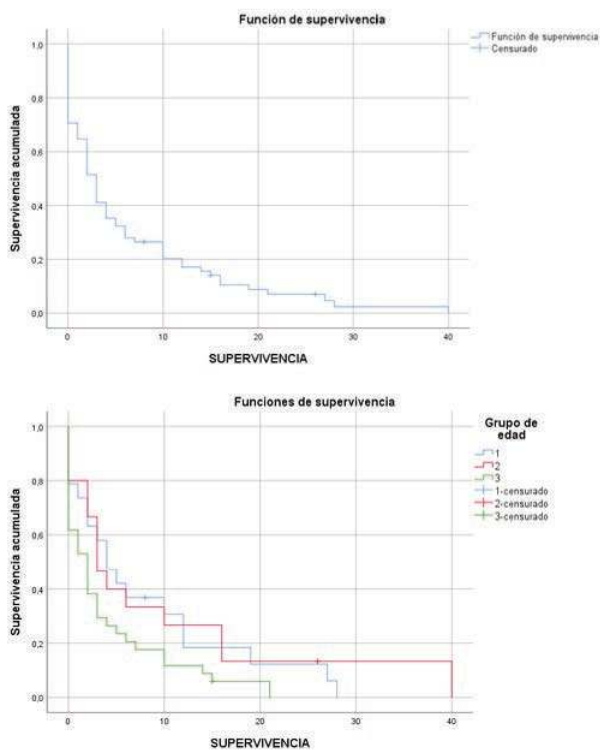


Figura 1.

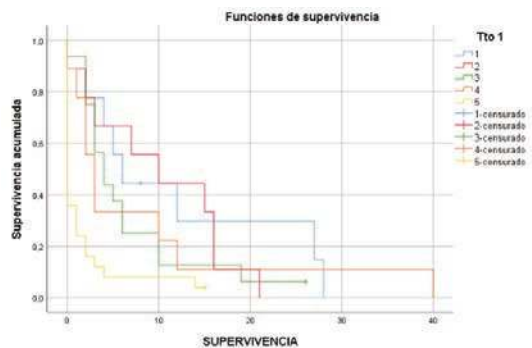


Figura 2.

PO-138

LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA, REVISIÓN CASUÍSTICA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Casado Calderón M^aS¹, López-Santamaria Castro C¹, Alonso Escobar N¹, Restrepo Correa J¹, Anaya Aznar P¹, Cabanillas Núñez Y¹, Ramos Fernández de Soria R¹, Campano Val J¹, Groiss Buiza J¹, Crespo Núñez C¹, Moreno Risco M^aB¹, Guillen Sarmiento C¹, De la Maya Retamar M^aD¹, Vagace Valero JM¹, Hernández Sánchez E¹, Rincón Ferrari R¹

¹Hospital Universitario de Badajoz

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo poco frecuente de leucemia mieloblástica aguda (LMA) y supone aproximadamente un 10% de todos los diagnósticos de LMA. LPA presenta unas características fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas únicas. Si el diagnóstico y el tratamiento es precoz presentan un pronóstico favorable, pero entre un 20-30% de los diagnósticos presentan una mortalidad precoz asociado a complicaciones hemorrágicas, infecciosas y al síndrome de diferenciación. La evolución de los pacientes con LPA ha cambiado radicalmente en los últimos 25 años, consiguiéndose remisiones completas en torno al 95% con el tratamiento combinado de ATRA más quimioterapia y alrededor del 100% con la combinación de ATO+ATRA.

Métodos: Descripción de serie de casos de pacientes diagnosticados y tratados de LPA en el Hospital Universitario de Badajoz desde enero de 2016 a diciembre de 2018.

Resultados: En el periodo estudiado se diagnosticaron, en nuestro Hospital, 35 leucemias mieloblásticas aguda, siendo 11 de ellas LPA. Los pacientes diagnosticados de LPA fueron tratados con el protocolo Pet-hema 2012. En la Tabla n 1 y 2 se describen las características de la muestra de pacientes estudiados. Se produjeron dos muertes precoces, al inicio de la fase de inducción, una secundaria al síndrome de diferenciación en paciente de bajo riesgo y la segunda en un paciente de riesgo intermedio, por causa infecciosa. La toxicidad secundaria al tratamiento fue principalmente cefaleas y nauseas, presentando un paciente un cuadro de miositis y otro un fallo renal oligúrico. Todos los pacientes que completaron la consolidación consiguieron respuestas moleculares completas, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de riesgo.

Conclusión: La incidencia de LPA es baja, aunque la observada en nuestra área sanitaria es en periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2018, fue superior a la esperada, representando un 31% del diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda. La respuesta obtenida con el tratamiento asemeja a los datos publicados empleando el protocolo LPA 2012, no existiendo diferencias significativas entre LPA de nuevo diagnóstico y LPA secundaria. Se obtuvieron un 18% de muertes precoces no relacionadas con el grupo de riesgo.

Tabla 1.

N		11
Edad media	(rango) (años)	49 (20-77)
Sexo	Masculino	7
	Femenino	4
Tipo morfológico	Hipergranular	10
	Variante	2
Leucemia	Primaria	8
	Secundaria	3
Muertes	Precoces	2
	Tardías	0

Tabla 2.

Grupo de riesgo	Masculino	Femenino	Total
Bajo riesgo	2	1	3
Riesgo intermedio	5	2	7
Alto riesgo	0	1	1
Total	7	4	11

PO-139
REVISIÓN DE LEUCEMIAS PROMIELOCÍTICAS AGUDAS EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO ENTRE 2009-2018

Moreno Ramirez S¹, Boton Contreras E¹, Roman Barbero A², Algara Plana P³, Mateo Guerrero MS³, Parrilla Navamuel L², Alonso Aldama I², Albiño Salazar KG², Daza Pozo S², Figaredo Garcia-Mina G², Toledo Ruiz MC², Perez Rodriguez G², Rodriguez Alen JA², Gomez Roncero MI², De Diego Vazquez ME², Rollon Simon N², Cuesta Tovar J²

¹Servicio De Hematología, Hospital Virgen De La Salud, Toledo; ²Servicio De Hematología, Hospital Virgen De La Salud, Toledo; ³Servicio De Genética, Hospital Virgen De La Salud, Toledo

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) supone el 10-15% de todas las leucemias mieloides agudas (LMA). La mediana de edad es de 40 años. Presenta la translocación t(15;17) que afecta al receptor del ácido retinoico, con una sensibilidad específica al tratamiento con ATRA, pasando a ser, la leucemia mieloide de mejor pronóstico.

Métodos: Hemos revisado los casos de LPA diagnosticados en nuestro centro entre 2009 y 2018, mediante un análisis retrospectivo y descriptivo.

Resultados: LPA 20.4% del total LMA diagnosticadas en el periodo estudiado. Mediana de edad: 47 años. Hombres 56% (27), Mujeres 44% (21). Estratificación del riesgo: 18.8% (9) LPA de bajo riesgo (BR), 47.9% (23) riesgo intermedio (RI), y 33.3% (16) alto riesgo (AR). Siendo LPA clásicas 88.33% (40), variantes 16.66% (8). LPA secundarias a terapia previa: 8.3% (4).

del total BR). En mantenimiento (3), fuera de terapéutica (3), 1 recaída precoz tras inducción porque no pudo iniciarse consolidación por múltiples complicaciones. Muertes en recaída: 57.14% (4) Caso excepcional como segunda neoplasia a los 8 años del diagnóstico de LPA: M2 con monosomía 7. Pacientes que llegaron a trasplante: autólogo (2), alogénico (2) por producto PCR positivo. Mortalidad en nuestra serie: 16.66% (8): 3 en inducción (1 sepsis y 2 hemorragia), 4 en recaída (3 por hemorragia al diagnóstico, 1 tras trasplante alogénico por shock séptico IFI), y 1 mantenimiento (sepsis). Todos mayores de 50 años. Fallecidos según el riesgo: 3 AR (18.75% del total de AR), 4 RI (17.4% del total de RI) y 1 BR (11.1% del total de BR). Supervivencia 81.25% (39 casos vivos y 1 pérdida de seguimiento RI). Vivos según el riesgo: 8 BR (88.9% del total BR), 18 RI (78.26% del total RI), 13 AR (81.25% del total AR).

Conclusiones: Hemos encontrado una incidencia de LPA algo superior a la descrita en la mayoría de las series. Caso único con cariotipo tetraploide, entidad poco descrita en la literatura y cuyo pronóstico y respuesta al tratamiento no se diferencia hasta el momento de otras LPA de igual riesgo. La recaída de BR y el mayor porcentaje de recaídas de RI en nuestra serie, nos hace pensar si sería necesario intensificar la terapéutica sin aumentar la toxicidad, sobre todo en jóvenes. Importancia de mantener la profilaxis infecciosa incluso en mantenimiento. Mortalidad en nuestra serie 16.66% y supervivencia 81.25%. Si controláramos mejor la toxicidad, la supervivencia podría mejorar aún más. Sigue siendo necesario mejorar los cuidados en los primeros días y evitar el retraso diagnóstico para evitar muertes por coagulopatía.



Figura 1.



Figura 2.

Alteraciones citogenéticas adicionales: 29.2% (14). Caso excepcional con cariotipo tetraploide. Coagulopatía al diagnóstico: 64.6% (31). Clínica hemorrágica: 77% (37), leve en el 92% y grave en el 8%. Complicaciones en inducción: síndrome de ATRA, 41.6% (20); hemorragias 25% (12); infecciones 50% (24); otras (trombosis, insuficiencia renal, hemodiálisis) 18.7% (9), necesidad de ingreso en UCI: 12.5% (6). Muertes en inducción: 6.25% (3) Remisión completa (RC) citológica tras la inducción: 93.75% (45). Excluyendo muertes en inducción. Complicaciones en consolidaciones: infecciones 20% (9 casos de 45, 2 casos con necesidad de UCI). Trombosis 4.44% (2) Complicaciones en mantenimiento: destacan los casos de neumonías por P. jirovecii en pacientes que habían suspendido ya la profilaxis (4). Recaídas 15.55% (7): 4 de RI (17.4% del total RI), 2 de AR (12.5% del total AR) y 1 de BR (11.4%

Tabla 1.

COMPLICACIONES EN INDUCCIÓN					
SÍNDROME DE ATRA 41.6% (20)	INFECCIONES 50% (24)	HEMORRAGIAS 25% (12)	OTRAS 18.75% (9)	MUERTES 6.25% (3)	
Leve (6) Moderado (10) Grave (4)	Infecciones del CVC (4) Tracto digestivo (2) Abscesos (3) Neumonías (3) Bacteriemias (12)	Digestiva alta (4) Retinianas (6) Vaginal severa (1) Hematoma CVC (1)	Trombosis CVC (1) Insuf. Renal reversible por ATRA (5) Diálisis (1) Paraplejia (2) ✓ Sarcoma granulocítico DS-D8 ✓ Absceso C3-C5	Sepsis (1) En el día +27 (aplasia) Hemorragia (2) En el día +7 y +12	
NECESIDAD DE INGRESO EN UCI 12.5% (6): Hemorragia (2), sepsis (3), Sd. ATRA grave (1)					
RECAÍDAS 15.55% (7 de 45 casos)					
RIESGO	TIPO LPA	TIPO DE RECAÍDA	TIEMPO	TPH	MUERTES 57.14% (4)
AR (2) (12.5% del total AR)	Clásica (6)	Molecular (1)	Mantenimiento (3)	Autólogo (2)	Hemorragia (3)
RI (4) (17.4% del total RI)		Molecular/Citológica (1)	Fuera de terapéutica (3) 10, 1 y 12 meses		
BR (1) (11.4% del total BR)		Variante (1)	Citológica/Molecular/Clinica (3)	Recaída precoz (1) (tras inducción RC, no se inició consolidación por múltiples complicaciones)	Alogénico (2)
Molecular/SNC (2)					
Ninguna recaída tenía alteraciones citogenéticas adicionales					
MORTALIDAD EN NUESTRA SERIE 16.66% (8 de 48)					
RIESGO	TIPO LPA	TIEMPO	CAUSA		
AR (3) (18.75% del total de AR)	Clásica (7)	Inducción (3)	Hemorragia precoz (5) 3 RI, 2 AR		
RI (4) (17.4% del total de RI)		Variante (1) LPA secundaria	Recaída (4)	Sepsis (3) 1 AR inducción (+27 aplasia, CVC), 1 BR TPH por recaída (RI), 1 RI mantenimiento (neutropenia profunda, datos de sepsis sin foco, muerte en < 24 h UCI C. Real)	
BR (1) (11.1% del total de BR)		Mantenimiento (1)			
Todos los pacientes fallecidos en nuestra serie son > 50 años					
Supervivencia global 81.25% (39 casos vivos y 1 pérdida de seguimiento RI) 8 BR (88.9% del total de BR), 18 RI (78.26% del total de RI), 13 AR (81.25% del total de AR)					

PO-140

LEUCEMIA AGUDA ERITROIDE: NUEVOS CRITERIOS DEFINITORIOS REVISIÓN COMPARATIVA DE CASOS DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO

Pérez Martínez C¹, Bourgeois García M¹, Golvano Guerrero EM¹, Jiménez García MT¹, Peñarrubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: La clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) ha ido incorporando nuevos conceptos en cada revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Recientemente ha sido revisada la última versión de la clasificación de la OMS que databa de 2008 en comparación con la nueva versión de 2016, siendo la LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA (LEA) una de las entidades que ha sufrido notables cambios.

Se ha eliminado la subcategoría de LEA TIPO ERITROLEUCEMIA O ERITROIDE / MIELOIDE definida anteriormente como >50% de precursores eritroides en la médula ósea y ≥ 20% de mieloblastos entre las células no eritroides, que en la OMS de 2016 se clasificaría como:

- SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON EXCESO DE BLASTOS (SMD-EB) si los mieloblastos suponen < 20% del total de los blastos de la médula ósea.
- LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA (LMA-MRC) si los mieloblastos suponen ≥20% del total de blastos de la médula ósea y ≥ 50% de precursores eritroides en la médula ósea.

La LEUCEMIA ERITROIDE PURA se mantiene como subtipo de LMA sin especificar y es el único tipo de LEA.

Métodos: Revisión de los casos de LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA (LMA-M6) diagnosticados en nuestro centro desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018.

- Establecer un análisis comparativo.
- Verificar si mantendríamos el mismo diagnóstico comparando la clasificación de la OMS de 2008 y la nueva revisión de 2016.
- Determinar si las opciones terapéuticas habrían sido diferentes.

Resultados: De 2013 a 2018 se diagnosticaron un total de 4 pacientes en nuestro hospital, todos ellos varones. La edad media al diagnóstico fue de 63 años.

El análisis comparativo entre la clasificación de la OMS de 2008 y 2016 refleja los siguientes cambios:

- El CASO 1 diagnosticado en el año 2018 como LMA con NPM1 mutado y sin mutación de FLT3, según la clasificación de la OMS de 2016 formaría parte del subtipo de LMA con alteraciones genéticas recurrentes y no como LEA.
- Los CASOS 2 y 3 debutaron con LMA con anterioridad a la revisión de la OMS de 2016, por lo que fueron catalogados dentro del subtipo de LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA tipo ERITROLEUCEMIA pasando a formar parte de la entidad de SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON EXCESO DE BLASTOS según la clasificación de la OMS de 2016. Sin embargo, no habrían cambiado su actitud terapéutica al ser estratificados como IPSS de alto riesgo, el CASO 2 un paciente joven menor de 65 años en el que la primera opción terapéutica continuaría siendo una quimioterapia intensiva y el CASO 3, un paciente mayor, mantendría la misma actitud planteándose un régimen de tratamiento no intensivo con tratamiento hipometilante.

Tabla 1. Revisión comparativa de los pacientes diagnosticados de LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA según la clasificación de la OMS de 2008 y 2016 en cuanto al diagnóstico morfológico.

REVISIÓN COMPARATIVA DE CASOS DE LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA				
CASOS	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Edad y año al diagnóstico	62 Años (2018)	38 Años (2015)	84 Años (2013)	69 Años (2016)
ESTUDIO MEDULAR (CITOMORFOLÓGICA)	-Serie eritroide: 54%. -Serie mielode: 21% mieloblastos del total de la médula ósea (>20% excluyendo la serie eritroide).	-Serie eritroide: 52%. -Serie mielode: 21% mieloblastos excluyendo la serie eritroide (<20% contando la celularidad total)	-Serie eritroide: 52%. -Serie mielode: 23% mieloblastos excluyendo la serie eritroide (<20% contando la celularidad total)	-Serie eritroide: >80% (98% PROERITROBLASTOS) -Serie mielode: no se observan mieloblastos.
OMS 2008	LEA tipo ERITROLEUCEMIA	LEA tipo ERITROLEUCEMIA	LEA tipo ERITROLEUCEMIA	LEA tipo LEUCEMIA ERITROIDE PURA
OMS 2016	LMA-MRC	SMD-EB	SMD-EB	LEA tipo LEUCEMIA ERITROIDE PURA
¿CAMBIO EN LA CLASIFICACIÓN OMS 2008/2016?	SI LMA NPM1+ CON ALTERACIÓN CITOGENÉTICA RECURRENTE	SI	SI	NO
¿CAMBIO EN LA ACTITUD TERAPÉUTICA?	NO Quimioterapia intensiva (PETHEMA LMA-NPM1-17)	NO Quimioterapia intensiva	NO No candidato a tratamiento intensivo	NO Quimioterapia intensiva

Conclusiones: En vista a los resultados obtenidos, objetivamos que pese a existir un cambio importante en los criterios diagnósticos de LEA no reportamos cambios en la actitud terapéutica en nuestra revisión. La dificultad se plantearía en aquellos pacientes no clasificados como SMD de alto riesgo y en cuyo caso la terapéutica cambiaría a tratamientos menos intensivos que podrían a su vez derivar en mayor tasa de recaídas y supervivencia libre de tratamiento más cortas. Debido a la baja incidencia de LEA se necesitaría una muestra más amplia de pacientes para confirmar estos hallazgos.

Referencia

1. Tamamyan G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. Crit Rev Oncol Hematol 2017;110:20-34.
2. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. Rev Lab Clínico 2010:139-147.
3. American Cancer Society. Cómo se clasifica la leucemia mielode aguda? 2016.

PO-141

VALIDACIÓN DE UN PANEL DE NGS PARA LA DETECCIÓN DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES GENÉTICAS PRESENTES EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica B.

Montaño A¹, Hernández-Sánchez J¹, Martín M¹, Forero M², Lumbreras E¹, Miguel C¹, Santos S¹, Fuster JL³, De las Heras N⁴, García-de Coca A⁵, Sierra M⁶, Dávila J⁷, De la Fuente I⁸, Olivier C⁹, Olazabal J¹⁰, Martínez J¹¹, Vega N¹², Camos M¹², González T⁷, Hernández-Rivas JM¹, Benito R⁷, Pethema G¹³, Sehop G¹⁴

¹IBSAL, IBMCC, Universidad de Salamanca, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer CIC, Salamanca, España.; ²Colegio de ciencias biológicas GICBUPTC grupo de investigación, Universidad pedagógica y tecnológica de Colombia UPTC, Colombia.; ³Departamento de pediatría oncohematológica-Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.; ⁴Departamento de Hematología - Hospital Virgen Blanca, León, España.; ⁵Departamento de Hematología - Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España.; ⁶Complejo Sanitario de Zamora, Zamora, España.; ⁷Departamento de Hematología - Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.; ⁸Departamento de Hematología - Hospital Rio Hortega, Valladolid, España.; ⁹Servicio de Hematología y Hemoterapia - Complejo Sanitario de Segovia, Segovia, España.; ¹⁰Departamento de Hematología - Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.; ¹¹Departamento de Hematología - Hospital Universitario¹² de Octubre, Madrid, España.; ¹²Laboratorio de Hematología, Instituto de Investigación, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.; ¹³IBSAL, IBMCC, Universidad de Salamanca, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer CIC, Salamanca, España.; ¹⁴Sociedad española de hematología

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica B (LAL-B) es una neoplasia hematológica de la célula stem linfoide de estirpe B, caracterizada por la presencia de alteraciones genéticas que determinan el curso de la enfermedad. Su detección es esencial en el diagnóstico para la correcta estratificación de los enfermos. Convencionalmente se utilizan cariotipo y FISH para analizar cambios numéricos/estructurales y aCGH o MLPA para Copy Number Variations (CNVs) y grandes pérdidas/ganancias. Sin embargo, técnicas como la secuenciación masiva (NGS) se están implementando para la detección de un amplio espectro de nuevas alteraciones que incluyen también mutaciones puntuales. La optimización de un panel de NGS que nos permita detectar el mayor número de alteraciones en un solo experimento conseguiría agilizar el diagnóstico de los enfermos.

Objetivos: Diseño y validación de un panel personalizado de NGS para ADN para la detección de las principales alteraciones genéticas asociadas a la LAL-B.

Métodos: Se diseñó un panel personalizado mediante el software SureDesign con el fin de realizar el análisis mutacional de las regiones codificantes de 160 genes con relevancia en la LAL-B; detectar la presencia de CNVs, especialmente las microdeleciones de IKZF1y iAMP21;aneuploidías y translocaciones. El tamaño total del panel fue de 499,842 kbp y se emplearon 57137 sondas para la captura de las regiones diana. Se analizaron un total de 45 muestras con LAL-B caracterizadas previamente por cariotipo/FISH, además en 33 de las muestras disponíamos de datos de aCGH/MLPA. Partiendo de ADN se llevó a cabo la secuenciación masiva con SureSelectQXT-Target-Enrichment (Agilent) en un NextSeq (Illumina). El análisis de los datos se realizó con un pipeline propio, así como la detección de CNVs y aneuploidías. Para la detección

de fusiones génicas se usó el software MANTA (Illumina).

Resultados: 1) Se obtuvo una media de 5×10^6 lecturas/muestra. Debido al diseño, las regiones correspondientes a mutaciones alcanzaron una profundidad de cobertura media de 800X, permitiendo así evaluar la presencia de subclones. Las regiones de CNVs y fusiones obtuvieron la cobertura media mínima de 300X. El análisis mutacional mostró que el 81 % de los pacientes presentaba al menos una mutación en alguno de los genes estudiados. Obtuvimos el 100% de éxito en la validación de las microdeleciones de *IKZF1* observadas por MLPA/PCR (6/6). En cuanto a las fusiones génicas detectaron el 83,3% de las observadas en los pacientes mediante los análisis citogenéticos (10/12). En 4 muestras se identificó la t(12;21); en 3 la t(9;22), en 2 la t(4;11) y en 1 la t(1;19). Por otro lado, se detectó el 100% de los casos con hiperdiploidia en los cromosomas 4,8,10 y 21 que el panel nos permitía analizar (6/6). También detectamos con éxito el único caso hipodiploide de esta serie (1/1). En cuanto a los CNVs, en el 85% de los pacientes se detectaron las pérdidas en genes como *CDKN2A* y *PAX5* (12/14), destacando la detección de un caso con *iAMP21* confirmada por FISH (1/1).

Conclusiones: El uso de este panel personalizado de NGS nos permite la detección rápida y eficaz de las principales alteraciones genéticas presentes en la LAL-B en un solo experimento (mutaciones, CNVs, aneuploidías y traslocaciones). La aplicación del panel permitiría así agilizar el proceso de diagnóstico molecular de los enfermos, ayudando en la estratificación de los pacientes, así como en la toma de decisiones terapéuticas.

Financiación: SA271P18, GRS 1847/A/18, FUCALHH 2017, IBY17/00006 and AECC grant.

Palabras clave: Leucemia aguda linfoblástica (LAL), fusión génica, CNVs, *IKZF1*, NGS.

PO-142

INFLUENCIA DEL TABAQUISMO EN EL PRONÓSTICO DE LOS ADULTOS JÓVENES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA CON CROMOSOMA FILADELFA TRATADOS CON IMATINIB Y QUIMIOTERAPIA (PROTOCOLO LAL PH08)

Ribera Santasusana JM¹, García-Calduch O¹, Mercadal S², Barba P³, Gil C⁴, Martínez-Carballeira D⁵, López-Jaime F⁶, Serrano J⁷, Cervera M⁸, Bravo P⁹, Abella E¹⁰, García-Belmonte D¹¹, Lavilla E¹², García-Cadenas I¹³, Coll R¹⁴, López-Martínez A¹⁵, Ortín X¹⁶, Hernández-Rivas JM¹⁷

¹ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Leukemia Research Institute.; ²ICO-Hospital Duran i Reynals; ³Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁴Hospital General Universitario de Alicante; ⁵Hospital Central de Asturias; ⁶Hospital Regional Universitario de Málaga; ⁷Hospital Reina Sofía; ⁸ICO-Hospital Joan XXIII; ⁹Hospital Universitario de Fuenlabrada; ¹⁰Hospital del Mar; ¹¹Hospital La Zarzuela; ¹²Hospital Lucus Augusti; ¹³Hospital Universitari de Sant Pau; ¹⁴ICO-Hospital Doctor Trueta; ¹⁵Hospital Arnau de Vilanova València; ¹⁶Hospital Verge de la Cinta; ¹⁷Hospital Universitario de Salamanca

Fundamento y objetivo: En un estudio efectuado en pacientes con leucemia aguda linfoblástica con cromosoma Filadelfia (LAL Ph+) tratados con inhibidores de tirosinasa (TKI) y la quimioterapia HiperCVAD se constató que el tabaquismo era un factor pronóstico desfavorable independiente para la supervivencia. Este efecto fue más evidente en pacientes tratados con ponatinib que en los que recibieron dasatinib o imatinib. En este estudio se evaluó el impacto pronóstico del hábito tabáquico en una serie de adultos jóvenes (15-60 años) tratados con imatinib y quimioterapia (Protocolo PETHEMA LAL Ph08)

Pacientes y método: El protocolo LAL Ph08 (NCT01491763) incluye la combinación de imatinib (600 mg/d) y quimioterapia estándar de inducción (vincristina, daunorubicina y prednisona) y consolidación (metotrexato, ARA-C, mercaptopurina, etopósido) seguidos de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Se preguntó específicamente a los investigadores sobre el hábito tabáquico de los pacientes (número de paquetes-año). Se analizó la influencia del tabaquismo en la tasa de remisión completa (RC), la respuesta molecular al final de la inducción y antes del TPH, la supervivencia global (SG) y la incidencia acumulada de recaídas (IAR, analizada por riesgos competitivos).

Resultados: Se dispuso de información fiable del hábito tabáquico en 70 pacientes, de los que 20 fumaban más de 1 paquete-año. Hubo mayor predominio de varones entre los fumadores (15/20 vs. 20/50, p=0,008), sin diferencias en el resto de variables clínicas y biológicas

entre ambos grupos de pacientes. En la Tabla 1 se comparan los resultados del tratamiento en función del hábito tabáquico. Aunque hubo una tendencia a una mayor tasa de respuesta molecular profunda (RM4) tras la inducción entre los no fumadores (7/33 vs. 0/14, p=0,08), no hubo diferencias significativas en el resto de variables de respuesta y supervivencia analizadas. La probabilidad de SG a 5 años fue menor en los fumadores de >1 paquete-año, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (46% [21%, 71%] vs. 66% [52%, 80%], p=0,371). Tampoco fue significativamente diferente la IAR (29% [8%-54%] vs. 24% [11%-40%], p=0,761). Igualmente no hubo diferencias al comparar los pacientes que fumaban (independientemente del número de paquetes-año) y los no fumadores. En el análisis con el modelo de Cox, solo la edad aumentada tuvo un impacto pronóstico en la supervivencia (HR: 1,04, [IC95%:1.01, 1.07], p=0,005).

Conclusiones: En esta serie de pacientes adultos jóvenes con LAL Ph+ tratados uniformemente con imatinib, quimioterapia y alo-TPH el hábito tabáquico no tuvo impacto significativo en la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

Subvencionado en parte con las becas PI14/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación "La Caixa".

Tabla 1. Comparación de la respuesta al tratamiento y la supervivencia entre fumadores y no fumadores.

	No fumador	Fumador (>1 paq-año)	p
Pacientes	50	20	-
Muerte en inducción	1/48* (2%)	1/20 (5%)	
Resistencia	0	1/20 (5%)	
Remisión completa (%)	47/48* (98%)	18/20 (90%)	0.205
Respuesta molecular (RM3) fin inducción (%)	18/33 (55%)	4/14 (29%)	0.103
Respuesta molecular (RM4) fin inducción (%)	7/33 (21%)	0	0.086
Muerte en consolidación	0	1/18	-
Recaída pre-TPH	1/47	1/18	-
Respuesta molecular (RM3) pre-TPH (%)	27/31 (87%)	8/12 (67%)	0.123
Respuesta molecular (RM4) pre-TPH (%)	19/31 (61%)	5/12 (42%)	0.245
Mortalidad relacionada con TPH (%)	10/42 (24%)	3/15 (20%)	0.763
Recaída tras TPH (%)	8/42 (19%)	3/15 (20%)	0.936
Mediana SG (IC95%), años.	NA	3.4 (NE)	0.371
Incidencia acumulada de recaída (IC95%)	24% (11%, 40%)	29% (8%, 54%)	0.761
Mediana seguimiento (límites), años	3.2 (0.01, 9.2)	3.7 (0.2, 6.2)	-

PO-143

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B COMÚN, PHILADELPHIA +, CON AFECTACIÓN EXCLUSIVA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. REPORTE DE UN CASO

Tamariz-Amador LE¹, Riego-Repullo V¹, Palacios-Berraquero ML¹, Panizo C¹, Rifón JJ¹

¹Clinica Universidad de Navarra

Introducción: La afectación exclusiva del sistema nervioso central (SNC) en la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se observa con mayor frecuencia en las recaídas, siendo muy infrecuente en el diagnóstico inicial. El correcto y minucioso análisis de las muestras obtenidas tanto de médula ósea como de líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante citometría de flujo multicolor (CFM) es de vital importancia para la correcta caracterización de la enfermedad, así como el estudio citogenético, para

un adecuado tratamiento y seguimiento. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de LLA B con afectación exclusiva del sistema nervioso central.

Caso Clínico: Varón de 22 años sin antecedentes de interés que debutó con un cuadro de faringodinia, fiebre (38,5°C) y secreciones amarillentas-verdosas, posteriormente acompañadas de cefalea holocraneal, náuseas y vómitos. La RM cerebral no mostraba alteraciones relevantes. La analítica en sangre (hemograma, bioquímica y morfologías de sangre periférica) fueron normales. Posteriormente desarrolló diplopía horizontal y se observó papiledema bilateral en el examen de fondo de ojo. Por este motivo se realizó una punción lumbar en la que se detectó pleocitosis linfocitaria (397 células/μL), hipoglucoorraquia y proteínas 51,86 mg/dL. La sintomatología neurológica remitió tras la punción lumbar. Los análisis bacteriológicos y virológicos fueron negativos. La morfología de LCR mostraba infiltración masiva por células blásticas de hábito linfoide. La CFM de LCR reportó la presencia de 71% de linfoblastos B (251/μL), con el fenotipo siguiente: CD19+; CD34+; CD10+; CD22+; CD20-(10%); TdT+; μcito-; CD117-; CD13-; CD7-; CD2-; CD45lo+; con citogenética no valorable por lo que se realizó PCR multiplex de LAL-B que resultó positiva para BCR-ABL1 p190 (transcrito tipo e1a2). En la médula ósea no se detectó, ni por citología ni por citometría, infiltración por células de la enfermedad, sino únicamente positividad para BCR-ABL1 p190 (transcrito tipo e1a2). Se descartó la presencia de la mutación ABL1-T315I. Ecografía testicular normal. Se inició tratamiento según esquema PETHEMA-LAL alto riesgo 2011 e inició búsqueda de donante. Como inhibidor de tirosinquinasa se eligió Dasatinib por ser el que mejor atraviesa la barrera hematoencefálica. El paciente se encuentra actualmente en seguimiento tras el inicio del tratamiento, el LCR es acelular desde el 2º tratamiento intratecal.

Conclusión: La afectación exclusiva del SNC en la LLA-B al diagnóstico es extremadamente infrecuente y plantea importantes retos para el seguimiento de la enfermedad durante su tratamiento. En nuestro caso el estudio molecular permitió detectar BCR-ABL1 p190 como confirmación del diagnóstico además de servir para orientar el tratamiento y monitorizar la respuesta al mismo.

PO-144

BLINATUMOMAB: PUENTE PARA EL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LA LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA EN RECAÍDA?

Barradas J¹, Pedrosa C², Barbosa-Ribeiro A³, Cortesão E³, Brás Gil⁴, Leite L⁴, Ferreira R⁴, Campilho F⁴, Pinho-Vaz C⁴, Roncon S⁴, Campos Júnior A⁴

¹Centro Hospitalar Tondela-Viseu; ²Centro Hospitalar e Universitário do Porto; ³Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ⁴Instituto Português de Oncologia do Porto

Introducción: Blinatumomab es un anticuerpo monoclonal específico aprobado para pacientes con leucemia linfoblástica aguda refractaria/recidivante (LLA). Sin embargo, debido a su neurotoxicidad no es frecuente administrado a pacientes con enfermedad en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Métodos: Consulta del proceso clínico de un caso de LLA con enfermedad del SNC tratado, con éxito, con Blinatumomab, sin neurotoxicidad.

Resultados: Varón, de 21 años, diagnosticado con LLA pre-B, sin otra especificidad, cariotipo normal, sin enfermedad del SNC. Tratado con quimioterapia según el protocolo DFCI 11-001 con remisión completa después de la inducción y enfermedad residual mensurable (ERM) negativa - 0.0004% - por Citometría de Flujo Multiparámetro (CFM). El paciente recayó un año después de la inducción, con enfermedad del SNC, establecida por CFM en el líquido cefalorraquídeo (dos muestras consecutivas) y resonancia magnética. La evaluación de la médula ósea (MO) mostró 0,15% de blastos patológicos por CFM. El paciente recibió dosis altas de Metotrexato y Citarabina más quimioterapia intratecal triple (citarabina, metotrexato y dexametasona) logrando remisión completa con ERM positiva (0.01%) por CFM. Mientras esperaba el Trasplante alogénico (TA), tuvo una nueva recaída de MO (13% de blastos por CFM), sin evidencia de recaída del SNC. Inició Blinatumomab, con profilaxis previa del SNC, y no hubo evidencia de neurotoxicidad o otros efectos secundarios. Al final del primer ciclo, el paciente estaba en remisión completa, sin enfermedad activa del SNC pero con ERM positiva (0,01%) y aberraciones citogenéticas adicionales (trisomía de

los cromosomas 8 y 20), confirmadas por citogenética molecular. Para lograr una respuesta más profunda, recibió un segundo ciclo, en régimen ambulatorio. Sometido a TA de un donante no aparentado (acondicionamiento con busulfan, ciclofosfamida y timoglobulina; profilaxis de la enfermedad del injerto contra huésped (ElCH) con tacrolimus y metotrexato), sin evidencia de GvHD. Después de 6 meses, presenta una remisión completa con MRD negativo por MFC y cariotipo normal.

Conclusión: Los autores presentan un caso de LLA pre-B con recaída del SNC que recibió tratamiento de rescate con Blinatumomab, sin neurotoxicidad reportada, como puente para TA

PO-145

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA LINFoblástico CON PROTOCOLOS DE LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica DEL GRUPO PETHEMA

Sagüés M¹, Morgades M², Vall-llovera F³, González-Campos J⁴, García-Cadenas I⁵, Barba P⁶, Gil C⁷, Artola MT⁸, Valero M⁹, Alonso N¹⁰, Esteve J¹¹, Cladera A¹², Amigo ML¹³, Montesinos P¹⁴, Martínez-Caballería D¹⁵, Cervera M¹⁶, Tormo M¹⁷, Monsalvo S¹⁸, Bergua J¹⁹, Couto C²⁰, Ribera JM²¹

¹ICO-Girona. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Universitat Autònoma de Barcelona. Girona, España.; ²ICO-Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Badalona Barcelona, España.; ³Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa Barcelona, España.; ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.; ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España.; ⁶Hospital Unversitari Vall d'Hebron. Barcelona, España.; ⁷Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.; ⁸Hospital Universitario Donostia. Donostia, España.; ⁹Hospital Arnau de Vilanova. Valencia, España.; ¹⁰Clínica Universitaria Santiago de Compostela. Santiago de Compostela A Coruña, España.; ¹¹Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona, España.; ¹²Hospital de Son Llàtzer. Palma de Mallorca Illes Balears, España.; ¹³Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia, España.; ¹⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia, España.; ¹⁵Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo Asturias, España.; ¹⁶ICO-Tarragona. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona, España.; ¹⁷Hospital Clínic Universitari de València. Valencia, España.; ¹⁸Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.; ¹⁹Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres, España.; ²⁰Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla, España.; ²¹ICO-Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Univesitat Autònoma de Barcelona. Badalona Barcelona, España.

Introducción y objetivo: El linfoma linfoblástico (LLB) es una neoplasia agresiva de células linfoides inmaduras tanto B (10%) como T (90%). Generalmente se acepta que estos pacientes deben tratarse con pautas propias de leucemia aguda linfoblástica (LAL), aunque no está claro si deben tratarse con protocolos de riesgo estándar (RE) o de alto riesgo (AR). Se presentan los resultados de una serie de pacientes adultos con LLB tratados con protocolos de LAL del grupo PETHEMA. Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de LLB B o T y tratados con los siguientes protocolos: LAL-AR-11, LAL-AR-03 (AR), LAL-RI-08 o LAL-RI-96 (RE) y LAL-OLD-07 (edad avanzada). Se recogieron los principales datos del LLB en el momento del diagnóstico, así como la respuesta al tratamiento y la supervivencia (libre de enfermedad -SLE- y global -SG-).

Resultados: Se analizaron 43 pacientes diagnosticados entre 2003 y 2018. Sus principales características se muestran en la Tabla 1. Edad mediana (extremos) 38 (15-74) años, 62% varones, masa mediastínica 31 (74%), síndrome de vena cava superior 6 (15%), fenotipo T 35 (83%), infiltración medula ósea 38 (88%), infiltración SNC 1 (2%), infiltración pleural 10 (23%), infiltración pericárdica 2 (4%), cutánea 2 (4%), hepática 1 (2%), pulmonar 1 (2%), nasal 1 (2%), mamaria 1 (2%) y ósea 1 (2%). De los 43 pacientes, 3 se trataron con un protocolo de RE y 40 con uno de AR. 40 han finalizado la inducción: 26 (65%) alcanzaron la remisión completa (RC), 8 (20%) una respuesta parcial (RP), 3 (7,5%) no presentaron respuesta y 3 (7,5%) fallecieron en inducción. 40 (93%) pacientes recibieron quimioterapia y 3 (6%) un TPH en primera RC (2[4%] alogénico y 1 [2%] autólogo), actualmente los 3 vivos en RC. Con una mediana de seguimiento de 1,2 (0-11) años, 9 (21%) pacientes han recaído y 14 (33%) han fallecido. Las medianas de SLE y SG fueron de 2 años (IC95%: NA) y 5,3 años (IC95%: 0;12,7), respectivamente,

con unas probabilidades de SLE y de SG a 3 años del 47% (24% ; 70%) y 55% (36% ; 74%), respectivamente (Figuras 1 y 2).

Conclusiones: Los pacientes con LLB se trataron mayoritariamente con protocolos de LAL de AR, con una tasa de respuesta global del 85% (RC 65%). No se observaron recaídas más allá de 2 años desde la RC. La probabilidad de SG a 3 años fue del 55%. Estos resultados confirman que el tratamiento con pautas de LAL, mayoritariamente de alto riesgo, es una buena opción de tratamiento de los pacientes con LLB. Subvencionado en parte con las becas PI14/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación “La Caixa”.

Tabla 1. Principales características clinicobiológicas.

Característica		N=43
Edad, (n=42)*		39,64 (12,55)
Género	Varón	26/42 (62%)
	Mujer	16/42 (38%)
ECOG	0	16/41 (39%)
	1	15/41 (37%)
	2	4/41 (10%)
	3	6/41 (14%)
Adenopatías		25/40 (63%)
Esplenomegalia		5/42 (12%)
Hepatomegalia		2/41 (5%)
Masa mediastínica		31/42 (74%)
Otros infiltrados		16 (37%)
S. vena cava superior		6/39 (15%)
Fenotipo	B	7/42 (17%)
	Pro-T	4/42 (9%)
	Pre-T	7/42 (17%)
	Tímica cortical	15/42 (35%)
	Tímica madura	7/42 (17%)
	T no especificada	2/42 (5%)
Hemoglobina, g/L, (n=43)**		132 [75 ; 172]
Leucocitos, x10 ⁹ /L, (n=43)**		7,90 [4,20 ; 24,47]
Plaquetas, x10 ⁹ /L, (n=43)**		268 [71 ; 620]
Blastos MO (%), (n=38 [88%])**		Blastos 1 [0 ; 19]
Pleural		10 (23%)
Pericárdica		2 (4%)
Otras extraganglionares		4 (8%)
LDH, U/L, (n=40)**		357 [100 ; 1853]
Alt función hepática		6/39 (15%)

*Media (DE), ** Mediana (extremos).

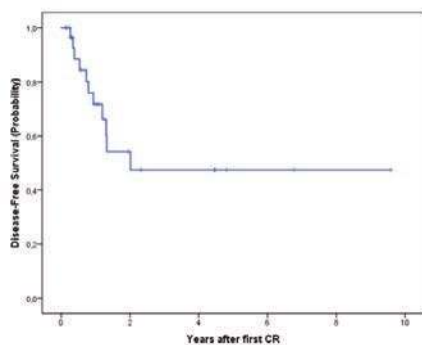


Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad.

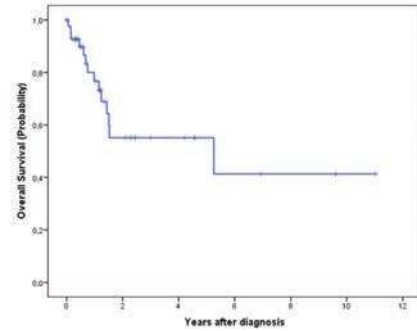


Figura 2. Supervivencia global.

PO-146

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA BLÁSTICA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDE EN LA CC. AA. DE CANARIAS

Romero Khoury C¹, Peri VL¹, Alberich Díaz MP², Fiallo Suárez D³, Raya JM⁴, Bosch Benítez JM¹, Fernández-Caldas González P³, Morales Ruiz Y¹, Lemes Quintana C¹, Abdelfatah Mohamed S¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil de Gran Canaria; ²Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria; ³Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; ⁴Hospital Universitario de Canarias

Introducción: La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoide (NBCDP) es poco frecuente y de curso agresivo. Suele debutar con afectación cutánea, de médula ósea y adenopatías de forma simultánea. Clasificada dentro de las leucemias agudas mieloides de la OMS en 2008, fue reclasificada como una entidad aparte en la revisión de 2016. El diagnóstico se basa en las características citológicas junto con un inmunofenotipo de células malignas que coexpresan CD4, CD56, CD123, antígenos 2 y 4 de células dendríticas y marcadores CD2AP.

Métodos y Resultados: presentamos cuatro casos con diagnóstico de NBCDP. Tres de ellos fueron varones, siendo la edad media de 72 años. Ninguno tuvo AP de otra neoplasia hematológica. En cuanto a la presentación clínica, 4/5 pacientes presentaron afectación cutánea, expresión leucémica y en MO, con adenopatías de forma simultánea, mientras que el caso restante debutó con afectación de MO y ganglionar, sin manifestaciones cutáneas. De los pacientes con afectación cutánea, tres de ellos presentaron afectación de tipo nodular-purpúrica, el otro presentó afectación cutánea diseminada. Todos presentaron citopenias al diagnóstico, siendo la más frecuente la trombopenia. Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante estudio de MO. En el estudio del inmunofenotipo, todos fueron CD4 positivo, siendo otros marcadores expresados el CD56 y CD123. El cariotipo fue normal en dos pacientes, mientras que en otros dos cabe destacar que se asoció a la trisomía del cromosoma 8. La totalidad de los pacientes recibieron QT y en dos se alcanzó RC y se consolidó con aloTPH, manteniendo la RC hasta la fecha. Los otros fueron refractarios y exitus por progresión. Cabe mencionar que revisando casos muy antiguos se encontraron dos pacientes con diagnóstico de leucemia/linfoma blástico NK CD4+CD56+ (obsoleto en la actualidad) no incluidos en esta revisión por no estar clasificados como NBCDP. Clínicamente, uno presentó afectación cutánea y de MO, siendo exitus por progresión. El otro únicamente tuvo afectación de MO y tras tratamiento con QT alcanzó RC.

Conclusión/discusión: La NBCDP es una entidad poco frecuente y muy agresiva, con una supervivencia media de 12-16 meses. Se debe tener una elevada sospecha para diagnosticar esta enfermedad. En el diagnóstico cobra un papel protagonista el inmunofenotipo, ya que es característico, expresando las células tumorales CD4, CD43, CD45RA y CD56, así como marcadores asociados a células dendríticas plasmocitoides como CD123, CD303, TCL1A o CD2AP. Además del inmunofenotipo, en el presente estudio cabe destacar la presencia en dos de los pacientes de la misma alteración en el cariotipo, la trisomía del cromosoma 8. El tratamiento sigue sin estar estandarizado a día de hoy y por la baja frecuencia se dificulta la realización de ensayos clínicos. La elección del tratamiento muchas veces se basa en la experiencia del centro, aunque se recomiendan esquemas agresivos seguido de consolidación con TPH alógeno, como vemos en nuestra Comunidad, en la que los dos pa-

cientes que recibieron aloTPH están en remisión hasta ahora. En los últimos años han surgido nuevos tratamientos que podrían resultar prometedores en esta patología. Así, se están investigando terapias dirigidas al CD123 (SL-401), que han mostrado resultados prometedores con bajo perfil de toxicidad y capaces de mantener respuestas duraderas, lo que puede convertirlo en una opción en pacientes que no son candidatos a TPH. Existen también otras terapias dirigidas contra el CD123, especialmente las CAR-T. Por tanto, dado que las terapias anti CD123 parecen tener resultados prometedores en ensayos clínicos y que otros marcadores no son específicos, este marcador es muy importante y debería ser incluido de forma rutinaria en los paneles de screening de leucemias agudas.

blastos, misma morfología que en sangre periférica. IF: CD4+, CD56++, CD123++, TdT+. Cariotipo: 41, x, -y, der(5) t(5;12)(q32;q14), add(8)(q24.3),-12, add(12)(q24.2), -13,-14, -15, add(17)(p11.2), add(18)(q23)[11]/46XX[9]. Biología molecular: delección p53, NPM1-, FLT3-, IDH1 y 2-. Biopsia de piel con mismo IF, además EBER-. Se indica SMILE con metotrexato a 1.5 g/m² por edad. Complicación: fiebre y diarrea del día 9 al 11, no aislamiento microbiológico. Lesiones cutáneas desaparecen al día 10, MO tras ciclo 1 SMILE en RC morfológica y EMR+ 0.5%. Se continúa con Venetoclax a dosis escalada de LMA, buena tolerancia, tras ciclo 1 EMR+ 0.2%. No candidato a TAPH.

Conclusión: Para el tratamiento inicial de Leucemia de células dendríticas plasmocitoides, SMILE puede ser una alternativa útil.

Tabla 1. Principales características clinicobiológicas.

	Paciente 1*	Paciente 2**	Paciente 3***	Paciente 4****	Paciente 5
Afectación cutánea	Nódulo eritematoso-violáceo 4 cm en zona costal izquierda y zona dorsal	Nódulo espaldado a nivel T10 y lesión de 4 cm región acromial derecha	Diseminada. Tronco, extremidades y pabellón auricular derecho	Sin afectación cutánea	Múltiples lesiones en piel de gran tamaño de predominio en cara y espalda.
Adenopatías	Sí	Sí	No	Sí	No
Citopenias	Anemia (Hb 10.2) Trombopenia 52.000	Neutropenia 540	Anemia (Hb 10.1) Leucopenia Trombopenia 21.000	Anemia (Hb 8.1) Trombopenia 92.000	Trombopenia 41.700
Inmunofenotipo	CD4+, CD56+, CD79+, CD123+, CD33+, HLA-DR+ NEG: CD7	CD4+, CD123+	CD4+, CD123+	CD4+, CD56+, HLA-DR+, CD38+ NEG: CD7, CD68	CD4+, CD7+, CD33+, CD56+, CD123+, CD38+, HLA-DR+, BCL-2+ NEG: CD303
Tratamiento	CHYPER-CVAD + TIT + aloTPH	1 ciclo COP+Y RDT en piel	IDA + ARA (2 ciclos) Y 1 cicloCOAP + RDT en piel	CITARABINA + IDARRUBICINA + aloTPH	Protocolo PETHEMA LLA-07 FRAIL

NR: CD303. **NR: CD7, CD33, CD56, CD68, CD302. ***NR: CD7, CD33, CD56, CD68, CD303. **** NR: CD123, CD303

PO-147

QUIMIOTERAPIA SMILE COMO TRATAMIENTO EN LEUCEMIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES

Rodríguez López A¹, Arcos Carmona M¹, Bañas Llanos H¹, Casas Avilés I¹, Moriano Palacios B¹, Cáceres Hernandez S¹, Espina García M¹, Ibañez Espacio F¹, Suárez-Varela Pineda S¹, Cardesa Cabrera R¹, Ferré Bermejo O¹, Carnicero González F¹, Bermejo Vega N¹, Cabrera Silva C¹, Bergua Burgues J¹

¹Hospital San Pedro de Alcántara

Introducción: No hay tratamiento estándar de la Leucemia de Células Dendríticas Plasmocitoides (LCDP), los protocolos de Leucemias Aguda Linfoblástica parecen ser más efectivos que los Mieloblásticos, intentando realizar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) siempre que sea posible. Como rescate se ha valorado usar anti-CD123 o Venetoclax. Se presentan 2 casos de pacientes tratados con quimioterapia SMILE (Metotrexato: 2g/m² día 1, Ifosfamida 1500 mg/m² días 2,3,4, L-Asparaginasa 6000 UI días 8,10,12,14,16,18,20) con buena respuesta.

Casos 1: Mujer de 54 años, con lesiones cutáneas violáceas en cara y tronco, adenopatías cervicales, masa en paladar y cavum. Hb 13.8 g/dL, Leucocitos 11.2x10⁹/L, plaquetas 241x10⁹/L. Inicialmente diagnosticado de Linfoma T/NK nasal extranodal por biopsia de ganglio y piel, inicia SMILE a dosis estándar. Aspirado de médula ósea (AMO): 40% blastos de pequeño tamaño, aspecto linfoide, citoplasma basófilo débil y microvacuolas. Inmunofenotipo (IF): CD4+, CD56++, CD123++. Cariotipo 46XX[20]. Al ser un hallazgo incidental no se solicitó biología molecular. Ganglio con mismo IF, además EBER-. Compatible con LCDP. Dada la buena respuesta inicial al SMILE se decide continuar este protocolo. Sin complicaciones, lesiones mucocutáneas y adenopatías desaparecen al día 8. Tras ciclo 1, MO en respuesta completa (RC) morfológica y enfermedad mínima residual (EMR)+ 0.03%. Se pauta ciclo 2 SMILE, sin complicaciones, al finalizar EMR+ 0.03%. Se remite para TAPH, actualmente viva y en RC al día +85.

Casos 2: Varón de 76 años diagnosticado de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo en 2012. Ingresa por blastosis, astenia, lesiones eritematosas morbiliformes en piel de espalda, tórax y piernas. Hb 11.5 g/dL, Leucocitos 51.6x10⁹/L, 85% blastos de mediano tamaño, monocitoide, espejo de mango, escaso citoplasmas, plaquetas 102x10⁹/L. AMO 70%

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PO-148

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) TRAS PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y VALIDACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN UN HOSPITAL TERCIARIO. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 12 AÑOS

Alba Urdiales N¹, Pérez Corral A¹, Mena Miguel S¹, Ramos Rojas R¹, Argüello de Tomás M¹, Regalado Artamendi I¹, Osorio S¹, Ballesteros Andrés M¹, Pérez Sánchez I¹, Encinas Rodríguez C¹, Rodríguez Macías G¹, Bastos Oreira M¹, Pascual C¹, Martínez Laperche C¹, Muñoz C¹, Anguita Velasco J¹, Díez Martín JL¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: La LLC es una enfermedad hematológica muy prevalente. En los últimos años ha cambiado el paradigma de tratamiento (Tto) y seguimiento, con respuestas más profundas y sostenidas que plantean nuevos retos. Se conocen los factores de riesgo asociados a la Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Libre de Progresión (SLP) de los grandes estudios multicéntricos, entre ellos el valor de la Enfermedad Mínima Residual (EMR). Nuestro objetivo es evaluar la aplicabilidad de estos factores de riesgo en una cohorte unicéntrica de largo seguimiento y validar el valor de la EMR en un hospital terciario.

Tabla 1. Análisis descriptivo.

Variables analizadas	N.º pacientes
Todos los pacientes	n=70
Edad	
Mediana (Rango)	68.38 (37.44-87.12)
Sexo	
Mujeres	27 (38.5%)
Varones	43 (61.4%)
Estadio de Rai al tratamiento	
0	2 (2.8%)
1	15 (21.4%)
2	33 (47.1%)
3	8 (11.4%)
4	12 (17.1%)
Genética	
No mutación	20 (28.5%)
Delección17p	5 (7.1%)
Delección11q	5 (7.1%)
Delección13q	14 (20%)
Trisomía 12	12 (17.1%)
11q + 13q	8 (11.4%)
17p + 13q	3 (4.2%)
17p + +12	1 (1.4%)
13q + +12	2 (2.8%)
Tratamiento	
FCR (Fludarabina + Ciclofosfamida+Rituximab)	33 (47.1%)
R-Bendamustina	15 (21.4%)
R-CVP (Rituximab + Ciclofosfamida+ Vincristina + Prednisona)	10 (14.2%)
Otros	12 (17.1%)
Respuesta al tratamiento de primera línea	
RC	35 (50%)
RP	32 (45.7%)
Progresión en tratamiento	2 (2.8%)
No respuesta	1 (1.4%)
EMR al final del tratamiento	
Negativa	37 (52.8%)
Positiva	33 (47.1%)

Material y métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de 70 pacientes con LLC que han recibido una 1ª línea de Tto, con al menos una determinación de EMR en los 1^{os} 6 meses tras el fin del mismo (55.7% sangre periférica y 44.3% médula ósea). La EMR se realizó en el mismo centro mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) en 5 colores (BeckmanCoulter ®). Se consideró positiva una EMR ≥0.01%. Ver

características de los pacientes en Tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 40.96 meses (4.79-136.85). Para el análisis de SG y SLP se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y test Logrank. Los factores de riesgo analizados fueron: edad, estadio, genética de bajo o alto riesgo (mut p53 o del 11q), sexo, Tto (FCR frente al resto), respuesta al Tto (según definiciones del iwCLL) y EMR tras el final del Tto.

Resultados: Las medianas de SG y SLP fueron de 93.63 meses y 37.34 meses. Los resultados del análisis univariante de los factores de riesgo para la SG y SLE se exponen en la Tabla 2. Para la SG resultaron estadísticamente significativos como factores de buen pronóstico los grupos de edad 65 años (p=0.032), Tto distinto a FCR (p=0.008) y EMR positiva al final del Tto (p=0.005) (Figura 1).

Conclusión: De todos los factores estudiados en el análisis univariante, en nuestra cohorte de pacientes con LLC se identifican como factores de riesgo de progresión tras la 1ª línea de Tto la genética de alto riesgo, la edad, el tratamiento diferente al FCR y la presencia de EMR positiva al final del Tto. Estos resultados son similares a lo descrito en la literatura y resultan aplicables y de utilidad pronóstica en la práctica real. Nuestro análisis valida localmente la utilidad de la EMR por CFM de 5 colores como predictor de SLP en el seguimiento de la LLC, si bien se necesitan análisis multivariantes para confirmar su validez como factor predictivo independiente.

Tabla 2. Supervivencia global y supervivencia libre estratificada para los factores pronósticos de Leucemia Linfática Crónica.

Variables biológicas	Supervivencia Global				Supervivencia Libre de Progresión			
	Mediana (meses)	Hazard ratio	IC 95%	p	Mediana (meses)	Hazard Ratio	IC 95%	p
Todos	93.63				37.34			
Edad	<65 años	No alcanzó			46.95			
	≥65 años	59.5	48.559	1.688-1397.1	28.85	2.138	1.052-4.344	0.032
Sexo	Mujeres	91.67			39.97			
	Varones	93.69	1.187	0.518-2.720	36.92	1.088	0.563-2.105	0.802
Estadio	Bajo riesgo	93.63			38.75			
	Alto riesgo	67.17	1.353	0.557-3.286	30.46	1.283	0.632-2.602	0.489
Rai	Bajo riesgo	93.63			40.13			
	Alto riesgo	56.361	1.918	0.849-4.332	23.44	2.537	1.275-5.049	0.006
Tto.	FCR	109.33			47.34			
	Otros ttos	63.37	3.633	1.465-9.010	23.44	2.453	1.241-4.849	0.008
Respuesta	RC	93.63			46.95			
	RP	99.18	1.184	0.510-2.745	26.98	1.678	0.851-3.309	0.131
EMR	Negativa	91.67			46.95			
	Positiva	99.18	1.272	0.567-2.856	23.02	2.549	1.307-4.972	0.005

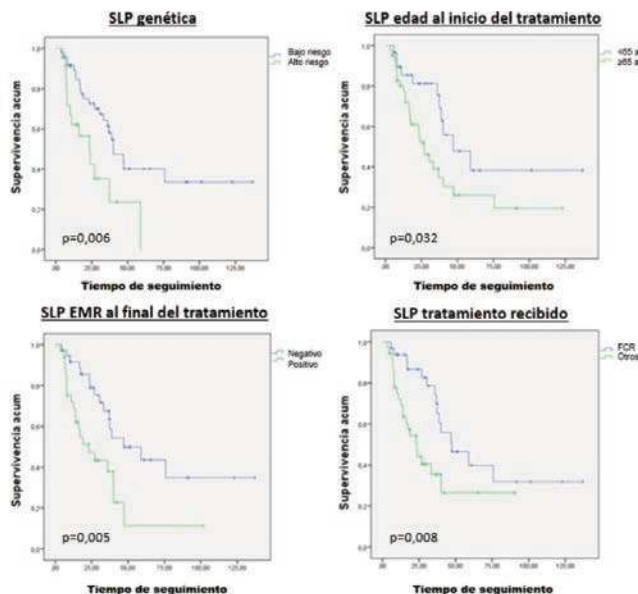


Figura 1. Curvas de Supervivencia Libre de Progresión para las variables de edad, genética, tratamiento recibido y EMR al final del tratamiento, con sus significaciones estadísticas.

PO-149

CD49D MEJORA LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LIN-FÁTICA CRÓNICA Y MUTACIONES EN IGHV, QUE ADEMÁS SOBREEXPRESAN CD20 Y FMC7

Blanco G¹, Tormo M¹, Ramos S¹, Kamaso J¹, Gómez-Llonín A¹, Puig-gros A¹, Arenillas L¹, Navarro R, Costán B¹, Salido M¹, Gimeno E², Abella E², Bellosillo B³, Ferrer A¹, Calvo X¹, Espinet B¹

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona; ²Servei d'Hematologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona; ³Laboratori de Biologia Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) muestra un curso clínico heterogéneo, hecho que ha propiciado la búsqueda de biomarcadores para estratificar pacientes según su riesgo de progresión. Entre ellos, el estado mutacional de IGHV y la expresión de marcadores inmunofenotípicos como CD38 y CD49d tienen impacto pronóstico. Cabe destacar que CD49d fue el único marcador inmunofenotípico con impacto pronóstico independiente en una extensa cohorte de pacientes con LLC junto a IGHV (Bulian *et al*, *J Clin Oncol* 2014).

Objetivos: 1. Explorar la asociación entre la expresión de 12 antígenos (CD11c, CD20, CD22, CD23, CD25, CD27, CD38, CD43, CD49d, CD79b, CD200 y FMC7) detectados por citometría de flujo (CF) y el estado mutacional de IGHV en LLC. 2. Evaluar el valor pronóstico de estos marcadores inmunofenotípicos en las diferentes categorías mutacionales de IGHV.

Métodos: Se incluyeron 143 pacientes con LLC o linfocitosis B monoclonal tipo LLC (LBM) con datos de IGHV (edad mediana al diagnóstico: 69 años, rango: 30-88; 61,5% hombres; 16,8% diagnosticados como LBM, 74,7% como LLC en estadio Binet A y 8,5% como LLC Binet B/C). Se recopilaron datos de CF relativos a la expresión de los 12 antígenos previamente detallados, que se evaluaron en células CD19⁺ de sangre periférica antes de tratamiento. Para CD38, CD49d y CD79b, se empleó el cutoff de positividad del ≥30%. Los reordenamientos clonotípicos de IGHV se amplificaron según las recomendaciones del ERIC (Rosenquist *et al*, *Leukemia* 2017). Las secuencias se analizaron usando IMGTV-QUEST. Se empleó el cutoff del 98% para discriminar casos mutados (IGHV-M) de no mutados (IGHV-NM). Se compararon las expresiones antigénicas y los datos evolutivos entre grupos. P<0,05 se consideró significativo.

Resultados: Se observaron mutaciones en IGHV en 94/143 casos (65,7%). IGHV-M mostró un mayor porcentaje de células CD19⁺ con expresión de CD20 (mediana: 93% versus 80%, P=0,001) y FMC7 (22,5% versus 2%, P=0,001) y menor de CD38 (3,5% versus 41%, P<0,001), CD49d (5% versus 52,5%, P=0,031) y CD79b (32% versus 65,5%, P=0,027) (Tabla 1). Los pacientes con IGHV-NM y CD38⁺ mostraron una supervivencia global inferior en comparación con IGHV-M y CD38⁻ (P<0,001 y P=0,021, respectivamente), aunque no se observaron diferencias significativas para CD49d o CD79b. Los casos con IGHV-NM (P<0,001), CD38⁺ (P=0,001), CD49d⁺ (P<0,001) y CD79b⁺ (P=0,024) mostraron un tiempo al primer tratamiento (TPT) más corto, aunque el análisis multivariado sólo mantuvo la significación estadística para IGHV-NM (HR=5,18, P=0,001) y CD49d⁺ (HR=5,08, P=0,008). En pacientes con IGHV-NM, la positividad para CD38, CD49d y CD79b no supuso un TPT inferior, aunque en pacientes con IGHV-M, la positividad para CD49d y CD79b implicó un TPT más corto (P=0,005 y P=0,009, respectivamente) (Figura 1, Tabla 2). El análisis multivariado para TPT restringido a pacientes con IGHV-M sólo mantuvo la significación estadística para CD49d⁺ (HR=7,35, P=0,030) (Tabla 2).

Conclusión: 1. El grupo IGHV-M presenta una mayor expresión de CD20 y de su variante conformacional FMC7, que se expresa en células B en etapas tardías del desarrollo, lo cual apunta a un origen celular diferente de las células tumorales en función al estado mutacional de IGHV. 2. Los casos de LLC con IGHV-M y baja expresión de CD49d (<30%) constituyen una categoría de pacientes con un tiempo al primer tratamiento especialmente prolongado.

Agradecimientos: PI15/00437, 2017/SGR437, Fundació La Caixa, Fundación Española de Hematología y Hemoterapia (FEHH).

Tabla 1. Expresión antigénica detectada por CF en pacientes con IGHV-M o IGHV-NM. Los valores se muestran como porcentaje (%) de células CD19⁺ expresando cada antígeno.

Antígeno	IGHV-M		IGHV-NM		P-valor
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
CD11c	32,5	0-100	25	0-80	0,218
CD20	93	43-100	80	25-100	0,001
CD22	45	2-100	42	0-100	0,950
CD23	97,5	6-100	96	25-100	0,615
CD25	54	4-96	59	0-97	0,817
CD27	47,5	0-98	39	0-96	0,155
CD38	3,5	0-86	41	0-100	<0,001
CD43	92	0-100	93	0-100	0,108
CD49d	5	0-100	52,5	0-99	0,031
CD79b	32	0-100	65,5	8-100	0,027
CD200	100	3-100	100	70-100	0,840
FMC7	22,5	0-97	2	0-62	0,001

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado para el tiempo al primer tratamiento (TPT) en pacientes con IGHV-M. IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado.

Variable	Univariado		Multivariado	
	Mediana del TPT (IC 95%) en meses	P-valor	Hazard ratio (IC 95%)	P-valor
CD38	≥30%	NA	0,31 (0,04-2,18)	0,236
	<30%	NA		
CD49d	≥30%	151,10 (66,43-235,77)	7,35 (1,22-44,29)	0,030
	<30%	NA		
CD79b	≥30%	NA	3,49 (0,38-32,01)	0,269
	<30%	NA		

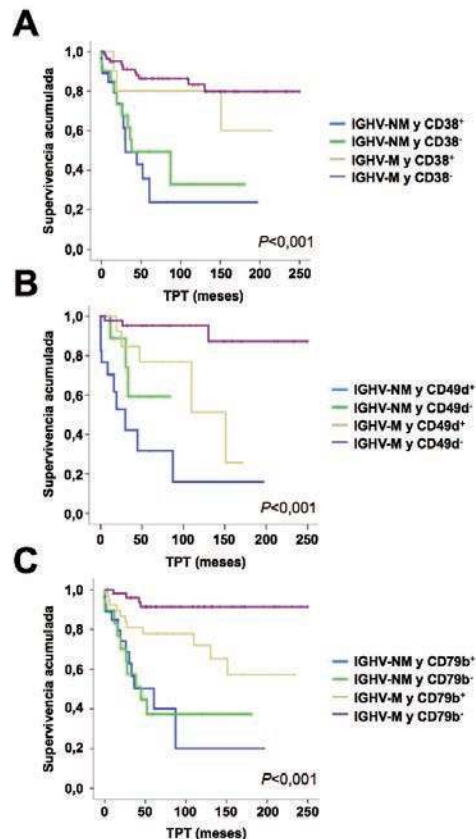


Figura 1. Estimación de Kaplan Meier para el tiempo al primer tratamiento (TPT) en relación al estado mutacional de IGHV con juntamente con la expresión de CD38 (A), CD49d (B) y CD79b (C).

PO-150

TRANSLOCACIONES EQUILIBRADAS Y DESEQUILIBRADAS DIAGNOSTICADAS EN UNA SERIE DE 2.543 PACIENTES AFECTOS DE UNA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Costa D¹, Granada I², Espinet B³, Collado R⁴, Carrió A¹, Ruiz-Xivillé N², Puiggros A³, Uribe M⁴, Delgado J⁵

¹Unitat d'Hematopatologia, Hospital Clínic, Barcelona; ²Laboratori d'Hematologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ³Laboratori de Citogenètica Molecular Servei de Patologia Hospital del Mar, Barcelona; ⁴Laboratorio de Citogenética y Biología Molecular, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia; ⁵Department d'Hematologia, Hospital Clínic, Barcelona

Introducción: La Leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos en los países occidentales y su curso clínico es variable. Se detectan anomalías cromosómicas clonales en el 40-50% o en más del 80% dependiendo del mitógeno utilizado, TPA o CpG oligonucleótido+hIL-2, respectivamente. Las anomalías cromosómicas recurrentes más frecuentes son del(13q)[50%], trisomía 12 [15%], del(11q)[15-20%], del(6q) and del(17p) [5%] and t/der(14)(q32) [4-20%]. Las translocaciones cromosómicas son poco frecuentes en LLC y la mayoría de ellas forman parte de un cariotipo complejo.

Objetivo: Reportar las translocaciones cromosómicas identificadas en pacientes con LLC diagnosticados en cuatro centros hospitalarios: Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Trias i Pujol de Badalona, Hospital del Mar de Barcelona and Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Resultados: Se identificaron 231 (9%) translocaciones en los cariotipos de 2.543 pacientes con LLC, 172 (74%) equilibradas y 59 (26%) desequilibradas. Todos los cromosomas participaron en las translocaciones con la única excepción del cromosoma Y. Los cromosomas más frecuentemente implicados en las translocaciones fueron cromosoma 14 (n=35), 17 (n=29), 2 (n=24), 1 (n=21), 3 (n=13), 5 (n=12), 8, 18 (n=11) and 10 (n=10). La translocación más frecuente es la t(14;18)(q32;q21)(n=28). Las translocaciones se encontraron como única anomalía cromosómica (27%), asociada a otra anomalía cromosómica (25%), y como parte de un cariotipo complejo (47%).

Conclusión: La infrecuencia de translocaciones en LLC hace que su hallazgo y reporte sea interesante para la identificación de nuevas translocaciones recurrentes y a la vez de nuevos genes implicados en esta neoplasia.

PO-151

CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO MUTACIONAL Y REORDENAMIENTO IGHV EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) EN ESPAÑA

Muñoz-Novas C¹, Figueroa I², González-Gascón y Marín I¹, Hernández-Sánchez M³, Rodríguez-Vicente AE³, Foncillas MA¹, Infante M¹, Marín K¹, Churruca J¹, González M⁴, Hernández-Rivas JM⁵, Hernández JA¹

¹Hospital Infanta Leonor, Madrid; ²Universidad Complutense de Madrid; ³Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC, Salamanca; ⁴IBSAL-Hospital Clínic Universitario, Salamanca; ⁵Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC, Salamanca. IBSAL-Hospital Clínic Universitario, Salamanca.

Introducción: El estado mutacional del IGHV es uno de los marcadores pronósticos más fiables en la LLC y ha demostrado capacidad para predecir supervivencia. Los pacientes con IGHV no mutados (LLC-NM) tienen un curso más agresivo de la enfermedad y una supervivencia significativamente inferior respecto a los mutados (LLC-M).

Objetivos: Caracterizar el estado mutacional y los reordenamientos IGHV en una serie de pacientes españoles con LLC. Analizar la relación entre las familias, estado mutacional, supervivencia global (SG) y tiempo hasta el primer tratamiento (TPT).

Material y métodos: Se analizó retrospectivamente una base de datos que incluía 534 pacientes con LLC con información completa acerca del estado mutacional IGHV. Para el análisis estadístico se utilizó el SPSS versión 21.0.

Resultados: 339 pacientes (63%) presentaron LLC-M vs. 195 pacientes (37%) LLC-NM. La media SG en el grupo de las LLC-M fue de 246 meses (IC 95%: 220-272) frente a 108 meses (IC 95%: 98-118) en el grupo de las LLC-NM ($p < 0,05$). La media TPT fue 144 meses (IC 95%: 130-158) en el grupo de LLC-M frente a 51 meses (IC 95%: 43-60) en las LLC-NM ($p < 0,05$). La distribución de las familias ordenadas de

mayor a menor incidencia fue IGHV1:230 (44%), IGHV3:161 (30,8%), IGHV2:57 (10,9%), IGHV4:57 (10,9%), IGHV5:11 (2,1%), IGHV6:4 (0,8%), IGHV7:3 (0,6%) (Tabla 1). Las familias IGHV3 e IGHV4 presentaron mayor frecuencia de LLC-M (126/161, $p < 0,0001$ y 44/57 $p = 0,019$) respectivamente, IGHV1 presentó similar distribución de LLC-M (116/230) vs (114/230) LLC-NM. Como era de esperar, respecto a la familia IGHV1, IGHV1-69 presentó un mayor número de LLC-NM (22/25, $p < 0,0001$), 18 hombres y 7 mujeres. Estos pacientes tuvieron un muy alto riesgo de precisar tratamiento (TPT 42 meses, $p = 0,072$) y SG inferior (74 meses, $p < 0,05$) que los casos IGHV1-69 negativos. Dentro de la IGHV3, la subfamilia IGHV3-23 fue la más representada y asociada con LLC-M (33/35, $p < 0,0001$), seguidas de la IGHV3-30 (19/33), IGHV3-74 (10/11) y la IGHV3-33 (8/11). Todas presentaron patrón mutado con mayor frecuencia. Casi todos los casos de IGHV3-21 presentaron LLC-M (13/14, $p = 0,021$), sin que hayamos podido demostrar peores resultados en este subgrupo, probablemente por la baja representación en nuestra serie (2,7%). IGHV3-11 presentó sólo 6 casos (4 hombres y 2 mujeres), todos no mutados salvo un caso, presentando esta subfamilia alta probabilidad de tratamiento (TPT 48 meses, $p = 0,25$) comparado con los casos sin esta mutación. IGHV4-34 fue la más representada de la familia IGHV4 con 20/23 LLC-M y un notable mejor resultado (SG no alcanzada y TPT 117 meses) que los casos sin esta mutación. Todos los casos de la familia IGHV5 fueron IGHV5-51 y presentaron significativa asociación con LLC-M (8/11, $p = 0,022$). Casi todos los IGHV5-51 fueron hombres (10/11), tuvieron una corta SG y TPT frente a los casos sin esta mutación (106 meses, $p = 0,041$ y 31 meses, $p < 0,05$) respectivamente. En el presente estudio encontramos baja representación de las familias IGHV6 e IGHV7.

Conclusiones: Los resultados de esta larga serie de pacientes españoles diagnosticados de LLC confirman el estado mutacional del IGHV como un factor pronóstico importante en un entorno del mundo real. Aunque no hay mucha representación, las familias IGHV5-51 e IGHV1-69 se asocian con un mal pronóstico.

Resultados: Además, se observó un ligero predominio de hombres en las familias con peores resultados (IGHV1-69, IGHV3-11, IGHV5-51), aunque esta información requiere estudios adicionales.

Tabla 1.

Estado mutacional y los reordenamientos IGHV							
Familia IGHV	No mutados	Mutados	Total	Porcentaje %	P	Hombres	Mujeres
IGHV1-02	24	21	45	8,8	ns	23	21
IGHV1-69	22	3	25	4,8	<0,0001	18	7
Total IGHV1	114	116	230	44	<0,0001	126	103
Total IGHV2	19	38	57	10,9	ns	25	32
IGHV3-11	5	1	6	1,1	0,026	4	2
IGHV3-21	1	13	14	2,7	0,021	11	3
IGHV3-23	2	33	35	6,7	<0,0001	22	13
IGHV3-30	11	19	30	5,7	ns	20	10
IGHV3-33	3	8	11	2,1	ns	8	3
IGHV3-74	1	10	11	2,1	0,063	9	2
Total IGHV3	35	126	161	30,8	<0,0001	107	54
IGHV4	0	1	1	0,2	ns	0	1
IGHV4-34	3	20	23	4,4	0,17	14	9
IGHV4-39	4	4	8	1,5	0,472	4	4
IGHV4-43	1	0	1	0,2	ns	1	0
Total IGHV4	13	44	57	10,9	0,019	35	22
IGHV5-51	8	3	11	2,1	0,022	10	1
IGHV6-01	1	3	4	0,8	ns	3	1
IGHV7-04	3	0	3	0,6	ns	1	2

PO-152

LA TRISOMÍA 12 CONFIERE MAL PRONÓSTICO A LOS PACIENTES CON LLC EN ESTADIO PRECOZ CON MUTACIÓN DEL GEN IGHV Y 11Q- A LOS NO MUTADOS PARA IGHV

González-Gascón y Marín I¹, Figueroa I¹, Muñoz C¹, Infante MS¹, Foncillas MA¹, Marín K¹, Churruca J¹, Hernández-Sánchez M², Rodríguez-Vicente AE², González M², Hernández-Rivas J-M², Hernández J-A²

¹Hospital Universitario Infanta Leonor; ²Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC. Universidad de Salamanca IBSAL-CSIC

Introducción: Recientemente, el grupo ERIC(1) ha propuesto un nuevo sistema de estadificación para los pacientes con LLC que parte del estado mutacional del gen las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (IGH). En este estudio, se identificó junto con las alteraciones de TP53 y el subtipo#2 de receptor estereotipado a la trisomía 12 (+12) como un factor desfavorable en las LLC mutadas (LLC-M). En las LLC no mutadas (LLC-NM) los biomarcadores que acortaron el tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) fueron la delección de 11q (11q-) junto con las alteraciones de TP53, mutación de SF3B1 y el sexo masculino.

Metodología: Se ha realizado un análisis retrospectivo de una base de datos con información clínica y biológica de pacientes con LLC. Se seleccionaron los 534 casos de los que se conocía el estado mutacional IGVH y las alteraciones citogenéticas detectadas por FISH. El análisis de los resultados se ha realizado con el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

Resultados: La mayoría de los pacientes de nuestra serie (442, 83%) se clasificaron como estadios clínicos precoces (A) según la clasificación de Binet. El análisis posterior se limitó a estos casos. Dentro de este subgrupo, el 69% (305/442) de las LLCs se clasificó como LLC-M y el 31% restante (131/442) como LLC-NM. El subgrupo LLC-M presentó una mejor supervivencia global (SG) (343 meses) y TPT (185 meses) que el subgrupo LLC-NM (SG 121 meses; TPT 49 meses) ($p < 0,001$). Dentro de las LLC-M en estadio clínico precoz, los factores que se asociaron con un TPT significativamente más corto en el análisis univariante fueron la trisomía 12 (+12) ($p < 0,001$), la sobreexpresión de CD38 ($p < 0,001$) y 11q- ($p < 0,001$) aunque en este último subgrupo solo había 2 casos. Los tres biomarcadores mantuvieron la significación estadística en el análisis multivariante. Solamente la +12 se asoció de forma significativa con una peor SG dentro de este subgrupo de pacientes de buen pronóstico (LLC-M en estadio precoz) ($p = 0,02$). Por otra parte, en las LLC-NM en estadios iniciales, 11q- ($p = 0,004$) y la sobreexpresión de CD38 ($p = 0,017$) reflejaron un TPT más acortado, manteniendo la significación estadística únicamente la sobreexpresión de CD38 en el multivariante (HR 3,08, $p = 0,008$). La SG fue peor en los pacientes con LLC-NM de sexo masculino ($p = 0,009$), o que presentaron 11q- ($p = 0,0001$), 17p- ($P = 0,001$) y sobreexpresión de CD38 ($p = 0,026$). En este caso, en el multivariante 11q- fue el único parámetro que mantuvo la significación estadística ($p = 0,02$) (Tabla 1).

Conclusiones: En este estudio se ha reproducido la relevancia pronóstica de la +12 en el subgrupo de pacientes con LLC-M en estadios clínicos precoces, presentando no solo un TPT más acortado sino también una peor SG. Por tanto, la +12 se comporta como marcador de mal pronóstico en los pacientes con LLC-M a diferencia de en los pacientes con LLC-NM. Por otra parte parece que la 11q- diferencia un subgrupo de peor pronóstico dentro de los pacientes con LLC-NM en estadios clínicos precoces.

Tabla 1. Análisis univariante y multivariante del tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) y supervivencia global (SG) de las alteraciones citogenéticas por FISH, el sexo y la sobreexpresión de CD38 dentro de cada subgrupo de LLC en estadio precoz mutado/no mutado para el gen IGVH (LLC-M/LLC-NM).

Variables	SG, Análisis univariante						SG, Análisis multivariante						
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	
Sexo	0,59	0,39-1,2	0,153	0,36	0,17-0,77	0,009	0,68	0,29-2,04	0,491				
Trisomía 12	3,70	1,59-8,61	0,002	0,77	0,31-1,61	0,487							
Deleción 13q	0,80	0,39-1,64	0,55	0,60	0,21-1,71	0,341							
Deleción 11q	0,05	0-0,01	0,915	7,70	2,53-23,39	0,0001	19,75	1,59-245,83	0,02				
Deleción 17p	0,05	0-74	0,677	5,18	1,97-13,62	0,001	4,21	0,43-41,25	0,217				
Sobreexpresión CD38	0,42	0,05-3,24	0,397	3,63	1,39-11,31	0,006	3,49	0,80-15,57	0,128				

Variables	TPT, análisis univariante			TPT, Análisis multivariante			TPT, análisis univariante			TPT, análisis multivariante		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Sexo	0,90	0,50-1,63	0,644	0,64	0,40-1,02	0,06	1,15	0,55-2,40	0,707			
Trisomía 12	4,56	2,46-8,47	0,0001	3,60	1,40-9,32	0,006	0,92	0,36-1,50	0,915			
Deleción 13q	1,21	0,70-1,95	0,483	0,96	0,54-1,72	0,997						
Deleción 11q	40,20	7,99-201,80	0,0001	17,37	3,61-187,84	0,003	3,93	1,35-9,94	0,004	2,28	0,28-18,44	0,441
Deleción 17p	1,58	0,22-11,34	0,651	2,09	0,90-4,86	0,087						
Sobreexpresión CD38	4,00	1,94-8,24	0,0001	3,38	1,48-9,32	0,004	2,95	1,17-7,74	0,017	3,09	1,48-6,44	0,003

Referencia

- Baliakas P, Moysiadis T, Hadzidimitriou A, et al. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2019 Feb;104(2):360-9.

PO-153

IMPACTO DE LOS ESTEREOTIPOS DE LA IGHV EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

González Pinedo L¹, Perera Álvarez M¹, Bilbao Sieyro C¹, Suárez Cabrera A¹, Sáez Perdomo María N¹, González Pérez E¹, Sánchez Sosa S¹, Florido Ortega Y¹, Molero Labarta MT¹, Gómez Casares MT¹

¹Hospital Universitario Dr. Negrín

Introducción: El estado mutacional de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV) es un factor pronóstico consolidado en la leucemia linfática crónica (LLC). El estado mutado (homología < 98%) se asocia

con evolución favorable y el no mutado (homología=98%) con pronóstico adverso. Analizando la secuencia CDR3 de las IgHV, se ha observado que un 30% se puede clasificar en subgrupos o estereotipos de acuerdo a la similitud de dicha secuencia. Existen 19 estereotipos principales denominados subsets que engloban un 12% de las LLCs. La pertenencia a algunos de estos estereotipos se ha reconocido como valor pronóstico independiente del estado mutacional de la IGHV de acuerdo con las últimas guías publicadas por el ERIC (European research initiative on CLL). Los subset #1, #2 y #8 se asocian a comportamiento clínico agresivo, mientras que el subset #4 incluye un subgrupo de pacientes con una forma particularmente indolente de LLC.

Objetivo: Analizar la evolución clínica de pacientes con diagnóstico de LLC B pertenecientes a alguno de los estereotipos con impacto clínico en una serie de 107 pacientes.

Estudio descriptivo, de una serie consecutiva de 107 pacientes diagnosticados en nuestro centro. Se seleccionaron los pacientes pertenecientes a estereotipos con impacto clínico y se analizó la evolución clínica y la posible influencia de los mismos en el curso clínico independientemente de su estado mutacional.

Resultados: En nuestra serie, ocho pacientes (7.4%) pertenecieron a uno de los diecinueve estereotipos principales (Figura 1). - Cinco pacientes (4.6%) pertenecieron a alguno de los estereotipos considerados como adversos según el grupo ERIC. Su mediana de edad fue de 61 años con una mediana de seguimiento de 56 meses. En el momento del diagnóstico todos los pacientes estaban en un Estadio 0/A de Rai y Binet. - Dos de los cinco pacientes tenían IGHV mutado y pertenecían al subset #2. De ellos, uno precisó tratamiento a los 40 meses tras el diagnóstico por progresión clínica de la enfermedad (Estadio: 4/C), permaneció en remisión completa durante 36 meses, presentó una segunda recaída y falleció a los 48 meses por refractariedad de la enfermedad. El otro paciente permanece sin criterio actual de tratamiento, con un seguimiento de 36 meses desde el diagnóstico. - Tres de los cinco pacientes presentaron IGHV no mutado, de ellos, uno pertenecía al subset #1 y evolucionó con un curso clínico agresivo, necesitó tratamiento a los 24 meses tras el diagnóstico y presentó una segunda recaída tras 48 meses de la 2da remisión completa. Los dos restantes fueron clasificados como subset #2. Uno de ellos falleció por causas diferentes a la LLC tras 12 meses de seguimiento con clínica indolente. El otro paciente presentó enfermedad sintomática a los 32 meses del diagnóstico y se encuentra en remisión completa tras finalizar la primera línea de tratamiento.

Conclusiones: El porcentaje de casos perteneciente a uno de los diecinueve estereotipos principales es inferior al descrito en la literatura, si bien, la incidencia del subset #2 es muy similar a la publicada. La asignación a los subset #1 y #2 parece corresponderse con un grupo de pacientes con curso clínico más agresivo, a pesar de que el número de casos es limitado, nuestros resultados apoyan la importancia de la implementación de la caracterización de los estereotipos de la IGHV en la práctica clínica.

Distribución de los estereotipos principales en nuestra serie de pacientes con LLC.

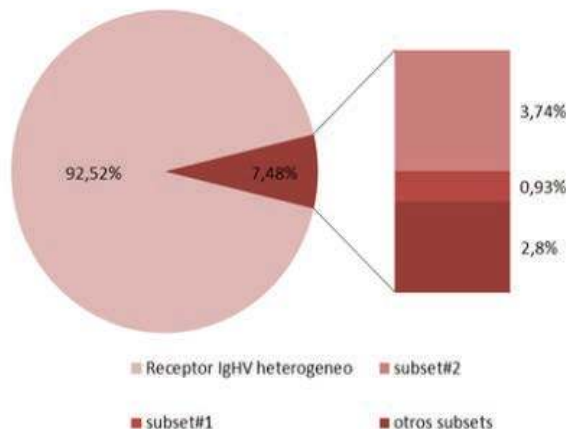


Figura 1.

PO-154

ESTUDIO DE VALIDACIÓN DEL ANÁLISIS DE MUTACIONES DEL GEN TP53 MEDIANTE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Serrano Alcalá A¹, Navarro Cubells B¹, Tazón Vega B², Bosch Albareda F, Alcoceba Sánchez M³, Gonzalez Díaz M³, Bravo Sánchez J⁴, García Marco JA⁴, Terol Casterá MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario Valencia; ²Hospital Universitario Val D Hebrón; ³Hospital Universitario De Salamanca; ⁴Hospital Universitario Puerta De Hierro

Introducción: La determinación del estado mutacional de la región variable del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IgVH) y de las alteraciones (deleciones y/o mutaciones) del gen TP53 tienen una implicación pronóstica relevante en la evolución de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). Por ello, ambas determinaciones (secuenciación IgVH y TP53) son recomendadas por las guías clínicas recientemente actualizadas por el Grupo Español de leucemia linfocítica crónica (GELLC), a todos los pacientes subsidiarios de inicio de tratamiento. Por el fenómeno frecuente de evolución clonal en la LLC, se recomienda además repetir el estudio de TP53 previo a cada línea de tratamiento. Con el propósito de facilitar el acceso a estos estudios complejos a todos los pacientes con LLC del territorio Nacional, en Mayo de 2016 el GELLC en colaboración con Janssen diseñó el programa RED53, con designación de 4 centros nacionales para la ejecución de dichos análisis. Tras 3 años han sido analizadas mediante secuenciación sanger, 2500 muestras de pacientes con LLC subsidiarios de tratamiento de primera línea, por parte de los cuatro centros colaboradores. La implementación de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) al ámbito clínico es la tendencia actual, por los beneficios que aporta en términos de eficiencia. Sin embargo, también plantean nuevos retos, tanto a nivel técnico como en el manejo de datos, así como en la interpretación de los resultados. Por ejemplo, se desconoce la significación clínica de la identificación de variantes de TP53 con carga alélica (VAF) baja, y es por ello que; el grupo europeo para el estudio de la LLC (ERIC) no recomienda comunicarlas en informes para uso clínico (Leukemia, 2018).

Metodología: Con el propósito de implementar el estudio de mutaciones del gen TP53 mediante tecnología NGS en el programa RED53, además de la obtención de la certificación del grupo ERIC correspondiente, se propuso un sistema de validación interna entre los centros integrantes del programa. Se acordó que cada centro utilizara los reactivos y la tecnología a su alcance y que uno de los centros coordinara el envío de DNA genómico procedente de pacientes con LLC, a fin de comprobar el grado de acuerdo entre los centros en el análisis e interpretación de las mutaciones detectadas.

Resultados: Tal y como se ilustra en la Tabla 1, el grado de concordancia entre los resultados proporcionados por cada uno de los centros es del 100% en la descripción de las variantes con carga alélica (VAF) elevada (<10%). Sin embargo, en el caso de variantes con VAF ≥10% el grado de homogeneidad en los resultados disminuye.

Conclusiones: Los resultados obtenidos permiten afirmar que independientemente de la tecnología y reactivos empleados, existe una excelente correlación en los análisis realizados en los distintos centros participantes, si bien se identifican discrepancias a la hora de identificar variantes con VAF bajas. Por ello, y siguiendo las recomendaciones del grupo ERIC, solo se reportarán en el programa RED53 variantes con VAF>10%, hasta que se disponga de mayor homogeneidad intercentros y evidencia científica que sustente las decisiones clínicas en base a estos resultados.

Centro	TP53	VAF	Concordancia
Centro 1	G129S	10%	100%
		20%	100%
		30%	100%
		40%	100%
Centro 2	G129S	10%	100%
		20%	100%
		30%	100%
		40%	100%
Centro 3	G129S	10%	100%
		20%	100%
		30%	100%
		40%	100%
Centro 4	G129S	10%	100%
		20%	100%
		30%	100%
		40%	100%

Figura 1.

PO-155

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y DEL LINFOMA LINFOCÍTICO PEQUEÑO EN LA ERA DE LAS NUEVAS MOLÉCULAS

Vázquez Díaz MS¹, Paumard Rodríguez E¹, Martín Palanco V¹, Fernández de la Mata M¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía

Introducción: La Leucemia Linfática Crónica (LLC) constituye la neoplasia hematológica más frecuente en países occidentales. Hasta hace muy poco tiempo, el tratamiento se basaba exclusivamente en la inmunoterapia. A partir del año 2016, con la aprobación en España del empleo de ibrutinib, el abordaje terapéutico de la LLC ha cambiado de forma radical, permitiendo evitar el empleo de la quimioterapia en muchos pacientes y mejorando el pronóstico de los subtipos de alto riesgo en los cuales los resultados terapéuticos hasta ahora eran desalentadores.

Objetivo: Analizar los resultados de eficacia y seguridad de los distintos tratamientos de primera línea empleados en nuestro centro para los pacientes con LLC y Linfoma linfocítico pequeño (LLP), desde la aprobación del empleo de ibrutinib para esta patología.

Material y métodos: Estudio descriptivo de los 52 pacientes diagnosticados de LLC o LLP que recibieron tratamiento de primera línea desde Enero de 2016 hasta Mayo de 2019 en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Las características de los pacientes se muestran en la Tabla N°1.

Resultados: Se han evaluado 52 pacientes: 12 tratados con Fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR), 8 con Bendamustina-rituximab (BR), 18 con Obinutuzumab-clorambucilo (OC) y 14 con Ibrutinib (IBR). De los 12 pacientes tratados con FCR 6 (50%) completaron los 6 ciclos. De los 6 restantes, en 3 de ellos se cambió a tratamiento con ibrutinib: uno por progresión tras el 4º ciclo, otro desarrolló una anemia hemolítica autoinmune (AHAI) tras el 1º ciclo y en el tercero por recibir de forma tardía resultados de TP53 mutado. Una paciente presentó respuesta completa (RC) tras 4 ciclos con Enfermedad mínima residual (EMR) negativa y se decidió parar tratamiento. En el momento de la evaluación 2 pacientes se encuentran con el tratamiento en curso. De los 8 pacientes tratados con BR, 4 (50%) recibieron los 6 ciclos. De los 4 restantes, en 1 de ellos se cambió tratamiento a ibrutinib por progresión tras el 1º ciclo, en 1 paciente se suspendió tratamiento tras el 5º ciclo por shock séptico y en los otros dos, tras el 3º y 4º ciclo, por toxicidad hematológica severa persistente. De los 18 pacientes tratados con OC, 12 (67%) han completado los 6 ciclos de tratamiento. De los 6 restantes, en 1 paciente se paró tratamiento tras el 5º ciclo por progresión de cáncer de mama, en otro tras el 4º ciclo por hematuria e intervención urológica y en 1 paciente hubo que suspender el tratamiento definitivamente por reacción infusional grado 4 con el Obinutuzumab el día 1 del ciclo 1. En el momento de la evaluación 3 pacientes se encuentran con el tratamiento en curso. De los 14 pacientes tratados con ibrutinib, 13 (93%) continúan en tratamiento en la actualidad.

Se produjeron eventos adversos ≥ grado 3 en:

- 9 pacientes tratados con FCR (75%), fundamentalmente hematológicos: neutropenia, anemia, neutropenia febril, neutropenias muy prolongadas (tras más de 10 meses de finalizado el tratamiento en 2 pacientes), insuficiencia renal aguda, AHAI e infecciones respiratorias graves en 2 pacientes, una de ellas con resultado de muerte.
- 8 pacientes tratados con BR (100%), fundamentalmente hematológicos: neutropenia y trombopenia. Una paciente presentó shock séptico y otra pancitopenia severa prolongada obligando en ambos casos a la suspensión definitiva del tratamiento.
- 12 pacientes tratados con OC (67%), fundamentalmente hematológicos: neutropenia y trombopenia, infecciones e insuficiencia renal aguda. Un paciente desarrolló reacción infusional grado 4 con el Obinutuzumab, que obligó a la suspensión definitiva del tratamiento.
- 4 pacientes tratados con ibrutinib (28%): neutropenia severa (1), AHAI (1), Fibrilación auricular (1) e hipertensión arterial (1).

Los eventos adversos ≥ grado 3 se describen en la Tabla 2. En el momento de realizar el análisis, las tasas de respuestas de los pacientes evaluables eran las siguientes:

Grupo FCR (N:8): Respuesta Completa (RC):3 (38%); Respuesta Parcial (RP):4 (50%); Progresión (P):1 (12%).

Grupo BR (N:7): RC:1 (14%); RP:4 (57%); P:2 (29%)

Grupo OC (N:14): RC:11 (79%); RP:1 (7%); P:2 (14%)

Grupo IBR (N:13): RC:6 (46%); RP:8 (62%).

Las tasas de respuestas se describen en la Figura 1.

La mediana de duración de la respuesta en cada grupo fue: FCR 17,5 meses (5-20); BR: 19,5 meses (3-25); OC: 12,5 meses (3-20); IBR: 10,5 meses (1-15). En cuanto a los datos pronósticos, todos los pacientes con delección 17p/mutación TP53 recibieron tratamiento con ibrutinib y solo falleció una paciente por cáncer de ovario. De los pacientes con IGVH no mutado tratados con FCR (4), 2 se cambiaron a ibrutinib tras el 1º ciclo (uno por AHAI y el otro por ser también P53 mutado), otro alcanzó RC con EMR negativa y el otro RP. De los tratados con BR (2) uno progresó y falleció y otro alcanzó RP. De los tratados con OC (2) uno falleció por cáncer de vejiga y el otro está en tratamiento. De los tratados con IBR (6), 4 están en RP y 2 en RC. Se realizó evaluación de la EMR en 11 pacientes (21%): 4 tratados con FCR, siendo negativa en 2 de ellos; 3 tratados con BR, siendo negativa en 2 de ellos y 4 tratados con OC, siendo negativa en 3. Con una mediana de seguimiento de 11 meses (0-35), la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 2 años fue: FCR 92%; BR: 80%; OC: 76% e IBR: 100%. La supervivencia global (SG) a los 2 años en cada grupo fue: FCR 90%; BR 87,5%, OC: 88% e IBR: 93%. La tasa de mortalidad global de la serie es de un 11,5% (6 pacientes): 2 tratados con FCR (uno por progresión y otro por shock séptico), 1 tratado con BR (por progresión), 2 tratados con OC (ambos por progresión neoplásica no LLC) y 1 tratado con IBR (también por progresión neoplásica no LLC).

Conclusiones: El análisis de nuestra serie, aunque con un número de pacientes pequeño, tanto en cada grupo como en la serie global, confirma los resultados descritos en la literatura, del beneficio del empleo de ibrutinib en primera línea de tratamiento de la LLC incluso en pacientes de edades avanzadas y con datos de mal pronóstico y con un perfil de seguridad superior a la inmunquimioterapia.

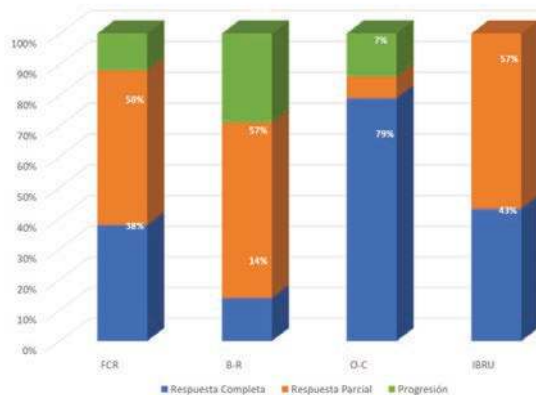
Tabla 1. Características de los pacientes.

	FCR (N=12)	BR (N=8)	OC (N=18)	IBR (N=14)
Mediana de edad (rango)	60 (45-67)	68 (67-74)	75 (71-83)	70 (45-85)
Histología N (%)				
LLC	11 (92)	7 (87)	18 (100)	14 (100)
LLP	1 (8)	1 (12)	---	---
Estadio RAI N (%)				
I	---	---	1 (6)	1 (7)
II	6 (55)	3 (43)	8 (44)	5 (36)
III	1 (9)	1 (14)	4 (22)	23 (21)
IV	4 (36)	3 (43)	5 (28)	5 (36)
ECOG N (%)				
0	9 (75)	4 (50)	7 (35)	12 (86)
1	2 (17)	4 (50)	5 (29)	2 (14)
2	1 (8)	---	5 (29)	---
3	---	---	1 (7)	---
FG ≤60 N (%)	---	1 (12)	6 (33)	---
LDH elevada N (%)	4 (33)	4 (50)	7 (39)	3 (21)
B2-microglobulina elevada N (%)	4 (33)	5 (62)	12 (67)	10 (71)
FISH N (%)				
11q-	---	1 (12)	2 (11)	1 (7)
13q-	6 (50)	3 (36)	8 (44)	2 (14)
17p-	---	---	---	3 (21)
CEP 12	2 (17)	2 (25)	3 (17)	5 (36)
No realizado	1 (8)	---	2(11)	2(14)
MUTACION P53				
Realizado N (%)	8 (66)	4 (50)	8 (44)	6 (43)
Mutado	1	---	---	1
Estado mutacional IGVH				
Realizado N (%)	8 (66)	4 (50)	7 (39)	6 (43)
No mutado	4	2	2	5

Tabla 2. Eventos adversos grado ≥3.

	FCR (N=12)	BR (N=8)	OC (N=18)	IBR (N=14)
Neutropenia	8	7	10	2
Anemia	1	-	1	-
Trombopenia	-	1	3	-
Pancitopenia	-	1	-	-
Insuficiencia renal	1	-	1	-
Infecciones graves	2	1	1	-
Reacciones infusionales	-	-	1	-
Fibrilación auricular	-	-	-	1
Anemia Hemolítica Autoinmune	1	-	-	1
Hipertensión arterial	-	-	-	1

Figura 1. Tasas de respuestas



PO-156

EXPERIENCIA DEL USO DE IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN UN ÁREA SANITARIA DE 300.000 HABITANTES

Torres Varona J¹, Sánchez Matías S¹, Fernández R¹, De Brabandere C¹, Sarasa M¹, Fernández C¹, Dávalos C¹, Robles V¹, Chamorro P¹, Álvarez A¹, González E¹

¹Hospital Universitario Cabueñes

Introducción: El ibrutinib (PCI-32765, comercializado bajo el nombre de Imbruvica) es un inhibidor de la Tirosina kinasa de Bruton (BTK), un fármaco aprobado en el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC). Se administra por vía oral. Su empleo ha supuesto un cambio importante en el abordaje de estos pacientes.

Objetivo: Conocer el perfil de los pacientes tratados con Ibrutinib así como su eficacia y seguridad.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo (noviembre 2016-abril 2019). Se recogieron las características demográficas, clínicas y biológicas, así como la dosis de Ibrutinib y la respuesta al mismo.

Resultados: Se incluyeron 17 pacientes, 14 hombres y 3 mujeres. La edad media fue de 81 años (64-89). ECOG 0-1 82.35% (un paciente estaba en diálisis) y 51,94% estadio C de Binet Los síntomas/signos más frecuentes para inicio de tratamiento fueron: bloques adenopáticos en 58.82%, anemia 47.05% y otras citopenias 29.4%. Estudios citogenéticos (casos): del 17p 6, del 11q 6 y del 13q 4. Ausencia de mutaciones IGHV 3 pacientes. El 65% habían recibido > 1 línea de tratamiento (tto) previo. La mediana de ttos previos fue 2 (1-7). La dosis de ibrutinib fue: 10 pacientes 420 mg/día, 4 pacientes 288 mg/día y 3 pacientes 140mg/día. En el momento del análisis, 15 pacientes fueron evaluables para respuesta: 4 alcanzaron RC, 5 RP, 2 EE y 4 E refractaria. La SLP (supervivencia libre de progresión) fue de 22 meses (IC95%, 16.2-27.7). 3

pacientes fallecieron (2 progresión, 1 infección). 2 pacientes recibieron una línea posterior. La toxicidad hematológica más grave anemia hemolítica autoinmune, 2 casos. Toxicidad digestiva grado 1-2 (diarrea) en un 41.17% (7 casos). Acontecimientos hemorrágicos (equimosis, hemorragias leves) 29.41% (5 casos). Arritmias (fibrilación auricular): 18% (3 casos) Otras toxicidades: HTA 1 caso, I. cardíaca 1 caso y 2 infecciones. Durante el tratamiento con ibrutinib se describen 4 casos de neoplasias cutáneas (carcinomas basocelulares y epidermoides)

Conclusión: El tratamiento con ibrutinib en monoterapia en nuestro Centro es de fácil administración para un perfil de pacientes con edad elevada y un estadio avanzado. El perfil de toxicidad, tanto hematológica como extrahematológica, fue favorable, El 60% de los pacientes evaluables alcanzaron respuesta, teniendo en cuenta que más de la mitad tenían citogenética desfavorable y habían recibido varias líneas previas.

PO-157

MANTENIMIENTO CON OBINUTUZUMAB TRAS G-IBRUTINIB O G-BENDAMUSTINA EN LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA. COMPARACIÓN CON LOS ENSAYOS ILLUMINATE Y RESONATE-2

Jiménez-Julà SA¹, Aspas Requena G¹, Ballester C¹, Bento L¹, Ginés J¹, García-Recio M¹, Pérez León S¹, Torres L², Sampol A¹, Gutiérrez A¹

¹Hospital Universitari Son Espases; ²Hospital Can Misses

Introducción: El mantenimiento con anti-CD20 ha demostrado mejorar la calidad de las respuestas y la supervivencia libre de progresión (SLP) en linfomas indolentes, incluyendo el linfoma folicular. Dicho papel se ha descrito también en la leucemia linfocítica crónica (LLC), aunque no se considera como práctica estándar. El ibrutinib ha demostrado ser un fármaco eficaz y poco tóxico que se plantea como una alternativa a la inmunoterapia en muchos subtipos de LLC. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la eficacia y toxicidad del tratamiento de mantenimiento con Obinutuzumab (G) tras una inducción con G-ibrutinib o inmunoterapia con G-bendamustina en LLC en nuestro centro y compararlos con dos ensayos relacionados: iLLUMINATE con Obinutuzumab y RESONATE-2 con ibrutinib en monoterapia.

Métodos: De forma retrospectiva, a partir del registro de farmacia del HUSE se seleccionaron todas las LLC que han recibido tratamiento de mantenimiento con Obinutuzumab. Se compararon los resultados con los ensayos iLLUMINATE y RESONATE-2 en términos de respuesta, SLP y toxicidad.

Resultados: desde febrero-2016 hasta enero-2019 se identificaron un total de 19 pacientes; de los cuales, 12 recibieron G-ibrutinib + mantenimiento con Obinutuzumab y 7 G-Bendamustina + mantenimiento con Obinutuzumab. Las características basales de los pacientes se describen en la tabla 1 junto con las de los ensayos de comparación. Destaca el mal pronóstico de nuestra cohorte tratada con G-ibrutinib en comparación con la cohorte de G-bendamustina. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, 45% de los pacientes del grupo G-ibrutinib alcanzaron RC tras inducción (6 ciclos), siendo el 67% de RC tras el mantenimiento. En el grupo G-Bendamustina, el 100% de los pacientes alcanzaron la RC tras la inducción y posteriormente con una mediana de seguimiento de 20 meses no ha habido recaídas. Dichos resultados representan una mejoría importante con respecto a los ensayos de comparación (iLLUMINATE y RESONATE-2) en términos de RC (67% vs 41% y 15%, respectivamente). Nuestra mediana de seguimiento todavía es corta y es esperable que dicha tasa de RC al final del mantenimiento todavía pueda ser muy superior. También la SLP se compara de forma favorable con respecto a los dos ensayos evaluados. A nivel de toxicidad las estrategias de combinación todas tuvieron mayor tasa de neutropenia grado 3-4 (siendo superior en el grupo con bendamustina y similar entre nuestra cohorte con G-ibrutinib y el iLLUMINATE) e infección en general, en comparación con los pacientes con ibrutinib en monoterapia. La única toxicidad específica del grupo de G-ibrutinib fue un 42% de hipogammaglobulinemia secundaria y algo más de infecciones grado 3-4 con respecto al resto de grupos, pero en general manejable y con bajas tasas de muertes tóxicas similares entre todos los grupos de combinación.

Conclusiones: Nuestra cohorte con G-ibrutinib tiene unas características clínico-genéticas bastante peores que los dos ensayos de comparación. - En términos de respuesta nuestros resultados son comparables al final de la inducción con iLLUMINATE, pero alcanzamos una mejor

respuesta al añadir mantenimiento con Obinutuzumab. - Aunque es un grupo de mejor pronóstico basal, el 100% de los pacientes en la estrategia de G-bendamustina alcanzan la RC ya al final de la inducción y la mantienen durante todo el seguimiento. - La toxicidad de las dos estrategias de mantenimiento reportadas fue baja y manejable, destacando la incidencia de hipogammaglobulinemia en el grupo de G-ibrutinib. * Los autores Jiménez-Julà y Aspas Requena contribuyeron igualmente a este trabajo

Tabla 1. Características basales de nuestra serie y de los dos ensayos de comparación.

	Grupo G-ibrutinib	Grupo G-Bendamustina	ILLUMINATE	RESONATE2
Mediana edad (rango)	67 (44-77)	55 (40-70)	70 (66-75)	73 (65-89)
Sexo (M/F)	8 (67%) / 4 (33%)	3 (43%) / 4 (57%)	46 (41%) / 67(59%)	88(65%) / 48(35%)
ECOG:				
- 0-1	8 (67%)	4 (57%)	109 (96%)	125(92%)
- ≥2	4 (33%)	3 (43%)	4 (4%)	11(8%)
Estadio Binnet:				
- B	4 (33%)	4 (57%)	53 (47%)	76(56%)
- C	8 (67%)	3 (43%)	60 (53%)	60(44%)
Citogenética:				
- Del17p o p53-	4 (33%)	0 (0%)	18 (16%)	--
- Del11q	2 (17%)	1 (14%)	13 (12%)	29(21%)
- Trisomia 12	2 (17%)	2 (29%)	--	--
- Del13q	4 (33%)	2 (29%)	--	--
- Complejo	1 (8%)	0 (0%)	--	--
Hipermutación IgG				
- No mutado	8 (67%)	1 (14%)	66 (62%)	58(43%)
Línea de tratamiento:				
- Primera	7 (58%)	7 (100%)	100%	100%
- Segunda	4 (33%)	0	--	--
- Tercera	1 (8%)	0	--	--

Tabla 2. Resultados en términos de respuesta y supervivencia.

	Grupo Obinu- libru	Grupo G-Benda	ILLUMINATE	RESONATE2
Respuesta final inducción :			(a 31 meses)	(a 29 meses)
- RC	45%	100%	41%	15%
- RP	55%	0%	50%	71%
- EE/PE	0%	0%	9%	8%
Respuestas final mantenimiento:				
- RC	67%	100%	--	--
- RP	17%	0%	--	--
- PE	17%	0%	--	--
SLP a 18 meses:	100%	100%	85%	90%

Tabla 3. Toxicidad.

	Grupo Obinu- libru	Grupo G-Benda	ILLUMINATE	RESONATE2
Neutropenia:				
- No	6 (50%)	0 (0%)	64 (44%)	--
- Grado 1-2	2 (16%)	2 (29%)	8 (7%)	--
- Grado 3-4	4 (33%)	5 (71%)	41 (37%)	14 (10%)
Infecciones:			(aproximado)	(aproximado)
- No	5 (42%)	2 (29%)	--	--
- Grado 1-2	4 (33%)	4 (57%)	42 (50%)	--
- Grado 3-4	3 (25%)	1 (14%)	11 (10%)	11(8%)
Hipogammaglobulinemia:				
- Secundaria	5 (42%)	1 (14%)	--	--
- Previa a tratamiento	4 (33%)	0 (0%)	--	--
- No	3 (25%)	6 (86%)	--	--
Sustitución GGIV:				
- No	9 (75%)	6 (86%)	--	--
- Sí	3 (25%)	1 (14%)	--	--
Muertes tóxicas:	1 (8%)	1 (14%)	10 (9%)	3 (2%)

PO-158

EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO: LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES. ANÁLISIS DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS DESDE 2016 A 2019 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE LA CANDELARIA

Uribe Morales L¹, Notario C¹, Alberich M¹, Breña J¹, Sanchez A¹, Gonzalez H¹, Cabello A¹, Marrero C¹, Hernanz N¹, Rios P¹, Oliva A¹, Leon A¹, Rios M¹, Figueroa A¹, Marin A¹, Hillebrand P¹, Busnego T¹, Mesa MC¹

¹Hunsc

Introducción: La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) es una entidad poco frecuente, propia de la edad adulta, que pertenece al grupo de síndromes linfoproliferativos crónicos. Se trata de una proliferación clonal que puede darse en dos estirpes distintas, células T cito-

tóxicas o células natural killer (NK), y cuyo diagnóstico es característicamente morfológico e inmunofenotípico. Presenta un curso frecuentemente indolente y solo requiere tratamiento cuando existe sintomatología, citopenias severas o para el control de enfermedades autoinmunes asociadas. La piedra angular del tratamiento más utilizado es metotrexate, ciclofosfamida o ciclosporina A, con adición o no de corticoterapia. Quisimos realizar una revisión del diagnóstico y curso clínico de nuestros pacientes.

Métodos: Se trata de un estudio observacional retrospectivo desde enero de 2016 hasta diciembre de 2018 en los que se diagnosticó a 9 pacientes de LLGG. Los criterios para ello fueron: aumento de LGG en sangre periférica al menos durante 6 meses ($>2 \times 10^9 / L$ o $0,4-2 \times 10^9 / L$ si se acompaña de citopenias, infecciones de repetición o enfermedades autoinmunes) con inmunofenotipo T citotóxico clonal (CD3+, CD8+/-, CD16+, CD56+, CD57+, expresión variable de CD11b, CD16, CD56, CD2, CD5 y CD7) o NK (CD3-, CD8+/-, CD16+, CD56+, CD57+, CD2+, CD7+).

Resultados: Obtuvimos un total de 9 pacientes en los que la mediana de edad resultó ser de 68 años (extremos 50-86) con un ligero predominio de varones sobre las mujeres en proporción 5:4. El total de los pacientes (100%) se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico. El motivo de consulta más frecuente fueron citopenias 66,7% (neutropenia 66,6%, 16,7% anemia, 16,7% linfopenia y 16,7% trombopenia; en uno de los casos, neutropenia y trombopenia -16,7%-); seguido por linfocitosis que se observó en el 33,3% de los casos y que en ninguno de los casos superó los $10 \times 10^9 / L$. Un 66,7% de los pacientes tuvieron expresión periférica de LGG en los frotis de sangre periférica. El inmunofenotipo demostró aumento de LGG de tipo T citotóxicos en 8 pacientes (88,8%), con reordenamiento del TCR alfa/beta en el 75% de los casos y gamma/delta en el 25%; y NK en 1 (11,1%). Las pruebas de imagen mostraron esplenomegalia en 2 de los 9 pacientes al diagnóstico (22,2%) y no se observaron otras megalias, adenopatías ni lesiones cutáneas. Tampoco hubo tratamientos o enfermedades concomitantes típicamente asociadas como la artritis reumatoide. Los pacientes que requirieron tratamiento fueron 2 (22,2%) y < 1 año con respecto al diagnóstico. Cabe destacar que uno de ellos, progresó a leucemia mieloide aguda con exitus (único de esta serie 11,1%) tras infección en el contexto de neutropenia febril.

Conclusiones: La experiencia en nuestro centro mostró un diagnóstico de la LLGG en edad adulta, de forma asintomática y con curso indolente, aunque en dos ocasiones precisó tratamiento debido a las citopenias y uno de los pacientes tuvo un curso fatal con progresión y exitus. No obstante, es necesario aumentar el registro de pacientes para realizar un análisis más exhaustivo y en el que se podría aplicar las técnicas de citogenética actualmente en auge junto a otros marcadores que ayudasen a una estadificación y manejos dirigidos.

PO-159

IBRUTINIB: AUMENTO DEL NÚMERO DE INFECCIONES GRAVES Y USO DE RECURSOS ASOCIADO

Albuquerque Prieto C¹, Mateos Pérez MC¹, Ardáiz Labairu MA¹, Arguiñano Pérez JM¹, Iglesias Sánchez JM¹, Areizaga Atela N¹, Torres Lopez A¹, Signes Fort B¹, Galicia Flores T¹, Redondo Izal M¹

¹Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Introducción: Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosin quinasa de Bruton (BTK); de acuerdo con la Agencia Europea del Medicamento está autorizado en la Unión Europea en el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), en el linfoma del manto (LM), y en la macroglobulinemia de Waldenström (MW). El perfil global de toxicidad es favorable, aunque presenta una mayor susceptibilidad a infecciones.

Métodos: Nuestro objetivo es cuantificar las infecciones que se producen en pacientes bajo tratamiento con ibrutinib; registrando aquellas que requieren ingreso en hospitalización; analizando su gravedad y el uso de recursos asociado. Se han recogido datos de pacientes en tratamiento con ibrutinib, desde enero de 2014 a diciembre de 2018. Cuarenta y tres pacientes (n=43) tratados en nuestro centro hospitalario con ibrutinib han sido seguidos de manera ambispectiva; 33 pacientes diagnosticados de LLC, 6 pacientes con LM y 4 con MW. Sólo 8 recibieron ibrutinib como tratamiento de primera línea, mientras que 35 habían sido tratados previamente.

Resultados: Se registraron 40 episodios febriles que requirieron ingreso en nuestro centro hospitalario en 24 pacientes; de esta manera un 56% de los pacientes bajo tratamiento con ibrutinib fueron admitidos al hospital por esta causa. En aquellos con tratamiento previo la proporción de casos fue un 51,16% (n=22), frente a aquellos en primera línea con un 25% (n=2). La mediana de duración del tratamiento con ibrutinib hasta presentar el primer episodio febril fue de 181 días.

Los cultivos microbiológicos fueron positivos en el primer episodio en tan solo un 44,6%, mientras que en los segundos episodios febriles se aisló microorganismos en un 94% de los casos. Los cultivos microbiológicos mostraron una presencia de gram-negativos en un 42% de los pacientes, seguido de un 21% con gram-positivos y un 8% con virus respiratorios. Dentro de las infecciones fúngicas se registraron dos casos de infección por *Aspergillus fumigatus*; con aspergilosis cerebral en uno de ellos. Dos pacientes presentaron micobacterias atípicas en los cultivos: *M. lentiflavum* and *M. goodnae*. La mayoría de los episodios se resolvió con tratamiento antibiótico intravenoso, pero en 4 pacientes (9,3%) el cuadro infeccioso fue la causa de muerte.

Conclusiones: El uso de ibrutinib conlleva un aumento del número de infecciones graves con necesidad de ingreso hospitalario; incrementando el uso de recursos utilizados. Se objetivan patógenos oportunistas que no suelen aparecer en el curso natural de estas enfermedades; siendo necesaria una vigilancia más estrecha y una sospecha clínica alta en estos pacientes.

PO-160

SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: FRECUENCIA Y SIGNIFICADO PRONOSTICO

Mel Olano A¹, Morgades de la Fe M¹, Grau Cat J¹, Jiménez Lorenzo MJ¹, Granada Font I¹, Ruiz Xivillé N¹, Baptista Maria J¹, Sorigué Tomás M¹, Marcé Torra S¹, Orna Montero E¹, Sitges Arriaga M¹, Peña Domingo M¹, Hernández Rodríguez I¹, Navarro Ferrando José T¹, Ribera Santasusana JM¹, Ferra Coll C¹

¹Hospital Germans Trias i Pujol

Introducción y objetivo: El motivo de la asociación entre Leucemia Linfática Crónica (LLC) y la incidencia de segundas neoplasias no es bien conocido, aunque se relaciona con la inmunodepresión asociada a la enfermedad o al tratamiento de la propia LLC. El objetivo del estudio fue analizar los distintos factores con posible influencia en la aparición de segundas neoplasias. También se comparó la supervivencia global (SG) entre pacientes con LLC que presentaron una segunda neoplasia y aquellos que no la desarrollaron.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 316 pacientes diagnosticados de LLC, entre 1984 y 2018, obtenidos de la base de datos de LLC en nuestro centro. Se recogieron los datos demográficos, antecedentes de neoplasia e información clínica-biológica en el momento del diagnóstico de LLC, el número de tratamientos recibidos y la frecuencia y tipo de segundas neoplasias.

Resultados: Se identificaron 235 pacientes con diagnóstico de LLC (74%) y 81 con linfocitosis B monoclonal (LBM). Las características demográficas y biológicas de los pacientes al diagnóstico figuran en la Tabla 1. No recibieron tratamiento 185 pacientes (58,5%), 51 pacientes uno (16%), 27 pacientes dos (8,5%), 24 pacientes tres (8%) y 29 pacientes >3 tratamientos (9%). Presentaron una 2ª neoplasia distinta a la LLC 65 pacientes (33%) (Tabla 2). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la LLC a la aparición de 2ª neoplasia fue de 5,54 [0,35; 22,61] años. Se trató de una neoplasia no hematológica en el 95% de los pacientes. La incidencia acumulada de segundas neoplasias después del diagnóstico de LLC fue del 10% a 5 años (IC95% [7%; 14%]), a los 10 años 20% (15%; 25%) y a los 20 años 32% (25%; 39%). De los factores estudiados (edad, sexo, estadio clínico, recuento linfocitario, líneas de tratamiento, LLC/LBM, alteraciones citogenéticas, CD38, ZAP70) únicamente la presencia de trisomía 12, fue predictiva de aparición de la segunda neoplasia. La incidencia de segunda neoplasia a los 5 años en función de la presencia o no de trisomía 12 fue de 16% (6%; 29%) vs 9% (5%; 14%) y a los 10 años 31% (16%; 49%) vs 17% (12%; 24%) (p=0.003). Ninguno de los pacientes con antecedente de neoplasia previa al diagnóstico de la enfermedad hematológica desarrolló una neoplasia posterior. No hubo diferencias en la incidencia de segunda neoplasia entre LLC y LBM. La SG de los pacientes con 2ª neoplasia fue inferior a la de los que no presentaron: 64% (IC95% [44%; 92%]) vs

86% (82% ; 90%) a los 5 años, 20% (10% ; 40%) vs 68% (61% ; 75%) a los 10 años y 4% (0% ; 15%) vs 33% (23% ; 46%) a los 20 años. (p<0.001).

Conclusiones: En esta serie de pacientes con LLC o LBM la incidencia acumulada de segundas neoplasias fue del 20% a 10 años, continuó aumentando con el tiempo y comportó una peor supervivencia. La presencia de trisomía 12 se relacionó con una mayor incidencia de segundas neoplasias.

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes con LLC o LBM.

Edad	Mediana (extremos)	67 (28-91) años
Sexo	Hombre	187 (59%)
	Mujer	129 (41%)
Estado Rai	0	71 %
	1	15 %
	2	7 %
	3	3 %
	4	4 %
Leucocitos	Mediana (extremos)	13,20 [1,20 ; 302,80]x10 ⁹ /L
Linfocitos	Mediana (extremos)	7,30 [0 ; 186,60]x10 ⁹ /L
Hemoglobina	Mediana (extremos)	14 [4 ; 16] g/L
Plaquetas	Mediana (extremos)	186 [5 ; 429]x10 ⁹ /L
LDH	Mediana (extremos)	200 [36 ; 1046] U/L
Beta2microglobulina	Mediana (extremos)	2 [0,90 ; 21,60] mg/dL
Cariotipo	Alterado	84/269 (31%)
FSH	deleción 13q	121/246 (49%)
	trisomía 12	45/243 (19%)
	deleción ATM	11/239 (5%)
	deleción TP53	23/240 (10%)
ZAP70	Positivo	34/171 (20%)
CD38	Positivo	44/252 (17%)
Antecedente de neoplasia	Neoplasia sólida	37/38 (97%)

cutáneas. Sin embargo, no está claro si estos pacientes están predispuestos a presentar hipersensibilidad a fármacos en el curso del tratamiento con Cladribina.

Material y Método: Pacientes diagnosticados de Tricoleucemia tratados con Cladribina entre los años 2006 y 2019. En la tabla 1 se describe las características de los pacientes.

Se realizaron pruebas cutáneas en intradermorreacción (ID) y de parche con lectura inmediata y tardía, y pruebas de exposición controlada (PEC) hasta dosis terapéutica con todos los fármacos implicados.

Resultados: De los 4 pacientes identificados, en 2 se confirmó hipersensibilidad a múltiples fármacos, en 1 se descartó alergia a fármacos y otro paciente está pendiente de completar estudios. En la tabla 2 se describe el resultado de las pruebas.

Conclusión: Confirmamos por primera vez mediante estudio alergológico la hipersensibilidad a múltiples fármacos en pacientes con Tricoleucemia tratados con Cladribina. En nuestra serie la incidencia de Rash es menor que en otros estudios. Es de enorme relevancia realizar un estudio alergológico para identificar los fármacos responsables.

Tabla 1.

	Con Rash	Sin Rash
Número de pacientes	4	10
Edad (Rango)	54.2 (36-75)	59.5 (43-79)
Mujeres	2	4
Historia de alergia a fármacos	Ninguno	1 (penicilinas) 1 (Contrastes yodados)
Esquema de tratamiento Cladribina a dosis de 0.1mg/kg/IC. X 7 días	1	7
Cladribina a 0,14/Kg/semana x 5 semanas	3	3
Tiempo de aparición del Rash después de la 1era dosis	Caso 1: 6 semanas Caso 2: 7 semanas Caso 3: 8 semanas Caso 4: 7 semanas	Ninguno

Tabla 2. Frecuencia y tipo de neoplasia en pacientes con LLC o LBM.

Tipo de neoplasia	nº total casos
Próstata	8
Piel	16
Colonrectal	11
Mama	6
Pulmón	6
Hematológica	3
Vejiga	3
Glándula salivar	1
Globo	1
Sarcoma	1
Páncreas	2
Gástrico	1
Tiroides	2
Oral	1
Hígado	1
Origen desconocido	1
Neuroendocrino	1
Total	68

Tabla 2.

Paciente	Clínica	Pruebas realizadas
Caso 1: No confirmada	Exantema morbiliforme	- ID trimetoprim, sulfametoxazol: negativa - PEC Cotrimoxazol: negativa
Caso 2: Confirmado	Exantema micropapular confluyente, pruriginoso, cuadro sincopal.	- ID Piperacilina/Tazobactam: positiva - PEC Clotrimoxazol: positiva - PEC Vancomicina: positiva
Caso 3: Confirmado	Exantema urticarial generalizado grado 4	- ID Rituximab: positiva - PEC Aciclovir: positiva
Caso 4:	Exantema generalizado grado 4 y fiebre con tiritona sin aislamiento microbiológico en cultivos	- Pendiente de estudio

PO-161

HIPERSENSIBILIDAD A MÚLTIPLES FARMACOS EN PACIENTES CON TRICOLEUCEMIA TRATADOS CON CLADRIBINA

Casco Amarilla C¹, Tornero Molina P², Domingo A³, Alba N¹, Gomez Centurion I¹, Osorio Prendes S¹, Bastos Oreiro M¹, Rodriguez Macias G¹, Rodriguez Encinas C¹, Juez Salcedo L¹, Noguera Mellado B², Rojas-Perez P², Diez Martin JL¹, Font Lopez P¹

¹S^o de Hematología Y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid; ²S^o de Alergología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.; ³S^o de Hematología Y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción: La Tricoleucemia es una enfermedad poco frecuente, representa el 2% de las leucemias en adulto. La Cladribina es uno de los fármacos utilizados en primera línea e induce remisiones duraderas, pero no está exenta de toxicidad y se asocia con frecuencia a reacciones

PO-162

LA EXPRESIÓN EN SANGRE PERIFÉRICA DETECTABLE MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO SE OBSERVA EN LA MITAD DE LOS PACIENTES CON GMSI IGM/MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM CON MUTACIÓN DE MYD88

Montesdeoca S¹, Calvo X¹, Arenillas L¹, Abella E², Navarro R¹, Costan B¹, Fernández-Rodríguez C³, García-Gisbert N³, Puiggrós A¹, Salido M¹, Bellosillo B³, Espinet B¹, Ferrer del Álamo A¹

¹Laboratori de Citologia i Citogenètica Hematològica, Hospital del Mar-GRETNHE, Barcelona; ²Servei d'Hematologia, Hospital del Mar; ³Laboratori de Biologia Molecular, Hospital del Mar

Introducción: La gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgM se define como la presencia de componente monoclonal IgM sérico <30 g/L e infiltración de médula ósea (MO) por <10% de linfoplasmositos clonales en ausencia de síntomas. La macroglobulinemia de Waldenström (MW) se define como un linfoma linfoplasmocítico con afectación de MO y presencia de componente monoclonal IgM de cualquier concentración. Los casos de MW que no requieren de tratamiento se clasifican como MW quiescente. La mutación L265P de MYD88 (MYD88mut) se observa en >90% de las MW y en el 60% de las GMSI IgM. Desde el punto de vista inmunofenotípico (IF), el 75% de las GMSI IgM presentan células B clonales en MO por citometría de flujo (CF). Sin embargo, apenas existen datos sobre la expresión en sangre periférica (SP) de la GMSI IgM/MW de esta hemopatía.

Objetivo: Analizar la frecuencia de expresión en SP por CF en una serie

de GMSI IgM/MW MYD88mut diagnosticadas en un único centro.

Métodos: Se seleccionaron 74 pacientes (51H/23M; edad mediana 76 años, extremos 38-92) diagnosticados de GMSI IgM/MW MYD88mut en MO entre 2000 y 2019 con estudio IF realizado en SP. Para el estudio IF se adquirieron 100.000 eventos en un citómetro FACSCanto II (BD) y se analizaron con el software Infinicyt (Cytognos). La mutación L265P de MYD88 se analizó por RT-qPCR aleloespecífica y el reordenamiento de IGH por PCR.

Tabla 1. Principales características de los pacientes al diagnóstico (n=74).

	N	Porcentaje (%)
Edad mediana (extremos)	76 (38-92)	
Sexo (hombres/mujeres)	51/23	69%/31%
ECOG \geq 1	8/65	12%
Adenopatías*	5/72	7%
Esplenomegalia*	1/72	1%
Leucocitos ($\times 10^9/L$) (mediana, extremos)	7 (3,97-14,77)	
Linfocitos ($\times 10^9/L$) (mediana, extremos)	2 (0,77-8,81)	
Linfocitos \geq 4 $\times 10^9/L$	3/74	4%
Hemoglobina (g/dL)(mediana, extremos)	13,3 (8,8-17,8)	
Plaquetas ($\times 10^9/L$)(mediana, extremos)	240 (110-652)	
LDH elevada	2/74	2,7%
β_2 -microglobulina elevada	33/74	44,5%
Componente monoclonal sérico (g/L)(mediana, extremos)	12,7 (1,89-72,80)	
Componente monoclonal sérico < 15 g/L	50/74	67,5%
Componente monoclonal sérico >30 g/L	3/74	4%
Inmunofijación en orina positiva	16/57	28%
Expresión en SP por CF	37/74	50%
Porcentaje de CD19/total linfocitos en SP (mediana, extremos)		7% (0,6%-40%)
Porcentaje de CD19 clonales/total CD19 en SP (mediana, extremos) ^b		60% (1%-100%)
Expresión de CD5 en SP en casos leucemizados	9/37	24%
Porcentaje de linfocitos en MO (mediana, extremos)		21% (5%-91%)
Porcentaje de células plasmáticas en MO (mediana, extremos)		4% (1%-15%)
Cariotipo normal en MO	55/64	86%

* Mediante exploración física y/o TAC.

^b 8 casos presentaron una población clonal no cuantificable por CF.

gativo, los datos moleculares fueron compatibles con presencia de enfermedad en SP (sólo MYD88mut 3/37, sólo IGH clonal 6/34, ambos 7/34).

Conclusión: En nuestra serie, el 50% de los casos de GMSI IgM/MW MYD88mut presentó expresión en SP detectable por CF. Sin embargo, en prácticamente todos ellos el recuento linfocitario era normal, al igual que el porcentaje de linfocitos B. La expresión en SP correlacionó con el grado de infiltración medular pero no se observaron diferencias significativas respecto a la cuantía del componente monoclonal. La detección de enfermedad en SP por técnicas moleculares (MYD88mut, reordenamiento de IGH o ambos) se observó en casi la mitad de los casos con estudio IF negativo.

Tabla 2. Datos moleculares e inmunofenotípicos.

	Expresión en SP por CF		
	SÍ 37/74 (50%)	NO 37/74 (50%)	
Mutación L265P de MYD88 en SP	MYD88mut	32/36 (89%)	10/37 (27%)
	MYD88wt	4/36 (11%)	27/37 (73%)
	MYD88 NR	1/37 (2,7%)	0/37 (0%)
Reordenamiento de IGH en SP	IGH clonal	32/34 (94%)	13/36 (36%)
	IGH no clonal	2/34 (6%)	23/36 (64%)
	IGH NR	3/37 (8%)	1/37 (2,7%)

Resultados: La Tabla 1 muestra las características de los pacientes al diagnóstico. La gammapatía monoclonal fue un hallazgo casual en 55/74 casos (74%). La mediana de linfocitos fue de $2 \times 10^9/L$ (0,77-8,81). Sólo 3/75 pacientes (4%) presentó linfocitosis $\geq 4 \times 10^9/L$. Las tablas 1 y 2 muestran los resultados IF y moleculares. La expresión en SP mediante CF se detectó en 37/74 casos (50%). En estos 37 pacientes, la mediana de linfocitos B respecto de los linfocitos totales fue de 7% (0,6-40%) y sólo 5 pacientes presentaron $\geq 20\%$. La mediana de linfocitos B clonales respecto del total de células B fue de 60% (1-100%). En 8/37 casos (24%) la población linfoide B clonal no pudo ser cuantificada. La expresión en SP se observó con mayor frecuencia en pacientes con $\geq 30\%$ linfocitos en MO (16/21, 76%, vs. 21/51, 41%, $P=0.004$). No se observaron diferencias significativas respecto a la cuantía de componente monoclonal (expresión en SP en 10/24 casos con $\geq 15g/L$ vs. 27/50 pacientes con $< 15g/L$, $P=NS$). La mutación de MYD88 se detectó en 32/36 casos con expresión en SP (89%). En 16/37 (43%) pacientes con IF en SP ne-

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

PO-163

VALORACIÓN MORFOLÓGICA DE LA DISMEGACARIOPOYESIS EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS. ¿CUÁNTOS MEGACARIOCITOS SE DEBEN ANALIZAR?

Florensa L¹, Montesdeoca S¹, Calvo X¹, Ferrer del Álamo A¹, Román-Bravo D², Arenillas L¹

¹Laboratori de Citologia i Citogenètica Hematològica, Hospital del Mar-GRETNHE, Barcelona; ²Servei d' Hematologia Clínica, Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: El diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) requiere de una citopenia junto a displasia en = 10% de las series gránulo, eritro o megacariopoyética y/o una alteración citogenética definitoria de SMD. La OMS exige la valoración en médula ósea (MO) de 200 elementos de las series gránulo y eritropoyética y de 30 megacariocitos e implica que con 3 megacariocitos displásicos en 30 analizados se alcanza el criterio = 10%. Hay autores que sugieren incrementar los puntos de corte para aumentar la especificidad, la reproducibilidad del diagnóstico y la estratificación pronóstica. Estos estudios se basan en la valoración de 30 elementos, en parte por considerar que el análisis con cifras superiores resultaría dificultoso, y se desconoce la repercusión de una valoración con un número superior de megacariocitos.

Objetivo: Analizar si incrementar el número de megacariocitos de 30 a 50 ó 100 mejora la detección de dismegacariopoyesis y valorar su repercusión en el diagnóstico y clasificación de los SMD. **Métodos:** Se seleccionaron 58 pacientes diagnosticados de SMD en nuestro centro. Dos observadores con experiencia en SMD valoraron dos extensiones de MO del diagnóstico teñidas con May-Grünwald-Giemsa. Se valoró la presencia de megacariocitos displásicos (mono o bilobulados, con núcleos dispersos y los micromegacariocitos) en recuentos a 30, 50 y 100 elementos.

Resultados: En todos los casos se han podido valorar las dismorfias en al menos 30 megacariocitos y en la mayoría (57/58) se llegó a un recuento de 100 megacariocitos. En 27/58 (46%) se valoraron dos preparaciones. En 54/58 (93%) de los pacientes no hubo cambios en los recuentos a 30, 50 y 100 elementos y se mantuvieron en la categoría de SMD inicial. Dicho grupo presentaba un porcentaje de displasia a 30 elementos <10% o ≥14%. Sólo 4 pacientes presentaron discrepancias que condicionaban un cambio de categoría y todos ellos presentaban una displasia entre el 10 y el 13% a 30 elementos. Dos de ellos mantuvieron la misma categoría a 50 elementos y en el recuento a 100 megacariocitos presentaron una displasia <10%. Los dos restantes, tanto a 50 como a 100 presentaron una cifra de displasia <10%. Se analizó el grado de acuerdo entre los tres grupos y resultó muy bueno tanto como variable continua (Rho de Spearman grupo 30 vs. grupo 50: 0,942; grupo 30 vs. grupo 100: 0,909) como al correlacionar el porcentaje de pacientes que presentaron displasia megacariocítica ≥10% entre los tres grupos, siendo el mejor grado de acuerdo entre los grupos a 30 y 100 elementos (Rho de Spearman 0,869). Al utilizar el conteo a 100 elementos como referencia para establecer la displasia significativa, el conteo a 30 megacariocitos presentó un poder predictivo casi perfecto (AUC ROC: 0,987).

Conclusión: En pacientes con valores <10% y ≥14% en 30 elementos no se modificó el resultado ampliando el número de elementos analizados por lo que el recuento a 30 elementos sería suficiente para la valoración de dismegacariopoyesis. Por el contrario, en los casos con displasia límite, entre un 10 y un 13% detectada en 30 elementos, sería recomendable realizar el recuento de 100 megariocitos.

PO-164

CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES MORFOLÓGICAS CARACTERÍSTICAS EN PACIENTES CON SMD/LMMC Y MUTACIONES EN GENES DE SPLICING DIFERENTES A SF3B1

Marco Ayala J¹, Senent Peris ML¹, Vicente AI¹, Saumell S², Such E¹, Blanco A¹, Díaz A¹, Luna I¹, De la Puerta R¹, Sanz G¹

¹LA FE; ²Vall D'Hebrón

Introducción: Los genes más frecuentemente mutados en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mielomonocítica crónica

(LMMC) son aquellos relacionados con factores de *splicing*: SF3B1, SFRS2, U2AF1 y ZRSR2. De ellos, la mutación más frecuente es la que afecta al gen SF3B1, relacionada con el desarrollo de sideroblastos en anillo. La hipótesis de este trabajo es relacionar mutaciones en otros genes de *splicing* con alteraciones morfológicas características.

Material Y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo multicéntrico. Se seleccionaron pacientes con SMD/LMMC y mutaciones en SFRS2, U2AF1 y/o ZRSR2 con un panel de secuenciación masiva dirigida. Se excluyeron pacientes que hubiesen recibido tratamiento mielotóxico y pacientes con del(5q). Se recogieron datos clínicos de sexo, edad y tipo de mutación y se analizaron extensiones de médula ósea con tinción MGG mediante citología óptica, realizando un mielograma y recogiendo el porcentaje de displasia de cada serie hematopoyética así como presencia o ausencia de signos de mielodisplasia.

Resultados: Se analizaron un total de 13 pacientes, de los cuales 10 tenían SMD y 3 LMMC, con una mediana de edad de 67.5 años (52-91). Las mutaciones que presentaban fueron SRSF2 en 5 de 13 pacientes (38.46%), U2AF1 en 3 de 13 (23%), ZRSR2 en 3 de 13 (23%), y mutaciones coexistentes en dos de estos genes en 2 de 13 (15.38%). La riqueza medular estaba aumentada en el 53% de los casos, era normal en el 23% y estaba disminuida en el 15%. La mediana de los porcentajes en el mielograma fueron 30% de serie roja (6-52), 56% de serie granulocítica (26-79) y 6% de blastos (0-16). Los megacariocitos estaban aumentados en el 31% de los pacientes, eran normales en el 39% y estaban disminuidos en el 30%. El 84% de los pacientes presentaba displasia de la serie roja, el 100% presentaba displasia de la serie granulocítica y el 70% presentaba displasia de la serie megacariocítica, con una mediana de porcentaje afecto sobre el total de cada serie del 14% (5-90), 61% (6-100) y 16% (3-90) en la serie roja, granulocítica y megacariocítica respectivamente. El rasgo displásico más prevalente de la serie roja fue la alteración de la distribución de la hemoglobina en un 46% de los casos, seguido de megaloblastosis (39%), núcleos con gemaciones y punteado basófilo (23%), puentes internucleares, multinuclearidad y vacuolas citoplasmáticas (8%). Los rasgos displásicos más prevalentes en la serie granulocítica fueron la hiposegmentación y la hipogranulación (84%), seguido de clumping (53%), megaloblastosis e hipersegmentación (23%), hipergranulación (15%), apéndices nucleares, bastones de Auer y detención madurativa (8%) y cuerpos de Döhle (0%). El rasgo displásico más prevalente de la serie megacariocítica fue el núcleo no lobulado (53%), seguido de múltiples núcleos dispersos (46%), megacariocitos pequeños bilobulados (15%) y micromegacariocitos (0%).

Conclusiones: El presente trabajo no encuentra alteraciones morfológicas medulares características en estos pacientes, ni en la forma ni en el porcentaje, más allá de las habituales de los SMD/LMMC.

PO-165

DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA MEDIANTE EL ESTUDIO DE LAS SUBPOBLACIONES DE MONOCITOS POR CITOMETRÍA DE FLUJO

Marín Jiménez M¹, Costa S¹, Orero Castelló MT¹, Uribe Barrientos M¹, López Menargues P¹, Hernández Muñoz F¹, López Pavia ME¹, Ibañez Alis F¹, Mena Durán A¹, Roig Pellicer M¹, Pérez Rodríguez PL¹, Lis MJ¹, Collado Nieto R¹, Linares García M¹, Cerveró Martí A¹

¹Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: El estudio de las subpoblaciones de monocitos mediante citometría de flujo (CMF) ha demostrado ser de utilidad para diferenciar las monocitosis reactivas de las secundarias a la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC). Evaluar la distribución de las subpoblaciones de monocitos en sangre periférica (SP) para valorar la sensibilidad y especificidad de la prueba en el diagnóstico de LMMC. Estudiar si las diferentes distribuciones de monocitos clásicos se relacionan con la presencia de enfermedades autoinmunes, cardiovasculares o segundas neoplasias y por lo tanto valorar el impacto pronóstico del aumento de las diferentes subpoblaciones en la evolución de la enfermedad.

Métodos: Fueron seleccionados 51 pacientes (n=51) de nuestro centro con monocitosis persistente durante más de 3 meses, de los cuales 29 (n=29) habían sido diagnosticados de LMMC y 22 (n=22) presentaban monocitosis reactivas. Las muestras de SP anticoaguladas con EDTA fueron incubadas utilizando una combinación de anticuerpos (CD45, CD64, CD14, CD16, 11b, CD14) durante 15min a temperatura am-

biente en oscuridad. Las muestras fueron adquiridas en un FACS- Canto II (Becton Dickinson) siguiendo el procedimiento de trabajo estándar del grupo EuroFlow y analizadas con el software Infinicyt 2.0 (Cytogenos). Se seleccionaron los monocitos mediante la coexpresión de CD45 Y CD11b. Las subpoblaciones de monocitos identificadas fueron: M1 o monocitos clásicos (CD16- CD14+), M2 o intermedios (CD16+ CD14+) y M3 o no clásicos (CD16+ CD14-).

Resultados: Observamos, un aumento de la subpoblación de monocitos clásicos en los pacientes con LMMC con respecto a las monocitosis reactivas tanto en porcentaje como en números absolutos (U de Man-Whitney: $p < 0.001$). La media de monocitos clásicos en la población diagnosticada de LMMC fue de 96.88 (95.94-97.81) mientras que en la población con monocitosis reactiva fue de 86.33 (76.58-96.14). Se calculó la curva ROC (AUC=0.99) en la que se obtuvo un punto de corte del 94% para los monocitos clásicos, con una sensibilidad del 95% con una especificidad del 100%. Se clasificó los pacientes según si presentaban o no enfermedades autoinmunes (25%), cardiovasculares (23%, Infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular) y neoplasias secundarias (21%) y agrupamos los monocitos clásicos según el porcentaje de monocitos en, bajo (95-96%), medio (97-98%) y alto (99-100%), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con la presencia o no de enfermedades autoinmunes ($X^2 p=0.17$), enfermedades cardiovasculares ($X^2 P=0.06$) y neoplasias secundarias ($X^2 p=0.86$). Se estudió si la distribución de los monocitos clásicos en los 3 subtipos de la OMS 2016 (LMMC 0, 1 y2), sin obtener diferencias en la distribución entre ellos (Test de Kruskal Wallis: $p=0.856$).

Conclusión: El estudio de las subpoblaciones de monocitos mediante CFM en SP es una herramienta útil para el diagnóstico de la LMMC, sin encontrar relación entre la subpoblación de monocitos clásicos y la actual de la clasificación de la OMS 2016, la presencia de enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y segundas neoplasias.

PO-166

ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL PERFIL MUTACIONAL MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS) EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA (LMA-MD)

Jiménez M¹, Tazón-Vega B¹, Molero A¹, Pérez A¹, Montoro J¹, Saumell S¹, Gallur L¹, Ortega M¹, Roué G¹, Blanco A¹, Palacio C¹, Navarrete M¹, Salamero O¹, Rodríguez Y¹, Martín L¹, Serna A¹, Bosch F¹, Valcárcel D¹

¹Hospital Universitario Vall d' Hebron/Vall d'Hebron Instituto de Oncología VHIO

Introducción: La NGS permite detectar mutaciones en las neoplasias hematológicas con gran sensibilidad, sin embargo, en el caso de los SMD el manejo terapéutico aún no está determinado por escalas pronósticas que incluyan el impacto de alteraciones moleculares. El objetivo de nuestro estudio fue definir el perfil mutacional mediante NGS en SMD y LMA-Md y valorar su impacto clínico.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de 42 pacientes diagnosticados de SMD (n=31) o LMA-Md (n=11) en el período 05/2017 a 02/2019. Se evaluaron las características clínicas y el perfil mutacional mediante NGS con un panel de 40 genes *drivers* de neoplasias mieloides (OncoPrint Myeloid Research Assay, ThermoFisher Scientific). Se analizó DNA extraído de aspirados de médula ósea que se secuenció con una profundidad de cobertura media de 2000x. Se seleccionaron variantes patogénicas o de significado incierto con una cobertura mínima =500x y una frecuencia alélica =1%.

Resultados: Se incluyeron 42 casos, (40% mujeres) con una mediana de edad de 65 años (IQR 57-75). El cariotipo estaba alterado en 24 pacientes (57%), siendo según grupo de riesgo IPSS-R muy bueno/bueno en el 55%, intermedio en el 17% y pobre/muy pobre en el 28%. Las características clínicas al diagnóstico se describen en la Tabla 1. El 90% de pacientes presentaron al menos una mutación mediante NGS (Figura 1), con una mediana de 3 mutaciones por paciente (IQR 1-4). En los 4 casos en los que no se detectaron mutaciones por NGS, 3 presentaban un cariotipo normal. En las LMA-Md el promedio de mutaciones fue de 4,18/paciente y en los SMD de 2,64/paciente. Los genes mutados con mayor frecuencia fueron: *TP53* (21%), *SRSF2* (21%), *DNMT3A* (19%), *ASXL1* (19%), *STAG2* (16%) y *TET2* (16%). De los 18 pacientes con SMD clasificados como de riesgo muy bajo/bajo/intermedio, en 13 de ellos el perfil mutacional indicaba un riesgo más elevado. El 72%

(13/18) de los casos presentaba una mutación asociada a mal pronóstico según la guía NCCN v2.2019, y el 39% (7/18) era portador de 3 o más mutaciones en genes *driver*, ambos aspectos asociados con peor supervivencia. Dado el carácter retrospectivo del estudio en la mayoría de los pacientes, sólo en 6 de ellos se modificó la conducta terapéutica (Tabla 2).

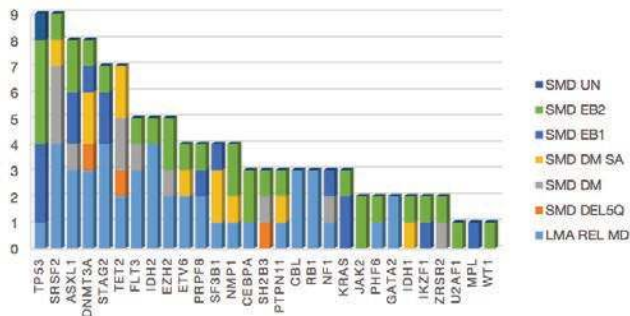
Tabla 1. Características clínicas basales al diagnóstico de los SMD y LMA-Md.

c	Pacientes (n=42)
Edad en años, mediana (IQR)	65 (57-75)
Sexo masculino, n (%)	25 (60%)
Hemoglobina g/dL, mediana (IQR)	9,4 (7,95-10,8)
Dependencia transfusional, n (%)	17 (40%)
Leucocitos x10 ⁹ /L (IQR) , mediana (IQR)	3,7 (2,3-5,87)
Neutrófilos x10 ⁹ /L (IQR) , mediana (IQR)	1,6 (0,9-2,6)
Plaquetas x10 ⁹ /L (IQR) , mediana (IQR)	90 (62-151)
Blastos en médula ósea %, mediana (IQR)	9 (3-20,25)
Clasificación WHO 2016, n (%)	
LMA-MD	11 (26%)
SMD con displasia multilineal (DM)	6 (14%)
SMD con DM y sideroblastos en anillo (SA)	4 (10%)
SMD con delección 5q	2 (5%)
SMD con exceso de blastos (EB) tipo 1	7 (17%)
SMD con EB tipo 2	11 (26%)
SMD Inclasificable	1 (2%)
IPSS-R, n (%)	
Muy bajo	4 (9%)
Bajo	7 (17%)
Intermedio	7 (17%)
Alto	5 (12%)
Muy alto	8 (19%)
Cariotipo alterado, n (%)	24 (57%)
Cariotipo IPSS-R, n (%)	
Muy bueno	0
Bueno	23 (55%)
Intermedio	7 (17%)
Pobre	6 (14%)
Muy pobre	6 (14%)

Tabla 2. Casos clínicos cuya decisión terapéutica se basó en el perfil mutacional molecular.

Caso clínico y diagnóstico	Tratamiento inicial propuesto	NGS	Tratamiento administrado
Mujer 87a. SMD EB1, CG del5q. IPSS-R Bajo	Lenalidomida	<i>TP53, SF3B1, DMT3A</i> mutados	Azacitidina
Varón 75a. SMD DM SA pierde respuesta AEEs. Cariotipo riesgo bajo	Soporte transfusional	<i>DNMT3A, TET2</i> y <i>SF3B1</i> mutado	Azacitidina
Varón 57a. Trombocitopenia moderada. SMD DM. Cariotipo complejo. IPSS-R Intermedio	Vigilancia evolutiva	<i>FLT3</i> mutado	AloTPH
Mujer 24a. LMA-Md con QT inducción y AloTPH SeICD34. AMO +100d: 8% blastos	DLI	<i>DMT3A</i> mutado	Azacitidina
Varón 63a. LMA-Md refractario a inducción 3+7	FLAGIDA	<i>TP53</i> mutado	Decitabina
Varón 67a. SMD EB2. Cariotipo muy complejo. IPSS-R Alto	EC aleatorizado rama "elección del investigador": Azacitidina	<i>TP53</i> mutado	Decitabina

Figura 1. Frecuencia de genes mutados identificados por NGS según subtipo de SMD.



Conclusiones: Nuestro estudio confirma la alta frecuencia de mutaciones en SMD y LMA-Md con *TP53* y *SRSF2* como principales genes mutados, en sintonía con la alta proporción de pacientes con SMD con excesos de blastos y cariotipo complejo de nuestra cohorte. Nuestros resultados muestran que la disponibilidad de los datos de NGS puede ayudar en la toma de decisiones clínicas y que estas tecnologías deben incorporarse al análisis biológico de los SMD.

PO-167

GENERACIÓN DE UN NUEVO ÍNDICE PARA LA EVALUACIÓN PRONÓSTICA DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA BASADO EN 106 PACIENTES DE UN ÚNICO CENTRO

Román-Bravo D¹, Arenillas L¹, Párraga I¹, Florensa L¹, Montesdeoca S¹, Salido M², Puiggrós A², Espinet B², Pedro C³, Angona A³, Ferrer del Alamo A¹, Calvo X¹

¹Laboratorio de Citología Hematológica. Servicio de Patología. GRETNHE, IMIM Hospital del Mar Research Institute. Escola de Citologia Hematologica Soledad Woessner-Parc de Salut Mar. Hospital del Mar, Barcelona; ²Laboratorio de Genética Molecular. Servicio de Patología. GRETNHE, IMIM Hospital del Mar Research Institute. Escola de Citologia Hematologica Soledad Woessner-Parc de Salut Mar. Hospital del Mar, Barcelona; ³Servicio de Hematología Clínica, Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: En la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), el recuento de blastos en médula ósea (MO) resulta de la suma de blastos y promonocitos. La mayoría de los índices pronósticos aplicados en la LMMC incluye este sumatorio como variable pronóstica. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si ambas células mostraban un peso pronóstico equivalente. Asimismo, evaluamos que variables de nuestra serie presentaban un valor pronóstico independiente y si su adición a los índices pronósticos más usados, CPSS y Mayo prognostic model (Mayo), mejoraba la capacidad predictiva de los mismos; o si nos permitía generar uno nuevo.

Métodos:

1. Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1.
2. Se evaluó el impacto pronóstico de las siguientes variables: blastos en MO, promonocitos en MO, LMMC 0 vs LMMC 1 vs LMMC 2, blastos agranulares, LMMC displásica vs proliferativa, requerimiento transfusional, Hb <100 g/L, plaquetas <100x10⁹/L, mielema, blastos en sangre periférica (SP), riesgo citogenético según CPSS, dismegacariopoyesis, diseritropoyesis y disgranulopoyesis.
3. En el análisis univariado para la SG los únicos parámetros que demostraron un impacto pronóstico adverso fueron: blastos en SP (39m vs 9m, P<0.001), Hb <100 g/L (45m vs 21m, P=0,004) y plaquetas <100x10⁹/L (50m vs 26m, P=0,001). Los tres ítems mantuvieron su impacto pronóstico adverso cuando se enfrentaron en un análisis multivariante. Las tres variables presentaron un peso pronóstico similar (HR: 2,5; 2,17; 2,28; respectivamente).
4. CPSS y Mayo fueron adecuados para estratificar el pronóstico de nuestra serie, siendo este último el que presentó una mayor capacidad predictiva para la SG (C-índice: 0,60 vs 0,66). Al introducir las plaquetas en el CPSS (CPSS-P) se mejoró la precisión pronóstica de

éste (C-índice: 0,65).

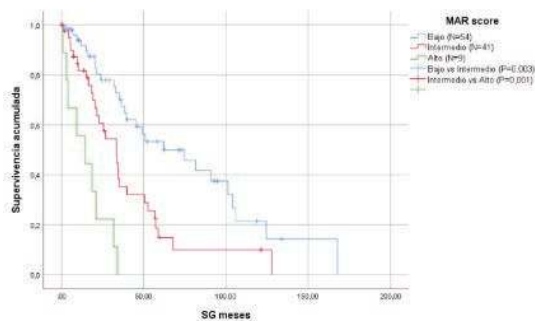
5. Dado el peso pronóstico equitativo de las tres variables comentadas desarrollamos un score basado en éstas. El MAR score (Figura 1) consta de tres categorías de riesgo: bajo (0 ítems), intermedio (1 ítem), alto (2-3 ítems) que presentaron SG significativamente diferenciadas (62m vs 33m vs 14m). El C-índice fue similar al Mayo (0,66) pero su AIC fue inferior (473 vs 481) demostrando un mejor balance entre su capacidad predictiva y el número de variables usadas.

Conclusiones: Las variables con valor pronóstico adverso independiente para la SG en nuestra serie fueron Hb <100 g/L, plaquetas <100x10⁹/L y presencia de blastos en SP. El MAR score, un índice compuesto por estos ítems, presentó la mejor capacidad predictiva en nuestro entorno.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Característica	N=106
Edad, mediana (rango), años	78,50 (39-90)
Hombres, n (%)	58 (54,7%)
OMS 2008, n (%)	
LMMC 1	56 (52,8%)
LMMC 2	50 (47,2%)
OMS 2017, n (%)	
LMMC 0	18 (17%)
LMMC 1	38 (35,8%)
LMMC 2	50 (47,2%)
Leucocitos, mediana (rango), x10 ⁹ /L	8,0 (3,07 – 52,91)
Hemoglobina, mediana (rango), g/L	118,5 (73 – 181)
Plaquetas, mediana (rango), x10 ⁹ /L	<100: 40 (37,7%) ≥100: 66 (61,3%)
Monocitos totales, mediana (rango), x10 ⁹ /L	1,78 (1,0 - 13,96)
Monocitos, %	23,8 (10,8 – 81,8)
Linfocitos totales, mediana (rango), x10 ⁹ /L	1,87 (0,70 – 5,24)
Blastos sangre periférica, n (%)	8 (8)
Blastos médula ósea, media (rango), %	3,5 (0 - 15)
Diseritropoyesis, mediana (rango), %	22 (0 - 90)
Disgranulopoyesis, mediana (rango), %	50 (0 - 98)
Dismegacariopoyesis, mediana (rango), %	8 (0 - 69)
Requerimiento transfusional, n (%)	SI: 16 (15,1) No: 88 (83)
Evolución a LMA, n (%)	SI: 16 (15,1) No: 90 (84,9)
Riesgo citogenético, n (%)	Bajo: 92 (88,8) Intermedio: 2 (1,9) Alto: 9 (8,5)
CPSS, n (%)	Bajo: 34 (32,1) Intermedio-1: 46 (43,4) Intermedio-2: 23 (21,7) Alto: 1 (0,9)
Mayo prognostic model, n (%)	Bajo: 31 (29,2) Intermedio: 51 (48,1) Alto: 23 (21,7)

Figura 1. Mar Score.



PO-168

LEUCEMIA MIELO-MONOCÍTICA CRÓNICA: ESTUDIO DE VIDA REAL SOBRE OPCIONES DE TRATAMIENTO RECIBIDO Y RESPUESTA EN 200 PACIENTES DE UN ÚNICO CENTRO

Castaño-Díez S¹, Guijarro F¹, Bataller A¹, Esteban D¹, Triguero A¹, Jiménez R¹, Tovar N¹, López M¹, Charry P¹, Rozman M¹, Esteve J¹, Díaz-Beyá M¹

¹Hospital Clínic Barcelona

Introducción: Pese a la reciente incorporación de nuevos agentes en el tratamiento de distintas neoplasias mieloides, las opciones terapéuticas en LMMC son muy limitadas. Los hipometilantes (HMA) son comúnmente utilizados pero el porcentaje de pacientes que lo recibe, su impacto real y la proporción que acaban realizando un aloTPH no se conoce con certeza. La caracterización genética con NGS podría identificar candidatos a nuevas terapias.

Objetivo: Describir una serie extensa de pacientes con LMMC de largo seguimiento, analizar cuántos reciben tratamientos activos, la respuesta observada y su pronóstico. Evaluar si por NGS se podría identificar candidatos a tratamientos dirigidos contra dianas moleculares.

Métodos: Se incluyeron los pacientes con LMMC de un solo centro (1997-2019). Analizado con SPSS y R. Se evaluó la respuesta a HMA según Savona et al. Blood 2015. Estudio de NGS con: Ion Ampliseq AML Research y OncoPrint Cancer Research.

Resultados: Se incluyeron 200 pacientes (66% hombres; edad mediana: 72 años (28-99), 90% de novo). FAB: 70% LMMC-MD, OMS: 72% LMMC-0, 17% LMMC-1 y 11% LMMC-2. Citogenética: riesgo bajo, intermedio (int) y alto en un 63%, 12% y 13%, respectivamente. Al diagnóstico, 21% presentaban dependencia transfusional. La distribución de los pacientes según el índice pronóstico CPSS: 33% bajo, 35% int-1, 24% int-2 y 8% alto. El seguimiento mediano fue 40 meses (m). Disponemos de estudio NGS en 23 pacientes, siendo las mutaciones más frecuentes: TET2 (11/23), ASXL1 (6/23), DNMT3A (4/23), CBL (3/23), FLT3 (ITD+TKD) 3/23, IDH 1&2 (3/23). En recaída 3 pacientes presentaron FLT3mut y 4 IDH 2mut. La supervivencia global mediana (SG) fue 37 m (95%CI 29, 44), estadísticamente distinta según CPSS: 57 [95% CI 42, 71], 38 [95% CI 22, 53], 17 [95% CI:11,22] y 13 m [95% CI 12, 15] en riesgo bajo, int-1, int-2 y alto riesgo, respectivamente. P<0.001. El primer paciente tratado con HMA fue en 2006 y 23 de 124 pacientes (18%) han recibido HMA: 14 (58%) no obtuvieron respuesta (R), 5 (21%) R completa, 2(8.3%) R medular, 2(8.3%) R parcial y 4 (4.2%) beneficio clínico. La SG a partir de 2006 es superior que en el periodo anterior [SG 47 m (95%CI 35, 59) vs SG 23 m (95%CI 14, 33), p=0.009]. La incidencia acumulada (IA) de progresión a LMA a los 4 años fue de 24% (IC95%±6%). De la serie global 16 pacientes (8%) recibieron un aloTPH. Como tratamiento citorreductor previo 5 (31%) recibieron quimioterapia (dos de ellos además inhibidores de FLT3) y 7(44%) HMA. La SG a los 4 años post AloTPH fue del 68% (IC95%±27). Cinco pacientes (31%) recayeron con una IA de recaída a 4 años de 38% (IC95%±27%). De manera interesante, 2 pacientes recaídos post AloTPH respondieron con tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas (Sorafenib y Enasidenib, respectivamente). En global, 4 recibieron tratamientos dirigidos contra las dianas moleculares FLT3-ITD/TKD e IDH1/2mut.

Conclusión: A pesar de haber observado un mejoría en el pronóstico de los pacientes con LMMC en los últimos años, su evolución continúa siendo insatisfactoria. La caracterización molecular completa y una incorporación más rápida de nuevos tratamientos con eficacia demostrada en otras neoplasias mieloides podrían contribuir a un tratamiento más preciso, con mayor tasa de respuestas y beneficio en supervivencia de estos enfermos.

Financiación: PI16/01027 (JE;MDB)

PO-169

RESPUESTA A 5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO, LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON GENÉTICA DE ALTO RIESGO

Pérez Ortega L¹, Falantes González JF¹, Moya Arnau M¹, Pérez Simón JA¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: La mortalidad en los pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda con genética de alto riesgo (cariotipo adverso, mutación

p53) es elevada. Además es frecuente que el diagnóstico se haga en pacientes mayores, por lo que pocos son candidatos a recibir quimioterapia intensiva o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento con 5-azacitidina ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva. El objetivo de nuestro trabajo es analizar la respuesta a 5-azacitidina en este subgrupo de pacientes en un hospital de tercer nivel.

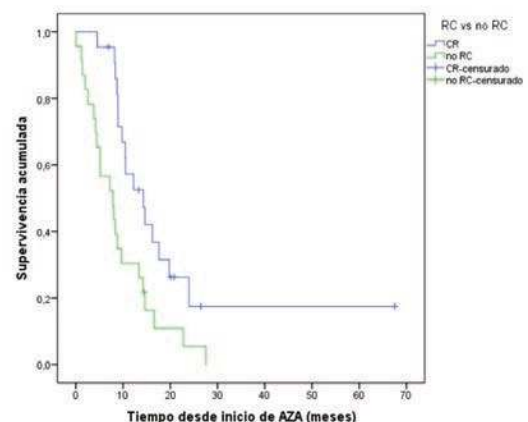
Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo incluyendo a todos los pacientes del Hospital Virgen del Rocío con diagnóstico de síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda con genética de alto riesgo que han recibido 5-azacitidina como tratamiento de primera línea desde Enero de 2010 a Enero de 2019.

Resultados: El total de pacientes incluidos es 47, con una mediana de edad de 72 años. El 40.4% (19) de los pacientes presentaban cariotipo monosómico al diagnóstico. El diagnóstico más frecuente fue la anemia refractaria con exceso de blastos 2 (31.9%). Las características basales de los pacientes se describen en la Tabla 1. El 48.7% (23) alcanzó respuesta completa a 5-azacitidina y el 12.7% (6) alcanzó respuesta parcial. Los pacientes restantes no alcanzaron respuesta o progresaron tras el inicio de 5-azacitidina. La mediana de ciclos hasta la respuesta fue de 4 ciclos. No se ha identificado ningún factor estadísticamente significativo de respuesta a 5-azacitidina. En el 93.6% de los pacientes se suspendió el tratamiento con 5-azacitidina. Las causas de suspensión fueron: éxitus (40.3%), progresión a leucemia aguda (31.9%), trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (10.6%), pérdida de respuesta sin progresión (6.3%), toxicidad (8.5%) e inicio de quimioterapia intensiva (2.1%). El 33.3% de los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mielomonocítica crónica progresaron a leucemia mieloide aguda durante el seguimiento. La tasa de éxitus en el grupo de respondedores a 5-azacitidina fue del 69,6% y en el grupo de no respondedores del 91.7%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p<0.05).

Tabla 1. Características de los pacientes.

Sexo	- Mujer: 46.8% (22) - Hombre: 53.2% (25)
Edad (mediana)	72 años
Diagnóstico	- ARSA: 4.2% (2) - CRDM: 14.9% (7) - AREB-1: 25.5% (12) - AREB-2: 31.9% (15) - LMMC: 4.2% (2) - LMA: 19.1% (9)
Cariotipo monosómico	40.4% (19)
Cifra neutrófilos al diagnóstico	< 0.5x10e9/l: 30.3% 0.5-1x10e9/l: 37.2% 1-1.5x10e9/l: 9.3% >1.5x10e9/l: 23.2%
Hemoglobina al diagnóstico (media)	86.6 g/l
Dependencia transfusional al diagnóstico	78.7% (37)
Cifra plaquetaria al diagnóstico (media)	61.6x10e9/l
Quimioterapia intensiva posterior a 5-azacitidina	8.5% (4)
Trasplante alogénico posterior a 5-azacitidina	12.7% (6)

Figura 1. Análisis de supervivencia.



Resultados: Las causas más frecuentes de éxitus fueron sepsis (35.1%) y progresión a leucemia aguda (29.7%). La mediana de supervivencia global fue de 12.3 meses, en el grupo de pacientes que alcanzaron respuesta completa a 5-azacitidina fue de 14.3 meses y en los no respondedores de 7.9 meses. Las curvas de supervivencia se muestran en la Figura 1.

Conclusiones: En nuestro centro la respuesta completa al tratamiento con 5-azacitidina ha aumentado la mediana de supervivencia y ha disminuido la tasa de éxitus en los pacientes con genética de alto riesgo.

No se han identificado factores pronósticos de respuesta a 5-azacitidina en este grupo de pacientes. Son necesarios más estudios para identificar en que perfil de pacientes debe iniciarse el tratamiento con 5-azacitidina.

PO-170

EXPERIENCIA UNICENTRICA EN EL USO COMBINADO E INDIVIDUAL DE AZACITIDINA Y DECITABINA EN PACIENTES CON SINDROMES MIELODISPLÁSICOS Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÓNICA

Lerma Verdejo A¹, Martínez Moya MD¹, Luts I¹, Ustáriz MI¹, Solano Ramos F¹

¹H.General Nuestra Señora del Prado

Introducción: La incidencia del síndrome mielodisplásico (SMD) se estima en 4,1 casos por cada 100.000 habitantes, es más común a partir de los 60 años. Las alternativas terapéuticas suelen ser escasas, actualmente se encuentra aprobado el uso de 5-azacitidina (5-AZA) en el tratamiento de pacientes adultos no candidatos a trasplante o como puente a este en los SMD intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema Internacional de puntuación pronóstica (IPSS), en la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) y en leucemia mieloide aguda (LMA). En los últimos años se ha extendido el uso de decitabina, otro hipometilante al igual que la 5-AZA, para estas enfermedades. En este trabajo mostramos la experiencia de nuestro centro en el uso de ambos hipometilantes.

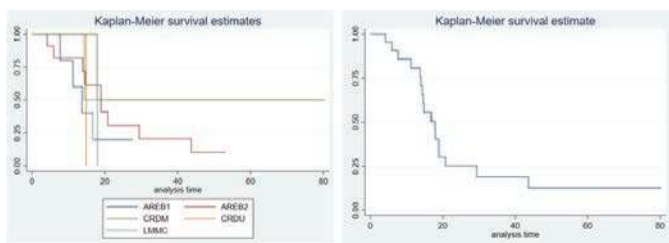


Figura 1. Mar Score.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, analítico, unicentrico. Los datos fueron recogidos desde enero de 2012, hasta el momento actual, mayo de 2019. Se reclutaron de nuestra base de datos los pacientes que padecían un SMD, tratados con 5-AZA, decitabina o incluso ambos. Dado el tiempo de evaluación se han utilizado los criterios diagnósticos establecidos y no los de la WHO de 2018.

Resultados: Se recogieron un total de 21 casos que recibieron tratamiento. De estos, 5 casos se trataban de una anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 (AREB-1), 11 con anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 (AREB-2), 2 casos con citopenias refractaria con displasia multilineal (CRDM), 1 caso solo de con citopenias refractaria con displasia unilineal y dos casos de LMMC. En la muestra 8 era mujeres y 13 eran varones. La edad media al diagnóstico fue de 76 años (54-87). El IPSS medio fue 1,71 (0,5-3) riesgo Intermedio -2, IPSS-R fue 5,5 (3-9) riesgo alto, WPSS 3.68 (1-6) riesgo alto. La media de LDH al diagnóstico fue 520 (319-886) y el porcentaje medio de blastos fue 9.23% (0-18). El número de citopenias al diagnóstico, (Hb<10g/dl, plaquetas <100x10³/μL y neutrófilos<0.8x10³/μL), fue 2. De los pacientes comentados, sólo 4 de ellos llevaron únicamente 5-AZA y 2 de ellos sólo decitabina. Los 15 restantes iniciaron primero 5-AZA y posteriormente rotaron a decitabina. El tiempo medio de duración con el tratamiento con 5-AZA fue de 11,45 meses (0-37,68). El tiempo medio de los pacientes con decitabina fue 5,54 meses (0-45,5). No es comparable el uso de ambos ya que rotaron a decitabina aquellos pacientes que presenta-

ron intolerancia, no respuesta o progresión. La supervivencia global con el uso de esta estrategia de combinación fue una supervivencia del 40% a los 18 meses de haber iniciado el tratamiento. Actualmente sólo cuatro pacientes se encuentran vivos. En el transcurso de ambos tratamientos las dos CRDM progresaron a AREB1. De los AREB1 sólo dos progresaron a LMA. De los AREB-2 4 de ellos progresaron a LMA y uno de ellos se transformó en un síndrome mieloproliferativo con JAK2 positivo. La CRDU progresó a LMA y sólo una de las dos LMMC progresó a LMA. Estos datos suponen que existió progresión en un 52% a otras entidades.

Conclusión: La terapia combinada con estos fármacos ofrece una supervivencia media del 40% a los 18 meses, en pacientes con edad avanzada, pero es necesario establecer estudios que comparen de manera fiable la supervivencia de ambos fármacos por separado y así establecer mejor las estrategias y protocolos de administración.

PO-171

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA

Rubio Lopes-García L¹, Legarda Campos M¹, Jiménez Castillo M¹, Francés Aracil E¹, Fernández Llavador MJ¹, Ribas García P¹, Gimeno Broset M¹, Donato Martín E¹, Marco Buades P¹, Sayas Lloris MJ¹, De La Rubia Comos J¹, Fernández Zarzoso M¹, Juan Marco ML¹, Tolosa Muñoz A¹, García Fera A¹, Gómez Beltrán E¹, Ivars Santacreu D¹, Moret Peiró G¹

¹Hospital Universitario Dr. Peset

Introducción: La Azacitidina (AZA) es actualmente una terapia estándar para el manejo de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) de bajo riesgo con alta dependencia transfusional, síndromes mielodisplásicos/neoplasias mieloproliferativas crónicas (SMD/NMPC) y leucemias mieloblásticas agudas (LMA). El tratamiento con AZA en pacientes con SMD se asocia a una mayor supervivencia global y un retraso en la transformación leucémica. Sin embargo, este tratamiento se asocia a citopenias prolongadas que favorecen el desarrollo de complicaciones infecciosas. Las consecuencias clínicas de los episodios infecciosos en pacientes en tratamiento con AZA han sido escasamente estudiadas.

Objetivos: Analizar la incidencia y características de las complicaciones infecciosas que han presentado los pacientes con SMD, SMD/NMPC o LMA tratados con AZA en nuestro centro entre 2015 y 2018.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 37 pacientes consecutivos diagnosticados de SMD, SMD/NMPC o LMA y que recibieron tratamiento con AZA entre 2015-2018. Las características de estos pacientes se muestran en la Tabla 1. La fiebre se definió como una sola determinación >38,3° C o 38° C en dos determinaciones separadas entre sí por al menos una hora. Los episodios infecciones se clasificaron en: fiebre de origen desconocido (sin foco clínico y sin documentación microbiológica), bacteriemia primaria (sin foco de origen), bacteriemia secundaria (con foco de origen), infección microbiológica sin bacteriemia (foco clínico con documentación microbiológica), infección clínica (foco clínico sin documentación microbiológica), y fiebre no infecciosa (fiebre farmacológica, fiebre tumoral, fiebre de origen central).

Resultados: Se administraron un total de 397 ciclos con una mediana de 5 ciclos (extremos, 1-72) por paciente. Únicamente 7 pacientes con diagnóstico de LMA recibieron en algún momento de su tratamiento con AZA profilaxis antiinfecciosa con posaconazol y levofloxacino. En total, 27 (73%) pacientes presentaron 50 episodios infecciosos. De éstos, 33 requirieron ingreso hospitalario y 17 fueron manejados de forma ambulatoria. Diez (27%) pacientes no presentaron ninguna complicación infecciosa, 13 presentaron un solo episodio, 7 pacientes tuvieron 2, y 7 tuvieron 3 o más. La mediana de episodios infecciosos fue de 2 (extremos, 0-4). El 62% de los casos fueron infecciones microbiológicamente documentadas sin bacteriemia, el 20% microbiológicamente documentadas con bacteriemia, un 4% correspondieron a infección clínica y otro 4% a fiebre de origen desconocido. Los principales focos infecciosos fueron el urinario (40%) y el respiratorio (33%), seguido de infecciones de piel (9%), del aparato digestivo (7%), la boca (4%) y otros (7%). Únicamente un 28% de los estudios microbiológicos fueron positivos. De las infecciones documentadas microbiológicamente, el 48% fueron causadas por microorganismos gram negativos, un 36% por gram positivos, un 12% por hongos levaduriformes, el 2% fueron casos de infección por micobacteria y el 2% por infección vírica.

Hasta 9 (25%) pacientes presentaron neutropenia prolongada durante su tratamiento con AZA, de los cuales 6 (67%) requirieron ingreso a causa de infección. El promedio de ciclos hasta infección ambulatoria fue 4 y de 3,5 en los ingresos. En conjunto, 5 pacientes (14%) fallecieron a consecuencia de la infección (3 éxitos fueron consecuencia de fracaso multiorgánico tras una bacteriemia 2ª, y los dos restantes se debieron a complicaciones por una parte tras una infección activa una por *Mycobacterium tuberculosis* y otra por Influenza A).

Conclusión: Las infecciones son una complicación frecuente en los pacientes tratados con AZA. Los beneficios que pueda aportar una profilaxis antimicrobiana, podrían ser evaluados en estudios prospectivos.

Tabla 1. Características de estos pacientes.

	Cohorte
Edad, mediana, (rango), años	75 (28-89)
Hombres, n (%)	26 (70%)
Mujeres, n (%)	11 (30%)
Diagnóstico, n (%)	
SMD	17 (45%)
SMD/NMPC	4 (11%)
LMA	16 (44%)
Nº total de ciclos administrados, n	
1-10	29 (79%)
11-20	3 (9%)
>41	4 (12%)
Neutropenia prolongada, n (%)	
Si	9 (25%)
No	28 (76%)
Media al diagnóstico de infección de manejo ambulatorio	
Hemoglobina (g/dL)	9,56
Plaquetas (x10 ³ /µL)	108,400
Neutrófilos (x10 ³ /µL)	3,700
Media al diagnóstico de infección que haya requerido ingreso	
Hemoglobina (g/dL)	8
Plaquetas (x10 ³ /µL)	47,000
Neutrófilos (x10 ³ /µL)	1,700

Neutropenia prolongada: <0,5 x 10³ durante ≥ días consecutivos

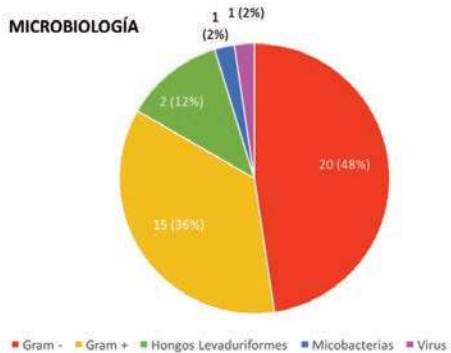


Figura 1. Etiología microbiológica.

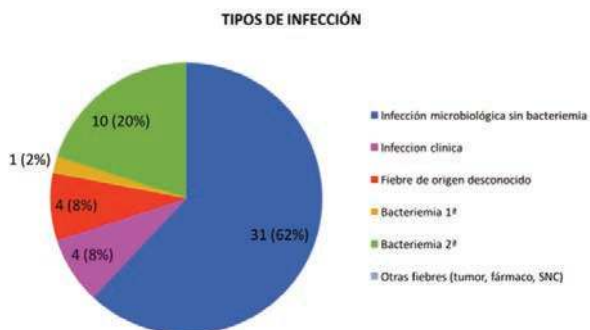


Figura 2. Tipos de Infección.

PO-172

SINDROME MIELODISPLÁSICO EN EDAD TEMPRANA ASOCIADO A MANIFESTACIONES CLÍNICAS HETEROGÉNEAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Awol R¹, Torrent M¹, Bussaglia E¹, Carricondo M¹, Martínez C¹, Prat-corona M¹, Nomdedéu J¹, Blanco ML¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: Los SMD/LMA con mutación de *GATA2* están contemplados en la clasificación OMS 2017 como neoplasia mielóide con predisposición germinal asociada a disfunción de otros órganos. La proteína *GATA2* es miembro de una familia de factores transcripcionales que regulan la expresión de múltiples genes diana. Se encuentra altamente expresado en células hemopoyéticas inmaduras y es crucial para la su proliferación y mantenimiento. Las mutaciones del gen *GATA2* que causan pérdida de la función del alelo mutado conducen a su haploinsuficiencia. Ésta se manifiesta como linfopenia, monocitopenia, déficit de linfocitos NK, infecciones recurrentes y predisposición al desarrollo de síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mielóide aguda (LMA) en la edad pediátrica y la adolescencia. Otras manifestaciones menos frecuentes son linfedema, trombosis venosa profunda, sordera neurosensorial, proteinosis alveolar o abortos de repetición¹. Dichas manifestaciones se engloban bajo las denominaciones síndrome MonoMAC, DCML, SMD/LAM familiar y síndrome de Emberger.



Figura 1. Linfedema EID.

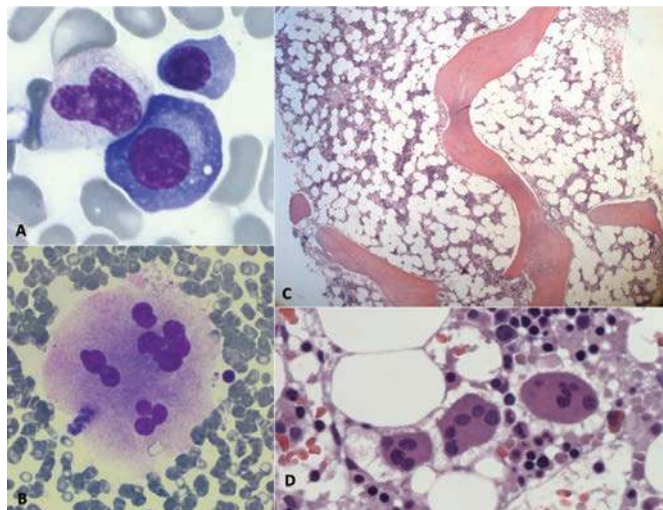


Figura 2. Estudio medular. A) Neutrófilo degranulado (MGG, 100x). B) Dismegacariopoyesis (MGG, 100x). C) Biopsia ósea. Celularidad disminuida (HE, 4x). D) Dismegacariopoyesis (HE, 40x).

Caso clínico: Presentamos el caso de un paciente de 20 años con un cuadro clínico heterogéneo. A los 6 meses de edad desarrolló linfedema en en extremidad inferior derecha (EID) que se resolvió al iniciar la

deambulacion. A los 3 años se detectó una sordera neurosensorial, por la que se colocaron implantes cocleares. A partir de los 8 años se observó leucopenia a expensas de neutropenia; entre los estudios realizados una marcada linfopenia B (2 %) con inversión del cociente CD4/CD8. A esa edad aparecieron verrugas en labio inferior que se eliminaron con criocirugía y recidivaron a los 13 y 14 años. A los 15 años sufrió el primer episodio de celulitis en primer dedo de EID, con empeoramiento del linfedema (Figura 1). A los 19, apareció trombopenia oscilante (75 a 134x10⁹/l) seguida de dismorfia de hematíes y macrodismorfia plaquetar que se agregaron a la neutropenia existente (neutrófilos 1,08x10⁹/l). Se realizó un estudio medular donde se observó hemopoyesis hipoplásica y displasia bilineal que incluía megacariocitos con núcleos sueltos (Figura 2). La citogenética fue normal. Ante la sospecha de síndrome de Emberger se realizó un panel de NGS donde se detectó la mutación c.1084C>T p.Arg362* de novo a nivel de la región ZNF2 de la proteína. Se estudió a los padres y hermana sin encontrarse alteración en GATA2.

Métodos: Se analizó el ADN del paciente al diagnóstico y de los familiares de primer grado mediante NGS con el Panel Myeloid Tumor Solution™ (Sophia Genetics) personalizado con los genes GATA2y DDX41 en el secuenciador MySeq (Illumina) y el análisis de las mutaciones con el software SOPHIA DDM (5.2.8).

Discusión y conclusión: Los SMD son entidades poco frecuentes en niños y adultos jóvenes y su diagnóstico debe acompañarse de una evaluación por genética molecular. La mutación germinal de GATA2 es la causa de aproximadamente el 7 % de los SMD pediátricos. Su estado mutacional no influye en la supervivencia global al diagnóstico del SMD en ausencia de otras alteraciones moleculares o citogenéticas. Sin embargo, su estudio es relevante para el diagnóstico, ante todo en casos con clínica asociada y para el estudio de posibles donantes emparentados de progenitores hemopoyéticos. El alotransplante es el único tratamiento curativo y se recomienda su realización en la fase de SMD hipocelular y antes de la aparición de más anomalías genéticas o citogenéticas².

Referencias

1. MA.Spinner et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. Blood 2014;123(6):809-821.
2. MW. Wlodarski et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. Blood 2016;127(11):1387-1397.

PO-173

EL CAMBIO A BIOSIMILAR DE EPOETINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES MAYORES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Cardos Gómez V¹, Conde Royo D¹, Alarcón Gallo AM¹, Valenciano Martínez S¹, Sanchez Prieto I¹, Martín Guerrero Y¹, Gil Fernández JJ¹, López Rubio M¹, García Suárez J¹

¹H.U. Príncipe De Asturias

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades clonales heterogéneas con riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). Están caracterizados por una hemopoyesis ineficaz y la consiguiente citopenia periférica. Afecta predominantemente a personas de edad avanzada. La anemia es la citopenia experimentada con mayor frecuencia (>80%) contribuyendo a reducir la calidad de vida y aumentar la morbilidad. Desde el 2014 las guías internacionales recomiendan el uso de agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE); Epoetina-alfa o Darbeopetina, para tratamiento de la anemia en pacientes con SMD de bajo-intermedio riesgo sin del(5q), especialmente con un nivel bajo de eritropoyetina (EPO). Desde entonces, los AEE se estaban utilizando en estos casos fuera de indicación. Ya en 2017, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autoriza la ampliación de esta indicación a la Epoetina-alfa (Eprex®) tras un estudio internacional multicéntrico (EPOANE 3021) que demostró su eficacia y seguridad en 130 pacientes con SMD. Y en 2018 extiende su autorización también a sus biosimilares. Aunque los biosimilares han demostrado igual efectividad, con un importante ahorro económico, los clínicos son reacios a realizar cambio entre AEE en pacientes que se mantienen estables por el miedo de perder la respuesta.

Objetivo: Revisar los resultados de efectividad tras el cambio a Epoetina-alfa biosimilar en el tratamiento de la anemia en pacientes mayores

con SMD de bajo-intermedio riesgo, que recibían previamente Darbeopetina alfa.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de 10 pacientes con diagnóstico de SMD, mayores de 65 años, con R-IPSS (Binocrit®) que previamente habían recibido Darbeopetina (Aranesp®). Todos realizaron la conversión de dosis a biosimilar según las recomendaciones en ficha técnica (ratio 1µg:200UI). La respuesta eritroide se evaluó según los criterios de IWG 2006 a las 12 semanas.

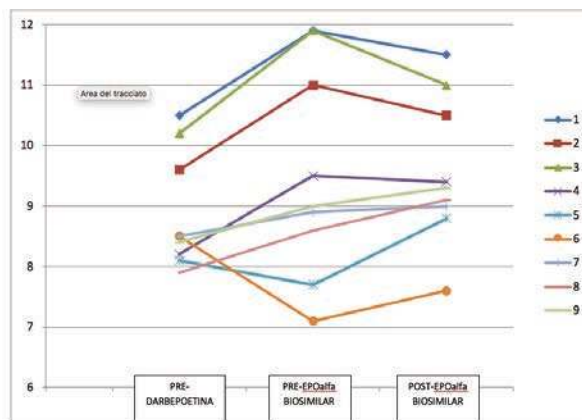
Resultados: La media de edad fue 80 años (65-94) con predominio de mujeres (7:3). 7 pacientes con SMD de bajo riesgo y 3 pacientes de riesgo intermedio. Ninguno había recibido quimioterapia. Todos presentaban niveles basales de EPO 20 al diagnóstico (media 41,6). Todos los pacientes presentaban anemia de µg/ml/semana en el momento del cambio y 6 pacientes recibían 300 µg/ml/semana. Tras hacer la conversión, sólo 2 pacientes precisaron aumento de dosis del biosimilar para mantener la respuesta. Un paciente no respondió al tratamiento con Darbeopetina y tampoco lo hizo con el biosimilar. La media de aumento de Hb tras el uso de Darbeopetina fue de 0.93 gr/dl (0,4-1,4) y tras el cambio a Binocrit mantuvo la misma respuesta (0,9 gr/dl). La mitad de los pacientes (5) eran dependientes de transfusión de concentrados de hematíes durante el tratamiento con Darbeopetina, y tras el cambio al biosimilar, dos de ellos dejaron de precisar transfusiones.

Conclusiones: El cambio de AEE a Epoetina-alfa biosimilar mantuvo la respuesta conseguida por la Darbeopetina, siendo igual de efectivo en el tratamiento de la anemia en pacientes ancianos con SMD de bajo-intermedio Y con el consiguiente beneficio económico.

Tabla 1.

Paciente	Edad	Sexo	Núcleos Anormales (%)	EPO previo (uIU/ml)	Hb (gr/dl) pre post Aranesp	TF Hb pre post	Dosis Binocrit (µg/ml)	RIF	Hb actual
1	87	M	150	102	10,5-11,9	no	40000	SMD bajo riesgo	11,5
2	92	V	150	141	9,5-11	no	30000	SMD bajo riesgo	10,5
3	71	M	300	52	10,2-11,5	no	60000	SMD bajo riesgo	11
4	69	V	300	35	8,2-9,5	no	60000	SMD riesgo intermedio	9,4
5	84	M	300	25	8,1-7,7	si (4 pre + 2 post)	50000	SMD riesgo intermedio	8,8
6	87	M	300	36,8	8,5-7,1	si (2 pre + 2 post)	60000	SMD bajo riesgo	7,6
7	94	V	150	156	8,5-8,9	si (2 pre)	30000	SMD bajo riesgo	9
8	89	M	300	294	7,9-8,6	si (6 pre)	60000	SMD bajo riesgo	9,1
9	83	M	150	NR	8,4-9	si (2 pre)	40000	SMD bajo riesgo	-
10	71	V	300	139	9,1-9,4	no	60000	SMD bajo riesgo	9,3

Figura 1. Respuesta de la Hb al tratamiento con Darbeopetina y Epoetina-alfa biosimilar en los pacientes mayores con SMD de riesgo bajo-intermedio.



SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PO-174

ALTERACIONES GENÉTICAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES SEGÚN EL USO DE INHIBIDORES TIROSÍN KINASA

Sáez Perdomo MN¹, Bilbao Sieyro C², González San Miguel Jose D³, González Pérez E, Florido Ortega Y, Sánchez Sosa S², López Rodríguez JF, Santana Santana G, García Quintana A, Groba Marco MV, Segura Díaz A, Stuckey R, Molero Labarta T², Gómez Casares MT²

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín. ULPGC; ²Hospital Universitario de Gran Canaria. ULPGC; ³Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

Introducción: La leucemia mieloide crónica es un neoplasia hematopoyética de la línea mieloide que se trata con inhibidores tirosín kinasa (ITK). Estudios recientes indican que los ITKs de segunda y tercera generación se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares adversos (ECVA). Coincidiendo con esto, investigaciones recientes publicadas en los últimos años señalan que el aumento en la frecuencia de mutaciones somáticas en células hematopoyéticas en población sana se asocian a una hematopoyesis clonal (que a su vez se asocia a mayor riesgo de desarrollar patologías hematológicas) y con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En el presente estudio determinaremos la presencia de mutaciones en genes como TET2, ASXL1, DNMT3A, RUNX1 y JAK2 y determinaremos su asociación con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Material y métodos: Se analizaron muestras de 24 pacientes diagnosticados de LMC entre 2001 y 2011 y tratados con ITKs de los cuales 10 (45,45%) son hombres y 12 (54,54%) mujeres con una media de edad en el momento del análisis de 55±18 años. Para el análisis de las mutaciones por NGS usamos el panel Myeloid Solution de Sophia Genetics para Illumina. Los ECVA se definieron como haber presentado una arritmia cardíaca, muerte cardiovascular, angina inestable, SCASEST, SCA-CEST, ACVA, TEP, TVP, SIC MMII o SIC carotídea.

Resultados: De los 24 pacientes analizados, 13 (54,2%) habían presentado en algún momento un ECVA y 11 (45,8%) no habían presentado nunca un ECVA. 16 (66,7%) pacientes no presentaron ninguna mutación y 8 (33,3%) presentaron al menos 1 mutación. De los 11 pacientes que no habían tenido ECVA 9 (81,8%) no tenían ninguna mutación y 2 (18,2%) tenían al menos 1 mutación. De los 13 pacientes que habían padecido ECVA en 7 (53,8%) no encontramos mutaciones y en 6 (46,2%) se encontraron mutaciones (Tabla 1). Las mutaciones encontradas en 5 de los 6 pacientes con ECVA ocurrieron en genes asociados al fenómeno de la hematopoyesis clonal (1 en TET2 y 4 en ASXL1 1 de ellas no está descrita y tiene un VAF=40), el otro paciente presentaba 1 mutación en RUNX1.1 de los 2 pacientes sin ECVA y con mutaciones, presentaba 1 mutación en TET2, mientras que el otro no tenía mutaciones en genes asociados a la hematopoyesis clonal (1 mutación en KRAS y 1 en WT1).

Tabla 1. Distribución de mutaciones y ECVA.

	No ECVA n (%)	ECVA n (%)	Total
Mutación	2 (18,2%)	6 (46,2%)	8
No mutación	9 (81,8%)	7 (53,8%)	16
Total	11	13	

Discusión y conclusiones: Revisando la literatura, hemos encontrado una asociación entre la baja expresión de RUNX1 y el desarrollo de ECVA, lo que explicaría el paciente con ECVA que presentaba una mutación en RUNX1. Nuestros resultados apoyan lo descrito en la literatura que describen las mutaciones en los genes de la hematopoyesis clonal como posibles precursores de eventos cardiovasculares, aunque quedar expandir nuestra serie para poder presentar una significación estadística significativa.

Declaraciones de Intereses: Estudio financiado por Incyte y la Fundación Disa.

PO-175

DERRAME PLEURAL ASOCIADO A DASATINIB EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Ferreiro Ferro R¹, Alonso Vence N¹, Pérez González S¹, Bendaña López A¹, Díaz Arias J¹, Díaz Varela N¹, Bao Pérez L¹, Abuín Blanco A¹, Rabuñal Martínez M¹, Fernández Mellid E¹, Cortés Vidal A¹, De Andrés y Jakob A¹, Vilariño López D¹, Peleteiro Raindo A¹, Melero Valentín P¹, Ferreiro Fernández L², Bello Lopez J¹, Pérez Encinas M¹

¹Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Hematología y Hemoterapia; ²Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Neumología

Objetivo: Dasatinib (DAS) es un ITK indicado para el tratamiento de LMC. El derrame pleural (DP) es el efecto adverso más característico de DAS apareciendo en aproximadamente un 30% a 5 años en primera línea con la dosis de 100 mg/d. El conocimiento de los factores asociados al DP y su evolución podría facilitar tomar medidas para mejorar su manejo.

Métodos: Estudio descriptivo de 32 pacientes LMC tratados con DAS en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela diagnosticados entre enero de 1995 y abril de 2018. DAS fue iniciado entre Julio de 2007 y Mayo de 2018. Tres pacientes recibieron DAS en primera línea y el resto después de fallo o intolerancia a imatinib.

Resultados: De los 32 pacientes 14 desarrollaron DP (43,7%). El tiempo medio de aparición del DP desde el inicio de DAS fue 30,3 meses con rango 127,25 (0,25-127,5). En el momento del DP solo 1 estaba en progresión (sarcoma granulocítico), 2 con menos de RM3, 2 en RM3 y 10 en RM4-4,5. El DP fue de grado I en 5 casos (35,7%), grado II en 7 casos (50%) y solo 2 se presentaron en grado severo. En siete casos (50%) fue bilateral. Se realizó toracocentesis diagnóstica o terapéutica en 8 casos, mostrando un exudado en 3, trasudado en 3 y quilotorax en 2 con una transformación a empiema. En la mayoría de los casos se realizó estudio de TC pulmonar y ecocardiografía para descartar otras causas de DP. En 3 casos (21%) se realizó biopsia pleural. El manejo inicial del DP fue la reducción de dosis de DAS en 6 casos (42,8%), la interrupción temporal de DAS con una reintroducción a menor dosis en 5 casos (35,7%), en un caso se cambio de ITK y en otro la discontinuación de DAS fue permanente. En siete casos se pautó diurético, en un caso corticoterapia y en cinco casos ambos. Solo en dos casos el DP se resolvió completamente, en 9 casos (64,3%) hubo una reducción parcial del DP, resolución completa en 2 casos y otros 2 sin respuesta. En un caso se consideró que el DP fue un factor contribuyente al fallecimiento por sobreinfección. Se compararon las características de los pacientes con DP (n=14) y sin DP (n=18). La dosis inicial de DAS y la acumulada en el primer año fue igual. El grupo con DP tenía más años de seguimiento (3,77 años vs 2,48 años) y más cardiopatía hipertensiva (OR 2.63). En relación con la edad, existen diferencias significativas (64,3 años vs 53,3 años, p=0,048 calculado por prueba de Mann-Whitney). No hubo diferencias en relación a género o historial de HTA y peso al diagnóstico.

Conclusiones: Nuestra experiencia confirma la alta frecuencia de DP en pacientes tratados con DAS. Las características del DP son variables. Todos los casos fueron estudiados de modo exhaustivo sin encontrar otra causa que justificara el DP. La evolución es tórpida, rara vez remite completamente. Hemos encontrado una asociación con cardiopatía hipertensiva, pero no con HTA ni con edad.

PO-176

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE IMATINIB GENÉRICO Y COMERCIAL

Pérez-Quirós María Á¹, Cortés-Sansa M¹, Planas-Giner A¹, Aldirra-Taha Mohamed S¹, Seguí-Solanes C¹, Grañana-Castillo S¹, Almendros-Abad N¹, Rodríguez-Mauriz R¹, Borrás-Trias L¹, Sagalés-Torra M¹, Rudi-Sola N¹

¹Hospital General De Granollers

Introducción: Imatinib (IM) es un inhibidor de la tirosina quinasa aprobado como tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), entre otras patologías. En 2016 se autorizó la comercialización del medicamento genérico de imatinib. En nuestro hospital se incorporaron dos presentaciones genéricas (IG₁ e IG₂) en la guía farmacoterapéutica junto al ya incluido imatinib comercial (IC). Los fármacos genéricos pueden

tener diferente composición de excipientes entre sí y con respecto a la de la presentación original. El objetivo de este estudio fue analizar si había diferencias en términos de efectividad y seguridad en el uso de IC o IG₁ en los pacientes que recibieron imatinib en nuestro centro.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en un hospital de segundo nivel en pacientes hematológicos tratados con IC o IG₁ entre junio de 2016 hasta septiembre de 2018. Se descartaron pacientes en tratamiento con IM con diagnósticos no hematológicos. Se registraron datos demográficos, indicación terapéutica de IM, estadio y evolución de la enfermedad, cambios de presentación en el tratamiento, así como el motivo para realizarlos. Se evaluaron todas las notificaciones de reacciones adversas (RA) comunicadas por el paciente y se clasificaron en significativas o no significativas. Se definieron como RA significativas todas aquellas que motivaron un adelanto de la visita con el hematólogo, acudir a urgencias o realizar una consulta al farmacéutico hospitalario.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes con LMC (58% hombres); con una media de edad de 68 ± 9 años. En el inicio del estudio, un 86% estaban siendo tratados con IC y un 14% con IG₁. De todos los pacientes tratados con IC, se sustituyó a IG₁ en un 91% de los casos. Del total de pacientes tratados con IG₁, se reinició el tratamiento con IC en el 36%, se hizo un cambio de presentación a otro IG (IG₂) en el 36%, en el 19% se continuó el tratamiento con IG₁ y en el 9% se cambió a nilotinib o bosutinib. Los cambios realizados se debieron a la mala tolerancia del fármaco. Tras el cambio de presentación, el 71% de los pacientes se mantuvo en remisión molecular completa (RMC), el 12% en remisión molecular mayor (RMM) y en el 17% no se obtuvieron datos. De los pacientes tratados con IG₁ el 64% experimentaron RA, siendo significativas en un 36% de ellas mientras que los pacientes tratados con IC, el 81% experimentaron RA, siendo significativas en un 14% de los casos. Al revisar la composición de ambas presentaciones, se detectaron diferencias: el IG₁ contenía hidroxipropilmetilcelulosa y en el caso del IC y el IG₂, celulosa microcristalina.

Conclusión: La efectividad del IM no fluctuó tras cambios en la presentación. Los pacientes tratados con IG₁ experimentaron RA significativas con mayor frecuencia que los que recibieron IC. Este hecho podría explicarse por la distinta composición de los excipientes entre ambas presentaciones. Por este motivo, la inclusión de nuevos fármacos genéricos en las guías farmacoterapéuticas hospitalarias se debería realizar tras evaluar y comparar previamente las diferentes presentaciones y posteriormente monitorizar su seguridad.

respectivamente, siendo retirados por toxicidad en el 11,8% vs 5,88%, criterio médico 5,88% vs 0% y fallo de respuesta 5,88% vs 5,88%. Bosutinib y Ponatinib fueron empleados en el 5,88% de los casos respectivamente. (Figura 1 y Tabla 2). - Como tercera línea se prefirió Nilotinib (57,14%) y Dasatinib (42,86%). Continúan actualmente el 42,86% en ambos casos y se retiró Nilotinib por toxicidad (14,28%) y Dasatinib por detección de la mutación T315I (14,28%) (Tabla 3). - En 3 pacientes se discontinuó ITK al cumplir criterios NCCN 2017 tras una mediana de tratamiento de 96 meses, ausencia de resistencia a ITKs y RM grado 4,5 o superior en todos los casos. Tras una mediana de seguimiento de 16 meses, dos pacientes continúan sin tratamiento manteniendo RM grado 4 o superior. En el paciente en que se reinició tratamiento se alcanzó RM grado 4.5 (Tabla 4). - En nuestra serie de casos, el 41,38% de los pacientes cumple criterios de discontinuación (RM igual o mayor de 4 más de dos años, ausencia de resistencia a ITK y tratamiento mínimo de tres años). No obstante, existe reticencia por parte de los pacientes por temor a la pérdida de RM (Figura 2). - Evaluamos la supervivencia de nuestra muestra de pacientes con LMC en tratamiento con ITK; resultando en torno al 90% a los 10 años. De los 29 pacientes de la serie, dos fueron exitus y en dos hubo pérdida de seguimiento (Figura 3)

Conclusiones: Los pacientes con LMC tienen una supervivencia similar a la población general gracias a los ITK. Sin embargo, no debemos olvidar la toxicidad asociada; y debemos evaluar correctamente la respuesta a tratamiento, con el fin de discontinuar ITK cuando sea posible. Se debe establecer unos criterios firmes de discontinuación y de reinicio posterior.

Tabla 1.



Tabla 2.

Segunda línea (n=17)	Continúan tratamiento	Causa de retirada
Dasatinib (47%)	23,52%	
Nilotinib (41,18%)	29,41%	
Bosutinib (5,88%)	100%	No retirado
Ponatinib (5,88%)	100%	No retirado

Tabla 3.

Tercera línea (n=7)	Continúan tratamiento	Causa de retirada
Nilotinib (57,14%)	42,86%	14,28% Toxicidad
Dasatinib (42,86%)	42,86%	14,28% Mutación T315I

PO-177

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON ITK EN LMC EN NUESTRO CENTRO HOSPITALARIO: LÍNEAS DE TRATAMIENTO, TOXICIDAD, DISCONTINUACIÓN Y SUPERVIVENCIA

Martí de Talavera J, Tejada Chaves C, Risco Galvez I, Carrera Merino MD, García Ballesteros C, Valero Nunez M, Lorente Alegre P, Gomez-Toboso D, Lopez Martínez A, Benet Campos C, Mas Ochoa C, Herrera de Pablos E, Navarro García I, Lopez Chulia F

Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

Introducción: La LMC se trata de una de las pocas enfermedades hematológicas que ha sufrido un cambio tan significativo en un corto periodo de tiempo, tanto en sus opciones de tratamiento como en su pronóstico y seguimiento. Analizamos la evolución de 29 pacientes desde la introducción de los ITK.

Material Y Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 29 pacientes que han iniciado tratamiento con ITKs desde el año 2002 en nuestro centro hospitalario. Atendemos a que ITK se empleó en primera línea, si continúan en tratamiento y en caso de sustitución por otro ITK, cual es la causa de este cambio. Analizamos la elección de ITK en líneas posteriores y la causa de su retirada. Describimos el grupo de pacientes que ha discontinuado tratamiento y su evolución. Evaluamos la supervivencia de la población con LMC bajo tratamiento con ITK.

Resultados: - 29 pacientes (100%) recibieron ITK de primera generación (1ªG) como primera línea. De ellos el 41,38% continuó con ese tratamiento y se retiró en el 58,62%. Las causas de retirada fueron toxicidad 13,80% (hematológica y no hematológica), criterio médico 10,34% y fallo de respuesta 36%. (Tabla 1). - 17 pacientes (58,62%) precisaron de una segunda línea. Se empleó mayoritariamente Dasatinib (47%) y Nilotinib (41,18%). De ellos, continúan el 23,52% vs 29,41%

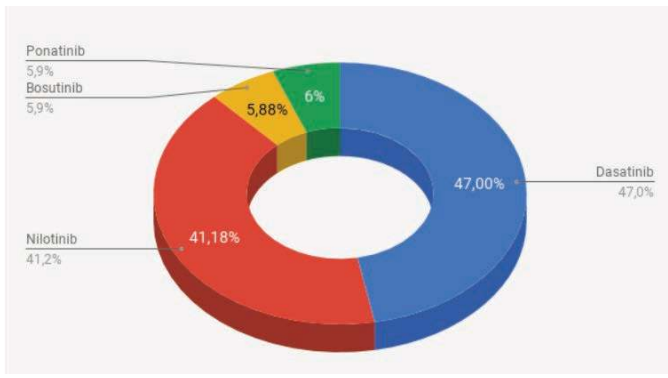


Figura 1.

Discontinuación ITK (NCCN 2017)

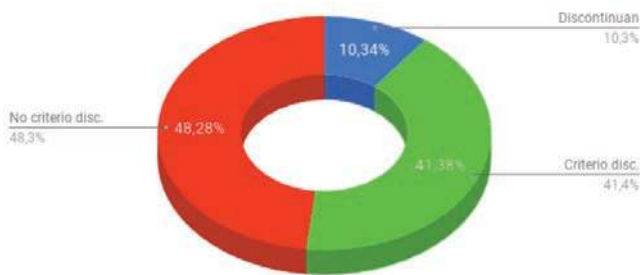


Figura 2.

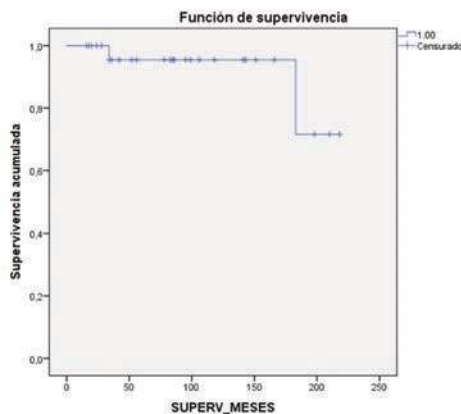


Figura 3.

PO-178
EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE LA SUSPENSIÓN DE INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA EN PACIENTES CON LMC EN RESPUESTA MOLECULAR COMPLETA PROLONGADA

De Poo Rodríguez V¹, Auría Caballero C¹, Moreno Chulilla J¹, Álvarez Manceñido F¹, Campos Montellano F¹, Pimentel Feliciano A¹, Amarilla Lanzas I¹, Dourdil Sahún V¹, Bonafonte Arruga E¹, Mayor Pérez L¹, Martínez Lázaro B¹, Asensio Del Río A¹, Martínez Lázaro B¹, Palomera Bernal L¹

¹Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza

Introducción: Los inhibidores de tirosin cinasas (ITK) han mejorado ostensiblemente el pronóstico y evolución de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC). En la actualidad la remisión libre de tratamiento (RLT) está siendo considerada como un nuevo objetivo para los pacientes que presentan respuestas profundas y prolongadas, aunque la mayoría de la información corresponde a ensayos clínicos. Con la discontinuación se mejora la calidad de vida de los pacientes y es una

medida de contención del gasto sanitario. Presentamos la experiencia de discontinuación de tratamiento de un centro.

Pacientes y métodos: Desde 2002 hasta la actualidad hemos tratado 63 pacientes con LMC e ITK, de los que siguen en tratamiento 55 (6 muertes, 4 de ellas no por LMC y 2 pérdida de seguimiento). De ellos han discontinuado el tratamiento con ITK 15 pacientes (27%), de los cuales 3 han sido en el contexto de ensayo clínico y 12 en práctica de vida real. El motivo de discontinuación fueron efectos adversos en 3 pacientes (edemas, estreñimiento y claudicación intermitente), 3 en ensayo clínico y 9 por consenso médico/paciente. El motivo de cambio de ITK en el caso 1 fue por intolerancia, caso 2 por falta de respuesta (<RMM) a Imatinib, con presencia de la mutación G250E y en el caso 3 por falta de respuesta (<RMM). Los casos 7, 8 y 9 dentro de ensayo clínico. Se realizó monitorización de la PCR cuantitativa BCR/ABL mensual durante los primeros 6 meses y después bimensual hasta el año y posteriormente cada 3 meses. Las características de los pacientes se reflejan en Tabla 1.

Resultados: La mediana de duración total del tratamiento con ITK fue de 127 meses (194-63) y la duración en RMC 4-5 fue de 60,8 meses (142-21). Tras la suspensión han mejorado los edemas faciales e hipopigmentación en 6 casos de Imatinib, así como los calambres de uno de ellos. El paciente 2 que suspendió por efectos intestinales, desaparecieron tras la suspensión y el caso 3 mejoraron las manifestaciones vasculares. Como efectos secundarios 6 pacientes han tenido "síndrome de privación". La mediana de seguimiento sin ITK es de 26,8 meses (102-2), habiendo recaído 4 pacientes (3 con Nilotinib y 1 con Imatinib) (Figura 1). Los 3 casos recaídos con Nilotinib tenían una media de tiempo en RM4-5 de 30 meses (<3 años), significativamente menor al global (60,8 meses).

Conclusión: En pacientes seleccionados con largo tratamiento con ITK y respuestas profundas mantenidas en el tiempo, es seguro la suspensión del tratamiento. Una duración prolongada de RMC 4-5 superior a 60 meses (5 años) años se asocia a una mejor RLT.

Tabla 1. Principales características de los pacientes analizados.

Paciente	Edad	Sexo	Tratamiento	Fecha inicio	IFN	Fecha stop	RM C4-5 (meses)	RLT (meses)
1	79	M	Imatinib/Dasa/Nilo	03/05/2002	si	18/10/2010	34	102
2	64	V	Imatinib/Dasa/Nilo	23/05/2007	no	24/03/2015	36	49
3	83	V	Imatinib/Nilo	13/02/2009	no	19/05/2014	30	58
4	73	M	Imatinib	30/06/2003	si	24/02/2016	108	38
5	64	M	Imatinib	26/02/2002	si	05/07/2016	60	33
6	65	V	Imatinib	10/06/2002	si	15/07/2016	72	33
7	68	M	Imatinib/Nilo	01/02/2005	no	20/12/2016	33	28
8	55	V	Imatinib/Nilo	14/04/2008	no	23/12/2016	21	4 (recalida)
9	79	M	Imatinib/Nilo	10/09/2006	no	14/03/2017	33	2 (recalida)
10	71	M	Imatinib	23/01/2003	si	21/03/2018	51	15
11	47	V	Nilotinib	26/10/2012	no	21/03/2018	36	4 (recalida)
12	75	V	Nilotinib	10/02/2011	no	12/04/2018	75	12
13	51	V	Nilotinib	17/12/2011	no	01/05/2018	60	11
14	45	M	Imatinib	19/02/2002	si	22/04/2018	142	3 (recalida)
15	56	V	Imatinib	07/12/2002	si	01/07/2018	121	10

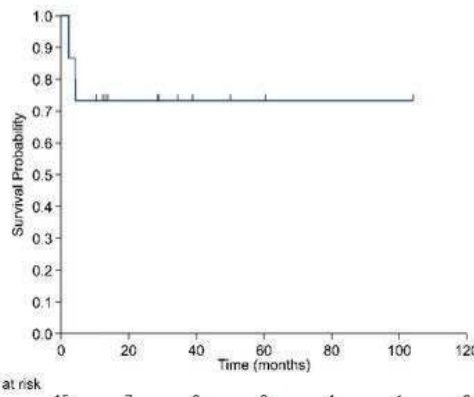


Figura 1. Remisión libre de tratamiento tras retirada ITK

PO-179

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ADVERSOS ANTES Y DESPUÉS DE LA DISCONTINUACIÓN PROGRAMADA (DCP) DE ITKS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) EN RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA (RMPRO) DURADERA

Savchuk Strutynska A¹, Iturrate Basaran I¹, Lizandro Ruiz VJ¹, López-Pereira P¹, Ruiz Medina A¹, Sola Aparicio E¹, Steegmann Olmedillas JL¹
¹Hospital La Princesa

Introducción y objetivos: Se precisan estudios que describan la evolución de los efectos fuera de diana (EFD) antes y después de la DCP. Este es el objetivo de este estudio.

Métodos y resultados: 31 pacientes en RM4,5 o mejor. 19 hombres (61,3%) y 12 mujeres (38,7%), que al diagnóstico tenían 51 años (31,3-87,4). La distribución de riesgo Sokal (B/I/A) era de 40%, 55%, y 5%, respectivamente, desconocida en 11. IFN previo en 9 (29%). Último ITK: 28 Imatinib, 2 Nilotinib, 1 Dasatinib. Años de tratamiento con ITK pre- DCP: 10,1 (5,3-17,3). Todos en RM≥4,5 en el momento de la DCP. Mediana de la duración de la RM≥4,5 fue de 59 meses (28-134). La causa de la DCP fue intolerancia: 4 (12,9%), RMPPro: 21 (67,7%), e Intolerancia + RM Pro: 6 (19,4%). Corte de análisis: 31-12-2018. Estadística: Descriptiva y comparación de medias de variables mediante T-test.

Resultados de eficacia tras DCP

Criterio para reiniciar ITK: pérdida comprobada de RM4. 8 pacientes tuvieron que reiniciar ITK, entre 82 y 519 días (mediana: 168 días). Todos recuperaron la RM4,5. Status: 3 exitus por causas no relacionadas con LMC, los 3 en RMPPro. Respuesta molecular última: 29 RMPPro, 1 RMM, 1 RM0 (tras suspender ITK por hematoma subdural).

Evolución efectos fuera de diana.

Síndrome de discontinuación: 39% de los casos. Todos resueltos. La Tabla 1 muestra la evolución de las variables analíticas antes y después de la suspensión. Se observa que hubo un aumento significativo de las siguientes variables: Hb, Plaquetas, IgG, IgA, IgM, Colesterol, Ca y P. En contra, hubo una disminución significativa de Creatinina, PTH, CK.

Conclusiones: La DCP aumentó la cifra de Hb y de plaquetas, quizás por el cese de inhibición sobre c-KIT. El hiperparatiroidismo secundario mejoró, quizás por el cese de inhibición sobre c-FMS, PDGFR, y c-KIT. El efecto hipolipemiante, y aumento de creatininemia se atenuaron tras la suspensión. El aumento de CK se reversibilizó. El que la cifra de Ig aumente tras la suspensión, certifica que, aunque leve, el imatinib es un inhibidor de la inmunidad humoral. En resumen, nuestra serie muestra que la DCP de ITKs se sigue de mejoría de la mayoría de EFD (el aumento de colesterol es la excepción). Estos hallazgos invitan a realizar estudios de los efectos de la DCP, tanto a nivel clínico como de laboratorio, en series más grandes, a nivel nacional.

Tabla 1. Evolución de las variables analíticas antes y después de la suspensión.

	Pre	Post	p
Creatinina	1±0,19	0,94±0,22	0,027
Colesterol	185,4± 33,6	206,8±38,8	<0,001
Glu	106,1± 20	107,9±22,7	0,43
CK	214,3 ±121,1	124,3 ±69,7	<0,001
GPT	243, ± 11,5	21,7± 9,8	0,19
Ca	9,2 ± 0,35	9,6 ± 0,41	<0,001
P	2,9 ± 0,38	3,4 ± 0,38	<0,001
PTH	67,9 ± 22,2	45,6 ± 13,7	<0,001
VitD	30,4 ± 10,6	33, 1±11,1	0,114
Hb	12,9 ± 1,15	13,9 ±1,26	<0,001
Leuc	6,32± 1,87	6,93 ± 1,72	0,79
Plaq	212,6 ± 46,9	240,6 ± 50,7	0,001
IgG	977± 314	1095 ± 371	0,012
IgA	182,5 ± 77,2	190,6 ± 106,5	0,026
IgM	57±28,2	75,8 ±36,9	<0,001

PO-180

DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSÍN KINASA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Menéndez Cuevas M¹, Peña Cortijo A¹, Alfayate Lobo A¹, Cubillas García de la Torre D¹, López García A¹, Moreno Paredes N¹, Daorta MA¹, Calo Pérez A¹, Gómez Álvarez M¹, Colás Lahuerta B¹, Trelles Martínez R¹, González Salinas A¹, Ibarra Morales MM¹, Iñigo Rodríguez B¹, Bolaños Calderón E¹, Medina Salazar SF¹, González Fernández FA¹, Benavente Cuesta C¹, Pérez López C¹, Polo Zarzuela M¹, Asenjo Correa S¹, Mora Casado A¹, Saez Serrano M¹, Mateo Morales M¹, Martínez Martínez RB¹

¹Hospital Clínico San Carlos Madrid

Introducción: A día de hoy, gracias al tratamiento con inhibidores de tirosín kinasa (ITKs), la esperanza de vida de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) se aproxima a la de la población general. Sin embargo, a pesar de su buena tolerancia, tienen un impacto en la calidad de vida del paciente y constituyen un gasto económico importante. Varios ensayos clínicos han demostrado que casi la mitad de los pacientes en respuesta molecular profunda (RMP) pueden permanecer libres de recaída tras la suspensión del tratamiento con ITKs. La mayoría de los que recaen, lo hacen durante el primer año de suspensión, sin embargo, tras la reintroducción del ITK, suelen conseguir RMP en el primer mes. En base a esta premisa, analizamos la experiencia en nuestro centro con la discontinuación de ITKs.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de LMC en fase crónica en nuestro centro de 1991 a 2018 y se seleccionaron los que discontinuaron el tratamiento con ITKs, recogiendo datos sobre sus características al diagnóstico y antes de discontinuar el tratamiento, el motivo de la discontinuación y el curso de su enfermedad.

Tabla 1.

Características de los pacientes (n=19)	
Edad al diagnóstico (años)	46 (22-78)
Edad en la discontinuación (años)	56 (33-83)
Sexo	
Mujeres	10 (53%)
Hombres	9 (47%)
Índice pronóstico Sokal	
Bajo	13 (68%)
Intermedio	4 (21%)
Alto	2 (11%)
IFN previo al tratamiento	6 (32%)
Nº líneas ITK	
Una	14 (74%)
Dos	3 (16%)
Tres	2 (10%)
ITK en la discontinuación	
Imatinib	11 (58%)
Dasatinib	3 (16%)
Nilotinib	5 (26%)
Duración tratamiento ITKs (meses)	
>60 meses	15 (79%)
>90 meses	13 (68%)
Tiempo tratamiento total: ITK+IFN (meses)	
Tiempo en RMM antes de discontinuación (meses)	79 (30-111)
Tiempo en RMP antes de discontinuación (meses)	
	62 (11-107)
Razón de la discontinuación	
Elección	8 (42%)
Efecto adverso / comorbilidades	11 (58%)
Pérdida de RMM (recaída)	
Mediana tiempo sin tratamiento (meses)	21 (2-71)
RM4.5 en último control	17 (89%)

Resultados: Las características de los 19 pacientes incluidos se resumen en la Tabla 1. Todos se encontraban en fase crónica y la mayoría con un índice pronóstico Sokal bajo al diagnóstico (68%). Seis pacientes recibieron interferón (IFN) previamente a los ITKs. En el momento de la discontinuación, 11 tomaban Imatinib, 5 Nilotinib y 3 Dasatinib. La mediana de tratamiento fueron 99 meses, llevando todos los pacientes más de 2 años en respuesta molecular mayor (RMM), con mediana de 79 meses y, en RMP, 62 meses. Los motivos de discontinuación fueron: elección, efectos adversos (edemas, epigastralgia, colitis hemorrágica) y comorbilidades (principalmente enfermedades cardiovasculares). De los 19 pacientes, 7 (37%) perdieron la respuesta, la mayoría en los primeros 6 meses, y tres tardíamente (a los 10, 22 y 48 meses). Tras la rein-

roducción del ITK una vez documentada la recaída, volvieron a RMP en una media de 2 meses (1-4). En el último control, todos los pacientes se encontraban al menos en RM4.5, salvo 2 que lo han abandonado por comorbilidades. En total, la mediana de meses sin tratamiento fue de 21 (2-71). En la Tabla 2 se resumen los posibles predictores de riesgo de recaída molecular. El 41% de los menores de 60 años al diagnóstico recayó y ninguno de los mayores de 60. Hubo más recaídas en pacientes con índice Sokal intermedio-alto. Ninguno de los tratados previamente con interferón (IFN) recayó (p=0,044). Según el tipo de ITK, perdieron respuesta un 27% con Imatinib, 40% con Nilotinib y 67% con Dasatinib. Aquellos pacientes con una duración de tratamiento con ITKs con o sin IFN superior a 60 y 90 meses recayeron menos, así como aquellos que se mantuvieron más tiempo en RMM y RMP. Ninguna de estas variables logró mostrar diferencias estadísticamente significativas salvo el ítem del IFN, lo cual se explica probablemente porque estos pacientes llevaban más tiempo en tratamiento y en respuesta. Conclusiones A pesar de que a partir de nuestro estudio no podamos extrapolar conclusiones por la limitación de la muestra, parece que los resultados son similares a los previos y apoyan el hecho de que la discontinuación de ITKs en pacientes con LMC es una medida segura y eficiente.

Tabla 2.

Análisis de posibles factores asociados con recaída		
Variable	Porcentaje recaídas	Valor p
Edad al diagnóstico <60 años	41%	0,509
Edad en la discontinuación < 60 años	57%	1,000
Índice pronóstico Sokal		
Bajo	23%	0,129
Intermedio - Alto	67%	
IFN previo al tratamiento	0%	0,044
ITK en la discontinuación		
Nilotinib	3/11 (27%)	0,457
Dasatinib	2/5 (40%)	
Nilotinib	2/3 (67%)	
Duración tratamiento ITKs		
>60 meses	26%	0,117
>90 meses	31%	0,378
Tiempo tratamiento ITK+IFN		
>60 meses	27%	0,117
>90 meses	31%	0,617
Tiempo en RMM antes de discontinuación		
>60 meses	31%	0,617
Tiempo en RMP antes de discontinuación		
>24	37%	1,000
>60	20%	0,170

PO-181

EXPERIENCIA EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN-KINASA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA

Martínez-Barranco P¹, Barcia I¹, Villalón L¹, García Roa M¹, Ricard P¹, Arribalzaga K¹, García Bueno MJ¹, Perez-Fernández E¹, Peñalver Parra FJ¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Introducción: La suspensión del tratamiento con inhibidores de tirosin-kinasa (ITK) impacta en términos de toxicidad, calidad de vida y coste sanitario. Los ensayos clínicos de discontinuación muestran que la mitad de los pacientes con LMC en fase crónica que alcanzan respuesta molecular profunda (RMP) mantenida pueden suspender el ITK de forma segura. Surge un nuevo objetivo, la remisión libre de tratamiento (RLT), capacidad de mantener la RMP después de suspender el ITK. Presentamos nuestra experiencia en discontinuación del tratamiento con ITK fuera de ensayo clínico.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional que incluye los pacientes con LMC tratados con ITK entre enero 2003 y mayo 2019. Datos recogidos de la historia clínica electrónica: demográficos y las diferentes variables. Se define RMP como \geq grado 4. Se calcula tiempo en tratamiento con ITK y tiempo en RMP para determinar los pacientes que cumplen criterios para intento de retirada. Tras la discontinuación, monitorización de la PCR cuantitativa BCR/ABL mensual los primeros 6 meses, bimensual hasta el año y posteriormente trimestral. Para analizar la efectividad de la suspensión se calcula el tiempo de RLT. Si pérdida de RM grado 3 (RMM) se reinicia el ITK y se registra el tiempo en al-

canzar de nuevo RMM. Para evaluar la seguridad se registran los efectos adversos (EA) y la aparición de síndrome de retirada. Se realiza un análisis del ahorro presupuestario que supone la suspensión del ITK en los pacientes que mantienen RLT.

Tabla 1. Características de los pacientes que suspenden ITK.

Edad al diagnóstico, años	59,22 (±15,6)
Sexo femenino, n(%)	8 (57,1%)
Tratamiento previo a la suspensión ITK, n (%)	
ITK, 1 línea	11 (78,6%)
ITK, 2 línea	2 (14,3%)
ITK, 3 línea	1 (7,1%)
ITK de primera línea, n (%)	
Imatinib	11 (78,6%)
Nilotinib	3 (21,4%)
Duración del tratamiento con ITK, meses	96,3 (RIQ 69,6-137,5)
Tiempo en RM \geq grado 4 pre-suspensión del ITK, meses	64 (RIQ 52,3-101,9)

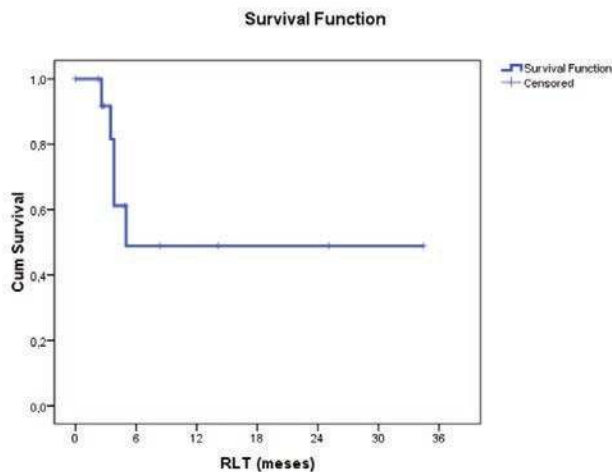


Figura 1. RLT.

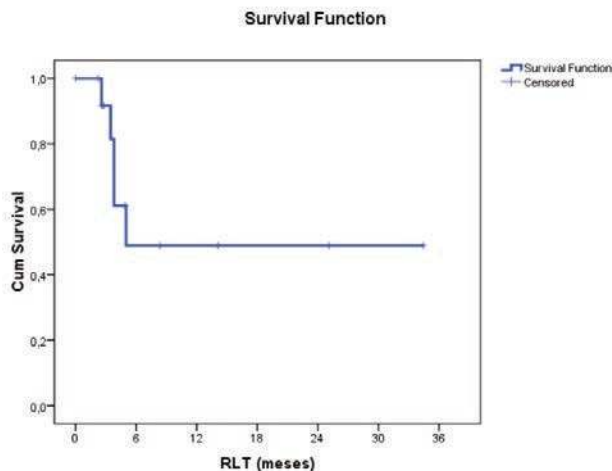


Figura 2. RLT según grupo de tratamiento.

Resultados: 52 pacientes con LMC iniciaron tratamiento de 1ª línea con imatinib 71,2%, nilotinib 23,1% y dasatinib 5,8%. De ellos, 22 cumplían criterios de suspensión, pero sólo 14 pacientes (26,9%) lo hicieron de forma electiva, con una mediana de duración del tratamiento con ITK de 96,3 meses (RIQ 69,6-137,5) y tras una mediana de tiempo en RMP de 64 meses (RIQ 52,3-101,9). El motivo de discontinuación: intolerancia (2) y deseo del paciente con consenso médico (12). La mediana de seguimiento de los 14 pacientes que suspenden el ITK es 105

meses (RIQ 77,3-137,4). La tasa de RLT de nuestra serie es del 64,3% con una mediana de seguimiento desde la discontinuación de 7,9 meses (RIQ 2,7-13,5). Un total de 5 pacientes (35,7%) reinician el tratamiento debido a pérdida de RMM, con una RLT a los 3 y 6 meses del 91,7% y 48,9%, respectivamente. Por grupo de tratamiento, se observan menos recaídas cuando el ITK es nilotinib (1/4) vs imatinib (4/10), pero no hay significación estadística. Todas las recaídas ocurren en los primeros 6 meses. En 4/5 casos se selecciona el mismo ITK (tratamiento previo) y en 1/5 se cambia por interacciones farmacológicas. Todos alcanzan de nuevo RMM tras una mediana de tiempo de 3 meses (RIQ 2,1-5,8). En cuanto a la seguridad, presentaron EA grado 3-4 el 17% (serie global) y el 14% de los que suspendieron el ITK. Síndrome de retirada en 3/14 pacientes (21,4%), grado leve. El ahorro directo en gasto de farmacia computando los meses sin tratamiento es de 198.590,78 euros.

Conclusiones: los resultados de nuestra serie son similares a los descritos en la literatura y apoyan que el intento de suspensión del tratamiento con ITK es posible en la práctica clínica real. Además del beneficio para el paciente, hay que tener en cuenta el ahorro económico que supone.

PO-182

DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE BCR-ABL EN PACIENTES CON LMC: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Melero Valentín P¹, Bao Pérez L¹, Ferreiro Ferro R¹, Alonso Vence N¹, Quintero García C², Pérez-Encinas M¹

¹Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela; ²Fundación Genómica santiaguense de Compostela

Introducción: El conseguir la remisión libre de tratamiento se ha vuelto un nuevo objetivo en la LMC, y la discontinuación ya se empieza a incorporar en la práctica asistencial aunque todavía no hay un consenso claro sobre cómo hacerla. La mayoría de la información sobre discontinuación proviene de ensayos clínicos. Dado que la información de discontinuación en práctica asistencial es limitada consideramos de interés presentar nuestra experiencia.

Métodos: Estudio retrospectivo de 19 pacientes diagnosticados de LMC que suspendieron el ITK entre el 9/12/2013 y el 10/03/2019 en el Complejo Universitario de Santiago de Compostela. Todos los pacientes estaban una RM profunda y muy prolongada acorde con las recomendaciones para discontinuar publicadas en recientes guías y opiniones de expertos. Después de discontinuar se realizó un estrecho control, y se procedió a reintroducir el ITK en caso de pérdida de la RMM. Se presentan datos con seguimiento hasta última visita al hospital antes del 29/5/2019.

Resultados: De los 19 pacientes 11 fueron mujeres y 8 hombres, con una edad media al diagnóstico de 60 años (32-80). El score de riesgo de Sokal fue bajo en 12, intermedio en 4 y alto en 3. Un caso en FA de debut, los demás en FC. El ITK recibido en primera línea fue Imatinib en 18 y Nilotinib en 1, dos habían recibido IFN previamente al ITK. Se discontinuó en primera línea a 14 pacientes, mientras que 5 recibieron otros ITK antes de discontinuar. La causa principal de la discontinuación fue en 11 por alguna toxicidad, 3 por objetivo y los 5 restantes por otras causas. La duración del tratamiento con los ITK previo a la discontinuación fue de 57 a 190 meses (media 10.4 años). La duración de la RM4 pre-discontinuación fue de 27-177 meses (media 8.4 años). En la actualidad 15 pacientes mantienen la RM 4.5 sin necesidad de reinicio de tratamiento. El seguimiento es todavía menor de 7 meses en 7 casos. Los otros 8 casos sin recaída tienen un seguimiento entre 11 y 65 meses. En el congreso serán presentados datos de los pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses post suspensión de ITK. En 4 pacientes fue necesario reiniciar el tratamiento ITK por pérdida de RMM. El tiempo medio desde la discontinuación hasta la pérdida de la RMM fue de 87 días (64-119 días). El ITK reiniciado fue en dos de ellos Imatinib, uno Nilotinib y otro Dasatinib. Cuatro pacientes recuperaron la RMM aproximadamente al mes 2 (entre los días 63 y 85), y en 3 casos alcanzaron la respuesta previa a la discontinuación (RM4,5) un mes después de alcanzar la RMM (91-191 días). Un paciente que cambio de nilotinib a imatinib solo alcanzó RM4. La Figura 1 muestra la función de supervivencia libre de recaída (pérdida de la RMM). No se encontró ningún efecto adverso relevante aparentemente asociado a la retirada del ITK.

Conclusiones: Nuestra experiencia, si bien con seguimiento todavía limitado, sugiere que la discontinuación es factible y segura en práctica

asistencial y que debería ser un objetivo terapéutico en la LMC. Las recaídas son muy precoces, y no hemos visto recaídas después de los 6 meses.

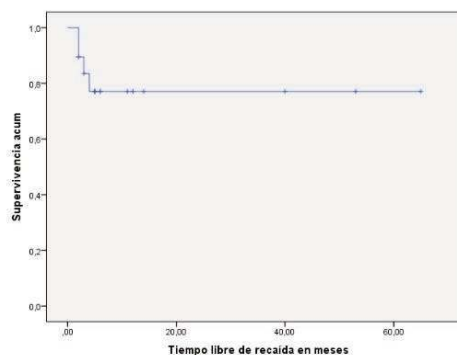


Figura 1. Supervivencia libre de recaída tras discontinuación en meses.

PO-183

ASCIMINIB, UNA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

García-Gutiérrez V¹, Boqué Genovard C², Velez Tenza P³, Giraldo P⁴, Ramírez MJ⁵, Alonso-Dominguez JM⁶, Jimenez Velasco A⁷, Luna de Abia A⁸, Hernandez-Boluda JC⁹

¹Hospital Ramon y Cajal, IRYCIS. Madrid; ²Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran y Reynals, L'Hospitalet. Barcelona; ³Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona; ⁴CIBERER. Traslational Research Unit. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón; ⁵Hospital de Jerez, Cadiz; ⁶Hospital Jimenez Diaz, Madrid; ⁷Hospital Universitario Carlos Haya, Malaga; ⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.; ⁹Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Valencia

Introducción: Un porcentaje importante de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) no obtienen una respuesta óptima (bien por resistencia o intolerancia) tras tratamiento con los inhibidores de tirosin cinasa actuales. Asciminib, un nuevo inhibidor de tirosin cinasa (ITC), con diferente mecanismo de acción, está siendo evaluado actualmente en ensayos clínicos con resultados preliminares satisfactorios. Sin embargo, hasta el momento actual no existen datos comunicados de su empleo en práctica clínica. En el momento actual, Novartis ha comenzado un programa de uso compasivo para ofrecer el tratamiento con asciminib en pacientes con criterios de fallo a ITC previos. El objetivo de este estudio es mostrar la eficacia y seguridad de asciminib de los pacientes tratados en España en el programa de uso compasivo.

Material y métodos: Hasta el momento (octubre 2018-mayo 2019), un total de 7 pacientes han recibido tratamiento con asciminib. Se han analizado los datos de forma retrospectiva, evaluando tolerancia al fármaco y eficacia. La dosis utilizada es la recomendada para pacientes en fase crónica (FC) en los que no se haya identificado la mutación T315I. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. La monitorización de la respuesta se realizó según las recomendaciones actuales de la European Leukemianet.

Resultados: La edad media al inicio del tratamiento con asciminib fue de 61 años (rango, 56-72). 2 pacientes eran hombres y 5 mujeres. Todos los pacientes habían recibido previamente imatinib y todos los ITC de segunda generación disponibles (nilotinib, dasatinib y bosutinib), mientras que 5 de ellos también habían recibido ponatinib. Dos no habían sido tratados con ponatinib debido a una historia previa de eventos cardiovasculares mientras estaban con ITC. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de LMC hasta el inicio de asciminib fue de 10.3 años (rango, 4.2-17.6). Las mutaciones BCR-ABL no se habían detectado en ninguno de los pacientes durante el tratamiento. Dos pacientes presentaron progresión de la enfermedad mientras estaba en tratamiento con ITC y recibieron asciminib en fase acelerada (FA). En general, 4 de los 5 pacientes evaluables (aquellos con periodo de seguimiento superior a 3 meses) obtuvieron CCyR después de 3 meses de tratamiento (2 paciente no fueron evaluados debido a un seguimiento corto). Tres pa-

cientes alcanzaron la RMM a los 3 meses. Ningún paciente perdió la mejor respuesta lograda con asciminib durante el período de observación. El único paciente que no logró una respuesta óptima con asciminib fue el tratado en FA. Cinco pacientes tuvieron antecedentes de eventos adversos graves con ITC previos que precipitaron cambio de tratamiento. A pesar de esto, el asciminib fue bien tolerado en la dosis inicial y no se observó ningún caso de intolerancia cruzada. La única toxicidad clínicamente significativa fue la mucositis de grado 2 observada en un solo paciente. Con una mediana de seguimiento de 3,5 meses (rango, 0,5-5,4), todos los pacientes seguían en tratamiento con asciminib en el último control.

Conclusiones: Asciminib es una nueva opción terapéutica para los pacientes con LMC resistentes o intolerantes a ITC previos. Los datos presentados serán actualizados en el momento de la comunicación.

PO-184

USO DEL INTERFERON ALFA-2 PEGILADO (PEG-IFN) EN EL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS (NMP): EXPERIENCIA DEL INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA (ICO).

Quiñones T¹, Sagüés M², Osca G¹, Estrada N², Boque C³, Vallansot R¹, López-Brunso M⁴, Coll R⁵, Tuset E⁶, Gallardo D¹, Xicoy B⁷, Zamora L⁸

¹Servicio de Hematología; ²ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Gerona, España.; ³ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Universitat de Girona. Facultat de Ciències Econòmiques i Empresariales, Gerona, España.; ⁴ICO-Badalona/Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute, Badalona Barcelona, España.; ⁵Servicio de Hematología Clínica; ⁶ICO-L'Hospitalet/Hospital Duran i Ronyals, Hospitalet de Llobregat Barcelona, España.; ⁷ICO-Tarragona/Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, España.; ⁸Servicio de Farmacia Hospitalaria. ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Gerona, España

Introducción y objetivo: El PEG-IFN es un fármaco aprobado para el tratamiento de las hepatitis virales, pero utilizado vía compasiva en el tratamiento de las NMP, especialmente la policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE). Igual que el IFN no pegilado consigue disminuir la carga alélica del gen JAK2 mutado, pero con una mejor tolerancia. El objetivo del presente estudio es analizar el uso del PEG-IFN en los pacientes diagnosticados de NMC y tratados en segunda o posteriores líneas y compararlos con los pacientes tratados con hidroxiurea (HU) y con aquellos tratados con anagrelide en segunda o ulteriores líneas.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de NMP y tratados con PEG-IFN, HU o anagrelide como tratamiento de segunda o posterior línea en el ICO. Se recogieron las características clínicas y biológicas en el momento del diagnóstico y al inicio del tratamiento, así como la respuesta al mismo, toxicidad, y supervivencia global (SG).

Resultados: Se analizaron 49 pacientes diagnosticados entre 1992 y 2018. Sus principales características se muestran en la Tabla 1. De los 49 pacientes 14 (29%) se trataron con PEG-IFN, 16 (33%) con HU y 19 (38%) con anagrelide. La tasa de respuestas se muestra en la Tabla 2, de las cuales, las respuestas globales (RG) fueron: PEG-IFN 13 (92%), HU 12 (75%), anagrelide 19 (100%) (p=0,97). Se observó toxicidad en 5 (36%) pacientes de los tratados con PEG-IFN (28% hematológica y 8% astenia), en 10 (62%) de los tratados con HU (25% hematológica, 25% mucocutánea y 19% otro tipo) y en 14 (74%) de los tratados con anagrelide (16% hematológica, 21% mucocutánea y 36% otro tipo). Se suspendió el tratamiento en 3 (21%) de los pacientes tratados con PEG-IFN, 1 (6%) en los tratados con HU y 0 (0%) de los tratados con anagrelide. La SG fue del 93% a los 5 años, no existiendo diferencias significativas en la SG entre los tres grupos de pacientes (p=0,606).

Conclusiones: En esta serie de pacientes el uso de PEG-IFN como tratamiento de segunda línea en pacientes diagnosticados de NMP fue eficaz (RG 92%) con un perfil de toxicidad aceptable (efectos adversos del 36%). La eficacia, toxicidad y SG entre los pacientes tratados con PEG-IFN y aquellos tratados con HU o anagrelide en segunda o posterior línea fue similar.

Tabla 1. Principales características clínico-biológicas.

Característica	Fármaco	PEG-IFN n=14	HU n=16	Anagrelide n=19
Edad*	años	53 (31-78)	57 (41-81)	51 (29-88)
Género	Varón	8 (57%)	5 (31%)	7 (37%)
	Mujer	6 (43%)	11 (69%)	12 (63%)
Patología	TE	10 (71%)	13 (81%)	18 (94%)
	PV	4 (29%)	3 (19%)	1 (6%)
	MF	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Mutación	JAK2 V617F	10 (71%)	10 (63%)	10 (53%)
	CALR	2 (14,5%)	2 (12%)	3 (16%)
	MPL	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
	Dobles/triples negativos	2 (14,5%)	3 (19%)	2 (10%)
	ND	0 (0%)	1 (6%)	3 (16%)
Citogenética	Normal	2 (14,5%)	16 (100%)	17 (90%)
	Alterada	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
	No disponible (ND)	12 (85,5%)	0 (0%)	1 (5%)
Esplenomegalia	Sí	4 (29%)	2 (62,5%)	2 (12%)
	No	9 (64,5%)	10 (62,5%)	10 (52%)
	ND	1 (6,5%)	4 (25%)	7 (36%)
Hepatomegalia	Sí	1 (6,5%)	0 (0%)	0 (0%)
	No	12 (87%)	11 (69%)	10 (53%)
	ND	1 (6,5%)	5 (31%)	9 (47%)
Leucocitos, x109/L**		14 (11-16)	8,7 (4,5-18,3)	7,9 (5,7-13,70)
Plaquetas, x109/L**		807 (575-1039)	616 (393-1999)	676 (524-1117)
Hemoglobina, g/L**		154 (134-174)	137 (111-171)	132 (98-163)
LDH, UI/L**		302 (218-386)	533 (173-2539)	244 (142-2000)

* mediana (extremos)

**media (desviación estándar)

* mediana (extremos). **media (desviación estándar). PEG-IFN: interferón pegilado 2 alfa; HU: hidroxiurea; TE: trombocitemia esencial; PV: policitemia vera; MF: Mielofibrosis; ND: no disponible; LDH: lactatodeshidrogenasa.

Tabla 2. Respuestas al fármaco.

Fármaco	PEG-IFN	HU	Anagrelide
Tipo de respuesta			
Completa	10 (71%)	5 (30%)	10 (53%)
Parcial	3 (21%)	7 (45%)	9 (47%)
Sin respuesta	1 (8%)	4 (25%)	0 (0%)

PEG-IFN: interferón pegilado alfa2; HU: Hidroxiurea.

PO-185

MORFOLOGÍA DE LOS MEGACARIOCITOS Y CAMBIOS EN EL ESTROMA POR BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Rodríguez González M¹, Moreno Carrasco G¹, García Muñoz I¹, Prieto Cuadra JD¹, García Delgado R¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria

Introducción: Dentro de las Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs), el diagnóstico diferencial entre Mielofibrosis Primaria en estadio Prefibrótico (preMFP), Trombocitemia Esencial (TE) y Policitemia Vera (PV) se realiza gracias a la integración de los datos clínicos, analíticos, histopatológicos y genéticos. Sin embargo, cada una de estas neoplasias tiene rasgos morfológicos propios, incluidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su versión de 2008, entre los criterios diagnósticos necesarios que el patólogo debe reconocer y aportar en su informe para contribuir al diagnóstico final integrado. Los rasgos histopatológicos a considerar son: las líneas celulares que participan en la proliferación clonal, el número, morfología y distribución de los megacariocitos, y los cambios en el estroma (grado y tipo de fibrosis, proliferación vascular y osteoesclerosis).

Objetivo: Analizar los hallazgos anatomopatológicos estudiados y su implicación en el diagnóstico final de los diferentes subtipos de NMP.

Tabla 1. Características analíticas y moleculares de los casos con presunción diagnóstica de TE y MFP.

Presunción diagnóstica	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Leucocitos (x10 ⁹ /L)	Estatus mutacional	Cariotipo
TE	13,70	691	10,70	JAK2	alterado
	15,00	703	10,80	Negativo	normal
	14,70	704	6,40	CALR	normal
	12,20	929	11,30	JAK2	
	13,10	578	8,70	Negativo	normal
	14,50	625	8,80	JAK2	
	15,20	679	8,30	JAK2	
	14,10	612	10,20	JAK2	
	15,20	929	17,00	JAK2	normal
	12,50	1205	9,70	CALR	normal
	17,20	667	9,80	JAK2	alterado
	13,30	1342	9,40	JAK2	
	15,10	621	8,90	JAK2	
	15,60	862	12,80	JAK2	
	15,00	924	10,25	Negativo	
	12,60	413	4,60	JAK2	
	14,00	503	7,40	Negativo	
	13,60	1022	13,90	JAK2	
	15,00	851	12,00	JAK2	
	16,40	664	8,10	JAK2	
	15,70	648	12,49	JAK2	alterado
	8,90	414	8,17	JAK2	alterado
	14,50	706	9,97	JAK2	
	14,80	632	11,86	JAK2	
	13,50	597	13,30	JAK2	normal
	13,50	782	11,80	CALR	
	14,00	902	17,80	JAK2	
	12,80	588	9,62	Negativo	
	15,00	614	8,06	JAK2	
	14,80	624	11,16	JAK2	
16,80	467	9,64	JAK2	alterado	
12,70	1119	10,27	JAK2		
16,00	716	6,47	Negativo		
Presunción diagnóstica	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Leucocitos (x10 ⁹ /L)	Estatus mutacional	Cariotipo
MF 1 ^a	11,30	778	17,30	JAK2	normal
	11,60	78	2,70	Negativo	normal
	6,30	336	4,20	JAK2	
	10,30	71	10,30	Negativo	
	8,40	296	5,10	CALR	normal
	8,20	298	12,40	Negativo	normal
	11,00	268	6,74	JAK2	
	16,10	171	6,34		normal
	15,60	294	20,14	Negativo	normal

Tabla 2. Características de la BMO en diagnósticos de TE y MFP, no coincidentes con la presunción inicial.

	Celularidad en biopsia	Megacariocitos en biopsia	Distribución en biopsia	Morfología en biopsia	Fibrosis
TE	hipercelular	aumentados	normal	alterada	1
MF 1 ^a	hipercelular	aumentados	irregular, cluster	alterada	3
MF prefibrotico	hipercelular	aumentados	irregular, cluster	alterada	2
	hipercelular	aumentados	irregular	normal	2
	hipercelular	aumentados	irregular, sin cluster	alterada	1
	hipercelular	aumentados	irregular, cluster	alterada	1
	hipercelular	aumentados	irregular, cluster	alterada	1
	hipercelular	aumentados	irregular, cluster	alterada	1
MF post-TE	hipercelular	aumentados	irregular, cluster	alterada	3

Material Y Método: Revisión sistemática de todas las médulas con diagnóstico de NMP en nuestro centro en dos años consecutivos, para el análisis por morfología e inmunohistoquímica de las características diferenciales de los megacariocitos en las diferentes entidades.

Resultados: Los casos con presunción diagnóstica de TE y preMFP, donde la BMO tiene gran importancia, tienen sus características analíticas y moleculares recogidas en la Tabla 1. Las BMO con diagnóstico de TE y preMFP, que no coinciden con la presunción inicial, presentan las características anatomopatológicas recogidas en la Tabla 2.

Conclusiones: No existen claras diferencias en los casos de TE y MFP no concordantes con la presunción diagnóstica inicial, en cuanto a distribución, aspecto, número de megacariocitos y celularidad de la médula

ósea. En los casos coincidentes los datos anatomopatológicos más útiles para distinguir TE de MFP son la celularidad de la médula ósea y la distribución de los megacariocitos. En relación a la fibrosis, ésta se encuentra presente en diferentes grados en un 63,3% de los casos (independientemente del diagnóstico), siendo necesario continuar el estudio para valorar el impacto pronóstico de la misma en la evolución de las diferentes entidades. En cuanto a la PV existen datos solapados en relación a los megacariocitos se refiere no siendo muy útil la morfología de los mismos para el diagnóstico diferencial de esta entidad.

PO-186

MIELOFIBROSIS PREFIBRÓTICA, UNA ENTIDAD ENTRE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y LA MIELOFIBROSIS. UN RETO DIAGNÓSTICO QUE AFECTA A LA SUPERVIVENCIA.

Vilaseca Creus X¹, Segura de la Torre L¹, Muñoz Marín ML¹, Perea Durán Granada O¹, Nebot Muro L¹, Blázquez Maña CM¹, Combalia Soriano N¹, Oliva Morera JC¹

¹Hospital universitario Parc Taulí

Introducción: La actual clasificación de la WHO 2016 de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) reconoce la mielofibrosis (MF) en fase prefibrotica (preMF) como un estadio previo a la fase establecida y como una entidad diferente de la trombocitemia esencial (TE). Mientras que la MF establecida es una entidad bien estudiada y diferenciada con características histológicas y clínicas propias; la preMF presenta dificultades en el diagnóstico ya que puede simular clínicamente la TE y no dispone de unas características histológicas propias bien definidas. Por este motivo muchos pacientes con preMF están erróneamente diagnosticados como TE. Es importante la correcta identificación de los pacientes con preMF por su mayor evolución a MF establecida y su menor supervivencia respecto la TE.

Objetivo: Analizar y comparar las características clínicas y analíticas en el momento del diagnóstico de pacientes (pts) reclasificados según los criterios histológicos y clínicos de la WHO 2016 en TE, preMFP y MFP; evaluar su evolución a MF establecida y estudiar la supervivencia global (SG) de los mismos.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se han incluido todos los pacientes diagnosticados de TE y MF entre los años 2007 y 2013 en nuestro centro. Hemos revisado las biopsias de médula ósea, así como los datos clínicos para reclasificarlos según los criterios histológicos y clínicos de la WHO 2016 en TE, preMFP y MFP. Se ha seguido su evolución hasta el momento del estudio (marzo 2019) y se ha analizado la presencia de eventos trombóticos, evolución a MF establecida, evolución a leucemia aguda y SG.

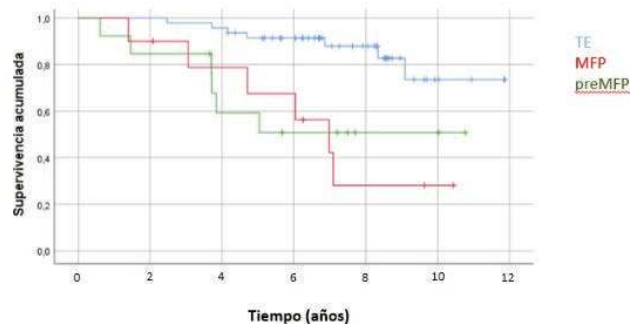


Figura 1.

Resultados: Se han estudiado 73 (pts) clasificados según la WHO 2008 de TE (65) y MF (8). Tras la reclasificación, diferenciamos tres grupos: TE (42 pts), preMF (13 pts) y MF (10 pts). Un 20% de los pts diagnosticados de TE se han reclasificado como preMF. En comparación con la TE, los pts con preMFP presentan de manera significativa en el momento del diagnóstico mayor leucocitosis, mayor presencia de esplenomegalia, de cuadro leucoeritroblástico y de blastos en sangre periférica. No se observan diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a: edad, sexo, Hb, plaquetas, mutaciones (JAK/calreticulina/MPL) ni complicaciones trombóticas. En comparación con la preMFP, la MF presenta de manera significativa, valores inferiores de

Hb, plaquetas y leucocitos sin evidenciar diferencias en el resto de los parámetros estudiados. Con una mediana de seguimiento de 6.8 años (0.6-11.8 años) observamos que, de los pts reclasificados como TE; 3pts (7%) evolucionaron a MF y de los reclasificados como preMF, 4 pts (30%) evolucionaron a MF y uno de estos progresó a LMA. En cuanto a la supervivencia, los pts con preMF muestran, de manera significativa una SG intermedia entre la TE y la MF establecida.

Conclusiones: A pesar de las dificultades para distinguir entre la TE y la preMF, nuestros datos sugieren diferencias clínicas entre dichas entidades. Los pacientes con preMF son más proliferativos con mayor evolución a MF establecida y menor supervivencia global respecto los pacientes con TE.

PO-187

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LAS MUTACIONES EN EL GEN MPL EN LOS PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL: VALORACIÓN DEL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN A MIELOFIBROSIS.

Uribe M¹, Javier K², Escrivá A³, Pedreño M³, Costa S¹, Marín M¹, López P¹, Lis MJ¹, García-Serra R¹, Orero M¹, Hernández F¹, López-Pavía M¹, Roig M¹, Pérez PL¹, Mena A¹, Ibáñez F¹, Vidal E¹, Linares M¹, Cerveró A¹, Collado R¹

¹Consortio Hospital General Universitario de Valencia; ²Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante; ³Hospital de Requena, Valencia

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) pertenece al grupo de las neoplasias mieloproliferativas *BCR-ABL1* negativas. Aunque la supervivencia de estos pacientes es prolongada (alrededor de 25-30 años entre los casos con edad inferior a 60 años), diferentes eventos como la trombosis, la transformación leucémica o la progresión a mielofibrosis pueden reducir su expectativa de vida. A nivel molecular, un 3-5 % de los casos presenta mutaciones en el gen *MPL* (1p34) que codifica el receptor de la trombopoyetina. Recientemente, Haider y cols. (*Blood Cancer Journal*, 2016, 6, e487) han propuesto un nuevo sistema de puntuación para el riesgo de transformación mielofibrótica teniendo en cuenta la presencia de esplenomegalia, anemia y mutaciones de *MPL*. El presente estudio pretende caracterizar los pacientes con TE y mutaciones *MPL*, examinando su impacto en la supervivencia, así como validar los factores de riesgo de transformación a mielofibrosis post-TE.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente un total de 246 pacientes con TE según criterios vigentes de la OMS en el momento del diagnóstico, con una mediana de seguimiento de 63 meses. Se recogieron características clínico-biológicas al diagnóstico, historial de trombosis, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, tabaco y diabetes mellitus), perfil mutacional (*JAK2*, *CALR* y *MPL*) y transformación a mielofibrosis o leucemia aguda.

Resultados: Se detectaron mutaciones de *MPL* en 12 pacientes (4.8 %): 10 casos con W515L, 1 caso con W515K y 1 caso con W515R. La mediana de edad de los pacientes mutados fue de 74 años (41.7 % fueron mujeres). Dos casos (16.7 %) mostraron esplenomegalia al diagnóstico, y tres (25 %) presentaron anemia. El 83.3 % de los pacientes con mutaciones en *MPL* tuvieron algún factor de riesgo cardiovascular, siendo el más frecuente la hipertensión (6 casos); además, cuatro casos (33.3 %) tenían un historial de trombosis previo al diagnóstico de TE. Tras una mediana de seguimiento de 74.5 meses, 4 casos (33.3 %) fallecieron, y 1 caso mostró transformación fibrótica (8.3 %); ningún paciente con mutación de *MPL* progresó a leucemia aguda. Un resumen de las características clínicas y los parámetros de laboratorio de los pacientes mutados se muestra en la tabla 1. Cuando se compararon los grupos con presencia y ausencia de mutaciones de *MPL*, el grupo mutado presentó una mediana de edad superior (74 vs 66 años, p=0.097), mayor incidencia de anemia al diagnóstico (25 % vs 9 %, p=0.074) y una mayor proporción de casos de alto riesgo de transformación a mielofibrosis (33.3 % vs 0 %, p<0.0001). Tras aplicar el score de Haider a nuestra serie global de pacientes con TE, se obtuvieron tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) que mostraron diferencias significativas en la supervivencia libre de transformación mielofibrótica (p<0.0001), no alcanzándose las medianas de supervivencia (Figura 1). Las mutaciones de *MPL* no influyeron en la supervivencia global de los pacientes a pesar de mostrar medianas de supervivencia más cortas (160 vs 325 meses, p=0.339) (Figura 2).

Conclusiones: 1. Nuestros resultados corroboran que la presencia de mutaciones en el gen *MPL* podría asociarse con un riesgo incrementado

de transformación mielofibrótica, lo cual debe ser probado en series con mayor número de pacientes. 2. La estratificación de riesgo basada en las mutaciones de *MPL*, la esplenomegalia y la anemia, resulta útil para la estimación de la supervivencia libre de transformación a mielofibrosis post-TE.

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes con mutaciones en el gen MPL.

	n= 12
Edad, años (rango)	74 (34-86)
>60 años (n, %)	10 (83.3)
Mujeres (n, %)	5 (41.7)
Plaquetas (x10 ⁹ /l) (rango)	693 (526-1078)
Leucocitos (x10 ⁹ /l) (rango)	8.0 (2.8-46.4)
Hemoglobina (g/dl) (rango)	13.3 (10.8-17.6)
Anemia (n, %)	3 (25)
Esplenomegalia (n, %)	2 (16.7)
Factores de riesgo cardiovascular (n, %)	10 (83.3)
-Tabaquismo	2 (16.7)
-Hipertensión	6 (50)
-Diabetes	0 (0)
Historial de trombosis previa al diagnóstico (n, %)	4 (33.3)
Trombosis posterior al diagnóstico (n, %)	0 (0)
Seguimiento (meses) (rango)	74.50 (1-218)
Muertes (n, %)	4 (33.3)
Transformación leucémica (n, %)	0 (0)
Transformación a mielofibrosis (n, %)	1 (8.3)
Alto riesgo de transformación a MF post TE (n, %)	4 (33.3)

* Resultados expresados como mediana (rango) o % (nº de casos).

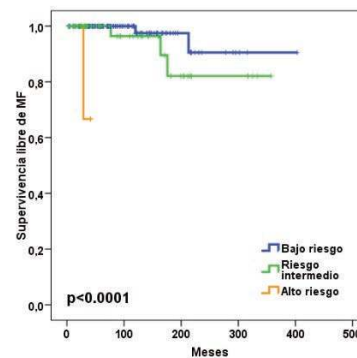


Figura 1.

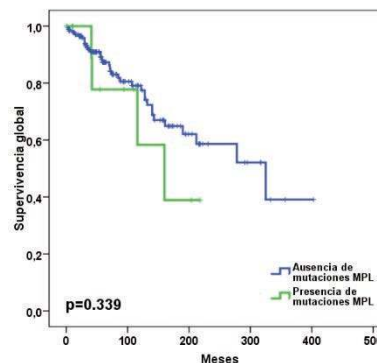


Figura 2.

PO-188

CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CON MUTACIÓN EN EL GENE CALR: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pereira Coelho D¹, Coucelo M¹, Guilherme R¹, Teresa Simões A¹, Ribeiro L¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E

Introducción: La identificación más reciente de las mutaciones de Cal- reticulina (CALR) en los pacientes con Trombocitemia Esencial (TE) y Mielofibrosis primario (MF) ha traído un progreso sustancial en la comprensión de las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP). Las mutaciones CALR consisten en inserciones o deleciones que modifican el dominio C terminal, existiendo 2 tipos principales: tipo-1 (delección 52pb; p.L367fs * 46) y tipo-2 (inserción de 5pb; p.K385fs * 47).

Objetivo: Caracterización clínica y laboratorial de los pacientes diagnosticados con TE y MF diagnosticados con mutación CALR. Evaluar la asociación entre tipo de mutación y variables demográficas y clínicas.

Métodos: Estudio retrospectivo, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de TE y MF con mutación CALR+, en un Centro Hospitalario. Análisis estadístico recurriendo al programa GraphPad Prism.

Resultados: Identificados 63 pacientes con mutación CALR, 52,4% del género masculino. De los pacientes estudiados, 77,8% tenían diagnóstico inicial de TE (n = 46) y 27% de MF (n = 17). La media de seguimiento fue de 53,8 meses. De las TE CALR +, 27 tenían mutación tipo-1, 16 mutación tipo-2 y 3 fueron clasificadas como CALR-otro tipo. Mediana de edad de 64,5 años (23-83) y mediana de las plaquetas de 887x10⁹/L (+393). Cerca del 22,2% evidenciaron plaquetas >1000x10⁹/L, 6,5% con sintomatología hemorrágica. 8,7% de los pacientes presentaron eventos trombóticos. La Fibrosis de grado I fue documentada en 47,8% de los pacientes. De las MF CALR +, 11 tenían mutación tipo-1, 5 mutación tipo-2 y 3 fueron clasificadas como CALR-otro tipo. La mediana de edad fue de 69 años (34-93) y media de plaquetas de 612x10⁹/L (+400). Sin eventos trombóticos o hemorrágicos documentados. Según IPSS, 82% de los pacientes se encontraban en un estadio de bajo riesgo o intermedio-1. Existió necesidad de soporte transfusional en 4 pacientes. Se sometieron a alotransplante de células hematopoyéticas 2 pacientes. Transformación para Leucemia aguda objetivada en 1 paciente CALR tipo-1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las mutaciones CALR tipo-1 y tipo-2, en particular en las variables edad, número de plaquetas, eventos trombóticos, fibrosis y muerte.

Discusión / Conclusión: Tanto en la TE como en la MF, la mutación tipo 1 fue la más frecuente. De acuerdo con la literatura, las mutaciones CALR están asociadas a una edad joven, número de plaquetas elevado y escaso número de eventos trombóticos. La mutación CALR tipo-2 ha sido relacionada con mayor mortalidad, pero en este estudio no verificamos esa asociación.

PO-189

DIFERENCIAS ANATOMO-CITOLÓGICAS EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL JAK2, CALR, MPL Y TRIPLE NEGATIVOS

Roldan Galiacho V¹, Gaafar Eleraky A¹, Landeta Callejo E¹, Arzuaga Mendez J¹, Moreno Gamiz M¹, Sierra Aisa C¹, Ojinaga Begoña MJ¹, Diez Zubia H¹, Moreto Quintana A¹, Garcia-Ruiz JC¹

¹Hospital Univeristario Cruces

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica con criterios diagnósticos bien definidos por la OMS que incluyen una biopsia ósea compatible y demostración de mutaciones de JAK2, CALR o MPL, entre otros. Aproximadamente el 85% de las TE presentan alguna de las tres mutaciones, siendo V617F JAK2 la más frecuente (55-60% de casos), seguida de CALR (20-25%) y MPL (5%); el 10-15% restante son denominadas triple negativas (TN). Se han publicado trabajos recientes valorando las diferencias anatomopatológicas en función de su estado mutacional mostrando que las JAK2 tienen una mayor celularidad global y menores clusters de megacariocitos (MC), las CALR más fibrosis o las MPL una prominente proliferación megacariocítica y menor celularidad.

Material y métodos: Hemos evaluado retrospectivamente los estudios medulares (aspirado y biopsia) y hemograma al diagnóstico de pacientes con TE durante los años 2016 a 2018. En cada estudio citológico se

han analizado: celularidad global, relación mielo-eritroide, presencia de MC grandes polilobulados, núcleos desnudos de MC y presencia de clusters de >3MC, emperipolesis y agregados plaquetares. En lo relativo a la biopsia: celularidad global, grado de fibrosis y % blastos. Se ha analizado si hay diferencias en estos parámetros en relación a la mutación genética detectada en estos pacientes.

Resultados: Se trata de 30 pacientes 66.67% JAK2, 20% TN, 10% CAL-R y 3,33% MPL, con edad media de 64.8 años (siendo más jóvenes los pacientes TN y mayores los CALR +) y predominio de sexo femenino en todos los grupos. Los pacientes con CAL-R mostraban una cifra hemoglobina y plaquetas superior al resto con una media de 144.33 g/L y 816 x10⁹/L, respectivamente. En lo que respecta a la cifra leucocitaria, los JAK2+ tenían una cifra mayor: media de 9.11 X10⁹/L. Valoradas las biopsias óseas, la celularidad estaba aumentada en el 50% de los casos JAK2+, 33.3% de los TN y 100% MPL+. Respecto a fibrosis grado 1: 20% en JAK2+, 100% en MPL+ en TN, ningún caso en CALR+. Exceso de blastos (>5%) en un 20% de los casos JAK2+ y un 16.67% de TN. En los aspirados medulares, la celularidad estaba aumentada en un 70% de JAK2+, un 66.6% de las CALR y un 3.3% de las TN. Se ha observado una mayor RME en las CALR (media 2.2). Grupos de >3 MC son más frecuentes en las CALR (vs 50% JAK2+ o 33.3% TN). Respecto a la morfología MC en 100% de las CALR muestran MC grandes polilobulados frente a un 75% en las JAK2+ o un 16.6% de las TN; núcleos desnudos en el 100% de las CALR+, 8% de las JAK2+. Solo se ha observado emperipolesis en casos JAK2+ (20%). Los agregados plaquetares se han visto con mayor frecuencia en las TN. El único caso MPL no se pudo valorar citológicamente por ausencia de grumo.

Conclusiones: El perfil mutacional de los pacientes con TE en nuestro hospital se asemeja a los datos publicados, salvo en la CAL-R de la que presentamos una menor incidencia. En nuestra serie no hemos encontrado incremento de fibrosis en los casos CALR+. Los pocos casos CALR+ parecen mostrar datos de mayor proliferación MC, en los parámetros citológicos valorados. La emperipolesis solo ha sido observada en casos JAK2+. Como limitación de estos hallazgos, se trata de una n pequeña, fundamentalmente en los grupos CALR y MPL.

Perfil mutacional

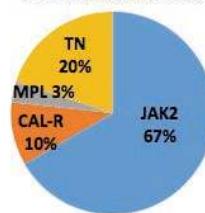


Figura 1.

Tabla 1.

	Media hemoglobina (g/L)	Media plaquetas (x10 ⁹ /L)	Media Leucocitos (x10 ⁹ /L)
JAK-2	143.65	707.35	9.11
CAL-R	144.33	816.66	8.70
MPL	109.0	460.00	7.10
TN	132.83	792.66	8.65

Tabla 2.

	Anatomía Patológica				Estudio citológico					
	Celularidad aumentada (%)	Fibrosis Gr 1 (%)	Exceso blastos (%)	Celularidad aumentada (%)	RME (media)	Cluster >3 MC (%)	MC polipoloides (%)	Núcleos desnudos (%)	Emperipolesis (%)	Agregados plaquetares (%)
JAK2	50	20	20	70	1.67	50	75	85	20	80
CALR	-	-	-	33	2.22	66.67	100	100	-	66.67
MPL	100	100	-	nv	nv	nv	nv	nv	nv	nv
TN	33.33	40	16.6	66.6	1,85	33.33	16.67	66.66	-	83.33

Referencias

- Pich A, Riera L, Francia di Celle P et al. JAK2V617F, CALR, and MPL Mutations and Bone Marrow Histology in Patients with Essential Thrombocythaemia. Acta Haematol 2018; 140:234–239.
- Alvarez-Larran A, Martínez D, Arenillas L, et al. Essential thrombocythaemia with mutation in MPL: clinicopathological correlation and comparison with JAK2V617F-mutated and CALR-mutated genotypes. J Clin Pathol. 2018 Nov;71(11):975-980.

PO-190

LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL EVOLUCIONA A MIELOFIBROSIS? LA CORRECTA VALORACIÓN DEL PATRÓN HISTOLÓGICO MEDULAR NOS AYUDA A LA DETECCIÓN DE MIELOFIBROSIS EN FASES INICIALES

Segura de la Torre L¹, Vilaseca Creus X¹, Muñoz Marín L¹, Perea Durán G¹, Nebot Muro L¹, Blázquez Maña C¹, Combalia Soriano N¹, Oliva Morera JC¹

¹Hospital Universitario Parc Taulí

Introducción: La clasificación de la WHO 2016 de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) reconoce la mielofibrosis (MF) en fase pre fibrótica (preMF) como un estadio previo a la fase establecida y como una entidad diferente de la trombocitemia esencial (TE). Esto ha sido cuestionado por la dificultad del diagnóstico histológico debido a la elevada variabilidad interobservador y a las similitudes entre ambas, especialmente en estadios iniciales. La clasificación WHO 2016 intenta definir de manera más objetiva los criterios histológicos y los datos clínicos para el correcto diagnóstico de estas neoplasias.

Objetivos: Reclasificar los pacientes (pts) diagnosticados previamente como TE o MF, según los nuevos criterios morfológicos y clínicos de la WHO 2016 y evaluar si preMF y TE presentan un patrón histológico diferencial que permita su correcta clasificación y ayude a comprender su evolución.

Tabla 1. Resumen de las variables histológicas analizadas entre TE y preMF.

		TE (% pts)	preMF (% pts)	valor p
Celularidad medular	Normocelular	11,54%	0%	0.023
	Discretamente aumentada	42,31%	20%	
	Moderadamente aumentada	42,31%	45%	
	Marcadamente aumentada	3,85%	35%	
Celularidad megacariocitos	Disminuida	0%	0%	0.107
	Normal	19,23%	20%	
	Aumentada	73,08%	65%	
	Muy aumentada	7,69%	15%	
Características megacariocitos	Atípicos	7,69%	65%	< 0.001
	Dismórficos	84,61%	35%	
	Sin atipia/dismorfia	3,85%	0%	
Grado fibrosis	MF-0	76,92%	15%	< 0.001
	MF-1	23,08%	70%	
	MF-2	0%	15%	

Tabla 2. Tabla de contingencia entre reclasificación histológica y clinicohistológica.

		Reclasificación histológica				
		TE (n)	MF (n)	preMF (n)	NMPic (n)	Total (n)
Reclasificación clinicohistológica	TE	26	0	8	15	49
	MF	0	10	0	0	10
	preMF	0	0	11	2	13
	NMPic	0	0	1	0	1
	Total	26	10	20	17	73

Métodos: Estudio retrospectivo de pts diagnosticados de TE o MF según la WHO 2008 durante los años 2007-2013. Se revisaron nuevamente los estudios medulares del momento del diagnóstico con la única información de edad y hemograma. En esta primera ronda se reclasifi-

caron los pts según el patrón histológico en 4 subgrupos: TE, MF establecida, preMF y NMPic (histología intermedia entre TE y preMF) (NMPic) y luego se integraron datos clínicos para la definitiva clasificación según la WHO 2016. Se analizaron las características histológicas más útiles para la diferenciación entre TE y MF pre fibrosis y se revisaron los estudios medulares evolutivos para la detección de MF establecida.

Resultados: Se revaloraron 73 pts con diagnóstico inicial de TE (65 pts) y MF (8 pts). Histológicamente se reclasificaron en: TE (26 pts), MF (10 pts), preMF (20 pts) y NMPic (17 pts). Los parámetros histológicos que de manera significativa diferenciaron mejor la TE y de la preMF fueron: la celularidad medular aumentada, la atipia de megacariocitos y el grado de fibrosis (Tabla 1). Añadiendo los datos clínicos, se reclasificaron en: TE (49 pts), MF (10 pts), preMF (13 pts) y NMPic (1 pt) (Tabla 2). La concordancia entre ambas reclasificaciones fue baja: kappa 0.484, lo que traduce la dificultad en el diagnóstico histológico y la similitud en la clínica de estas entidades. Con una mediana de seguimiento de 6.8 años (0,6- 11,8 años) 9 de 65 pts con diagnóstico inicial de TE progresaron a MF. Los diagnósticos actuales reclasificados según histología fueron: preMF (5 pts), MF (3 pts) y NMPic (1 pt). La reclasificación clinicohistológica fue: TE (3 pts), preMF (2 pts), MF (3 pts) y NMPic (1 pt). Por tanto, la histología sola fue más útil que el diagnóstico clinicohistológico para detectar MF iniciales

Conclusiones: La utilización de los criterios histológicos de la WHO 2016 permite diferenciar la TE de la preMF aunque hay pacientes con características intermedias. La integración de los datos clínicos disminuye los casos no clasificados histológicamente. Sin embargo, en nuestra serie el patrón histológico diferente a TE fue más útil que la clasificación clinicohistológica para identificar los que evolucionaron a MF. Esto sugeriría que TE y preMF son entidades diferentes y que el patrón histológico aún en fases iniciales es imprescindible para su diferenciación.

PO-191

¿ÉS ÚTIL LA MONITORIZACIÓN DE LOS SÍNTOMAS EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS CON EL FORMULARIO MPN-SAF TSS EN LA VIDA REAL? EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Fernández Poveda E¹, Pérez López R¹, Navarro Almenzar B², Leal Rubio JD², Sánchez Villalobos M², Moya Arano M³, Martínez Marín A⁴, Labbadia F⁵, Salido Fierrez E², Cerezo Manchado JJ³, Berenguer Piqueras M³, Martínez Mellado AJ², Carrillo Molina A², Martínez Muñoz I¹, García Hernández AM¹, Moreno Belmonte MJ¹, García Candel F¹, García Garay MC¹, Blanquer Blanquer M¹, Moraleda Jiménez JM⁶

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia; ²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ³Hospital Universitario Santa Lucía; ⁴Hospital Universitario de Torre Vieja; ⁵Hospital de la Vega Lorenzo Guirao; ⁶Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia

Introducción Y Objetivos: La mielofibrosis primaria o secundaria (MF), es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) cuyo único tratamiento curativo es el trasplante alógeno. Los inhibidores de Jak-2 se han consolidado como tratamiento efectivo en la reducción de la esplenomegalia, mejoría de los síntomas generales y aumento de la supervivencia. En 2012 Emmanuel *et al*, publicaron el cuestionario MPN-SAF TSS que valora de forma sencilla los síntomas y pretende ser una guía en la toma de decisiones, como recomienda el International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) y la European LeukemiaNet (ELN). El objetivo principal es evaluar en nuestra población la situación clínica y respuesta al tratamiento de los síntomas en relación a la puntuación del formulario MPN-SAF TSS de acuerdo a los criterios del IWG-MRT. De forma secundaria queremos monitorizar la respuesta clínica al tratamiento con ruxolitinib y su correlación con la disminución de la esplenomegalia.

Métodos: Ofrecimos el formulario MPN-SAF TSS a todos los pacientes en seguimiento y de nuevo diagnóstico de mielofibrosis primaria o secundaria de acuerdo con los criterios de la organización mundial de la salud de enero de 2017 hasta mayo de 2019. El formulario es rellenado por el paciente antes de la visita y valora los siguientes síntomas: Siedad precoz, dolor abdominal, inactividad, problemas de concentración, entumecimiento de pies y manos, sudoración nocturna, prurito, dolor óseo, fiebre y pérdida de peso no intencionada en los últimos 6

meses. Siendo 0 ausente y 10 el peor imaginable. Recogimos el cumplimiento del formulario, la progresión clínica (aumento de puntuación), la realización de cambios en el tratamiento y la respuesta clínica y respuesta completa (reducción >50% de la puntuación). También recogimos datos del tamaño del bazo.

Resultados: 40 pacientes fueron incluidos. Las características basales se reflejan en la Tabla 1. El 35% (14 pacientes) cumplimentaron los formularios. El 57% (8 pacientes) experimentaron aumento de la puntuación, la mayoría superior al 25% (7 pacientes). En el 100% se realizaron cambios en el tratamiento. Todos experimentaron mejoría sintomática menos un paciente que sufrió un tromboembolismo pulmonar. El 37% (3 pacientes) experimentó una reducción >50% (Respuesta completa). 14 pacientes recibieron Ruxolitinib, el 78% (11 pacientes) refirió mejoría de los síntomas generales. El 50% cumplimentaron el formulario MPN-SAF TSS, de éstos el 71% (5 pacientes) disminuyó la puntuación, y el 42% (3 pacientes) la redujo en >50%. En el grupo que no cumplimentó el formulario, el 85% (6 pacientes) refirió mejoría de su estado general. Se observó una reducción del tamaño del bazo en el 57% (8 pacientes) y entre éstos una mejoría de los síntomas en el 62% (5 pacientes).

Conclusiones: El cuestionario MPN-SAF TSS ayuda a introducir cambios en el tratamiento de forma sistematizada y a monitorizar la respuesta al tratamiento en todos los pacientes de nuestra área. Parece especialmente útil en la población que recibe Ruxolitinib, ya que un gran porcentaje presenta mejoría de los síntomas y es necesario cuantificarlo para catalogar la respuesta según los criterios del IWG-MRT. No obstante, sólo lo cumplimentó un 35% de los pacientes. Dotar a la consulta de más recursos para realizar el cuestionario in situ podría ser una forma de aumentar la adherencia al formulario.

Tabla 1.

N=40					
Género	n	%	IPSS	n	%
Mujer	14	35	Alto/intermedio 2	5	25
Hombre	26	65	Bajo/intermedio 1	15	75
Edad al diagnóstico			DIPSS	n	%
Mediana	60 (37-88)		Alto/intermedio 2	7	35
Media	61,8		Bajo/intermedio 1	13	65
Año diagnóstico			Precisa tratamiento	n	%
Mediana	2015	(1996-2019)	Sí	27	67
Media	2012		No	13	33
Tipo MF	n	%	Ruxolitinib	n	%
Primaria	28	70	Sí	14	35
Post-TE	8	20	No	26	65
Post-PV	4	10			
Mutación	n	%			
JAK-2	23	67			
CALR	9	26			
MPL	0	0			
Triple negativo	2	6			

PO-192

FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA EN UN GRUPO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOFIBROSIS POSTROMBOCITÉMICA (MFPT)

Montero Cuadrado MI¹, Reinoso M¹, Rojas J¹, Ortega L¹, Vargas de los Montero MT¹, González J¹, Falantes JF¹, Pérez Simón JA¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Introducción: La posibilidad de transformación mielofibrótica constituye el principal riesgo de evolución clonal de los pacientes con Trombocitemia Esencial (TE) con una frecuencia que oscila entre el 5-10% y un dramático impacto en la supervivencia.

Objetivos: 1. Analizar las características de un grupo de pacientes diagnosticados de MFPT en nuestro centro. 2. Calcular la supervivencia mediana del grupo y el impacto en la misma de factores como la dependencia transfusional, estatus molecular y tratamiento con ruxolitinib.

Pacientes y método: Sobre una base de datos de 257 pacientes diagnosticados de TE en nuestro centro, revisamos las historias de 16 pacientes diagnosticados de MFPT en el periodo comprendido entre junio de 2000

y julio de 2017. El diagnóstico se llevó a cabo en base a estudio medular y diagnóstico previo de TE. En todos ellos, se determinó la mutación V617F JAK2 mediante PCR alelo-específica así como las correspondientes al exón 9 de calreticulina y MPL. El estudio estadístico y el análisis de supervivencia se llevaron a cabo con el software SPSS versión 15.0

Resultados: El 62% de los pacientes eran mujeres y el 38% varones. La edad mediana del grupo fue de 65 años. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de la TE y la transformación mielofibrótica fue de 7,5 años. Las cifras de leucocitos y plaquetas presentaron un valor medio de 22x10⁹/l y de 330x10⁹/L respectivamente y la de hemoglobina fue de 10,6 g/dl. El 71,4% de los pacientes fueron positivos para V617F JAK2, el 13,3% para calreticulina y el 6% para MPL. El 37% de los pacientes presentó dependencia transfusional. La mitad de los pacientes fueron tratados con ruxolitinib y el 12,5% fueron sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). La supervivencia mediana del grupo fue de 58 meses con una supervivencia acumulada del 65,6% a los 5 años sin impacto en la misma en el estatus molecular ni de la dependencia transfusional. Si bien no se registraron diferencias significativas, la supervivencia del grupo tratado con ruxolitinib fue de 78 meses. Una paciente bajo tratamiento con ruxolitinib desarrolló una leucemia aguda.

Conclusiones: 1. Los pacientes de nuestro centro con TE presentaron elevados recuentos leucocitarios y una tendencia a la anemia en el momento de la transformación mielofibrótica con adecuados recuentos plaquetarios. 2. La supervivencia mediana de este grupo se sitúa en nuestro estudio en torno a los 5 años; si bien el uso de ruxolitinib supone un incremento de la misma en 20 meses, no evita la evolución clonal con lo que en pacientes jóvenes hay que plantearse el alo-TPH como estrategia curativa.

PO-193

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVENTOS CARDIOVASCULARES DE UNA SERIE DE PACIENTES CON MUTACIÓN JAK2 V617F Y CARGA ALÉLICA BAJA

Espasa Pérez A¹, Zamora Plana L¹, Martínez-Verbo L¹, Plensa Alberca ME², Sagues Serrano M³, Pineda Morón A⁴, Estrada Barreras N¹, Cabezón Marco M¹, Marcé Torra S¹, Cañamero Giró E¹, Comes Escoda M¹, Franch Sarto M¹, Gener Ricós G¹, Santos Gómez M¹, Peña Domingo M¹, Sitges Arriaga M¹, Grau Cat J¹, Orna Montero E¹, Ribera Santasusana JM¹, Xicoy Cirici B¹

¹Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona.; ²Servicio de Hematología. Hospital de Mataró.; ³Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia- Hospital Josep Trueta. Girona.; ⁴Servicio de Hematología. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramanet.

Introducción: Las características clínicas y los eventos cardiovasculares (EVC) de los pacientes diagnosticados de neoplasia mieloproliferativa (NMP) que presentan una mutación JAK2 V617F con carga alélica baja son poco conocidas. Su presencia en personas sin diagnóstico confirmado de hemopatía maligna se denomina hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP) y confiere mayor riesgo de presentar ECV. El objetivo de este estudio fue evaluar las características clínicas y los ECV de una serie de pacientes que presentaban la mutación JAK2 V617F con carga alélica inferior al 10%.

Métodos: Se identificaron 27 pacientes a partir de la base de datos del Laboratorio de Biología Molecular del Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol que, por sospecha de NMP, se había determinado la mutación JAK2 V617F y presentaban una carga alélica inferior al 10%. Se recogieron las características clínicas, el tratamiento recibido y los ECV de estos pacientes.

Resultados: La mediana (extremos) de la carga alélica fue de 5,8% (2,3-9,9). Diez pacientes (37%) no cumplían criterios de NMP por biopsia de médula ósea. Dieciséis pacientes (59%) tenían diagnóstico de trombocitemia esencial (TE) y uno de policitemia vera (PV). La Tabla 1 recoge las características clínicas, el tratamiento recibido y los ECV de los pacientes de la serie. Catorce (52%) pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Solo 2 (7%) pacientes presentaron un ECV (uno sin criterios de NMP, al diagnóstico, y uno con TE, durante la evolución). Un paciente progresó a mielofibrosis y ninguno a leucemia. La mayoría de los pacientes recibieron antiagregación (21, 78%), de los cuales 12/21 (57%) presentaban FRCV, y dos tercios recibieron tratamiento citorreductor (19, 70%). Seis de ocho pacientes sin diag-

nóstico confirmado de NMP y sin FRCV recibían citoreducción y/o antiagregación (un paciente había presentado un ECV al diagnóstico; del resto, 5/7 tenían >60 años pero no historia de trombosis). No hubo ningún caso de muerte en la serie analizada.

Conclusiones: La mitad de los pacientes con mutación JAK2 V617F con carga alélica baja tenían FRCV pero los ECV fueron poco frecuentes. La mayoría de los pacientes precisaron de antiagregación o citoreducción. En los casos que no cumplían criterios de NMP no se puede descartar que la mutación JAK2 V617F fuera un CHIP. Una proporción de ellos recibía antiagregación/citoreducción sin una indicación clara. Financiado por SGR 288 (GRC) y Fundación “La Caixa”

Tabla 1. Características clínicas, eventos cardiovasculares y tratamiento

		n=27
Varón, n (%)		12/27 (44)
Edad, años*		66 (32, 84)
Carga alélica JAK2 V617F*		5,8 (2,3-9,9)
Diagnóstico, n (%)	Policitemia vera	1/27 (4)
	Trombocitemia esencial	16/27 (59)
	No cumple criterios de NMP	10/27 (37)
Hemoglobina, g/dL*		14,6 (9,4- 20)
Plaquetas, x10 ⁹ /L*		537 (303, 1299)
Leucocitos, x10 ⁹ /L*		7,3 (4,9- 14,8)
Hematocrito, %*		43,5 (27,4- 62,7)
Presencia de FRCV, n (%) (Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo)		14/27 (52)
ECV, n (%)		2/27 (7)
Tipo de ECV, n	TVP	1/2
	IAM	1/2
Momento de ECV, n	Al diagnóstico	1/2
	Durante el seguimiento	1/2
Tratamiento, n (%)	Citorreductor ¹	19/27 (70)
	Antiagregante ²	21/27 (78)
	Anticoagulante ³	1/27 (4)
	Sangrías	2/27 (4)

*Mediana (min, máx); ¹Hidroxiurea, Anagrelide; ²AAAS; ³Acenocumarol. NMP: neoplasia mieloproliferativa; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; EVC: Eventos cardiovasculares; TVP: Trombosis venosa profunda; IAM: Infarto agudo de miocardio.

Tabla 2. Tratamiento según enfermedad y presencia de factores de riesgo cardiovascular

Trombocitemia esencial (n=16)		
	No FRCV (n=5)	FRCV (n=11)
Citorreductor	3/5	10/11
Antiagregante	4/5	9/11
Anticoagulante	1*/5	0
Sangrías	0	0
No cumple criterios de NMP (n=10)		
	No FRCV (n=8)	FRCV (n=2)
Citorreductor	4*/8	1/2
Antiagregante	5/8	2/2
Anticoagulante	0	0
Sangrías	0	1/2
Policitemia Vera (n=1)		
	No FRCV (n=0)	FRCV (n=1)
Citorreductor	0	1/1
Antiagregante	0	0
Anticoagulante	0	1/1
Sangrías	0	1/1

*Un paciente presentó un evento cardiovascular por lo que recibió citoreducción. FRCV: factores de riesgo cardiovascular; NMP: neoplasia mieloproliferativa.

PO-194

RUXOLITINIB EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA: ¿EXISTE DIFERENCIA EN LAS RESPUESTAS ENTRE PACIENTES INTOLERANTES Y RESISTENTES A LA HIDROXIUREA?

González Pérez E¹, Sáez Perdomo MN¹, Fernandez Fuertes F², Raya Sánchez JM³, Mayani K³, Tapia Torres M⁴, Segura Díaz A¹, Sánchez Sosa S¹, Florido Ortega Y¹, Bilbao Sieyro C¹, Stuckey R¹, Molero Labarta MT¹, Gómez Casares MT¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ²Complejo Hospitalario Insular Universitario Materno Infantil; ³Hospital Universitario de Canarias; ⁴Hospital General de La Palma

Introducción: La Policitemia Vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica, que presenta, en el 95-97% de los pacientes, mutaciones en JAK2. La primera línea de tratamiento citoreductor es hidroxiurea (HU), pero un 25% de los pacientes desarrollan intolerancia o resistencia a la HU a lo largo de su evolución. Para estos pacientes, ha sido aprobado el ruxolitinib, un inhibidor JAK2. Sin embargo, solo se han reportado algunas experiencias reales en pacientes en tratamiento con ruxolitinib por intolerancia/resistencia a HU. El objetivo de este análisis es conocer la eficacia del tratamiento con ruxolitinib en pacientes con PV resistentes/intolerantes a HU.

Métodos: Se analizaron 22 pacientes de 4 centros diferentes que recibieron ruxolitinib en la práctica clínica y no en contexto de ensayo clínico. Todos habían sido etiquetados y diagnosticados de resistencia o intolerancia a la HU. Se estudiaron pacientes diagnosticados de resistencia o intolerancia a HU. Se estudiaron pacientes diagnosticados desde 1993 hasta 2018. Los datos analíticos estudiados han sido extraídos de la práctica habitual.

Tabla 1.

	Hematocrito (%)	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas (10 ⁹ /µL)	Leucocitos (10 ⁹ /µL)
Al diagnóstico	53,4±5,79	16,94±3,25	509,8±106,20	11,76±6,26
Al iniciar Ruxolitinib	41,5±2,79	12,74±1,11	291,66±151,54	13,21±15,58
Último análisis	36,23±4,26	12,14±1,01	234,21±141,49	9,62±4,41

Tabla 2.

	Hematocrito (%)			Hemoglobina (g/dL)			Plaquetas (10 ⁹ /µL)			Leucocitos (10 ⁹ /µL)		
	Resistentes	Intolerantes	p-value	Resistentes	Intolerantes	p-value	Resistentes	Intolerantes	p-value	Resistentes	Intolerantes	p-value
Al diagnóstico	56,00±8,43	54,06±5,77	0,264	18,13±2,85	22,84±1,10	0,084	503,31±203,13	405,21±149,26	0,186	11,82±6,78	11,04±4,73	0,338
Al iniciar ruxolitinib	46,19±5,11	45,84±4,86	0,892	14,53±1,86	14,28±1,45	0,706	472,91±195,10	449,74±158,95	0,809	18,82±10,47	21,18±14,59	0,708
Último análisis	36,56±5,22	42,84±5,89	0,022	12,22±1,71	14,31±1,01	0,023	325,15±120,87	330,38±106,21	0,83	7,36±3,04	14,56±6,09	0,002

Resultados: De los 22 pacientes con PV con resistencia/intolerancia, 7 fueron mujeres (31.82%) y 15 hombres (68.18%). La media de edad al diagnóstico fue de 59.03±10.23 años. De los 22 pacientes, 5 (22.73%) fueron resistentes a la HU, y 17 (77.27%) fueron intolerantes. La dosis máxima, alcanzada con HU fue de 2.5g/24h (media 1.25+/-0.61g/24h) y el tiempo de duración del tratamiento de 13.33+/- 10.2 meses. Todos los pacientes presentaron la mutación JAK2V617 por RT-PCR. La media de duración del tratamiento con ruxolitinib fue de 50.91+/-39.98 meses. La media de parámetros hematológicos en los pacientes al diagnóstico de PV, en el momento de inicio con ruxolitinib y en la última analítica disponible en la tabla 1. El tamaño del bazo no estaba recogido uniformemente, por lo que fue eliminado del análisis. De acuerdo con los criterios ELN, 12 pacientes (54.55%) mostraban, al menos, una respuesta parcial con ruxolitinib. En el último análisis, ningún paciente había progresado a MF secundaria, estando todos los pacientes vivos. Se hizo un análisis ANOVA, para inferir si existían diferencias significativas entre pacientes resistentes e intolerantes. Los parámetros hematológicos en el momento del diagnóstico, al inicio del tratamiento con ruxolitinib y en el último análisis disponible fueron analizados en ambos grupos de pacientes, como se muestra en la tabla 2, donde también se representan la desviación estándar y el p-valor. Se han detectado diferencias en los niveles del hematocrito, hemoglobina y leucocitos en la determinación realizada durante el seguimiento de los pacientes tratados con ruxolitinib entre los grupos resistentes vs intolerantes. No hubo diferencias en los niveles de plaquetas entre ambos grupos du-

rante el tratamiento. Solo un paciente demostró intolerancia al ruxolitinib. En general, los efectos adversos tras el inicio con ruxolitinib fueron de grado 1 o 2. Los efectos adversos no hematológicos más comunes fueron dolor de cabeza y prurito.

Conclusiones: En nuestra serie, el 54.55% de los pacientes intolerantes/resistentes a la HU alcanzaron, al menos, una respuesta parcial. Los resultados indican que los pacientes intolerantes presentan un mejor control de los valores de la hemoglobina, el hematocrito y los leucocitos que los pacientes resistentes a HU.

PO-195

EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS GENERALES EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS EN TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Leal Rubio J¹, Fernández Poveda E¹, Navarro Almenzar B¹, Sánchez Villalobos M¹, Pérez López R¹, Moya Arnau M¹, Martínez Marín A¹, Cabañas Perianes V¹, Blanquer Blanquer M¹, Moraleda Jimenez J¹, Español Morales I¹, Monserrat Coll J¹, Gómez Espuch J¹, Moreno Belmonte M¹, García Hernández A¹, Funes Vera C¹, Salido Fierrez E¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La mielofibrosis (MF) y la policitemia vera (PV) son neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) caracterizadas por la alteración de la célula stem mieloide que provoca una hiperproducción celular de esta serie hematopoyética y megalias. La clínica deriva de la esplenomegalia, eventos tromboembólicos y sintomatología general a veces difícil de objetivar. En 2012 Emmanuel et al, publicaron el cuestionario MPN-SAF TSS que valora de forma sencilla los síntomas y pretende ser una guía en la toma de decisiones, como recomienda el International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) y la European LeukemiaNet (ELN). Ruxolitinib, inhibidor de Jak-2, bloquea la vía Jak, frenando la hiperproducción celular, reduciendo la esplenomegalia y síntomas generales. El objetivo principal es evaluar la evolución de la respuesta clínica a Ruxolitinib en pacientes con PV y MF en relación al formulario MPN-SAF TSS de acuerdo a los criterios del IWG-MRT o en su defecto en la entrevista clínica.

Métodos: Ofrecimos el formulario MPN-SAF TSS a todos los pacientes en seguimiento y de nuevo diagnóstico de MF y PV de acuerdo con los criterios de la organización mundial de la salud de enero de 2017 hasta mayo de 2019. En caso de que el paciente no cumplimentara dicho formulario, basamos la respuesta en la información de la entrevista clínica. El formulario es rellenado por el paciente antes de la visita y valora los siguientes síntomas: Saciedad precoz, dolor abdominal, inactividad, problemas de concentración, entumecimiento de pies y manos, sudoración nocturna, prurito, dolor óseo, fiebre y pérdida de peso no intencionada en los últimos 6 meses. Siendo 0 ausente y 10 el peor imaginable. Recogimos el cumplimiento del formulario, la progresión clínica (aumento de puntuación), la respuesta clínica, completa (reducción >50% de la puntuación), parcial (entre el 25 y 50%) y mínima (menos del 25%).

Resultados: 18 pacientes fueron incluidos, 4 con PV y 14 con MF. Las características basales se reflejan en la Tabla 1. El 61% (11 pacientes) cumplimentaron los formularios. En el 39% (7) nos basamos en la entrevista clínica. El 89% (16 pacientes) experimentó reducción de los síntomas y el 11% (2) empeoró. De los que cumplimentaron el cuestionario (11): 36% (4) más del 50%, 36% (4) 25-50%, 18% (2) menos del 25% y 10% (1) empeoró. De los basados en la entrevista clínica, el 86% (6) redujo los síntomas y 14% (1) empeoró. Por patologías, todos los pacientes con PV mejoraron los síntomas: el 25% (1) más del 50%, y el 75% restante (3) 25-50%. De los pacientes con MF 7 rellenaron el cuestionario. De éstos: 3 (43%) mejoraron los síntomas más del 50%, 1 (14%) 25-50%, 2 (28%) menos del 25% y en 1 paciente (14%) empeoró. Basándonos en la entrevista, 6 (86%) mejoraron y 1 (14%) empeoró. De los 2 pacientes que empeoraron, uno fue debido a progresión y otro por tromboembolismo pulmonar.

Conclusiones: En nuestra muestra podemos decir que Ruxolitinib es eficaz para la reducción de los síntomas. Para evaluarlo, es esencial el cuestionario MPN-SAF TSS, que ayuda a monitorizar la respuesta al tratamiento. Es necesario cuantificarlo para catalogar la respuesta según los criterios del IWG-MRT. No obstante, sólo lo cumplimentó un 61% de los pacientes. Dotar a la consulta de más recursos para realizar el cuestionario in situ podría ser una forma de aumentar la adherencia al formulario.

PO-196

SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE POLICITEMIA VERA (PV) O MIELOFIBROSIS (MF) TRATADOS CON RUXOLITINIB

Sagüés Serrano M¹, Osca Gelis G², López Brunsó M³, González Montes Y⁴, Buch Villa J⁴, Díaz Santa J⁴, Coll Jordà R⁴, Cruz García D⁴, Santos Carvajal Nazly Y⁴, Lloveras Guelque N⁴, Kelleher N⁴, Roncero Vidal JM⁴, Blanco Blanco AB⁴, Mostacedo Marasovic SZ¹, Bustins Tarats A¹, Serrano Querol M⁵, Jiménez Romero O⁵, Tuset Andújar E¹, Gallardo Giralt D¹

¹ICO-Girona. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona, España.; ²ICO-Girona. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Universitat de Girona. Facultat de Ciències Econòmiques i Empresarials. Girona, España.; ³ICO-Girona. Servei de Farmàcia Hospitalària. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona, España.; ⁴ICO-Girona. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona, España.; ⁵Laboratori Clínic de l'Àrea Territorial de Girona. Institut Català de la Salut. Girona, España

Introducción: y objetivo: El ruxolitinib es un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa asociada a JANUS (JAK1 y JAK2) utilizado en el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) tipo PV y MF -tanto primaria como secundaria-. El estudio realizado Ritchie KE et al. demostró un aumento de la incidencia de los cánceres de piel no melanoma y a su vez el estudio realizado por Blechman AB et al., alertó de la agresividad de los mismos en los pacientes tratados con ruxolitinib. El objetivo del presente estudio es observar si existe un aumento de la frecuencia de segundas neoplasias (SN) -excluidos los cánceres de piel no melanoma- en los pacientes tratados con ruxolitinib comparado con los pacientes tratados con hidroxiurea, así como determinar la supervivencia relativa desde el diagnóstico de ésta en los pacientes tratados con ruxolitinib.

Pacientes y métodos: Estudio unicéntrico, retrospectivo de pacientes diagnosticados de PV y/o MF -primaria y/o secundaria-, tratados con ruxolitinib, vs los tratados con hidroxiurea. Se recogieron los principales datos clínicos, biológicos del momento del diagnóstico, tipo de NMPC, tratamiento utilizado, presencia o ausencia de una SN y supervivencia relativa observada desde el diagnóstico de la SN -excluidas las neoplasias cutáneas no melanoma.

Resultados: Se analizaron 97 pacientes diagnosticados de PV y/o MF entre 1992 y 2019. Principales características: edad mediana (extremos) 64 (27-93) años, 58 (60%) varones, PV 46 (47%), MF 51 (53%), pacientes tratados con ruxolitinib 36 (37%), con hidroxiurea 61 (62%) -ambos grupos fueron comparables en características clínicas y biológicas y distribución de los factores de riesgo cardiovascular y tabaquismo-. Se observaron SN en 10 pacientes (10%) de las cuales 5 (14%) en los pacientes tratados con ruxolitinib y 5 (8%) en los tratados con hidroxiurea. No se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de SN entre ambos grupos de pacientes (p=0,373) Se analizó la supervivencia rela-

Tabla 1. Características de los pacientes.

N=18					
Género	n	%	Riesgo MF IPSS	n	%
Mujer	10	56	Alto/intermedio 2	3	25
Hombre	8	44	Bajo/intermedio 1	8	75
Edad al diagnóstico			Riesgo MF DIPSS	N	%
Mediana	66 (37-88)		Alto/intermedio 2	4	35
Media	60,5		Bajo/intermedio 1	7	65
Tipo NMPC			Mutación	N	%
MF Primaria	6	34	JAK-2	12	67
MF Post-TE	4	22	CALR	4	22
MF Post-PV	4	22	MPL	0	0
PV	4	22	Triple negativo	2	11
Año diagnóstico					
Mediana	2015 (1996-2019)		*IPSS: International Prognostic Score System		
Media	2012		*DIPSS: Dynamic International Prognostic Score System		

tiva de las segundas neoplasias en los pacientes tratados con ruxolitinib e hidroxiurea comparándose con la supervivencia esperada por el tipo de neoplasia según el Registre Hospitalari de Tumors ICO-ICS de Girona. En 4 de los 5 pacientes tratados con ruxolitinib se observó una supervivencia inferior a la esperada (Tabla 1), por contra de solo 1 de los 5 pacientes tratados con hidroxiurea (Tabla 2).

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes diagnosticados de PV y/o MF no se observaron diferencias en la frecuencia de SN -excluidos los cánceres de piel no melanoma- entre los pacientes tratados con ruxolitinib y los tratados con hidroxiurea. La supervivencia relativa de las SN observada en los pacientes diagnosticados de PV y/o MF y tratados con ruxolitinib fue inferior a la supervivencia esperada según el tipo de neoplasia. Sería aconsejable realizar futuros estudios con una cohorte más amplia de pacientes para confirmar los resultados del presente.

Tabla 1. Supervivencia observada de la segunda neoplasia vs supervivencia esperada según el Registre Hospitalari de Tumors ICO-ICS de Girona de los pacientes diagnosticado de PV y/o MF y tratados con ruxolitinib.

Tipo de Neoplásia	Supervivencia Esperada	Supervivencia Observada	Situación del paciente
Adenocarcinoma gástrico	20-26 meses	0 meses	Exitus vitae
Adenocarcinoma de origen desconocido	4,5-8,5 meses	4 meses	Exitus vitae
Adenocarcinoma ductal infiltrante de mama	84-86 meses	4 meses	Exitus vitae
Carcinoma ureterial	63,3-71,6 meses	4 meses	Exitus vitae
Linfoma folicular (LNH)	56,7-64,2 meses	251 meses	Exitus vitae

Tabla 2. Supervivencia observada de la segunda neoplasia vs supervivencia esperada según el Registre Hospitalari de Tumors ICO-ICS de Girona de los pacientes diagnosticado de PV y/o MF y tratados con hidroxiurea.

Tipo de Neoplásia	Supervivencia Esperada	Supervivencia Observada	Situación del paciente
Adenocarcinoma de próstata	85-89 meses	>36 meses*	Vivo
Linfoma difuso de células grandes B (LNH)	56,7-64,2 meses	1 mes	Exitus vitae
Adenocarcinoma de ovario	35,7-44,6 meses	>36 meses*	Vivo
Mieloma Múltiple	29-44,1 meses	>46 meses*	Vivo
Linfoma de la zona margina (LNH)	56,7-64,2 meses	>36 meses*	Vivo

* supervivencia observada final no alcanzada (paciente vivo).

PO-197

A PROPOSITO DE UN CASO: SINDROME MIELOPROLIFERATIVO CRÓNICO CON FUSIÓN DEL ETV6-ABL1

Palacios Torres C¹, Gomez Catalan I¹, Martinez Morcillo M¹, Algarra Algarra L¹, Ibañez Garcia A¹, Ruiz Marcos F¹, Manso Mercado F¹, Rubio Batles M¹, Romero Macias J¹

¹Hospital General De Albacete

La fusión ETV6-ABL1 (TEL-ABL) es una anomalía genética rara pero recurrente en diversas neoplasias hematológicas, como síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPc), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA). En este trabajo presentamos el caso de un paciente con diagnóstico inicial de probable LMC, que debuta en fase blástica, presentando afectación extramedular de tipo T, y en quien más adelante se detecta dicho gen de fusión permitiendo un manejo terapéutico dirigido. Se trata de un hombre de 70 años, valorado por detección en análisis de rutina de hiperleucocitosis neutrofílica. En el hemograma se observó leucocitosis de 78.26 x 10⁹/L a expensas de neutrófilia 66.72 x10⁹/L, junto con anemia normocítica siendo la extensión de sangre periférica sugestiva de LMC. El aspirado de medula ósea (MO) fue hiper celular con marcada

hiperplasia mieloide sin signos de displasia, con inmunofenotipo acorde (98.8% de las células CD45+). Mediante técnicas de FISH y biología molecular (BM) se descartó la presencia del reordenamiento en BCR/ABL (tanto p210 como p190), y demás mutaciones con implicación diagnóstica (V617F del gen JAK-2, FIP1-PDGFR, CSFR3, SETPB1, ASXL1 y SRSF2). Se realizó exéresis de ganglio axilar derecho, mostrando una infiltración celular de aspecto blástico (positiva para CD3, CD4, CD5, Bcl2, CD30, TdT, junto con un índice de proliferación Ki67 elevado). El estudio mediante PCR del gen TCR no detectó monoclonalidad. Dados los hallazgos preliminares y dada la situación clínica se asumió como probable diagnóstico: linfoma linfoblástico T. iniciando tratamiento quimioterápico según protocolo LAL-PETHEMA-OLD. Se prosiguió con estudio por técnicas de RT-PCR y NGS sobre muestra de MO detectando el reordenamiento ETV6-ABL1 – Exones Implicados ETV6 (exón5)/ABL1 (exón2)(TEL-ABL1) a consecuencia de la t(9;12) (q34;p13). Considerando a posteriori el diagnóstico de crisis blástica extramedular linfóide T, en contexto de síndrome mieloproliferativo crónico (SMPc) (ETV6/ABL1 positiva, t(9;12)). No fue posible valorar la presencia de ETV6-ABL1, por limitaciones técnicas en la muestra ganglionar. Dicha alteración lo hacía candidato a recibir tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa (ITK) tipo Imatinib, asociándose al tratamiento de inducción. El paciente alcanza remisión completa citológica asociada a mejoría clínica. Continuando con el esquema de mantenimiento asociado a (ITK) Imatinib, con seguimiento a los 7 meses, manteniendo durante este periodo respuesta citológica, siendo aun detectado el reordenamiento ETV6-ABL1, pero con disminución progresiva de la carga respecto al diagnóstico. Los SMPc tipo LMC, presentan en más del 95% de los casos la t(9;22) y el reordenamiento del gen BCR/ABL1 asociado. Existe una lista de estructuras genéticas que pueden generar productos de fusión con ABL1, como ETV6. Pero requiere que exista una reorganización compleja que involucra traslocaciones e inversiones, determinadas por la orientación de ETV6 (12p13) y ABL1 (9q34). La unión alternativa genera dos transcripciones de fusión de Tipo A y B (esta última corresponde a nuestro caso) dando como resultado una actividad de tirosina quinasa análoga a la proteína de fusión BCR/ABL1. Consideramos que se trata de un reto diagnóstico no solo por la baja incidencia (por las características propias del reordenamiento) si no por requerir técnicas diagnósticas más específicas, y más sensibles para el estudio.

PO-198

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO IDIOPÁTICO REVISIÓN DE UN CASO

Javier González K¹, Amorós Pérez C, Martínez Cañabate S, Valdez Fernández N, Álvarez-Twose I²

¹Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante; ²Instituto de estudio de Mastocitosis de Castilla La Mancha

Los síndromes hipereosinofílicos (SHE) se caracterizan por la asociación de hipereosinofilia mantenida (>1500/ µL) y daño orgánico mediado por eosinófilos. A pesar de que gran parte de los pacientes responden bien a corticoides, los efectos secundarios son comunes y conllevan una morbilidad importante. El mepolizumab es un anticuerpo anti-IL-5 que se ha demostrado efectivo en el tratamiento de pacientes con SHE permitiendo un ahorro de corticoides, observándose mejores respuestas en aquellos pacientes con enfermedad corticosenible. Los estudios demuestran resultados clínicos a largo plazo equiparables a terapia convencional pero con una mejoría en la comorbilidad relacionada al tratamiento. Se presenta el caso de una mujer de 15 años de edad sin antecedentes relevantes, derivada consulta de hematología en 07/2016 por eosinofilia de 2 años de evolución con cifras totales oscilantes entre 9000-22.000/µL. Desde el punto de vista clínico presentaba desde 2012 angioedema cutáneo y urticaria con buena respuesta a antihistamínicos y pautas breves de corticoides orales; estos se hacen recurrentes en 2016 lo que obliga a ampliar estudio. Destaca además la exacerbación de la clínica y aparición picos de eosinofilia coincidiendo con el inicio de la menstruación. Tras descartar causas secundarias de eosinofilia se inicia estudio específico para evaluar clonalidad. En 2016 se inicia tratamiento con Prednisona a dosis de 1mg/kilo día observándose normalización de recuento de eosinófilos y respuesta clínica, evidenciándose corticodependencia tras descenso a 10mg/día. Para control sintomático se asocia cromoglicato sódico y antihistamínicos sin optimización de la respuesta clínica. En 07/2017 inicia citorreducción con Hidroxiurea obteniendo

respuesta parcial sin independencia de corticoides. Se mantiene hasta 03/2018 cuando inicia Imatinib 400mg/día con reducción posterior de dosis a 100mg/día por toxicidad cutánea, completando 7 meses de tratamiento y volviendo a presentar cifras extremas de eosinófilos tras reducir prednisona a 10mg/día. En 10/2018 se suspende Imatinib y se cursa solicitud de uso compasivo de Mepolizumab a dosis de 700mg IV que inicia en 11/2018 en administración inicialmente cada 4 semanas, logrando espaciar a cada 5 semanas después de las 7 primeras dosis. La paciente presenta buena tolerancia a la medicación, sin efectos adversos relevantes. Se obtiene una respuesta completa logrando prescindir de corticoterapia salvo pauta profiláctica en días previos a menstruación. En el caso presentado el Mepolizumab se demuestra como una terapia eficaz en el tratamiento de SHE corticodependiente y refractario a otras alternativas terapéuticas.

Tabla 1. Pruebas al diagnóstico.

Hemoglobina	13.9g/dL
Leucocitos	29900/ μ L
Eosinófilos	21930/ μ L
Vitamina B12	927.9pmol/L
LDH	213 U/L
Histamina	0.06 [<0.11]
Triptasa	4.6 μ L [0-11.4]
IgE	25.1 KU/L [0-190]

Tabla 2. Biología Molecular.

PDGFR α/β	Negativo
BCR/ABL	Negativo
JAK2	Negativo
KIT (exon 10, M541L)	No mutado
HUMARA	Ausente

TAC y ecocardiograma normales. BMO sin hallazgos relevantes.

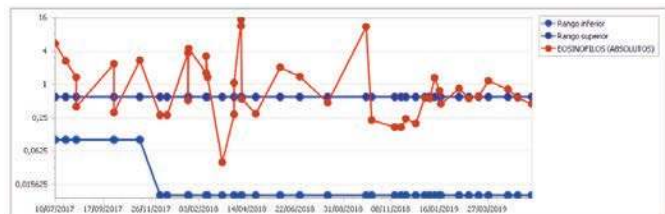


Figura 1.

TERAPIA CELULAR

PO-199

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS SISTEMAS DE AFÉRESIS OPTIA CMNC VS MNC PARA FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Sebastián E¹, Andrés Esteban EM¹, González-Vicent M¹, Gálvez E¹, Guillén M², Albi G¹, Zubicaray J¹, Molina B¹, González de Pablo J¹, Pérez Maroto F¹, Valdemoro M¹, Ruiz Pato J¹, Navarrete MJ¹, Aleza S¹, Echarri P¹, Torre A¹, Merino E³, García L¹, Homs M¹, Madero L¹, Díaz MA¹, Sevilla J¹

¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; ²Hospital Universitario Miguel Servet; ³Hospital Universitario Gregorio Marañón

Introducción: La fotoféresis extracorpórea (FEC) es un tratamiento efectivo de la enfermedad de injerto contra receptor (EICR). El primer paso del método “off-line” es la aféresis de linfocitos que requiere especial atención en niños. El separador utilizado en nuestra Unidad fue Spectra Optia (Terumo BTC): se empleó el sistema de recolección discontinua (MNC) o el de recolección continua (CMNC). El objetivo de este estudio es comparar ambos sistemas en población pediátrica sometida a FEC para determinar cuál tiene mayor eficiencia y ofrece más ventajas, lo que podría trasladarse posteriormente a las linfoaféresis para terapia CAR-T.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 58 pacientes pediátricos diagnosticados de EICR aguda o crónica entre abril de 2012 y marzo 2019. La linfoaféresis se realizó con el Sistema MNC o CMNC según disponibilidad. En los pacientes con ≤ 15 kg se realizó cebado de la máquina con hematíes. Como anticoagulante se utilizó ACDA ratio 14:1. El producto se diluyó hasta 300 ml, añadiéndose 3 ml de 8 metoxsaleno. Se realizó contaje antes y después de la fotoféresis, y del producto con el analizador advia 2120 (Siemens). La eficiencia de la colecta (CE) se calculó con las fórmulas: CE1 (%): linfocitos totales en el producto/(linfocitos pre+post/2) x volumen procesado CE2 (%): linfocitos totales en el producto/linfocitos pre aféresis x volumen procesado Los datos cuantitativos se describieron usando mediana e intervalo intercuartílico (IIC), y los cualitativos mediante su distribución. Para las comparaciones se usó el test no paramétrico U de Mann Whitney y el test chi-cuadrado. P valor $<0,05$ se consideró significativo.

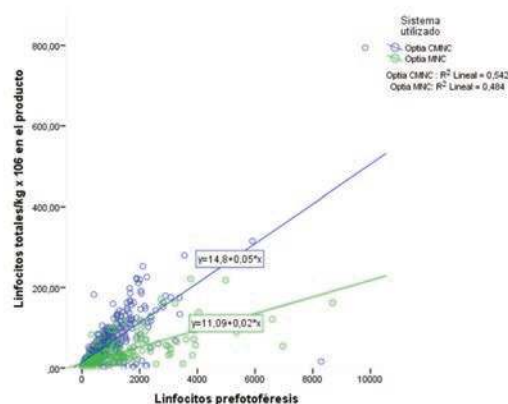


Figura 1. Correlación entre los linfocitos pre/ μ l y los linfocitos totales/kg en el producto.

Resultados: Se realizaron 593 procedimientos en 58 pacientes pediátricos (105 de los procedimientos fueron en pacientes < 20 kg). 204 se realizaron con el sistema MNC y 289 con CMNC. La mediana de edad fue de 11 años (IIC 7-16 años) y la mediana de peso 35,6 kg (IIC 23,45-47,27). Se procesó una mediana de 2 vollemias (IIC 1,74-2). La edad y el peso de los pacientes, así como los recuentos pre aféresis de leucocitos y linfocitos fueron comparables entre ambos sistemas. El sistema CMNC presentó un mejor rendimiento: mayor recolección de linfocitos/kg, $41,44 \times 10^6$ ($16,72 \times 10^6 - 81,95 \times 10^6$) vs $20,29 \times 10^6$ ($8,06 \times 10^6 - 42,61 \times 10^6$) $p < 0,001$, mayor CE1 (%): 50,48 (36,49-65,03) vs 26,13 (15 - 39,41) $p < 0,001$ y mayor CE2 (%): 51,87 (37,12-68,6) vs 25,53 (14,77-39,52) $p < 0,001$. El volumen del producto fue mayor con un menor he-

matocrito en el sistema CMNC. Además el tiempo del procedimiento y la pérdida de plaquetas fueron menores con el sistema CMNC. Tabla 1. Sin embargo, no hubo diferencias en las transfusiones realizadas. Hubo una correlación lineal entre los linfocitos pre/ μ l y los linfocitos totales/kg recogidos, siendo más fuerte en el sistema CMNC $r=0,737$ vs MNC $r=0,696$. Figura 1. No hubo efectos adversos graves con ninguno de los dos sistemas.

Conclusiones: El Sistema Spectra Optia es seguro para realizar fotoféresis en niños. Esta es la mayor serie comparativa CMNC vs MNC, y la primera en población pediátrica. CMNC tiene un mayor rendimiento con menor pérdida de plaquetas. Además, existe una correlación lineal entre linfocitos pre-fotoféresis/ μ l y linfocitos totales recogidos/kg, lo que podría permitir estimar el volumen necesario a procesar. En nuestras manos CMNC es el sistema óptimo para realizar fotoféresis en niños. Estos resultados podrían ser la base para el uso de este sistema en linfoaféresis pediátrica para terapia CAR-T.

Tabla 1. Características de los pacientes, procedimiento y producto MNC vs CMNC.

	Optia CMNC n=389	Optia MNC n=204	P.
Edad	11 (7-17)	11 (9-15)	ns
Peso	34,1 (23-46,25)	36,2 (25-49,37)	ns
Hto pre (%)	32,3 (29,3-35,77)	33 (30,4-36,7)	ns
Leucocitos pre/ μ l	5310 (3615-7957)	5060 (3350-7150)	ns
Linfocitos pre/ μ l	660 (320-1220)	530 (267,50-1397,50)	ns
Plaquetas pre/ μ l $\times 10^6$	88,50 (45,25-154,75)	93 (50-207)	<,005
Tiempo procedimiento	158 (154-172)	168 (148-190)	<,005
Volemias procesadas	2 (1,89-2)	1,89 (1,65-2,03)	ns
Volumen producto	125 (11-135)	36 (20-40)	<,001
Leucocitos producto/ μ l	29090 (16130-45200)	60420 (31262-91847)	<,001
Leucocitos producto totales $\times 10^6$	3502,83 (1846,77-5877,39)	1870,36 (1008,4-3363,42)	<,001
Leucocitos totales/kg $\times 10^6$	103,12 (57,21-188,58)	59,92 (32,02-99,16)	<,001
Linfocitos producto/ μ l $\times 10^6$	10491 (5132-21077)	19656 (9216-38097)	<,001
Linfocitos producto totales $\times 10^6$	1280,64 (558,31-2793,85)	602,8 (239,76-1308,42)	<,001
Linfocitos producto totales/kg $\times 10^6$	41,44 (16,72-81,95)	20,29 (8,06-42,61)	<,001
Hto producto	2,4 (1,8-3,2)	5,4 (3,8-7,4)	<,001
Plaquetas producto/ μ l	453 (264-864)	785 (433-1448)	<,001
Hto post (%)	31,1 (28,1-34)	31,8 (29,2-34)	ns
Leucocitos post/ μ l	5600 (3790-8450)	4940 (3395-7750)	ns
Linfocitos post/ μ l	640 (360-1280)	520 (270-1382,50)	ns
Plaquetas post/ μ l $\times 10^6$	71 (39-114)	69 (39-127)	ns
Linfocitos media (pre+post/2)	640 (320-1220)	527 (266,25-1362)	ns
CE1 (%)	50,48 (36,49-65,03)	26,13 (15-39,41)	<,001
CE2 (%)	51,87 (37,12-68,6)	25,53 (14,77-39,52)	<,001
Pérdida Hto	2 (-0,3-3,7)	2,3 (-0,2-4,1)	ns
Pérdida Plaquetas	21,94 (10,19- 31,66)	27,58 (15,71-39,68)	<,001

PO-200

VALIDACIÓN INICIAL DEL LAVADO DE CÉLULAS PROGENITORAS CON HES

Larrea L¹, Vaya María J¹, Vera B¹, Monclus M¹, Picazo L¹, Aznar I¹, Navarro P¹, Marco V¹, Masquefa S¹, Mirabet V¹, Quiles F¹, Castro E¹, Ortiz De Salazar Maria I¹, Arbona C¹

¹Centro De Transfusión De La Comunidad Valenciana

Introducción: Tras la descongelación de los progenitores hematopoyéticos (PH) se puede optar por su infusión directa o, por el lavado del producto para eliminar el DMSO. La eliminación del DMSO se basa en la centrifugación siguiendo el método de Rubinstein¹: tras descongelar las células, se diluyen con un volumen igual de solución con 2,5% de albúmina humana (HSA) y 5% de Dextrano 40 en solución salina isotónica que se centrifuga a 400g durante 10 min. El sobrenadante se elimina y las células se resuspenden en una solución de HSA/dextrano ¹.

Ante la escasez recurrente de dextrano 40 se ha utilizado como alternativa la solución con HES (fluido coloidal).^{2,3} El HES es similar al dextrano 40, evita la hemólisis y preserva la viabilidad y el potencial clonogénico de las células CD34, además ofrece el menor riesgo de reacciones anafilácticas dentro de los coloides.⁴ Previo a su utilización en rutina validamos el lavado de PH con HES.

Métodos: Comparamos 2 soluciones de lavado: la estándar y la solución a estudio (HES-albúmina). El HES y la HSA al 20% se diluyeron en Plasma-Lyte A a concentraciones finales de 2,4 y 4,2%, respectivamente. Se lavaron 10 bolsas de manera individual: 5 con solución dextrano y 5 con HES con iguales características. Para la comparación se utilizó el test de muestras pareadas mediante un programa informático. Los parámetros comparados fueron la celularidad nucleada total (CNT), su recuperación, la viabilidad y la cantidad de CD34, cultivos clonogénicos tras la descongelación inmediata y a los 90 minutos de la descongelación.

Resultados: Los resultados de los parámetros de calidad se pueden observar en la Tabla 1.

Tabla 1.

Variable	medición	solución	Medias \pm DE	P
CNT $\times 10^6$	Inmediata	Dextrano	140,45 \pm 106,2	0,35
		HES	134,56 \pm 97,30	
	90'	Dextrano	138,25 \pm 104,36	0,32
		HES	130,16 \pm 93,99	
CD34 $\times 10^6$ /kg	Inmediata	Dextrano	2,46 \pm 4,18	0,31
		HES	2,75 \pm 4,72	
	90'	Dextrano	2,02 \pm 1,43	0,23
		HES	2,21 \pm 1,55	
% recuperación CNT	Inmediata	Dextrano	94,04 \pm 6,74	0,20
		HES	91,17 \pm 4,17	
	90'	Dextrano	93,68 \pm 6,02	0,23
		HES	87,82 \pm 6,04	
% de viabilidad (naranja de acridina)	Inmediata	Dextrano	82,00 \pm 6,28	0,54
		HES	79,68 \pm 12,40	
	90'	Dextrano	75,03 \pm 9,16	0,41
		HES	69,99 \pm 15,13	
% de viabilidad de CD34 (citometría)	Inmediata	Dextrano	68,41 \pm 39,18	0,26
		HES	71,87 \pm 40,33	
	90'	Dextrano	69,70 \pm 40,04	0,67
		HES	70,67 \pm 39,84	
CFU totales $\times 10^4$	Inmediata	Dextrano	38,91 \pm 63,53	0,28
		HES	51,15 \pm 79,85	
	90'	Dextrano	35,12 \pm 52,02	0,15
		HES	50,70 \pm 62,91	

Conclusiones: Los controles de calidad efectuados no muestran diferencias entre las dos soluciones de descongelación. Por ello podemos establecer como alternativa para la descongelación la solución con HES como sustitución al dextrano 40.

Referencias

- Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, et al.: Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:10119-10122
- Reich-Slotky R, Bachegowda LS, Ancharski M, et al.: How we handled the dextran shortage: an alternative washing or dilution solution for cord blood infusions. Transfusion 2015; 55:1147-1153.
- Zhu F, Heditke S, Kurtzberg J, et al.: Hydroxyethyl starch as a substitute for dextran

40 for thawing peripheral blood progenitor cell products. *Cytotherapy* 2015; 17:1813-1819

- Zhong JZ, Wei D, Pan HF, et al. Colloid solutions for fluid resuscitation in patients with sepsis: systematic review of randomized controlled trials. *J Emerg Med* 2013;45:485-95.

PO-201

EFFECTO DE LA DOSIS DE VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS DE CÉLULAS MESENQUIMALES EN LA FUNCIÓN HEMATOPOYÉTICA *IN VITRO* E *IN VIVO*

Muntión Olave S¹, Preciado Perez S, Yañez R², Gomez de la Torre A, Hervas R², Fernández-García M², Osugui L, Rico Sorlí A¹, Espinosa-Lara N¹, Martí-Chillón GJ¹, Martín-Rufino JD¹, Ortega R, Rodriguez C³, Diez-Campelo M, Segovia JC², Sanchez-Guijo F¹

¹Instituto Biosanitario de Salamanca. Hospital Universitario de Salamanca; ²CIEMAT, Madrid; ³Centro de Investigación del Cancer

Introducción: Las células mesenquimales (MSC), que favorecen la función hematopoyética, ejercen sus funciones (entre otros mecanismos) mediante la secreción de vesículas extracelulares (VE). En el presente trabajo nos propusimos evaluar el impacto en la mejora de la función hematopoyética *in vitro* e *in vivo* de dos dosis diferentes de VE: dosis bajas (VE liberadas por 3x10⁶ MSC) frente a dosis altas (VE liberadas por 9x10⁶ MSC).

Metodología: Se obtuvieron VE-MSC mediante ultracentrifugación y se caracterizaron por metodología estándar (microscopía electrónica y nanoparticle tracking analysis (NTA) y Western Blot). Para estudiar el impacto de la dosis de VE en la función hematopoyética *in vitro* se incorporaron VE a dosis altas y bajas a células CD34+ y se evaluó la viabilidad de éstas, su expresión de proteínas (citometría) y genes (PCR) implicados en hematopoyesis y su capacidad clonogénica (CFU-GM). Para estudiar el impacto de la dosis de VE *in vivo* empleamos dos modelos murinos diferentes. El primero, un modelo de xenotrasplante de células CD34+ humanas que habían incorporado VE-MSC a diferentes dosis, evaluando el injerto humano en ratones NOD/SCID a las 4 semanas. El segundo modelo, de inflamación aguda, se realizó en ratones FVB que recibieron 40 mg de lipopolisacárido (LPS) en la almohadilla plantar y fueron tratados con las dos dosis de VE-MSC, evaluando la inflamación a las 24 y 48 horas con un calibrador digital.

Resultados: Se emplearon VE-MSC procedentes de 22 donantes sanos de médula ósea. Todas las VE presentaban tamaño y forma características. Los estudios de NTA confirmaron la diferencia en el número de partículas media entre ambas dosis (alta y baja: 3.02x10¹² partículas/ml vs 2.88x10¹¹ partículas/ml, respectivamente). Mediante Western Blot se confirmó a presencia de la tetraspanina CD63. Aunque como era esperable la incorporación de VE (evaluada por marcaje con V-Dil) en células CD34+ fue significativamente mayor con dosis altas de VE (p=0.015), y esto inducía mayor viabilidad y algunas diferencias en la expresión de moléculas clave en la función hematopoyética como CD44, no se encontraron diferencias significativas en la capacidad clonogénica entre las células CD34+ que habían incorporado dosis altas o bajas de VE. En el modelo de xenotrasplante murino, la capacidad de injerto de las células CD34+ que habían incorporado VE a ambas dosis tampoco variaba de forma significativa entre ambos grupos experimentales. Finalmente, en el modelo de inflamación aguda por daño inducido por LPS en la almohadilla plantar las VE a ambas dosis disminuyeron de forma significativa la inflamación, sin diferencias significativas entre ambas dosis.

Conclusiones: La dosis de VE no parece ser un parámetro relevante en los cambios inducidos en la capacidad funcional *in vitro* e *in vivo* de las células CD34+ que incorporan dichas VE procedentes de células mesenquimales ni tampoco en sus efectos directos *in vivo*. Del mismo modo, la capacidad anti-inflamatoria de las VE procedentes de MSC no parece diferir entre las dosis altas y bajas empleadas en este trabajo.

Financiación: PI12/01775 y PI16/01407(ISCIII), GRS1348/A/16 (Sanidad JCyL), CAS079P17 (Educación JCyL), Fundación Científica AECC (JDMR), FEHH (NEL), Banco Santander-USAL (SP), red TerCel ISCIII (SM), IBSAL (AR).

PO-202

LINFOAFÉRESIS AUTÓLOGA PARA LA PRODUCCIÓN DE LINFOCITOS CAR T

Paciello Coronel ML¹, Cedená Romero MT¹, Andrades Velazquez B¹, Lozano D¹, Sánchez Pina JM¹, Leivas Aldea A¹, García A¹, Valeri A¹, Martínez López J¹

¹Hospital¹ 2 de Octubre

Antecedentes: Una de las etapas clave en el proceso de fabricación de linfocitos CAR es la leucoaféresis, mediante la cual se recogen células mononucleares sanguíneas y que se procesan posteriormente. El procedimiento de aféresis es variable, porque los pacientes a menudo tienen bajos recuentos de leucocitos, han recibido tratamiento previo con múltiples líneas de quimioterapia incluidas el trasplante de médula ósea y/o radioterapia. Además, hay pacientes que están en tratamiento de quimioterapia activa que puede influir en la recolección de células T autólogas. Presentamos nuestra experiencia en la recolección de linfocitos T autólogos para la fabricación de células CAR-T CD19 en pacientes adultos con LBDCG refractario o en recidiva cuya indicación fue aprobada por el comité de trasplantes y terapias avanzadas.

Metodología: Se realizaron 6 procedimientos de linfoaféresis, los procedimientos se realizaron en una máquina Spectra Optia, utilizando el programa de células mononucleares CMMN, con un objetivo de recolección de 1 x10⁹ células CD3+. Se recogieron los datos antes de la aféresis: los recuentos sanguíneos que incluye el hemograma, bioquímica y la determinación de CD3+ previa en sangre periférica, también se recogieron los parámetros de aféresis, de los productos y los eventos adversos que ocurrieron antes y después de la aféresis. Finalmente se recogieron los datos de producción de los linfocitos CAR-T y se correlacionaron con los datos de aféresis. La dosis de linfocitos CAR-T es de 0,6 – 6 x10⁸.

Resultados: Se analizaron 6 pacientes con una media de edad de 47 (edades 25-61 años) y todos los eventos de aféresis estaban disponibles para el análisis. Los pacientes se sometieron a la aféresis con recuentos variables de linfocitos absolutos, con una media de 5671 células/ml (rango, 2700-8100 células/ml). Ningún paciente tuvo un recuento de CD3+ <350/uL, la media fue 1096/uL (567-2640). El objetivo de células mononucleares se obtuvo en el 100% de todas las colectas de aféresis, y la producción de células T del receptor de antígeno quimérico fue posible en la mayoría de las colecciones (83%). La eficiencia de recolección de células CD3+ fue de 36,42% (19,03%-81,24%). La correlación entre los CD3+ pre-aféresis y los CD3+ recogidos al final del procedimiento fue 0,94; lo indica que existe una correlación muy positiva entre ambas variables. (Figura 1). En 3 procedimientos se utilizaron accesos venosos periféricos y en 3 catéteres venosos centrales. Un paciente (16%) presentó un evento adverso menor durante el procedimiento de aféresis, no se registraron efectos adversos graves. La media de linfocitos T CAR recibidos fue 2,39 x 10⁸ y la media de CNT fue 0,84 x10⁸, los controles de calidad fueron correctos, todos fueron estériles, micoplasma negativo, VsVg de 0 copias, endotoxina <0,5 EU/ml. La media de viabilidad fue de 96,88% y la media de transducción fue 28,92%. La correlación entre los CD3+ enviados al centro de manufacturación y el número total de linfocitos T CAR obtenidos 0,41; lo que indica una correlación positiva moderada entre ambas variables (Figura 2).

Conclusiones: La aféresis de células mononucleares para la terapia de células T CAR es bien tolerada y segura, y es posible obtener una cantidad adecuada de linfocitos CD3+ para la fabricación de células T CAR en pacientes muy pre tratados que tienen bajos recuentos de linfocitos.

Tabla 1.

Sexo V/M	3/3
Edad pacientes	47,57 (25-61) años
Peso kg	68,42 (50-86)
Talla cm	165,42 (159-174)
Vías Periféricas/Centrales	3/3
Leucocitos/ml	5672,42 (2700-8100)
Hemoglobina gr/dL	11,11 (7,7-14,8)
Plaquetas x10 ³ /uL	161,85 (97-245)
CD3+/uL	1096,57 (567-2640)
Volemia (ml)	4284,28 (3408-5143)
Volumen total procesado (ml)	9535 (7393-12271)
Viabilidad %	98,84 (98,3-99,5)
CE2 %	36,42 (19,03-81,24)

Tabla 2.

CD3+ x10 ⁹	4,65 (1,8-10,46)
CNT x10 ⁹	7,96 (3,6- 17,57)
Nº de alícuotas 1/2/3	1/5/1
Reacciones adversas	1

Tabla 3.

Linfocitos CAR-T x10 ⁸	2,39 (1,7-3,31)
Volumen de producto ml	25,2 (10-50)
CNT x10 ⁸	0,84 (0,5-1,4)
Viabilidad %	96,88 (91,9-99,8)
Porcentaje células transducidas %	28,92 (12,3-46,7)
Cultivo	Estéril
Micoplasma	Negativo
Endotoxina	<0,5 EU/ml
VsVg DNA PCR	0 copias

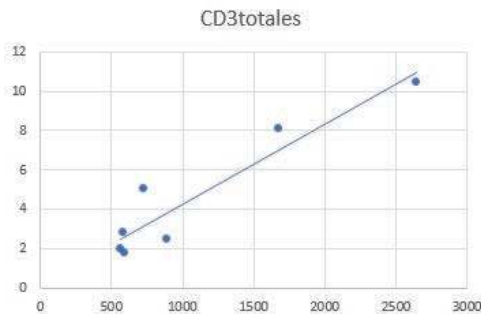


Figura 1.

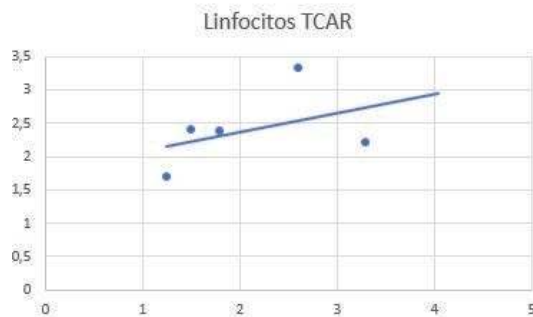


Figura 2.

Referencias

- Gross G, Waks T, Eshhar Z (1989) Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. Proc Natl Acad Sci U S A 86 (24): 10024-10028.
- Kalos M, June CH (2013) Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology. Immunity 39 (1): 49-60.
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N et al. (2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 124 (2): 188-195.
- Even-Or E, Di Mola M, Ali M, et al. Optimizing autologous nonmobilized mononuclear cell collections for cellular therapy in pediatric patients with high-risk leukemia. Transfusion 2017; 57:1536-42.
- Allen ES, Stroncek DF, Ren J, et al. Autologous lymphapheresis for the production of chimeric antigen receptor T cells. Transfusion 2017; 57:1133-41.

PO-203

COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN LA TERAPIA CON CÉLULAS ARI-0001 (A3B1:CD8:4-1BB:CD3Z CART19) EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS CD19+ RECAÍDAS / REFRACTARIAS

Ortiz-Maldonado V¹, Alonso-Saladrigues A², Martínez-Roca A¹, Cardozo C³, Baumann T¹, Díaz-Beyá M¹, Torreadell M², Català A², Castro P⁴, Fernández S⁴, Jordan J⁵, Esteve J¹, Yagüe J⁶, Rovira M¹, Urbano-Izpizua A¹, Manel J⁷, Noguera-Julian A⁸, Puerta-Alcalde P³, Garcia-Vidal C³, Rives S², Delgado J¹

¹Hematología, Hospital Clínic, Barcelona; ²Hematología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ³Medicina Interna, Hospital Clínic, Barcelona; ⁴Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic, Barcelona; ⁵Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁶Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona; ⁷Plataforma de inmunoterapia Clínic-Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁸Infectología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción: Varios productos CAR-T anti-CD19 están aprobados o en desarrollo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma no Hodgkin (LNH) y la leucemia linfocítica crónica (LLC). Sin embargo, la información sobre las infecciones y el deterioro inmunitario secundarios a este procedimiento es escasa.

Métodos: Se incluyeron pacientes adultos (A) y pediátricos (P) con hemopatías malignas CD19+ recaídos/refractarios a la terapia estándar. Todos recibieron linfodepleción (LD) con fludarabina y ciclofosfamida previa infusión de 0,5-5 x10⁶ células ARI-0001/kg. Se recogieron todas las infecciones con resultado microbiológico positivo hasta el día +120, y su asociación con fiebre (≥38°C), síndrome de liberación de citocinas (CRS), neutropenia, aplasia de células B e hipogammaglobulinemia. La profilaxis antimicrobiana se realizó según los protocolos locales.

Resultados: Hasta febrero de 2019, 30 pacientes (23 A / 7 P) recibieron células ARI-0001. Los diagnósticos fueron LLA (25), LNH (4) y LLC (1). La edad mediana fue 24 años (3-54). Recaídos post TPH en 21/25 de las LLA (alo) y 3/4 de los LNH (auto). Se detectó hipogammaglobulinemia al screening en 73% (22/30) de los pacientes (72% en LLA y 80% en LNH/LLC). Todos desarrollaron aplasia de células B en con duración mediana de 84 días (42-371), con hipogammaglobulinemia persistente en 61,5% (8/13) al día +120. El 90% (27/30) presentó neutropenia grado 4, con duración mediana de 10,5 días (1-85). El 66% de los pacientes (20/30) tuvo un total de 24 episodios febriles: 18/24 (75%) se atribuyeron a CRS, 3/24 (12,5%) tuvieron una infección comprobada y el 12,5% restante (3/24) no tuvo CRS ni infección comprobada. Trece pacientes (43%) tuvieron 17 episodios de infección (7 bacterianas [Ba] y 10 virales [Vi]; Tabla 1): 9 desde la LD hasta el día +30 post CAR-T (4 Ba y 5 Vi), y 8 desde el día +31 al día +120 post CAR-T (3 Ba y 5 Vi). Dos infecciones fueron graves: una colitis pseudomembranosa por *C. difficile* que causó la muerte al día +6, y una traqueobronquitis por virus respiratorio sincitial que requirió UCI en el día +10. No se detectó ninguna infección fúngica.

Conclusiones: El deterioro inmunitario fue extenso debido a la LD, neutropenia, aplasia de células B e hipogammaglobulinemia. Sin embargo, los episodios febriles se atribuyeron principalmente al CRS, con pocas infecciones probadas. Las infecciones fueron mayormente leves, con una mortalidad relacionada del 3,3%.

Tabla 1. Epidemiología de las infecciones.

Infecciones	Microbiología (N)	Día +	Recuento Neutr (x10 ⁹ /L)	Fiebre	IgG(g/L) al screening
Bacterianas					
Colitis	<i>C. difficile</i> (2)	+6/+81	0,1/0,8	-/-	4,8/4,6
	<i>C. coli</i> (1)	-6	3,8	-	9,0
Infección del tracto urinario	<i>E. coli</i> (1)	+20	0,4	-	4,3
	<i>E. faecalis</i> (1)	-3	0,3	+	7,1
Acceso venoso central	<i>P. aeruginosa</i> (1)	+35	1,0	-	3,1
Torrente sanguíneo	<i>S. haemolyticus</i> (1)	+42	0,0	-	3,37
Virales					
Respiratorias	Virus parainfluenza 3 (2)	+77/+106	1,5/2,1	-/-	3,1/4,6
	Virus influenza A (2)	+1/+59	0,8/1,4	-/+	9,4/4,8
	Rinovirus (2)	-4/+42	1,4/3,3	-/-	3,2/7,7
Cutáneas	Virus respiratorio sincitial (2)	+3/+6	0,3/0,1	+/-	9,0/+2,0
	Virus varicela zoster (1)	+106	0,3	-	5,8
	Virus herpes simple tipo 1 (1)	+12	0,0	-	3,37

PO-204

CITOPENIAS DE LARGA DURACIÓN COMO COMPLICACIÓN DE LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR

García Sánchez C¹, Sánchez Pina JM¹, Paciello Coronel M¹, Bárcena García C¹, Navarro Matilla MB², Bienert García A¹, López Muñoz MN¹, Hidalgo Soto M¹, Vera Guerrero E¹, Gutierrez López de Ocariz X¹, Nicolas Sol R¹, Buendía Ureña B¹, Redondo Velao S¹, Martínez-López J¹

¹Hospital^{1,2} de Octubre; ²Hospital Puerta de Hierro

Introducción: Los pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) refractarios presentan un pobre pronóstico. Recientemente, se ha demostrado la eficacia de la terapia celular con CAR-T (chimeric antigen receptor) en estos pacientes. Dos fármacos han sido aprobados por la EMA para LBDCG refractario (Tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel). A pesar de su eficacia, estos fármacos presentan importantes efectos adversos como son el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS). También se ha demostrado otro efecto adverso nada desdeñable como son las citopenias de larga duración.

Material y Métodos: Se trata de dos casos, una mujer de 25 años diagnosticada de LBDCG variante no centro germinal (reordenamiento CMYC, EIV, alto IPI) y un varón de 49 años con LBDCG rico en células T (EIV, alto IPI) refractarios a varias líneas de tratamiento (R-CHOP, R-ESHAP, R-Gemox-Ibrutinib (EC IBDCG-GELTAMO-2015), anticuerpo biespecífico anti-CD20/CD3 (NCT03075696) y R-IFE, R-EPOCH, R-ESHAP; respectivamente). Como terapia celular CAR recibieron CD19-CART (Kymriah) cumpliendo todos los estándares de calidad. Se analizó evolución de citopenias mediante parámetros analíticos en los días previo a la infusión de la terapia, y después diariamente. Además se realizó seguimiento del CAR en sangre periférica mediante citometría de flujo (mediante inmunofluorescencia directa multicolor (BD bioscience; Facs Calibur y Facs canto II); rCD19-FITC, CD8-PerCP Cy 5.5, CD4-APC-H7).

Resultados: Los pacientes recibieron terapia de linfodeplección con Fludarabina (25 mg/m²) y ciclofosfamida (250 mg/m²) durante tres días. Posteriormente se les infundió CD19-CART (Kymriah) sin complicaciones inmediatas. Previo a la infusión la paciente mujer presenta anemia y trombopenia, con leucocitos normales (hemoglobina (Hb) de 7.7 g/dl, plaquetas de 31x1000/ μ L (μ L), leucocitos 7.4 x1000/ μ L (μ L) neutrófilos de 2.2 x1000/ μ L (μ L)) en contexto de infiltración medular, pero el paciente varón no presentaba ninguna citopenia. Como efecto adverso a la terapia, presentaron CRS grado III y grado II, respectivamente (Lee et al. escala CRS 2014). Ella fue tratada con cuatro dosis de Tocilizumab (8 mg/Kg) y cuatro dosis de esteroides, mientras que él únicamente necesitó una dosis de Tocilizumab con resolución completa de los síntomas. A los 26 días desde la infusión, ambos presentaban pancitopenia grado IV (escala WHO) con alto requerimiento transfusional. A los pocos días, la paciente mujer fallece debido a sepsis por un microorganismo multirresistente a pesar de antibioterapia dirigida. Se realiza necropsia, analizándose diferentes ganglios linfáticos, observándose únicamente dos pequeños focos de linfoma en uno de ellos. En la médula ósea no se observa infiltración por linfoma, presentando fibrosis reticulínica grado II (II/III escala EUMNET/WHO). El paciente varón, tras 40 días desde la infusión, aún presentaba pancitopenia grado IV a pesar del uso de filgrastim. Los pacientes presentaban un 3.83% y 0.54% de CD4+ CD19CAR-T y un 5% y 5.85% de CD8+ CD19CAR-T en el día +26, respectivamente.

Conclusión: La terapia celular con CD19-CART es eficaz en paciente con LBDCG refractarios, pero presentan importantes efectos adversos como son el CRS e ICANS. Sin embargo, otras menos conocidas como son las citopenias de larga duración, son muy frecuentes y pueden cursar con complicaciones infecciosas graves.

Referencias

1. Stephen J. Schuster, M.D., Michael R. Bishop, M.D., Constantine S. Tam, M.D., Edmund K. Waller, M.D., Ph.D., Peter Borchmann, M.D., Joseph P. McGuirk, D.O., Ulrich Jäger, M.D., Samantha Jaglowski, M.D., Charalambos Andreadis, M.D., Jason R. Westin, M.D., Isabelle Fleury, M.D., Veronika Bachanova, M.D., Ph.D., S. Ronan Foley, M.D., P. Joy Ho, M.B., B.S., D.Phil., Stephan Mielke, M.D., John M. Magenau, M.D., Harald Holte, M.D., Ph.D., Serafino Pantano, Ph.D., Lidia B. Pacaud, M.D., Rakesh Awasthi, Ph.D., Jufen Chu, Ph.D., Özlem Anak, M.D., Gilles Salles, M.D., Ph.D., and Richard T. Maziarz, M.D., for the JULIET Investigators.

Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2019;380:45-56.

2. S.S. Neelapu, F.L. Locke, N.L. Bartlett, L.J. Lekakis, D.B. Miklos, C.A. Jacobson, I. Braunschweig, O.O. Oluwole, T. Siddiqi, Y. Lin, J.M. Timmerman, P.J. Stiff, J.W. Friedberg, I.W. Flinn, A. Goy, B.T. Hill, M.R. Smith, A. Deol, U. Farooq, P. McSweeney, J. Munoz, I. Avivi, J.E. Castro, J.R. Westin, J.C. Chavez, A. Ghobadi, K.V. Komanduri, R. Levy, E.D. Jacobsen, T.E. Witzig, P. Reagan, A. Bot, J. Rossi, L. Navale, Y. Jiang, J. Aycock, M. Elias, D. Chang, J. Wieszorek, and W.Y. Go. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 December 28; 377(26): 2531–2544.

Tabla 1.

		Paciente #1	Paciente #2
Neutrófilos (μ L)	Linfodeplección	2200	1200
	Día 0	100	0
	Día +14	0	100
	Día +26	0	100
Plaquetas (μ L)	Linfodeplección	31000	187000
	Día 0	22000	49000
	Día +14	23000	40000
	Día +26	3000	26000
Hemoglobina (g/dl)	Linfodeplección	7.7	11.7
	Día 0	7.3	9.9
	Día +14	7.7	10.3
	Día +26	8.3	10
	Día +39		9.9

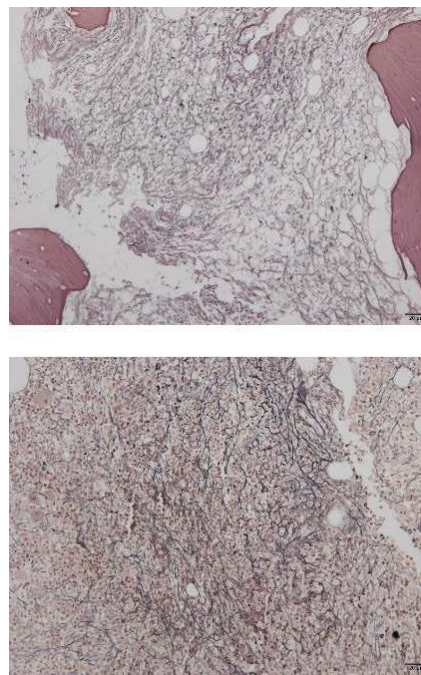


Figura 1.

PO-205

VIABILIDAD DE LA FABRICACIÓN DE CÉLULAS NK DE DONANTES ESTIMULADAS CON IL-15 PARA INFUSIÓN TEMPRANA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO

Pérez Balsera G¹, Dorado Herrero N¹, Pérez Corral A¹, Kwon M¹, Pascual C¹, Bailen R¹, Falero C, Fernandez ME, Pérez Martínez A², Muñoz C, Balsalobre P, Díez Martín JL³, Anguita Velasco J¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón/Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; ²Hospital Universitario La Paz; ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón/Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón/ Universidad Complutense de Madrid

Introducción: Las células NK producen un potente efecto antitumoral en el contexto del trasplante haploide de progenitores hemopoyé-

ticos (Haplo-TPH). Proponemos una nueva estrategia para mejorar el efecto antitumoral del trasplante alogénico a través de un ensayo clínico con infusión de células NK estimuladas *ex vivo* con IL-15 en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) sometidos a Haplo-TPH no manipulado con ciclofosfamida postrasplante (Cy-Pt). El objetivo de esta comunicación es describir los datos técnicos de fabricación de los productos celulares obtenidos e infundidos dentro de este ensayo clínico.

Métodos: En el ensayo se incluyeron pacientes con LMA de alto riesgo que recibieron un trasplante Haplo-TPH no manipulado, con Cy-Pt, en nuestro centro. La linfoaféresis de los donantes haploideénticos se realizó con el separador celular Spectra Optia (Terumo® BCT) en los días +6 y +13 tras el trasplante. Sobre el producto obtenido se realizó una doble selección celular inmunomagnética con el sistema Clinimacs (Miltenyi Biotec®) en dos pasos: 1. Depleción de células CD3+; 2. Selección positiva de células CD56+. El producto celular enriquecido en células NK (CD3-CD56+) se incubó entre 12 y 18 horas con IL-15 (10 ng/mL) a 37°C y 5% CO2 en condiciones GMP. Se realizaron controles microbiológicos y de calidad al final de cada paso de fabricación. Para el análisis y la viabilidad de las subpoblaciones linfocitarias se utilizaron contadores celulares DxH (Beckman Coulter®) y citometría de flujo multiparamétrica (citómetro Navios; Beckman Coulter®, anticuerpos monoclonales conjugados; Miltenyi Biotec®). El producto final se infundió a los pacientes en los días +8 y +15 tras comprobar el cumplimiento de las especificaciones de fabricación del producto (rango 0.5-100 x10⁶ NK/Kg; pureza = 80%, viabilidad = 70% y <1x10⁴ células CD3+ /Kg). En caso contrario, el producto era considerado no apto para su administración. La activación de las células NK en el producto fue medido por la expresión de CD25 y CD69.

Resultados: Entre Noviembre de 2017 y Marzo de 2019, se incluyeron 4 pacientes en este ensayo clínico. 2 productos fueron fabricados para de los pacientes, y solo uno para el primer paciente debido a complicaciones relacionadas con el trasplante, que le hicieron salir del ensayo clínico, entre la primera y la segunda infusión. Un producto no alcanzó el criterio mínimo de viabilidad y el máximo contenido en linfocitos T, y no pudo ser administrado. La media y SEM de la pureza, recuperación y viabilidad final en las células NK fue 82,05%±2.84, 30,91%±3,04 y 77,64%±12 respectivamente. El logaritmo de depleción de células CD3+ alcanzado estuvo entre -4,09 y -6,06. La dosis media de infusión de células NK y CD3+ por Kg fue 3,62x10⁶ (2.2x10⁶-4.57x10⁶) y 1134 (87-5800). Los datos de fabricación completos de los 7 procedimientos se muestran en la Tabla 1. La expresión media de los marcadores de activación fue CD69 (basal 15.6%± 2.6, tras incubación con IL-15 69%±12.7), CD25 (basal 0.1%±0.04, IL-15 33%±7.75).

Conclusiones: Con este trabajo demostramos la viabilidad del proceso de fabricación de células NK estimuladas con IL-15 de un donante haploideéntico para su infusión temprana en pacientes adultos con LMA en el contexto de un Haplo-TPH no manipulado. Las dosis de células NK son prometedoras y con un contenido de linfocitos T menor de 1x10⁴ /Kg. Es necesario acumular un número mayor de productos fabricados para para confirmar estas observaciones.

Tabla 1. Eficiencia y productividad obtenida en la fabricación de los productos celulares NK en los 7 procedimientos.

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		Paciente 4	
	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
POST LINFOAFÉRESIS								
mt procesados	14000	14000	14000	13000	14000	13000	13000	12000
Volúmen final (ml)	130	286	251	245	269	330	308	308
Leucocitos/μL	30000	72000	50000	50000	51700	40100	33500	33500
CD3	125.4x10 ⁶	216x10 ⁶	229.7x10 ⁶	241.0x10 ⁶	139.07x10 ⁶	132x10 ⁶	109.3x10 ⁶	109.3x10 ⁶
% NK	6.61	5.9	6.39	5.34	7.92	7	6.68	6.68
Total NK	828.9x10 ⁶	127x10 ⁶	146x10 ⁶	1286.9x10 ⁶	1060x10 ⁶	92x10 ⁶	688.7x10 ⁶	688.7x10 ⁶
CD3+	51.5	83	87.5	80.7	56.15	82	53.32	53.32
Total CD3+	64.58x10 ⁶	93.31x10 ⁶	109.1x10 ⁶	98.11x10 ⁶	75.3x10 ⁶	81.8x10 ⁶	55x10 ⁶	55x10 ⁶
POST SELECCIÓN								
Total CD3+	503.5x10 ⁶	9986x10 ⁶	55589.38x10 ⁶	1090x10 ⁶	4130x10 ⁶	130.15x10 ⁶	2775.44x10 ⁶	2775.44x10 ⁶
Total NK	990.3x10 ⁶	Missing	1279x10 ⁶	1093x10 ⁶	800x10 ⁶	69.41x10 ⁶	64.63x10 ⁶	64.63x10 ⁶
Total CD3+	8000	194000	1900x10 ⁶	73800	308000	136320	806000	806000
Total NK	335.4x10 ⁶	416x10 ⁶	395.88x10 ⁶	657x10 ⁶	544.8x10 ⁶	436.22x10 ⁶	332x10 ⁶	332x10 ⁶
Viabilidad NK (%)	92.3	84.8	81.4	96.07	95.32	88.25	86	86
POST IL-15								
Volúmen	100	50		50	50	50	50	50
CD3+ Total/Pre Kg	0.399x10 ⁶ /0.16x10 ⁶	96x10 ⁶ /1.77x10 ⁶		18.99x10 ⁶ /0.11x10 ⁶	18.8x10 ⁶ /0.11x10 ⁶	42x10 ⁶ /0.56x10 ⁶	440x10 ⁶ /3.8x10 ⁶	440x10 ⁶ /3.8x10 ⁶
NK Total/Pre Kg	279.8x10 ⁶ /6.4x10 ⁶	246x10 ⁶ /4.56x10 ⁶		420x10 ⁶ /3x10 ⁶	401.5x10 ⁶ /2.8x10 ⁶	347.7x10 ⁶ /4.6x10 ⁶	168.8x10 ⁶ /2.2x10 ⁶	168.8x10 ⁶ /2.2x10 ⁶
Viabilidad NK (%)	52	96.8	6.9	51	95	82.8	79	79
Pureza	84.8	77		79	95	76.7	76.8	76.8
Recuperación NK	33.7	19.3		32.6	37.8	37.6	24.5	24.5
Log.depleción	-4.8	-4.98		-6.78	-6.65	-6.28	-4.09	-4.09

PO-206

LA INFUSIÓN TEMPRANA POS-TRASPLANTE DE CÉLULAS NK ESTIMULADAS CON IL-15 MEJORA LA RECONSTITUCIÓN NK EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SOMETIDOS A TRASPLANTE HAPLOIDEÉNTICO

Pérez Balsera G¹, Dorado Herrero N¹, Pérez Corral A¹, Kwon M¹, Pascual C¹, Bailen R¹, Falero C, Fernandez ME, Pérez Martínez A², Muñoz C, Balsalobre P, Díez Martín JL³, Anguita Velasco J¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón/Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; ²Hospital Universitario La Paz; ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón/Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón/ Universidad Complutense de Madrid

Introducción: El trasplante haploideéntico de progenitores hematopoyéticos con ciclofosfamida postrasplante (Haplo-TPH Cy-PT) es una de las opciones terapéuticas en la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de alto riesgo. Sin embargo, aún se observan altas tasas de recaída en esta enfermedad. Es conocido que en esta modalidad de trasplante la reconstitución inmune, necesaria para el control antitumoral, podría estar algo retrasada frente a los modelos tradicionales de trasplante con donante HLA idéntico. Proponemos una nueva estrategia para mejorar el efecto antitumoral del trasplante haploideéntico a través de un ensayo clínico con infusión temprana de células NK estimuladas *ex vivo* con IL-15 en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de alto riesgo tras un Haplo-TPH Cy-PT.

Tabla 1. Datos clínicos de los 3 pacientes incluidos en el ensayo clínico. RC (remisión completa).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	Mujer	Varón	Varón
Acondicionamiento	no mieloablativo	mieloablativo	no mieloablativo
Edad	70	52	60
Estado pre TPH	RC	RC	RC
EICH grado (día)	I (+40)	III-IV (+90)	I (+17)
CD34+ infundidas	8,28x10 ⁶ /Kg	6,23 x10 ⁶ /Kg	8,4 x10 ⁶ /Kg
Prendimiento Neutrofilos (día)	13	23	18
Prendimiento Plaquetas (día)	13	42	NA

Tabla 2. Datos de reconstitución NK en los pacientes incluidos en ensayo clínico y de control histórico.

	NK IL-15		Control Haploideéntico	
	30 (n=3)	90 (n=2)	30 (n=26)	90 (n=19)
NK/μL	469	188	108	126
CD56 dim (%)	73	85	26	68
CD57+ (%)	29	32	11	18

Métodos: En el ensayo se incluyeron pacientes con LMA de alto riesgo que recibieron un Haplo-TPH con Cy-PT en nuestro centro. La linfoaféresis de los donantes haploideénticos se realizó con el separador celular Spectra Optia (Terumo® BCT) en los días +6 y +13 tras el trasplante. Sobre el producto obtenido se realizó una doble selección celular inmunomagnética con el sistema Clinimacs (Miltenyi Biotec®) en dos pasos: 1. Depleción de células CD3+; 2. Selección positiva de células CD56+. El producto celular enriquecido en células NK CD3-CD56+ se incubó entre 12 y 18 horas con IL-15 (10 ng/mL) a 37°C y 5% CO2 en condiciones GMP. El producto final se infundió a los pacientes en los días +8 y +15 tras comprobar el cumplimiento de las especificaciones de fabricación del producto (rango 0.5-100 NK/Kg; pureza ≥ 80%, viabilidad ≥ 70% y <1x10⁴ células CD3+ /Kg). La evolución de la reconstitución NK se evaluó mediante citometría de flujo multiparamétrica (citómetro Navios; Beckman Coulter®, anticuerpos monoclonales conjugados Beckman Coulter®), usando los marcadores CD45, CD56, CD3 y CD57 en los días +30 y +90 tras el trasplante. Como control histórico se utilizaron pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a la misma modalidad de trasplante en nuestro centro (n= 26). No se pudo realizar análisis estadístico por la baja n de los pacientes incluidos en el ensayo.

Resultados: Entre Marzo 2018 a Abril 2019, se incluyeron 3 pacientes

con LMA de alto riesgo en este ensayo clínico (Tabla 1). La mediana de células NK/ μ L (Tabla 2) a día +30 y +90 en el grupo del ensayo fue 469 (n=3) y 188 (n=2) respectivamente, mientras que en el grupo control fueron 108 (n=26) y 126 (n=19) cel/ μ L respectivamente. La expresión media de CD56^{dim} (Tabla 2) a días +30 y +90 en el grupo infundido con células NK fue del 73% (n=3) y 85% (n=2) comparado con un 26% (n=26) y 68% (n=19) en el grupo control. También se encontró mayor expresión en los días +30 y +90 del marcador CD57 (Tabla 2) en las NK de los pacientes incluidos en el ensayo (29% y 32% respectivamente) comparado con el grupo control (11% y 18% respectivamente).

Conclusión: Nuestros resultados preliminares son prometedores y muestran una temprana reconstitución inmune de las células NK en los pacientes que fueron infundidos con el producto celular con NK estimuladas con IL-15 dentro de este ensayo clínico, en comparación con los pacientes del grupo control. Este beneficio se demuestra en la obtención de un fenotipo NK más maduro en estos pacientes que en aquellos del grupo control. Sin embargo, es preciso aumentar el número de pacientes sometidos a esta terapia celular para poder confirmar estos datos preliminares.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

PO-207

MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS CON CICLOFOSFAMIDA A ALTAS DOSIS Y G-CSF EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Fernández-Luis S¹, Gómez Lamas D¹, Calvo Sánchez JA¹, Fernández García S¹, Fernández Martínez C¹, Mora Barrios J¹, González Romero Y¹, Sánchez Escamilla M¹, Cabero Martínez A¹, Yáñez San Segundo L¹, Amunarriz Águeda C², Insunza Gaminde A¹, Ocio San Miguel EM¹, Bermúdez Rodríguez A¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ²Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria

Introducción: La recolección de un número suficiente de progenitores hematopoyéticos (CPSP) tras el tratamiento de inducción es fundamental para realizar un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en pacientes con mieloma múltiple (MM) candidatos a esta terapia. El esquema de movilización más adecuado no está definido, aunque dos son los más utilizados: quimioterapia combinada con factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF) y G-CSF exclusivamente. El objetivo principal de nuestro estudio es analizar la eficacia de la movilización con dosis altas de ciclofosfamida (Cy) combinada con G-CSF frente a G-CSF solo en pacientes con MM candidatos a TASPE. Como objetivos secundarios evaluamos la seguridad considerando la toxicidad y el posible efecto antimieloma.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente 118 pacientes con MM en los que se realizó un primer TASPE en nuestro centro entre 2007 y 2018. Se prefirió la movilización de CPSP con Cy (2,5 g/m²) + G-CSF (5 μ g/kg/24h) en aquellos con peor respuesta tras el tratamiento de inducción y con G-CSF (10 μ g/kg/12h) en aquellos con mejor control de la enfermedad. Las aféresis se realizaron a través de catéter venoso central tipo Hickman en el 94,1% de los pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Cy + G-CSF (n=75)	G-CSF (n=43)	p-valor	
Sexo (Hombre/Mujer)	43/32 (75%/43%)	22/21(51%/49%)	0,5	
Edad diagnóstico (mediana, años)	60,4	59,8	0,178	
Tipo MM	IgG	40 (53,3%)	18 (41,9%)	0,6
	IgA	22 (29,3%)	14 (32,6)	
	IgD	1 (1,3%)	0	
	Cadenas ligeras	11 (14,7%)	10 (23,3%)	
	No secretor	1 (1,3%)	1 (2,3%)	
Cadena ligera	Kappa	50 (67,6%)	27 (64,3%)	0,8
	lambda	24 (32,4%)	15 (35,7%)	
Durie-Salmon	I A/B	13 (17,3%)	4 (9,3%)	0,09
	II A/B	18 (24%)	18 (41,9%)	
	III A/B	44 (58,7%)	20 (46,5%)	
ISS	1	33 (44%)	15 (34,9%)	0,3
	2	24 (32%)	19 (44,2%)	
	3	18 (24%)	8 (18,6)	
R-ISS	1	23 (30,7%)	9 (20,9%)	0,15
	2	30 (40%)	20 (46,5%)	
	3	8 (10,7%)	1 (2,3%)	
	No disponible	14 (18,7%)	13 (30,2%)	
Riesgo citogenético	Alto	17 (22,7%)	6 (14%)	0,3
	Estándar	45 (60%)	25 (58,1%)	
	No disponibles	13 (17,3%)	12 (27,9%)	
Tratamiento de inducción (1ª línea)	VD/VCD/PAD/VMP	65 (86,7%)	29 (67,4%)	<0,001
	VRD/VTD	2 (2,7%)	10 (23,3%)	
	Poliquimioterapia	7 (9,3%)	0	
	Otro*	9,3	16,3	
Número líneas	1	42 (56%)	36 (83,7%)	0,002
	>1	33 (44%)	7 (16,3%)	
Respuesta previa a movilización (%)	RC/RCs	8 (10,7%)	19 (44,2%)	<0,001
	MBRP	19 (25,3%)	13 (30,2%)	
	RP	47 (62,7%)	10 (23,3)	
	RM	1 (1,3%)	1 (2,3%)	
Intervalo diagnóstico-aféresis (mediana, meses)	7,9	5,7	0,004	

*Otros esquemas inducción: Talidomida-dexametasona (2), dexametasona-RT (1), dexametasona (1), Melfalán-Talidomida-Dexametasona (1)

Resultados: Hubo 75 pacientes movilizados con Cy+G-CSF y 43 con G-CSF. Ambos grupos presentaban diferencias en cuanto a las respuestas pre-movilización, con mayor número de respuestas parciales en el grupo de Cy+G-CSF (62,7 vs 23,3%, p<0,001) y mayor de respuestas

completas (RC) y RC estrictas en el grupo con G-CSF (44,2 vs 10,7%, p<0,001). El grupo de Cy+G-CSF presentaba un mayor número de líneas en la terapia de inducción (44% vs 16,3% p=0,002) y un mayor intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la aféresis (7,9 vs 5,7 meses, p=0,004). El resto de variables analizadas se especifican en tabla 1. Se obtuvieron >2x10⁶/kg células CD34+ en el 97,3% (Cy+G-CSF) y 97,7% (G-CSF) de los pacientes (p=0,9), sin ningún fracaso de movilización. Tampoco hubo diferencias en el número de células CD34+ movilizadas (mediana 4,24 vs 4,20 CD34+/kg, p=0,88) ni en el de días necesarios para una movilización satisfactoria (mediana 1 día para ambos, p=0,55). No hubo diferencias en las complicaciones entre ambos grupos (20 vs 14%, p=0,7) y en su mayoría estaban relacionadas con la inserción de catéteres y no con el tratamiento administrado. En la reevaluación en el día +100 post-trasplante el 58,7% de los pacientes que habían recibido Cy presentaban una mejoría en la respuesta según los criterios del IMWG frente al 51,2% del G-CSF (p=0,4). La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión (SLP) fueron menores en el grupo de Cy: 64 vs 73% en la mediana de seguimiento de 52,6 meses (p=0,089) y 24,4 vs 78,9 meses (p<0,001) respectivamente. Valorando a los pacientes con muy buena respuesta parcial o RC pre-movilización, la adición de ciclofosfamida no mejoraba la SLP respecto a G-CSF (32 meses vs mediana no alcanzada, p<0,001, Figura 1).

Conclusiones: La movilización con Cy+G-CSF es eficaz en pacientes con mieloma, incluyendo aquellos que han necesitado varias líneas de inducción y presentan peor control de la enfermedad pre-TASPE sin aumentar la tasa de complicaciones. Además se observa una tendencia a igualar la mejoría en la respuesta al 3er mes en este grupo con respecto al G-CSF, sin embargo, no mejora la SLP.

Tabla 2. Resultados.

	Cy + G-CSF (n=75)	G-CSF (n=43)	p-valor
CD 34 (mediana)	4,24	4,2	0,885
CMN (mediana)	3,05	6,8	<0,001
Días aféresis (mediana)	1	1	0,552
Necesidad de plerixafor	9 (12%)	4 (9,3%)	0,6
Complicaciones	infección	12 (11,6%)	0,6
	trombóticas	1 (1,3%)	
	Otras*	2 (2,7%)	
		0	
Acondicionamiento	Melfalán 200	34 (79,1%)	0,037
	Melfalán ajustado	4 (5,3%)	
	BuMel	0	
	RC/RCS	34 (79,1%)	
Respuesta 3 ^o mes post TASPE	MBRP	4 (9,3%)	0,004
	RP	18 (24%)	
	Progresión	1 (1,3%)	
		0	
Con mejoría en la respuesta	44 (58,7%)	22 (51,2%)	0,4
Cambio en la respuesta	Progresión	1 (1,3%)	0,7
	Igual respuesta	30 (40%)	
	Mejoría respuesta	44 (58,7%)	
Mediana de seguimiento (meses)	56,6	56,9	0,9
Recaída	Sí 54 (72%)	17 (39,5%)	<0,001
Mediana Supervivencia Libre de Progresión (meses)	24,4	78,9	<0,001
Mediana Supervivencia Global (meses)	71,1	No alcanzada	0,09

*Otras complicaciones: pérdida de CVC (1), catéter defectuoso (1).

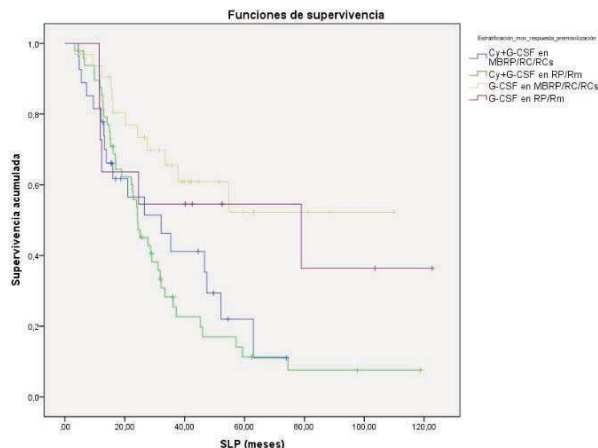


Figura 1.

PO-208

AFÉRESIS POR VÍA PERIFÉRICA VS CENTRAL: EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO

Díaz Roldán B¹, Palma Vallengano A¹, Zapata Bautista R¹, Bendala M¹, Castilla MA¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es una herramienta fundamental en el tratamiento de muchas hemopatías malignas. Este procedimiento requiere de la realización previa del procedimiento de aféresis el cual puede llevarse a cabo tanto por vías periféricas como por vía central. Existe poca experiencia sobre la modalidad de acceso vascular preferible para realizar la aféresis. El objetivo del presente trabajo es compararla eficiencia de la recolección en función del tipo de acceso venoso empleado, entendiendo por eficiencia la celularidad CD34+ obtenida en relación a lo previsto según la volemia procesada y la concentración de CD34+ preaféresis.

Material Y Métodos: En total revisamos de forma retrospectiva 53 aféresis de progenitores hematopoyéticos realizadas en nuestro servicio desde julio de 2016 a abril de 2019. En ambos grupos se evaluaron el hematocrito, los leucocitos, las plaquetas y las proteínas totales previo a la aféresis para descartar la existencia de diferencias dado que han demostrado en varios estudios que pueden influir en la eficiencia de la recolección.

Resultados: Se evaluaron 53 procedimientos de aféresis (25 mielomas, 27 SLP y 1 LMA). A 36 pacientes se les realizó la aféresis por vía periférica alcanzando una mediana de rendimiento del 61.5% (IQR 29.3). En cuanto a los 17 pacientes en los que se realizó por vía central se obtuvo una mediana de rendimiento de 59.6% (IQR 26.6%), sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos (U_{MW} = 294,500, Z = -.219, p = .827). Los catéteres centrales utilizados fueron en todos los casos tipo Shaldon o Hickman. En el análisis de los parámetros analíticos preaféresis en ambos grupos de pacientes (hematocrito, plaquetas, leucocitos y proteínas totales) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de este análisis se exponen en la Tabla 1. En cuanto a los CD34+ obtenidos, en el grupo de aféresis por vía periférica se obtuvieron de media 6.59x10⁶/kg CD34+ (IC 95% 5.43 – 7.76) en tanto que en el grupo de aféresis por vía central se recolectaron una media de 6.04x10⁶/kg CD34+ (IC 95% 3.59 – 8.49), sin que se encontraran diferencias significativas entre los dos grupos (p = 0.19).

Conclusiones: Los datos de nuestro estudio indican que tanto el rendimiento de la aféresis realizada por vía periférica como la realizada por vía central son similares, por lo que el papel de la vía central en el procedimiento de aféresis debería de verse limitado a las situaciones exclusivamente en las que no es posible realizarlo por vía periférica.

Tabla 1.

	VÍA	MEDIA	IC 95%	
HEMATOCRITO (%)	Vía periférica	35.4	33.8 - 37.0	p = 0.087
	Vía central	33.5	31.1-35.9	
PLAQUETAS (x10 ³ /mcl)	Vía periférica	170	130 - 210	p = 0.22
	Vía central	124	74 - 174	
LEUCOCITOS (x10 ³ /mcl)	Vía periférica	26.9	21.1 - 32.7	p = 0.078
	Vía central	34.4	23.8 - 45.0	
PROTEINAS (gr/dL)	Vía periférica	6.4	6.2 - 6.6	p = 0.23
	Vía central	6.2	5.7 - 6.6	

PO-209

MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE RESCATE CON R-GDP

Fox L¹, Orti G¹, Diaz Santa J², Coll Jordá R², Fariols A¹, Talam C³, Tugues A⁴, Garcia Guiñon A⁴, Abrisqueta P¹, Valcarcel D¹

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron; ²ICO-Girona; ³Hospital Universitari Joan XXIII; ⁴Hospital Universitari Arnau de Vilanova

En la recaída del linfomas difuso de células grandes B (LDCG-B) y linfoma folicular (LF) uno de los esquemas que se utiliza como rescate es R-GDP (rituximab d1, gemcitabina 1000 mg/m² IV d1,8, cisplatino 75 mg/m² d1 y dexametasona 40 mg d1-4. Periodicidad de 21 días). Es un régimen de baja toxicidad y de administración ambulatoria, que ha demostrado resultados de efectividad y seguridad similares a otros es-

quemadas de tratamiento, como el DHAP. Recientemente, el grupo canadiense reportó resultados de una cohorte de pacientes que se movilizaron con el R-GDP (con la quimioterapia y G-CSF). Reportamos una serie de pacientes que se movilizaron post R-GDP, sólo con G-CSF. Hasta donde sabemos, este representa el primer report de movilización sólo con G-CSF tras R-GDP.

Métodos: Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo de la estrategia de movilización en relación al esquema R-GDP, como tratamiento de rescate de LDCG-B yLF.

Resultados: Se registraron 9 aferesis en relación al tratamiento de rescate con R-GDP, en 4 centros durante el año 2018. Estas 9 movilizaciónes se realizaron con G-CSF, independientemente de la quimioterapia. La edad mediana al momento de movilización fue de 53 años (44-73), principalmente en contexto de recaída de LDCG-B (7 pacientes). Ver Tabla 1 con resumen de las características de los pacientes. La mediana de líneas de tratamiento previo fue 1 (1-4), siendo la mediana de seguimiento desde el diagnóstico inicial hasta la recaída rescatada con R-GDP de 19 meses (4-79). Cuatro pacientes (44.4%) se movilizaron tras el segundo R-GDP, 3 (33%) y 1 (11,1%) pacientes tras al tercer y cuarto ciclo de R-GDP, habiendo obtenido una RC en el 56% del total. La movilización de progenitores hematopoyéticos se realizó con G-CSF durante 5 días (2 pacientes, 22%- recibieron 6 días de G-CSF), con una dosis mediana de G-CSF de 10.4 ug/Kg (9-12ug/kg). El recuento de CD34 en las 24 y 48 horas previas a la aféresis fue de 25 y 28,5 CD34/uL respectivamente. El 80% de los pacientes requirió un solo día de aféresis, el resto 2 días de aféresis consecutivos. La mediana de CD34/kg fue de 3,4 x10⁶ (2,2-5,8), sin ningún fallo de movilización ni necesidad de uso de plerixafor de rescate. El día de la primera aféresis los pacientes presentaron una mediana de 49x19⁹ leucocitos/litro, y el producto de aféresis contenía una mediana de 7,8 (3,14-15,9) x10⁸/L células nucleadas totales y 5,9 (2,94-13,8) x10⁸/L de células mononucleadas totales. De los pacientes aferizados se transplantaron 7 (78%), a una mediana de 27 días desde la aféresis. Los tiempos de injerto de neutrófilos y de plaquetas fueron de 11 y 12 días respectivamente. La mediana de días de ingreso hospitalario fue de 14 días.

Conclusión: La movilización de progenitores post R-GDP puede realizarse sólo con G-CSF, al finalizar el ciclo de tratamiento, tras recuperar el nadir. Hasta donde sabemos, este es el primer reporte de movilización sólo con G-CSF en el contexto R-GDP. Son necesarios estudios con un número mayor de pacientes para confirmar los datos de efectividad y seguridad.

PO-210

VACUNACION EN PACIENTES CON TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS: UNA ASIGNATURA PENDIENTE Y UN RETO PARA LOS PROFESIONALES

Valenciano Martínez S¹, Sánchez Prieto I¹, Callejas Charavía M¹, Gutierrez Jomarrón IL¹, Magro Mazo E¹, López Rubio M¹, Flores Ballester E¹, Villafuertes Gutierrez P¹, Martín Guerrero Y¹, Gil Fernández JJ¹, García Suárez J¹

¹Hospital Príncipe de Asturias

Introducción y objetivos: Los pacientes hematológicos que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) presentan mayor riesgo de presentar infecciones en el postrasplante debido a pérdidas en la inmunidad humoral y celular frente a antígenos a los que habían sido expuestos previamente de forma natural (proceso infeccioso previo) o artificial (mediante vacunación). En el TPH se sustituye el sistema inmunitario debido a la eliminación casi completa de la inmunidad mediante un tratamiento de acondicionamiento siendo necesario realizar con posterioridad una recuperación de la inmunogenicidad. A pesar de las claras recomendaciones de las guías nacionales e internacionales sobre la necesidad de vacunación en pacientes sometidos a TPH y de la importancia de la adherencia al programa de vacunación postrasplante, por diversas razones no todos los pacientes reciben las vacunas recomendadas. El objetivo principal de nuestro estudio es analizar el cumplimiento del calendario vacunal en aquellos pacientes que han recibido un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos identificando la tasa de vacunación completa e incompleta de estos pacientes en el postrasplante así como la identificación de las razones del incumplimiento.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo en una población de 17 pacientes de nuestro centro, < 65 años sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos entre enero de 2012 y diciembre de 2014. Excluidos del estudio aquellos pacientes que fallecieron y aquellos pacientes con recaída de la enfermedad previo al inicio del calendario vacunal. Registramos la tasa de vacunación realizada de forma completa, incompleta o directamente de aquellos que no recibieron ninguna de las dosis de cada una de las vacunas recomendadas según el protocolo de vacunación de la Sociedad Española de Medicina Preventiva.

Tabla 1.

Vacuna	Tiempo post-TPH	Nº dosis	COMPLETA	INCOMPLETA	SI	NO
Tétanos, Difteria	6m	3	69,23%	7,69%		23,08%
Polio inactivada	6m	3	69,23%	7,69%		23,08%
Haemophilus influenzae tipo b	6m	3		69,23%		30,77%
Hepatitis B	6m	3	69,23%	7,69%		23,08%
Meningococo C conjugada	6m	1			15,38%	84,62%
Neumocócica 13v	6m	3				
Neumocócica 23v	6m	1	7,69%	69,23%		23,08%
Influenza (gripe)	6m	1		53,85%	23,08%	23,08%
Triple vírica	>2 a.	1			23,08%	76,92%
Varicela	>2 a.	1			30,77%	69,23%

Tabla 1. Resumen de resultados

Edad mediana (años)	53 (44-73)
Diagnóstico	LDCGB 7 (78%) LF 2 (22%)
Líneas previas de tratamiento (moda)	1 (1-4)
Tiempo desde diagnóstico inicial a recaída (meses) (mediana)	19 (2-79)
Número de ciclos de RGDP (moda)	2 (2-4)
Respuesta previa a movilización	RC 5 (56%) RP 4 (44%)
Días de GCSF	5 (5-6)
Dosis de GCSF (mcg/kg) (mediana)	10,4 (9-12)
Número de días de aféresis (moda)	1 (1-2)
CD34/uL en SP día 4 (mediana)	25 (5-53)
CD34/uL en SP día de aféresis (mediana)	28,5 (7-89,5)
Leucocitos día aféresis (x10E9/L)	49 (11-97)
Total CD34/Kg aferizados (mediana)	3,4 (2,2-5,8)
CN/Kg totales (mediana)	7,8 (3,14-15,9)
CMN/kg totales (mediana)	5,9 (2,94-13,8)
CFU (mediana)	51 (28-70)
Tiempo desde aféresis al TPH (días) (mediana)	27 (12-57)
Tiempo hasta recuperación CAN (días) (mediana)	11 (11-14)
Recuperación de plaquetas (días) (mediana)	12 (7-14)
Alta hospitalaria (días) (mediana)	14 (12-14)

Resultados: Analizados un total de 17 pacientes sometidos a autoTPH entre enero 2012 y Diciembre 2014. Del total de 17 pacientes, 1 paciente fue excluido por fallecimiento previo al inicio del calendario vacunal y 3 pacientes fueron excluidos por recaída de la enfermedad previo al inicio del calendario vacunal. Del total de 13 pacientes estudiados que iniciaron el calendario de vacunación, (46% mujeres y 54% varones), la enfermedad de base más frecuente fue el Mieloma Múltiple (46%). De los pacientes que iniciaron el calendario vacunal sólo un paciente realizó el programa de vacunación de forma completa. La causa más común de una vacunación incompleta fue pérdida de seguimiento o incumplimiento no filiado (90%) siendo solo en una minoría (10%) la progresión de la enfermedad la causa de una vacunación incompleta. De los pacientes estudiados, el 23% presentó en el período postrasplante un proceso de infección respiratoria neumónica que requirió ingreso, objetivándose sólo en el 8% aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en los hemocultivos extraídos.

Conclusiones: En este estudio realizado en nuestro centro, a pesar del número reducido de pacientes, hemos objetivado una alta tasa de in-

cumplimiento del programa de vacunación siendo las razones en su mayor parte desconocidas lo que nos aporta información sobre la necesidad de un mayor conocimiento entre los hematólogos de la situación vacunal de los pacientes trasplantados durante el seguimiento postrasplante para conseguir una mayor adherencia al programa de vacunación. Dados los estudios limitados realizados en relación con las tasas de enfermedades infecciosas postrasplante y el cumplimiento del programa de vacunación en estos pacientes, parecen necesarios futuros estudios para mejorar. Además, se va a implementar un nuevo programa de vacunación integral (pacientes, profesionales y contactos).

PO-211

BACTERIEMIAS POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH): EXPERIENCIA DE UN CENTRO

De la Cruz Benito B¹, De Soto Álvarez T¹, Lázaro del Campo P¹, Ramírez López A¹, Humala Barbier K¹, López de la Guía A¹, Gómez Prieto P¹, Sánchez Vadillo I¹, Gasior Kabat M¹, Jiménez Yuste V¹, Canales Albendea MA¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: Las bacteriemias representan una de las principales complicaciones infecciosas en la fase precoz del TPH, siendo cada vez más frecuente el aislamiento de microorganismos multirresistentes, debido principalmente al uso extendido de antibioterapia de amplio espectro. Nuestro objetivo es describir la incidencia de estas infecciones y su relación con el estado de portador previo de dichos microorganismos.

Tabla 1.

Características de pacientes	n (%)
Número total de pacientes	79
Mediana de edad (años)	53
Género	
• Femenino	37 (46,8)
• Masculino	42 (53,2)
Enfermedad hematológica de base	
• Mieloma múltiple	18 (22,8)
• LH	8 (10,1)
• LNH	16 (20,3)
• LAM	20 (25,3)
• LAL	6 (7,6)
• SMD	6 (7,6)
• MF	2 (2,5)
• Aplasia medular	1 (1,26)
• Leucemia de células plasmáticas	1 (1,26)
• Amiloidosis AL	1 (1,26)
Status de la enfermedad preTPH	
• Respuesta completa	40 (50,6)
• Respuesta parcial	24 (30,4)
• Enfermedad activa	15 (19)
Tipo de TPH	
• Autólogo	39 (49,4)
• Alogénico	40 (50,6)
↳ Alogénico DE	8 (10,1)
↳ Alogénico DnE	13 (16,5)
↳ Haploidéntico	19 (24)
Colonización rectal por microorganismos multirresistentes	
• Sí	6 (7,6)
• No	73 (92,4)
Mucositis en el episodio de neutropenia febril	
• Sí	63 (79,7)
• No	15 (19)

Métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo en el que se han incluido todos los pacientes sometidos a TPH en el Hospital Universitario La Paz en 2017 y 2018. Se han recogido características clínicas, el estado de portador de microorganismos multirresistentes (según frotis rectal pre-acondicionamiento) y los aislamientos microbiológicos de cada episodio de neutropenia febril desde el inicio del acondicionamiento hasta el injerto de neutrófilos. Se ha considerado aislamiento microbiológico al crecimiento de un microorganismo en al menos una de las dos muestras de hemocultivos extraídas simultáneamente. Aquel microorganismo no sensible a 1 o más antibióticos de 3

o más grupos terapéuticos se define como multirresistente. Ningún paciente recibió profilaxis antibacteriana previa al TPH.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 79 pacientes fueron sometidos a TPH, cuyas características clínicas se recogen en la Tabla 1. En 77 (97,5%) de los pacientes se presentó al menos un episodio de neutropenia febril (de los dos restantes, uno se mantuvo afebril y otro falleció por progresión el día +6). Del total de pacientes, 37 (46,8%) tuvieron uno o más aislamientos microbiológicos en hemocultivos. Se documentaron un total de 63 aislamientos en 37 pacientes, siendo 11 (17,5%) contaminantes (crecimiento de *Staphylococcus oralis*, *mitis*, *haemolyticus* o *epidermidis* en una de las dos muestras) y 52 (82,5%) bacteriemias probadas en 35 pacientes, lo que supone una incidencia de bacteriemia del 44,3%. De todas ellas, 30 (57,7%) fueron producidas por microorganismos Gram positivos y 22 (42,3%) por Gram negativos, siendo un total de 21 (40,4%) producidas por microorganismos multirresistentes. Las características de las bacteriemias se recogen en la tabla 2. La colonización rectal por microorganismos multirresistentes apareció en 6 (7,6%) pacientes del total. Todos presentaron al menos un episodio de neutropenia febril pero sólo en 1 se demostró bacteriemia, siendo dicho aislamiento microbiológico distinto al aislado en el estudio de colonización.

Conclusiones: La bacteriemia en pacientes sometidos a TPH presenta una incidencia similar en nuestra población a la descrita en la bibliografía. Se observa una disminución de los aislamientos microbiológicos multirresistentes frente a estudios cuyos pacientes recibían profilaxis antibacteriana, a pesar de la variabilidad entre series. A diferencia de la mayoría de publicaciones previas, la colonización por dichos microorganismos no predice la aparición de bacteriemias o infecciones graves.

Tabla 2. Características de las bacteriemias y su multirresistencia

Etiología	Bacteriemias	
	N= 52 (%)	Multirresistencia (N=21, 40,4%)
Gram positivo	30 (57,7)	13 (61,9)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (1,9)	1 (4,8)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12 (23,1)	8 (38)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,9)	0
<i>Staphylococcus capitis</i>	1 (1,9)	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (1,9)	1 (4,8)
<i>Streptococcus oralis</i>	3 (5,8)	1 (4,8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1,9)	0
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1 (1,9)	0
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (5,8)	1 (4,8)
<i>Corynebacterium striatum</i>	2 (3,9)	1 (4,8)
<i>Kocuria sp</i>	2 (3,9)	0
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1 (1,9)	0
<i>Bacillus cereus</i>	1 (1,9)	0
Gram negativo	22 (42,3)	8 (38,1)
<i>Escherichia coli</i>	8 (15,4)	4 (19)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (15,4)	2 (9,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (5,8)	2 (9,5)
<i>Eikenella corrodens</i>	1 (1,9)	0
<i>Prevotella intermedia</i>	1 (1,9)	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (1,9)	0

PO-212

COMPLICACIONES INFECCIOSAS PRECOCES EN EL TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: ANÁLISIS DE LA ETIOLOGÍA, LOS FACTORES DE RIESGO, PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE UN CENTRO TRASPLANTADOR

Marí Jiménez P¹, Varea Diaz S¹, Llorente Gonzalez L¹, Serrano Maestro A¹, Mendez de Paz G¹, Rodrigo Álvarez E¹, Pérez de Oteyza J¹

¹Hospital HM Sanchinarro

Introducción: Las infecciones son unas de las complicaciones más importantes del autoTPH. En las últimas décadas se han producido grandes cambios en la epidemiología de las infecciones y han aumentado el número de microorganismos multirresistentes; lo que está modificando el abordaje terapéutico.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron los pacientes con mieloma múltiple y linfoma, sometidos a autoTPH del Servicio de Hematología del Hospital HM Sanchinarro, del 01 octubre de 2008 al 31 enero de 2018. Se analizaron los datos sobre: epidemiología local; factores de riesgo para el desarrollo de infecciones, eficacia de profilaxis

y tratamiento antimicrobiano empleados en el periodo preinjerto y postinjerto inmediato.

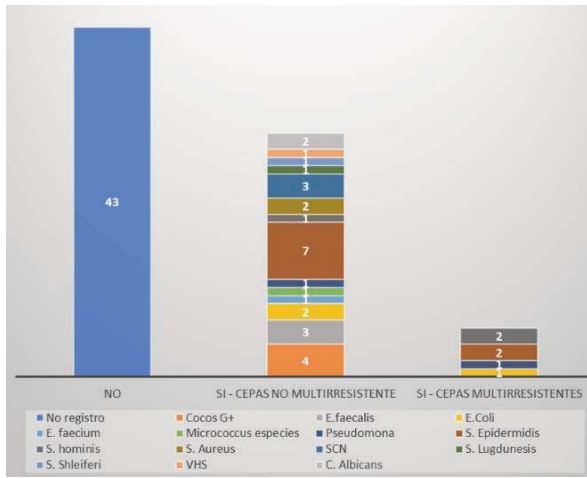


Figura 1. Registro microbiológico de las infecciones en nuestros pacientes sometidos a autoTPH. G+: gram positivos, E: enterococcum; E.Coli: escherichia coli; S: staphylococcus; SCN: staphylococcus coagulosa negativa; VHS: virus herpes simple; C. Albicans: candida albicans.

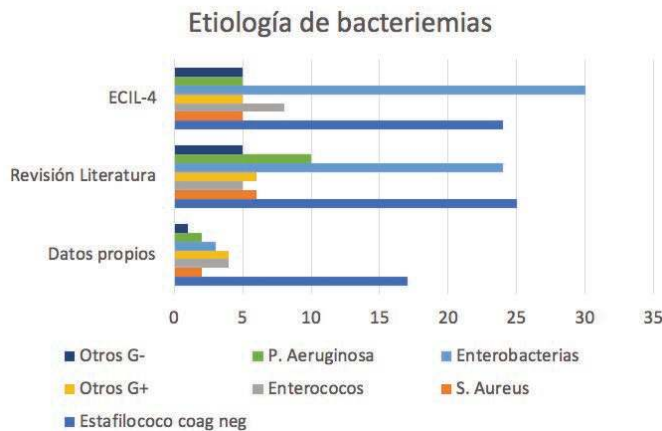


Figura 2. Comparativa de la etiología bacteriana según los datos del cuestionario ECIL-4, revisión de la literatura y nuestro centro. G-: gram-negativos; G+: gram-positivos; Estafilococo coag neg: estafilococo coagulosa negativa; PAeruginos: pseudomona aeruginosa; S.Aureus: Estafilococo aureus; ECIL-4: European Conference on the Infections of Leukemia.

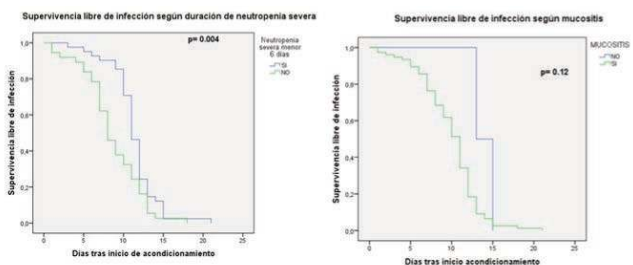


Figura 3. Supervivencia libre de infección según duración de neutropenia severa y presencia de mucositis.

Resultados: En todos los casos se realizó una profilaxis antibacteriana con fluorquinolonas y una profilaxis antivírica (mayoría aciclovir). 91 (90.1%) casos recibieron profilaxis antifúngica primaria, 2 (2%) casos profilaxis secundaria y 8 (7.9%) casos no recibieron profilaxis. El antifúngico más empleado fue el fluconazol. Contabilizamos 79 (78.2%)

casos de infecciones con 36 (45.6%) registros microbiológicos: 6 (16.7%) bacterias multirresistentes (4/6 casos por gram positivos, mayoría estafilococos coagulosa negativo) y 30 cepas no multirresistentes (1 (3.33%) virus, 2 (6.67%) hongos, 3 (10%) bacterias gram negativas y 24 (80%) gram positivas) [Figura 1 y 2]. En todos se realizó antibiograma empírico precoz (65 estrategia escalada vs 14 estrategia desescalada). Se registran 8 (7.9%) casos de IFI: 5 (62.5%) posibles, 1 (12.5%) probable y 2 (25%) probadas (causados por Cándida Albicans). 1 paciente desarrollo varicela zoster y 2 infecciones por CMV (1 probable y 1 probada). No hubo mortalidad asociada a infecciones en el periodo estudiado. Resultaron factores de riesgo para desarrollar una infección: la situación de la enfermedad previa al trasplante, el antecedente de IFI y el uso de nutrición parenteral durante el mismo. La SLI en neutropenia severa menor 6 días fue de 95.1% frente a 70.7% en neutropenia severa mayor de 6 días (p=0.004). La SLI a los 10 días de pacientes sin mucositis fue 100% frente al 51.3% del grupo con mucositis (p=0.12) [Figura 3].

Conclusiones: El autoTPH sigue asociando un riesgo importante de infecciones. En la era de los patógenos multirresistentes, todos los centros deberían monitorizar su epidemiología local y ajustar los tratamientos a dicha epidemiología y a las características propias de los pacientes. Debemos aplicar programas PROA en nuestros centros trasplantadores con el fin de realizar un uso razonable y óptimo de nuestras estrategias antimicrobianas.

PO-213

TRASPLANTE AUTÓLOGO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO CON UN MISMO ACONDICIONAMIENTO. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Fernández-Delgado Momparler M¹, García Boyero R¹, Gascón Buj A¹, Clavel Pia J¹, Cañigral Ortiz C¹, Linares Latorre MD¹, Martínez Gaspar T¹, Serrano Picazo L¹, Carrascosa Mastell P¹, Trejos Carvajal DM¹, Mas Esteve M¹, Lancharro Amchel A¹, Clarós Barrachina N¹, Mas Esteve E¹, Guinot Martínez M¹, Cañigral Ferrando G¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón

Introducción: El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) es una opción terapéutica en la leucemia mieloide aguda (LMA) y actualmente existe un incremento del TPH alogénico y un estancamiento del TPH autólogo (TAPH). Pretendemos evaluar en nuestro centro la frecuencia del TAPH en pacientes con LMA, a la vez que analizar y describir los TAPH en esa patología utilizando un mismo acondicionamiento.

Metodología: Durante los últimos 18 años, de 2001 a 2019, se han indicado en nuestro centro 63 TPH en LMA. En concreto se hicieron 25 TAPH, 11,2% de la serie de TAPH global del centro en ese período. La fuente de progenitores fue siempre sangre periférica y todos fueron acondicionados con en el esquema BEA (Busulfan iv, Etoposido y ARA-C a dosis altas). Se clasificaron según la categoría de riesgo genético-molecular de European-Leukemia net, con 12 casos cada uno con riesgo favorable o intermedio y 1 caso de riesgo desfavorable. Se infundieron una media de 3,02±1,54 células CD34+/Kg (1,96-7,60), se hizo profilaxis antibacteriana, antifúngica y antiviral; y se clasificó la toxicidad por órganos según el sistema CTCAE 3.0. Se recogieron datos demográficos, clínico-analíticos, de toxicidad y de respuesta y se hicieron estudios de supervivencia (SG) y supervivencia libre de evento (SLE) por el método de Kaplan Meier y se compararon variables con el test de log-rank. Para todo ello se utilizó el paquete estadístico SPSS.

Resultados: De un total de 120 LMA≤65 años, se indicaron 63 TPH (52,5%), 38 fueron alogénicos (31,7%) y 25 TAPH (20,8%). Concretando en la serie de TAPH, hubo 13 (52%) mujeres y la edad media fue 49,4±10,6 años (20-65). Todos se hicieron en 1ª RC, salvo 1, en 2ª RC. Hubo una muerte en los primeros 30 días por ACV no hemorrágico, fuera de aplasia. De los 25 pacientes, hubo 9 eventos, 8 finalizaron en éxito (1 caso en RC, 7 en recaída) y 1 recaída que se rescató con trasplante de sangre de cordón, manteniendo la respuesta hasta ahora. La recuperación de 500 PMN/μL se dio a los 12 días y la de 20.000 plaquetas/μL a los 15. Hubo fiebre en 96% casos, con aislamiento microbiológico en sangre en 6 (24%) y 2 neumonías intersticiales (8%). La toxicidad más frecuente fue mucositis, 23 casos (92%), siendo ≥ grado 2 en 11 (44%); digestiva en 22 casos (88%), ≥grado 2 en 9 (36%) y toxicidad hepática en 14 casos (56%), ≥2 en 6 (24%). La mediana de SG

y de SLE no se alcanza, con 60% pacientes vivos a partir de 44 meses y 55% de pacientes libres de evento a partir de los 28 meses. Los factores que implican una mejor SG son: <60 años, genética favorable, año del trasplante y ECOG=0. Respecto a la SLE influyen favorablemente: <60 años, genética favorable y año de trasplante.

Conclusiones: 1. La proporción de TAPH efectuados en LMA respecto a la serie global de TAPH corresponde al 11%, y representa al 21% de los pacientes con LMA trasplantables. 2. La toxicidad y tolerancia del esquema BEA es adecuada con una proporción de infecciones y tiempos de recuperación estándar. 3. La edad, la genética-molecular y la época del trasplante fueron los factores más influyentes en el éxito del TAPH. 4. Los resultados terapéuticos se pueden considerar óptimos con largos supervivientes en torno al 60%.

PO-214

PROGRAMA DE TRASPLANTE AUTÓLOGO COMPARTIDO

Luts I¹, Lerma A¹, Martínez MD¹, Ustariz MI¹, Calbacho M², Jiménez A², Martínez J², Del Valle S¹, Solano F¹, Lahuerta JJ²

¹Hospital Nuestra Señora del Prado; ²Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) constituye una terapia frecuente con unos índices de eficacia y seguridad firmemente establecidos. Sin embargo, para realizar este procedimiento es necesario derivar a los pacientes a centros de referencia. Esto provoca un aumento de listas de espera y dificultades de desplazamiento de pacientes y familiares. Para aumentar la disponibilidad de este procedimiento y basándonos en estudios previos realizados en centros canadienses (1), se ha creado un programa de trasplante compartido entre nuestro grupo en el Hospital Nuestra Señora del Prado (HNSP) y el Hospital 12 de Octubre (HDOC). Dicho programa consiste en realizar el procedimiento de forma secuencial en 2 etapas: 1^a: Extracción, criopreservación de progenitores y posteriormente terapia de acondicionamiento e infusión en el HDOC y 2^a: Traslado en día +1 para soporte del periodo de neutropenia en el HNSP.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y analítico de los TAPH realizados según este procedimiento.

Resultados: Se han realizado un total de 6 TAPH, desde julio de 2017 hasta febrero de 2019, de los cuales 3 son mujeres y 3 varones. La media de edad era de 47,7 (23,6- 71,6) años. De los 5 casos con mieloma múltiple las respuestas terapéuticas previo a TAPH fueron: 2 pacientes con RC y 3 pacientes una muy buena respuesta parcial (VGPR). El acondicionamiento en todos los casos fue con Melfalan 200 mg/m² (MEL200). El otro caso es una leucemia promielocítica en 2^a RC tras tratamiento de 2^a línea con trióxido de arsénico y ATRA. El tipo de acondicionamiento fue con Busulfan y Ciclofosfamida (BuCy). Todos los pacientes han recibido profilaxis con aciclovir y fluconazol y el 83% con cotrimoxazol a partir del día +30 si habían recuperado recuentos hemoperiféricos. En un paciente se evidenció fallo tardío del injerto en probable relación con EVOH. En el resto, la mediana de tiempo hasta el injerto de neutrófilos (>0.5 x 10⁹/l) fue de 11 días (10-13) y el injerto plaquetario (>20 x 10⁹/l) fue de 12 días (11-17). Se observó neutropenia febril en todos los pacientes, sin aislamiento microbiológico en un 50%. Entre los aislamientos: bacteriemia por Pseudomona Aeruginosa, Enterobacter cloacae y 1 episodio de colitis infecciosa por Campylobacter jejuni. Se observó síndrome de prendimiento en 2 pacientes (33%) así como mucositis grado 3-4 en 5 pacientes (83%) de los cuales 4 (67%) han precisado nutrición parenteral. El paciente con fallo del injerto presentó clínica compatible con EVOH tardía y fue trasladado al HDOC donde desarrolló una aspergilosis pulmonar invasiva en el contexto de neutropenia mantenida y posteriormente falleció. En el momento actual 5 pacientes (83%) están en situación de RC y 4 de ellos (67%) en tratamiento de mantenimiento del MM post TAPH.

Conclusiones: El TAPH compartido es un procedimiento seguro, que mejora el acceso de los pacientes a esta terapia sin necesitar ingresos prolongados en centros de referencia, con el consiguiente beneficio psicológico y social para pacientes y familiares. Este es un estudio piloto con el objetivo de ampliar este procedimiento a otros centros dentro del grupo PETHEMA.

Referencia

1. Crump A. Bone Marrow Transplant. 1992;9(6):445-50.

PO-215

ANÁLISIS DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN (LH) LARGOS SUPERVIVIENTES TRAS TRASPLANTE AUTÓLOGO (TAPH): EXPERIENCIA EN 1 CENTRO

Moreno Velázquez M¹, Morgades De La Fe M¹, Vives Polo S¹, Batlle Massana M¹, Torrent Catarineu A¹, Franch Sarto M¹, Gener Ricós G¹, Santos Gómez M¹, Espasa Pérez A¹, Comes Escoda M¹, Cañamero Giró E¹, López Viaplana L¹, Ferrà Coll C¹, Xicoy Cirici B¹, Abril Sabater L¹, Ibarra Fernández G¹, Oriol Rocafiguera A¹, Sancho Cía Juan M¹, Ribera Santasusana JM¹

¹Hospital Universitario Germans Trias i Pujol-ICO Badalona

Introducción: Un 20-40% de pacientes con LH presenta enfermedad refractaria o recaída que precisa de rescate con quimioterapia a altas dosis y TAPH. Los pacientes largos supervivientes pueden presentar complicaciones a largo plazo relacionadas con el TAPH.

Métodos: Estudioretrospectivo de pacientes con LH receptores de un TAPH con seguimiento superior a dos años. Se recogieron características clínicobiológicas y se analizó la incidencia de complicaciones post-TAPH, recaída y mortalidad no debida a recaída, así como la supervivencia global (SG).

Resultados: Se recogieron 35 pacientes entre 2000 y 2016. Las características clínicobiológicas se describen en la Tabla 1. En cuanto a las complicaciones post-TAPH, la incidencia acumulada de enfermedad cardiovascular a los 10 años fue del 10% (2-4): vasculopatía periférica, patología valvular, hipertensión arterial e infarto de miocardio en 2 pacientes, de estos 5 pacientes, 2 presentaban FRCV al diagnóstico. La incidencia acumulada de hipotiroidismo a los 10 años fue del 16% (IC95%: 6%-31%) y la de segundas neoplasias del 12% (4%-26%): carcinoma de apéndice, adenocarcinoma de endometrio, síndrome mielodisplásico, adenocarcinoma de pulmón y leucemia aguda en 2 pacientes. Tres pacientes habían realizado RT previa al TAPH. No se objetivaron diferencias significativas en cuanto a incidencia de complicaciones según el número de líneas o el haber recibido radioterapia previa al mismo. La incidencia acumulada de recaída a los 10 años fue de un 26% (15%-45%). La incidencia de mortalidad no debida a recaída fue de un 6% (1%-18%) a los 10 años, las causas fueron infecciosas en 4 pacientes, una neoplasia de pulmón y un infarto de miocardio. La probabilidad de SG a los 10 años fue del 78% (60%-89%) y fue significativamente superior en los pacientes no irradiados (90% [65%-97%]) frente a los que recibieron RT previa al TAPH (58% [27%-80%], p=0.022).

Conclusiones: La incidencia de hipotiroidismo, enfermedad cardiovascular y segundas neoplasias en nuestra serie fue comparable a la reportada en la bibliografía. La probabilidad de SG a los 10 años fue significativamente inferior en los pacientes irradiados pre-TAPH.

Subvencionado en parte con las becas P114/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación “La Caixa”.

Tabla 1.

		Serie global (n=35)
Edad	Mediana [extremos]	36 [14;62]
Género	Varón	20 (57%)
	Mujer	15 (43%)
Presencia de FRCV¹ pre-TAPH	No	28 (80%)
	Si	7 (20%)
Immunodeficiencia (infección por VIH)	No	31 (89%)
	Si	4 (11%)
Antecedentes de neoplasia	No	34 (97%)
	Si	1 (3%) ²
Tipo LH	LH clásico	30 (86%)
	LH PLN ³	1 (3%)
	No conocido	4 (11%)
Estadio	I/II	15 (43%)
	III/IV	20 (57%)
Síntomas B	No	17 (49%)
	Si	18 (51%)
ECOG en el TAPH	≤2	33/34 (97%)
	>2	1/34 (3%)
Líneas de tratamiento previas al TAPH	2	28 (80%)
	>2	7 (20%)
Radioterapia pre-TAPH	No	23 (66%)
	Si	12 (34%)
Situación del LH en el TPH	RC	20 (57%)
	RP	13 (37%)
	Progresión	2 (6%)
Acondicionamiento	BEAM	35 (100%)

¹Factores de riesgo cardiovascular. ²Carcinoma testicular. ³Predominio linfocítico nodular.

PO-216

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN CARCINOMA DE MAMA

Andrés Hernández N¹, Gómez-Cornejo Díaz F¹, Campano García A¹, Reyes Rodríguez V², Carpizo Jiménez N¹, Cantalapiedra Díez A¹, Bonis Izquierdo E¹, Cidoncha Morcillo B¹, Fernández Fernández E¹, Angomas Jiménez EB¹, Gutiérrez Pérez ON¹, Fernández Fontecha ME¹, Pozas Mañas MA¹, Arefi M¹, De la Fuente Graciani P², Peñarrubia Ponce MJ², García-Frade Uria LJ¹

¹Hospital Universitario Río Hortega; ²Hospital Clínico Universitario

Introducción: El tratamiento de neoplasias mamarias avanzadas fue objeto de polémica y llevo a finales de los 90 al uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH) como intensificación de tratamiento de forma habitual. Posteriormente, tras estudios que no concordaban con las esperanzas iniciales, esta alternativa terapéutica quedo en desuso, limitándose hoy en día a situaciones específicas.

Material Y Métodos: Se diseñó un estudio retrospectivo observacional abierto en el que se incluyeron pacientes diagnosticadas de cáncer de mama avanzado en ambas áreas de Salud correspondientes a Valladolid, sometidas a TAPH entre los años 1996-2001. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la muestra, días de ingreso y día de injerto leucoplaquetar. Para el análisis de supervivencia se utilizó las variables de supervivencia global (SG) y libre de la enfermedad (SLE) de los grupos. Mediante el programa estadístico SPSS-IBM Statistics se procedió a la realización de un análisis de supervivencia.

Resultados: Hemos analizado 34 pacientes mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 47 años (26-60). De las características histológicas de los distintos cánceres de mama de la muestra estudiada, se observan 15 casos de carcinoma ductal infiltrante (44,5%), 5 de carcinoma lobulillar infiltrante (14,7%) y 1 caso de carcinoma inflamatorio. En 13 de los casos analizados (38,2%), no aparece especificado el tipo histológico. Todos presentaban estadios avanzados de la enfermedad o con importante afectación adenopática con respuesta al menos parcial a la quimioterapia. Se utilizó como esquema de acondicionamiento STAMP V en el total de la muestra. La media de días de ingreso fue de 23,70 (14-39). En el 100% de las pacientes, se objetivó injerto leucoplaquetar con una mediana de 10 días (8-16) La tasa de mortalidad asociada al procedimiento a 100 días fue del 0% y al año 2,9% (1/34 por cuadro séptico). En cuanto a los resultados de supervivencia y eficacia El 48'3% de las pacientes presentaron signos de recaída en años posteriores. Con una mediana de seguimiento de 78 meses (4-280) La mediana de supervivencia global (SG) fue de 119 meses y la de la supervivencia libre de recaída (SLR) fue de 73 meses. A 3, 5 y 10 años los datos de SG y SLP fueron de 72, 65 y 48% y de 61%, 51% y 45% respectivamente. En nuestra serie no hemos encontrado neoplasias o hemopatías malignas a largo plazo.

Conclusión: El papel del TAPH como intensificación de las altas dosis de quimioterapia en pacientes con neoplasias mamarias de alto riesgo de recaída ha sido recientemente valorado en varios estudios randomizados y en un metanálisis. Como en nuestro caso, demuestra ser una modalidad terapéutica factible con resultados similares en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global a otras alternativas y con escasa toxicidad al menos en nuestra serie, pudiendo considerarse, aún hoy en día, una alternativa terapéutica aceptable en pacientes jóvenes con enfermedad quimiosensible de alto riesgo, HER2 negativos, en estadio avanzado y/o con importante afectación nodal.

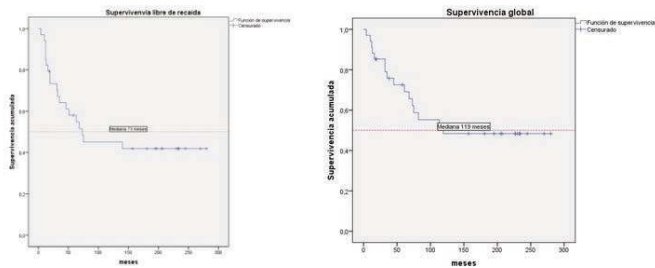


Figura 1.

PO-217

EFFECTOS ADVERSOS DE LA INFUSIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: ¿ES SÓLO CULPABLE EL DMSO? ESTUDIO DE UN CENTRO

García-Arroba Peinado J¹, Torres Aranaz S¹, Querol Giner S², Talam Forcadell C³, Fernández Sojo J², Flores Royo M¹, Cuesta Martínez R¹, Lencero Pantoja E¹, Bausells Cuello L¹, Blanch Llop A¹, Soley Garasa A¹, Ramiro Infante L¹, Callao Molina V¹

¹Banc de Sang i Teixits. Hospital Universitari Joan XXIII; ²Banc de Sang i Teixits. Servicio Terapia Celular, Barcelona; ³ICO-Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

Introducción: La infusión de Progenitores Hematopoyéticos(PHs) puede producir efectos adversos (EAI) post-infusión. Las causas se atribuyen a: 1)DMSO, 2)Factores del producto, 3)Procedimientos. Además, existen factores específicos de pacientes, que podrían influir. Los objetivos primarios son: conocer la incidencia de EAI y su relación con las características de los productos. Los objetivos secundarios: Influencia sobre implante, disminución de toxicidad de DMSO y unificación de actuaciones.

Métodos: Estudio clínico unicéntrico retrospectivo que analiza EAI autóloga de PH en adultos, desde 1 de enero 2011 hasta 30 de junio 2015, en BST-Tarragona. La revisión (incluye 74 pacientes y130 bolsas infundidas) se realizó en BST-Tarragona, Servicio de Terapia Celular(STC-FDJ) y Hospital Joan XXIII. Las variables se clasificaron en: A)Analíticas: células nucleares(CN/kg), células mononucleares(%CMN/kg), DMSO, volumen, CD34, viabilidad celular, ECLONE. B)Clínicas: premedicación, edad, sexo, peso, diagnóstico, quimioterapia, tiempo de descongelación-infusión, EAI, injerto (neutrófilos,plaquetas), catéter central(CVC) o PICC, descongelador (baño,seco), tiempo de aféresis-criopreservación.

Resultados: Análisis descriptivo: Sexo 50% M/F Edad 55años. Peso 73kg. Diagnóstico más frecuente: Mieloma Múltiple. Tiempo de descongelación-infusión: 22minutos. Quimioterapia más utilizada fue Mel-falan200. Injerto neutrófilos/plaquetas: 11/13días. Predominaba la descongelación en baño y el CVC. CN/kg:8,76x10⁸/kg. CMN/kg: 6,64x10⁸/kg, CMN:76,55%. Se criopreservó 100% con DMSO, sin lavado pre-infusión. Volumen unidad infundida:100,98ml. CD34/kg: 4,94x10⁶/kg. Viabilidad tubo-control:78%. ECLONE:42,87%.

Incidencia EAI: 5,38%, con 7 EAI. Los pacientes presentaron (ver Tabla 1).

Tabla 1.

EFFECTOS ADVERSOS	CASOS	PORCENTAJE
Hipotensión	3	42.86%
Náuseas	3	42.86%
Vómitos	2	28.57%
Disnea	1	14.28%
Tos	1	14.28%
Calor	1	14.28%
Eritema	1	14.28%
Taquicardia	1	14.28%
Aumento de temperatura	1	14.28%

Características productos en EAI: Los 7 productos que lo presentaron tenían las siguientes características celulares (ver Tabla 2):

Tabla 2.

	ECL%	Yield%	CD34/kg af.	CMN%	CN/kg af.	CMN/kg af.	PMN/kg af.	CD34 Inf	CN/kg Inf	CMN/kg Inf	Vel Inf
1	76,13	71%	3,36	68,3	12,8	8,76	4,06	1,68	6,41	4,38	124,64
2	21,98	81%	13,35	73,28	9,03	6,61	2,42	6,67	4,51	3,31	106,64
3	74,6	84%	4,96	76,13	12,1	9,20	2,88	2,48	6,04	4,60	94,31
4	20,49	87%	9,55	43,78	16,8	18,37	4,16	4,77	8,27	6,18	103,79
5	26,77	79%	7,57	66,09	10,9	7,23	3,71	3,79	5,47	3,63	100
6	19,89	78%	15,17	65,79	9,55	6,28	3,27	7,99	4,78	3,14	98
7	40,04	88%	2,46	96,53	8,7	8,40	0,30	1,23	4,35	4,20	99,35
	39,96	76,8	8,06	72,69	11,4	8,12	3,36	4,03	5,69	4,06	103,84

Cuando se analizaron las características con la aparición de EAI se vio que existe correlación entre EAI 1. Contenido de CD34/kg aféresis. La media en los casos con EAI (8,06x10⁶/kg) fue superior a la media de la serie (4,94). 2. CN/kg aféresis. También resultó superior: Media en EAI:11,3x10⁸/kg (superior a media:8,76). 3. PMN/kg aféresis. También resultó superior en el caso de los PMN. Media en EAI:3,26x10⁹/kg (superior a media:2,12). Valoración de influencia sobre implante: Hubo un ligero retraso del injerto en estos casos. a) Injerto de neutrófilos: 12,71 días, superior a media (11 días). b) Injerto de plaquetas: 14,57 días, superior a media (13 días).

Tabla 3.

	Injerto neutrófilos	Injerto plaquetas
1	13	13
2	11	12
3	11	12
4	16	17
5	10	19
6	10	10
7	18	19
	12,71	14,57

Conclusiones: La incidencia de EAI es 5,8%. En relación a las características de los productos, los casos con EAI tenían una mayor cantidad de CD34/kg, CN/kg, PMN/kg. El implante de neutrófilos y plaquetas se retrasó ligeramente. Para disminuir toxicidad del DMSO se aplica el Algoritmo STC. Mejor usar descongelador seco y PICC. Se necesitan estudios más amplios para completar el análisis de los factores. En el BST recomendamos evitar infusión de más de 4E9 PMN/kg o 16^o CN/kg en un solo día. Una opción es el lavado del producto antes de infundir.

PO-218
REVISIÓN DEL SÍNDROME DEL IMPLANTE EN PACIENTES SOMETIDOS A AUTOTPH EN UN CENTRO DE 3º NIVEL

Torres López A¹, Signes Fort B¹, Albuquerque Prieto C¹, Galicia Flores T¹, Areizaga Atela N¹, Sánchez Iglesias JM¹, Zudaire Ripa M^aT¹, Viguria Alegría M^aC¹, Mateos Rodríguez M^aC¹, Ardaiz Labairu M^aÁ¹, Quispe Cuba I¹, Redondo Izal M¹

¹Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: El síndrome del implante (SI) es una complicación precoz de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), sobre todo en los autoTPH. Su fisiopatología se ha relacionado con la liberación de citocinas en el prendimiento mieloide. La incidencia varía según las series entre un 5- 50% y se han postulado varios factores de riesgo como el uso de G-CSF o la intensidad del acondicionamiento. Existen 2 criterios diagnósticos, los de Maiolino y Spitzer, basados en datos clínicos y analíticos. El tratamiento se basa en corticoides y se debe iniciar ante la sospecha. Con esta base de datos se buscó describir a los pacientes sometidos a autoTPH y analizar si el SI se asociaba a algún factor de riesgo.

Métodos: Se analizaron los pacientes sometidos a autoTPH en el Complejo Hospitalario de Navarra (CHN) entre enero de 2014 y abril de 2019. Se recogieron datos sobre sexo, edad al TPH, enfermedad de base, tratamientos previos, tipo de acondicionamiento, número de progenitores CD34 infundidos, uso de G-CSF, plerixafor y presencia o no de SI, entre otros. En los casos con SI se registraron los síntomas y el cumplimiento o no de los criterios diagnósticos. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 25.

Resultados: Se realizaron 110 autoTPH de sangre periférica, de los cuales un 68% fueron a varones con una edad media de 56 años. En más del 48% de los casos la enfermedad de base fue una gammapatía monoclonal, seguido de linfomas no Hodgkin (LNH) en un 35%. La mayoría solo habían llevado 1 línea de tratamiento y el tipo de acondicionamiento más usado fue Melfalán 200 seguido de BEAM.

Todos los pacientes llevaron G-CSF durante el TPH y el 24% plerixafor para la movilización. Se diagnosticó SI en un 20% de los casos y solo hubo 3 fallecimientos durante el TPH, no relacionados con el SI.

Análisis: De los pacientes con SI casi el 91% fueron varones. La enfermedad de base más frecuente, en un 50% de los casos, fue LNH, seguido de mieloma en un 40%, no siendo estadísticamente significativa esta diferencia (p =0.29). Tampoco hubo diferencias en el día del prendimiento mieloide, en el número de días de ingreso, ni en el uso de plerixafor para la movilización. En relación con el número de CD34 infundidos, en el grupo con SI la media fue de 3,4x10⁶/kg y en el otro 2,9x10⁶/kg, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= 0,029). Hubo más SI en los pacientes tratados previamente con quimioterapia que en los tratados con otras terapias como los inhibidores del proteasoma. Además, se vio una mayor frecuencia de SI en los acondicionamientos con busulfán, sin que estas diferencias fueran significativas. En los diagnosticados de SI, más del 70% cumplían los criterios de Maiolino y Spitzer, y un 9% no cumplían criterios por ninguno de los dos.

Todos respondieron favorablemente al tratamiento estándar con corticoides.

Conclusiones: La frecuencia de SI en nuestra muestra fue similar a otras series. El número de progenitores hematopoyéticos infundidos se asoció con su aparición. Parece que los acondicionamientos con busulfán se relacionan con su diagnóstico, aunque la diferencia no fue significativa. En todos los casos de SI hubo una buena respuesta al tratamiento con corticoides.

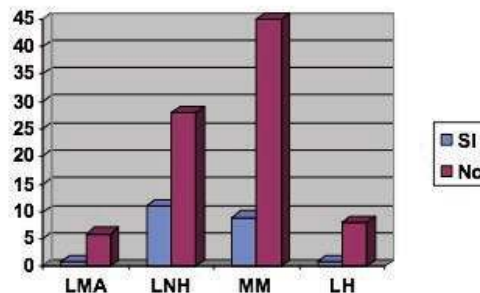


Figura 1. N^o de casos con y sin Sd. del implante por patología

PO-219
TRASPLANTE ALOGÉNICO EN MODALIDAD SECUENCIAL SEGÚN EL ESQUEMA IDAFLAG/MELFALÁN EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN FASE AVANZADA: EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO

Guijarro F¹, Bataller À¹, Moreno-Castaño A¹, Díaz-Beyá M¹, Martínez C¹, Fernández-Avilés F¹, Gutiérrez G¹, Suárez-Lledó M¹, Esteban D¹, Urbano-Ispizua Á¹, Rovira M¹, Esteve J¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: Una proporción de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no alcanzarán una respuesta adecuada para consolidación con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). La modalidad secuencial de trasplante (aloTPH-sec) combina quimioterapia con análogos de purinas y dosis altas de citarabina con un acondicionamiento de intensidad reducida con el objetivo de lograr una citorreducción más profunda que favorezca el efecto de injerto contra la leucemia (GvL). Se utilizan distintos esquemas de aloTPH-sec cuyo valor específico es en gran parte desconocido. Se han analizado el resultado y factores pronósticos del aloTPH-sec basado en Ida-FLAG y melfalán (IdaFLAG/MELF) en pacientes con LMA refractaria o en recaída (R/R) y síndrome mielodisplásico de alto riesgo (SMD-AR).

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes sometidos a un aloTPH-sec según el esquema IdaFLAG (idarrubicina 12mg/m² 3 días, fludarabina 50 mg/m² 4 días, citarabina 2g/m² 4 días y G-CSF 300 mcg 5 días) seguido de melfalán (70 mg/m²) realizados en el Hospital Clínic de Barcelona entre los años 2001 y 2018. La profilaxis de la enfermedad injerto

contra receptor (EICR) se realizó con ciclosporina A y micofenolato. Los datos se han analizado con el programa R (versión 3.6.0).

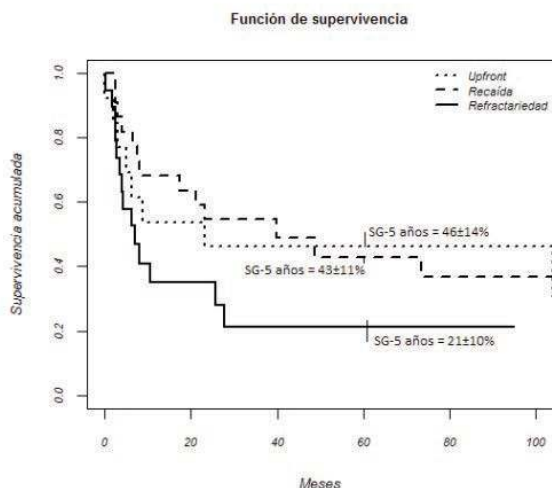


Figura 1. Supervivencia global (SG) de la serie según la indicación de aloTPH-sec.

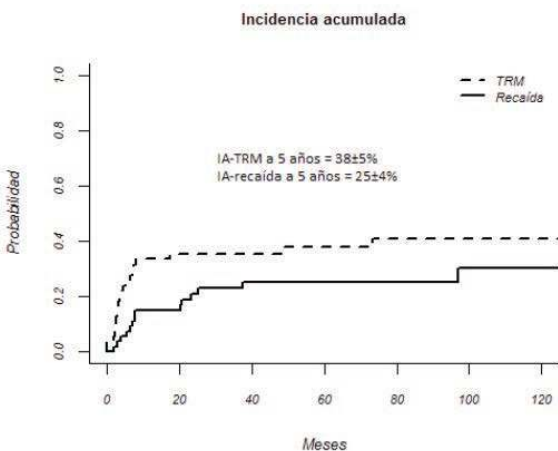


Figura 2. Sincidencia acumulada de mortalidad relacionada con el trasplante (TRM) y recaída.

Resultados: Las características de los 55 pacientes incluidos se resumen en la Tabla 1, con una elevada proporción de LMA secundaria (31%) y citogenética de riesgo adverso (44%). La indicación de aloTPH-sec fue por refractoriedad a la quimioterapia de inducción (34%), recaída (42%, un 11% recaídos tras un primer aloTPH) o como tratamiento de primera línea o tras azacitidina (“upfront”, 24%). La tasa de remisiones completas en el día +30 fue del 96%, con evidencia de quimera completa en el 86% y una mortalidad precoz (Se identificaron como factores de mal pronóstico para la supervivencia la situación de refractoriedad primaria al tratamiento y una cifra de blastos en sangre periférica (SP) >10% en el momento del aloTPH-sec).

Conclusiones: El tratamiento con aloTPH-sec según el esquema IdA-FLAG/MELF permite alcanzar una respuesta duradera en una proporción significativa de pacientes con LMA R/R y SMD-AR, sin embargo la TRM es remarkable. La implementación de medidas para reducir la toxicidad y el riesgo de recidiva puede incrementar la fracción de pacientes que se beneficien del aloTPH-sec.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	n = 55
Edad, mediana (rango)	55 (29-67)
Sexo, hombre/mujer	26/29
Diagnóstico	
LMA de novo, n (%)	28 (51%)
LMA secundaria, n (%)	17 (31%)
SMD-EB2, n (%)	10 (18%)
Características de alto riesgo	
FLT3-ITD, n (%)	6 (11%)
Citogenética de alto riesgo (MRC), n (%)	24 (44%)
Estado de la enfermedad en el momento del TPH	
Refractoriedad primaria, n (%)	19 (34%)
Recaída, n (%)	23 (42%)
Tras TPH autólogo, n (%)	6 (11%)
Tras TPH alogénico, n (%)	6 (11%)
Up-front, n (%)	13 (24%)
Líneas de tratamiento previas, mediana (rango)	1 (0-4)
% Blastos MO al momento del TPH, mediana (rango)	17 (3-90)
% Blastos SP en pacientes con blastosis periférica, al momento del TPH, mediana (rango)	12 (1-90)
Características del TPH	
Donante	
Familiar HLA-idéntico, n (%)	27 (49%)
No emparentado, n (%)	28 (51%)
Unidad de cordón, n (%)	1 (0.2%)
Disparidad HLA	
HLA 10/10, n (%)	37 (70%)
HLA 7/8, n (%)	14 (26%)
Cifra CD34+ (x10 ⁶ /kg), mediana (rango)	4.25 (0.05-12.41)

LMA: leucemia mieloide aguda; SMD-EB2: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos-2; MRC: Medical Research Council; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; MO: médula ósea; SP: sangre periférica; HLA: human leukocyte antigen.

PO-220

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA RECUPERACIÓN PLAQUETAR TRAS UN TRASPLANTE ALOGÉNICO (ALO-TPH) DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA (PHSP) EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

Torrent Catarineu A¹, Jimenez Lorenzo M José¹, Morgades de la Fe M¹, Alonso Nogués E², Vives Polo S¹, Moreno Velazquez M¹, Batlle Masana M¹, Xicoy Cirici B¹, Sancho Cia JM¹, Abril Sabater L¹, Ibarra Fernandez G¹, Oriol Rocafiguera A¹, Sitges Arriagas M¹, Peña Domingo M¹, Ribera Santasusana JM¹, Ferrá Coll C¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d’Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona; ²Banco de Sang i Teixits, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Introducción: El retraso del injerto plaquetar es una complicación frecuente tras un alo-TPH. Este fenómeno es predictor de mayor mortalidad relacionada con el TPH y peor supervivencia. El objetivo de este estudio fue correlacionar el tiempo de injerto plaquetar en pacientes (pts) con leucemia aguda (LA) receptores de un alo-TPH con la supervivencia global (SG), la incidencia acumulada de recaída (IAR), la mortalidad no debida a recaída (NRM) y con la incidencia de enfermedad de injerto contra receptor aguda (EICRa).

Pacientes y métodos: Entre enero 2000 y diciembre 2018, 140 pts con LA recibieron un primer alo-TPH de PHSP en un único centro. Se consideró como fecha de injerto plaquetar el primero de los 3 días consecutivos en los que los pts mantenían >20x10⁹ plaquetas/L. Se analizó el estado de la quimera a los días +30 y +90, la SG, la mortalidad relacionada con el alo-TPH, la presencia de EICRa y la de recaída en función de si los pts habían recuperado plaquetas precozmente (antes del día +12) o no. Se excluyeron aquellos que presentaron fallo de injerto primario.

Resultados: Eran varones 75 pts (54%), con una mediana de edad de 45 [18;69] años. La enfermedad de base fue LAM en 108 (77%) y LAL en 32 (25%) pts. Los donantes fueron 93 emparentados idénticos (66%) y 47 no emparentados con compatibilidad 9-10/10 o 7-8/8 (34%). Recibieron acondicionamiento mieloablativo 83 pts (59%) y estaban en 1ª RC 103 pts (73%). Existía barrera mayor de grupo en 22 pts (16%) y menor en 22 pts (16%). La mediana [extremos] de tiempo de recuperación de la cifra plaquetar fue de 12 [8;28] días. Presentaron EICRa grado II-IV 47 pts (34%) (31 pts grado III-IV). Tenían quimera completa del donante (>95% donante) 88/114 (77%) el día +30 y 74/98 (76%) el día

+90. No hubo diferencias significativas entre los pts que recuperaron plaquetas precozmente respecto al resto de pts en cuanto a edad, sexo, tipo de LA, acondicionamiento, estado de la enfermedad de base al TPH, presencia de barrera de grupo, presencia de EICRa o quimera completa al día +30 o +90. Las probabilidades a 10 años (IC 95%) para SG, CIR y NRM fueron 33% (23-43%), 30% (22-40%) y 42% (32-52%), respectivamente, con una mediana de seguimiento de los pts vivos de 3,7 [0,4-17,5] años. Los pts con recuperación plaquetar entre los días 0-12 y 13-28 presentaron una probabilidad (IC 95%) de SG a 5 años de 51% (38-64%; n=76) y 31% (19-43%; n=64) (p=0.034) (Figura 1), una IAR a 5 años de 25% (15-37%) y 28% (17-40%) (p=0.691) y una incidencia acumulada de TRM a 5 años de 29% (18-40%; n=76) y 43% (31-55%; n=64) respectivamente (p=0,173). La incidencia acumulada de EICRa grados II-IV a día +100 fue del 34% (26-41%), con una probabilidad (IC 95%) del 30% (20-41%) para pts con recuperación precoz, y del 33% (26-49%) para el resto de pts (p=0,450).

Conclusiones: Los pacientes con LA, receptores de alo-TPH de PHSP con recuperación plaquetar inferior a 12 días presentaron una mejor SG que los que presentaron una recuperación plaquetar más tardía. Sin embargo, en este último grupo de pts no se observó una mayor IAR, TRM ni EICRa grados II-IV.

Subvencionado en parte con las becas PI14/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación "La Caixa"

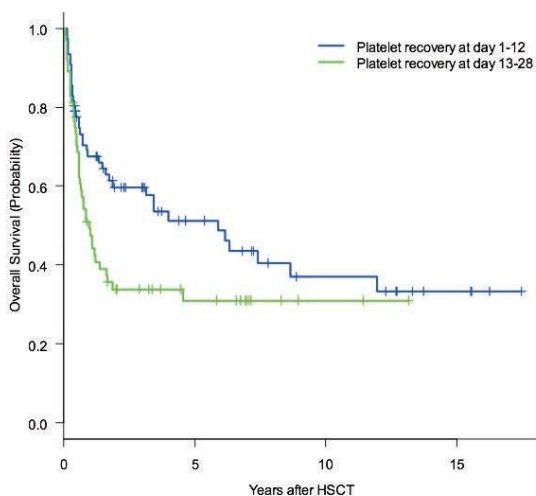


Figura 1. Probabilidad de supervivencia global.

PO-221

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DEL FALLO DE IMPLANTE PRIMARIO TRAS UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Alonso L¹, Benitez Carabante M¹, Uria Oficiadegui ML¹, Fernandez-Sojo J², Querol S², Diaz de Heredia C¹

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²Banc de Sang i Teixits

Introducción: El fallo de implante primario tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una complicación muy grave y asociada a una elevada morbimortalidad. Así por ejemplo, C. Ferra et al publicaron una serie de 89 pacientes tratados en 16 unidades con fallo de implante, objetivando una supervivencia global a los 5 años fue del 31% y la mortalidad sin recaída del 47%. Sin embargo, estos datos de mal pronóstico proceden mayoritariamente de población adulta y el conocimiento del manejo y evolución de esta complicación en población pediátrica es muy escaso.

Material y métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes diagnosticados de fallo de implante primario en una unidad pediátrica de TPH entre enero de 2011 y abril de 2019. Se definió fallo de implante primario como recuperación autóloga o recuento de neutrófilos > 0.5x10⁹/L no alcanzado en el día + 28 después de TPH de médula ósea o sangre periférica y en el día + 42 después de un TPH de sangre de cordón umbilical.

Resultados: Se evaluaron un total de 12 pacientes diagnosticados de fallo de implante primario tras TPH alogénico. Dos de estos pacientes

habían presentado un fallo de implante secundario previo. No se detectó ningún caso de fallo de implante tras trasplante autólogo. La mediana de edad fue de 5,2 años (0,8-11,1). Siete de los pacientes tenían diagnóstico de enfermedad no maligna y 5 de enfermedad maligna. La fuente de progenitores del primer TPH fue el cordón umbilical en 7 de los pacientes y en sólo uno el donante había sido un hermano HLA idéntico. Las características de los pacientes y del primer TPH se resumen en la Tabla 1. Todos los pacientes recibieron un segundo TPH. La estrategia de rescate fue heterogénea, en 2 pacientes se utilizó el mismo donante y en el resto se cambió de donante. La mediana de tiempo entre ambos trasplantes fue de 64 días (50-210). Tras el segundo TPH; 9 pacientes implantaron, una paciente se encuentra 1,4 meses post-TPH2, en proceso de recuperación hematológica y detectándose quimerismo del donante, y 2 pacientes presentaron un nuevo fallo de implante, precisando un tercer TPH. En estos dos pacientes se consiguió el implante tras el tercer TPH. Es decir, en nuestra serie, la tasa de rescate e implante tras un primer fallo de implante es del 100% Tabla 2. Las complicaciones más frecuentes que ocurrieron durante el proceso de TPH (primero y siguientes) fueron las infecciosas, especialmente las infecciones víricas. Ocho pacientes presentaron enfermedad injerto contra huésped tras el segundo TPH y una paciente falleció por esta causa. Con una mediana de seguimiento tras el segundo TPH de 16,9 meses (1,4-94), 9 pacientes (75%) se encuentran vivos. Tres de los 12 pacientes fallecieron, uno de ellos por neumonitis CMV, uno por enfermedad injerto contra huésped y el último por hemorragia alveolar difusa.

Conclusión: El fallo de implante primario es una complicación grave, de difícil manejo y asociada a morbimortalidad significativa, especialmente infecciosa viral atribuible a la inmunosupresión. En este trabajo presentamos una serie de pacientes pediátricos en los que se ha conseguido un 100% de tasa de rescate hematológico y una supervivencia del 75% tras un fallo de implante primario. Estos datos son mejores que los publicados en estudios previos.

Tabla 1. Características de los pacientes y del primer TPH.

Paciente	Diagnóstico	Sexo	Edad al TPH1 (años)	Complicaciones previas	Donante	Acondicionamiento	Evolución hematológica	Complicaciones postTPH
1	Adenoleiudistrotrofia ligada X	Masculino	5,28	Insuficiencia suprarrenal	Unidad cordón umbilical	BuCyATG	Recuperación autóloga	Cistitis BK
2	ID déficit HLA II	Masculino	0,86	Infección respiratoria metaneumovirus y P. jirovecii	Unidad cordón umbilical	BuFluATG	Recuperación autóloga	Bacteriemia Klebsiella blee
3	LAL	Masculino	6,86	Fallo injerto primario tras TSCU	Unidad cordón umbilical	TtBuFluATG	No recuperación	Bacteriemia S. viridans. Meningitis aséptica
4	ALCL	Masculino	11,15		DNE	FluMeiATG	Recuperación autóloga	Recaída linfoma
5	Neutropenia Congénita	Masculino	5,13	Infecciones recurrentes (virus y bacterias), LMM Secundaria, fallo de injerto secundario (TSCU)	haplo	CyFluTBIATG	No recuperación	
6	LAM	Masculino	1,39		Unidad cordón umbilical	BuFluTT	No recuperación	
7	Talasemia Mayor	Femenino	10,50	Fallo injerto secundario y sobrecarga férrica moderada	Hermano HLA idéntico	BuCyTTATG	No recuperación	
8	SCID	Femenino	0,36		Unidad cordón umbilical	CyFluAlem	No recuperación	
9	MPS (Hurler)	Masculino	1,60	Cuadros respiratorios de repetición (VAS y VAI)	Unidad cordón umbilical	BuFluATG	Recuperación autóloga	Infección cutánea por enterococo fecium (sitio de Bi MO)
10	LMMJ	Femenino	1,53	Hepatoesplenomegalia, infecciones respiratorias recurrentes/bilant e recurrente	haplo	BuCyMeiATG	No recuperación	Sepsis por Pseudomona Aeruginosa (implantes subcutáneos múltiples). Infección respiratoria por metaneumovirus.
11	LMC atípica	Masculino	6,27		Unidad cordón umbilical	BuFluTTATG	Recuperación autóloga	Reactivación VEB, candidemia
12	Trombocitopenia amegacariocítica	Femenino	7,01	Itiosis congénita, sobrecarga férrica, Neutropenia febril.	haplo	CyFluTBIATG	No recuperación	Otomastoiditis por Asp flavus y P aeruginosa.

LAL: leucemia aguda linfoblástica, LAM: leucemia aguda mieloblástica, ALCL: anaplastic large cell lymphoma, SCID: inmunodeficiencia combinada grave, MPS: mucopolisacaridosis, LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil, LMC: leucemia mieloide crónica, Bu: busulfan, Ciclo: ciclofosfamida, Flu: fludarabina, TT: tiotepa

PO-222

QUIMERISMO MEDIANTE PCR CUANTITATIVA EN TIEMPO REAL PARA PREDECIR LA RECAÍDA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH) DE SANGRE PERIFÉRICA

Torres Ochando M¹, Pérez Ortiz L¹, Segura Díaz A¹, Saez Perdomo MN¹, Bilbao Sieyro C¹, Santana Santana G¹, Gómez Casares MT¹, Jiménez Bravo de Laguna S¹, Breña Atienza J², Mayani Mayani K³, Perera Álvarez M¹, Molero Labarta T¹

¹Hospital Dr. Negrín; ²Hospital Nstra. Sra. La Candelaria; ³Hospital Universitario de Canarias

Introducción: La recaída es la causa más frecuente del fracaso del trasplante alogénico hematopoyético en los pacientes diagnosticados de LMA. El quimerismo mixto ascendente (QMA) se asocia a una alta tasa de recaídas de la LMA postrasplante. Existen diferentes técnicas disponibles para realizar el seguimiento del quimerismo postrasplante, entre las que destacan las que se realizan mediante la determinación del quimerismo basado en el ADN, utilizando PCR convencional o PCR cuantitativa a tiempo real (QPCR). En los estudios publicados se ha demostrado que la determinación del quimerismo utilizando QPCR mediante la amplificación de polimorfismos indel es más sensible para predecir la recaída que el análisis convencional (88.2 vs 44.4%). Existen otras alternativas para determinar el quimerismo empleando QPCR mediante la utilización de variantes de un solo nucleótido, conocidos como SNP con una sensibilidad en torno a 10⁻³ a 10⁻⁴.

Material Y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en la cohorte de pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica entre los años 2010-2018, evaluando los valores de quimerismo en sangre periférica y médula ósea y el estado de la enfermedad en los días +30, +100, +180 y +360. Además, en aquellos pacientes en los que se disponía de marcador de enfermedad mínima residual (EMR) para proceder a realizar una comparación entre la determinación del quimerismo y las técnicas estándar de EMR para predecir la recaída. Se incluyeron en esta serie 59 pacientes, 34 hombres (57.6%) y 25 mujeres (42.3%), la edad media fue de 45 años (rango 18-66 años). Uno de los pacientes falleció al tercer día postrasplante de causa infecciosa, por lo que se ha excluido del análisis. Los diagnósticos más frecuentes: LMA NOS (no especificada) sin maduración (21.4%), otros diagnósticos en orden de frecuencia fueron: LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (n=6, 10%) y LMA con inv(16)(p13.1q22), (n=6, 10%), seguido de LMA relacionado con la terapia (n=5, 8.5%), LMA con NPM1 mutado y Leucemia aguda monocítica/ monocítica, cada una 3 pacientes (5%), leucemia aguda de fenotipo mixto (n=2, 3.4%). El 52% (n=31) de los pacientes presentaron riesgo citogenético intermedio, adverso el 32% (n=19) y favorable el 15% (n=9). Situación de la enfermedad pretrasplante: 32 pacientes (54%) se trasplantaron en 1º remisión completa, 12 pacientes (20%) en 2º RC, 3 pacientes (5%) en RC con EMR positiva, 2 pacientes (3%) en 2º RC con EMR positiva, 3 pacientes en 3º RC (5%) y 7 pacientes en situación de enfermedad refractaria (12%). Tipo de trasplante: La mayoría se realizó a partir de hermano HLA-idéntico (n= 51 pacientes, 86%), 7 trasplantes haploidénticos(12%) y 1 de donante no emparentado. Acondicionamientos: 43 pacientes (73%) recibieron acondicionamiento mieloablativo, 10 pacientes (17%) de intensidad reducida, 4 pacientes recibieron acondicionamiento secuencial por la persistencia de enfermedad pretrasplante y 2 pacientes recibieron acondicionamientos que incluyeron irradiación corporal total (TBI). El seguimiento del quimerismo se realizó mediante PCR cuantitativa (QPCR) empleando polimorfismos indel y alelos nulos en 41 pacientes (69.5%) y variantes de un solo nucleótido (SNPs) en los 13 pacientes (22%) que no disponían de indel informativo. El cut-off para el quimerismo completo fue la detección de ≤0.1% de ADN del receptor. Se utilizaron los siguientes polimorfismos indel y alelos nulos con los primers descritos previamente en la literatura: GSTM1, GSTT1, SRY, RhD, Xq28, rs4399, FVII, R271, THYR, MID1389 y MID2113, siendo su sensibilidad de 10⁻⁴ (1). En aquellos casos en los que los marcadores previos no eran informativos, se utilizaron SNPs cuya sensibilidad es de 10⁻³ a 10⁻⁴. Los SNPs empleados fueron, cada uno con sus primers específicos: S01A, S01B, S03, S04A, S04B, S05A, S05B, S06, S07A, S07B, S08A, S08B, S09A, S09B, S10A, S10B, S11A, S11B.

Objetivos: Evaluar la eficacia de la técnica de quimerismo para predecir la recaída de pacientes con leucemia aguda mieloblástica mediante el estado del quimerismo (completo o mixto). Valor del quimerismo mixto

ascendente para predecir la recaída postrasplante.

Resultados: Han recaído durante el tiempo de seguimiento 15/59 pacientes (25%) y han fallecido 31 pacientes, 19 de 44 pacientes en el grupo de no recaídos (principales causas: sepsis, enfermedad injerto contra receptor y secundario a enfermedad venooclusiva hepática) y 12 de 15 pacientes en el grupo de recaídos, que corresponden al 52% del total de pacientes, las principales causas de muerte fueron la sepsis y la progresión de la enfermedad. La mediana de supervivencia global de los pacientes incluidos en la serie es de 33,9 meses (95%, IC 22,74 - 65,05), siendo mayor en el grupo de no recaídos vs recaídos (p=0.024), 62,8 meses vs 21,06 meses (95%, IC 17,29 - 24,83) respectivamente.

No se observó una relación significativa entre el estado de quimerismo mixto como valor aislado en los días +30, +100, +180, +360 con la recaída de la enfermedad en ninguno de los momentos del tiempo estudiados (p=0.852, ² test). Tampoco se observó una relación significativa entre el quimerismo mixto y el tipo de acondicionamiento (mieloablativo vs no mieloablativo/ intensidad reducida) al año postrasplante (p=0,207, χ^2 test), si bien en la práctica clínica diaria se observa una persistencia mayor del quimerismo mixto en los pacientes que reciben acondicionamientos de intensidad reducida. Este resultado podría justificarse por el reducido número de pacientes incluido en la serie que recibieron acondicionamientos de intensidad reducida vs mieloablativos (43 vs 10 pacientes) y por los cambios que se han ido realizando en los acondicionamientos en los últimos años, llevándose a cabo pautas más personalizadas para cada paciente, lo que dificulta establecer la diferencia entre los tipos de regímenes.

Respecto al tipo de donante, los pacientes que recibieron donantes haploidénticos tenían una probabilidad 4 veces mayor que los que recibieron donantes HLA Id de presentar quimerismo mixto al día +30 (p=0,053, OR 4,66; ² test), si bien esta diferencia no persistía a lo largo del tiempo, presentando la misma probabilidad a partir del día +100 postrasplante.

Análisis por grupos de no recaídos / recaídos.

Grupo de pacientes no recaídos: Del global del grupo de 44 pacientes que no recayó durante el seguimiento, se observa una reducción del porcentaje de las células del donante, presentando progresivamente quimerismo mixto (QM) y posteriormente completo (QC) en sangre periférica en el día +180, para permanecer así al año postrasplante.

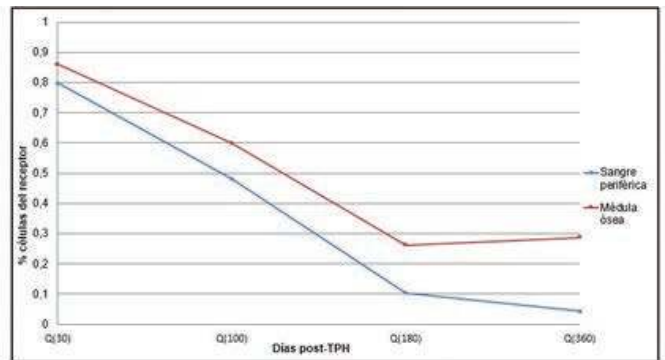


Figura 1. Seguimiento postrasplante con valores de quimerismo tomados en los días +30, +100,+180 y +360. Se observa el descenso del quimerismo desde mixto a completo de forma progresiva hasta el día +360 en sangre periférica (línea azul) y como en médula ósea (línea roja) persiste en quimerismo mixto estable al año postrasplante.

La médula ósea no ha resultado eficaz para establecer el seguimiento del estado de la enfermedad mediante el quimerismo pues se observa que en una parte de los pacientes permanece en quimerismo mixto estable desde los 6 meses al año postrasplante, como ya se recoge en la literatura, sin que esto signifique la presencia de enfermedad.

Para comprobarlo, se recogieron los datos de pacientes que disponían de marcador de enfermedad mínima residual (EMR). A continuación se reflejan los resultados de un grupo de pacientes que presentaban marcadores de seguimiento estandarizados donde se puede observar que a pesar de presentar EMR negativa durante este periodo de seguimiento postrasplante, se observan valores de quimerismo mixto al año postrasplante. El último caso difiere en que la paciente presenta EMR+ hasta

el día + 30 y coincide con el quimerismo mixto, posteriormente la t(3;3) (p21.3;q26.2) no se detecta (el EVI1 no está estandarizado para el seguimiento de EMR) pero persiste en QM.

Grupo de pacientes recaídas: La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 375 días (rango 56-1738 días). Presentaron quimerismo mixto ascendente previo a la recaída 9/15 pacientes con una mediana de anticipación de 16,5 días (rango 6-30 días) pudiendo establecerse una relación estadísticamente significativa entre el quimerismo mixto ascendente y la recaída. (p<0.01, OR 16.5). De los 5 pacientes que presentaron quimerismo completo previo a la recaída, 2 de ellos se trataba de una recaída extramedular y en otro se trataba de una recaída tardía por lo que el último quimerismo que se realizó fue antes de los 6 meses previos a la recaída. Las 2 pacientes restantes recayeron a los 2 y 9 meses posttrasplante en situación de quimerismo completo, por lo que en estos casos no pudo anticiparse mediante el quimerismo la recaída (una de ellas se encontraba en situación de enfermedad refractaria pretrasplante). Una paciente fue excluida del estudio por exitus precoz (antes del premdimiento) post-TPH. Se detallan a continuación los datos de los pacientes recaídos.

Discusión: Los resultados obtenidos demuestran que el quimerismo mediante la determinación de polimorfismos indel, alelos nulos o variantes SNP es una técnica útil para el seguimiento de pacientes con LAM, tanto para valorar el estado del injerto tras el trasplante como para predecir la recaída de estos pacientes. En el posttrasplante los pacientes que no recaen adquieren de forma progresiva quimerismo completo en sangre periférica, no siendo valorable la médula ósea en este contexto, ya que permanece en quimerismo mixto sin relacionarse con el estado de la enfermedad, como demuestra el seguimiento de la EMR. El quimerismo mixto ascendente se relaciona de forma significativa con la recaída, ocurriendo en el 69% de los pacientes, incluyendo los casos de recaída extramedular. Como está recogido en la literatura la sensibilidad mediante esta técnica es superior a la de otros procedimientos en los que se utiliza la PCR convencional. Es importante destacar que se han incluido pacientes en los que se utilizaron polimorfismos indel y SNP, no encontrando diferencias mediante cualquiera de las dos opciones, si bien hay que recordar que el inconveniente de los SNP es la mayor incidencia de amplificaciones inespecíficas. En esta serie de pacientes, la anticipación a la recaída fue de 16,5 días mediante el ascenso progresivo del quimerismo, en la literatura la información al respecto es variable. La importancia de valorar la cinética del quimerismo radica en la toma de decisiones clínicas que pueden prevenir la recaída morfológica del paciente y permiten actuar en estados de EMR positiva, donde es más probable que se consiga controlar la enfermedad con estrategias de manejo posttrasplante.

Tabla 1.

Tipo de LAM (OMS)	EMR	Pretrasplante	EMR +30	EMR +100	EMR +180	EMR +360	Q(30)MO	Q(150)MO	Q(180)MO	Q(360)MO
LAM con inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Q(=16)	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	QC	QC	QC	QC
LAM con inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Q(=16)	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	QM	QM	QM	QM
LAM con t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Q(=16)	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	QM	QM	QM	QM
LAM con t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Q(=16)	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	QM	QM	QM	QM
LAM con inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Q(=16)	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	QC	QC	QC	QC
LAM con cambios relacionados con mielodisplasia	CMF	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	QM	QM	QM	QM
LAM con t(3;3)(p21.3;q26.2)	EV11	Positiva	EV11 positivo	EV11 positivo	EV11 positivo	Negativa	QM	QM	QC	QC

Tabla 2.

Paciente	Antesna	Local	Tipo de leucemia (OMS)	Alto	Tipo TPH	TPH	Indel o SNP	Indel o SNP (STR-PCR SSP)	Resposta (meses)	Tipo de trasplante	Relajación	Estado
1	H	49	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Intermedio	Alto	no RC	Ru4399	QC	17	Extramedular	21	Fallecido
2	M	53	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Intermedio	Haplo	2 RC	Ru4399	QM	4	Medular	7	Fallecido
3	M	60	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Intermedio	Alto	2 RC	Ru4399	QM	18	Extramedular	19	Fallecido
4	H	28	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Intermedio	Alto	2 RC	Ru4399	QM	18	Medular	19	Fallecido
5	M	18	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Adverso	Alto	RC	S11A	QC	7	Medular	24	Fallecido
6	H	31	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Adverso	Alto	3 RC	S11A	QC	13	Extramedular	No alcanzada	Vivo
7	H	28	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Favorecida	Alto	2 RC	S11A	QM	17	Medular	47	Fallecido
8	M	43	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Adverso	Alto	3 RC	S11A	QM	4	Medular	Detenido	Detenido
9	M	53	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Adverso	Alto	RC	S11A	QM	12	Medular	21	Fallecido
10	M	40	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Adverso	Alto	2 RC	F19	QC	9	Medular	9	Fallecido
11	F	44	Leucemia aguda monocítica/monocítica	Intermedio	Alto	RC	S11B	QM	13	Medular	29	Fallecido
12	F	58	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Adverso	Alto	TR	S11B	QC	8	Medular	9	Fallecido
13	M	47	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Adverso	Alto	no RC	S11B	QC	2	Medular	3	Fallecido
14	F	53	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Adverso	Alto	TR	S11B	QC	27	Medular	58	Fallecido
15	F	51	LAM t(8;21) inv(16)(t13;16q22)CBFB-MYH11	Intermedio	Haplo	RC	S11B	QM	5	Medular	No alcanzada	Vivo

PO-223

DETERMINACIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL MOLECULAR EN SANGRE PERIFÉRICA MEDIANTE NGS COMO NUEVA HERRAMIENTA EN EL SEGUIMIENTO POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Aguirre-Ruiz P¹, Viguria MC², Blasco-Iturri Z¹, Zudaire MT², Vázquez I³, Arnedo P², Aguilera-Díaz A⁴, Jauregui A², Prosper F⁵, Mateos MC², Fernández-Mercado M⁴, Larrayoz MJ⁴, Redondo M², Calasanz MJ⁴, Bandrés E²

¹Laboratorio de Genómica Avanzada, Oncohematología, Centro de Investigación Médica Aplicada CIMA, Universidad de Navarra; ²Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra; ³Laboratorio de enfermedades hematológicas, CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra, Pamplona; ⁴Laboratorio de genómica Avanzada, Oncohematología, Centro de Investigación Médica Aplicada CIMA, Universidad de Navarra, Instituto de investigación y Salud Navarra IdiSNA; ⁵Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra

Introducción: La determinación de la EMR en médula ósea y del quimerismo hematopoyético (QH) en sangre periférica (SP), son herramientas imprescindibles para detectar recaídas en el seguimiento post-alo-TPH. La combinación de tecnologías más sensibles, que identifiquen cambios en el QH, y más específicos que detecten recaídas en sangre periférica, pueden complementar los estudios de EMR realizados en médula ósea (MO) y permitir tomar decisiones clínicas más precoces y específicas. El objetivo de este estudio fue valorar la aplicabilidad clínica de determinar la EMR molecular mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) en SP en aquellos momentos en los que se observa un cambio del QH.

Metodología: Para la cuantificación del QH, se obtuvo DNA genómico a partir de sangre total de 193 muestras procedentes de 9 pacientes de nuestro centro que recibieron un alo-TPH (6 alo-TIR y 3 mieloablativos) Tanto para el *screening* como para la cuantificación del QH se utilizaron los reactivos de KMR-GeneDx. Para el estudio de NGS se incluyeron 8 muestras del diagnóstico y 27 muestras del seguimiento post-alo-TPH. El estudio de alteraciones genéticas fue realizado con el "custom" Pan-Myeloid Panel (48 genes, relacionados con neoplasias mieloides, con un footprint de 204kb; SOPHiA GENETICS). Se identificaron y monitorizaron las variantes alélicas con una frecuencia (VAF) >5% en el diagnóstico.

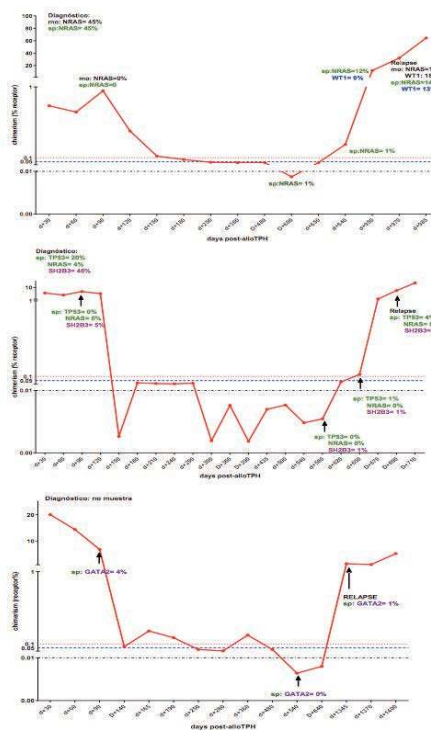


Figura 1. Determinación de EMR molecular mediante NGS en sangre periférica en distintos momentos del seguimiento post-alo-TPH en 3 pacientes con recaída tardía.

Resultados: En los 8 pacientes en los que se pudo analizar muestra de sangre periférica al diagnóstico se identificó al menos una variante patogénica (en los genes *TP53*, *NRAS*, *IDH2*, *SRSF2*, *KRAS*, *PTPN11*, *FLT3-ITD*, *NPM1*) y otras variantes de significado incierto (en los genes *SH2B3*, *DNMT3A*, *GATA2*, *NF1*, *KMT2A*, *RUNX1*, *ETV6*). En 3 de los 5 pacientes que recayeron (>1 año post-alo-TPH) se observó un patrón de la dinámica del QH similar (Figura 1). Durante los 6 primeros meses post-alo-TPH se observa un quimerismo mixto (QM) (>0.1%) que va disminuyendo hasta alcanzar la quimera completa (QC) (<0.1%). Tras un tiempo variable de QC se observa un incremento del QH que precede a la detección de la recaída en MO. En los pacientes 1 y 2, se detectó la presencia de la variante patogénica en SP tanto en el momento de la recaída citológica como en momentos previos a la detección de ésta, coincidiendo con un incremento del QH de 0.04% a 0.27%, y de 0.03% a 0.13%, respectivamente. En el paciente 3, de la que no disponíamos muestra al diagnóstico, se identificó la presencia de una variante de significado incierto cuya dinámica correlacionaba con la presencia de un QM. En otros dos pacientes no se identificaron variantes genéticas en el momento de la recaída (QM=0.2% y QC=0.09%). De los 4 pacientes que no han recaído, en dos se comprobó que en el seguimiento post-alo-TPH no se detectaron las variantes patogénicas, y en los otros dos se detectaron 2 variantes (QM=2% y QC). Por último, se pudo comprobar en un paciente en el que se había realizado el estudio en MO que los datos obtenidos en SP eran similares.

Conclusión: La combinación de la sensibilidad de la determinación del QH mediante q-PCR y la especificidad de la identificación de variantes génicas mediante NGS, en muestras seriadas de SP puede complementar las tecnologías estándares actuales en la detección de recaídas incipientes post-alo-TPH.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por el proyecto DIANA (0011-1411-2017-000028), PI16/00159, PI17/00701 y AIO2014.

PO-224

IMPACTO DEL TPH ALOGÉNICO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS EN EL HOSPITAL UNIVERTISTARIO GC DR. NEGRÍN

Fiallo Suárez Dolly V¹, Cruz Cruz N¹, Jimenez Bravo de Laguna S¹, Guerra Domínguez L¹, González del Castillo Luz M¹, Luzardo Henriquez H¹, Suarez Cabrera A¹, Perera Álvarez M¹, Saez Perdomo MN¹, Molero Labarta T¹

¹HUGCDN

Introducción: Valorar la calidad de vida en el paciente post TPH es necesario a la hora de evaluar los resultados, ofrecer información e implementar medidas que mejoren la situación de estos pacientes.

Objetivos: Medir el impacto del trasplante alogénico (alo-TPH) de médula ósea en la calidad de vida de los pacientes, mediante cuestionarios validados (SF36, FACT-EBMT). Analizar la repercusión de la enfermedad injerto contra receptor en la calidad de vida de los pacientes trasplantados.

Métodos: Estudio observacional descriptivo con pacientes sometidos a alo-TPH entre el año 1996 y 2017 en el HUCG Dr Negrín. Para la medición de nuestras variables los pacientes realizaron los cuestionarios de calidad de vida SF-36⁹, FACT-BMT⁷ (4^o versión) y un cuestionario de elaboración propia. Se usó el análisis univariado de la varianza, regresión logística binaria y análisis de Chi-cuadrado. Para el análisis estadístico se usó el software IBM SPSS v.23 y los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de p<0.05.

Resultados: Se contactó con 64 pacientes, aceptaron participar 29 pacientes. En la tabla 1 se resumen las características demográficas, clínicas, relacionadas con el trasplante y con la EICR. Mediante el cuestionario SF 36 se encontró correlación entre tener un resultado del estado físico > 70% y encontrarse laboralmente activo en el momento de la realización del cuestionario (p=0,027). Se encontró que aquellos pacientes que se habían trasplantado hacía menos de dos años presentan una peor calidad de vida medida por el cuestionario FACT-BMT (p=0.001), no observándose significación cuando se valoró con el SF-36. De forma estadísticamente significativa se observó que aquellos pacientes con peor resultado en el estado mental medido por SF36, presentan peor calidad de vida según el resultado de FACT-BMT (p=0,004). En el análisis de sub-escalas se observó una relación estadísticamente significativa entre los pacientes que presenta EICR hepático crónico y una disminución en el estado físico general de salud (p=0,035)

y capacidad de funcionamiento personal (p=0.006) medidos por el FACT. También se observó disminución de la capacidad funcional en aquellos pacientes que presentaban EIRCc ocular (p=0,015), en piel (p=0,016) y hepático (p=0,006). El 44,8% pacientes presentaban síntomas sexuales, de los cuales 10,3% presentaban dolor, lo cual podría sugerir presencia de EIRC tipo genital.

Discusion Y Conclusiones: Existe un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con EIRCc hepático y digestivo. Según reporta el estudio de McQuellon et al, (1998)²⁶, la trayectoria de recuperación de los pacientes post-trasplantes presentan una tendencia parabólica mejorando a partir de los 100 días, en nuestro estudio observamos peor calidad de vida en aquellos pacientes que se encontraban en los dos primeros años post-trasplante medido por el cuestionario FACT-BMT. Esto sugiere que los primeros años post-trasplante es cuando la evaluación de la calidad de vida podría aportar más beneficio a los pacientes. Al comparar los dos test utilizados FACT-BMT (versión 4^o) y SF-36 no se encontró relación estadísticamente significativa entre los resultados de ambos, lo que sugiere que la aplicación de un sólo test puede ser insuficiente a la hora de valorar al paciente de forma integral. El TPH impacta de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en aquellos que desarrollan EICR y es necesaria la creación de nuevas herramientas que permitan evaluar integralmente a los pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características población a estudio (n=29)	
EDAD DE INICIO AL TPH (rango años)	44.9 (34-66)
GÉNERO (hombres/mujer)	13/13
EDAD DE TIEMPO DESDE EL TPH (años)	7.2
DIAGNÓSTICO	
IAM	17 (61,37%)
LAL	6 (20,68%)
LNH	4 (13,79%)
LIC	1 (3,44%)
LMC	2 (6,89%)
SMD/SAPC	2 (6,89%)
Mieloma múltiple	1 (3,44%)
Anemia aplásica	1 (3,44%)
GRUPO DE RIESGO	
Riesgo estándar	12 (41,37%)
Alto riesgo	17 (58,62%)
SÍMPTOMAS PRE-TRASPLANTE	
Sangre periférica	28 (96,55%)
Médula seca	1 (3,44%)
REGÍMEN DE ACONDICIONAMIENTO	
Mieloblástico	18 (62,06%)
No mieloblástico	11 (37,93%)
SITUACIÓN PRE-TRASPLANTE	
Remisión completa	24 (82,75%)
Remisión parcial	1 (3,44%)
Refractario/relapso	4 (13,79%)
INF. ABIERTO CONTRA RECEPTOR ASUDA	
Digestivo	7 (24,13%)
Cutáneo	3 (10,34%)
Hepático	1 (3,44%)
INF. ABIERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA	
Cutáneo	17 (58,62%)
Ocular	7 (24,13%)
Hepático	10 (34,48%)
Musculosquelético	7 (24,13%)
Digestivo	4 (13,79%)
Mixtas	1 (3,44%)
Mixtas	7 (24,13%)
Pulmonar	4 (13,79%)
Genital	1 (3,44%)

PO-225

RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN MIELOMA MÚLTIPLE Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA

Sanchez Escamilla M¹, Bermudez Rodriguez MA², Yañez San Segundo L², Mendez A², Gomez Lamas D², Fernandez Luis S², Garcia Avila S², Martin Sanchez G², Insunza Garminde A², Ocio San Miguel EM²

¹Instituto De Investigación Marques De Valdecilla Idival; ²Hospital Universitario Marques De Valdecilla Humv

Introducción: El mieloma múltiple (MM), a pesar de los nuevos tratamientos, es una enfermedad incurable en la mayor parte de los pacientes, siendo controvertido el papel del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Pacientes y métodos Análisis retrospectivo de una serie de pacientes con MM que reciben el primer aloTPH con acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) entre los años 2008 y 2018. El objetivo principal es analizar la supervivencia libre

de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de la serie. Los objetivos secundarios, evaluar la incidencia de EICR aguda y crónica, los posibles factores pronósticos y la mortalidad.

Resultados: Se analizaron 22 pacientes, con una mediana de edad al aloTPH de 54 años (40-71). La mediana de tiempo desde el diagnóstico al trasplante fue de 27 meses. La mediana de líneas de tratamiento de 3 (1-5) y mayoría habían recibido inhibidores de proteasoma (90.9%) o inmunomoduladores (72.7%), previo al aloTPH. El 90,9% recibieron además trasplante autólogo previo. Once trasplantes fueron de donante familiar (10 idénticos, 1 haploidéntico y 1 singénico) y los 11 restantes, de donante no emparentado (7 idénticos y 2 con disparidad en DQB1). El régimen de acondicionamiento más empleado fue FluMel-70, en el 81.8% de los casos. El resto de características de la serie se encuentran en la tabla 1. Con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 59 meses (15-130), la mediana de SLP fue de 8 meses (IC 95%: 0.6-15.3) y la mediana de SG fue de 22 meses (IC 95%: 4.8-39.2). Figuras 1 y 2. La incidencia acumulada de EICR aguda global fue de un 36,4% (95% IC: 0.19, 0.57) y de formas graves (III-IV) de un 27,3% (95% IC: 0.13, 0.48). La EICR crónica apareció sólo en 3 pacientes, con 2 formas leves (cutáneo-mucosas) y 1 forma moderada (esclerodermiforme). Hubo otros 2 pacientes que desarrollaron EICR tras infusión de linfocitos del donante por recaída o progresión (1 EICR aguda grado IV y 1 EICR crónica moderada). De los 9 pacientes vivos (40,9%) en el último seguimiento, 6 pacientes están libres de enfermedad. Sólo 2 de los 9 pacientes vivos, tienen datos de EICR crónica en la actualidad (1 cutáneo-mucosa leve y 1 esclerodermiforme moderada). En el análisis univariante se analizaron los posibles factores pronósticos, observándose una mejor SG en los pacientes con RC previa al trasplante en comparación con el resto de respuestas (p=0.03). No se encontraron diferencias significativas en los pacientes que recibieron 1-2 líneas de tratamiento comparados con los que recibieron más de 2 (p=0.062), en los que tenían un ISS de 3 (p=0.595), afectación extramedular (p=0.764) o en aquellos trasplantes de donantes no emparentados (p=0.789), respectivamente. En cuanto al análisis de la mortalidad, 5 pacientes (22,7%) fallecen por causas relacionadas con el trasplante (1 posible síndrome linfoproliferativo por VEB, 1 EICR agudo grado IV + PTT-like, 1 EICR crónico grave y 2 por infección). Ocho pacientes (36,4%), fallecieron por recaída/progresión de la enfermedad.

Conclusión: El aloTPH en MM es una estrategia terapéutica que ofrece los mejores resultados en los pacientes con mejor control de la enfermedad pre-trasplante. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

Tabla 1. Características de la serie (N=22).

Sexo, (%) Hombre / Mujer	13 (59.1) / 9 (40.9)
Edad media al aloTPH, (rango)	54, 55 (40-71)
Tipo de MM, (%) Cadenas ligeras	IgG 10 (45.5)
	IgA 6 (27.3)
	IgD 1 (4.5)
	ISS, (%) I 8 (36.4)
II 4 (18.2)	
III 6 (27.3)	
No disponible	4 (18.2)
Afectación extramedular, (%) SI	8 (36.4)
	No 14 (63.6)
TPH autólogo, (%) SI	20 (90.9)
	No 2 (9.1)
Líneas de tratamiento, (%)	1 3 (13.6)
	2 6 (27.3)
	3 5 (22.7)
	>3 8 (36.4)
Exposición a fármacos anti-MM, (%) IPS	20 (90.9)
	IMiDs 16 (72.7)
	Alquilantes 21 (95.4)
	Ac. monoclonales 1 (4.5)
Respuesta pre-alloTPH, (%) RC	6 (27.3)
	MBRP 5 (22.7)
	RP 7 (31.8)
	Enfermedad Estable 1 (4.5)
	Progresión 3 (13.6)
Tipo de donante, (%) Familiar HLA idéntico	10 (45.5)
	No emparentado HLA idéntico 7 (31.8)
	Familiar haploidéntico 1 (4.5)
	No emparentado dispar 3 (13.6)
Singénico	1 (4.5)
Fuente de CPH, (%) MO / SP	12 (54.5) / 10 (45.5)
Acondicionamiento, (%) FluMel-70	18 (81.8)
	Otro 4 (18.2)
Profilaxis de la EICR aguda, (%) CsA-MTX	6 (27.3)
	CsA-MiMF 9 (40.9)
	Tacro-MTX 3 (13.6)
	Otra 4 (18.2)

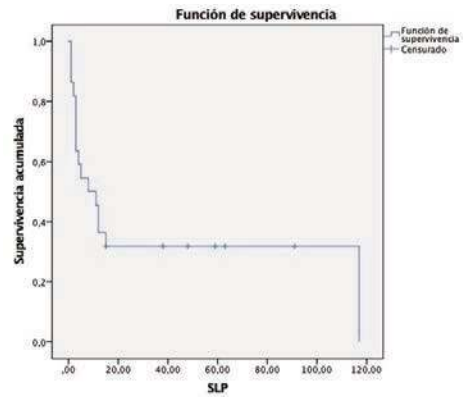


Figura 1. SLP.

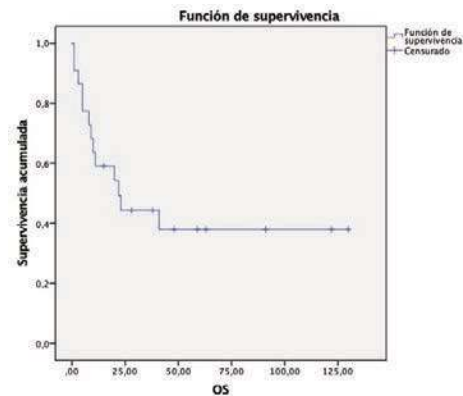


Figura 2. SG.

PO-226

RECAÍDA EXTRAMEDULAR DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA FLT3+ TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS TRATADA CON SO-RAFENIB

Sola Aparicio E¹, López Pereira P¹, Cornago Navascués J², Figuera Álvarez A¹, Alegre Amor A¹, Aguado Bueno B¹

¹Hospital de La Princesa; ²Hospital Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La recaída es la causa más frecuente de fracaso del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) en la Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) FLT3-ITD positiva. Los inhibidores de tirosin quinasa FLT3 constituyen una opción prometedora para alcanzar la remisión sin quimioterapia convencional.

Métodos: Mujer de 48 años diagnosticada de LAM secundaria a Síndrome Mielodisplásico con mutación NPM1 y FLT3-ITD en Octubre/2013. Tras alcanzar remisión completa (RC) con quimioterapia convencional, se realizó aloTPH de hermano idéntico en Febrero/2014, acondicionado con BuCy. Cuatro meses después, recaída a nivel medular (ratio FLT3: 0.67%), tratada con quimioterapia e infusión de linfocitos de donante (ILD). Alcanzó segunda RC y desarrolló enfermedad injerto contra huésped crónica. Nueve meses después (Abril/2015) primera recaída extramedular en mama y piel. Todas las lesiones desaparecieron con quimioterapia y radioterapia, manteniendo quimerismo completo (QC) del donante. En Diciembre/2015 presenta dolor precordial atípico irradiado a la espalda. Se realizó RMN cardíaca con hallazgo de varias masas en saco pericárdico, la mayor de 5 cm de diámetro, manteniéndose en RC con QC en estudio medular. El análisis de líquido pericárdico presentaba infiltración masiva de células leucémicas FLT3 positivas (ratio: 0.7%). No se consideró candidata a más quimioterapia sistémica ni radioterapia, por lo que se inició tratamiento con Sorafenib en Diciembre/2015 a dosis de 200 mg/12 h. Tras el primer mes de tratamiento, las lesiones cardíacas decrecieron de 5 a 1.7 cm de diámetro. Los TC posteriores mostraron disminución de las mismas hasta resolución. En los últimos 2 años, el engrosamiento pericárdico es casi inexistente, sin nuevos hallazgos, respuesta que mantiene hasta el momento

actual. Desde junio de 2017, la dosis de Sorafenib se ha disminuido a 200 mg/24 h por toxicidad moderada gastrointestinal. Tras 3 años y medio, mantiene RC medular y extramedular.

Conclusión: En nuestra paciente, el tratamiento con Sorafenib ha proporcionado un control duradero de la enfermedad extramedular refractaria, incluso a dosis ajustadas. Se necesitan estudios adicionales para confirmar la eficacia de los inhibidores de FLT3 en el control de las recaídas postrasplante alogénico, la enfermedad extramedular y su papel potencial como agente de mantenimiento.

Referencia

Xuan L et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr 19. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.04.018.

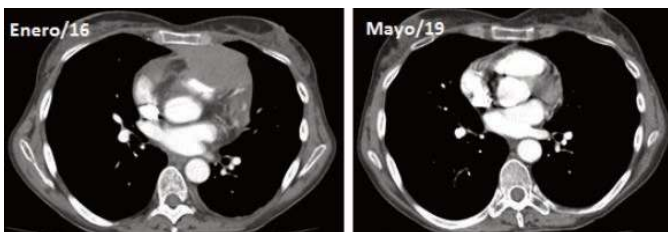


Figura 1.

ambos grupos 7.7% (IC95% 6-9) vs. 28.6%(IC95% 18-38) (p=0.02) Figura 2 .

Conclusión: La introducción de Cy-post reduce de forma muy eficaz la incidencia de EICR grave. Este análisis indica que el índice EASIX podría tener valor como factor predictor de MRT de forma independiente al desarrollo de EICR. Son necesarios estudios en poblaciones más amplias para confirmar estos datos.

Referencias

1. Sanchez-Escamilla. M. et al. Endothelial Activation and Stress Index results in un-modied and CD34-selected grafts. Abstract OS1-2: 45th EBMT Annual Meeting, Frankfurt, Germany
2. Luft T. e t al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. The Lancet Haematology. 2017 Sep 1;4(9):e414-23. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30108-4

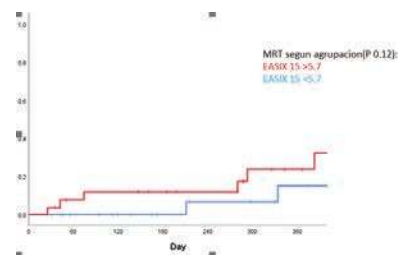


Figura 1.

PO-227

VALOR PRONÓSTICO DEL EASIX EN RECEPTORES DE DOSIS ALTAS DE CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO

Awol R¹, Garcia Cadenas I¹, Esquirrol Sanfeliu A¹, Saavedra Gerona S¹, Noveli Canales S¹, Garrido Diaz A¹, Lopez Pardo J¹, Granell Gorrochategui M¹, Moreno Atanasio C¹, Briones Meijide J¹, Brunet M¹, Martino Bofarull R¹, Sierra Gil J¹

¹Hospital Sant Pau

Introducción: La disfunción endotelial se asocia a la aparición de complicaciones graves y a una mayor mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). El índice de activación y estrés endotelial (EASIX) permite predecir el éxito del procedimiento, tanto en pacientes que reciben un trasplante progenitores hematopoyéticos (TPH) con selección CD34+, como en aquellos cuya prevención frente a la EICH se basa en inmunosupresores clásicos^{1,2}. No existen datos sobre la utilidad del EASIX como factor predictor de MRT tras la administración de profilaxis con dosis altas de ciclofosfamida (Cy-post).

Métodos: El objetivo principal fue evaluar la utilidad del EASIX [Lactato deshidrogenasa (U/L) × creatinina (mg/dL) /plaquetas (10⁹ cel/L)] en distintos puntos del TPH (días 0, 15 y 30) para predecir la MRT.

Se analizaron de forma retrospectiva 54 pacientes adultos con hemopatías malignas receptores de un trasplante alogénico de donante emparentado (DE) o no emparentado (DNE) con profilaxis frente a la EICH basada en Cy-post y un segundo inmunosupresor.

Resultados: Las características basales de los pacientes se describen en la Tabla 1. Un 69% recibieron un trasplante de DNE y en 37% existía una diferencia HLA entre donante y receptor. La profilaxis de EICH incluía Cy-post asociada a tacrolimus en 52 casos (96,3%). Con una mediana de seguimiento en pacientes vivos de 343 días (76-1142) la incidencia de EICH aguda grado 2-4 y 3-4 fue del 18% (95% CI 12-24%) y 4% (95% CI 1-7%), respectivamente. Sólo 1 paciente desarrolló una EICH crónica severa, con una incidencia acumulada al año del 2.5%. La supervivencia global y la MRT al año fueron del 79% (95%CI 72-86%) y el 17% (95% CI 11-25%). Las infecciones, la recidiva y el fallo de implante fueron las causas principales de muerte (36%, 27% y 18%, respectivamente). La mediana del EASIX en los distintos puntos analizados fue la siguiente: día 0: 1.65, rango: 0.4-15), día 15 (5.7, rango: 0-61), día 30 (5.4, rango: 0.6-104). Tras agrupar los pacientes según la mediana del EASIX, la MRT fue más alta en aquellos con EASIX por encima de la misma en los 3 puntos temporales: 2/27 eventos vs. 6/27 eventos en el día, 0 2/26 eventos vs. 6/27 eventos a día +15 y 1/27 vs. 7/27 el día 30. (ver Figura 1). Únicamente el EASIX a día 30 mostró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de MRT entre

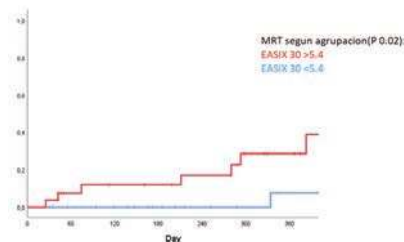


Figura 2.

Tabla 1.

Características (N=54)	N %
Edad	53(20-70)
Sexo (Varón)	28(52%)
Enfermedad de base, n (%)	
LMA o SMD	22(41%)
LNH	9(16.7%)
SMPC	9(16.7%)
Otros	14(26%)
Enfermedad avanzada al TPH, n (%)	22(40,7%)
Tipo de donante, n (%)	
Hermano HLA idéntico	17(31.5%)
No emparentado (idéntico/1diferencia HLA)	17/20(32%/37%)
Acondicionamiento	
Fludarabina-Busulfan (RIC)	16(28%)
Fludarabina-Melfalan (RIC)	11(19.6%)
Mini- \bar{T} otepa +RIC	18(22.1%)
Fludarabina -TBI	9(16.1%)
EBMT score	
Bajo (0-2)	9(16,7%)
Intermedio (3-4)	25(4.3%)
Alto (5-6)	20(37%)
Segundo inmunosupresor asociado, n (%)	
Tacrolimus	52 (96.3%)
Fuente progenitores: sangre periférica, n (%)	53(98,1%)
Incompatibilidad ABO mayor, n (%)	12(22,2%)
CD34+ infundidas, x10e6/kg, mediana (extremos)	5.3 (1.62-8.76)

PO-228

PACIENTES CON SÍNDROME DIARREICO POST TRASPLANTE ALOGÉNICO: IMPORTANCIA DE UN PROTOCOLO DIAGNÓSTICO QUE INCLUYA ENDOSCOPIAS E HISTOLOGÍA DE FORMA SISTEMÁTICA

Alarcón A¹, De Miguel C¹, Bautista G¹, Martínez-Muñoz ME¹, Álamo JR¹, Alonso R¹, González Santillana C¹, Naya D¹, Romera I¹, Vazquez-Benitez G², Vera-Mendoza I³, Sánchez Romero I⁴, Cabrera JR¹, Duarte RF¹

¹Servicio De Hematología. Hospital Universitario Puerta De Hierro; ²Servicio De Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta De Hierro; ³Servicio De Digestivo. Hospital Universitario Puerta De Hierro; ⁴Servicio De Microbiología. Hospital Universitario Puerta De Hierro

Introducción: Los síntomas gastrointestinales son una de las complicaciones más frecuentes en receptores de trasplante alogénico (aloTPH). En concreto, la diarrea post-aloTPH puede ser una manifestación de múltiples causas: quimio-radioterapia, toxicidad farmacológica, infecciones, enfermedad de injerto contra receptor (EICR) y otras. El diagnóstico diferencial de estas entidades es importante para estimar su gravedad y opciones terapéuticas. Más allá del análisis de volumen, características y estudios microbiológicos de las heces, el valor de la realización sistemática de endoscopias y biopsias altas y bajas en estos pacientes requiere evaluación.

Métodos: En junio de 2016 establecimos un protocolo prospectivo por el que todos los receptores de aloTPH con síndrome diarreico con resultados negativos en la primera línea de test diagnósticos (coprocultivo, *C. difficile*, adenovirus, rotavirus, norovirus y parásitos) y con diarrea mantenida tras 24-48h de tratamiento de soporte, se realizan de forma sistemática esofagof gastro-duodenoscopia y recto-sigmoidoscopia con toma de biopsias de recto, sigma, *fundus* gástrico y duodeno. El protocolo incluye cultivo urgente de virus y bacterias en microbiología y el procesamiento preferente en anatomía patológica con informe en 24-48h.

Tabla 1.

Características de los pacientes y de los episodios diarreicos

PAC.	SEX	EDAD	DMO	DTE	MAK/ TDC	Ep	Día Tx	QR	EICR TIPOLOGÍA	RESULTADO BIOPSIAS	CULTIVOS	DIAGNÓSTICO	SVA 3 MESES
1	F	45	LAM	Haplo	MAC	Ep 1	+78	C	NO	Cambios regenerativos	Neg	NO	VIVO
2	M	60	LIC	TDE id	RIC	Ep 1	+52	C	NO	Cólico agudo difusa	Neg	NO	VIVO
3	M	51	SMD	SCU	MAC	Ep 1	+58	C	NO	Cambios regenerativos	Neg	NO	VIVO
4	M	49	LLA	SCU	MAC	Ep 2	+157	C	Cutáneo/II	Crisis aguda focal	PCR CMV +	NO	VIVO
5	F	45	LMA	TDE id	MAC	Ep 1	+197	C	Cutáneo/I	Biopsia colorectal con EICR	Neg	SI-Grado I	VIVO
6	M	68	LMA	TDE id	RIC	Ep 1	+168	C	NO	Úlcera MAT	Rotavirus	NO	VIVO
7	F	56	LMA	TDE id	RIC	Ep 1	+151	C	NO	Mucosa gástrica-cólonica EICR	Neg	NO	VIVO
8	M	46	LMA	SCU	MAC	Ep 1	+101	Mx	Cutáneo/III	Cambios regenerativos gástricos, EICR intestinal	Neg	SI-Grado I	VIVO
9	M	51	LMA	Haplo	MAC	Ep 1	+139	C	NO	Sin alteraciones	Neg	NO	VIVO
10	F	50	LLA	SCU	MAC	Ep 1	+54	C	NO	Adenovirus y PCR CMV +	Neg	NO	VIVO
11	M	85	LLC	TDE id	RIC	Ep 1	+27	C	NO	Gastritis crónica antral	Neg	NO	VIVO
12	M	47	LNH	TONE id	RIC	Ep 1	+191	C	NO	Sin alteraciones	Neg	NO	VIVO
13	F	50	MF	TDE id	RIC	Ep 1	+60	C	NO	Sin alteraciones	PCR CMV +	NO	VIVO
14	F	19	LLA	TDE id	MAC	Ep 1	+24	C	NO	Inclusiones CMV sin mucosa gástrica	Neg	NO	VIVO
15	F	64	SMD	TDE id	RIC	Ep 1	+216	Mx	Cutáneo/II	Sin alteraciones	Neg	NO	VIVO
16	M	56	SMD	SCU	MAC	Ep 1	+249	C	NO	Aumento actividad inflamatoria	Neg	NO	VIVO
17	F	54	LAM	Haplo	RIC	Ep 1	+68	C	NO	E. faecium	Neg	NO	VIVO
18	M	61	LAM	Haplo	RIC	Ep 1	+24	C	NO	E. faecium	Neg	NO	VIVO
19	F	55	LAM	TONE id	RIC	Ep 1	+26	Mx	NO	E. faecium	Neg	NO	VIVO
20	M	53	LAM	TONE id	MAC	Ep 1	+107	Mx	NO	E. faecium	Neg	NO	VIVO
21	F	54	SMD	SCU	MAC	Ep 1	+64	Mx	NO	E. faecium	Neg	NO	VIVO

Abreviaturas: C: Quimioterapia completa; DTE: indicación de trasplante; DTE: donante; EICR: enfermedad injerto contra receptor; Ep: episodio de síndrome diarreico; F: femenino; Haplo: Haploidéntico; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LMA: Leucemia mielocítica aguda; LNH: Linfoma no Hodgkin; LLC: Leucemia linfocítica crónica; M: masculino; Mx: mixocitico; MF: mielodisplasia; SMD: Síndrome Mielodisplásico; SCU: Superficie; TDE id: trasplante de donante emparejado HLA idéntico; TONE id: trasplante de donante no emparejado HLA idéntico; TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical.

Resultados: Desde julio de 2016, de un total de 67 aloTPH con episodios de diarrea, se han realizado un total de 25 procedimientos de endoscopias y biopsias sistemáticas a una mediana del día +129 post-aloTPH (24-478), en 21 pacientes consecutivos que cumplían los criterios del protocolo (31%): 11 varones; mediana de edad 49 (19-69); 8 hermanos compatibles, 6 cordones, 4 haploidénticos, 3 no emparejados con histología sin alteraciones o con cambios regenerativos inespecíficos. En hasta 5 pacientes se identificaron causas infecciosas bacterianas y víricas. Es importante que en 5 pacientes con EICR en otros órganos, el estudio descartó la afectación por EICR intestinal como causa de la diarrea, 4 sin alteraciones histológicas, uno con criptitis aguda focal, y todos ellos sobrevivieron al episodio. El estudio confirmó el diagnóstico de EICR intestinal solo en 6 pacientes, 3 con EICR de otras localizaciones, y 3 sin EICR en otros órganos, 2 de éstos con formas graves de EICR intestinal que fallecieron por esta causa. El estudio repetido en pacientes con episodios recidivantes y/o discrepancias

clínico-endoscópicas, en 3 casos, fue de utilidad para identificar otros diagnósticos y ajustar el tratamiento de los pacientes.

Conclusiones: El estudio sistemático mediante endoscopias y biopsias altas y bajas es útil en el diagnóstico de receptores de aloTPH con diarrea y diagnóstico inicial negativo en las pruebas en heces. En concreto, ayuda a descartar y a confirmar EICR intestinal con independencia de la afectación en otros órganos, a diagnosticar de forma secuencial procesos que cambian con el tiempo, y a ajustar los tratamientos a las necesidades y riesgos de los pacientes.

PO-229

"PREVALENCIA DE PATOLOGÍA ÓSEA Y FRACTURAS VERTEBRALES EN LOS PRIMEROS 24 MESES DESPUÉS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALOTPH)"

Suárez-Lledó M¹, Monegal A³, Solano T¹, Gutiérrez García G¹, Pedraza Navarrete A¹, Martínez Roca A¹, Moreno Castaño A¹, Rodríguez Lobato Luis G¹, Rosiñol L¹, Fernández Avilés F¹, Urbano Ispizua Á¹, Rovira M¹, Nartéiz Muñoz C¹

¹Hospital Clínic Barcelona; ²Hospital Clínic Barcelona

Introducción: Los avances en el aloTPH y las medidas de soporte han contribuido al aumento de la supervivencia a largo plazo. La morbimortalidad de los largos supervivientes es elevada, incluyendo la patología ósea. La pérdida de masa ósea ocurre rápida y progresivamente durante los 6-12 meses post-TPH, seguido de una lenta recuperación que dura de 4 a 10 años. La patología ósea, sobre todo las fracturas vertebrales, impactan significativamente en la calidad de vida. El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de patología ósea en los primeros 2 años post-TPH. **Métodos:** Estudio retrospectivo donde se analizaron 49 pacientes (25 V/24 M, mediana edad 54 años, rango 19-69) que recibieron un aloTPH y que se encontraban entre 6 y 24 meses post-TPH (mayo 2016-diciembre 2017). Se registraron los factores de riesgo pre-TPH asociados a patología ósea: edad >65 años, sexo femenino, menopausia, terapia hormonal sustitutiva, tratamiento con esteroides, fracturas previas, peso 20% en la parte superior anterior, media o posterior del cuerpo vertebral.

Tabla 1.

	VitD (<30 ng/ml)	Osteopenia	Osteoporosis	Fracturas
Global N=49	44 (90%)	15 (32%)	9 (18%)	7 (14%)
Varones N= 25	21 (84%)	7 (28%)	2 (8%)	5 (20%)
Mujeres N= 24	23 (96%)	8 (34%)	7 (29%)	6 (25%)

Resultados: Se identificaron fracturas vertebrales en 12 pacientes (24%), en 5 de ellos la fractura estaba presente pre-TPH, siendo la prevalencia real de fracturas *de novo* post-TPH del 14% (7/49 pacientes) (Tabla 1). La mayoría (85%) de estas fracturas se diagnosticaron con la radiografía en pacientes asintomáticos. El 64% de los pacientes con fracturas vertebrales tenían ≥3 (mediana 3, rango 2-6) factores de riesgo pre-TPH, siendo los más frecuentes el bajo consumo de calcio, la exposición a esteroides, la presencia de fracturas previas y la menopausia. Los pacientes con fracturas y <3 factores de riesgo pre-TPH habían adquirido nuevos factores de riesgo en el post-TPH, principalmente el tratamiento con esteroides. 44 (90%) presentaron insuficiencia de vitamina D (<30 ng/ml), 15 (32%) osteopenia y 9 (18%) osteoporosis. La incidencia de patología ósea fue más frecuente en las mujeres que en los hombres (insuficiencia vitamina D 98% vs. 84%, osteopenia 37% vs. 28%, osteoporosis 29% vs. 8% y fracturas vertebrales 25% vs. 20%, respectivamente).

Conclusiones: La prevalencia de patología ósea post-aloTPH en nuestra serie es alta. La mayoría de las fracturas vertebrales post-TPH fueron asintomáticas y se diagnosticaron por radiografía. Los pacientes que presentaron fracturas vertebrales tenían >3 factores de riesgo pre-TPH. Se recomienda realizar una evaluación de la salud ósea pre-TPH a todos

los pacientes para identificar los factores de riesgo e iniciar una terapia preventiva para disminuir la patología ósea. Se recomienda realizar ejercicio físico, suplementar con calcio y vitamina D, y realizar una DMO y radiografía dorsolumbar de manera temprana en el post-TPH.

PO-230

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A UN TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA ENTRE 2009 Y 2018

Sánchez Villalobos M¹, Sánchez Salinas A¹, Navarro Almenzar B², Leal Rubio JD², Fernández Poveda E¹, Blanquer Blanquer M¹, Monserrat Coll JL², Moreno Belmonte MJ¹, Cabañas Perianes V¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Servicio de Hematología y Hemoterapia

Introducción: Debido a la dificultad para encontrar un donante HLA-compatible, desde hace unos años se utilizando el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de donante alternativo como opción terapéutica de rescate, al permitir incrementar el número de donantes potenciales con una reducción en el tiempo de demora al trasplante. El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar los resultados del TPH de donante alternativo en nuestro centro.

Métodos: Se recogieron un total de 47 pacientes de edad = 15 años diagnosticados de diferentes hemopatías malignas sometidos a un TPH de donante alternativo entre noviembre de 2009 y diciembre de 2018. Los pacientes fueron clasificados en función de las características del inóculo, en tres grupos muestrales: depleción CD3+ CD19+, depleción CD3 a/β+ CD19+ y ciclofosfamida postrasplante (Cy post). Los principales parámetros recogidos fueron: sexo, edad, diagnóstico primario, estatus al trasplante, número de trasplantes previos, régimen de acondicionamiento, día del injerto de granulocitos y plaquetas, grado y localización de EICH agudo (EICHa) y estatus postrasplante. Se procedió a su análisis con SPSS® versión 19, usando para el contraste de las variables cuantitativas: Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney; y para las categóricas: el test de Chi2 y el test exacto de Fisher. Se analizó la supervivencia mediante Kaplan-Meier. El valor de significancia se estableció en p<0,05.

Resultados: En base a las características del inóculo se obtuvo la siguiente distribución muestral: depleción CD3+ CD19+ (n=7, 15%), depleción CD3 a/β+ CD19+ (n=7, 15%) y Cy post (n=33, 70%). La recuperación granulocítica más prematura se reportó en el grupo de depleción CD3 a/β+ CD19+ (día +12) en comparación con el grupo Cy post (p=0,025); al igual que la reconstitución plaquetaria (día +10) (p>0,05). La menor incidencia de EICHa se objetivó el grupo de depleción CD3 a/β+ CD19+ en comparación con CD3+ CD19+ y Cy post (p=0,029), registrándose en el grupo de Cy post un 63,6% de eventos de grado I-II y en el grupo de depleción CD3+ CD19+ un 42,9% de grado III-IV. La mayor incidencia de mortalidad no asociada a recaída se registró en el grupo de Cy post (45,5%), no alcanzándose significación estadística. Las mayores tasas de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de eventos (SLE) se reportaron en el grupo de depleción CD3+ CD19+ (86% y 71%) respectivamente, siendo estadísticamente significativo sólo para la SG.

Conclusiones: Las mayores tasas de SG fueron registradas en el grupo de depleción CD3+ CD19+. La recuperación granulocítica más prematura se reportó en el grupo de depleción CD3 a/β+ CD19+ en comparación con CY post. La menor incidencia de EICH se reportó en el grupo CD3 a/β+ CD19+ en comparación con CD3+ CD19+ y Cy post. Una de las limitaciones del presente estudio es su composición con subgrupos irregulares en cuanto a tamaño muestral, con resultados peores en pacientes con enfermedad activa, por ello mantenemos la intención de continuar el estudio durante los próximos años con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos, con una mejor selección de los pacientes.

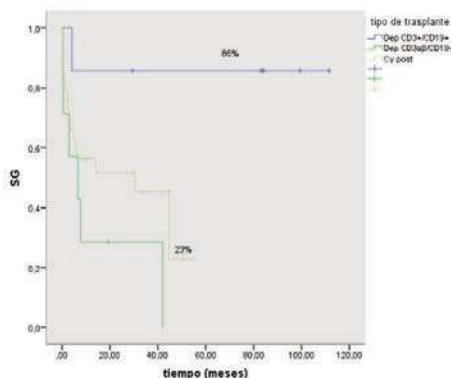


Figura 1.

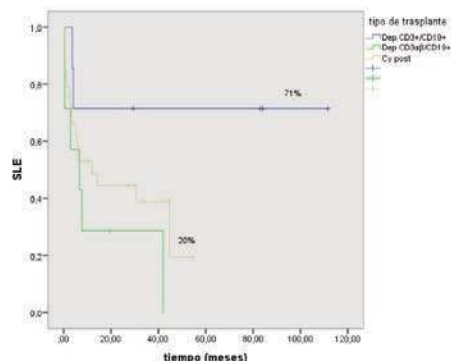


Figura 2.

Tabla 1.

	Depleción CD3+ CD19+	Depleción CD3 a/β+ CD19+	Ciclofosfamida postrasplante
Estatus al trasplante:			
- Remisión completa	5	3	17
- Enfermedad activa	2	4	9
- MBRP/RP	--	--	7
Injerto de neutrófilos (días)	15 (11-24)	12 (11-16)	18 (15-30)
Injerto de plaquetas (días)	13 (9-30)	10 (7-12)	26 (12-54)
EICH aguda:			
- Grado I-II	n=3 (42,9%)	n=1 (14,3%)	n=21 (63,6%)
- Grado III-IV	n=3 (42,9%)		n=1 (3%)
MNR	n=1 (14,3%)	n=2 (28,6%)	n=15 (45,5%)

PO-231

SEGUNDO TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE DONANTE NO EMPARENTADO REALIZADO EN ESPAÑA

Luis-Hidalgo M¹, Solano C², Pérez A², Goterris R², Amat P², Guzmán M¹, Castro E¹, Arbona C¹, Planelles-Silvestre D¹

¹Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana; ²Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción: Actualmente en el trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos (Haplo-TPH) la existencia de anticuerpos específicos de donante (DSA) debe ser el primer criterio a considerar para la selección del mejor donante.

Objetivo: A raíz de este caso clínico se establece en nuestro centro un protocolo, de elaboración propia, para el cribaje de anticuerpos anti-HLA cuando va a llevarse a cabo un TPH con alguna incompatibilidad HLA.

Material Y Métodos: Mujer de 60 años diagnosticada de leucemia mieloblastica aguda tipo M1 de la FAB o con cambios relacionados con la displasia de la OMS, con monosomía del cromosoma 7 y mutación del gen ASXL-1. Tras el tratamiento de inducción alcanzó remisión com-

pleta morfológica y enfermedad mínima residual negativa (<0,001%). La paciente carecía de donante emparentado HLA idéntico y, por la baja probabilidad de encontrar donante no emparentado con compatibilidad 10/10, se decidió trasplantar con donante haploidéntico.

Resultados: En el estudio pretrasplante se identificó anti-A2, de 6904 intensidades de fluorescencia media (IFM), como anticuerpo específico frente a todos sus potenciales donantes. Pese a la inmunización, se decidió escoger a su hijo como donante y someter a la paciente a esquema de desensibilización según el protocolo de Baltimore adaptado. Además se realizaron estudios seriados de anticuerpos anti-HLA, con tecnología Luminex, comprobando que en el día -2 el DSA no se identificaba (1475 IFM), así que se llevó a cabo el haplo-TPH. No obstante, en el día +28 se estableció el diagnóstico de fallo de injerto primario. Además la identificación de anticuerpos anti-HLA con suero del día +25 determinó que el DSA ascendía a 3263 IFM. Tras revisión bibliográfica, se realizó estudio retrospectivo de los sueros y se caracterizó que el anti-A2 de la paciente era capaz de fijar el complemento y además mediante esta técnica el anti-A2 alcanzaba más de 5000 IFM. Estos datos implicaban, según lo referenciado, que la posibilidad de injertar las células del donante era nula. Ante la emergencia que este hecho suponía, se contactó con el registro español de donantes de médula (REDMO) que llevó a cabo la segunda búsqueda nacional de donante no emparentado haploidéntico. Se localizó un donante español haploidéntico en el que tanto la prueba cruzada virtual como la prueba cruzada por linfocitotoxicidad eran compatibles. La paciente recibió el segundo haplo-TPH y alcanzó injerto mieloide en el día +15. En día +35 se objetivó quimera de CD34 completa de donante y el aspirado medular con remisión completa de su hemopatía maligna. Sin embargo la paciente falleció en el día +45 por distrés respiratorio agudo asociado a neumonía.

Conclusión: El estudio de anticuerpos anti-HLA es fundamental previo a realizar un trasplante haploidéntico. En caso de identificar algún anticuerpo específico de donante que sea capaz de activar el complemento o que, pese a esquema de desensibilización, mantenga IFM superiores a 5000 se debería considerar la opción de búsqueda de donante alternativo, ya que la probabilidad de fallo de injerto en estas circunstancias es elevada. Una herramienta posible para la localización de donante no emparentado haploidéntico es emplear el registro español de donantes de médula ósea.

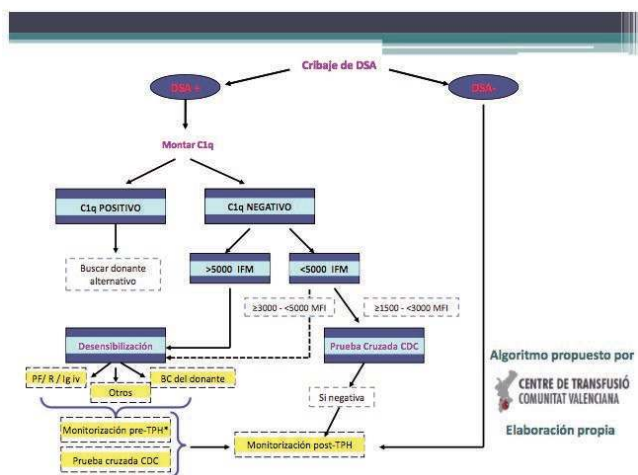


Figura 1.

presión. Distinguimos periodos de riesgo: en aloTPH acondicionamiento e infusión (AI), primeros 30 días (30TPH), de 30-100 días (30-100TPH) y >100 días postTPH (THPT); en autoTPH distinguimos <6 meses postTPH (<6mTPH) y >6 meses (>6mTPH). Un diagnóstico precoz y certero es un reto complejo, porque la presentación es frecuentemente inespecífica/atípica o está enmascarada por trastornos sistémicos/metabólicos/inmunosupresión.

Objetivo: Estudio descriptivo de CSNC en TPH en un hospital terciario, analizando tipo de TPH y complicación, factores de riesgo y mortalidad, comparando con series previamente publicadas.

Métodos: 40 pacientes presentaron CSNC: 67.5% varones y 32.5% mujeres, edad mediana de 57 años (rango 22-70). Las EB más prevalentes fueron leucemias (35%), linfomas (25%) y mielomas (25%). Las CSNC más frecuentes fueron farmacológicas (CF; 35,5%, n=16), infecciosas (CI; 22,2%, n=10) y progresión de EB (CP; 13,5%, n=6). Tuvimos 3 CSNC metabólicas (CM), 3 trombóticas (CT), 3 por otras causas (OC), 2 hemorrágicas (CH) y 1 inmunológica (EICH). El 27,5% de los pacientes eran autoTPH, destacando las CF (33,3%) y CP (25%); el 72,5% aloTPH, destacando las CF (37,5%), CI (31,2%), menos frecuente CP (9,3%). 100% de las CI fueron en aloTPH: 70% presentaban neutropenia y 50% CD4 disminuidos e hipogammaglobulinemia. Todas las CH presentaban trombopenia severa. 75% de las CF fueron en aloTPH, más frecuentemente por microangiopatía trombótica (MAT; 50% de CF) por inhibidores de la calcineurina. En aloTPH, el 56.2% de las CSNC ocurrieron durante TPHT (destacando CF y CI) frente a 25% en 30THP (predominan CF y CI), 12,5% en 30-100TPH (no causa predominante) y 6,2% en AI (CF). En autoTPH el 66,6% ocurrieron >6mTPH, predominando CP; frente a 33,3% en <6mTPH, principalmente CF y CM durante AI. La tasa de mortalidad atribuible a CSNC fue 70%, destacando 32,1% por CF y 25% por CI. De los 29 aloTPH, el 72.4% fallecieron por esta causa: 42,8% en TPHT y 38% en 30TPH (38% por CI y 33.3% por CF). De los 11 autoTPH fallecieron el 63,6%, la mayoría >6mTPH (71,4%), principalmente por CP, CM u OC (28,5% respectivamente).

Conclusiones: El desarrollo de CSNC conlleva una elevada tasa de morbimortalidad similar a la descrita, aunque en nuestra serie no encontramos diferencias destacables en la mortalidad entre alo y autoTPH. La mayoría ocurrieron durante el TPHT/>6mTPH y primeros 30THP en aloTPH, mientras que en las series publicadas predominan durante postTPH precoz. Las EB más frecuentes fueron linfomas, leucemias y mielomas, y las CSNC más prevalentes CF, asociadas a aloTPH, con 50% de incidencia de MAT; infecciosas, especialmente asociadas con aloTPH e inmunodepresión; y progresión de EB, coincidiendo con los datos publicados.



Figura 1.

PO-232
ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Insua Vilas C¹, Rodríguez Núñez R¹, García Cereijo P¹, Domínguez Muñiz Ó¹, Albo López C¹, Fernández Fernández Á¹

¹H. Álvaro Cunqueiro

Introducción: Las complicaciones en sistema nervioso central (CSNC) son causa significativa de morbimortalidad relacionada con el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), cuyo tipo y frecuencia depende del tipo de TPH, enfermedad de base (EB), fármacos y mielosu-

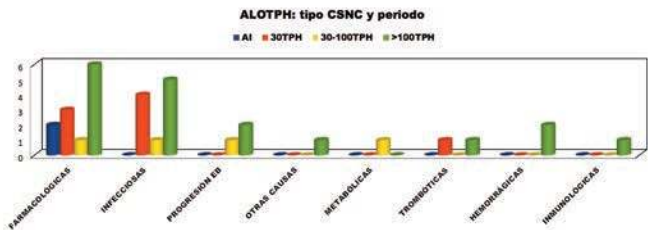


Figura 2.

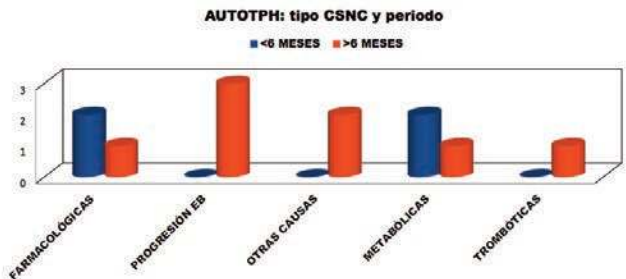


Figura 3.

PO-233
PRESENTACIÓN Y FACTORES DE RIESGO DEL SÍNDROME DEL INJERTO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Michael Fernández B¹, García Gutiérrez V¹, García García I¹, Martín Moro F¹, Sáez Marín A¹, Luna de Abia A¹, Núñez-Torrón Stock C¹, Herrera Puente P¹, China Rodríguez A¹, López Jiménez J¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Introducción Y Objetivos: El síndrome del injerto es una complicación prácticamente exclusiva del trasplante autólogo, cuya frecuencia difiere de unas series a otras, debido a la variabilidad de los factores de riesgo y criterios diagnósticos. El objetivo de este estudio unicéntrico retrospectivo es esclarecer la relación de diversos factores de riesgo descritos en la literatura, con el desarrollo de síndrome del injerto en nuestra serie de pacientes, así como establecer su incidencia.

Materiales Y Métodos: Hemos estudiado de forma retrospectiva un total de 134 pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores entre los años 2014 y 2018. Las características basales de los pacientes se describen en la tabla 1. Se estudió la asociación de variables demográficas, así como aquellas relacionadas con la patología de base, y el empleo de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), pautado en caso de infecciones graves o fiebre de más de tres días de evolución, con el desarrollo de síndrome del injerto, según los criterios diagnósticos de Maiolino (2003).

Resultados: Un total de 23 pacientes (17%) desarrolló síndrome del injerto. La mediana de tiempo hasta la presentación fue de 12 días (8-23) y la mediana de neutrófilos en el día de la presentación de 510/μL (110-3180). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (100%), insuficiencia respiratoria (69,5%), rash cutáneo (39,1%), diarrea (17,4%); fracaso renal agudo (13%) y aumento de peso (13%). Cinco pacientes (21,7%) requirieron ingreso en UVI, con intubación orotraqueal en tres de ellos (13%). La duración de la estancia hospitalaria fue significativamente mayor (p=0,01) en los pacientes con síndrome del injerto con una mediana de 25 días (18-110) respecto al resto (22 días, 16-120), sin haberse producido ningún fallecimiento a causa de la complicación. Encontramos relación estadísticamente significativa entre la aparición de síndrome del injerto y el sexo (25% de las mujeres vs 10,8% de los varones, p=0,03), la edad (30,3% de los mayores de 65 años vs 12,9% de los menores de 65 años, p=0,02), y uso de G-CSF (28% de los tratados

con factor vs 10,7% de los no tratados, p=0,01), sin diferencias en cuanto al número de dosis empleadas. No se objetivaron diferencias significativas respecto a líneas previas de tratamiento (p=0,35), acondicionamiento empleado (p=0,38) ni el grado de respuesta pretrasplante (p=0,53). Se observó mayor tendencia al desarrollo de síndrome del injerto en los pacientes con mieloma múltiple (18,6%), amiloidosis (66,3%) y linfoma (15,1%), respecto al resto de patologías (p=0,07), así como en aquellos que recibieron agentes inmunomoduladores (p=0,05) como tratamiento previo al trasplante. El 95,7% presentó resolución del cuadro tras el tratamiento con corticoides, sin diferencias significativas entre las dosis administradas (1mg/Kg/12horas vs 1 mg/kg/24 horas). En el 4,3% restante (1 paciente) no pudo evaluarse la respuesta ya que falleció a consecuencia de complicaciones infecciosas durante ese periodo.

Conclusiones: El síndrome del injerto es una complicación relativamente frecuente en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, con buena respuesta a corticoides, siendo la edad, el sexo y el uso de G-CSF factores de riesgo para su desarrollo. A diferencia de otras series, no hemos encontrado relación entre la frecuencia de la complicación y la enfermedad de base, si bien puede que el tamaño muestral del estudio haya resultado insuficiente para determinar la asociación.

Tabla 1.

VARIABLE	n	%
Edad		
<65 años	101	75,4%
>65 años	33	24,6%
Mediana	57 (18-73)	
Sexo		
Varón	74	55,2%
Mujer	60	44,8%
Patología de base		
Mieloma múltiple	86	64,2%
Linfoma No Hodgkin	25	18,7%
Linfoma de Hodgkin	8	6%
Amiloidosis	3	2,2%
Enfermedades autoinmunes	6	4,4%
Tumores sólidos	5	3,8%
Leucemia mieloide aguda	1	0,7%
Nº Líneas de tratamiento previas		
1	78	58,3%
2	42	31,4%
3	8	6%
4	3	2,2%
5	1	0,7%
7	1	0,7%
9	1	0,7%
Uso de inmunomoduladores		
SI	85	63,4%
NO	49	36,6%
Situación pretrasplante		
Respuesta completa	79	59%
Respuesta parcial	48	35,9%
Refractaria	6	4,4%
Recada	1	0,7%
Radioterapia previa		
SI	15	11,2%
NO	119	88,8%
Acondicionamiento		
Melfalan	83	62%
BEAM	29	21,6%
BUMEL	7	5,3%
Ciclofosfamida y ATG	6	4,4%
Carmustina y Thiotepa	4	3%
Carboplatino y etopósido	4	3%
BEA	1	0,7%
Uso de G-CSF		
SI	50	37,3%
NO	84	62,7%

PO-234
VALOR PREDICTIVO DE LA PROCALCITONINA EN EL EPISODIO FEBRIL TRAS LA INFUSIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE HAPLOIDÉNTICO

Benzaquén A¹, Pérez A¹, Sánchez-Salinas MA¹, Hernández-Boluda JC¹, Hernani R¹, Albert E², Solano C¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA;

²Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción: La procalcitonina es un biomarcador altamente sensible en el diagnóstico de sepsis bacteriana, que permite la instauración precoz de un tratamiento dirigido en el paciente crítico. La aparición de fiebre después de la infusión de progenitores hematopoyéticos (PH) en el trasplante haploidéntico (haplo-TPH) es frecuente y, si bien suele atribuirse a un origen inmune, obliga a descartar una causa infecciosa. El objetivo del presente estudio fue evaluar el valor predictivo de la procalcitonina durante el episodio de fiebre inmediato a la infusión de PH

en el contexto del haplo-TPH.

Material y Métodos: Estudio prospectivo observacional de un centro que incluyó 16 pacientes que recibieron un haplo-TPH de forma consecutiva entre febrero 2018 y abril 2019. Se recogieron las características clínicas y determinaron los niveles de procalcitonina y proteína C reactiva (PCR) en plasma cada 24 h desde el día -1 al +6 post haplo-TPH. Para la gradación del síndrome de liberación de citocinas (SLC) se utilizaron los criterios de Lee y cols. 2014. Se ha realizado un estudio descriptivo y se han comparado las medianas de procalcitonina y PCR mediante la prueba no paramétrica Wilcoxon.

Tabla 1. Características de los pacientes, del haplo-TPH y episodio febril.

Características de los pacientes	
Sexo mujer, n (%)	10 (62,5)
Edad, años *	66,8 (30,66-71,04)
Diagnóstico, n (%)	- LAM/LAL/SMD 9 (56,3) - LNH 4 (25) - LIL 1 (6,3)
Situación enfermedad pre haplo-TPH, n (%)	- RC 10 (62,3) - F. crónica 1 (6,3) - RP 2 (12,5) - No tratamiento 1 (6,3) - EE/refractario 2 (12,5)
TASP previo, n (%)	4 (25)
Sorror, n (%)	≤ 3 9 (56,3) ≥ 4 7 (43,7)
DRI, n (%)	
- Bajo	4 (25)
- Intermedio	6 (37,5)
- Alto	6 (37,5)
Características haplo-TPH	
Acondicionamiento intensidad reducida, n (%)	16 (100)
CD 34 x10 ⁶ /kg, *	9,1 (4,3-10,7)
CMV D/R, n (%)	- POS/POS 11 (68,8) - POS/NEG 2 (12,5) - NEG/POS 2 (12,5) - NEG/NEG 1 (6,3)
Episodio febril n=16	
Días desde TPH al episodio febril, *	1 (0-4)
Días desde TPH a N<0,5x10 ⁹ /L, *	1 (0-4)
Procalcitonina ng/mL, *	Día -1 0,15 (0,06-1,42) Día +3 0,26 (0,1-1,46) Día 0 0,16 (0,06-0,87) Día +4 0,81 (0,1-3,2) ² Día +1 0,21 (0,08-3,43) Día +5 0,71 (0,14-13,26) ² Día +2 0,28 (0,13-2,19) Día +6 0,47 (0,11-6,99)
PCR mg/L, *	Día -1 9 (1-36) ² Día +3 90 (13-275) ² Día 0 9 (2-35) ² Día +4 141 (56-270) ² Día +1 16,5 (4-95) ² Día +5 217 (70-340) ² Día +2 91 (9-220) ² Día +6 141 (29-330) ²
Duración episodio febril, días*	3,5 (1-27)
Episodio febril >20 días, n (%)	2 (12,5)
Documentación microbiológica bacteriemia, n (%)	3 (18,8)
Antibiótico administrado, n (%)	
- Piperacilina-tazobactam o Meropenem	10 (62,5)
- Biterapia o triterapia	6 (37,5)
Clasificación episodio febril, n (%)	
- DM con bacteriemia	3 (18,75)
- Infección clínica	1 (6,25)
- Origen inmune	12 (75)
Complicaciones	
Reingreso por fiebre, n (%)	7 (43,75)
Días desde haplo-TPH a reingreso, *	36 (22-93)
EICR agudo II-IV, n (%)	6 (37,5)
Días EICR agudo post haplo-TPH, *	35 (21-162)

* mediana (extremos). 1 mediana por encima de normalidad (>0,5 ng/mL). 2 mediana por encima de normalidad (>5 mg/L)

Resultados: La Tabla 1 muestra las características clínicas de los pacientes y de los episodios febriles post-infusión de PH. Los 16 pacientes presentaron un primer episodio febril con una mediana de tiempo desde el haplo-TPH de 1 día (rango, 0-4). Los episodios de fiebre se clasificaron como fiebre con bacteriemia en 3 casos (n=1 *Staphylococcus hominis*, n=1 *Staphylococcus epidermidis*, n=1 *Echerichia Coli*), infección clínica con focalidad abdominal en un caso y el resto como fiebre de origen inmune. La gradación del SLC fue de 1 (n=15) y 2 (n=1). Todos los pacientes recibieron antibióticos de amplio espectro, piperacilina-tazobactam o meropenem en monoterapia (n=10), o en combinación con un aminoglucósido y/o glicopéptido. El episodio febril tuvo una mediana de duración de 3,5 días (1-27). Dos pacientes presentaron un síndrome febril prolongado >20 días y fallecieron en el contexto de infección en el día +30 (encefalitis por VHH6) y +89 (neumonía multilobar con SDR). La mediana de los niveles plasmáticos de PCR (valores de referencia 0-5 mg/L) en todas las determinaciones y de procalcitonina (valores de referencia 0-0,5 ng/mL) en los días +4 y +5 post haplo-TPH, fueron superiores al límite superior de normalidad. La comparación de las medianas de procalcitonina entre los días 0 y +4, 0 y +5, +4 y +6, y +5 y +6; y PCR entre los días 0 y +4, 0 y +5, +5 y +6; presentaron diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) (Figura 1 y Figura 2). El valor predictivo positivo de la procalcitonina fue del 42,8%. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 7 meses (rango 1,6-15,1). Un paciente presentó un fallo de injerto primario. No se observó ninguna asociación entre los niveles de PCR o procalcitonina y el desarrollo de EICR agudo II-IV o infección CMV. Ningún paciente presentó recaída de su enfermedad de base durante el periodo de seguimiento. En el momento del análisis, 5 pacientes habían fallecido por causa in-

fecciosa (n=4) y EICR (n=1).

Conclusiones: La elevación de PCR y procalcitonina en el contexto de fiebre es muy frecuente en los días siguientes a infusión de PH en el haplo-TPH. La elevación de estos biomarcadores tienen un valor predictivo de infección bajo y no parecen asociarse con el riesgo de EICR aguda.

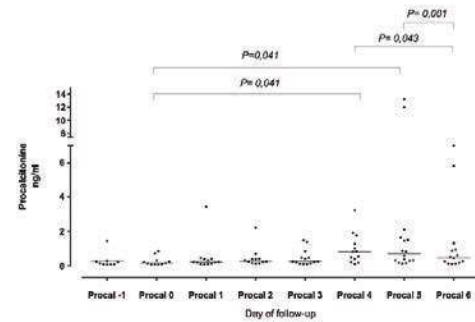


Figura 1. Comparación de medianas de Procalcitonina.

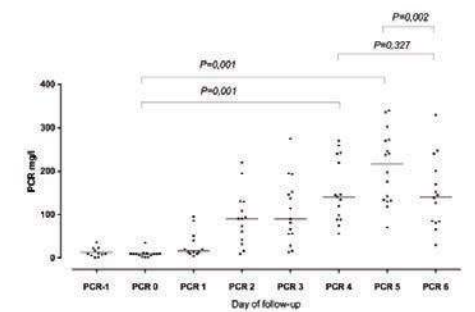


Figura 2. Comparación de medianas de PCR.

PO-235

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO

Saldaña Moreno R¹, Madrigal Toscano MD¹, Salamanca Cuenca A¹, Rubio Sanchez V, Martin Chacon E, Olivencia Plaza V, Hinojosa Orantós C, Kumar Seri A, Garzon Lopez S

¹Hospital De Jerez De La Frontera

Introducción: La infección por citomegalovirus (CMV) es una de las principales complicaciones post-trasplantes alogénicos, y aunque la estrategia “preemptive” con valganciclovir o ganciclovir es la más estandarizada y la seguida en nuestro centro, se relaciona con toxicidades importantes, y es por ello que se están desarrollando fármacos más caros menos tóxicos para uso en profilaxis.

Objetivo: Caracterizar la infección por CMV en una cohorte de pacientes trasplantados y valorar quienes podrían beneficiarse de los nuevos fármacos.

Método: Estudio retrospectivo de pacientes sometidos a trasplante alogénico entre el 1 de septiembre 2014 y el 31 de diciembre del 2018. Se analizó la reactivación del CMV mediante técnicas de PCR y se relacionó con el estado serológico de donante/receptor, la EICH y el tipo de trasplante. El análisis estadístico se hizo mediante Chi cuadrado de Pearson y curvas de Kaplan Meier.

Resultados: Se incluyeron un total de 112 pacientes con una mediana de seguimiento de 11,8 meses. Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1. Desarrollaron reactivaciones virales un 39 % de los pacientes (n=44) y enfermedad un 7 % (n=8), siendo la más frecuente enteritis (7 pacientes). Las infecciones por CMV aparecieron en el 91% de los pacientes antes del día 100, con una mediana de 41 (15-410) días postrasplante. En nuestra serie desarrollaron EICRa 28 pacientes (25%), de los cuales 19 reactivaron el CMV, es decir un 67,9% con una relación estadísticamente significativa (p=0.0035); y EICRc 41 pacientes (41%) de los cuales 17 tuvieron reactivación viral. El riesgo de infección fue

mayor en los receptores seropositivos (Tabla 2), y considerando el estado de los donantes la incidencia de infección fue mayor para los negativos (52.6% vs 34.8%) con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.35), así como el riesgo de enfermedad (10% vs 5%). No se detectó primoinfección en aquellos trasplantes con receptor y donante negativo. Atendiendo al tipo de trasplante la incidencia de infección fue similar en los Haploidéntico (38.5%) que en los de Hermano HLA id (34.8%) siendo en los donantes no relacionados la tasa bastante mayor (50%). En nuestra serie 22 pacientes recibieron timoglobulina en el acondicionamiento y de estos se reactivaron el 63%. Los pacientes que desarrollaron infección por CMV tuvieron una supervivencia global al año mayor a los que no reactivaron (62% vs 54%) pero sin significación estadística (p=0.38). Sin embargo la SVG sí que fue bastante mayor en los pacientes con enfermedad con diferencias estadísticamente significativas (28% vs 59%).

Conclusiones: Aunque en nuestro estudio la tasa de reactivación viral fue mayor para los pacientes receptores seropositivos, la incidencia global no fue muy elevada ni la SVG se modificó, además no objetivamos mayor tasa en los Haploidénticos. En nuestra serie los pacientes candidatos a profilaxis con nuevos fármacos serían los DNE y los que reciben timoglobulina en el acondicionamiento. No se detectó primoinfección en aquellos trasplantes con donante y receptor negativo, lo que sugiere una buena política transfusional.

Tabla 1.

Características de los pacientes

Características de los pacientes	N=112
Edad (años)	Media 48.45 (15.8-69.4) Mediana 52 años
Hombres/Mujeres	72 (64.29%) / 40 (35.71%)
TPH previo	27 (24.11%)
Enfermedad de base	
• LMA	48 (42.86%)
• Linfoma	25 (22.32%)
• LLA	15 (13.39%)
• SMD/SMP	10 (8.93%)
• Otros	14 (12.49%)
Tipo según donante	
• DE HLAid	69 (61.61%)
• DE Haploidéntico	13 (11.61%)
• DNE	30 (26.79%)
Fuente de PH	
• SP	105 (93.75%)
• MO	7 (6.25%)
Serología CMV R/D	
• R+/D+	69 (61.6%)
• R+/D-	38 (33.93%)
• R-/D-	5 (4.46%)
Acondicionamiento	
• AIR	83 (74.11%)
• MA	29 (25.89%)

Tabla 2.

Análisis del estado serológico

SEROLOGÍA	REACTIVACIÓN CMV		ENFERMEDAD POR CMV	
	SI	NO	SI	NO
• R+/D+	24 (34.8%)	45 (65.2%)	4 (5.8%)	65 (94.2%)
• R+/D-	20 (52.6%)	18 (47.7%)	4 (10.5%)	34 (89.5%)
• R-/D-	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)	5 (100%)
Total	44	68	8	104

P=0.035

p-value = 0.63

SG según si han tenido o no reactivación del CMV (p=0.389)

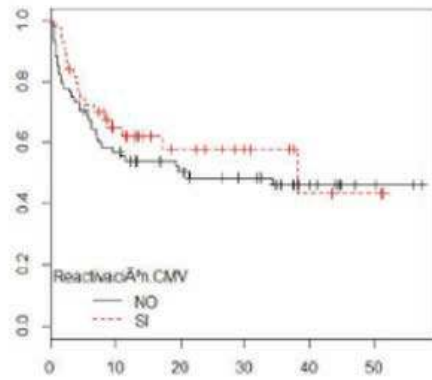


Figura 1.

SG según si han tenido o no Enfermedad por CMV ((p= 0.124)

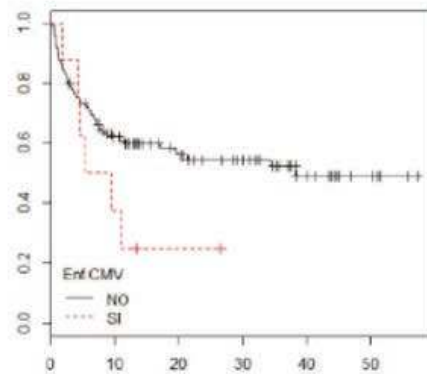


Figura 2.

PO-236

REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE

Dorado Herrero N¹, Ortiz J¹, Bailén R¹, Balsalobre P¹, Martínez-Laperche C¹, Buño I¹, Anguita J¹, Díez-Martín JL¹, Kwon M¹

¹Hospital Gregorio Marañón

Introducción: El CMV se asocia a una importante morbilidad entre pacientes sometidos a trasplante alogénico. Entre las estrategias más empleadas para prevenir las complicaciones relacionadas con la reactivación por CMV, se incluyen profilaxis universal y tratamiento anticipado. Los antivirales empleados producen importantes toxicidades y costes. Información acerca de la tasa y caracterización de la reactivación de CMV entre los pacientes que reciben un trasplante haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante (Haplo PT-Cy) es escasa. Nuestro objetivo fue analizar la tasa de reactivación por CMV tras Haplo PT-Cy, resultados, complicaciones asociadas al tratamiento, e identificar factores de riesgo.

Metodos: Entre 2011 y 2016, cien pacientes fueron sometidos a trasplante haploidéntico en nuestro centro. La profilaxis de EICR se realizó con ciclofosfamida postrasplante 50 mg/kg/day los días +3 and +4, MMF y CsA desde el día +5 en todos los pacientes. La PCR del CMV se realizó 2 veces por semana desde el ingreso del trasplante, y semanalmente tras el alta. Se consideró reactivación de CMV cualquier carga viral superior a 100 copias/ml. Para considerar una nueva reactivación, eran necesarias cuatro determinaciones negativas semanales. Se realizó un tratamiento anticipado en todos.

Resultados: Se recogió información relativa al CMV de forma retrospectiva. Las características de los pacientes se representan en la Tabla 1. De los 100 pacientes, 78 tenían serología IgG positiva para CMV y se detectaron 128 episodios de reactivación. Setenta y seis (76%) tuvieron al menos una reactivación por CMV, en una median de 30 días pos-

trasplante. Ninguno de ellos desarrolló enfermedad por CMV, o falleció a consecuencia del mismo. La mediana de duración de la reactivación fue de 22 días (15-37). Valganciclovir o ganciclovir fueron empleados en 101 episodios (79%). En 43 episodios (34%) se empleó foscarnet. Seis de los episodios precisaron reingreso para tratamiento, con una mediana de duración del ingreso de 16 días (6-27). Citopenias con necesidad de transfusión o G-CSF ocurrieron en 36 episodios (36%) tratados con ganciclovir o valganciclovir. Tres de ellos necesitaron posteriormente un boost de CD34+ para mejorar el injerto. Insuficiencia renal leve y úlceras genitales aparecieron en 21 (49%) y 5 (11,6%) eventos tratados con foscarnet, respectivamente. No se observaron casos de fracaso renal severo. Estatus serológico diferente de negativo/negativo (N/N) (p 0.001) y mayor edad (46 vs 38 años, p 0.02) se asociaron de forma significativa con reactivación de CMV. No se observó relación entre sexo, enfermedad, parentesco, acondicionamiento, EICR o celularidad infundidas. Sin embargo, más de 2 reactivaciones eran más frecuentes en pacientes con EICR agudo grados II-IV y EICR crónico moderado-severo.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la tasa de reactivación de CMV tras Haplo PT-Cy, con sangre periférica, es considerablemente alta. Una significativa proporción de pacientes presentaron complicaciones relacionadas con el CMV y su tratamiento. Serostatus CMV diferente de N/N y mayor edad se asociaron con elevado riesgo de reactivación. Los pacientes con EICR agudo grados II-IV se asociaron a mayor riesgo de múltiples reactivaciones. Esta población podría beneficiarse de profilaxis primaria, para reducir las complicaciones del tratamiento, reingresos y costes.

Tabla 1. Características de los pacientes.

N=100	N (%)
Sexo:	
- Hombre/Mujer	68 (68) / 32 (32)
Edad (mediana, RIQ)	46 (33-57)
Serostatus R/D	
- P/P	65 (65)
- P/N	13 (13)
- N/P	14 (14)
- N/N	8 (8)
Enfermedad	
- LMA / LLA	38 (38) / 10 (10)
- LH / LNH	16 (16) / 16 (16)
- SMD	7 (7)
- Otros	13 (13)
Acondicionamiento	
- Mieloablatoivo	39 (39%)
- Intensidad reducida	61 (61)

Tabla 2. Pacientes con múltiples reactivaciones.

	Número de reactivaciones, N (%)				p
	1	2	3	4	
Sexo					
- Hombre	24 (47.1)	17 (33.3)	6 (11.8)	4 (7.8)	0.39
- Mujer	17 (68)	5 (20)	2 (8)	1 (4)	
Enfermedad					
- LMA	17 (56.7)	10 (33.3)	3 (10)	0 (0)	0.25
- LLA	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0)	
- LH	5 (41.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	
- LNH	5 (45.5)	4 (36.4)	0 (0)	2 (18.2)	
- SMD	4 (57.1)	0 (0)	2 (28.6)	1 (14.3)	
- Otros	6 (66.7)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	
Donante					
- Hermano	9 (52.9)	4 (23.5)	2 (11.8)	2 (11.8)	0.99
- Hermana	8 (61.5)	4 (30.8)	1 (7.7)	0 (0)	
- Madre	5 (45.5)	4 (36.4)	1 (9.1)	1 (9.1)	
- Padre	4 (50)	2 (25)	2 (25)	0 (0)	
- Hijo	8 (53.3)	5 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	
- Hija	7 (58.3)	3 (25)	1 (8.3)	1 (8.3)	
Acondicionamiento					
- Mieloablatoivo	22 (47.8)	14 (30.4)	5 (10.9)	5 (10.9)	0.24
- Intensidad reducida	19(63.3)	8 (26.7)	3 (10)	0 (0)	
Trasplante previo					
- Si	11 (40.7)	10 (37)	2 (7.4)	4 (14.8)	0.072
- No	30 (61.2)	12 (24.5)	6 (12.2)	1 (2)	
Tipo TPH previo					
- Autólogo	9 (42.9)	8 (38.1)	0 (0)	4 (19)	0.043
- Allogénico	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0)	
EICR II-IV					
- Si	11 (30.6)	12 (33.3)	8 (22.2)	5 (13.9)	0.001
- No	30 (75)	10 (25)	0 (0)	0 (0)	
EICR III-IV					
- Yes	4 (19)	10 (47.6)	5 (23.8)	2 (9.5)	0.002
- No	37 (67.3)	12 (21.8)	3 (5.5)	3 (5.5)	
Serostatus D/R					
- N/N	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.39
- N/P	5 (45.5)	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (18.2)	
- P/N	2 (28.6)	4 (57.1)	0 (0)	1 (14.3)	
- P/P	33 (57.9)	16 (28.1)	6 (10.5)	2 (3.5)	
ILD					
- Si	4 (50)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0)	0.71
- No	37 (54.4)	19 (27.9)	7 (10.3)	5 (7.4)	

PO-237

LEUCOENCEFOPATÍA TÓXICA SEVERA SECUNDARIA A FLUDARABINA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS

Verdesoto Cozzarelli S¹, Parody Porras R², Sánchez-Ortega Sánchez I¹, Mussetti A¹, Velasco Fargas R², Sureda Balari A¹

¹Servicio de Hematología, ²Servicio de Neuro-Oncología. Institut Català d'Oncologia - Hospitalet; ³Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge IDIBELL, Barcelona

Introducción: La toxicidad neurológica relacionada con Fludarabina en el paciente tratado con un trasplante allogenico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) no está definida. Existen 3 síndromes clínicos, el síndrome de encefalopatía posterior reversible(PRES), con afectación subcortical y cortical en la resonancia magnética nuclear(RMN) asociada a convulsiones, visión borrosa y disartria. La leucoencefalopatía tóxica aguda(ATL) con disfunción cognitiva, disminución del nivel de conciencia y afectación de materia blanca profunda. Otra leucoencefalopatía (OLE) que presenta cuadro similar a ATL, pero con cambios de la sustancia blanca profunda menos prominentes. Los dos últimos cuadros suelen ser irreversibles.

Objetivo: Reportar 2 casos clínicos de pacientes sometidos a alo-TPH con leucoencefalopatía aguda severa irreversible en probable relación con fludarabina.

Caso clínico 1: Mujer de 50 años con LH clásico, IIA, refractaria a3líneas, consigue respuesta completa con AFM13+ pembrolizumab por ensayo clínico + RT local. Se realiza alo-TPH de donante no emparentado 10/10, utilizando progenitores de sangre periférica y tratamiento de acondicionamiento con tiotepa (TT) 5mg/Kg x 2 días ev, fluda 50mg/m² ev x 5 días y melfalán 100mg/m² ev x 1 día. Se utiliza como profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda (EICHa) la combinación de ciclofosfamida post-trasplante y tacrólimus. A destacar como complicación relevante previa, papiledema bilateral como mecanismo neuromediado en el contexto de tratamiento con antiPD1. La paciente es trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el día +7 por insuficiencia respiratoria secundaria a shock cardiogénico con fracción de eyección (FE) del 35% y fallo renal agudo. Se suspende tacrólimus y se inician corticoides a 1mg/kg/día ev. En el día + 14 presenta clínica fluctuante de desorientación, bradipsiquia hasta disminución del nivel de conciencia y escala de Glasgow 6. En el EEG se aprecia marcada lentificación difusa, sugestiva de encefalopatía difusa. Se solicita una RMN (Figura 1). La paciente presenta una mala evolución y fallece en el día +40 post-alo-TPH. El cuadro neurológico se considera asociado a la fludarabina.

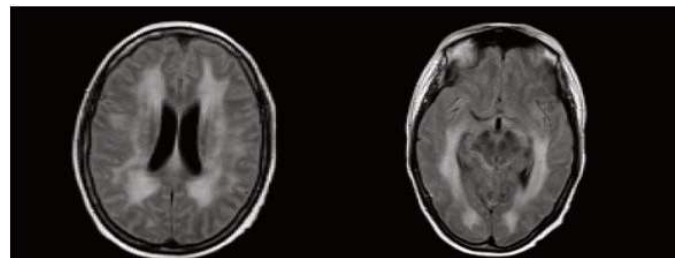


Figura 1. RMN: Extensas áreas de alteración de señal en la sustancia blanca supra tentorial bilateral con hiperintensidad en la secuencias potenciadas en T2/FLAIR, cambios en la sustancia blanca periventricular. Efecto masa con colapso parcial de surcos corticales.

Caso clínico 2: Mujer de 56 años, candidata a un alo-TPH de donante relacionado por una mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial JAK2 V617F+, riesgo intermedio-2 que progresa bajo tratamiento con ruxolitinib. Se utiliza como tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida la combinación de TT 5mg/kg x 2 días ev, fluda 50 mg/m² 3días ev y busulfán 3,2 mg/kg 2 días vo y profilaxis de la EICHa con ciclosporina A y metotrexate a las dosis habituales. El post-trasplante inmediato está caracterizado por síndrome febril sin focalidad infecciosa en el contexto de neutropenia, úlceras orales herpéticas y conjuntivitis bilateral por adenovirus sin complicaciones orbitarias y buena evolución posterior. En el día +30 presenta cuadro de encefalitis; se realiza una punción lumbar cuya bioquímica y microbiología son ne-

gativas. Se realiza una RMN cerebral (Figura 2). La paciente es trasladada a la UCI presentando una evolución desfavorable y fallece en el día +49 del alo-TPH. El cuadro neurológico se considera asociado a la administración de fludarabina.

Comentarios: La ausencia de otras causas que justificaran el desarrollo de encefalopatía y las descripciones previas de neuro-toxicidad secundaria a la fludarabina, nos llevo a este diagnóstico. Los síntomas progresivos y la irreversibilidad del cuadro apuntan más a una toxicidad tipo ALT aunque por imágenes sugieren una PRES. Sería interesante la realización de estudios para conocer la incidencia real, síndromes clínicos y alteraciones en RMN asociadas a toxicidad por Fludarabina.

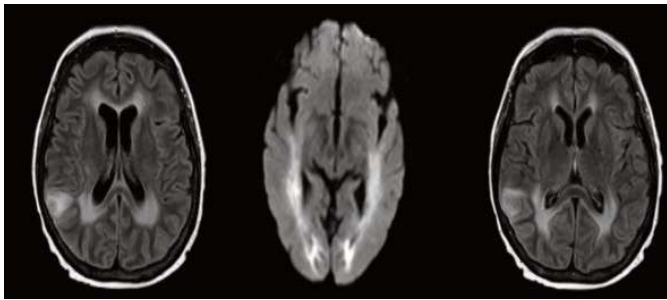


Figura 2. RMN cerebral: Aumento de brillo en secuencias de difusión de la lesión en centro semioval derecho y de la lesión temporal derecha altera el T2 y capta contraste. Alteración de señal en secuencias FLAIR adyacentes a astas occipitales. Áreas de cambio de señal en la sustancia blanca juxtaventricular en secuencias T2 y FLAIR.

PO-238

VEDOLIZUMAB, UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA DIGESTIVA REFRACTARIA. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Rey Búa B¹, Navarro Bailón A¹, Baile González M¹, Sánchez Hernández JG¹, Fonseca Santos M¹, Azibeiro Melchor RL¹, Fernández Caballero R¹, Martín López AA¹, Pérez López E¹, Cabrero Calvo M¹, Blanco Muñoz ÓJ¹, Vázquez López L¹, García Blázquez M¹, Caballero Barrigón MD¹, Muñoz Núñez F¹, López Corral L¹

¹Hospital Clínico De Salamanca

Introducción: La enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) es una de las principales complicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). No existe consenso sobre el mejor tratamiento para pacientes con EICHa que fracasan a la primera línea con esteroides. Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la integrina a4B7 presente en los linfocitos T intestinales, lo que permite inhibir su migración y adhesión a la mucosa intestinal evitando que se perpetúe la respuesta inflamatoria local. Recientemente se ha explorado como opción terapéutica en pacientes con EICHa digestiva grave (III-IV). El objetivo de este trabajo es describir nuestra experiencia en pacientes con EICHa digestiva grave refractaria al tratamiento convencional tratados con Vedolizumab.

Métodos: Se trataron cuatro pacientes alotrasplantados diagnosticados de EICHa digestiva grado IV con Vedolizumab cortico-refractarios en segunda línea de tratamiento o posterior desde junio de 2018 a mayo de 2019. En todos ellos se realizó confirmación histológica previo al tratamiento. Inicialmente se usó la pauta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), administrando el fármaco las semanas 0, 2 y 6 en inducción y cada 8 semanas en mantenimiento (un mínimo de 10 semanas o hasta pérdida de respuesta). Tras monitorización de los niveles séricos, la pauta de inducción fue modificada por ser previsibles unos niveles farmacológicos por debajo del umbral terapéutico (alta actividad inflamatoria y probablemente pérdidas digestivas aumentadas) recibiendo el fármaco las semanas 0, 1 y 3, ajustando posteriormente según niveles séricos, intensificándose en aquellos con niveles <33 µg/mL en inducción y <14 µg/mL en mantenimiento. Las principales características de los pacientes y la pauta de Vedolizumab que recibieron se resumen en la Tabla 1 y Figuras 1 y 2.

Resultados: Los cuatro pacientes recibieron al menos 5 dosis de Vedolizumab, las 3 dosis de inducción y 2 de mantenimiento. Tres de los

cuatro pacientes (75%) presentaron respuesta completa (RC) y uno de ellos presentó respuesta inicial pero progresión tras la 5ª dosis de tratamiento. La mediana de respuesta fue rápida, de 4 días (3-14 días). Tres de los pacientes permanecen vivos tras una mediana de seguimiento de 3.5 meses (2-5), dos de ellos en RC y otro ha progresado a pesar de alcanzar niveles terapéuticos. El cuarto paciente falleció en RC por infección respiratoria grave. Los niveles de Vedolizumab y la respuesta se resumen en la Tabla 1 y las Figuras 1 y 2.

Conclusiones: La EICHa grave refractaria a la primera línea de tratamiento sigue siendo un reto terapéutico tras el alo-TPH. Debido al mal pronóstico asociado a esta situación es importante buscar nuevas alternativas terapéuticas que mejoren la expectativa de estos pacientes. Según nuestra experiencia y la de otras series de casos, Vedolizumab puede ser una alternativa eficaz para el tratamiento de la EICHa digestiva grave refractaria. La monitorización con niveles sugiere que los pacientes de alo-TPH podrían requerir pautas más intensivas de tratamiento. Sin embargo, se necesitan más estudios que confirmen estos resultados para establecer la indicación y la pauta óptima de administración.

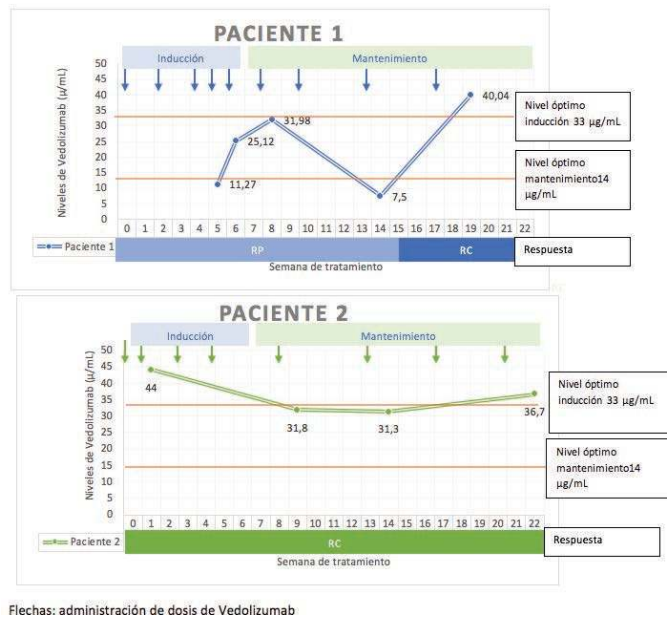


Figura 1. Relación niveles de Vedolizumab, dosis administrada y respuesta al tratamiento en los pacientes 1 y 2.

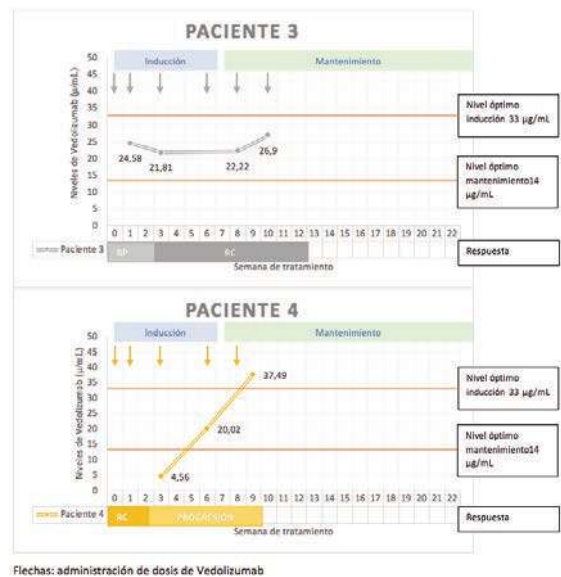


Figura 2. Relación niveles de Vedolizumab, dosis administrada y respuesta al tratamiento en los pacientes 3 y 4.

Tabla 1. Características de los pacientes y respuesta al tratamiento.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Varón
Edad	31	32	54	18
Diagnóstico/Situación al TPH	SMD AREB-2/ 1º RC EMR-	LLA-B/2º RC	LMA M4 t(2;12), +7/2º RC EMR+	SMD AREB-1 secundario a NCS
Acondicionamiento	AMA (Flu-Bu)	AMA (IRCT+Cf)	AMA (Flu-Bu)	AMA (Flu-Bu)
Tipo de TPH	DnE 10/10 SP	DE 10/10 SP	DnE 10/10 SP	DnE 10/10 SP
Profilaxis EICH	Tacrólimus + MTX	Tacrólimus + MTX	Tacrólimus + MTX	Tacrólimus + MTX
EICHa previa (tratamiento recibido)/respuesta	Digestiva gIII+ Cutánea gl (global III) (CE tópico)/RC	Digestiva gl (CE tópico)/RC Cutánea gl (CE tópico+FAE)/RC	Digestiva gl (CE tópico)/RC Cutánea gIII (CE, Ruxolitinib, fotoféresis)/ progresión (en tratamiento con CSM)	Cutánea glI (CE tópico)/RC
Líneas previas a Vedolizumab para EICHa digestiva	1. CE 2. Infiximab 3. CSM 4. Fotoféresis 5. Ruxolitinib	1. CE 2. MMF+/- CSM (EC HOVON) 3. Ruxolitinib 4. Fotoféresis 5. Infiximab	1. CE	1. CE + Itacitinib (EC GRAVITAS)
Nº dosis/ Respuesta	9/RC	8/RC	6/RC	5/Progresión

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. EICH: enfermedad injerto contra huésped. SMD: síndrome mielodisplásico. AREB: anemia refractaria con exceso de blastos. LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMA: leucemia mieloblástica aguda. NCS: neutropenia congénita severa. EMR: enfermedad mínima residual. AMA: acondicionamiento mieloablativo. Flu-Bu: Fludarabina-Busulfan. IRCT+Cf: Irradiación corporal total y ciclofosfamida. DnE: donante no emparentado. DE: donante emparentado. SP: sangre periférica. MTX: metotrexato. gl: grado I. gII: grado II. gIII: grado III. gIV: grado IV. CE: costicoesteroides. MMF: mofetil micofenolato. FAE: fotoféresis extracorpórea. CSM: células mesenquimales. ByB: budesonida vía oral y beclometasona vía oral. EC: ensayo clínico. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial.

PO-239

IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN GENES DEL SISTEMA INMUNE Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA EN PACIENTES SOMETIDOS A UN TRASPLANTE HLA-IDÉNTICO

Muñiz P¹, Martínez-Laperche C², Kwon M¹, Bailén R², Dorado R¹, Solán L², Carbonell D¹, Suárez-González J², Chicano M¹, Andrés-Zayas C², Bellón JM¹, Triviño JC², Balsalobre P¹, Anguita J², Díez-Martin JL², Buño I³

¹Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; ³Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: El trasplante alogénico (alo-TPH) ofrece una posible curación para los pacientes con neoplasias hematológicas gracias al efecto de injerto contra leucemia. Sin embargo, aproximadamente un 40% de los pacientes desarrollan complicaciones post-trasplante como la enfermedad de injerto contra receptor aguda (EICRa). Las citocinas y sus receptores participan en la regulación de los procesos inflamatorios que ocurren durante la EICRa. Por tanto, detectar polimorfismos (SNPs, indels) que afecten a la expresión o actividad de estos genes pueden usarse como predictores del desarrollo de estas complicaciones. El objetivo de este trabajo fue seleccionar nuevos polimorfismos en genes de citocinas (interleucinas, quimiocinas y sus receptores) y correlacionarlo con el riesgo de desarrollar EICRa después de un alo-TPH emparentado HLA idéntico.

Métodos: Se seleccionaron retrospectivamente 88 pacientes que recibieron un alo-TPH de hermano HLA-idéntico desde 2000 hasta 2015. Para ello se utilizaron muestras pre-trasplante de sangre periférica de receptor (R) y su donante (D). El genotipado se realizó mediante un panel de enriquecimiento por captura usando la plataforma HiSeq (Illumina, USA) en un total de 176 muestras. El análisis bioinformático se realizó con el software GeneSystems (Sistemas Genómicos). Se incluyeron 284 genes en el panel, de los cuales para este trabajo se estudiaron 73 genes correspondientes a interleucinas y 59 al grupo de quimiocinas. Se analizaron las zonas codificantes, *splicing*, UTR, 5'upstream y 3'downstream (+ 200pb). Para la selección de polimorfismos se aplicaron los siguientes filtros: variantes no sinónimas con lecturas ≥30X en la isoforma principal del gen, con una frecuencia alélica ≥ 0.4, y que estuvieran representadas en al menos un 5% de nuestra cohorte. Para el análisis estadístico se utilizó el test exacto de Fisher con SPSS (v 21) considerándose significativas aquellas variantes con p<0.05.

Resultados: La incidencia a los 100 días post-trasplante de EICRa II-IV fue de 48.93% y para la EICRa III-IV fue de un 18.08%. En cuanto a las siguientes variables clínicas (edad, género, patología, fuente de progenitores hematopoyéticos y trasplante previo) no se correlacionaron con EICRa II-IV ni III-IV. En cambio los pacientes que recibieron acondicionamiento ablativo presentaron menor incidencia de EICRa III-IV (p=0.041). En el grupo de interleucinas se detectaron 481 polimorfismos totales (350 coincidentes, 68 específicos del R y 63 del D). Por otro lado en el grupo de quimiocinas se detectaron 339 polimorfismos totales (267 coincidentes, 29 específicos del R y 43 del D). Finalmente se seleccionaron 17 polimorfismos en el grupo de interleucinas y 10 en el grupo de quimiocinas por su correlación con el EICRa (p<0.05). Concretamente 14 se correlacionaban con EICRa II-IV (Tabla 1) y 12 con EICRa III-IV (Tabla 2). En su mayoría los polimorfismos encontrados se localizan en zonas reguladoras, las cuales hasta el momento están poco estudiadas, pero al tratarse de regiones implicadas en la expresión de los genes podrían, por tanto, estar afectando a la función de los mismos.

Conclusiones: Se han identificado nuevos polimorfismos genéticos en receptor y donante que se correlacionan con el riesgo de desarrollar EICRa después de un alo-TPH HLA idéntico. En base a estos datos, estamos desarrollando un score genético/clínico que englobe tanto los polimorfismos como variables clínicas de mayor relevancia. De esta forma, los pacientes con alto riesgo de desarrollar este tipo de complicación post-trasplante se podrían beneficiar de un manejo personalizado a través de la inmunosupresión y otros fármacos.

Tabla 1. Polimorfismos en receptores y donantes en EICRa II-IV.

EICRa II-IV							
Gen	dbSNP	Genotipo (Referencia/Variante)	Receptor/Donante	Frecuencia alélica	Efecto de la variante	p-valor	Odds ratio
IL10RA	rs9610	GG	D	G 0.440 A 0.560	3'UTR (Exón 7/7)	0.044	2.911 (1.058-8.013)
IL1RL1	rs4988956	GG	R	G 0.615 A 0.385	Misense (Exón 11/11)	0.013	0.284 (0.105-0.765)
IL7R	rs6451231	TT	R	T 0.351 C 0.649	3'UTR (Exón 8/8)	0.032	5.717 (1.114-29.348)
IL17RA	rs11702918	CC	R	C 0.887 T 0.113	3'UTR (Exón 13/13)	0.021	4.125 (1.255-13.557)
IL18R1	rs10192157	CC	R	C 0.615 T 0.385	Upstream	0.024	0.310 (0.119-0.808)
IL26	rs2068016	CC	R	C 0.946 T 0.054	Upstream	0.044	0.343 (0.125-0.945)
IL4R	rs8832	AA	R	A 0.557 G 0.443	3'UTR (Exón 12/11)	0.044	2.911 (1.058-8.013)
IL2RA	rs12722602	TT/CT	D	T 0.910 C 0.090	3'UTR (Exón 8/8)	0.006	7.292 (1.552-34.252)
CCR5	rs2227010	GG	D	G 0.278 A 0.722	Upstream	0.024	3.892 (1.219-12.433)
CXCR2	rs561296359	-	D	- 0.608 A 0.391	3'UTR (Exón 3/3)	0.040	3.438 (1.036-11.411)
XCL1	rs982143	CC	D	C 0.880 T 0.120	3'UTR (Exón 3/3)	0.047	0.227 (0.056-0.923)
CCL15	rs854625	GG	R	G 0.749 A 0.251	Misense (Exón 1/4)	0.020	..
CCL25	rs11671930	TT	R	T 0.936 C 0.064	Upstream	0.027	3.491 (1.158-10.526)
CCR10	rs2271029	AA	R	A 0.822 C 0.178	Upstream	0.030	3.600 (1.204-10.763)

D: Donante; EICR: Enfermedad de Injerto Contra Receptor; R: Receptor.

Tabla 2. Polimorfismos en receptores y donantes en EICRa III-IV.

EICRa III-IV							
Gen	dbSNP	Genotipo (Referencia/Variante)	Receptor/Donante	Frecuencia alélica	Efecto de la variante	p-valor	Odds ratio
IL4R	rs1805010	AA	D	A 0.544 G 0.456	Misense (Exón 5/11)	0.042	3.446 (1.047-11.337)
IL12RB1	rs3746190	GG	R	G 0.814 A 0.186	3'UTR (Exón 18/18)	0.011	0.262 (0.094-0.729)
IL17A	rs3819024	AA	R	A 0.650 G 0.350	Upstream	0.011	4.648 (1.414-15.280)
	rs3819024	AA	D	A 0.650 G 0.350	Upstream	0.026	3.5 (1.150-10.649)
IL17D	rs9579928	GG	D	G 0.560 C 0.440	Upstream	0.019	0.218 (0.059-0.813)
IL2RA	rs12722602	CC	D	C 0.910 T 0.090	3'UTR (Exón 8/8)	0.023	3.996 (1.286-12.232)
IL15RA	rs2387089	CC	D	C 0.533 G 0.467	Upstream	0.044	3.276 (1.132-9.483)
IL18RAP	rs6756407	GG	D	G 0.937 T 0.063	3'UTR (Exón 2/12)	0.019	..
IL5RA	rs148704214	-	R	- 0.463 T 0.537	3'UTR (Exón 12/12)	0.037	3.438 (1.184-9.984)
CCL14	rs71381488	TT	D	T 0.886 C 0.114	Downstream	0.033	..
CCL5	rs3817056	AA	D	A 0.881 G 0.119	3'UTR (Exón 3/3)	0.035	0.136 (0.017-1.089)
CCL25	rs1129763	CC	R	C 0.904 T 0.096	Misense (Exón 3/5)	0.023	3.966 (1.286-12.232)
CXCR1	rs11715522	AA	R	A 0.577 C 0.423	Misense (Exón 1/2)	0.035	4.050 (1.086-12.102)

D: Donante; EICR: Enfermedad de Injerto Contra Receptor; R: Receptor.

PO-240

IMPACTO DE LA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA (FEC) EN SÍNDROME DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE GRAVE (BOS) TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Aguado Bueno B¹, Sola Aparicio E¹, Martínez Vergara A¹, Churruca de Arrospeide M¹, Girón Moreno R¹, Figuera Álvarez A¹, Alegre Amor A¹, López Pereira P¹

¹Hospital de La Princesa

Introducción: El BOS es la manifestación pulmonar de la enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc). Es una complicación del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) con elevada morbilidad. No está establecido un tratamiento estándar y el manejo depende de la experiencia de cada centro. Una de las opciones terapéuticas es la FEC, aunque existen pocos estudios que hayan evaluado su eficacia.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 289 aloTPH realizados desde enero de 2009 hasta diciembre de 2017, de los cuales 23 (7,9%) desarrollaron BOS grave (criterios NIH 2014). Las características basales de pacientes y trasplante constan en la Tabla 1. Los pacientes que recibieron FEC se analizaron independientemente. La supervivencia fue evaluada mediante el método de Kaplan-Meier. El procedimiento de FEC se llevó a cabo con el dispositivo Therakos Cellex en todos los casos.

Resultados: La mediana de tiempo de aparición de BO desde el aloTPH fue 6,9 meses (1,2-27,6). El 52,2% (n=12) habían desarrollado EICH aguda previa [grados 1-2 el 75% (n=9); grados 3-4 el 2% (n=3)]. En el 30,4% de los pacientes (n=7) la EICH fue exclusivamente pulmonar, mientras que los otros 16 pacientes (69,6%) presentaban afectación de otros órganos. Al diagnóstico de la BO el 69,6% (n=16) se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor. El 52,2% de los pacientes con BO recibieron FEC, con una mediana desde el diagnóstico de 7,5 meses (1-30,8). La mediana de duración del tratamiento fue de 23,3 meses (1,5-49,1) y la del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 9,8 meses (1,9-51,1). La mediana de sesiones por paciente fue de 39,5 (5-130). La evaluación de la respuesta se basó en la evolución de la FEV1: el 16,7% (n=2) alcanzó respuesta completa y el 75% (n=9) respuesta parcial o estabilización. Un paciente no obtuvo ninguna respuesta. En el 66,6% de los pacientes (n=8) se consiguió disminuir la inmunosupresión y en un caso se suspendió completamente. Objetivamos una separación entre ambas curvas de supervivencia a favor del grupo de la FEC fundamentalmente en los primeros 2 años de seguimiento, si bien no es estadísticamente significativa (p=0,22). Un paciente presentó una sepsis por infección de catéter central como única complicación grave relacionada con la FEC.

Conclusiones: En los últimos años la FEC se ha erigido como una alternativa prometedora en el tratamiento del BOS. En nuestra experiencia, consigue en muchos casos estabilizar o mejorar la enfermedad y permite disminuir la inmunosupresión con baja tasa de complicaciones asociadas. Se necesitan más estudios que avalen estos resultados con mayor número de pacientes y seguimiento.

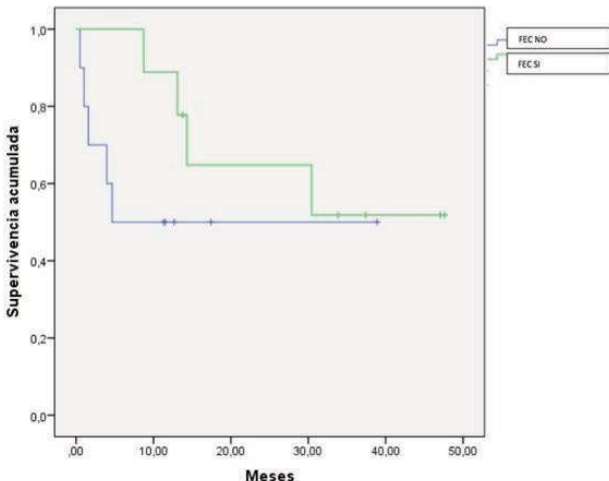


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1	FEC 52.2 % (n=12)	NO FEC 47.8 % (n=11)
EDAD AL TPH	50.5 (29-64)	49 (32-65)
SEXO		
• Varón	58.3 % (n=7)	45.5 % (n=5)
• Mujer	41.6 % (n=6)	54.5 % (n=6)
ENFERMEDAD DE BASE		
• LAM	66.6 % (n=8)	27.3 % (n=3)
• SMD	16.7 % (n=2)	36.4 % (n=4)
• LAL	0 %	9.1 % (n=1)
• LNH	8.3 % (n=1)	0 %
• Otros	8.3 % (n=1)	27.3 % (n=3)
ACONDICIONAMIENTO		
• BuCy	33.3 % (n=4)	18.2 % (n=2)
• CyBu	8.3 % (n=1)	9.1 % (n=1)
• Cy-TBI	0 %	9.1 % (n=1)
• CBV	8.3 % (n=1)	0 %
• FluMel	25 % (n=3)	18.2 % (n=2)
• FluBu	25 % (n=3)	45.5 % (n=5)
FUENTE DE PROGENITORES		
• Sangre periférica	100 % (n=12)	90.9 % (n=10)
• Médula ósea	0 %	9.1 % (n=1)
DONANTE		
• Hermano idéntico	58.3 % (n=7)	36.4 % (n=4)
• DNE idéntico	33.3 % (n=4)	63.6 % (n=7)
• DNE mismatch	8.3 % (n=1)	0 %
COMPATIBILIDAD ABO		
• Compatible	66.6 % (n=8)	36.4 % (n=4)
• Mayor/Bidireccional	16.7 % (n=2)	18.2 % (n=2)
• Menor	16.7 % (n=2)	45.5 % (n=5)
ESTATUS CMV		
• D+/R+	50 % (n=6)	72.7 % (n=8)
• D+/R-	0 %	9.1 % (n=1)
• D-/R+	41.6 % (n=5)	18.2 % (n=2)
• D-/R-	8.3 % (n=1)	0 %
PROFILAXIS EICH		
• CSA + MTX	91.7 % (n=11)	90.9 % (n=10)
• CSA + MMF	8.3 % (n=1)	9.1 % (n=1)
ILD		
• No	83.3 % (n=10)	100 % (n=11)
• Si	16.7 % (n=2)	0 %

PO-241

RUXOLITINIB COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR(EICR) EN PACIENTE REFRACTARIOS A ESTEROIDES. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Fernández-Caldas González P¹, Torres Ochando M¹, De la Nuez Melián H¹, Suárez Cabrera A¹, Jiménez Bravo de Laguna S¹, Perera Álvarez M¹, Acosta Fleitas C¹, González Pinedo L¹, Guerra Domínguez L¹, Pérez Ortiz L¹, González Fernández J¹, Borrero Borrego A¹, López Rodríguez JF¹, Molero Labarta T¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: La enfermedad injerto contra receptor (EICR) sigue siendo la causa principal de morbilidad después del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, principalmente los casos refractarios al tratamiento con esteroides. Existen diferentes opciones de tratamiento con tasas de respuesta del 20-40%. Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2, que se está evaluando en ensayos clínicos. En los estudios publicados se observan tasas de respuesta global >80%, con un tiempo medio de respuesta de 1,5 y 3 semanas después del inicio del tratamiento en EICR agudo y crónico respectivamente, por lo que estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con Ruxolitinib a largo plazo.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo en la cohorte de pacientes de nuestro centro que recibieron un TPH alogénico entre 2014 y 2018 y que fueron tratados con Ruxolitinib tras ser diagnosticados de EICR refractario a esteroides. Se incluyeron un total de 13 pacientes, edad media de 50,7 años (rango 32 - 73 años), 7 mujeres (53,8%) y 6 varones (46,2%). 5 Leucemias Mieloblásticas Agudas, 2 Leucemias Linfoblásticas Agudas, 3 Síndromes Mielodisplásicos, 1 Leucemia Mielóide Crónica, 1 Linfoma no Hodgkin-T y 1 Mielofibrosis 2ª a Policitemia Vera. Tipo de TPH alogénico: 5 HLA idénticos (38,4%), 5 haploidénticos (38,4%) y 3 donante no emparentado (24%), 10 mieloablativos y 3 de intensidad recucida. Profilaxis de EICR: 8/13 Ciclosporina y micofenolato y ciclofosfamida post, 5/13 ciclosporina y metotrexate. 3/13 pacientes refractarios pretrasplante y 10/13 en remisión completa. 100% de los pacientes en remisión completa en el día +100 postrasplante. 1 de los pacientes recibió infusión de linfocitos del donante y otro Sorafenib como estrategias de tratamiento postrasplante. 11 pacientes presentaban EICR crónico (84%) y 2 agudo (16%),

con severidad entre moderada y severa en los primeros y grado IV en los 2 últimos. Los detalles quedan reflejados en la Tabla 1.

Resultados: La media de tiempo de tratamiento fue de 3,7 meses (rango 1-14 meses) y la mediana de 4 meses. Ruxolitinib se utilizó en 6/13 pacientes en 2ª línea y en 11/13 pacientes, 3ª o 4ª línea. En 2 de los pacientes (15,4%) se indicó en monoterapia. Recibieron tratamiento combinado con fotoaféresis extracorpórea 7 pacientes (53,%) con corticoides 2 (15%), y 1 paciente (7,7%) con ambos. 1 paciente (7,7%) lo recibió junto con fotoaféresis y tacrolimus. Los 2 pacientes con EICRa fallecieron, uno de ellos de causa infecciosa (neumonitis por CMV) tras respuesta de la afectación cutánea severa al mes de tratamiento y el otro paciente falleció de EICR digestivo grado IV tras < 1 meses de tratamiento. 8/10 pacientes con EICRc presentaron respuesta parcial (rango 1-6 meses) y 2/10 completa. Se suspendió el fármaco en 3 pacientes por toxicidad hematológica y por taquicardia e hipertensión en otro paciente. Se observaron complicaciones infecciosas en 4 pacientes, pero sólo se suspendió en 1 de ellos. Los detalles quedan reflejados en la tabla adjunta.

Conclusiones: El tratamiento con Ruxolitinib es una estrategia de tratamiento cada vez más utilizada en la práctica clínica diaria para el EICR refractario a esteroides. La experiencia en nuestro centro nos sugiere que se trata de un fármaco efectivo y que es una excelente opción a partir de la 2ª línea, reflejando una tasa de respuestas globales >80%, similar a los estudios publicados. Es además una alternativa a valorar en combinación en ensayos aleatorizados prospectivos.

Tabla 1.

Paciente	Sexo	Edad [media (extremos)], en años	Diagnóstico de base	Tipo de acondicionamiento	Profilaxis EICH	Origen de los progenitores	Tipo de donante	Respuesta a FEC	Reactivación de CMV	Exclusión	Recaída	Mediana de Seguimiento (semanas)
1	Hombre	51,8 (25 - 68)	LAM	Mieloblástico	CsA + MTX	Sangre periférica	Hermano HLA idéntico	5 (50%)	5 (50%)	No	2 (20%)	34 (11-100)
2	Mujer	51,8 (25 - 68)	LAL	Mieloblástico	CsA + MMF	Sangre periférica	Donante no emparentado	2 (20%)	2 (20%)	No	2 (20%)	34 (11-100)
3	Hombre	51,8 (25 - 68)	SMD	Mieloblástico	CsA + PDN	Sangre periférica	Donante haploidéntico	2 (20%)	2 (20%)	No	2 (20%)	34 (11-100)
4	Mujer	51,8 (25 - 68)	LNH	Mieloblástico	Otros	Sangre periférica	Dual: haplo + cordón umbilical	1 (10%)	1 (10%)	No	1 (10%)	34 (11-100)
5	Hombre	51,8 (25 - 68)	LH	Mieloblástico	Otros	Sangre periférica	Hermano HLA idéntico	1 (10%)	1 (10%)	No	1 (10%)	34 (11-100)
6	Mujer	51,8 (25 - 68)	Otros	Mieloblástico	Otros	Sangre periférica	Donante haploidéntico	1 (10%)	1 (10%)	No	1 (10%)	34 (11-100)
7	Hombre	51,8 (25 - 68)	Otros	Mieloblástico	Otros	Sangre periférica	Dual: haplo + cordón umbilical	1 (10%)	1 (10%)	No	1 (10%)	34 (11-100)
8	Mujer	51,8 (25 - 68)	Otros	Mieloblástico	Otros	Sangre periférica	Hermano HLA idéntico	1 (10%)	1 (10%)	No	1 (10%)	34 (11-100)
9	Hombre	51,8 (25 - 68)	Otros	Mieloblástico	Otros	Sangre periférica	Donante haploidéntico	1 (10%)	1 (10%)	No	1 (10%)	34 (11-100)
10	Mujer	51,8 (25 - 68)	Otros	Mieloblástico	Otros	Sangre periférica	Dual: haplo + cordón umbilical	1 (10%)	1 (10%)	No	1 (10%)	34 (11-100)

PO-242

EFICACIA DE LA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA PARA LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA Y CRÓNICA - EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Sanz Linares G¹, Verdesoto Cozzarelli S², Sánchez-Ortega I², Mussetti A², García Muñoz N³, Ortega Sánchez S³, Sureda Balari A², Parody Porras R²

¹Servei d'Hematologia Clínica, Institut Català d'Oncologia – Hospital Universitari de Bellvitge - Hospitalet, Barcelona.; ²Servei d'Hematologia Clínica, Institut Català d'Oncologia – Hospitalet, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge IDIBELL, Barcelona.; ³Banc de Sang I Teixits - Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet, Barcelona

Introducción: La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) representa la primera causa de morbimortalidad posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Más del 50% de los pacientes no responden al tratamiento de primera línea con esteroides. La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es una alternativa terapéutica válida y ampliamente utilizada en pacientes con EICH aguda (EICHa) y crónica (EICHc) que no responden al tratamiento de primera línea. **OBJETIVO.** Evaluar la eficacia y seguridad de la FEC off-line en pacientes con EICH aguda y crónica refractarios a primera línea de tratamiento con esteroides.

Materiales Y Métodos: Se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo y descriptivo del uso de FEC off-line en pacientes con EICH córtico refractaria tratados en nuestro centro desde julio 2015 a abril 2019. Los separadores celulares utilizados fueron Spectra Optia® y Fenwal Amicus® para la recolección de células nucleadas, procesando como máximo una volemia sanguínea. Posteriormente se añadió a cada producto 2.5 ml de 8-metoxipsoraleno (Metoxalene SALF®) y se sometió a irradiación UVA mediante el iluminador Macogenic G2 de Macopharma. El protocolo utilizado contempla una fase intensiva de dos sesiones semanales (un ciclo) consecutivas durante las cuatro primeras semanas y después se pasa un ciclo quincenal. Se reevalúa la respuesta de la EICH tras el 20º procedimiento según los criterios Glucksberg y del National Institutes of Health del año 2005.

Resultados: Se incluyeron un total de 18 pacientes, 10 pacientes (55,5%) con EICHa y 8 pacientes con EICHc (44,5%). Las características de la serie están reflejadas en la tabla 1. Todos los pacientes con EICHa presentaron afectación cutánea y seis (60%), además, afectación hepática y gastrointestinal. La media de líneas previas inmunosupresora (IS) fue de 1 (0-5). Todos los pacientes con EICHc presentaban afectación cutánea; en el 62,5% de los mismos, se observó un patrón esclerodermiforme. La media de líneas previas de IS fue de 2 (2-4). Las características clínicas, así como la respuesta de la EICH a la FEC están reflejadas en la tabla 2. En cuanto a seguridad, ningún paciente presentó complicaciones derivadas del procedimiento. La supervivencia global a los 24 meses en pacientes supervivientes fue de 33% (IC 95%: 12% -55%)

Conclusiones: La FEC es una alternativa segura y con una tolerancia aceptable en los pacientes con EICHa y EICH córtico-refractaria. Su utilización permite reducir de manera significativa el tratamiento corticoideo. Son necesarios estudios comparativos y prospectivos para establecer el rol de la FEC en la EICH y su efectividad con respecto a otros tratamientos disponibles.

Tabla 1. Características basales de la serie. LAM: leucemia aguda mielóide. LAL: leucemia aguda linfocítica. SMD: síndrome mielodisplásico. LNH: linfoma no Hodgkin. LH: linfoma de Hodgkin. CsA: ciclosporina, MTX: Metotrexate, MMF: Micofenolato Mofetil, CyPT: ciclosporina posttrasplante, PDN: prednisona.

Edad [media (extremos)], en años	51,8 (25 - 68)
Sexo	Hombres = 10 (55,5%), Mujeres = 8 (44,5%)
Diagnóstico de base	LAM = 5 (27,7%) LAL = 4 (22,2%) SMD = 3 (16,6%) LNH = 2 (11,1%) LH = 2 (11,1%) Otros = 2 (11,1%)
Tipo de acondicionamiento	Mieloblástico = 7 (38,8%) Intensidad reducida = 11 (61,2%)
Profilaxis EICH	CsA + MTX: 9 (50%) Tacrolimus + Sirolimus: 2 (11,1%) CsA + MMF: 2 (11,1%) CsA + PDN: 2 (11,1%) Otros: Tacrolimus + MTX: 1 (5,5%), CyPT + CsA+MMF: 1 (5,5%), CyPT + tacrolimus 1 (5,5%)
Origen de los progenitores	Sangre periférica = 17 (94,4%) SP + Cordón umbilical = 1 (5,6%)
Tipo de donante	Hermano HLA idéntico: 50% Donante no emparentado: 27,7% Donante haploidéntico: 16,6% Dual: haplo + cordón umbilical: 5,5%

Tabla 2. Evaluación de la respuesta de FEC en EICHa y EICH crónico. (1) Causas de éxito en EICHa: 2 Enfermedad Estable (EE)/progresión de EICHa, 1 por linfoma pos-trasplante VEB, 2 por recaída de enfermedad y 2 otras causas. (2) Causas de éxito en EICHc: 2 por EE/progresión de EICHc, 1 por infecciones y en 1 se observó recaída de enfermedad de base.

	EICH agudo (n= 10)	EICH crónico (n=8)
Grado Global (Glucksberg)	Grado II: 6 (60%) Grado III: 2 (20%) Grado IV: 2 (20%)	NIH Leve: 0 Moderado: 3 (37,5%) Severo: 5 (62,5%)
Respuesta a FEC	IRc: 5 (50%) IRP: 2 (20%) EE: 2 (20%) Progresión: 1 (10%)	1 (12,5%) 5 (62,5%) 1 (12,5%) 1 (12,5%)
Respuesta por órgano	Piel: 7/10 (70%) Digestivo: 3/10 (30%) Hepático: 2/10 (20%) Oral: 2/10 (20%)	4/8 (50%) 2/8 (25%) 3/8 (37,5%) 6/8 (75%)
Reducción de esteroides	5 (50%)	5 (62,5%)
Reactivación de CMV	5 (50%)	1 (5,5%)
Exclusión	7 (70%)	4 (50%)
Recaída	2 (20%)	1 (12,5%)
Mediana de Seguimiento (semanas)	34 (11- 100)	130 (62 - 220)

PO-243

SÍNDROME NEFRÓTICO TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS COMO FORMA DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED CRÓNICA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Aguado Bueno B¹, López Pereira P¹, Figuera Álvarez A¹, Alegre Amor A¹, Sola Aparicio E¹

¹Hospital de La Princesa

Introducción: La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) sigue siendo la causa principal de morbilidad y de muerte tardía no relacionada con recaída tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH). El síndrome nefrótico (SN) constituye una manifestación clínica rara de EICHc, con una incidencia reportada en torno al 1%.

Tabla 1.

Características basales	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo / Edad	Mujer / 65 años	Varón / 53 años	Mujer / 50 años	Varón / 60 años
Enf. de base	SMD	LAM2	MM Ig G kappa	LAM4
Tipo donante	DNE 12/12	Hermano idént	Hermana idént	Hermano idént
Sexualidad donante	Mujer / 46 años	Varón / 49 años	Mujer / 45 años	Varón / 52 años
ABO don/recep	O pos / O pos	A pos / A neg	A pos / O pos	A pos / A pos
Acondicionamiento	Fludarabina +Busulfan	BuCy	Fludarabina +Melfalan	CyBu
Profilaxis EICH	CsA + MTX	CsA + MTX	CsA + MTX	CsA + MTX
EICH aguda previa	No	No	No	Si, cutáneo
EICH crónica // TIS	Si // CsA	No	No	No
ILD	No	No	No	Si (recaída molecular)
Sd. nefrótico				
Meses pos-TPH	36	30	12	15
Proteinuria gr/día	8	4,5	4	8,9
Insuf. renal	No	Si, leve	Si	No
Histología renal	Glomerulonefritis membranosa grado I	Glomerulonefritis membranosa grado I	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Glomerulonefritis membranosa grado I
Tto. EICHc renal	CsA + esteroides	CsA + esteroides	MMF + esteroides	CsA + Esteroides
Respuesta	Completa	Completa	Parcial	NE
Recurrencia	No	No	No	NE
Evolución a IRC	No	No	IRC en diálisis. Trasplante renal en Noviembre de 2018	NE

Métodos: Analizamos retrospectivamente 417 pacientes que recibieron AloTPH en nuestro centro entre Enero de 2005 hasta Diciembre de 2017. Encontramos 4 casos de síndrome nefrótico (definido por proteinuria superior a 3,5 gr/día, edemas, hiperlipemia e hipoalbuminemia) atribuido a EICHc renal, lo que supone una prevalencia del 0,96%. La sintomatología inicial fue hipoalbuminemia +/- edemas, confirmado con proteinuria y biopsia renal. Dos de los 4 pacientes desarrollan el SN durante la disminución de la inmunosupresión; otro a los 2 meses de infusión de linfocitos de donante (ILD). La histología más frecuente encontrada es la glomerulonefritis membranosa (GN) y en un caso glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Ver tabla.

Resultados: Todos los pacientes reciben esteroides, asociados a Ciclosporina (Micofenolato de mofetilo en caso de insuficiencia renal), además de soporte con IECAS o ARA-II y estatinas. La respuesta al tratamiento inmunosupresor fue completa en 2 pacientes. En el caso del mieloma, la peor evolución podría deberse a daño renal previo subyacente por la enfermedad de base y a un posible peor pronóstico de la glomeruloesclerosis, que llevan finalmente a trasplante renal. El caso 4 no es evaluable en el caso 4 por llevar poco tiempo de evolución.

Conclusión: En nuestra experiencia, el síndrome nefrótico como forma de EICHc, es raro y aparece de forma tardía. Parece recomendable considerar esta manifestación, en caso de aparición de hipoalbuminemia y edemas, realizando proteinurias seriadas y biopsia renal si se demuestra proteinuria. Se necesitan más estudios para establecer el régimen terapéutico más idóneo, así como la duración del mismo, para evitar recurrencias o repercusiones en la función renal a largo plazo.

Referencia

Fraile P et al. Chronic graft-versus-host disease of the kidney in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Eur J Haematol 2013;91:129-134.

PO-244

INFLUENCIA DE LA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA EN LAS POBLACIONES LINFOCITARIAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR Y SU IMPACTO EN LA RESPUESTA CLÍNICA

Bataller A¹, Mozas P¹, Guijarro F¹, Moreno Ana B¹, Oliver-Caldés A¹, Cid J¹, Vlasea A¹, Fernández-Avilés F¹, Gutiérrez-García G¹, Rosiñol L¹, Suárez-Lledo M¹, Martínez C¹, Rovira M¹, Urbano-Ispizúa Á¹, Lozano M¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes sometidos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). La fotoaféresis extracorpórea (FEC) se emplea en casos de EICR refractaria o dependiente de corticoides. No obstante, el mecanismo por el cual la FEC puede generar respuestas es poco conocido, pero se le atribuye un potencial inmunomodulador. En este trabajo se caracterizan los cambios en las distintas subpoblaciones de linfocitos durante el tratamiento con FEC y se analiza su relación con las respuestas al procedimiento.

Pacientes Y Métodos: Se ha analizado de manera retrospectiva a 50 pacientes de un mismo centro sometidos a un aloTPH, afectados de EICR aguda (EICRa; 25) y crónica (EICRc; 25) que recibieron tratamiento con FEC entre 2009 y 2018. Se obtuvieron muestras para el estudio de poblaciones linfocitarias de forma protocolizada: al inicio del tratamiento con FEC y en dos momentos del tiempo durante el período de tratamiento (al mes y a los 3 meses en el caso de pacientes con EICRa; a los 3 y a los 6 meses en pacientes con EICRc). Se ha evaluado la respuesta de la EICRa mediante la escala del IBMTR y la de la EICRc mediante la escala Patient Self Report del NIH. Los cálculos de la dinámica de las poblaciones linfocitarias se han realizado mediante un modelo lineal mixto para muestras repetidas en el tiempo.

Resultados: Las características basales de los pacientes se encuentran resumidas en la Tabla 1. En los pacientes con EICRa, la mayoría presentaba una gradación inicial de menos de 6 puntos (80%) y la afectación más frecuente fue cutánea (84%) e intestinal (28%). Los pacientes con EICRc presentaban una percepción de la enfermedad más frecuentemente moderada (52%) o grave (36%) y las afectaciones más frecuentes fueron la mucocutánea (96%) y ocular (60%) (Tabla 2). De manera interesante, en los pacientes con EICRa se observó una disminución porcentual estimada de los linfocitos T CD4 de 9,45% (p=0,005) entre la determinación inicial y la tardía, acompañada de un aumento porcentual estimado de los linfocitos T CD8 del 16% (p=0,029). De la misma manera, el cociente CD4/CD8 mostró una disminución de 1,3 (p=0,01) entre la primera y la última determinación. En los pacientes con EICRc se observó una disminución de los linfocitos B totales tanto porcentual como absoluta en la última determinación, estimada en 191 células/mm³(p=0,016) y 47 células/mm³(p=0,004), respecto a la determinación inicial e intermedia, respectivamente. De manera interesante, estratificando a los pacientes en base a la respuesta a la FEC, esta disminución solo estaba presente en la misma proporción en los pacientes que presentaban respuesta al tratamiento (Figura 1).

Conclusiones: La FEC debe considerarse en pacientes con EICRa y EICRc que no responden al tratamiento de primera línea, ya que un número significativo de pacientes presenta mejoría clínica. Se observan cambios en las poblaciones linfocitarias, especialmente alteraciones del cociente de linfocitos T CD4/CD8 en la EICRa y en los valores absolutos de linfocitos CD19 en la EICRc, cuya significación biológica deberá esclarecerse con más estudios.

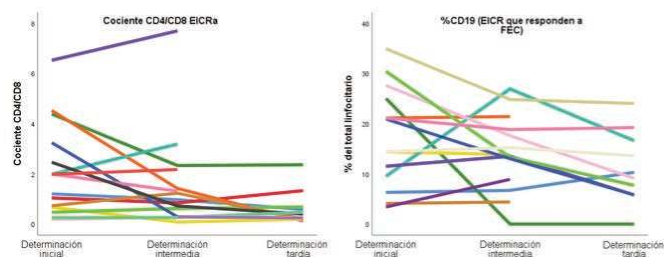


Figura 1. (A) Dinámica del cociente de linfocitos T CD4/CD8 en los pacientes con EICRa. (B) Dinámica del porcentaje de linfocitos CD19 en los pacientes con EICRc que responden al tratamiento.

Tabla 1. Características generales y del trasplante de los pacientes incluidos en el estudio.

Datos demográficos	
Edad, mediana (extremos)	51 (23-67)
Sexo hombre/mujer (%)	29 (58) / 21 (42)
Enfermedad hematológica	
Leucemia mieloblástica aguda, n (%)	20 (40)
Leucemia linfoblástica aguda, n (%)	2 (4)
Síndrome mielodisplásico, n (%)	7 (14)
Linfoma no Hodgkin/LLC, n (%)	6 (12)
Leucemia mieloide crónica, n (%)	7 (14)
Gammapatía monoclonal, n (%)	3 (6)
Linfoma de Hodgkin, n (%)	2 (4)
Neoplasia mieloproliferativa crónica, n (%)	3 (6)
Características del trasplante	
Tipo de donante	
• Familiar HLA idéntico, n (%)	17 (34)
• No emparentado, n (%)	30 (60)
• Familiar haploidéntico, n (%)	3 (6)
Fuente progenitores	
• Médula ósea, n (%)	0
• Sangre periférica, n (%)	50 (100)
Histocompatibilidad	
• HLA 10/10, n (%)	38 (76)
• HLA 9/10, n (%)	9 (18)
• Haploidéntico, n (%)	3 (6)
Riesgo de citomegalovirus	
• Alto, n (%)	15 (30)
• Intermedio, n (%)	26 (52)
• Bajo, n (%)	9 (18)
Intensidad del acondicionamiento	
• Mieloblástico, n (%)	26 (52)
• No mieloblástico, n (%)	24 (48)
Régimen de acondicionamiento	
• Fludarabina/busulfán, n (%)	24 (48)
• Busulfán/ciclofosfamida, n (%)	4 (8)
• Fludarabina/melfalán	4 (8)
• Idarubicina/fludarabina/citarabina/melfalán, n (%)	7 (14)
• Ciclofosfamida/irradiación corporal total, n (%)	4 (8)
• Otros	7 (14)
Profilaxis inicial EICR	
• Ciclosporina/micofenolato, n (%)	12(24)
• Tacrolimus/ciclofosfamida postrasplante, n (%)	9(18)
• Ciclosporina/metotrexate, n (%)	13(26)
• Tacrolimus/micofenolato, n (%)	11(22)
• Otros, n (%)	5(10)

Tabla 2. Características y gradación del EICR agudo y crónico.

EICR aguda	
Tipo EICR Aguda, n (%)	n: 25
• Cutánea	21(84)
• Intestinal	7 (28)
• Hepática	2 (8)
Gradación inicial EICR	n: 25
• 0-6 puntos	20 (80)
• 7-12 puntos	5 (20)
• 13-18 puntos	0
Gradación final EICR	n: 20
• 0-6 puntos	19 (95)
• 7-12 puntos	1 (5)
• 13-18 puntos	0
Evolución EICR	n: 20
• Empeoramiento	1 (5)
• Estabilidad	2 (10)
• Mejoría	17 (85)
EICR crónica	
Tipo EICR Crónica, n (%)	n: 25
• Mucocutánea	24(96)
• Ocular	15 (60)
• Hepática	6 (24)
• Pulmonar	6 (24)
Importancia sintomática subjetiva inicial	n: 25
• 0-3 puntos	4 (16)
• 4-6 puntos	10 (40)
• 7-10 puntos	11 (44)
Importancia sintomática subjetiva final	n: 24
• 0-3 puntos	5 (21)
• 4-6 puntos	12 (50)
• 7-10 puntos	7 (29)
Percepción de la evolución EICR	n: 24
• Empeoramiento	6 (25)
• Estabilidad	7 (29)
• Mejoría	11 (46)

PO-245

FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD DE UN PROGRAMA DOMICILIARIO DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO EN LA ERA DE LA PROFILAXIS CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE

Chary P¹, Ayora P¹, Domenech A¹, Gallego C¹, Pedraza A¹, Martínez A¹, Solano MT¹, Ramos C¹, De Llobet N¹, Suárez-Lledó M¹, Cid J¹, Lozano M¹, Martínez C¹, Marín P¹, Rosiño L¹, Hernando MA¹, Urbano-Ispizua Á¹, Rovira M¹, Fernández-Avilés F¹, Gutiérrez-García G¹
¹Hospital Clínic de Barcelona

Resumen/objetivos: El trasplante hematopoyético alogénico (THA) conlleva una elevada mortalidad y requiere una compleja infraestructura hospitalaria que ha limitado el desarrollo de modalidades ambulatorias. Nuestro centro ha iniciado un programa de THA domiciliario (THA-Dom) para vigilar la aplasia desde el día+1 [día+5 en los pacientes con ciclofosfamida post-trasplante (CFM-Post)] hasta la independencia ambulatoria. Para evaluar la factibilidad y seguridad del THA-Dom, hemos comparado dos grupos: THA-Dom vs. THA intrahospitalario (THA-Ing).

Métodos: Ochenta pacientes recibieron un TAH (Enero/2014-Noviembre/2018) en un único centro: THA-Ing (39) y THA-Dom (41). Todos los pacientes recibieron el acondicionamiento intrahospitalario. La profilaxis infecciosa fue la convencional (levofloxacino, fluconazol y aciclovir). Además, los pacientes THA-Dom recibieron profilaxis con ceftriaxona 1g/IV/24h o ertapenem 1gr/24h y profilaxis para *Aspergillus* con anfotericina-B liposomal inhalada o posaconazol durante la neutropenia. Los pacientes THA-Dom desde D+2 o D+6 (profilaxis con CFM-Post) recibieron una visita diaria por enfermería. Las visitas médicas se realizaron en el hospital solo en caso de complicaciones. El soporte plaquetario se llevó a cabo en el domicilio y la transfusión de concentrados de hemáties en el hospital.

Resultados: La mediana de edad fue 54 años (19-70). La fuente del trasplante fue sangre periférica en todos los casos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en: días de ingreso, nivel de toxicidad (mucositis, neutropenia y trombocitopenia), aspergilosis, mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) y supervivencia global (SG). Sin embargo, los pacientes THA-Dom presentaron menor incidencia de fiebre neutropénica (THA-Dom, 32% vs. THA-Ing, 90%; p<0,0001), aislamiento microbiológico (THA-Dom, 17% vs. THA-Ing, 39%; p=0,03) y de EICR-aguda grado 3-4 (THA-Dom, 10% vs. THA-Ing, 29%; p=0,03).

Tabla 1.

#ID	THA-Ing n=39 (49%)	THA-Dom n=41 (51%)	p
Edad, mediana	53,2 (29 + 70)	53,3 (23 + 69)	0,8
Sexo			
Hombre	27 (42)	24 (43)	0,2
Mujer	12 (17)	17 (25)	
IC ≥ 3	21 (57)	16 (44)	0,2
Diagnóstico			
Leucemias agudas y SMD	22 (59)	26 (63)	
Linfoma	6 (15)	9 (22)	0,9
Mieloma múltiple	3 (8)	3 (7,5)	
Mielofibrosis primaria	3 (8)	3 (7,5)	
Estado de la enfermedad			
IC	29 (74)	33 (75,5)	
RP	5 (13)	8 (19,5)	0,4
Enfermedad estable	5 (13)	2 (5)	
Donante			
Hemiano-idéntico	19 (49)	14 (34)	
Donante no-emparentado	19 (49)	26 (63)	0,4
Haploidéntico	3 (8)	3 (8)	
CD34+/Kg células infundidas			
Mediana	5,5 (2,8 + 8)	5,6 (2,3 + 8)	0,3
Intensidad del acondicionamiento			
Mieloblástico	14 (36)	19 (46)	0,3
Acondicionamiento			
Fludarabina-busulfán	35 (85)	33 (85)	0,7
Busulfán-ciclofosfamida	2 (5)	4 (10)	
Otros	2 (5)	2 (5)	
Profilaxis EICR			
Tacrolimus/MMF	28 (69)	26 (63)	0,7
CFM-Post/Tacrolimus	12 (31)	13 (32)	
Tacrolimus/MMF	4 (10)	2 (5)	
Admisión (días)			
Mediana	30 (23 - 39)	32 (26 - 77)	0,9
Neutrofilos < 0,3x10⁹/L (días)			
Mediana	17 (11 - 46)	17 (13 - 29)	0,4
Plaquetas < 20x10⁹/L (días)			
Mediana	11 (0 - 47)	12 (0 - 111)	0,9
Mucositis			
ONS 3-4	11 (28)	6 (15)	0,2
Neutropenia febril	35 (90)	13 (32)	< 0,0001
Aislamiento microbiológico	15 (39)	7 (17)	0,03
Aspergilosis	2 (5)	1 (3)	0,5
EICR-aguda 3-4	12 (29)	4 (10)	0,03
MRT	10 (26)	8 (20)	0,8
SG	27 (71)	28 (69)	0,9

Conclusiones: El THA-Dom es un procedimiento factible y seguro que se refleja en una incidencia similar de MRT y SG. En nuestra serie en régimen domiciliario, el THA se asocia con un riesgo significativamente más bajo de fiebre neutropénica, de aislamiento microbiológico y de EICR aguda grave.

PO-246

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA CUTÁNEA Y MUSCULOESQUELÉTICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

Hidalgo Calleja C¹, López Corral L¹, Román Curto C¹, Pérez López E¹, Gómez-Lechón Quirós L¹, Acosta de la Vega ME¹, Compán Fernández O¹, Caballero Barrigón MD¹

¹Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) es la complicación tardía más frecuente del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) con una prevalencia entre 30-80%, suele comenzar después de los 100 primeros días postinfusión, momento en el que se produce la reconstrucción del sistema inmune del huésped y el sistema inmune del donante reconoce los tejidos del receptor causando inflamación y fibrosis de intensidad variable. Los síntomas aparecen habitualmente en los primeros tres años postrasplante. Es una patología inmunológica multisistémica con importante repercusión tanto a nivel sistémico como cutáneo y musculo-esquelético. A pesar del tratamiento con corticoides e inhibidores de la calcineurina los pacientes considerados de “alto riesgo” tienen baja supervivencia (48%) y una elevada tasa de mortalidad (35%). **Objetivos:** Describir las manifestaciones musculo-esqueléticas y del tejido conectivo, en la primera visita, de los pacientes atendidos en una consulta multidisciplinar (hemato/derma/reumatología) iniciada en marzo de 2014, de EICHc refractaria a corticoterapia.

Material Y Métodos: Estudio observacional y prospectivo para describir las características clínicas de los pacientes con EICHc cutánea y musculo-esquelética recogidos en la base de datos. Se describen las características clínicas de 58 pacientes con EICH esclerodermiforme bien cutáneo, fascial y/o tendinoso detectados en la primera visita. Se recogen variables habituales, la enfermedad motivo de trasplante, tipo de trasplante y de forma sistemática en cada visita la valoración de las manifestaciones clínicas según criterios diagnósticos y de seguimiento de NIH: para la afectación cutánea, ROM (rango de movilidad articular) y la P-ROM (escala de rango de movilidad fotográfica: hombros, codos, manos y tobillos) para objetivar el grado de limitación de la movilidad articular. El análisis estadístico descriptivo y de frecuencias se realiza mediante Microsoft Office Excel 2007.

Resultados: Sesenta y tres (67%) de los pacientes atendidos en la consulta presentaban algún tipo de afectación cutánea no liquenoide y/o musculo-esquelética. Cinco (7%) pacientes no cumplían criterios diagnósticos ni distintivos de EICHc (1 calambres, 2 artralgias y 2 cuadro polimialgico). La cohorte con afectación esclerótica (58 pacientes): 23 (40%) eran mujeres y 35 (60%) varones, con edad media de 52 años (r 7-78 años). Las enfermedades más frecuentes motivo del trasplante fueron la leucemia mieloide aguda (32%) y el linfoma no Hodgkin (31%). Trece (22%) pacientes no recibían tratamiento inmunosupresor en el momento de la visita. Diez (30%) pacientes fueron diagnosticados por biopsia cutánea. El tiempo medio desde el trasplante hasta la visita inicial fue de 3 años (r 8 meses a 9 años). Siete (12%) presentaban afectación musculo-esquelética esclerótica (fascial/tendinosa) detectada por ROM sin afectación cutánea objetivable y la afectación cutánea fue grave en la mayoría de los casos (Tablas adjuntas)

Conclusiones: La afectación esclerodermiforme es muy común en nuestra cohorte siendo la afectación fascial y tendinosa, principalmente de los tendones flexores del carpo la más frecuente y, en ocasiones, se presenta sin afectación cutánea, haciendo difícil su detección siendo necesaria la utilización de escalas de valoración articular de forma sistemática. La fisioterapia constituye una parte fundamental del tratamiento.

Tabla 1. SOCRS EN PIEL Y LOCOMOTOR.

	ausente	Leve	moderado	grave
ECOG*	43	12	2	1
ROM^	43	11	3	1
PIEL^	7	0	11	40

*ECOG Eastern Cooperative Oncology Group Performance status ^ROM Range of mobility ^SC Superficie corporal

Tabla 2. FORMAS CLÍNICAS EICH.

	n= 58
Esclerodermiforme	41 (70%)
ES superficial	11 (19%)
ES profunda	21(36%)
ES tipo dermatoesclerosis	3 (5%)
Mixto (liquenoide + ES)	6 (10%)
Fascitis eosinofílica	10 (17%)
Esclerosis de partes blandas sin afectación cutánea	7 (12%)



Figura 1. P-ROM CARPOS 1: limitación importante de la movilidad de carpos.



Figura 2. FASCITIS EOSINOFÍLICA.

PO-247

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA ESCLERODERMIFORME MEDIANTE LA ECOGRAFÍA DE ALTA FRECUENCIA ASOCIADA A ESTUDIO DOPPLER Y LOS BIOMARCADORES SÉRICOS DE FIBROSIS

Suárez-Lledó M¹, Giavedoni P¹, Solano T¹, Gutiérrez García G¹, Rosiñol L¹, Rodríguez Lobato LG¹, Pedraza Navarrete A¹, Martínez Roca A¹, Moreno Castaño A¹, Fernández Avilés F¹, Urbano Ispizua Á¹, Mascaró Jose M¹, Rovira M¹, Martínez Muñoz C¹

¹Hospital Clínic Barcelona

Introducción: Los cambios esclerodermiformes son frecuentes en la enfermedad de injerto contra receptor crónica (EICR). La diferenciación entre cambios inflamatorios potencialmente reversibles y lesiones fibróticas irreversibles sigue siendo un reto. En este contexto, no existen biomarcadores de actividad inflamatoria validados. La ecografía de alta frecuencia (HFUS) asociada al estudio Doppler (Doppler) han mostrado ser útiles para evaluar la actividad y la respuesta al tratamiento de otras enfermedades cutáneas tales como la esclerodermia. Reportamos nuestra experiencia sobre la utilidad de la HFUS + Doppler y biomarcadores de fibrosis sérica para determinar la actividad inflamatoria de la EICR.

Métodos: La ecografía cutánea y el Doppler se realizaron al diagnóstico de la EICR (n=6) y en diferentes tiempos tras el inicio del tratamiento. El ácido hialurónico y el pro-colágeno-III séricos se midieron como biomarcadores de fibrosis. Se usaron los criterios de consenso del NIH para EICR de 2014 para el diagnóstico de EICR, la clasificación de gravedad y la evaluación de la respuesta. Los hallazgos patológicos de la ecografía se definieron como la presencia de 1 ó más de: dermis hipocogénica, borramiento de la unión dermo-epidérmica, hipocogenicidad de los septos y/o hipercogenicidad de los lóbulos en la hipodermis, fascia hipocogénica o miositis, para la HFUS; y, vasos sanguíneos de grosor >1 mm en la dermis y/o la hipodermis, presión

sistólica de >10 cm/seg, e índice de resistencia vascular de >0,75, para el Doppler. La actividad inflamatoria se clasificó como leve, moderada o grave según los hallazgos de la HFUS y el Doppler.

Resultados: (Tabla) La HFUS mostró alteraciones en todos los pacientes al diagnóstico y no mostró cambios durante el seguimiento del tratamiento salvo en 2 pacientes. Se observó actividad inflamatoria por Doppler en 5/6 pacientes al diagnóstico (1 leve, 3 moderada, 1 grave). Cuatro pacientes respondieron al tratamiento (2 RC y 2 RP), 1 presentó una mejoría clínica menor que RP, y 1 enfermedad progresiva. Todos los pacientes con respuesta clínica presentaron mejoría o normalización de los P-ROM. Todos los pacientes RC+RP normalizaron (n=2) o mejoraron (n=2) los hallazgos en el Doppler, a diferencia de aquellos con respuesta mínima y enfermedad progresiva. La mayoría de los pacientes presentaron leve aumento o niveles normales de pro-colágeno en el diagnóstico y no se observaron cambios durante el seguimiento. Los niveles de ácido hialurónico fueron muy altos en pacientes con EICRe progresiva (pacientes 2 y 5) y disminuyeron o se normalizaron en aquellos que respondieron al tratamiento (pacientes 1, 2 y 3).

Conclusiones: La ecografía asociada al Doppler es un método útil, no invasivo y reproducible para evaluar y monitorizar la EICRe. El Doppler mostró una buena correlación con la actividad inflamatoria y la respuesta al tratamiento. El ácido hialurónico podría ser un biomarcador útil para la actividad de la EICRe.

Tabla 1.

Pacientes	Ecografía Patológica	Doppler	Ac. Hialurónico†	Pro-colágeno†	P-ROM	Respuesta al Tratamiento
Paciente 1						
- Al diagnóstico	Sí	Moderada	Normal	Normal	Alterados	---
- Post-tratamiento + 3 meses	Sí	Leve	x1,3 LN	x2 LN	Mejoría	RP
+ 6 meses	No	No actividad	Normal	Normal	Normal	RC
Paciente 2						
- Al diagnóstico	Sí	Leve	x1,5 LN	Normal	Alterados	-
- Post-tratamiento: +2.5 meses	Sí	No actividad	x3 LN	Normal	Alterados	No cambios PDN
+ 6 meses	Sí	Leve	x1,6 LN	Normal	Alterados	Descenso PDN
-Nueva línea Tto: +3 meses	Sí	Moderada	x4 LN	Normal	Empeoramiento	Progresión
	Sí	Leve/no actividad	x1,7 LN	Normal	Mejoría	RP
Paciente 3						
- Al diagnóstico	Sí	Moderada	x1,8 LN	x1,15 LN	Alterados	-
- Post-tratamiento: + 6 meses	Sí	Moderada	x1,5 LN	Normal	Alterados	RP
- Nueva línea Tto: +3 meses	Sí/Mejor	Leve	Normal	x1,8 LN	Alterados	Estabilidad
+5 meses	Sí/Mejor	Leve	NA	x1,6 LN	Mejoría	RP
+12 meses	No	No actividad	Normal	NA	Mejoría	RP
Paciente 4						
- Al diagnóstico	Sí	No actividad	x1,6 LN	x2 LN	Normal	---
- Post-tratamiento: +6 meses	Sí	Leve/Moderada	NA	NA	Alterados	Progresión
- Nueva línea Tto: +3 meses	Sí	Moderada	x1,12 LN	Normal	Mejoría	Respuesta < RP
Paciente 5						
- Al diagnóstico	Sí	Severa	x3,4 LN	x1,5 LN	Alterados	Progresión
- Post-tratamiento: +4 meses	Sí	Severa	x3,4 LN	x1,5 LN	Alterados	Progresión
Paciente 6						
- Al diagnóstico	Sí	Moderada	NA	NA	Alterados	-
- Post-tratamiento: +2 meses	Sí	Leve/Moderada			Mejoría	RP
+4 meses	Sí	Leve			Normal	RC

RP: Respuesta parcial; RC: Respuesta completa; PDN: Prednisona; † Niveles normales de ácido hialurónico (<80µg/L) y de Pro-collagen III (2-6ng/ml); LN: Limite normalidad

PO-248

ESTIMACIÓN DE LA POBLACIÓN CON EICR AGUDA Y/O EICR CRÓNICA REFRACTARIA A ESTEROIDES EN ESPAÑA (2019 - 2022)

Solano Vercet C¹, Di Nicolantonio R², Gostkorzewicz J², Martínez Llinás D³, Martínez Muñoz C⁴, Pascual Cascón MJ⁵, Pérez López E⁶, Pérez Simón JA⁷, Sanz Caballero J⁸, Sampol Mayol A⁹, Vaamonde Torres N³, Valcárcel Ferreira D¹⁰, Vallejo Llamas C¹¹

¹Hospital Clínico Universitario. Valencia; ²Novartis Oncology; ³Oblikue Consulting; ⁴Hospital Clinic. Barcelona; ⁵Hospital Regional Universitario. Málaga; ⁶Hospital Universitario. Salamanca; ⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío; ⁸Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia; ⁹Hospital Universitario Son Espases; ¹⁰Hospital Universitari de la Vall d'Hebron; ¹¹Hospital Universitario de Donostia

Introducción: La enfermedad del injerto contra el receptor es una complicación grave y frecuente en pacientes receptores de un trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos (TPH). La EICR puede presentarse de forma aguda (EICRa) o crónica (EICRc). El tratamiento estándar en primera línea consiste en la administración de esteroides, pero se estima que la mitad de los pacientes no responden satisfacto-

riamente. El objetivo del presente análisis es estimar la población que presentará EICRa y/o EICRc refractaria a esteroides en España en el periodo 2019-2022.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en PubMed/Medline y en la Biblioteca Cochrane para recopilar artículos que contuvieran información epidemiológica sobre EICRa y/o EICRc en España. Esta información se complementó con la contenida en la memoria de actividad de la ONT del año 2017 y con la proporcionada por un panel de 10 hematólogos distribuidos por todo el territorio nacional, que fueron entrevistados telefónicamente utilizando un cuestionario estructurado como guion. A partir de los datos obtenidos durante la consulta se desarrolló un modelo para estimar la población refractaria a esteroides entre los años 2019 y 2022.

Resultados: En la búsqueda de literatura se localizaron 200 artículos. De estos, 105 fueron excluidos tras analizar los títulos y resúmenes y 6 tras analizar el texto completo. Durante el proceso de revisión se localizaron dos artículos adicionales, por lo que, en total, se incluyeron 91 artículos. Se detectó una gran variabilidad en los resultados, observándose incidencias de EICRa de grado II-IV de entre el 9,8% y el 68%, e incidencias de EICRc de entre el 17% y el 93%. Sin embargo, ningún estudio fue representativo de la realidad nacional global. Del total de los artículos (n=91), 64 incluyeron exclusivamente población adulta y 9 exclusivamente población pediátrica. El resto (n=18) tampoco se consideró representativo de la realidad global actual, ya que analizaba un tipo concreto de trasplante según tipo de donante y/o fuente de progenitores hematopoyéticos (n= 14), tipo de profilaxis de EICR (n= 2) o tipo de acondicionamiento (n= 1); o se basaba en datos recogidos hace más de 10 años (n=1). Tampoco se localizó información sobre la incidencia de refractariedad a esteroides en España. Teniendo en cuenta los supuestos validados por el panel de expertos clínicos, se estimó que la población con EICRa refractaria a esteroides estará constituida por 184 pacientes en 2019, 179 en 2020, 173 en 2021 y 168 en 2022 (Tabla1); y que la población con EICRc refractaria a esteroides estará constituida por 580 pacientes en 2019, 592 en 2020, 604 en 2021 y 616 en 2022 (Tabla 2).

Conclusión: Durante los próximos años se estima una ligera reducción en el número de casos de EICRa refractaria a esteroides y un ligero aumento en el número de casos de EICRc refractaria a esteroides. Los resultados de este estudio deberán ser confirmados en estudios observacionales.

Tabla 1. Estimación de la población con EICRa refractaria a esteroides en España (2019-2022).

	2019	2020	2021	2022
Población receptora de TPH alógeno ¹	1.276	1.299	1.322	1.346
Incidencia EICRa tras TPH alógeno ²	45%	43%	41%	39%
Población con EICRa tras TPH alógeno ³	568	552	535	518
Refractariedad a esteroides en EICRa ³	32%	32%	32%	32%
Población con EICRa refractaria a esteroides	184	179	173	168

EICRa: enfermedad del injerto contra el receptor aguda; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. ¹Proyecciones basadas en el informe de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT): "Memoria de trasplantes de progenitores hematopoyéticos. 2017". Validado por panel de expertos clínicos. ²Incidencia actual considerada por el panel de expertos (valor promedio de las respuestas de los expertos). Dada la tendencia a la baja en la incidencia de EICRa esperada para los próximos años, en base a opinión de los expertos (promedio), se asumió una reducción interanual del 2% en la incidencia. ³Fuente: Novartis market research, validado por panel de expertos clínicos.

Tabla 2. Estimación de la población con EICRc refractaria a esteroides en España (2019-2022).

	2019	2020	2021	2022
Población receptora de TPH alógeno ¹	1.276	1.299	1.322	1.346
Incidencia EICRc tras TPH alógeno ²	50%	50%	50%	50%
Población con EICRc tras TPH alógeno ²	638	650	661	673
Refractariedad a esteroides en EICRc ²	43%	43%	43%	43%
Población con EICRc refractaria a esteroides (diagnosticados en el año en curso)	274	279	284	289
Población con EICRc refractaria a esteroides (diagnosticados en años anteriores) ³	305	313	320	326
Población con EICRc refractaria a esteroides (todos)	580	592	604	616

EICRc: enfermedad del injerto contra el receptor crónica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. ¹Proyecciones basadas en el informe de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT): "Memoria de trasplantes de progenitores hematopoyéticos. 2017". Validado por panel de expertos clínicos. ²Fuente: panel de expertos clínicos (valor promedio de las respuestas de los expertos).

PO-249

ACTIVIDAD EN TRASPLANTE DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA: 1.000 TRASPLANTES ALOGENICOS ENTRE 1995 Y 2018

Martín López AA¹, Prieto García L¹, Pérez López E¹, López Corral L¹, Navarro Bailón A¹, Sánchez-Guijo F¹, Vázquez López L¹, Cabrero Calvo M¹, Baile González M¹, Delgado Criado M¹, Herrero Nieto C¹, Haro Marcos E¹, López Parra M¹, López Villar O¹, Caballero Barrigón MD¹

¹Hospital Clínico de Salamanca

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una opción curativa en enfermedades hematológicas. Nuestra Unidad de Trasplante es centro de referencia para pacientes de Castilla y León y Extremadura. Desde octubre/1995 hasta diciembre/2018 se han realizado 1.004 TAPH.

Métodos: Se recogieron los datos de los pacientes y del TAPH de forma prospectiva y los resultados se analizaron mediante el programa informático IBM_SPSS Statistics.

Tabla 1.

Características pacientes (n=940)	N(%)	Mediana (rango)
Edad (años)		50 (15-71)
Sexo		
- Hombre	546 (58,1%)	
- Mujer	394 (41,9%)	
Diagnóstico		
- LMA	321 (34,1%)	
- SMD	143 (15,2%)	
- LLA	110 (11,7%)	
- LNH + LLC	163 (17,3%)	
- EH	45 (4,8%)	
- MM	69 (7,3%)	
- LMC	49 (5,2%)	
- SMP Ph(-)	16 (1,7%)	
- AM	24 (2,6%)	
Estadio enfermedad pre-TPH		
- Precoz	407 (43,3%)	
- Intermedio	178 (19%)	
- Avanzado	354 (37,7%)	

Tabla 2.

Características TAPH (n=940)	N (%)
Nº TPH alogénico	
- Primero	882 (93,8%)
- Segundo	53 (5,6%)
- Tercero	5 (0,5%)
TASPE previo (SI)	158 (16,8%)
Fuente de progenitores	
- SP	828 (88,1%)
- MO	88 (9,4%)
- SCU	24 (2,6%)
Tipo donante	
- DE	562 (59,8%)
- DNE	281 (29,9%)
- Haploidéntico	97 (10,3%)
Acondicionamiento	
- No	7 (0,7%)
- AMA	407 (43,3%)
- AIR	526 (56%)
Profilaxis EICH	
- No	15 (2%)
- CSA/Tacro + MTX (AMA)	237 (25%)
- CSA/Tacro + MTX (AIR)	270 (29%)
- CSA/Tacro + MMF	43 (5%)
- Tacro + Rapa	244 (26%)
- Cy post-TPH	96 (10%)
- Otros	34 (4%)

Resultados: Las Tablas 1 y 2 resumen las características de los pacientes y del TAPH (n=940, excluyendo enfermos <15 años). Se eliminaron los casos trasplantados por aplasia medular, otras patologías no malignas y LMC para el análisis posterior (n=867). En el día +100 post-TAPH el 68% de los pacientes se encontraban en RC. Se constató recaída o progresión post-TAPH en 299 casos (34,5%). El 46% de los pacientes fallecieron (n=398), casi la mitad por progresión. La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) fue del 8,8% al día +100, 20% a

los 2 años y 24% a los 5 años. A fecha de último seguimiento, 469 pacientes (54%) permanecen vivos, el 90% en RC, de los cuales el 20% habían recaído o progresado previamente. Con una mediana de seguimiento de 44 meses (1-266), la supervivencia libre de evento (SLE) fue del 50,4% y 42,5% a los 2 y 5 años, y la supervivencia global (SG) fue del 60,7% y 52,8% a los 2 y 5 años. Los pacientes diagnosticados de MM presentaron una menor SLE y SG respecto al resto de patologías. Se observó ventaja en SLE y SG (también menor MRT) para los pacientes trasplantados en estadios precoces de la enfermedad frente a los estadios intermedio y avanzado. No se encontraron diferencias entre la SP y MO como fuente de progenitores, por el contrario, la SCU mostró una SLE y SG inferior y una mayor MRT. No se observaron diferencias en SG según el tipo de donante, sin embargo, el donante haploidéntico se relacionó con una SLE superior (sin correlacionarse con una MRT inferior). Los TAPH de donantes con 2 diferencias HLA presentaron una peor SLE y SG. Los pacientes que se encontraban en RC en el día +100 post-TAPH presentaron una mejor SLE y SG. Los pacientes que desarrollaron EICHa grados III-IV presentaron una peor SLE y SG frente al resto de subgrupos, todo ello como consecuencia de una mayor MRT en estos casos. Aquellos que desarrollaron EICHc, limitada o extensa, presentaron una mayor SLE y SG frente a los que no la tuvieron. En el análisis multivariante, la respuesta al día +100 (RC) y el desarrollo de EICHc mantuvieron la significación estadística en términos de SLE, SG y MRT (la EICHa solo para SG y MRT). Por otra parte, el diagnóstico de MM y el estadio de la enfermedad pre-TAPH también mantuvieron su influencia en SLE y SG.

Conclusión: Los resultados del TAPH en nuestra Unidad confirman el poder curativo del TAPH en enfermedades malignas, con más del 50% de los pacientes vivos y el 90% de ellos libres de enfermedad. En los últimos años, nuestra investigación se dirige a: 1) identificar qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar EICH grave y mejorar su tratamiento, y 2) optimizar el control de la enfermedad de base, la cual sigue siendo el primer motivo de fracaso del TAPH, con el fin de mejorar nuestros resultados en el futuro.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE

PO-250

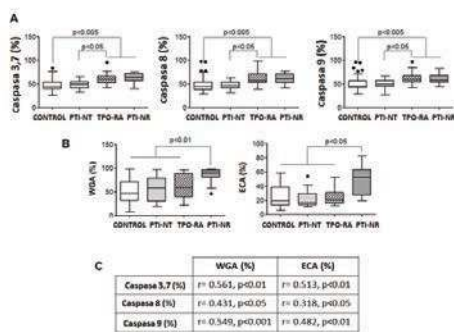
LOS CAMBIOS EN EL PATRÓN DE GLICOSILACIÓN DE LA MEMBRANA PLAQUETARIA PODRÍAN ESTAR LOS CAMBIOS EN EL PATRÓN DE GLICOSILACIÓN DE LA MEMBRANA PLAQUETARIA PODRÍAN ESTAR INVOLUCRADOS EN LA PATOGÉNESIS DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

Monzón Manzano E¹, Justo Sanz R¹, Fernández Bello I¹, Álvarez Román MT¹, Martín Salces M¹, Rivas Pollmar I¹, Haslam S¹, Acuña Butta P¹, Cebanu T¹, García Barcenilla S¹, Jiménez Yuste V¹, Butta Coll N¹

¹Grupo de coagulopatías y alteraciones de la hemostasia. Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ

Se ha propuesto que ciertas enfermedades autoinmunes pueden ser causadas por cambios en la glicosilación de la superficie celular, ya que cambios en sus glicoproteínas (GPs) inducirían al sistema inmune a reconocer sus células como “no propias”. El objetivo de este trabajo fue evaluar si cambios en la glicosilación plaquetaria podría estar involucrada en la etiopatogenia de la trombocitopenia inmune primaria (PTI).

Métodos: 32 pacientes de PTI primaria sin tratamiento (NT) en los últimos 6 meses, 35 tratados con agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA), 11 no respondedores a fármacos de primera y segunda línea (NR) y 81 controles sanos fueron incluidos en el estudio. Se emplearon plaquetas tratadas con Erythrina cristagalli (ECA) o Wheat germ agglutinin (WGA) para evaluar, respectivamente, el contenido de β-galactosa y β-N-acetilglucosamina de las GPs de la membrana plaquetaria. La capacidad de activación del receptor de fibrinógeno, la liberación del contenido de los gránulos densos y alfa tras estimular con un agonista del receptor PAR-1 (TRAP) y la actividad de las caspasas 3/7, 8 y 9 en plaquetas se evaluaron por citometría de flujo (CMF). Los glicanos derivados de GPs plaquetarias de un control sano y de un paciente NR se caracterizaron por espectrometría de masas MALDI-TOF. Los N-glicanos fueron liberados por digestión con PNGasa F antes de su análisis. La fagocitosis de las plaquetas por células HepG2 se testó por CMF después de coincubar las plaquetas con estas células durante 45 minutos a 37°C.



A) Actividad de las caspasas 3/7, 8 y 9. B) Unión de WGA y ECA. C) Correlación de la unión de WGA y ECA con la actividad de las caspasas.

Figura 1.



Figura 2.

Resultados: El recuento plaquetario fue menor en todos los grupos de pacientes con PTI ($p < 0.05$). El grupo de NR unió más ECA y WGA que el resto de grupos (Figura 1B) y, al igual que los pacientes tratados con los TPO-RA, tenía mayor actividad de las caspasas 3/7, 8 y 9. La unión de ECA y WGA se correlacionó con la actividad de las caspasas y mostró una relación inversa con el número de plaquetas (Figura 1A y 1C). Los pacientes de PTI mostraron menor capacidad de activación del receptor de fibrinógeno y una menor liberación del contenido de sus gránulos tras su estimulación con TRAP ($p < 0.05$). Esta disminución en la capacidad de activación de las plaquetas de los pacientes con PTI no pareció estar relacionada con los cambios en los niveles de ácido siálico de sus GPs. El análisis de la composición de glúcidos de las plaquetas por MALDI-TOF mostró la presencia de glicanos de tipo bi-, tri- y tetra-antenna. El análisis de los N-glicanos sialilados, reveló niveles más bajos de ácido siálico en las plaquetas de los pacientes de PTI NR que en las de los controles sanos. Las plaquetas de los pacientes de PTI con menos ácido siálico en sus GPs fueron más fagocitadas por células HepG2 (Figura 2).

Conclusiones: Las plaquetas de pacientes con PTI no respondedores a los tratamientos tienen menos ácido siálico en sus GPs, lo que las hace más susceptibles de ser fagocitadas por los receptores Ashwell-Morell de las células HepG2. La pérdida de ácido siálico se puede relacionar con el aumento de la actividad de las caspasas plaquetarias. Trabajo financiado por FIS-FONDOS FEDER (PI15/01457 y CP14/00024).

PO-251

“INFLUENCIA DE PARÁMETROS BÁSICOS DE LA HEMOSTASIA EN EL PERFIL HEMORRÁGICO DE LA PTI CRÓNICA”

Jiménez Bárcenas R¹, Rodríguez Martorell FJ¹, Núñez Vázquez R¹, Espigado Tocino I¹, Pérez Simón JA¹

¹HU Virgen del Rocío Sevilla

Introducción: Existen perfiles hemorrágicos heterogéneos en los pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) y cifras de plaquetas muy similares o incluso iguales. Se han postulado posibles mecanismos compensatorios de la trombocitopenia, pero no se han identificado factores predictores clínicos del riesgo de sangrado en esta entidad.

Métodos: Estudio observacional analítico longitudinal de parámetros básicos de la hemostasia para determinar su implicación en la variabilidad interindividual en el fenotipo hemorrágico de los pacientes con PTI crónica. Hasta la fecha se han incluido 35 pacientes. Mediana de edad 53 años (29-87). Distribución por sexos: 29 mujeres y 6 varones. Mediana de la cifra de plaquetas: $25 \times 10^9/L$ (15-50). Ningún paciente ha recibido tratamiento específico para la PTI. Se investigaron factores de riesgo vascular y no se hallaron diferencias entre grupos. Tabla 1. Para la evaluación del fenotipo hemorrágico en los sujetos participantes en el estudio se ha empleado la clasificación de la OMS para las hemorragias en los trastornos de la hemostasia primaria. Se comparan los pacientes sin ningún tipo de sangrado (grado 0 OMS), frente a los que sí lo presentan (grado = 1 OMS), así como aquéllos con sangrado clínicamente no significativo (grados 0-1 OMS) frente a los que tienen más de dos puntos en esta clasificación (grado = 2 OMS).

Resultados: El tiempo de protrombina (TP) es significativamente más corto en los pacientes del grupo 0 OMS ($p = 0.025$) y en los pacientes grado 0-1 OMS ($p = 0.011$). El tiempo de cefalina (TTPa) no presenta diferencias entre grupos. Lo mismo ocurre con los niveles de fibrinógeno (FBG), de proteína C (PC), factor VIII (FVIII:C) así como con el ratio FVIII/PC. Los niveles de factor von Willebrand (FvW) presentan diferencias estadísticamente significativas, siendo mayores en los pacientes que no sangran ($p = 0.037$). Si comparamos los pacientes con grado 0-1 OMS frente a los de grado = 2 OMS, los niveles de FvW también son mayores en el primer grupo ($p = 0.004$). Tabla 2.

Conclusiones: En nuestra serie los pacientes con PTI crónica y cifra de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$ que no sangran tienen un tiempo de protrombina más corto y niveles de factor von Willebrand más elevados que los que presentan algún tipo de sangrado. Este proyecto continúa en reclutamiento. Se prevé comprobar los resultados con un número mayor de pacientes, ampliar el estudio del FvW (epítipo funcional, estructura multimérica) e investigar la posible implicación de la deficiencia de FVII, FII o aumento compensatorio de antitrombina en el acortamiento del TP.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Grado 0 OMS (16)	Grado ≥ 1 OMS (19)	Valor p
Sexo (M/H)	12/4	17/2	0.29
Edad (m,r)	62.7 (29-87)	54.1 (32-86)	0.77
Plaquetas (m,r) $\times 10^9/L$	26.8 (15-50)	27.8 (15-50)	0.39
FG (MDR-4) (m,r) ml/min	83.6 (60-118)	94.8 (70-140)	
AAF (S/N)	2/14	2/17	0.9
Diabetes (S/N)	3/13	2/17	0.85
HTA (S/N)	5/11	4/15	0.49
Dislipemia S/N	6/10	6/13	0.71
Obesidad (IMC>30) (S/N)	1/15	4/15	0.21
Tabaquismo (S/N)	1/15	2/17	0.65
Trombosis (S/N)	1/15	2/17	0.65

Tabla 2. Resultados.

	Grado 0 OMS (16)	Grado ≥ 1 OMS (19)	Valor p
TP (m,r) segundos	11.1 (10-12)	11.6 (11-13)	0.025
TTPa (m,r) segundos	29.5 (25-37)	29.8 (24-36)	0.37
FVIII:C (m,r) UI/dL	165.59 (53.5-269.1)	157.12 (107.1-300)	0.36
FBG (m,r) G/L	2.99 (2-3.7)	3.15 (1.8-4.1)	0.21
PC (m,r) UI/dL	117.1 (89-185)	112.1 (81-196)	0.33
FVIII:C/PC (m,r)	1.66 (0.5-6.3)	1.63 (0.9-3.7)	0.46
FVW ag (m,r) UI/dL	166.41 (87.9-259.9)	137.68 (76.7-237.7)	0.037
	Grado 0-1 OMS (16)	Grado ≥ 2 OMS (19)	Valor p
TP (m,r) segundos	11.1 (10-12)	11.8 (11-13)	0.011
TTPa (m,r) segundos	30.5 (25-37)	29.5 (24-32)	0.29
FVIII:C (m,r) UI/dL	159.6 (85-210.20)	164.42 (53.5-300)	0.42
FBG (m,r) G/L	3.03 (2-4.1)	3.2 (1.8-4.1)	0.22
PC (m,r) UI/dL	112.6 (81-196)	119 (83-179)	0.31
FVIII:C/PC (m,r)	1.78 (0.5-6.3)	1.24 (0.6-1.9)	0.10
FVW ag (m,r) UI/dL	163.64 (76.7-259.9)	116.66 (84.9-148.3)	0.004

PO-252

PREDICTORES DE RESPUESTAS LIBRES DE TRATAMIENTO CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA EN PACIENTES CON PTI

Lozano Almela ML¹, Mingot Castellano ME², Perera M³, Jarque I⁴, Campos R⁵, González TJ⁶, Carreño G⁷, Bermejo N⁸, López MF⁹, De Andrés A¹⁰, Valcárcel D¹¹, Casado F¹², Álvarez MT¹³, Orts MI¹⁴, Novelli S¹⁵, González JR¹⁶, Bolaños E¹⁷, López Ansoar E¹⁸, Orna E¹⁹, Vicente V²⁰

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca Murcia. Grupo de investigación CB4 5/000 5 5 del CIBERER, Instituto de Salud Carlos III ISCIII Madrid; ²Hospital Regional Universitario de Málaga; ³Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ⁴Hospital Universitari i Politècnic la Fe; ⁵Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera; ⁶Hospital Universitario de Burgos; ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁸Hospital San Pedro de Alcántara; ⁹Hospital Universitario a Coruña; ¹⁰Complejo Hospitalario Universitario de Santiago; ¹¹Hospital Universitari Vall d'Hebron; ¹²Hospital Virgen de la Salud; ¹³Hospital Universitario La Paz; ¹⁴Hospital de Sagunto; ¹⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ¹⁶Hospital Universitario de Salamanca; ¹⁷Hospital Clínico San Carlos; ¹⁸Hospital Álvaro Cunqueiro; ¹⁹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; ²⁰Hospital Morales Meseguer

Introducción: Es un hecho reconocido que un porcentaje de pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI) consiguen discontinuar agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO-RA) manteniendo respuestas sostenidas sin tratamiento (TFR). Sin embargo, hasta la fecha no hay factores predictivos para identificar en qué enfermos este enfoque podrá tener éxito. El objetivo es evaluar los factores clínicos predictivos de la TFR en una cohorte de pacientes con PTI tratados con TPO-RA.

Métodos: Estudio retrospectivo y multicéntrico de 19 hospitales secundarios y terciarios españoles que incluyó pacientes de edad > 18 años con PTI primaria que habían iniciado tratamiento con TPO-RA (eltrom-

bopag [EPG] o romiplostim [ROM]) entre enero de 2012 y diciembre de 2014. Los datos sobre las características de los pacientes, antecedentes médicos y tratamientos previos se obtuvieron de los registros médicos.

Resultados: Un total de 121 pacientes con una mediana de edad de 63 años (rango 19-96 años), 59% mujeres, iniciaron TPO-RA como terapia a largo plazo (ROM 54; EPG 67). El 68% de los pacientes tratados con TPO-RA cumplieron con los criterios de PTI crónica. Un total de 39 pacientes (32,2%) alternaron TPO-RA durante el seguimiento. La causa más frecuente fue por falta de eficacia (48,7%, de los casos de los que en 89,5% el TPO-RA inicial fue EPG). Debido al cambio, la exposición a ambos TPO-RA fue similar durante el seguimiento; 80 pacientes recibieron ROM y un número similar se trató con EPG, con una exposición total (años) de 161,0 y 168,3, respectivamente. Durante el seguimiento, 56 pacientes (46,3%) discontinuaron TPO-RA; 10 de los 37 casos que cesaron ROM habían recibido EPG anteriormente, y 4 de los 19 casos que interrumpieron EPG habían sido tratados previamente con ROM. Tras una mediana de 432 días (29-1344) bajo tratamiento con TPO-RA, 35 pacientes (28,9%) mantuvieron la TFR definida como recuentos de plaquetas > 50x10⁹/l durante más de 6 meses. En 4 de estos 35 casos, los TPO-RA fueron reintroducidos debido a la pérdida de respuesta después de una mediana de TFR de 20,5 meses. Se analizaron los predictores potenciales de la TFR en los 31 pacientes restantes (25,6%) con una mediana de seguimiento de 32 meses (8-217). Ni características específicas del paciente (edad, comorbilidades, duración de la PTI, tratamientos previos), sangrado, terapias previas ni fase de la enfermedad se relacionaron con la TFR. Sin embargo, el análisis univariado (Chi-cuadrado) identificó que mientras que el TPO-RA específico que se discontinuó no influyó en la probabilidad de alcanzar la TFR, administrar ROM como primer TPO-RA se asoció positivamente con la TFR (P=0,010), y alternar TPO-RA predice negativamente TFRs (P=0,002). En el análisis multivariado con regresión logística, ambas variables predijeron probabilidades significativamente mayores de TFR (Tabla 1).

Conclusión: La respuesta plaquetaria tras el cese de TPO-RA se mantiene en el 25,6% de los pacientes adultos con PTI primaria; la administración de ROM como primer TPO-RA y la no alternancia de TPO-RA se correlacionan positivamente con la probabilidad de alcanzar TFR.

Tabla 1. Predictores de respuestas libres de tratamiento. Resultados de modelos de regresión logística multivariada

	OR	95% IC	P
Romiplostim como primer TPO-RA recibido	3,15	1,29-7,70	0,012
No alternancia entre TPO-RA	9,20	2,02-41,88	0,004

*IC, Intervalo de confianza; OR, razón de probabilidades; TPO-RA, agonista del receptor de la trombopoyetina.

PO-253

PARÁMETROS PREDICTORES DE RESPUESTA A LA ESPLENECTOMÍA EN LA TROMBOPE-NIA INMUNE

Díaz Suarez MF¹, Novelli S¹, Vidal S¹, Zamora C¹

¹H Sant Pau

Introducción: La trombopenia inmune (TI) es una enfermedad autoinmune, que en la mayoría de casos es idiopática y se establece por un diagnóstico de exclusión. Se define por una cifra de plaquetas inferior a 100x10⁹/L y se asocia a un mayor riesgo hemorrágico. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes no consiguen una respuesta inicial a la primera línea con corticosteroides o se vuelven corticodpendientes; en estos casos se plantea el uso de análogos del receptor de la trombopoyetina (A-rTPO) y/o la esplenectomía. Aproximadamente, un 85% de los pacientes responden a la esplenectomía con una incidencia de recaída a los 10 años del 15 al 25%. (4) No se han descrito parámetros clínicos o analíticos que ayuden a predecir la respuesta a la esplenectomía previa a la intervención quirúrgica.

Objetivo: El objetivo primario es determinar los parámetros clínicos y biológicos predictores de respuesta a la esplenectomía en los pacientes con TI refractarias y/o cortico dependientes. Los objetivos secundarios

son reportar los datos de eficacia de la esplenectomía en nuestro centro así como la respuesta de los A-rTPO

Métodos: Desde Abril del 2000 hasta Febrero del 2018, se realizaron 66 esplenectomías como parte del tratamiento en segunda línea o más en pacientes con TI refractarias y/o cortico dependientes. Se recogieron datos clínicos y analíticos con potencial relevancia para pronosticar el riesgo de recaída a la esplenectomía. Se valoró la respuesta según los criterios normalizados. Se calcularon los estadísticos descriptivos y variables de tendencia central. Se realizó un análisis de Cox para determinar el riesgo de recaída.

Resultados: De los 66 casos recolectados sólo se disponía información completa de 59 casos. La mediana de seguimiento desde el diagnóstico de TI hasta el último control fue de 97 meses (2-381). La mediana de seguimiento desde la esplenectomía fue de 51 meses (0-166). La mediana de edad en la esplenectomía fue de 61 años (19-90) y un 57,6% eran mujeres (n=34). Las características de la población se resumen en la Tabla 1. La tasa de respuesta a la esplenectomía fue de 96,6% (n=57). La mediana del tiempo libre de recaída (TLR) post esplenectomía fue 22 meses (0- 155 meses). A los 22 meses el 70,8% permanecen sin recaer, la mediana de recaída no se ha alcanzado. La única variable que predijo de forma significativa la recaída tras la esplenectomía antes de la intervención quirúrgica fue el hecho de ser refractario a los corticosteroides en primera línea con un HR 2,9 (IC 95% 0,96-8,64)(p=0,05). Una menor cifra de linfocitos como variable continua (media $1,9 \times 10^9/L$) se asoció a un HR 0,38 (IC95% 0,13-1,1) pero no alcanzó la significancia estadística (p=0,08). Se detectó como variable predictora post esplenectomía que una menor cifra de plaquetas máximas tras la intervención (media de $504 \times 10^9/L$) se asociaba a un mayor riesgo de recaída con HR 0,99 (IC95% 0,98 -1) (p<0.05). La tasa de respuesta a los A-rTPO de los 31 casos tratados fue de 77% (n=24). La mayoría fueron pre-esplenectomía (71%, como preparación o por decisión del paciente).

Conclusión: La esplenectomía tiene una tasa de respuesta elevada y duradera. La refractariedad primaria a los corticoides en primera línea se asocia con una menor probabilidad de responder a la esplenectomía. Los hallazgos sugieren que las variables predictoras de respuesta a la esplenectomía están presentes desde el inicio de la terapia.

Tabla 1.

Variable	Cifra	Intervalo
Edad	61 años (mediana)	(19-90)
Género	Hombre= 42% (n=25), Mujer=58% (n=34)	
Sangrado al diagnóstico	SI:68% (n=40) No:32% (n=19)	
Plaquetas al diagnóstico ($10^9/L$)	20 (mediana)	(1-110)
Plaquetas antes de 1ª línea ($10^9/L$)	12 (mediana)	(1-79)
Respuesta tras tratamiento 1ª línea (n=58)	No: 24% (n=14) SI: 76% (n=44)	
Terapia de primera línea (n=57)	Corticoides: 68% (n=39) IgIV + Corticoides: 30% (n=17) IgIV: 2% (n=1)	
Terapia de segunda línea (n=57)	Esplenectomía: 39% (n=22) A-rTPO: 26% (n=15) Inmunoglobulinas intravenosa: 21% (n=12) Rituximab: 5% (n=3) Inmunosupresores: 5% (n=3) Corticoides: 2% (n=1) Danazol: 2% (n=1)	
Línea en la que se realiza la esplenectomía (n=58)	Segunda línea 29% (n=17) Tercera línea o más 71% (n=41)	
Razón para realizar la esplenectomía (n=56)	Corticorrefractariedad 42% (n=24) Corticodependencia 46% (n=26) Dependencia a A-rTPO 4% (n=2) Intolerancia a corticoides 4% (n=2) Multirrefractariedad 4% (n=2)	
Plaquetas pre esplenectomía ($10^9/L$)	53 (mediana)	(1-360)
Plaquetas post esplenectomía ($10^9/L$)	467 (mediana)	(48-1631)
Tratamiento con A-rTPO	No=48% (n=28) SI= 52% (n=31)	
Administración de A-rTPO pre o post esplenectomía (n=31)	Antes 71% (n=22) Después 29% (n=9)	
Tratamiento con Rituximab	No=78% (n=46) SI= 22% (n=13)	

PO-254

ANÁLOGOS DE TROMBOPOYETINA EN TROMBOPENIA INMUNE: EXPERIENCIA EN VIDA REAL EN UN ÚNICO CENTRO

Regalado-Artamendi I¹, Ortuzar A¹, Domingo A¹, Landete E¹, Pérez-Corral AM¹, Monsalvo S¹, Anguita J¹, Pérez Rus G¹, Díez-Martín JL¹, Pascual C¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: Los análogos de trombopoyetina (AnTPO); Romiplostim y Eltrombopag se incorporan en 2009-2010 como opciones terapéuticas en pacientes con trombopenia inmune (PTI). En los últimos años se han posicionado como alternativa eficaz en segunda línea. Nuestro objetivo fue revisar la experiencia con AnTPO en práctica clínica real y analizar su eficacia y las implicaciones que ha supuesto su incorporación.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo unicéntrico del uso de AnTPO en pacientes con PTI entre 2011 y 2018 en un hospital terciario. Se utilizaron los criterios estandarizados propuestos por Rodeghiero et al en 2014. Los resultados de variables cuantitativas se expresan en mediana/rango intercuartílico (RIC). Para comparar medianas se utilizó el test de Mann Whitney y la X² para variables cualitativas.

Tabla 1. Características al inicio de tratamiento (n=90).

	Eltrombopag (n=53)	Romiplostim (n=37)
Sexo femenino	28 (52.8%)	22 (59.5%)
Índice Charlson comorbilidad	2 (0-3)	3 (1.5-6)
Mediana edad (años) (RIC)	59 (38-76)	73.5 (55.3 - 81.8)
PTI reciente diagnóstico	10/51 (19.6%)	7/34 (20.5%)
PTI persistente	8/51 (15.7%)	6/34 (17.6%)
PTI crónica	33/51 (64.7%)	21/34 (61.7%)
Mediana de tratamientos previos (RIC)	3 (2-4.5)	4 (2-5)
- Glucocorticoide	52 (98.1%)	35 (94.6%)
- Inmunoglobulinas	42 (79.2%)	34 (91.9%)
- Rituximab	20 (37.7%)	12 (32.4%)
- Otros inmunosupresores	22 (41.5%)	20 (54.1%)
- Esplenectomía	10 (18.9%)	8 (21.6%)
Mediana plaquetas al inicio tratamiento ($\times 10^9/l$) (RIC)	23 (12-39)	21 (6-40)
Biopsia médula ósea previa	37 (69.8%)	28 (75.5%)
Tratamiento concomitante inicial	35 (66%)	25 (67.6%)
- Glucocorticoides	31 (58.5%)	23 (62.2%)
- Rituximab	7 (13.2%)	2 (5.4%)
- Otro inmunosupresor	12 (22.6%)	8 (21.6%)

Tabla 2.

	Eltrombopag (n=53)	Romiplostim (n=37)	p
Tasa respuesta parcial (RP)	44 (83%)	31 (83.8%)	0.564
Mediana días hasta RP (RIC)	13.5 (6-33)	11.5 (6-27.3)	0.689
Mediana plaquetas en RP ($\times 10^9/l$)	62 (44-83.3)	61 (51.7-81.2)	0.907
Tasa respuesta completa (RC)	41 (78.8%)	25 (67.6%)	0.214
Mediana días hasta RC (RIC)	17 (9-48)	14 (6.5-60)	0.5770
Mediana plaquetas en RC ($\times 10^9/l$)	148 (123-201)	159 (129-239.5)	0.513
Rescates durante tratamiento	0 (0-1)	1 (0-2)	0.036
Switch	12 (22.6%)	5 (13.5%)	0.209
- No respuesta	7 (13.2%)	3 (8.1%)	
- Respuesta fluctuante	5 (9.4%)	2 (5.4%)	
Discontinúación	27 (50.9%)	16 (43.2%)	0.307
- Falta respuesta	7 (25.9%)	6 (16.2%)	
- Respuesta fluctuante	3 (11.1%)	6 (16.2%)	
- Pérdida respuesta	5 (18.5%)	1 (2.7%)	
- Voluntad paciente	1 (3.7%)	0	
- Respuesta	11 (40.7%)	3 (8.1%)	
Mediana duración respuesta (meses) (RIC)	13 (6-63)	27 (7-40)	0.915
Respuesta mantenida	6 (11.3%)	2 (5.4%)	0.282

Tabla 3.

	Inicio AnTPO antes de 2013 (n=25)	Inicio AnTPO a partir de 2013 (n=64)	p
Mediana tratamientos previos (RIC)	4 (3-5)	3 (2-4.75)	0.026
Mediana meses desde el diagnóstico (RIC)	60.5 (5.8-183)	23 (2-111)	0.082
PTI en fases precoces (<12m)	7/24 (29.2%)	24 / 64 (39.3%)	0.268
PTI crónica (>12m)	17/24 (70.8%)	37/64 (60.7%)	

Resultados: Se incluyeron 70 pacientes (55.7% mujeres). Al diagnóstico, la mediana de edad era de 57 años (33-74) y la mediana de plaquetas $11 \times 10^9 / l$ (4-38.5). 52 (74.3%) eran PTI primarias y 18 (25.7%) PTI secundarias: 2(2.9%) VIH, 7(10%) conectivopatías, 5(7.1%) síndromes linfoproliferativos y 4(5.7%) otras hemopatías. La mediana de seguimiento fue de 32.5 meses (11.8-63). Se revisaron 90 tratamientos (53 Eltrombopag/37 Romiplostim). En la tabla 1 se muestran las características al inicio del tratamiento. La mediana de duración del tratamiento fue de 13 meses (2.5-43) con Eltrombopag y 14 meses (3.5-39.5) con Romiplostim. En la evaluación de la respuesta no se observan diferencias entre ambos fármacos (Tabla 2). Se alcanzó respuesta mantenida en 8 pacientes (11.4%). La mediana de duración de tratamiento en este grupo fue de 11 meses (2-51). A fecha de último seguimiento la mediana de duración de la respuesta era de 18 meses (11-77) con una mediana de 13 meses (5,75-28,75) en respuesta sin tratamiento y plaquetas de $147 \times 10^9 / l$ (120-200). Al comparar los tratamientos con AnTPO previos y posteriores a 2013 (tabla 3), se objetiva una diferencia significativa en el número de tratamientos previos ($p=0.026$). En el grupo más reciente se observa una tendencia al uso de AnTPO en fases más precoces ($p>0.05$). Se describen efectos adversos en 18.9% de tratamientos con Romiplostim y 32.1% de Eltrombopag, ninguno grave.

Conclusión: Se comprueba una elevada eficacia de ambos AnTPO con un buen perfil de seguridad. La introducción precoz de AnTPO permite disminuir el número de tratamientos contribuyendo probablemente a una menor toxicidad. Se observa una tasa de respuesta mantenida de 11.4% acorde con lo descrito en otras series. Con la limitación de ser retrospectiva, este trabajo representa la mayor serie nacional unicéntrica reportada.

PO-255

“EVALUACIÓN DEL USO DE DOSIS REDUCIDAS DE RITUXIMAB EN TROMBOCITOPENIA INMUNE”

Jiménez Bárcenas R¹, Flores Moreno S¹, Núñez Vázquez R¹, Rodríguez Martorell FJ¹, Pérez Simón JA¹

¹HU Virgen del Rocío Sevilla

Introducción: Rituximab es una alternativa de tratamiento habitual como segunda o tercera línea en pacientes con trombocitopenia inmune (TI). Las dosis suelen ser las empleadas en síndromes linfoproliferativos, aunque hay trabajos que sugieren la efectividad de dosis menores.

Métodos: Estudio retrospectivo de 42 pacientes diagnosticados de TI crónica (30 pacientes con TI primaria, 12 con TI secundaria) y tratados con rituximab en dos regímenes de dosis. Distribución por sexos: 28 mujeres y 14 varones. Mediana de edad 52 años (18-89). Mediana de plaquetas al diagnóstico $7 \times 10^9 / L$ (0-49). Antes de rituximab, 19 pacientes recibieron únicamente tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día y posterior descenso de dosis; 23 pacientes recibieron más de un tratamiento, incluyendo prednisona (n=23), dexametasona 40 mg/día x 4 días (n=16) y esplenectomía (n=10). Se usó lamivudina como profilaxis de reactivación de hepatitis B en 4 pacientes con anticuerpos antiHbc. Diez pacientes fueron tratados con rituximab $375 \text{ mg/m}^2 \times 4$ semanas (dosis estándar) y 32 pacientes con $100 \text{ mg/m}^2 \times 4$ semanas (dosis reducida). La respuesta fue evaluada después de tres meses de tratamiento. Se consideró respuesta completa (RC) el incremento de plaquetas por encima de $100 \times 10^9 / L$ y respuesta parcial (RP) la subida a más de $50 \times 10^9 / L$.

Resultados: De los 41 pacientes evaluables, 21 (51%) obtuvieron respuesta: 16 completa (39%) y 5 parcial (12%). La duración media de la respuesta fue 30 meses en el grupo de dosis estándar (DE) y 17 meses en el grupo que recibió la dosis reducida (DR) ($p=0.02$). Diez pacientes de ambos grupos (4 del grupo de DE y 6 del grupo de DR) mantuvieron

una respuesta sostenida durante más de dos años (rango 30-116 meses) Se produjeron 5 reacciones adversas relacionadas con la infusión, todas ellas controladas con medidas sintomáticas. No hubo reactivaciones virales. No ha habido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en nuestra serie. Se realizó un estudio de coste-efectividad con los siguientes **Resultados:** coste por paciente y ciclo: 426,3 € para DR y 1598,85 € para DE; coste total por paciente: 1705,5 € para DR y 6395,2 € para DE.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes con TI tratados con rituximab en dos regímenes distintos de dosis no hemos observado diferencias en eficacia y seguridad. La duración de la respuesta con la dosis reducida es algo menor, con un ahorro económico significativo. A la vista de estos resultados, en la última versión de nuestro protocolo de manejo de la TI hemos pasado al empleo en todos los pacientes de la dosis de rituximab reducida. Se evaluarán los resultados a los cinco años.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con rituximab (n=42).

	Dosis estándar (375 mg/m ² x4) (n= 10)	Dosis reducida (100 mg/m ² x4) (n=32)	Valor p
Sexo (n, %)	Mujeres 6 (60%) Varones 4 (40%)	Mujeres 22 (69%) Varones 10 (31%)	0.26
Edad (m, rango)	43 (18-64)	53 (23-89)	0.09
Tipo de trombocitopenia (n, %)	PTI 6 (60%) TIS 4 (40%)	PTI 24 (75%) TIS 8 (25%)	0.36
Recuento plaquetario (m, rango) x10e9/L	5 (3-23)	10 (0-49)	0.09
Tratamientos previos:			
Prednisona (n, %)	10 (100%)	32 (100%)	
Dexametasona (n, %)	1 (10%)	15 (47%)	0.03
Esplenectomía (n, %)	4 (40%)	6 (19%)	0.17
Respuesta (n, %)	5 (50%)	16 (52%)	0.92
Tipo de respuesta (n, %)	CR 4 (80%) PR 1 (20%)	CR 12 (75%) PR 4 (25%)	0.82
Días hasta respuesta (m, rango)	Sin datos	24 (5-45)	
Duración de la respuesta en meses (m, rango)	30 (3-116)	17 (6-60)	0.02

PO-256

TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALOINMUNE: A PROPÓSITO DE 3 CASOS

Hinojosa Orantos C¹, Verdugo Cabeza de Vaca MV¹, Salamanca Cuenca A¹, Correa Alonso MA¹, Blazquez Goñi C¹

¹Hospital de Jerez. Area Sanitaria Norte de Cádiz

Introducción: La trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune (TAIFN) se considera la causa más común de trombopenia grave en el RN. Se define como aquella resultante de formación de aloAc plaquetarios específicos maternos que reacciona con un Ag plaquetas fetales/neonatales heredado del padre que conduce a la destrucción de éstas. En 75-80% de casos el responsable de la incompatibilidad materna es el Ag HPA-1a, siendo el HPA-5b el implicado en 2º lugar y el HPA-15 en 3º, aunque también se han publicado casos con implicación del Ag HPA-3a, Ag HPA-4b y Ag HLA. Es una patología infraestimada. Al no existir programas de cribado universal, sólo se testan los RN con clínica sugestiva y aquellas madres y fetos de riesgo por antecedentes de TAIFN o sospecha en embarazos previos. Es una entidad con alta morbilidad, asociándose a un mayor riesgo de sangrado grave y la causa más frecuente de hemorragias intracraneales (HIC). Puede aparecer en 1º embarazo hasta en 50% y en gestaciones sucesivas en 90%.

Objetivos: Describimos 3 casos de TAIFN diagnosticados en nuestro centro, entre 2014-19.

Caso Clínico

Caso 1. 1ª Gestación por inseminación artificial, donante anónimo, madre sana. 41 SG, cesárea por PBF. Inicio de petequias generalizadas, sin clínica asociada. En hemograma, plaquetas de $6 \times 10^9 / L$. Se inicia tratamiento con transfusión de plaquetas, IgG y corticoides. Se realiza ecografía transfontanelar, objetivándose hematoma intraparenquimatoso

parieto-temporal izquierdo con dilatación ventricular. Alcanza plaquetas $>50 \times 10^9/L$ el 2º día, posteriormente $>100 \times 10^9/L$. Destacar mejor respuesta con Tx de plaquetas de aféresis materna lavadas y de donante HPA compatible ($>200 \times 10^9/L$). Ante sospecha de TAI FN se realizó estudio: F. Materno Ag HPA1b1b, y F. Neonatal HPA1a1b, confirmándose el diagnóstico de TAI FN por Ac anti-HPA1a.

Caso 2. 5ª gestación, 4 cursaron con pérdidas fetales, 2 con hidrocefalia. Nace con clínica de hemorragia cutánea, sin sangrado intracraneal y trombocitopenia. Ante la sospecha de TAI FN se realizó estudio: Detección de Acs antiHPA en suero de la madre con PAK12: Ac específico antiHPA1a +. PCR-SSP HPA: MADRE: HPA1b1b, HPA2a2b, HPA3a3a. PADRE: HPA1a1a, HPA2a2a, HPA3b 3b. Diagnóstico: Ac anti HPA 1a e Incompatibilidad HPA3.

Caso 3. 3ª gestación por FIV mediante ovodonación. Madre con trombofilia y antecedentes de muerte fetal. Cesárea urgente por DPP. RN de 38+5 SG, sin clínica hemorrágica. En hemograma, plaquetas de $8 \times 10^9/L$. Se decide Tx de plaquetas, IgG iv y corticoides. Alcanza plaquetas $>50 \times 10^9/L$ al 2º día de vida, con posteriores oscilaciones 2º a sepsis neonatal tardía. Se consigue estabilización de plaquetas $>50 \times 10^9/L$ en el 13º día de vida. Ante sospecha de TAI FN se realizó estudio: F. Materno: HPA 1a1a, HPA 2a2a, HPA 3a3a, HPA 5a5a, F. Paterno: HPA 1a1a, HPA 2a2b, HPA 3a3b, HPA 5a5b, F. Neonatal: HPA 1a1a, HPA 2a2a, HPA 3a3b, HPA 5a5a. Se detectan Ac antiHLA de múltiples especificidades y Acs plaquetarios de especificidad anti-HPA 5b con incompatibilidad para los sistemas HPA 3. Conclusión: Posible trombopenia asociada a Ac antiHLA.

Conclusiones: La TAI FN es una entidad de elevada gravedad, siendo la HIC la más temida de sus complicaciones. Debe sospecharse en todo neonato con plaquetas $<50 \times 10^9/L$ y en fetos con antecedentes familiares. Lo más frecuente es debido a Ac contra Ag del sistema HPA, aunque hay escasos casos publicados 2º a Ac contra Ag del sistema HLA. Los tratamientos se basan en la administración de IgG poliespecíficas, esteroides y transfusiones de plaquetas dirigidas. Actualmente no existen programas de cribado prenatal universal en primíparas por lo que un punto clave en esta entidad es la profilaxis o estrategia antenatal en futuras gestaciones.

PO-257

LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR TIPO 5 CON DEBUT TARDÍO Y PRESENTACIÓN ATÍPICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Alarcón Gallo AM¹, Conde Royo D¹, Cardos Gómez V¹, Barragán D¹, García Morato MB², Rodríguez Pena R², Fernández Rico P³, Valenciano Martínez S¹, Sánchez Prieto I¹, García Suárez J¹

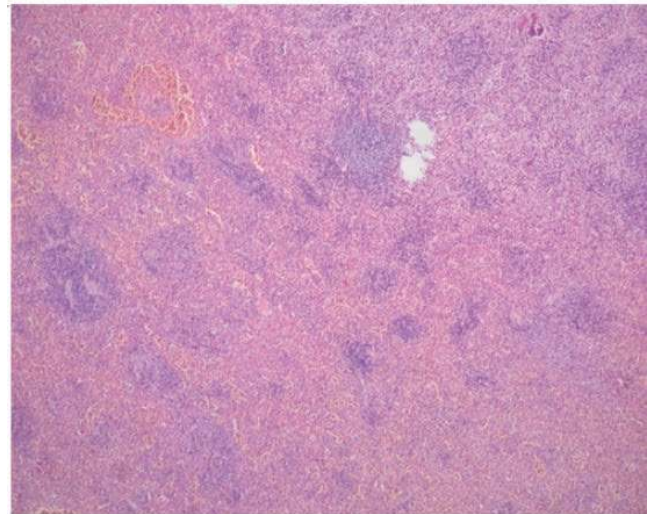
¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ²Hospital Universitario La Paz;

³Hospital Universitario La Princesa

Introducción: Los defectos genéticos en genes asociados con inmunodeficiencia primaria o desregulación de la respuesta inmune desempeñan un papel importante en la linfocitosis hemofagocítica infantil y se encuentran hasta en el 15% de casos que se diagnostican en adultos. El tipo de defecto genético puede afectar la edad de presentación y las características clínicas. Así, los pacientes con mutaciones del gen STXBP2 / Munc18-2 (linfocitosis hemofagocítica familiar/LHF tipo 5) a menudo tienen un curso más indolente y de aparición tardía. A continuación presentamos un caso de Linfocitosis hemofagocítica familiar (LHF) tipo 5 de debut tardío y presentación atípica.

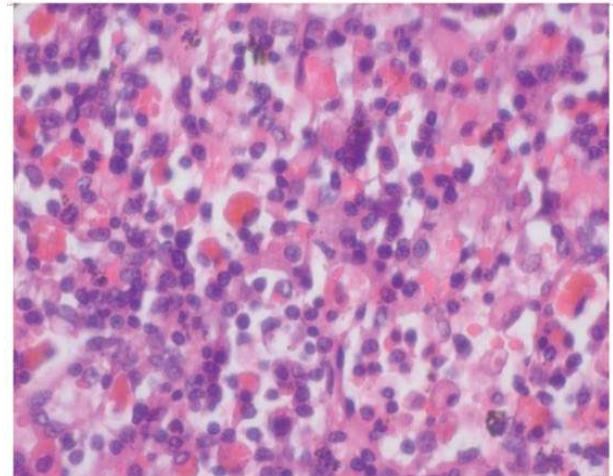
Material y métodos: Describimos el caso de una mujer de 60 años con consanguinidad conocida en la familia que ingresa en Neurología por un síndrome cerebeloso subagudo asociando pancitopenia y hepato-esplenomegalia. Desde hacia 12 años presentaba episodios recurrentes de fiebre, hepato-esplenomegalia, adenopatías y pancitopenia en relación con infecciones virales (VHH-8, VEB). En algunos episodios, llegó a cumplir criterios de SHF, descartándose autoinmunidad y neoplasias subyacentes. Se realizaron diversos estudios, entre ellos, un estudio genético de secuenciación masiva de inmunodeficiencias primarias donde se encontró la variante patogénica c.1247-1G>C en homocigosis en el gen STXBP2 y estudio citogenético de expresión de CD107a con expresión de CD107a prácticamente ausente debido a degranulación patológica de linfocitos NK, todo ello apoyando el diagnóstico de LHF tipo 5. Recibió tratamiento con Metotrexate intratecal y prednisona con evolución favorable, manteniendo actualmente una leve ataxia de la marcha de carácter residual.

Conclusiones: Las pruebas genéticas (identificación de mutaciones del gen HLH) están indicadas en todos los pacientes adultos que presentan episodios repetidos de linfocitosis hemofagocítica y/o consanguinidad. Las mutaciones en STXBP2 / Munc18-2 conducen a una deficiente destrucción de las células diana por las células NK y los linfocitos T citotóxicos, que se traduce en niveles elevados de citocinas inflamatorias (interferón γ), activación de macrófagos y hemofagocitosis. A la vista de nuestro caso, las LHF asociadas a mutaciones en STXBP2 podrían conllevar un fenotipo más benigno, con predominio de síntomas neurológicos.



Biopsia esplénica a 400 aumentos con diferentes agregados de células histiocitarias.

Figura 1.



Biopsia esplénica a 600 aumentos con imágenes sugestivas de hemofagocitosis donde se observan algunos histiocitos con hematíes en su interior.

Figura 1.

PO-258

LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA DEL ADULTO. EXPERIENCIA DE 13 AÑOS EN UN ÚNICO CENTRO

Segura de la Torre L¹, Piernas Pontanillas S¹, Rámila Herrero E¹, Muñoz Marín L¹, Vilaseca Creus X¹, Perea Duran G¹, Gómez Nuñez M¹, Senin Magan A¹, Martínez de Sola M¹, Soler Campos A¹, Oristrell Salva J², Roig Martínez I¹

¹Servicio Hematología Parc Taulí Hospital Universitari; ²Servicio Medicina In-

terna Parc Taulí Hospital Universitari

Introducción: La linfocitosis hemofagocítica (HLH) es un desorden del sistema inmunológico con una excesiva activación de linfocitos y macrófagos, produciendo elevados niveles de citoquinas y conllevando a un estado descontrolado de hiperinflamación. En adultos la presencia de un desencadenante suele iniciar la tormenta de citoquinas, siendo las neoplasias hematológicas el más frecuente y considerándose los casos secundarios a enfermedades autoinmunes un subtipo de HLH con criterios diagnósticos propios, conocido bajo el nombre de Síndrome de activación macrofágica (SAM). Cabe destacar la importancia en hallar el desencadenante para iniciar así un tratamiento dirigido, si a pesar de ello la evolución no es favorable, se recomienda aplicar el protocolo HLH-2004 consistente en un régimen quimioterápico basado en etopósido.

Objetivos: Analizar las causas etiológicas, características clínicas y evolución de HLH del adulto en nuestro centro durante los últimos 13 años.

Pacientes Y Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes (ptes) adultos diagnosticados de HLH.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del protocolo HLH-2004.

	n	%
1. Fiebre	9	100%
2. Esplenomegalia	8	88,9%
3. Citopenias ≥ 2 líneas (Hb < 9g/dL o plaquetas < 100x10 ⁹ /L o neutrófilos < 1.0x10 ⁹ /L)	8	88,9%
4. Hipertrigliceridemia ≥ 265 mg/dL y/o hipofibrinogenemia ≤ 150 mg/dL	7	77,8%
5. Imágenes hemofagocitosis en biopsia medular	9	100%
6. Elevación ferritina ≥ 500 μ g/L	9	100%
7. Elevación CD25 soluble ≥ 2400 U/mL (Realizado en 4 de 9 ptes)	4	100%*
8. Actividad NK disminuida o ausente	Técnica no realizada de forma asistencial	

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Síndrome de activación macrofágica.

	n	%	
Criterios mayores	1. Fiebre	4	100%
	2. Elevación ferritina ≥ 684 μ g/L	4	100%
Criterios menores	1. Plaquetas ≤ 181 x10 ⁹ /L	2	50%
	2. Aspartato aminotransferasa (AST) > 48 U/l	4	100%
	3. Hipertrigliceridemia > 156 mg/dL	4	100%
	4. Hipofibrinogenemia ≤ 360 mg/dL	3	75%

Resultados: Entre 2006 y 2019 se diagnosticaron 13 casos de HLH del adulto repartidos en 8 hombres y 5 mujeres con edad media al diagnóstico de 60 años (rango: 28-81 años). Los desencadenantes observados fueron: 7 ptes por neoplasias hematológicas (3 linfomas no Hodgkin B, 3 linfomas no Hodgkin T y 1 linfoma Hodgkin), 4 ptes por enfermedades autoinmunes (3 enfermedades de Still del adulto y 1 lupus eritematoso sistémico), 1 pte por infección (endocarditis por *Mycobacterium intracellulare*) y 1 pte de causa idiopática. La sintomatología al diagnóstico fue la correspondiente a la causa etiológica. Respecto al diagnóstico se aplicaron los criterios diagnósticos del protocolo HLH-2004; exceptuando los casos secundarios a enfermedad autoinmune donde se aplicaron los criterios de SAM. Para alcanzar el diagnóstico son necesarios cumplir 5 de 8 criterios en el primer caso y en el SAM se precisa cumplir los 2 criterios mayores y 2 de 4 menores. (Tablas 1 y 2). Como se puede observar, se tratan de criterios inespecíficos lo que dificulta el diagnóstico de la entidad; en nuestra serie de casos el tiempo medio desde el ingreso hasta alcanzar el diagnóstico fue de 7.86 días (rango 2-15). Re-

ferente al tratamiento, en los ptes con SAM se aplicó tratamiento corticoideo en todos ellos y por no respuesta clínica 3 ptes precisaron tratamiento inmunosupresor y en uno de ellos se inició tratamiento con inhibidores de la interleucina 1, presentado finalmente todos una excelente evolución clínica. En los casos que se aplicó el protocolo HLH-2004 (7 ptes con neoplasias hematológicas, 1 pte con endocarditis tuberculosa y 1 pte de causa idiopática) se siguieron sus recomendaciones, iniciando tratamiento dirigido según el desencadenante pero por mala evolución en 6 ptes se aplicó el régimen quimioterápico con etopósido, presentando 4 de ellos una evolución tórpida y siendo finalmente exitos, con un tiempo medio desde el diagnóstico de 10.3 días (rango 1-22).

Conclusiones: La HLH supone una entidad con síntomas inespecíficos que dificultan su diagnóstico y de pronóstico tórpido si el tratamiento no se insta de forma precoz. La experiencia en nuestro centro va en concordancia con los datos descritos en la literatura, respecto a la incidencia de desencadenantes y a la mejor evolución de los casos de SAM contrariamente a la mala evolución de los HLH por neoplasia.

PO-259

USO DE CAPLACIZUMAB EN LA PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA ADQUIRIDA

Domínguez Hernández L¹, De la Puerta Paula R¹, Arnao Herraiz M¹, Bosó V¹, Palanques T¹, Mejías Juan E¹, Poveda JL¹, Solves Alcaina P¹, Carpio Martínez N¹, Sanz Santillana G¹, Gómez Seguí I¹

¹Hospital la Fe

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) es una enfermedad autoinmune caracterizada por el déficit de ADAMTS13, lo que provoca la aparición de multímeros de Factor Von Willebrand (FvW) de alto peso molecular y agregados en la microcirculación. La estrategia terapéutica para estos pacientes incluye: a) Aporte de la proteína deficitaria ADAMTS13 mediante recambio plasmático (RP), y b) Erradicación del autoanticuerpo mediante RP e inmunosupresión. Caplacizumab es un nanoanticuerpo bivalente humanizado que actúa sobre el dominio A1 del FvW e inhibe la interacción entre éste y las plaquetas impidiendo la adhesión plaquetaria. Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento ha autorizado su empleo en el tratamiento de episodios de PTTa, junto con RP e inmunosupresión. El objetivo de este caso clínico es mostrar la utilidad de Caplacizumab en el manejo de un episodio agudo de PTTa.

Material Y Metodos: Se describe el caso de una mujer de 28 años remitida en la semana 25 de gestación con criterios diagnósticos de recaída de su PTTa. El curso clínico de la enfermedad se resume en la Tabla 1. Esta comunicación detalla el manejo de su enfermedad en este último embarazo. El 4 de Octubre de 2014 la paciente presenta trombopenia de 47.000/uL, Hb 11,1 g/dL con 1-2% de esquistocitos por campo y actividad de ADAMTS13 indetectable. Se inicia prednisona a 1 mg/Kg/d y RP y alcanza respuesta completa (RC) a los 6 días. Se mantiene en remisión hematológica hasta el 21 de Diciembre de 2018, cuando se objetiva la quinta recaída en la semana 37 de gestación. Se reanuda RP diarios y corticoterapia y se induce el parto vía vaginal el día 22 sin incidencias. Por tratarse de una nueva recaída y habiendo finalizado la gestación, se añade Rituximab 375 mg/m²/semana x4 dosis al tratamiento inmunosupresor, que inicia el 24 de Diciembre de 2018. El 26 de Diciembre alcanza nuevamente criterios de RC, pero el 3 de Enero de 2019 se detecta exacerbación, por lo que se reanudaron los RP diarios. Dado el alto riesgo de nueva exacerbación, con actividad de ADAMTS13 indetectable y título de inhibidor >8 UB, por lo que se decidió solicitar Caplacizumab el día 4 de Enero de 2019, que se autorizó y se administró vía intravenosa el día 6 antes del RP y después del mismo diariamente vía subcutánea. Alcanzó criterios de RC el 7 de Enero de 2019 y completó las dos dosis restantes de Rituximab mientras se mantuvo con Caplacizumab diario hasta el 6 de Febrero de 2019. Ese día su actividad de ADAMTS13 fue del 24% y el test Bethesda para inhibidores positivo débil (0,8UB). Como complicaciones durante la administración de Caplacizumab, se observaron metrorragias y epistaxis autolimitadas y trombocitosis de hasta 647.000/uL sin significación clínica. Al mes de finalizar Caplacizumab, la actividad de ADAMTS13 fue del 53% y se ha mantenido en remisión hasta la fecha.

Conclusion: El uso de Caplacizumab en esta paciente permitió evitar una nueva exacerbación hasta conseguir que Rituximab erradicase el inhibidor.

Tabla 1. Resumen cronológico de los episodios acontecidos en esta paciente.

Episodio	Fecha	Evento desencadenante	Nº de RP hasta RC	Tratamiento farmacológico
Debut	30 Abril 2010	IVE*	9	Corticoterapia
1º recidiva	6 Marzo 2012		6	Ensayo clínico TITAN ALX-0681
2º recidiva	20 Abril 2012		7	Rituximab
3º recidiva	12 Abril 2013	Gestación (semana 37)	16	Rituximab
4º recidiva	4 Octubre 2018	Gestación (semana 25) + Neumonía	6	Corticoterapia
5º recidiva	20 Diciembre 2018	Gestación (semana 37)	5	Corticoterapia + Rituximab (tras parto)
Exacerbación	3 Enero 2019		5	Rituximab + Caplacizumab

*IVE: interrupción voluntaria del embarazo.

PO-260
MIELOFIBROSIS AUTOINMUNE Y MUTACIÓN EN ASXL1: UN RETO DIAGNÓSTICO

Santaliestra M¹, Saavedra S, Bussaglia E, Mozos A², Pratorcorona M, Nomdedeu JF, Martínez C

¹Unidad de diagnóstico Hematológico, Servicio Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau., Unidad de Hematología clínica, Servicio Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.; ²Unidad de Anatomía Patológica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

La Mielofibrosis primaria (MFP) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPC), asociada, en el 90% de los casos, a mutaciones clonales (*JAK2*, *MPL* y *CALR*). Pueden acompañarse de mutaciones adicionales detectadas en la hematopoyesis clonal, como *ASXL1*. La detección de un marcador clonal es uno de los criterios necesarios para establecer el diagnóstico de la MFP (OMS 2008 y OMS 2016). La mielofibrosis autoinmune (MFAI) se presenta en el curso de una enfermedad sistémica autoinmune o de forma aislada. El diagnóstico diferencial entre las dos entidades puede representar un reto diagnóstico. Presentamos un caso de una fibrosis medular en una paciente con mutación en exón 12 de *ASXL1* y diagnóstico tardío de Síndrome de Sjögren (SS).

Caso clínico: Mujer de 49 años, sin antecedentes relevantes, que en 2014 consultó por síndrome anémico (Hb 7,6g/L), con reticulopenia y sin signos de hemólisis. Se realizó biopsia ósea (BMO) con fibrosis grado 3, sugestiva de NMPC (Figura 1). Estudio molecular: *BCR-ABL*, *JAK2*, *CALR* y *MPL* negativos. No cumplía criterios para el diagnóstico de MFP según clasificación de la OMS 2008 (a falta de un criterio menor). Se mantuvo asintomática, con anemia crónica sin requerimientos transfusionales. En 2015 presentó nuevo episodio de anemización, sin cuadro leucoeritroblástico ni esplenomegalia. Se realizó nueva BMO con los mismos hallazgos que en el estudio previo. Citogenética: 46, XX. Estudio molecular: *SETBP1* y *CSF3R* no mutados, y se detectó mutación en *ASXL1* (exón 12: c2400T>G/p.D800E). Durante el seguimiento la paciente fue diagnosticada de SS sin criterios de tratamiento.

Tras reevaluación según clasificación de la OMS 2016 (tabla 1) se consideró que cumplía criterios de MFP debido a la presencia de un marcador clonal asociado a mal pronóstico, a pesar de presentar una posible causa de fibrosis secundaria. Por lo que se inició búsqueda de donante para trasplante de progenitores hematopoyéticos. Ante la normalización del hemograma con corticoterapia y una evolución clínica atípica se realizó un nuevo estudio medular (Figura 2) que evidenció la reversión de la fibrosis y confirmó una MFAI. Se detectó de nuevo, en sangre periférica, la presencia de la misma mutación en *ASXL1*. Actualmente conocida como una mutación de significado incierto, no descrita como polimorfismo.

Conclusión: El diagnóstico diferencial de la fibrosis medular supone un reto diagnóstico con implicaciones terapéuticas. Las alteraciones moleculares clonales mayores son clave para el diagnóstico de la MFP; pero la complejidad diagnóstica actual radica en saber interpretar el significado de mutaciones clonales acompañantes.

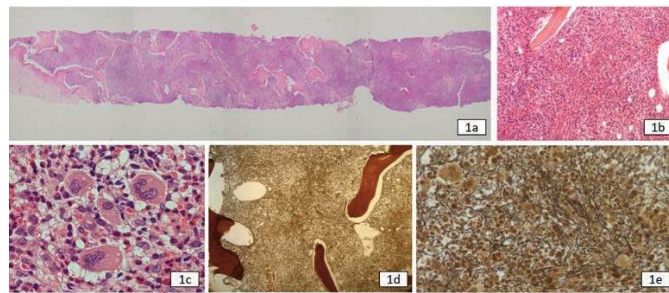


Figura 1. Primer estudio medular (2014). [1a, 1b] Médula ósea (MO) hipercelular (tinción HE); [1c] Cúmulos de megacariocitos; [1d, 1e] Aumento de trama reticulínica, grado-3.

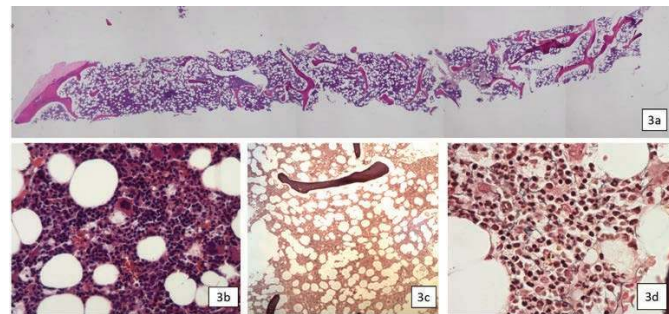


Figura 2. Tercer estudio medular (2018). [3a, 3b] MO normocelular (tinción HE); [3c; 3d] Depósito heterogéneo de reticulina, grado-1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos MFP según clasificación OMS 2016. Sólo se requiere un criterio menor, a diferencia de la clasificación de la OMS 2008.

Criterios mayores:	3 criterios mayores
1. Biopsia medular con proliferación de megacariocitos atípicos, con fibrosis reticulínica y/o colágena grado 2 o 3.	
2. No cumplir los criterios de la OMS para LMC BCR-ABL1+, PV, TE, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides	
3. Demostración de mutación de <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i>	
o Presencia de otro marcador clonal*	
o Ausencia de fibrosis medular secundaria a infecciones, enfermedades autoinmunes o otras situaciones inflamatorias crónicas	
Criterios menores:	≥ 1 criterios menores
1. Anemia	
2. Leucocitosis ≥ 11x10E9/L	
3. Esplenomegalia palpable	
4. LDH	
5. Leucoeritroblastosis	

PO-261

INMUNOGLOBULINAS ENDOVENOSAS COMO TRATAMIENTO DE AGRANULOCITOSIS INMUNE POST-RITUXIMAB BENDAMUSTINA EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE WALDESTROM

Diez-Feijoo Varela R¹, Gimeno Vazquez E¹, Andrade Campos M¹, Angona Figueras A¹, Abella Monreal E¹, Parraga Leon I¹, Román Bravo D¹, Rodríguez Sevilla J¹, Jiménez Martínez C¹, Calvo Gonzalez X¹, Colomo Saperas L², Salar Silvestre A¹

¹Hematología, Hospital del Mar; ²Anatomía Patológica, Hospital del Mar

Introducción: La neutropenia de inicio tardío (NIT) se define como una cifra de neutrófilos <1x10⁹/L que aparece 4-6 semanas tras la última administración de un fármaco. Esta complicación se ha descrito en pacientes en tratamiento con Rituximab (R) en monoterapia y en combinaciones con quimioterapia. La agranulocitosis secundaria a este tipo de tratamientos es muy rara y su fisiopatología es desconocida.

Tabla 1.

SEROLOGÍAS	
VIH	Negativo
VHC	Negativo
VHB	Negativo
VEB	IgG indeterminado, IgM negativo
Erythrovirus B19	IgG positivo, IgM negativo
Criptococo	Negativo
Leishmania	Negativo
Treponema pallidum	Negativo
VHS 1	Negativo
VHS 2	Negativo
VHS 6	Negativo
PCR sangre	
CMV	No detectable
Influenza	No detectable
Erythrovirus B19	No detectable
IGRAs	
Tuberculosis	Negativo

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VHC y VHB: virus de hepatitis B y C; VEB: virus Epstein Barr; VHS: virus herpes simple; CMV: citomegalovirus; IGRAs: interferón gamma release assays.

Descripción del caso clínico: Varón de 69 años diagnosticado de enfermedad de Waldstrom asintomática. Por trombopenia progresiva se inició 1 año después tratamiento con Rituximab completando un total de 8 administraciones. Ante progresión de la enfermedad un año más tarde se inició R-Bendamustina (RB) del que recibió 2 ciclos. Veintitrés días después de iniciado el 2º ciclo el paciente acudió a UCIAS por síndrome febril y neutropenia grado IV. Se inició antibioterapia de amplio espectro y factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF). El paciente persistió febril durante los siguientes 10 días y con una cifra de neutrófilos de 0 x 10⁹/L. Se realizó un amplio estudio serológico que incluyó Erythrovirus (EV) no detectándose infección aguda para los microorganismos evaluados (Tabla 1). Se realizó detección molecular de EV en suero que resultó negativa. Una biopsia de médula ósea confirmó el diagnóstico de agranulocitosis y descartó progresión medular de su enfermedad linfoproliferativa. Un estudio de neutropenia autoinmune demostró presencia de anticuerpos fijados a los granulocitos del paciente, pero no en el suero. Ante persistencia de neutropenia severa a 40 días del inicio de RB y dada la ausencia de respuesta granulocitaria, se inició tratamiento con esteroides (metilprednisolona 1 mg/Kg/día) e inmunoglobulinas (Ig) polivalentes (1mg/Kg/día durante 2 días). A las 48 h del inicio de dicho tratamiento se observó una recuperación de la neutropenia con neutrófilos > 0.5x10⁹/L. En el seguimiento posterior (6 meses del episodio de agranulocitosis) no se han observado nuevos episodios de neutropenia.

Discusión: La incidencia de NIT en relación con R oscila según la literatura entre un 5 y un 27% y una serie reciente sugiere que las combinaciones de RB podrían aumentar dicha incidencia. En cualquier caso, la NIT suele ser transitoria y con una rápida respuesta a G-CSF. La gra-

nulocitosis en relación con inmunoterapia resistente a G-CSF se ha descrito en relación con infecciones por EV. Nuestro caso presentaba serologías y detección molecular en sangre negativas para EV por lo que quedaría descartada esta opción diagnóstica. En nuestro caso, la detección de anticuerpos fijados a los granulocitos del paciente sugiere un mecanismo de tipo inmune para la agranulocitosis inducida por RB. Tanto la positividad de anticuerpos como la rápida respuesta a Ig apoyan dicha hipótesis.

Conclusiones: La presencia de una neutropenia grado IV aislada de una prolongada duración en el contexto de tratamiento con R o RB debe hacernos pensar en la opción de una agranulocitosis. Hay que contemplar que el mecanismo patogénico podría ser inmune, y en esta situación el tratamiento con esteroides y sobre todo Ig puede ser rápidamente eficaz.

PO-262

EXPERIENCIA DE ESPLENECTOMÍA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN NUESTRO CENTRO

Cubillas García de la Torre D¹, Daorta M¹, Bolaños Calderón E¹, Medina Salazar SF¹, Alfayate Lobo A¹, Menéndez Cuevas M¹, Moreno Paredes N¹, Benavente Cuesta C¹, López García A¹, Colás Lahuerta B¹, Calo Pérez A¹, Gómez Álvarez M¹, Ibarra Morales M¹, González Salinas A¹, Trelles Martínez R¹, Iñigo Rodríguez B¹, Fernández González FA¹, Martínez Martínez R¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: la trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una trombocitopenia aislada, producida por un aumento de la destrucción y descenso de la producción plaquetaria. La esplenectomía ha sido considerada como tratamiento estándar de segunda línea hasta la llegada de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (ART), habiéndose visto relegada a líneas posteriores. No obstante, las tasas de respuesta y el mantenimiento de las mismas, siguen siendo superiores con este procedimiento comparado con otras opciones terapéuticas. **OBJETIVO:** evaluar la eficacia de la esplenectomía en pacientes con PTI, así como las complicaciones derivadas de la misma.

Material Y Métodos: se analizan de forma retrospectiva 31 pacientes (6 varones, 25 mujeres) con diagnóstico de PTI, esplenectomizados entre los años 2006 y 2017, con una media de edad en el momento de la esplenectomía de 45.58 años. Se analizan datos analíticos (cifra de plaquetas al diagnóstico, inmediatamente tras la esplenectomía y al mes) y tratamientos previos y posteriores a la esplenectomía. Los criterios de respuesta, mantenimiento y pérdida de respuesta utilizados siguen los definidos por el International Working Group of ITP (2011).

Resultados: de los 31 pacientes sometidos a esplenectomía tuvieron algún tipo de respuesta (respuesta completa + respuesta) el 90.32% (28), de los cuales, el 57.14% (16) la mantuvieron en el tiempo, con una media de 80.37 meses. La media de tratamientos recibidos previa esplenectomía fue de 1.26 (mín 1- máx 5). De los pacientes que recayeron, el 50% respondieron bien a los tratamientos posteriores (un máximo de dos ciclos de corticoides). Tan sólo un 9.67% (3) de pacientes no respondieron y precisaron varias líneas de tratamiento posterior, incluyendo Rituximab, azatioprina, ciclofosfamida y ART (media de 2 líneas posteriores). En cuanto a las complicaciones derivadas del procedimiento, 2 pacientes presentaron alguna: una colecistitis postquirúrgica y una trombosis venosa profunda. Todos los pacientes están vivos a día de hoy salvo uno que falleció por fallo multiorgánico secundario a infección por CMV a los 5 años de la esplenectomía.

Conclusiones: en nuestro centro la esplenectomía ha resultado ser un procedimiento eficaz y con poca morbimortalidad asociada. Las tasas de respuesta fueron elevadas (90.32%), con un mantenimiento de la misma de 80.37 meses, similares a las encontradas en la literatura. Respecto a los pacientes que no respondieron a la esplenectomía, todos son pacientes refractarios, que no han respondido a tratamientos posteriores, incluyendo ATR. La incidencia de eventos trombóticos e infecciosos también es similar a la reportada en la literatura. En la actualidad la esplenectomía se ha visto desplazada por los ATR, pero debe seguir considerándose una opción válida de tratamiento con respuestas mantenidas duraderas, potencialmente curativa.

MISCELÁNEA

PO-263

ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE 1: UNA ALTERNATIVA POR DESCUBRIR. EXPERIENCIA DE LA UNIDAD START MADRID- FJD (2014-2018)

Morillo Giles D¹, Franganillo Suárez A¹, Hernandez Guerrero T¹, Doger De Speville Uribe B¹, Moreno García V¹, Cordoba Mascuñano R¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: En los últimos años, a pesar de la aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento de patologías oncohematológicas, un alto porcentaje de pacientes recaen o son refractarios a ellos. Empeorando así su pronóstico y expectativa de vida. Una proporción de estos pacientes pueden ser candidatos a ensayos de fase temprana con moléculas aún no aprobadas. En la actualidad se ha incrementado el desarrollo de ensayos clínicos de fase 1, con moléculas nuevas o combinación de estas, aunque disponemos de pocos datos publicados sobre la tasa de eficacia real sobre pacientes oncológicos. Tradicionalmente los datos de respuesta de estos ensayos eran bajos, con tasas cercanas al 5%. En este estudio presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de patologías hemato-oncológicas en la Unidad de Ensayos Clínicos Fase 1: START-Madrid-FJD entre noviembre de 2014 y diciembre de 2018.

Tabla 1. Características basales y resultados.

Variable	Número de pacientes (n=71)
Edad Mediana	64 (rango 26-88)
Sexo	
Mujer	33 (46.5%)
Varón	38 (53.5%)
Hospital de procedencia	
Fundación Jiménez Díaz	19 (26.7%)
Otros hospitales QuironSalud	12 (16.9%)
Otros hospitales de la comunidad de Madrid	37 (52.1%)
Otras Comunidades Autónomas	3 (4.2%)
Mediana de tiempo entre el diagnóstico y la inclusión	30.97 meses (rango 2.2 - 220)
Respuestas	
Respuesta Completa	9 (12.7%)
Respuesta Parcial	13 (19.7%)
Enfermedad Estable	4 (5.6%)
Progresión	40 (56.3%)
No evaluada	5 (7%)
Supervivencia libre de progresión	3.6 meses (rango 0.43-58.8)
Patología mielóide	1.87 meses
Patología linfóide	4.87 meses
Supervivencia global	7.77 meses (rango 1 - 41.7)
Patología mielóide	2.5 meses
Patología linfóide	9.3 meses
Terapias recibidas	
Monoterapia	51 (71.8%)
Targeted therapy	31 (43.6%)
Anticuerpos monoclonales	8 (11.2%)
Inmunomodulador	7 (9.8%)
Inmunoterapia (antiPD1)	5 (7%)
Combinación	20 (28.2%)
Progresión durante el seguimiento	
No progresaron	15 (24%)
Progresaron	56 (76%)
Éxitos	38 (53.5%)

Métodos y Resultados: Analizamos una muestra de 71 pacientes, 38 varones (53.5%) y 33 mujeres (46.5%). La mediana de edad a la inclusión es de 64 años (rango 26-88). En la Tabla 1 se resumen las características basales de los pacientes. Respecto a la procedencia de los pacientes, 37 pacientes (52.1%) fueron remitidos desde otros hospitales madrileños y 3 pacientes (4.2%) desde otras comunidades autónomas. La mediana de Supervivencia Libre de Progresión es de 3.6 meses (rango 0.43-58.8). La mediana de Supervivencia Global desde la inclusión del

paciente en el ensayo de 7.77 meses (rango 1 - 41.7). Figura 1 y 2 En el subanálisis por patologías, la mediana de SLP es de 4.87 para pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos y 1.87 meses en pacientes con patología mielóide (LMA, SMD). La mediana de SG es de 9.3 meses en síndromes linfoproliferativos crónicos y 2.5 meses para pacientes con patología mielóide. Analizando las respuestas obtenidas, la respuesta global alcanzada con enfermedad estable o mejor fue del 36.6%. Cuarenta pacientes no obtuvieron respuesta, con progresión en el seno del tratamiento (56.3%). Respecto a las terapias recibidas, 51 pacientes (71.8%) han recibido tratamiento en monoterapia. Veinte pacientes recibieron tratamiento con una combinación de fármacos (28.2%). En el subanálisis, no se vieron diferencias entre la SLP en pacientes tratados en combinación (2.83 meses) versus monoterapia (3.63 meses). En la actualidad 33 pacientes continúan vivos (46.5%) mientras que 38 pacientes fallecieron (53.5%).

Conclusiones: En nuestra población, observamos una tasa de respuesta global de un 36.6%, superior a los resultados clásicos publicados; si bien las tasas de SLP y SG fueron bajas, 3.6 meses y 7.7 meses respectivamente, al tratarse la mayoría de estos pacientes de patologías refractarias en estadios avanzados. El alto número de pacientes remitidos desde otras áreas de la Comunidad e incluso otras CCAA (56.3%), indica que, a pesar de los tratamientos actuales aprobados, muchos pacientes continúan recayendo. Existe una necesidad no cubierta de tratamientos alternativos, con nuevas terapias o en combinación, que no están disponibles en la mayoría de centros. En vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio, concluimos que los ensayos clínicos de fase 1 son una buena alternativa terapéutica para aquellos pacientes que han sido refractarios a las terapias actualmente disponibles.

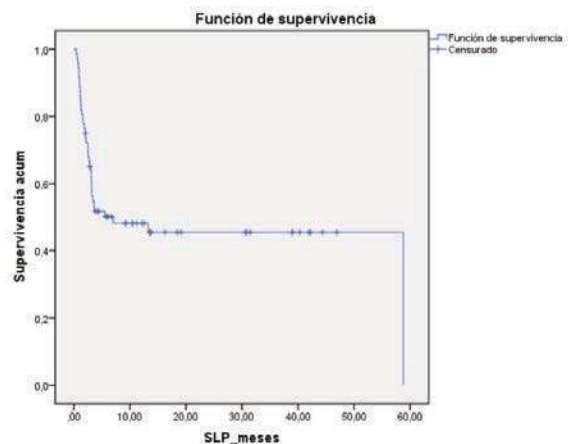


Figura 1. Supervivencia Libre de Progresión en meses.

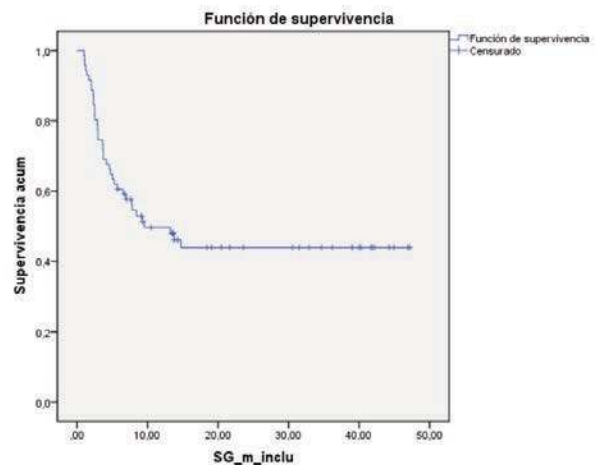


Figura 2. Supervivencia Global (en meses).

PO-264

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE ENSAYOS CLÍNICOS FASE I/II EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS. EXPERIENCIA CLÍNICA EN CENTRO DE TERCER NIVEL

Cuéllar Pérez-Ávila C¹, Alonso Fernández R¹, Ayala Díaz R¹, De la Serna Francisco J¹, Grande García C¹, Rodríguez Izquierdo A¹, Martínez Sánchez P¹, Calbacho Robles M¹, Sánchez Pina JM¹, Cedena Romero MT¹, Lahuerta Palacios JJ¹, Martínez López J¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: Los ensayos clínicos en fase temprana (fases I/II) representan una pieza clave en el proceso de traslación desde la investigación básica hacia la práctica clínica. Los estudios fase I, tienen como objetivo principal titular la máxima dosis segura del fármaco. En cambio, los ensayos fase II se dirigen a obtener los primeros resultados de eficacia. Los estudios fase I suelen percibirse como una asunción de riesgos potenciales para la consecución de un beneficio incierto. El principal objetivo del estudio es analizar la seguridad y beneficio de los ensayos clínicos en fases tempranas en hematología y comparar los resultados según las distintas patologías.

Material Y Métodos: Se han empleado datos extraídos de la historia clínica de 262 pacientes con diversas patologías hematológicas. Estos pacientes se trataron dentro de alguno de los 66 ensayos clínicos fase I/II abiertos entre 2011 y 2018 en nuestro centro. Se excluyeron 39 casos por fallo de screening y 1 caso por retirada de consentimiento informado. Se compararon los resultados de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y toxicidades mayores entre los ensayos Fase I y Fase II.

Resultados: Considerando la muestra completa, tanto en fase I (n=77) como en fase II (n=145), se comprobó una tasa de respuesta global (respuestas completas y parciales) del 66%. En un 24% la enfermedad permaneció estable y en un 10% de casos fue refractaria. La tasa de discontinuación en toda la serie fue del 35.5%, principalmente debida a progresión intra-tratamiento de la enfermedad. La supervivencia global (SG) fue de 34.6 meses, mientras que la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 31.6 meses. Se encontraron diferencias significativas en SLP entre el grupo de pacientes en fase I (22.5 meses) y el de fase II (35.7 meses) ($p=0.004$), pero no hubo diferencias en la SG ($p=0.405$) (Figura 1). Hasta un 39% de los pacientes presentaron toxicidad de grado 3 o mayor, siendo la más frecuente la toxicidad hematológica. En este aspecto, no hubo diferencias significativas entre los ensayos fase I y Fase II, con un 32.5% y un 26.2% respectivamente. Al analizar por subgrupos de patología, se incluyeron mayor número de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) (n=89), seguida de Linfoma (n=66), neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) (n=30), Leucemias agudas (LA) (N=26), Leucemia linfática crónica (LLC) (n=6) y otros (n=5). Las características de los pacientes por patologías y por tipo de ensayo clínico se encuentra reflejado en la Tabla 1.

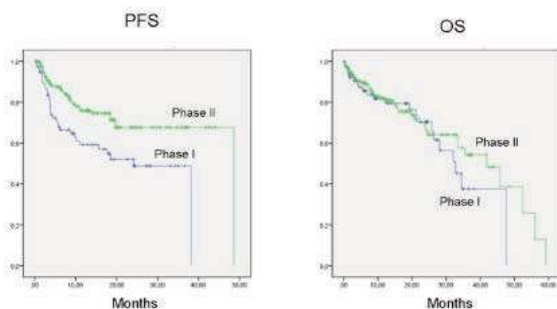


Figura 1.

Conclusiones: Al comparar ensayos fase I y fase II, encontramos una mayor SLP en los estudios fase II. Esta diferencia se debe, probablemente, a que una parte de los pacientes de ensayos fase I hayan recibido dosis subóptimas de tratamiento, al ser el objetivo principal de estos estudios la seguridad. Sin embargo, al analizar los datos de seguridad, las diferencias entre ambos grupos en cuanto a toxicidad grado 3 o mayor son mínimas y no estadísticamente significativas. Todo esto se traduce en que no hemos encontrado diferencias de SG entre los ensayos fase I y II. Los resultados obtenidos en nuestro centro ofrecen un

panorama esperanzador en el futuro de la terapéutica en Hematología y confirman la existencia de un beneficio clínico significativo en los pacientes incluidos en ensayos clínicos en fases tempranas.

Tabla 1.

Enfermedades	Nº pacientes	Nº Ensayos Clínicos	Toxicidad Grado 3 ó 4	Respuesta (RP o mayor)	Progresión	Discontinuación	Exitos
Mieloma Múltiple							
- Fase I	41	10	11 (27%)	21 (51%)	6 (15%)	7 (17%)	4 (10%)
- Fase II	49	10	15 (31%)	33 (67%)	8 (16%)	24 (49%)	11 (22%)
Amiloidosis sistémica							
- Fase I	0	0	0	0	0	0	0
- Fase II	4	4	0	1 (25%)	0	0	0
Linfomas							
- Fase I	12	2	4 (33%)	6 (50%)	2 (17%)	4 (33%)	0
- Fase II	53	12	14 (26%)	22 (41%)	23 (43%)	38 (72%)	10 (19%)
Leucemias agudas							
- Fase I	8	4	2 (25%)	6 (75%)	1 (12%)	3 (37%)	3 (37%)
- Fase II	18	6	7 (39%)	12 (72%)	1 (5%)	10 (55%)	2 (11%)
LLC							
- Fase I	3	1	1 (33%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
- Fase II	3	1	0	0	0	0	0
NMPc							
- Fase I	13	2	5 (38%)	5 (38%)	6 (46%)	7 (54%)	8 (61%)
- Fase II	17	5	7 (41%)	6 (35%)	3 (18%)	5 (29%)	7 (41%)

PO-265

UTILIDAD DE LA INCLUSIÓN DE GRUMO EN EL ESTUDIO MEDULAR. COMPARACIÓN CON LA BIOPSIA ÓSEA

Monter-Rovira A¹, Awol R¹, Mozos A¹, Orellana R¹, Blanco ML¹, Pratorcorona M¹, Martínez C¹, Remacha AF¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción. La biopsia de médula ósea (BMO) es esencial en el estudio de múltiples patologías hematológicas. El aspirado medular (AMO) y la BMO se realizan al mismo tiempo, de manera secuencial. Con la sangre que se obtiene de la primera extracción del AMO, se realizan extensiones del grumo medular y el material sobrante se desecha. Sin embargo, la inclusión de grumo (IG), permite disponer de una muestra adicional para su posterior estudio. El objetivo es evaluar la concordancia de la IG en relación a la BMO en diferentes hemopatías.

Métodos: Estudio descriptivo prospectivo de 6 meses de duración (diciembre 2018 – abril 2019) que comprende una cohorte de 50 pacientes a los que se realizó simultáneamente una BMO e IG. Ambas fueron procesadas, teñidas con hematoxilina-eosina y se realizaron las técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) pertinentes. Se valoró la concordancia de ambos procedimientos mediante el análisis paralelo de: 28 SLPs (56%), 14 SMP (28%), 2 amiloidosis (4%), 1 LMMC (2%), 1 SMD-EB-F (2%), 1 mastocitosis (2%), 1 hipoplasia medular (2%), 1 neoplasia sólida (2%), 1 FOD (2%).

Resultados: (Tabla 1/Figura 1). **Estudio de concordancia:** en 33 casos (66%), la información morfológica y/o IHQ concordó entre BMO e IG. Sólo podría prescindirse de la BMO en 9 (7 LLC/SLL, 1 LH, 1 LMMC). En los 24 restantes (48%), la BMO aportaba información necesaria para el diagnóstico. En 4 casos, la IG resultó útil a nivel molecular (clonalidad-TCR) e hibridación *in situ* (ISH) de cadenas ligeras. En 17 casos (34%), no pudieron compararse (16 punciones blancas). Así pues, para una correcta valoración medular, la BMO fue necesaria en 40 casos (80%): 16 por AMO seco y 24 para la valoración del estroma y topografía medulares. **SLPs:** la concordancia (presencia/ausencia de infiltración) entre ambas fue del 75%. En los casos de LLC/SLL en los que se obtuvo material (7/10) fue del 100%. También en el resto de linfomas, aunque en éstos la BMO aporta información sobre la zona medular infiltrada (necesaria en casos diagnósticos o afectaciones localizadas). **NMP/SMD:** la valoración de la celularidad y morfología de los megacariocitos fue equiparable, pero la fibrosis, motivo por el que, además, un 57% de los AMO fueron secos, sólo es valorable en la BMO. **Miscelánea:** la amiloidosis no pudo valorarse en la IG por la ausencia de estructuras vasculares en ésta. En aplasia/hipoplasia medular, la BMO resultó imprescindible para confirmarla o detectar otras causas (infiltración y/o presencia de fibrosis), así como en la mastocitosis o la FOD

donde la afectación podría ser focal.

Conclusiones: Aunque es un estudio preliminar, se ha constatado la utilidad de la IG, material sobrante obtenido en el mismo procedimiento que un AMO, apenas utilizado y que, a priori, aporta beneficio a bajo coste. A pesar de la buena concordancia, la BMO es necesaria en los casos en los que deba valorarse el estroma y arquitectura medulares pero, al mismo tiempo, una IG la complementa (IHQ, estudio molecular o ISH de cadenas ligeras). Si bien la BMO aporta información sobre el patrón infiltrativo en los SLPs, en el estudio de extensión la concordancia (presencia/ausencia de infiltración) es alta (elevado VPP). Por lo que en pacientes no candidatos a BMO (por edad y/o comorbilidades), especialmente en la LLC/SLL, diagnóstico que radica en la morfología celular y un inmunofenotipo compatible, siempre que el AMO sea productivo, podría considerarse la IG como estudio de extensión válido.

Tabla 1. CONCORDANCIA (MORFOLÓGICA y/o IHQ) BMO VS IG.

Motivo BMO	Patologías	NO		SI		
		AMO seco	BMO no valorable	BMO prescindible	BMO útil para el Dx	IG útil para el Dx
28 SLPs (56%)	10 LLC/SLL (35.7%)	3 (30%)		7 (70%)		
	5 LF (17.9%)	2 (40%)	1 (20%)		2 (40%)	
	5 MW/LLP (17.9%)	1 (20%)			2 (40%)	2 (40%)
	2 LTp NOS (7.1%)				1 (50%)	1 (50%)
	1 LDCGB (3.6%)				1 (100%)	
	1 MALT (3.6%)				1 (100%)	
	1 LZM (3.6%)				1 (100%)	
	1 LBM (3.6%)				1 (100%)	
	1 LH (3.6%)			1 (100%)		
	1 LLGG (3.6%)					1 (100%)
		7 (25%)		21 (75%)		
14 NMP (28%)	6 PV (42.9%)	1 (16.7%)			5 (83.3%)	
	5 MF (35.7%)	5 (100%)				
	3 TE (21.4%)	2 (66.7%)			1 (33.3%)	
		8 (57%)		6 (43%)		
2 Amiloidosis (4%)				2 (100%)		
1 SMD/SMP (2%)	LMMC			1 (100%)		
1 SMD (2%)	SMD-EB-MF	1 (100%)				
1 Mastocitosis (2%)					1 (100%)	
1 Hipoplasia/aplasia (2%)					1 (100%)	
1 Neoplasia sólida (2%)	Neoplasia de mama	1 (100%)				
1 FOD (2%)					1 (100%)	
50 casos		16 (32%)	1 (2%)	9 (18%)	20 (40%)	4 (8%)
		17 (34%)		33 (66%)		

SLP: síndrome linfoproliferativo; LLC/SLL: leucemia linfática crónica/ linfoma linfocítico de células pequeñas; LF: linfoma folicular; LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; MW: Macroglobulinemia de Waldenström; LLP: linfoma linfoplasmocítico; MALT: linfoma de tejido linfóide asociado a mucosa; LZM: linfoma de la zona marginal; LBM: linfoma de células B maduras no tipificado; LH: linfoma de Hodgkin; LTp NOS: linfoma T periférico no especificado; LLGG: leucemia de linfocitos grandes granulares; NPM: neoplasia mieloproliferativa; TE: trombocitemia esencial; PV: policitemia vera; MF: mielofibrosis; SMD: síndrome mielodisplásico; EB: exceso de blastos; FOD: fiebre de origen desconocido.

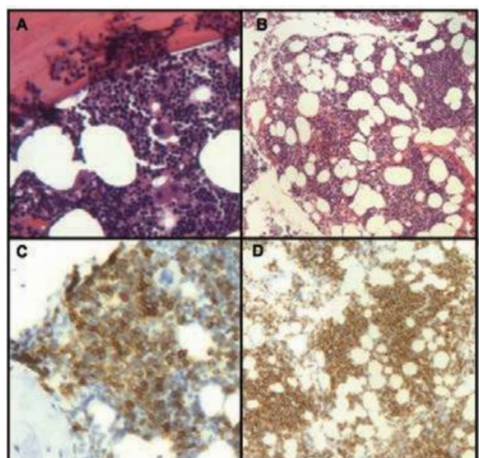


Figura 1. LLC/SLL. A: BMO HE 10x; B: IG HE 4x; C: BMO CD5 10x; D: IG CD5 4x.

PO-266

REACCIÓN LEUCEMOIDE: IMPORTANCIA DE LA CITOMORFOLOGÍA

Santero García M¹, Sebrango Sadia A¹, Morales de la Plaza A¹, López de Guzmán A¹

¹Hospital Universitario de Torrejón

Introducción: La reacción leucemoide es una leucocitosis reactiva en respuesta a una causa subyacente (infecciones, necrosis tisular, fármacos, toxinas, neoplasias, etc.). Suele cursar con una cifra de leucocitos > 20 x 10⁹/L y pueden ser granulocíticas (neutrófilas o eosinófilas), linfocíticas y excepcionalmente plasmáticas. Las reacciones leucemoides neutrofilicas son las más frecuentes en los adultos y cursan con un aumento absoluto del número de neutrófilos e intensa desviación izquierda con mieleemia. Se debe realizar diagnóstico diferencial con las neoplasias mieloproliferativas crónicas, especialmente con la leucemia mieloide crónica.

Métodos: Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de reacción leucemoide neutrofilica secundaria a infección invasora fúngica por *Engyodontium album*, hongo raro filamentososo. Mujer de 48 años, natural de Perú, que ingresa en Medicina Interna en marzo-19 por cuadro de primer episodio de descompensación hidrópica con anemización y leucocitosis de hasta 42 x 10⁹/L, con desviación izquierda granulocítica. Entre sus antecedentes personales destacaba esteatohepatitis no alcohólica moderada-grave diagnosticada por biopsia hepática en diciembre-18 y tratamiento esteroideo desde junio a diciembre-18 por hipoacusia autoinmune. Durante su ingreso se realiza PET-TC con hipercaptación de médula ósea de forma generalizada, con estudios microbiológicos repetidamente negativos y sin foco infeccioso claro. Se realiza estudio de médula ósea con aspirado medular muy hiper celular y polimorfo con hiperplasia de las tres series hematopoyéticas y alteraciones morfológicas tipo reactivo, incluyendo activación macrofágica con 5.5% histiocitos. Destaca sobre todo infestación a nivel intracelular (en macrófagos y células de estirpe monocítica) y en algunas ocasiones a nivel extracelular, de elementos circulares/ovalados en forma de anillo, con núcleo/núcleos redondos de pequeño tamaño dispuestos de forma excéntrica, que podrían asemejarse a hongos tipo *Histoplasma capsulatum* vs parásitos compatibles con *Leishmanias*. Además, se completa estudio con reordenamiento BCR-ABL en sangre periférica y médula ósea que resultan negativos.

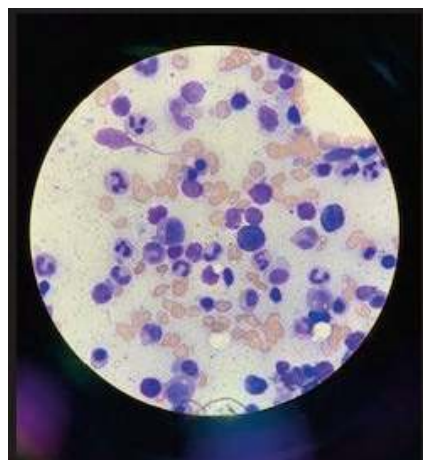


Figura 1.

Resultados: Con la sospecha diagnóstica de histoplasmosis (dada la ausencia de pancitopenia y de esplenomegalia), se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis de 3mg/kg/día, con disminución de la leucocitosis en las primeras 48 horas, pero persistencia de coagulopatía y colestasis, por lo que se disminuye dosis a 1,5 mg/kg/día, completando dos semanas de tratamiento. Se obtienen resultados de PCR de médula ósea de *Histoplasma* y *Leishmania*, que resultan negativas. Dada la sospecha clínica, se decide ampliar estudio microbiológico en médula ósea, con diagnóstico definitivo de infección fúngica por *Engyodontium album* o *Beauveria alba* por PCR. Con estos resultados, se confirma diagnóstico de hialohifomicosis (infección por hongo raro filamentososo) y la paciente continúa tratamiento con itraconazol

200mg/12 horas, con normalización de hemograma posteriormente y resolución del cuadro.

Conclusiones: La reacción leucemoide es una leucocitosis reactiva en respuesta a una causa subyacente, entre las que se encuentran las infecciones. Queremos transmitir la importancia de la citología de médula ósea para llegar a un diagnóstico correcto y poder instaurar un tratamiento dirigido. En nuestro caso fue necesario realizar un estudio de médula ósea para el diagnóstico de infección fúngica por *Engyodontium album*, que produjo una infección invasora en una paciente inmunodeprimida, la cual pudo ser tratada adecuadamente con resultados satisfactorios.

PO-267

PARÁMETROS DE DETECCIÓN PRECOZ DE INFECCIÓN FÚNGICA POR ASPERGILLUS EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Martín-Consuegra Ramos S¹, De Rueda Ciller B¹, Vidal García M², Rezusta López A¹, Hernández Mata CF¹, Gómez Martínez A¹, Pinzón Mariño S¹, García Ortego A¹, Moreno Carbonell M¹, González Gómez E¹, Civeira Marín M¹, Costilla Barriga L¹, Delgado Beltrán P¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet; ²Hospital Universitario Basurto

Introducción: La infección fúngica invasiva (IFI) por *Aspergillus* es una de las principales micosis invasivas en el paciente hematológico y una importante causa de morbimortalidad. Es más frecuente en pacientes con leucemia aguda mieloide, trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, enfermedad injerto contra receptor activa o neutropenia prolongada. Supone un reto diagnóstico, siendo preciso el empleo de múltiples técnicas microbiológicas y radiológicas. Avances recientes en el diagnóstico, en la profilaxis y en el tratamiento antifúngico precoz, han reducido considerablemente la mortalidad asociada a esta infección. **Objetivos:** Determinar si los marcadores diagnósticos empleados en la práctica clínica habitual permiten un diagnóstico precoz de IFI, si la determinación de bismetilgliotoxina (bmGT) en suero permite un diagnóstico precoz en pacientes con antígeno de galactomanano (AGA) en suero negativo y la exactitud diagnóstica de estos marcadores.

Tabla 1. Exactitud diagnóstica de AGA en suero, bmGT y TC.

	AGA en suero	bmGT	TC
Sensibilidad	18%	55%	90%
Especificidad	99%	95%	81%
VPP	75%	78%	77%
VPN	85%	86%	93%

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, analítico y por cohortes históricas de una muestra de 29 pacientes con 57 episodios de sospecha de IFI por *Aspergillus* hospitalizados en el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet entre enero de 2017 y junio de 2018. Se han analizado las variables diagnósticas de AGA en suero, AGA en lavado broncoalveolar (LBA), bismetilgliotoxina y tomografía computerizada (TC). **Resultados:** Se han analizado 57 episodios de sospecha de IFI de los que 18 casos han sido diagnóstico de IFI, 12 casos de IFI posible y 6 de IFI probable, siguiendo los criterios de la EORTC/MSG. Se han recogido 379 muestras de AGA en suero, 11 determinaciones de AGA en LBA, 173 determinaciones de bmGT en suero y 27 resultados de TC torácica. Se han estudiado 22 muestras con bmGT en suero positiva y AGA en suero negativo, de las cuales 15 (68,2%) han correspondido a pacientes con diagnóstico de IFI probable mediante técnicas de imagen. La relación de IFI probable con AGA en suero positivo, bmGT en suero positiva y TC torácica patológico ha sido estadísticamente significativa con $p < 0,01$. Se ha analizado la exactitud diagnóstica de las variables con significación estadística, que se recoge en la Tabla 1.

Conclusiones: Los marcadores diagnósticos microbiológicos presentan baja sensibilidad pero alta especificidad para el screening de IFI por *Aspergillus*, especialmente en los pacientes que han recibido profilaxis o tratamiento antifúngico. Sin embargo, el marcador radiológico presenta mayor sensibilidad y menor especificidad en el diagnóstico. Con los re-

sultados obtenidos, queremos destacar la importancia del uso combinado de estos marcadores, que permitiría incrementar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico precoz de IFI por *Aspergillus* y, por tanto, llevar a cabo una instauración más temprana del tratamiento antifúngico en el paciente hematológico.

PO-268

INFECCIONES FÚNGICAS DE BRECHA POR FUSARIEUM EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

Martin Téllez S¹, Diaz Aizpun C¹, Doblas Marquez A¹, Muñoz Lopez D¹, Barrios M¹

¹Hospital Regional de Málaga

Introducción: *Fusarium* es un hongo de distribución universal, que causa infecciones locales en inmunocompetentes. No obstante, puede producir infección invasiva en inmunocomprometidos. Se produce por inhalación de conidias o contacto con materiales contaminados. En la forma diseminada, la infección primaria ocurre a nivel cutáneo o pulmonar. Una presentación común es la presencia de fiebre que no responde a antibióticos en paciente con neutropenia asociada a lesiones cutáneas, pudiendo ser éstas uno de los primeros signos de infección. El diagnóstico se basa en cultivo de sangre o estudio histológico de los tejidos afectados. En el tratamiento, es fundamental control local de la infección e instauración de tratamiento antifúngico, dada alta tasa de mortalidad (60-75%), siendo la anfotericina B el fármaco más efectivo. Se han descrito series con mejor respuesta en biterapia con voriconazol y terbinafina.



Figura 1.

Objetivo: presentar dos pacientes con leucemia aguda en tratamiento y con profilaxis antifúngica que presentan infección de brecha por *Fusarium Solani* en 2019.

Paciente, materiales y Métodos: Caso 1: Varón 57 años, diagnosticado de Leucemia Aguda Linfoblástica B que inicia tratamiento de inducción según protocolo PETHEMA-LAL. Tras tratamiento de inducción y bloques de consolidación alcanza RC, comenzando mantenimiento con reinducciones, donde se objetiva recaída. Inicia quimioterapia de rescate según protocolo PETHEMA-LAL refractaria o en recaída. Profilaxis con posaconazol. Día +3 del ciclo se observa pico febril, con estabilidad hemodinámica y sin foco aparente. Se extraen hemocultivos y se inicia tratamiento con meropenem y vancomicina, persistiendo febrícula y con aparición de panadizo en el primer dedo del pie derecho, que requirió drenaje, en día + 8. Dos días después desarrolla lesiones dérmicas, dolorosas, con centro necrótico y halo eritematoso, en tórax. Se tomaron biopsias de lesiones cutáneas, nuevos hemocultivos y se inició tratamiento con anfotericina B a dosis de 5 mg/kg/día. Se aisló *Fusarium Solani*, en lesiones cutáneas y vía central, que fue retirada. Se asoció al tratamiento isavuconazol. Pese a tratamiento, evolucionó desfavorablemente: alteraciones visuales e insuficiencia respiratoria, falleciendo dos días después. Consideramos el panadizo como la puerta de entrada, con diseminación posterior debido a la neutropenia severa, pese a pro-

filaxis y tratamiento antifúngico intensivo. Caso 2: Mujer 19 años, diagnosticada de Leucemia Aguda Mielóide -M2. Tratamiento de inducción según protocolo PETHEMA. Se canaliza catéter PICC e inicia profilaxis con aciclovir y posaconazol. Día +3 presenta pico febril, con estabilidad hemodinámica y foco abdominal, se extrajeron hemocultivos y se inició tratamiento con piperacilina-tazobactam. En ecografía abdominal se aprecia colitis de probable origen infeccioso. Se mantuvo febril, pese a antibioterapia y retirada de PICC. Día +17 aparición de lesión en pulpejos de ambos dedos, mano y en pliegue de los dedos del pie, dolorosas a la palpación, zona indurada y halo eritematoso, así como clínica respiratoria. Se tomaron biopsias de las lesiones y se inició tratamiento con anfotericina B. En hemocultivo de sangre periférica, biopsias cutáneas y broncoaspirado se aisló *Fusarium Solani*, aumentándose la dosis de anfotericina B. Evolucionó desfavorablemente, falleciendo cuatro días después de la aparición de las lesiones. Nuevamente, creemos posible que la paciente presentara dermatomicosis, con posterior diseminación dada la neutropenia y a pesar de profilaxis.

Conclusiones: La infección por hongos emergentes es un problema en inmunodeprimidos, incluso administrando profilaxis y tratamientos correctos. Se debe realizar un detallado examen y cuidado de lesiones sospechosas, especialmente pies, previo inicio de tratamiento, así como control agresivo del foco, que puede requerir desbridación quirúrgica.

PO-269

IBRUTINIB ASOCIADO A INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA (IFI). INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS EN NUESTRO CENTRO

Olivencia V¹, Verdugo V¹, Rubio V¹, Martín E¹, Berruero MJ¹

¹Hospital Jerez

Introducción: Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton que por su efectividad y tolerancia ha revolucionado el manejo de la Leucemia Linfática Crónica (LLC), y cuyo uso se está incrementando actualmente para otras neoplasias de células B como el Linfoma de células del manto (LCM). Sin embargo, se ha descrito recientemente una incidencia inesperada de infecciones fúngicas invasivas en pacientes tratados con este fármaco, pacientes que por su patología de base estaban considerados de bajo riesgo para este tipo de infecciones.

Objetivo: Analizar las características clínico-biológicas y la incidencia de IFI en los pacientes tratados con Ibrutinib en nuestro centro, así como la búsqueda de posibles áreas de mejora en la prevención de las mismas.

Material Y Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que han recibido Ibrutinib en nuestro centro desde la introducción del mismo. Se recogieron las características epidemiológicas, enfermedad de base, número de líneas terapéuticas previas, profilaxis infecciosa, aparición de IFI, factores de riesgo asociados y situación actual de los pacientes.

Resultados: Incluimos un total de 28 pacientes que iniciaron Ibrutinib entre los años 2015-2019. La mayoría (64,3%) son varones y el resto mujeres, con edades comprendidas entre los 30 y los 82 años. La enfermedad de base en un 71,4% (20 pacientes) es una LLC-B; en 14,3% (4 pacientes) LCM; en 7,14% (2 pacientes) Linfoma de células grandes-B; un Linfoma de la zona marginal y una Macroglubulinemia de Waldenström. Previo al uso de Ibrutinib, los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento. Ninguno recibió profilaxis antifúngica durante el tratamiento. Se registraron 4 casos (14,3%) de IFI entre los pacientes tratados con ibrutinib. Todos ellos fueron diagnosticados de LLC-B y llevaban una mediana de 4,5 meses entre el inicio del tratamiento y la aparición de la clínica infecciosa. Se trata de un paciente con aspergilosis pulmonar *probable*; y 3 pacientes con aspergilosis pulmonar *probable*; uno de ellos sufrió también mucormicosis rinosinusal y cutánea. La neutropenia se constató como factor de riesgo en todos ellos. Uno de los pacientes además, presentaba una hipogammaglobulinemia severa y otro había recibido corticoides en las semanas previas. El paciente que además sufrió mucormicosis era diabético. (ESO CREO) Actualmente, 7 de los pacientes que iniciaron tratamiento con Ibrutinib (25%) han fallecido, entre ellos los 4 pacientes con sospecha de IFI. Dos pacientes han suspendido el fármaco: uno por neutropenia y otro por deterioro de la función renal en relación al mismo; el resto continúa recibiendo (67,8%).

Conclusiones: En nuestra serie, al igual que en los casos registrados en la literatura, parece existir un riesgo incrementado a sufrir infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos en relación al uso de Ibrutinib; principalmente en pacientes diagnosticados de LLC-B y en los pri-

meros meses tras el inicio del fármaco. Debido al metabolismo del fármaco a nivel del CYP3A4 y a que la mayoría de los agentes antifúngicos azólicos usados en la prevención de micosis por hongos filamentosos interactúan con el mismo, resulta difícil la prevención farmacológica en estos pacientes. Sin embargo, una mejor identificación de los factores de riesgo asociados (terapias previas, diabetes, inmunodepresión...) podría ser de utilidad a la hora de seleccionar posibles candidatos a beneficiarse de dicha profilaxis, o incluso valorar posibles terapias alternativas. La propensión a estas infecciones debe ser tenida muy en cuenta a la hora de tratar a pacientes con alto riesgo de micosis por hongos filamentosos en indicaciones emergentes de tratamiento con irutinib como la enfermedad injerto contra receptor.

PO-270

INFECCIÓN POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS

Calabuig Muñoz M¹, Pérez Martínez A¹, Giménez Quiles E², Hernani Morales R¹, Hernández Boluda JC¹, Navarro Ortega D², Solano Vercet C¹, Tormo Díaz M³

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia; ²Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia; ³Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA.

Introducción: El *Pneumocystis jirovecii*, anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*, es uno de los patógenos oportunistas más importantes que afectan a individuos inmunodeprimidos por la infección por el VIH o por otras causas. Produce una alta tasa de morbimortalidad y la manifestación clínica más frecuente es la neumonía.

Objetivos: El objetivo principal fue analizar los pacientes con neoplasias hematológicas sometidos o no a trasplante (TPH) y diagnosticados de una infección por *P. jirovecii*. Los objetivos secundarios fueron: 1) estimar la incidencia de los episodios de neumonía por *P. jirovecii*, 2) determinar la utilidad de la determinación por PCR de *P. jirovecii* en muestras respiratorias.

Material Y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los resultados de las muestras respiratorias de pacientes con enfermedades hematológicas desde junio 2014 hasta diciembre 2017. Se recogieron las variables clínicas y analíticas, y el análisis se realizó con el software R versión 3.5.3.

Resultados: Se analizaron 83 muestras respiratorias, 24 de pacientes con neoplasias hematológicas y 28 de pacientes que habían sido sometidos a TPH. La mediana de edad de los pacientes fue de 58 años [20-72] en el grupo de TPH y de 57 [23-83] en los no TPH. La neoplasia hematológica más frecuente en ambos grupos fue la leucemia aguda/síndrome mielodisplásico (LAM/LAL/SMD) con 44 pacientes (53%), 18 (39,1%) en el grupo de TPH y 26 (70,3%) en no TPH. El 80,4% (37) recibieron un trasplante alogénico (10 haploidénticos) y un 19,6% (9) autólogo. Los resultados de *P. jirovecii* de las muestras respiratorias fueron negativos en 70 (84,3%) y positivos en 8 (9,6%), 2 en el grupo de TPH (en el LBA/BAS y en el aspirado traqueal) y 6 en no TPH (5 en el LBA/BAS y 1 en el aspirado traqueal). Un 22,7% de los pacientes presentaron una neumonía por *P. jirovecii*, 3 pacientes (6,5%) en el grupo de TPH y 6 en no TPH (16,2%). Las características de los pacientes con neumonía por *P. jirovecii* se resumen en la tabla 1. La cifra mediana de neutrófilos fue de $0,95 \times 10^9/L$ [0,14-6,99], de linfocitos $0,26 \times 10^9/L$ [0,10-0,66], de PCR 171 mg/L [12-403] y de LDH 608 U/L [109-2340]. Las características de las neumonías por *P. jirovecii* se resumen en la tabla 2. Tres pacientes de los 9 habían recibido profilaxis con Cotrimoxazol (2) o Pentamidina (1). Todos recibieron tratamiento con Cotrimoxazol, 3 requirieron ingreso en UCI y 4 pacientes fallecieron por la infección (44,4%).

Conclusiones: En nuestra serie, los pacientes hematológicos no sometidos a TPH presentaron una mayor incidencia de neumonía por *P. jirovecii*. El patrón radiológico y la sintomatología fue variable y poco específica de neumonía por *P. jirovecii*, por lo que, es necesario continuar realizando el estudio rutinario de PCR en muestras de LBA. Parece razonable retirar el estudio de PCR en muestras respiratorias no invasivas, excepto en casos muy sugestivos y en los que no es posible realizar un LBA. Sólo un tercio de los pacientes con una neumonía *P. jirovecii* llevaban profilaxis, por lo habría que revisar las indicaciones de profilaxis, sobre todo, en el grupo de pacientes no trasplantados.

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados de neumonía por *P. jirovecii*.

Variable	N=9 (%)
Sexo varón, n (%)	6 (66,7)
Edad (años)	61 (34-72)
Patología de base	
- LAM/LAL/SMD	5 (55,6)
- LNH	3 (33,3)
- LLC	1 (11,1)
Hematología/TPH	6 (66,7) / 3 (33,3)
- Alogénico	2
- TASP	1
Ingreso hospitalario	9 (100)
Muestra respiratoria	
- LBA/BAS	6
- Aspirado traqueal	2
- Negativo pero muestra posterior positiva	1
Co-infección episodio	4 (44,4)
Prueba de imagen	
- TACAR	7 (77,8)
- TAC total	2 (22,2)

Tabla 2. Características de las neumonías por *P. jirovecii*.

Variable	N=9 (%)
Patrón radiológico	
- Intersticial	3
- Consolidación	1
- Nódulos	3
- Mixto	2
Neumonía polimicrobiana	4 (44,4)
Ingreso UCI	3 (33,3)
Síntomas	
- Fiebre	4
- Fiebre y tos	1
- Fiebre y disnea	1
- Fiebre, tos y disnea	3
Necesidad O2	6 (66,7)

PO-271

PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Fernández Moreno F¹, Solé Rodríguez M¹, Díaz Roldan B¹, Zapata Bautista R¹, Dominguez Rodriguez JF¹

¹Hospital Universitario Juan Ramon Jimenez

Introducción: A pesar de la mejoría en el pronóstico de los pacientes con enfermedades hematológicas en los últimos años, todavía existe controversia entre hematólogos e intensivistas sobre el beneficio de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de estos pacientes. Las escalas pronósticas habituales en UCI no están validadas en pacientes hematológicos (la neutropenia se considera por ejemplo fallo de órgano) y la población es heterogénea (diferentes enfermedades de base y pronóstico y distintos motivos de ingreso) lo que complica la toma consensuada de decisiones desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia. Nos proponemos analizar el resultado de los ingresos en UCI de estos pacientes en nuestro centro con el objeto de mejorar la toma de decisiones conjunta.

Métodos: Revisión retrospectiva en un solo centro de los episodios de ingreso en UCI de pacientes con enfermedades hematológicas desde febrero de 2017 hasta abril de 2019.

Resultados: Hubo 24 episodios de ingreso en UCI en 20 pacientes. Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1 y las de los episodios en la Tabla 2. El fracaso renal agudo y la necesidad de terapia de reemplazo renal sustitutiva (TRRC) fueron los factores de riesgo más importantes (OR 15.4 y OR 25 respectivamente). Los pacientes con infección previa documentada y los que precisaron trata-

miento antifúngico también mostraron una mayor mortalidad (OR 1.88 y OR 7.2 respectivamente). Ocho pacientes (33.3%) fallecieron en UCI todos ellos por sepsis (características de estos pacientes en Tabla 3). La supervivencia de toda la serie fue del 66.6%: 50% en los pacientes con enfermedades onco-hematológicas y 100% para el resto.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Número pacientes	20
Datos demográficos	
→ Edad (media, rango)	61.33 (33-77)
→ Sexo (frec, porcentaje)	10 (50%)
ECOG (media, rango)	2.8 (1-4)
Enfermedad de base (frecuencia, porcentaje)	
→ Linfoma no Hodgkin	4 (20%)
→ Mieloma Múltiple	5 (25%)
→ Leucemia Mieloblástica Aguda	5 (25%)
→ Leucemia Mieloide Crónica	1 (5%)
→ B- Talasemia	1 (5%)
→ Púrpura Trombótica Trombocitopénica	1 (5%)
→ Trombocitopenia Inmune Primaria	2 (10%)
→ Síndrome Mielodisplásico	1 (5%)

Tabla 2. Características de los episodios de ingreso en UCI.

Número de episodios	24
Motivo de ingreso UCI (frec, porcentaje)	
→ Inestabilidad hemodinámica	9 (50%)
→ Insuficiencia respiratoria	8 (44,4%)
→ Postoperatorio	4 (16,6%)
→ Deterioro neurológico	3 (16,6%)
Estancia media UCI (media, rango)	12.67 (1-64)
Días de hospitalización previo a ingresar en UCI (media, rango)	17.54 (1-82)
Características admisión en UCI (frecuencia, porcentaje)	
→ Neutropenia	5 (20,8%)
→ Anemia	14 (70%)
→ Trombopenia	11 (55%)
→ Fracaso renal agudo	12 (50%)
→ Infección previa UCI	17 (70,8%)
Tratamiento EN UCI	
→ Vasopresores	19 (79,16%)
→ VMI	14 (58,3%)
→ TRRC	5 (20,8%)
→ Antifúngicos	8 (33,3%)

Tabla 3. Características de los episodios de éxitos.

Número de episodios	8
Motivo de ingreso en UCI (frecuencia, porcentaje)	
→ Inestabilidad hemodinámica	3 (37,5%)
→ Insuficiencia respiratoria	4 (50%)
→ Deterioro neurológico	1 (12,5%)
Estancia media UCI (media, rango)	18.2 (3-64)
Estancia previa UCI (media, rango)	28.2 (1-82)
Características admisión en UCI (frecuencia, porcentaje)	
→ Neutropenia	3 (37,5%)
→ Anemia	7 (87,5%)
→ Trombopenia	6 (75%)
→ Fracaso renal agudo	7 (87,5%)
→ Infección previa UCI	8 (100%)
Tratamiento en UCI	
→ Vasopresores	7 (87,5%)
→ Ventilación mecánica invasiva	6 (75%)
→ Terapia de reemplazo renal.	5 (62,5%)
→ Antifúngicos	5 (62,5%)

Conclusiones: La supervivencia global de la serie es ligeramente superior a otras series (30-55%) probablemente porque incluimos pacientes con enfermedades no malignas. Como factores de mal pronóstico destacan el fracaso renal agudo y las infecciones. La neutropenia no parece conferir especial mal pronóstico en nuestra serie por lo que podría ser un factor de riesgo a excluir en futuras escalas para pacientes hematológicos. Este dato debe interpretarse con cautela ya que nuestra serie es corta, hay pocos pacientes con neutropenia (20%) y la mayor parte son de corta duración (sólo un 25% Leucemias Agudas). Más estudios con mayor número de pacientes son necesarios para aclarar los factores de mal pronóstico y ayudar a consensuar la indicación de ingreso mediante escalas específicas pero nuestros datos demuestran que el pronóstico de los pacientes hematológicos no es invariablemente ominoso una vez ingresan en UCI en nuestro centro.

PO-272

TRAZELGA: RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO NACIONAL PROSPECTIVO Y MULTICENTRICO DE SEGUIMIENTO Y MARCADORES DE ACTIVACION INMUNE EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

Andrade Campos M¹, Cebolla JJ, Lopez De Frutos L¹, Fernandez Galan MA², García-Frade JL³, Hernandez-Rivas JM⁴, Ibarretxe D⁵, López-Dupla M⁶, Morales-Conejo M⁷, Noya MS⁸, Pérez de León ⁹, Villalon L¹⁰, Giraldo P por el GEEDL¹¹

¹Unidad de Investigación Traslacional. IIS Aragón. Zaragoza. ²Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales FEETEG. ¹²GEEDL de la SEHH.; ³H Virgen del Puerto. Plasencia. ⁴GEEDL de la SEHH.; ⁵HU. Rio Hortega Valladolid. ¹²GEEDL de la SEHH.; ⁶HCU Salamanca. ¹²GEEDL de la SEHH.; ⁷HU San Joan. Reus.; ⁸HU Joan XXIII. Tarragona.; ⁹HU Doce de Octubre. Madrid. GEEDL, SEHH.; ⁸CHUA Coruña. GEEDL, SEHH.; ⁹HU Virgen Macarena. Sevilla.; ¹⁰H Fundación Alcorcón. Madrid. GEEDL, SEHH.; ¹¹Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales FEETEG. GEEDL, SEHH

Introducción: Eliglustat (Cerdelga®, Sanofi Genzyme) inhibidor de substrato selectivo de la enzima glucosilceramida sintasa fue aprobado por la EMA en 2015 como tratamiento de primera línea o tras tratamiento enzimático sustitutivo (TES) en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) con fenotipo de metabolizador lento, intermedio o normal del CYP2D6 (95% de los pacientes). En España hemos diseñado un protocolo de seguimiento postautorización denominado TRAZELGA (GEE-ELI-2017-01) para asegurar la trazabilidad del tratamiento y evaluar marcadores de activación del Sistema inmune en los pacientes.

Pacientes y Métodos: El estudio TRAZELGA ha sido diseñado como una herramienta de seguimiento uniforme de la respuesta a Eliglustat durante un año de tratamiento. Se incluyen los datos clínicos y analíticos, biomarcadores habituales de seguimiento y los cambios en la infiltración medular cuantificados por métodos de imagen. Simultáneamente se recogen datos de tolerancia y efectos adversos. Además el sub-studio de calidad de vida mediante cuestionario SF-36 y un análisis exploratorio de marcadores de activación del sistema inmune. Se ha incluido en el estudio una App en la que se encuentra todas las recomendaciones previas al inicio del tratamiento con Eliglustat considerando igualmente los exámenes de función cardiac y función hepática y renal, así como información sobre medicaciones concomitantes que no deben administrarse o tener en cuenta para el ajuste de dosis. Mediante esta herramienta los pacientes pueden ser dados de alta en el estudio y consultar las características del mismo cumpliendo rigurosamente con la ley actual de protección de datos. www.trazelga.org.

Tabla 1. Características de los episodios de éxitus.

	Hb g/dL	Hto %	Leucos X10 ⁹ /L	Plaquetas X10 ⁹ /L	Ferrit ng/dL	CHT nmol/mL/h	CCL18/PARC ng/mL	Lyso Gb1 ng/mL	S-MRI	T-score
Media	13,5	41,8	5,7	179	401,7	294,1	158,7	15,6	6,4	-1,09
Extremos	7,9-16,5	30-49	2,9-9,8	10-203	25-1,013	47-2,512	35-439	<0,88-37,3	2-21	-3,7-1,0

Resultados: 46 pacientes con EG1 han iniciado tratamiento oral con Eliglustat en España, aquí presentamos datos de 19 pacientes incluidos en el estudio que han completado al menos 6 meses de tratamiento. Edad media 43,8 años (23-75), 47% hombres, genotipo NM_000157.3:c.1226A>G homocigotos (29.4%), heterocigotos c.1226A>G/c.1448T>C (41.2%), otros doble heterocigotos c.1226A>G (29.4%). Metabolizadores lentos de CYP2D6 (12%), intermedios (64.5%) y normales (33.5%). Todos los pacientes habían recibido previamente TES (23) o Miglustat (9). Dos esplenectomizados, 3 tenían esplenomegalia palpable en el momento de la inclusión, 6 padecían multimorbilidades y 4 recibían polimedicaciones en 6 pacientes la as-tenia era el síntoma predominante.

Comentario: La aceptación del proyecto ha sido excelente con buen ritmo de inclusión. Al concluir el año de seguimiento seremos capaces de analizar la influencia de Eliglustat sobre los biomarcadores, marca-

dores de inflamación, densidad mineral ósea y la evaluación sobre res-puesta, adherencia y efectos adversos en práctica clínica habitual.

Trazelga (GZ-2017-11713) tiene una ayuda de Sanofi Genzyme para su realización.

Figura 1. Seguimiento de biomarcadores tras 6 meses de exposición a Eliglustat

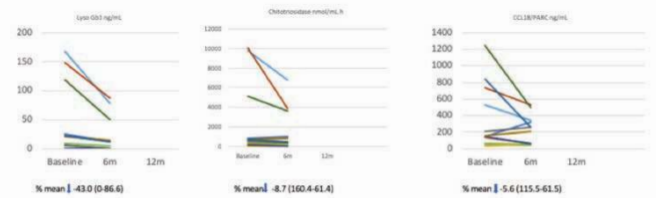


Figura 1.

PO-273

ANEMIA, FATIGA CRONICA Y AFECTACION MUSCULOESQUELETICA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

Andrade Campos M¹, Medrano-Engay B², López-Royo MP³, Roca-Espiau M⁴, Giraldo P⁵

¹GIS-12, Unidad de Investigación traslacional, IIS-Aragón. ²FEETEG, Zaragoza. ³Hematología, Hospital del Mar, Barcelona. ⁴GEEDL, SEHH.; ²GIS-12, Unidad de Investigación traslacional, IIS-Aragón, Zaragoza.; ³Universidad San Jorge, Zaragoza.; ⁴Centro Radiológico, Dra. Roca-CEMEDI. Zaragoza.; ⁵GIS-12, Unidad de Investigación traslacional, IIS-Aragón. ²FEETEG, Zaragoza. ³GEEDL, SEHH.

Introducción: La fatiga crónica, el síntoma mas prevalente (79%) en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1), persiste pese al tratamiento enzimático (TES) prolongado o haber alcanzado objetivos terapéuticos (24.5%). Su origen se atribuye al estado hipermetabólico, miopatía o incremento en la concentración de citoquinas. La afectación ósea en EG1, presente en el 70% de los pacientes y la neuropatía periférica, en el 11%, pueden contribuir a justificarlo.

Objetivo: Evaluar por primera vez en pacientes con EG mediante Strain-Elastografía (S_ELA), la estructura de la fibra tendinosa y elasticidad del tendón de Aquiles en pacientes con o sin afectación ósea y su influencia en el desarrollo de la fatiga crónica.

Pacientes y Métodos: Estudiamos la estructura fibrilar (rigidez) de la unidad musculo-tendinosa del tendón de Aquiles mediante S-ELA, (Hitachi system EUB-8500, L54M transducer, frequency 6-13 MHz), y la afectación medular utilizando el Spanish-MRI score y la densidad mineral ósea por ultrasonometría en calcáneo. Se seleccionaron 21 pacientes con EG1 y 2 EG3 (edad media: 46,9 años, 18-65, 12 mujeres) con fatiga crónica y con tiempo medio en TES: 12.0 años, (2-25); sin historia previa de diabetes, enfermedades endocrinas o tratamiento esteroideo concomitante. Se estudiaron, 20 sujetos sanos estratificados por edad y sexo. Se obtuvieron imágenes morfológicas en escala de grises y de elasticidad en códigos de colores y clasificados por grados 1-4 de S-ELA longitudinal y axial en las regiones proximal, media y distal de ambos tendones de Aquiles. Se analizó la correlación con las variables de recuentos celulares, biomarcadores, genotipo, enfermedad concomitante y la escala SF36 de calidad de vida (QoL).

Resultados: Hb (g/dL) en mujeres: 13,3 (12,2-14,1), en hombres: 14,8 (13,0-17,3), enfermedad ósea avanzada en 10 pacientes (43,5%), Spanish-MRI (5,1 puntos; 0-18), Osteopenia 8 (34,7%), T-score (-0,76, -2,68-1,51), Z-score (-0,53, -2,43-1,45), genotipo N370S/L444P (47,8%), N370S/otro(34,7%), L444P/otro (17,4%), Biomarcadores: Ferritina: 310,7 (30-2000), Quitotriosidasa (1.813 nmol/mL/h 50-6.575). CCL18/PARC (256,3 ng/mL 55-553), Lyso-Gb1 (32,9 ng/mL 0-144). Todos los pacientes mostraron una estructura tendinosa normal. Las alteraciones intratendinosas (S-ELA) evidenciadas fueron grado 2-3 en 14 /23 (61%) pacientes y bilaterales en 9/23 (21,7%). No se encontró correlación entre S-ELA y las otras variables, siendo la S-ELA una variable independiente en los pacientes con EG y fatiga persistente. La evaluación de la QoL mostraba puntuaciones bajas en actividad física y rol emocional y en salud general y alto en dolor. Hay correlación significativa entre el grado de rigidez tendinosa y la puntuación baja en la escala

de salud general ($p=0.0035$).

Conclusiones: S-ELA es un procedimiento sensible, indoloro y rápido para detectar pérdida de elasticidad tendinosa. En este estudio se ha detectado disfunción subclínica en más del 60% de los pacientes lo que podría contribuir al síntoma de fatiga crónica. La alteración detectada por S-ELA es una variable independiente. La causa de la disfunción es factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones esqueléticas.

PO-274

INCIDENCIA DE COLESTASIS NEONATAL EN ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C

López de Frutos L¹, Cebolla JJ², Lahoz C¹, Mora Hernández E¹, Alfonso P², De Castro Orós I¹, Ley Martos M³, Santos Simarro F⁴, Simó Jordà RM⁵, Sierra Salinas C⁶, Quijada Fraile P⁷, García Jiménez T⁸, Bellusci M⁹, Chumillas Calzada S⁸, De la Vega Bueno Á⁸, Irún P¹⁰, Giraldo P¹¹

¹Instituto de Investigación Sanitaria Aragón IIS Aragón; ²Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales FEETEG; ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza; ⁴Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Puerta del Mar; ⁵Sección de Genética Clínica, Instituto de Genética Médica y Molecular IdiPaz - CIBERER, Hospital Universitario La Paz; ⁶Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Peset; ⁷Unidad de Gastroenterología, Hospital Materno-Infantil-Hospital Regional Universitario de Málaga; ⁸Unidad Pediátrica de Enfermedades Mitocondriales y Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁹Unidad de Neuropediatría y Metabolismo, Hospital Materno-Infantil-Hospital Universitario Miguel Servet; ¹⁰Servicio de Hepatología Pediátrica, Hospital la Paz; ¹¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III

Introducción: La colestasis neonatal (CN) se define como la hiperbilirrubinemia conjugada presente en el nacimiento o primeros meses de vida. Su incidencia aproximada es de 1/2500 nacimientos, debiéndose aproximadamente el 4% de los casos a enfermedades metabólicas. La enfermedad de NPC (MIM#257220) es una enfermedad de depósito lisosomal (EDL), caracterizada por una disfunción del tráfico lipídico en el lisosoma. Es una enfermedad autosómica recesiva, causada por la presencia de variantes asociadas a patogenicidad en forma homocigota o heterocigota compuesta en los genes NPC1 (MIM*607623) o NPC2 (MIM*601015). La ictericia y colestasis neonatal se observan en más del 40% de los pacientes, revertiendo espontáneamente a los pocos meses. El objetivo del presente trabajo fue, dado el nexo existente entre la CN y la enfermedad de NPC, analizar la incidencia de NPC en pacientes recibidos en nuestro centro con sospecha de EDL que habían presentado CN.

Pacientes y métodos: Se revisaron las muestras recibidas en los últimos 8 años por el Grupo de investigación en la enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG) con sospecha de EDL, colestasis neonatal y una edad máxima de 2 años. Se realizó el despistaje de NPC mediante la secuenciación Sanger de los genes causales y siempre que fue posible se determinaron los niveles de biomarcadores plasmáticos (actividad quitotriosidasa, CCL18/PARC y 7-cetocolésterol). En aquellos casos que no se encontraron variantes asociadas a patogenicidad pero los biomarcadores eran sugestivos de enfermedad se amplió el estudio para descartar otras esfingolipidosis (déficit de esfingomielinasa ácida, enfermedad de Gaucher o déficit de lipasa ácida lisosomal).

Resultados: Un total de 14 muestras cumplieron los criterios de inclusión. Todos los sujetos presentaban visceromegalia como sintomatología concomitante. Uno de los sujetos además, presentaba afectación neurológica. El diagnóstico de NPC se confirmó en un 21% (3/14) de los casos analizados y dos sujetos (14%) resultaron portadores de una variante asociada a patogenicidad en el gen NPC1 en heterocigosidad, siendo uno de ellos afecto de otra enfermedad de depósito lisosomal (déficit de esfingomielinasa ácida).

Conclusiones: A pesar de que la incidencia de CN en afectos de NPC se estima entre el 8 y el 10%, el presente trabajo detecta una frecuencia muy superior a la esperada (21%), aumentando el interés de cribar esta patología de forma precoz, en aquellos neonatos que presenten NC en combinación con visceromegalias.

PO-275

COMPLICACIONES MUSCULO-ESQUELÉTICAS EN PACIENTES CON DREPANOCITOSIS: ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL A 5 AÑOS

Montero Martín L¹, González Rilo D¹, Salvador González E¹, Gómez Vázquez MJ¹

¹Hospital Universitario de Móstoles

Introducción: La drepanocitosis constituye la hemoglobinopatía estructural más frecuente y mejor conocida. Afecta al 8% de la población negra americana y al 25% de la africana en su forma heterocigota. Se transmite de manera autosómica recesiva. Existe una incidencia creciente en países del área mediterránea consecuencia de fenómenos migratorios. Cursa de forma multisistémica con importante afectación osteomuscular por vasooclusión de la microcirculación, produciendo principalmente crisis dolorosas óseas (CVO) con osteonecrosis secundaria.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de aquellos pacientes a los que se les realizó determinación de hemoglobina S (HbS) y obtuvieron valores mayores al 30% entre 2015-2019. Posteriormente, mediante revisión de historias clínicas, se describieron las complicaciones osteomusculares presentadas y aquellas que han requerido tratamiento quirúrgico en los pacientes con drepanocitosis de nuestro centro.

Resultados: Se analizaron un total de 78 pacientes que obtuvieron niveles de HbS mayores al 30% en el periodo de tiempo descrito. Se descartaron los 46 pacientes (58,9%) que presentaban rasgo falciforme, de curso habitualmente asintomático. La mediana de edad de los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis fue 12 años, 53,1% varones y 46,9% mujeres. Todos presentaban formas homocigotas, 16 asociaban además una alfa talasemia heterocigota y 1 en forma homocigota. El 81,3% del total presentaron al menos 1 episodio de CVO que requirió atención en Urgencias, con una mediana de 1 año de edad de la primera crisis. Se revisaron las pruebas disponibles, ya que curiosamente en el 43,8% de los pacientes no se disponía de pruebas de imagen para valorar afectación ósea durante el seguimiento. La tasa de osteonecrosis de cadera fue del 30%, ninguna a nivel del hombro. 3 pacientes requirieron implantación de prótesis total de cadera con menos de 35 años, previa realización de eritroaféresis, sin complicaciones posteriores. El 15,2% de los pacientes presentaron osteomielitis por Salmonella en distintas localizaciones, documentada microbiológicamente. Otras complicaciones halladas: 6,25% trombosis. No se describe ningún caso de artritis séptica.

Conclusiones: La patología musculoesquelética en pacientes con drepanocitosis se presenta predominantemente alrededor de la primera década de la vida, siendo las crisis vasooclusivas la manifestación más frecuente. La tasa de osteonecrosis en nuestro estudio fue del 30%, mientras que en la literatura se presenta en el 50% de los casos, siendo las localizaciones más frecuentes: cadera y hombro. El tratamiento quirúrgico es poco habitual y sólo se plantea cuando no responde al tratamiento conservador, lo cual concuerda con el resultado de nuestro estudio donde la tasa de intervención fue <10%.



Figura 1.

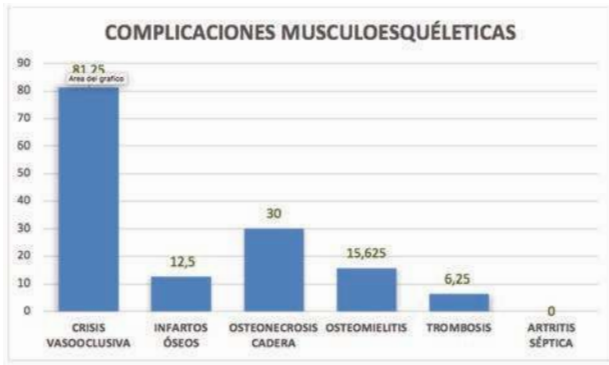


Figura 2.

PO-276

NEOPLASIA BLÁSTICA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE UNA SERIE DE 4 CASOS DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA (HUG)

Guillén-García H¹, García-Ramírez P¹, Pérez-Ortega A¹, Nuevo-López MI¹, Gil-Pérez Á¹, Golbano N¹, Vázquez-Ramo A¹, Arbeteta J¹, Santos-Montero AB¹, Herrero S¹, Morales MD¹, Subirá D¹, De Miguel D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (NBCDP) es una entidad hematológica muy poco frecuente, clasificada como entidad aislada en la OMS de 2016. Predomina en varones adultos, tiene un curso agresivo, un pronóstico adverso y una mediana de supervivencia global (SG) en torno al año. La forma habitual de presentación es la afectación cutánea seguida por la fase leucémica, pudiendo existir también adenopatías, esplenomegalia y citopenias (generalmente trombopenia). El diagnóstico se realiza por de biopsia de las lesiones cutáneas o por estudio de médula ósea (MO), siendo crucial la citometría de flujo (CMF) (coexpresión de CD4+ y CD56+ y al menos un antígeno de células dendríticas). Aunque el tratamiento no está estandarizado, los regímenes similares a los empleados en leucemias agudas (LA) son los que mejor resultado han obtenido, habiéndose usado en ocasiones también esquemas tipo linfoma.

Objetivo: Describir los 4 casos de NBCDP diagnosticados en el HUG desde el año 2.008.

Pacientes: 4 pacientes han sido diagnosticados de NBCDP en el HUG desde el año 2008, 2 de ellos por biopsia cutánea (y posterior MO) y otros 2 por MO. Todos presentaron infiltración masiva de la MO por células dendríticas de fenotipo aberrante compatible, salvo uno cuya infiltración en MO era menor pero la afectación cutánea era extensa. Los pacientes fueron 2 hombres y 2 mujeres con una mediana de edad al diagnóstico de 79,5 años (rango intercuartil, RI 30.2-89.7). 3 de ellos presentaron lesiones cutáneas y se demostró enfermedad a dicho nivel por histología y una, además, infiltración del sistema nervioso central (SNC). El cariotipo de MO fue normal en 3 pacientes y complejo en otra. Todos se trataron con esquemas tipo LA mieloblástica. Los 2 pacientes más mayores recibieron 9 y 14 ciclos de 5-Azacitidina (5-AZA) respectivamente hasta éxitus (por sepsis en ambos casos en el seno de pancitopenia). Uno de ellos alcanzó remisión completa (RC). Otro paciente recibió quimioterapia de inducción según esquema Idarubicina-AraC (3+7) y dos consolidaciones posteriores con AraC a altas dosis (AraC-HD), seguido de ciclos de 5-AZA, obteniendo RC (supervivencia libre de progresión, SLP 24.1 meses). Por último, la paciente de 17 años con cariotipo complejo y afectación cutánea y del SNC recibió inducción según esquema Idarubicina-AraC-HD (3+5), 2 consolidaciones posteriores con AraC-HD, junto con quimioterapia intratecal y posteriormente trasplante alogénico de hermano HLA idéntico. Actualmente se encuentra en RC (SLP 126,7 meses). Con una mediana de seguimiento de 20.3 meses (RI 12,4-101,2), la mediana de supervivencia global de la serie es de 16,4 meses. Ver Tabla 1.

Conclusiones: Los pacientes que pudieron recibir esquemas intensivos de quimioterapia alcanzaron RC duradera y muy buena SLP. La serie es muy pequeña y no es posible sacar conclusiones significativas más que la descripción. Dada la rareza de esta enfermedad y su mal pronóstico es muy importante sospecharla ante la presencia de blastos y afectación

cutánea para realizar un diagnóstico precoz.

Tabla 1.

P	Sexo	Edad Dx	Año Dx	Clínica Dx	Método Dx	Cariotipo	Tratamiento	RC	Último seguimiento	Meses de seguimiento
1	M	70	2017	Trombopenia	AMO	N	QT intensiva + 5-AZA	Sí	Mantiene RC y tto con SAZA	24,2
2	F	89	2015	Lesiones cutáneas	Bx Cut.+AMO	N	5-AZA	Sí	Éxitus por sepsis 07/2016	11,1
3	F	17	2008	SNC+ cutánea+ citopenias	AMO	Complejo	QT intensiva +AloTPH	Sí	Mantiene RC	126,9
4	M	90	2014	Lesiones cutáneas	Bx Cut.+AMO	N	5-AZA	No	Éxitus por sepsis 08/2015	16,5

P: paciente; M: masculino; F: femenino; Dx: diagnóstico; SNC: clínica neurológica; AMO: aspirado de médula ósea; Bx cut: biopsia cutánea; N: normal; QT: quimioterapia; AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; tto: tratamiento.

PO-277

1 / 2 EVALUACIÓN DE PROTOCOLO DE DERIVACIÓN A ATENCIÓN PRIMARIA DE PACIENTES CON HIPERFERRITINEMIA PRIMARIA. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL COMARCAL

Pardal de la Mano E¹, Fernández Galán MA¹, González Hurtado JA¹, López López RM¹, Redondo Guijo AM¹

¹FEA de Hematología y Hemoterapia del Hospital Virgen del Puerto

Introducción Y Objetivos: La hiperferritinemia (HF) es una causa frecuente de derivación desde atención primaria (AP) a la consulta de hematología (CH). Consideramos hiperferritinemia primaria (HF 1^a) si los pacientes presentan sobrecarga de hierro demostradas por RNM y/o biopsia hepática, descartadas causas secundarias, encontremos o no una mutación genética responsable. El seguimiento de estos pacientes es prolongado y los recursos consumidos en la CH son altos. El objetivo de nuestro programa fue disminuir las consultas de pacientes con HF, en tratamiento con flebotomías terapéuticas (FT) apoyados en un programa consensuado de derivación y seguimiento en AP.

Pacientes Y Método: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de los pacientes remitidos a CH y que una vez diagnosticados y estabilizados fueron reenviados a AP según protocolo. Entre 2000-2018 en CH se evaluaron por HF 277 pacientes. Se realizó un estudio clínico y analítico para descartar causas secundarias (estudio analítico básico con perfil férrico, lipídico, hepático) y en los pacientes que lo requerían, estudio mutacional del gen de hemocromatosis (H63D, C282Y), y/o biopsia hepática y RMN hepática según los protocolos actualizados de cada momento histórico. El período de estudio abarcó desde enero 2016 a diciembre 2018. Incluía los pacientes con HF 1^a al inicio del período y los incorporados durante el estudio. Los pacientes eran remitidos a AP cuando estaban estabilizados por analítica y/o imagen (RMN). El seguimiento en AP incorporaba la valoración clínica y analítica (ferritina y PCR), y la planificación de indicación, intervalo o suspensión de FT. En todo momento se mantenía la posibilidad de consulta telefónica o nueva derivación a la CH. Los pacientes diagnosticados de HF 2^o eran dados de alta de la CH tras el diagnóstico.

Resultados: En enero de 2016 permanecían en seguimiento 73 pacientes del total (277): 59 HF 1^a y 14 HF 2^o. El resto de pacientes habían sido alta por HF 2^o, pérdida de seguimiento, fallecimiento, etc. Durante el estudio se incorporaron 52 pacientes (22 HF 1^o - 42% - y 30 HF 2^o - 58%). En total 81 pacientes con HF 1^o fueron incluidos, de los cuales se han derivado a AP 66 (81%). 15 pacientes (19%) están pendientes de estabilización. Los 66 pacientes eran 18 mujeres (27%) y 48 hombres (73%). Mediana de edad 52 años (rango 33-77). En la mayoría de pacientes (14-21%) el diagnóstico fue por RNM sin detectarse mutaciones ni causa secundaria. En 5 (8%) el diagnóstico se hizo por biopsia hepática y 47 pacientes (72%) tenían mutaciones genéticas. Tabla 1. Las consultas telefónicas han sido esporádicas y ningún paciente ha sido derivado de nuevo a la CH. Las causas de HF 2^o en este período (30) fueron la gran mayoría por síndrome metabólico o ingesta enólica, precisando sólo 1 ó 2 visitas a la CH.

Conclusiones: La mayoría de pacientes con HF 1^a pueden ser valora-

dos y seguidos en AP con la posibilidad de consultas telefónicas y/o telemáticas a la CH. Además de ser más eficientes en la CH, podemos mejorar la calidad de vida de los pacientes evitándoles desplazamientos al hospital. Los protocolos diagnósticos de HF en AP deben ser mejorados para que las HF 2º sean evaluadas en ese nivel sin necesidad de ser enviados en la CH.

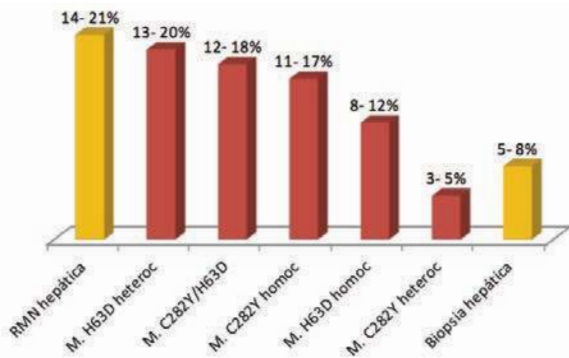


Figura 1.

PO-278

IMPACTO DE LA VIDEOCONSULTA EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES EN UN MEDIO CON ALTA DISPERSIÓN GEOGRÁFICA

Perona Blazquez A¹, Serrano Casado AB², Perez Martinez J³, Romero Candel G³, Ortega Cerrato A², Serrano Martinez C⁴

¹Hospital De Almansa, ²Complejo Hospitalario Universitario De Albacete, ³Hospital De Hellín, ⁴Gerencia De Atención Integrada De Hellín

Introducción: El área sanitaria del hospital de Hellín se extiende a 62.674 ciudadanos. Algunos de los municipios que abarca el área sanitaria del Hospital de Hellín se encuentran a unos 100 km de carreteras nacionales sinuosas, por lo que en muchas ocasiones acudir al Hospital puede llevarles a algunos pacientes hasta 10-12 horas de su tiempo, si tenemos en cuenta que muchos de ellos son ancianos que no disponen de vehículo propio. La idea de la telemedicina surge para dar solución a ésta problemática que tienen algunos pacientes para acudir al Hospital. Por Telemedicina podemos realizar una correcta anamnesis, recabar algunos aspectos de la exploración física, informar de resultados analíticos, y por supuesto, resolver las dudas que pueda plantear el paciente. Dadas las ventajas del sistema informático que utilizamos, sería posible solicitar pruebas complementarias, tanto analíticas como radiológicas, realizar recetas de fármacos digitalizadas e incluso solicitar interconsultas a compañeros de otras especialidades. Además, podrían disminuir los costes derivados de la atención sanitaria.

Metodología: Se plantea un estudio para evaluar el impacto de la videoconsulta en la calidad de vida de los pacientes en el medio sanitario rural. Se trata de un estudio observacional descriptivo a pacientes atendidos en el Servicio de Hematología de la G.A.I. de Hellín, recogiendo variables obtenidas mediante cuestionarios y una herramienta validada para evaluar la calidad de vida del paciente (cuestionario European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D]). El estudio se realizará siguiendo un diseño observacional prospectivo y longitudinal, con una finalidad analítica.

Los objetivos del estudio son:

Objetivo principal: - Valorar el impacto de la telemedicina en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos secundarios: - Evaluar las ventajas e inconvenientes de la Telemedicina en los pacientes. - Valorar la influencia de la telemedicina en la percepción de la asistencia médica recibida. - Evaluar el impacto económico de la implementación de la Telemedicina en la G.A.I. de Hellín. -

Resultados: La hipótesis nula es que la implementación de la videoconsulta en el medio sanitario rural o en áreas sanitarias con dispersión de población importante, mejora la calidad de vida de los pacientes. El resultado esperable es aceptar la hipótesis nula respecto al objetivo principal de la tesis. Respecto al resto de objetivos, creemos que la implementación de la videoconsulta disminuirá los costes sanitarios

derivados de transporte sanitario, mejorará la percepción de enfermedad por parte del paciente, y, por último, mejorará el acceso al medio sanitario hospitalario de muchos pacientes que no tengan que desplazarse hasta el hospital para tener una consulta con su médico especialista (en este caso con Hematología).

Conclusiones: Implementando la Telemedicina en nuestra práctica clínica habitual probablemente mejoremos la calidad de vida de los pacientes (aunque sea difícil demostrarlo con las escalas validadas hoy en día), así como haremos más accesible la atención especializada a ciertos colectivos de población que por la dispersión geográfica se encuentren más aislados.

PO-279

¿HAY DIFERENCIA ENTRE EL EMPLEO DEL FÁRMACO ORIGINAL Y DE BIOSIMILARES? REACCIONES INFUSIONALES CON RITUXIMAB. NUESTRA EXPERIENCIA.

Padilla Conejo I¹, González González MA¹, Rodríguez García JA¹, Yacoubi S¹, González Carmona P¹, Vidal Manceñido MJ¹, Fernández Ferrero S¹, Álvarez Del Campo C¹, Calzado Mayo EM¹, De Las Heras Rodríguez N¹, Escalante Barrigón F¹, Blanco Cabiellas A¹, Álvarez Richarte G¹, Castellanos Alonso M¹, Lado Cives T¹, Ramos Ortega F¹

¹Complejo Asistencial Universitario De León

Introducción: La concurrencia de varias reacciones infusionales en un breve periodo de tiempo tras comenzar a administrar Rituximab biosimilar nos llevó a analizar retrospectivamente la experiencia en nuestro centro, a fin de valorar la incidencia con ambos fármacos.

Material y métodos: Hemos analizado la aparición efectos adversos durante la infusión de la primera dosis de Rituximab en los últimos dos años. Se comparan los hallazgos entre Rituximab original (Mabthera®, Roche) y el biosimilar (Truxima®, KernPharma). Todas las infusiones se realizaron a un ritmo inicial de 25mL/h con incrementos de 25mL/h cada 30 minutos hasta un máximo de 125mL/h (pauta lenta) o 200mL/h (pauta rápida).

Resultados: En el periodo 2017-2018 se realizaron 188 primeras infusiones de Rituximab en nuestra planta. De ellas, 119 (63,3%) fueron del fármaco original frente a 69 (36,7%) del biosimilar. La edad (mediana 70 años) fue similar en ambos grupos, así como la ratio M/F: 1,07. En 47 casos (25%) se observó alguna reacción adversa durante la primera infusión, siendo ligeramente más frecuentes con la administración de Rituximab original (26,1% vs. 23,2%). La administración del biosimilar en pauta lenta mostró una discreta menor incidencia de reacciones frente a la pauta rápida (21,4% vs. 23,6%). El 12,8% de las reacciones se consideraron graves, lo que representa el 3,2% del total de las infusiones, y similar con ambos fármacos (12,9% vs. 12,5%). Mientras que con Mabthera® predominaron las reacciones de tipo alérgico (48,4%) frente a las de afectación del estado general (41,9%) y las febriles (9,7%); con Truxima® las reacciones alérgicas representaron únicamente un 12,5%, frente al 25% de tipo febril y el 62,4% generales. Sin embargo, lo que más condicionó la incidencia de reacciones infusionales fue la edad. Aunque únicamente se observaron en el 14% de los pacientes de más de 80 años, se elevó al 38,3% entre los de menos de 60. Entre los más jóvenes predominaron las de tipo alérgico y de menor severidad, mientras que las reacciones generales fueron las más frecuentes en los mayores de 60 años. Al estratificar la población en tres grupos de edad (<60 años, 60-80 años y >80 años), la diferencia en la aparición de reacciones entre ambos fármacos fue clara. Mientras que con Truxima® se mantuvo estable en todos ellos (18,8%, 28,1% y 19% respectivamente), las diferencias con Mabthera® fueron significativas (48,4%, 21,2% y 9,1%), sin que encontremos una clara justificación a este hallazgo.

Conclusiones: 1. La incidencia de alguna reacción adversa durante la primera infusión de Rituximab es alta (25%), pero inferior a lo descrito en la literatura. 2. No se observaron diferencias significativas ni en la incidencia ni en la severidad de las reacciones adversas entre la administración de Rituximab original y biosimilar, aunque parece apreciarse una ligera menor incidencia de reacciones graves con la administración en pauta lenta, algo que precisa aún confirmación. 3. Mientras que las de tipo alérgico fueron las más frecuentes con la administración del fármaco original, con el biosimilar predominaron las febriles y las generales. 4. La edad fue el factor más condicionante de la aparición de reacciones adversas, siendo éstas significativamente más frecuentes ($p < 0,05$) entre los menores de 60 años. 5. La administración preferente de Truxima® entre los menores de 60 años y de Mabthera® entre los de

más de 80 años parece ser la elección más aconsejable, aunque será preciso confirmar en estudios prospectivos más amplios.

PO-280

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE LA VALORACIÓN GERIÁTRICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS. REVISIÓN ACTUAL DEL REGISTRO DEL GRUPO ESPAÑOL DE HEMATOGERIATRÍA

Boque C¹, Antonio M¹, Hormigo AI², Lavilla E³, Barrentxea C⁴, Cobo MT⁵, Fallo DV⁶, González Gascón y Marín I⁷, Laios C⁸, Cruz-Jentoff A⁹

¹Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet, Barcelona; ²Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ³Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; ⁴Hospital de Basurto, Bilbao; ⁵Hospital Universitario del Sureste, Madrid; ⁶Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ⁷Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; ⁸Departamento Científico. MFar; ⁹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Introducción: Se ha demostrado que la valoración geriátrica integral es la herramienta adecuada para categorizar problemas de salud edad-dependiente de los pacientes mayores con cáncer. Un ensayo clínico validó una escala de valoración geriátrica en hematología (GAH). Se presentan resultados del estudio epidemiológico actualmente en progreso de utilización de la escala GAH en contexto de la práctica clínica real.

Objetivos: Conocer las características sobre el estado funcional y de salud de los pacientes de edad = 70 años con diagnóstico de enfermedad hematológica maligna y con criterios de tratamiento onco-específico.

Métodos: Estudio epidemiológico multicéntrico, prospectivo, no intervencionista. Se han incluido pacientes de edad =70 años con hemopatías malignas y con criterios de tratamiento en el momento de su inclusión y que hayan firmado el CI. Se realizara la escala GAH (Bonad 2015) junto con la escala CIRS-G, el ECOG y una Valoración subjetiva de la fragilidad (VSF) mediante un EVA para la correlación de los resultados.

Resultados: Entre mayo de 2018 y mayo de 2019 se han registrado 91 pacientes de 7 hospitales diferentes con distintas enfermedades hematológicas malignas. La edad media (rango) fue de 81 años (70-91, 52.8% hombres. Los diagnósticos fueron NHL (44.2%), AML (23.3%), MDS (8,1%) o MM (7,0%). Recibieron tratamiento con QT sola (32,9%) o QT con anticuerpos monoclonales (32,9). La mediana del número de fármacos fue de 5 (0-15) y la mediana de la velocidad de la marcha de 0,8 (0-40). Un 57% disponía de un cuidador. El 81 % de los pacientes no se sentían deprimidos durante la semana previa. El 25% necesitaba ayuda para las actividades de la vida diaria (AVD), el 12 % tenía dificultades para bañarse o ducharse, el 13% para caminar, el 12 % para realizar la compra, un 23% para realizar trabajo domésticos y un 11% para llevar las finanzas domésticas. El 82% manifestó que tenía un buen o muy buen estado de salud en comparación con personas de la misma edad. La mediana del IMC fue de 27.4 (18.6-48.5). El 55% había disminuido la ingesta pero solo el 32% presento una disminución de más de e 3 Kilos de peso corporal en los últimos 3 meses Solo un 23% tenían in IMC bajo. Un 21% de pacientes habían sufrido un stress por enfermedad aguda o stress psicológico durante los últimos 3 meses. Solo el 17% de pacientes respondieron más de 3 preguntas de forma incorrecta en la valoración del estado mental. El 93% eran no fumadores en el momento actual, un 18% presentaba diabetes, un 25% enfermedad cardiaca y un 26% enfermedad pulmonar. La puntuación mediana de la VSF fue de 6,5 (0-10), La puntuación de la escala CIRS-G fue de 7 (0-19). El 84% de los pacientes presentaban un ECOG entre 0-1.

Conclusiones: Los resultados preliminares del estudio de valoración geriátrica con la escala simplificada GAH en el contexto de la práctica clínica real muestran que la población de edad =70 años tiene características mayoritariamente fit o médium fit. La escala GAH permite detectar pacientes que precisen una valoración geriátrica integral y aquellos con necesidades de intervención geriátrica de soporte antes de iniciar los tratamientos onco-específico. Hace falta la inclusión de un mayor número de pacientes para determinar la ponderación de las variables y su valor predictivo

LINFOMAS

PO-281

INCIDENCIA ANUAL DE LINFOMAS EN EL ÁREA GEOGRÁFICA SUR DE GRANADA

Sánchez Moreno G¹, Pérez González JA¹, García Cabrera I¹, Fernández Jimenez D¹, García Martín P¹, Caba Molina M¹

¹Hospital Clínico San Cecilio

Introducción: Los linfomas son un grupo muy amplio y heterogéneo de neoplasias del sistema linfático ganglionar y extraganglionar consistentes en proliferaciones clonales de linfocitos. La incidencia, que se incrementó progresivamente desde finales del siglo xx y principios del xxi, parece haberse estabilizado, siendo en España, en los linfomas no Hodgkin (LNH) de 13 casos y, en los linfomas de Hodgkin (LH) de 2-4 casos, ambos por cada 100.000 habitantes/año, oscilando según el área geográfica y la raza.

Objetivo: Analizar la incidencia anual de LNH y LH en el área sur de Granada

Material y Métodos: El hospital universitario San Cecilio da cobertura sanitaria al área sur de Granada, que corresponde a aproximadamente 300.000 habitantes. Se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Entre el 1 de Mayo de 2018 y 1 Mayo de 2019 se han diagnosticado un total de 4 LH y 46 LNH, de los cuales 12 linfoma folicular (LF), 4 linfoma MALT, 17 linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), 5 linfoma de células del manto (LM), 2 linfoma de la zona marginal (LZM), 4 linfoma T (LT), 1 linfoma cutáneo y 1 micosis fungoide. En pacientes de edad comprendida entre 26 y 89 años residentes en esta zona geográfica, con un valor de la mediana de edad de 59 años. Todos los pacientes han recibido tratamiento adaptado a edad y comorbilidades según guías nacionales de tratamiento. Se irán actualizando datos respecto a PFS y OS que a largo plazo podremos aportar. Así mismo esta serie de pacientes se va a incluir dentro del registro de RELINF.

Resultados: ver tablas y gráfico

Conclusiones: La incidencia anual de linfomas en nuestra área geográfica es de 15.3 casos para LNH y 1.3 casos para LH por 100.000 habitantes/año, cifras similares a la incidencia anual en España. Se necesita un seguimiento más a largo plazo para confirmar la incidencia anual y así como supervivencia global y tasa de recaídas en nuestros pacientes.



Figura 1.

PO-282

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS ATÍPICAS EN EL LINFOMA FOLICULAR CON EXPRESIÓN PERIFÉRICA

Gasior Kabat M¹, Rodriguez M¹, Morado Arias M¹, De La Cruz Benito B¹, Lazaro P¹, Gómez Prieto P¹, De Soto T¹, Humala K¹, Ramírez A¹, Jiménez Yuste V¹, Canales Albendea MA¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el segundo linfoma más frecuente y presenta generalmente un comportamiento indolente con una supervivencia global media en torno a 8-10 años. El LF puede presentarse al diagnóstico o durante el curso de la enfermedad en fase leucémica, con o sin afectación ganglionar concomitante. La incidencia de la

expresión periférica en el LF es muy variable según distintas series (4-23%). Las células circulantes del LF son de pequeño o mediano tamaño presentando un citoplasma escaso y un núcleo con una pequeña hendidura o morfología en “grano de café”. La linfocitosis suele ser moderada, aunque pueden existir casos de hiperleucocitosis, o incluso, detectarse células linfomatosas con una cifra de linfocitos normal. La presentación leucémica del LF ha sido asociada en la literatura con un curso más agresivo y un peor pronóstico.

Objetivo: Presentamos 3 casos de LF con expresión periférica que presentan una morfología no clásica, mostrando características blásticas.

Materiales y métodos: Se describen 3 casos de LF con expresión periférica presentando una morfología blástica que fueron detectados entre noviembre de 2016 a mayo de 2019 por el hemograma, el frotis y la citometría de flujo de sangre periférica (SP). Para las extensiones se utilizó la tinción de May Grunwald-Giemsa. Se realizó una evaluación morfológica y conteo a 200 células.

Resultados: Tres pacientes presentaron un LF con expresión periférica, las características clínicas se detallan en la Tabla 1. La detección de células de LF circulantes fue el debut de la enfermedad en 2 pacientes, el otro caso había sido diagnosticado 4 años antes y presentaba un curso indolente hasta dicho momento. Dos pacientes presentaban linfocitosis, una en el contexto de una hiperleucocitosis. La otra paciente presentaba una pancitopenia. En el frotis de SP se detectaron células de características blásticas en los 3 casos. Eran células de pequeño/mediano tamaño con alta relación núcleo:citoplasmática y núcleo de cromatina laxa que en algunos casos presentaba una incisura, sin nucléolo visible (Figura 1). Estas células recordaban la morfología de los linfoblastos. También se observaron linfocitos de aspecto maduro con hendidura central ocasional. Dos de los casos se confirmaron por citometría de flujo de SP, y el 3º caso por el estudio de MO.

Conclusiones: La expresión periférica en el LF es infrecuente tanto al momento del diagnóstico como durante el curso de la enfermedad. Las células circulantes de LF pueden presentar ocasionalmente una morfología atípica con ciertas características blásticas. Este hecho debe tenerse en cuenta al evaluar un frotis de SP para guiar los siguientes pasos diagnósticos, como la citometría de flujo.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Edad	83	75	48
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer
Síntomas B	Si	No	Si
Hemoglobina (g/dL)	8,9	13,9	7,7
Leucocitos (x10 ⁹ /mL)	3,8	19,28	126
Linfocitos (x10 ⁹ /mL)	1,9	14,85	65,11
Neutrófilos x10 ⁹ /mL)	0,87	4,43	2,52
Plaquetas (x10 ⁹ /mL)	37	371	5
Frotis sangre periférica	Se observaba 84% de linfocitos atípicos, incluidos 33% de células de características blásticas.	Se observaban aisladas células blásticas fuera de recuento celular	Se observaba un 60% de células de características blásticas acompañadas por linfocitos maduros con núcleo hendido.

PO-283

BIOPSIA ÓSEA FRENTE A PET/TC EN LA DETERMINACIÓN DE LA INFILTRACIÓN MEDULAR EN EL ESTADIAJE INICIAL EN LINFOMA FOLICULAR: PRECISION DIAGNOSTICA E IMPACTO PRONÓSTICO

Reguilón Gallego L¹, Chen Liang T¹, Martín Santos T², Raya J², Fernández González M², Salar A³, Martínez AB⁴, Martín A⁵, Baile M⁵, Balaquer A⁶, Senent L⁶, López Jiménez J⁷, Sanz Ruperez A⁷, Teruel A⁸, Ballester I⁸, Benet C⁹, Sánchez Blanco JJ¹, Pérez Ceballos E¹, Ortuño JF¹, Jerez Cayuela A¹

¹S. de Hematología y Oncología Médica. H.J.M. Morales Meseguer, IMIB-Arixaca, Murcia; ²S. de Hematología. H. Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife; ³S. de Hematología. H. del Mar, Barcelona; ⁴S. de Hematología. H. Sta. Lucía, Cartagena; ⁵S. de Hematología. H. Clínico Universitario, Salamanca; ⁶S. de Hematología. H. La Fe, Valencia; ⁷S. de Hematología. H. Ramon y Cajal, Madrid; ⁸S. de Hematología y Oncología Médica. H. Clínico, Valencia; ⁹S. de Hematología. H. Arnau de Vilanova, Valencia

Introducción: La presencia de infiltración medular constituye uno de los cinco factores considerados en el cálculo de las escalas pronóstica FLIPI2, así como uno de las dos variables para calcular el PRIMA-PI y es necesario para determinar el estadio Ann-Arbor, incluido en la escala FLIPI. Estas escalas pronósticas son las más empleadas en la estratificación de riesgo del linfoma folicular, pero la elección de la técnica idónea para evaluar la infiltración de la médula ósea (MO) es un tema debatido.

Métodos: Efectuamos un estudio retrospectivo multicéntrico, en el que incluimos pacientes >17 años, con biopsia ósea (BO) y tomografía-emisión-positrones/tomografía-computerizada (PET/TC) realizadas simultáneamente, en el estadiaje inicial de linfoma folicular de bajo grado (LFBG). Sólo las variables que alcanzaron una p<0.1 en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante (Cox). Analizamos el impacto pronóstico en tres contextos: tiempo hasta primer tratamiento (TT), supervivencia libre de progresión (SLP) y la progresión de la enfermedad en los dos primeros años (POD24).

Resultados: Identificamos 251 pacientes, cuya mediana de edad al diagnóstico fue de 59 años (18-88), con una distribución equilibrada de género (128 mujeres/123 hombres). Con una media de seguimiento de 37 meses (15-49,p25-p75), 56 pacientes (22.3%) progresaron o presentaron recaída a la primera línea, 13,5% lo hicieron dentro de los 24 primeros meses y 18 (7.2%) fallecieron. De los 251, ambas técnicas fueron concordantes en detectar la infiltración en 52 casos (20.7%), PET/TC detectó infiltración medular en 16 casos en los que BO fue negativa; BO fue positiva en 55 casos en los que PET/TC había sido negativa. PET/TC presentó una sensibilidad del 55% y BO tiene una sensibilidad del 89%. En el análisis correspondiente a TT, hemoglobina<12 gr/dl, LDH, B2microglobulina, síntomas B, masa Bulky así como las dos técnicas para detectar infiltración medular (BO y PET/TC) cumplieron criterio para inclusión en multivariante. En dicho análisis, incluyendo como factor de infiltración de MO la captación-PET/TC, solo la presencia de síntomas B (p=0.038,RR=1.467) se relacionó con un menor TT; el mismo resultado se obtuvo cuando la técnica para detectar infiltración medular fue la BO. En el análisis correspondiente a SLP, hemoglobina<12 gr/dl, presencia de linfocitosis, LDH, B2microglobulina, síntomas B, masa Bulky y las dos técnicas para detectar infiltración medular cumplieron criterio de inclusión en multivariante. En dicho estudio y considerando como factor de infiltración de MO la captación-PET/TC, masa Bulky (p=0.02,RR=2.742), LDH (p=0.017,RR=2.288) y captación ósea-PET/TC (p=0.028,RR=2.175) mantuvieron independencia pronóstica sin em-

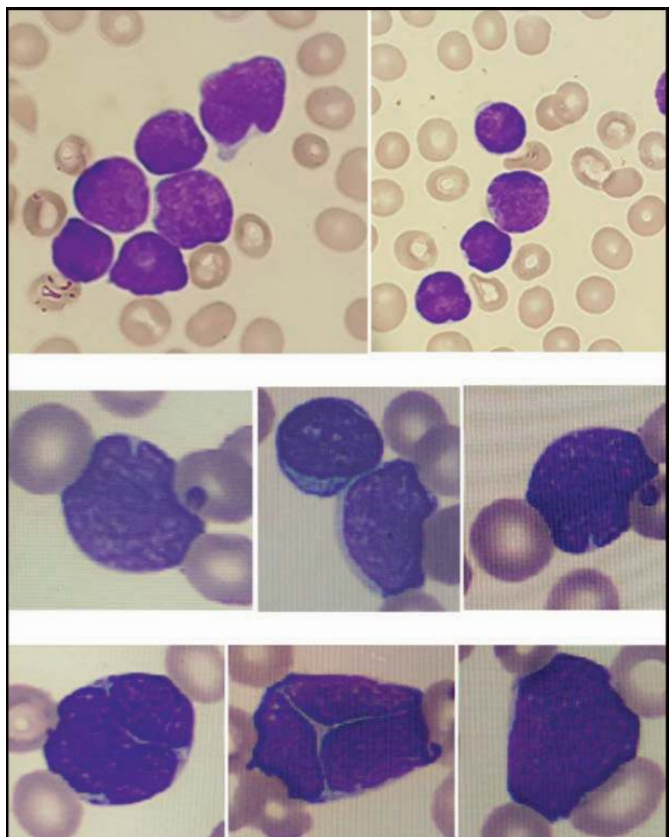


Figura 1. Células de LF en sangre periférica que muestran una morfología blástica.

bargo al sustituir la técnica para determinar la infiltración de MO por BO, este parámetro perdió la independencia pronóstica. En el análisis correspondiente a POD24, la presencia de síntomas B y FLIPI2 fueron consideradas para el multivariante, ambas perdieron la significación estadística en este análisis. Las dos técnicas para detectar infiltración medular no cumplieron criterio para ser incluidas en el análisis multivariante.

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes con LFGB, la BO ha resultado ser más sensible en la detección de enfermedad en MO. Este hallazgo no se traduce en nuestra serie en impacto pronóstico, ya que solo la infiltración medular determinada por PET/TC se mostró como parámetro independiente en la SLP, no alcanzándose valores independientes pronósticos ni de PET/TC ni de BO tanto para TT como para POD24.

PO-284

EVALUACIÓN DE INFILTRACIÓN MEDULAR EN SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POR VARIAS TÉCNICAS

Franganillo Suárez A¹, Soto de Ozaeta C¹, Corti Ferrari MJ¹, Rodríguez Pinilla SM¹, Serrano del Castillo C¹, Córdoba Mascuñano R¹, Llamas Sillero P¹

¹HU Fundación Jiménez Díaz

Introducción: Para el estadiaje de síndromes linfoproliferativos (SLP) se realiza una biopsia de médula ósea (BMO) con toma de muestras para inmunofenotipo por citometría de flujo (CMF), estudio citológico y anatomopatológico (AP), concluyéndose infiltración según criterio histológico. El estudio de extensión incluye además pruebas de imagen. La literatura recomienda en el linfoma de Hodgkin un PET-TC para valorar infiltración sin ser necesaria la BMO, no así en el resto de SLP. Objetivos del estudio: 1) Describir los hallazgos histológicos, citológicos y citométricos de BMO y de las pruebas de imagen en pacientes con nuevo diagnóstico de SLP; 2) Evaluar las diferencias con cada técnica según subtipos de SLP.

Métodos: Se evaluaron de manera retrospectiva y en base a la historia clínica electrónica los pacientes con nuevo diagnóstico de SLP no Hodgkin de nuestro centro sometidos a BMO de enero 2016 a diciembre 2018. Se recogieron variables: subtipo histológico, localización anatómica y fecha de diagnóstico; edad; sexo; fecha de BMO y resultados de AP y CMF; resultados de TC/PET-TC.

Resultados: Pacientes incluidos: 142. Linfomas de alto grado: 68; 21 (30%) infiltrados por cualquiera de las técnicas: 6/6 mantos, 11/50 B de célula grande, 4/8 T y NK. Linfomas de bajo grado: 74; 39 (52%) infiltrados: 5/5 tricolecemias (4 típicas y 1 variante), 17/42 foliculares, 11/12 marginales esplénicos y 6/15 extranodales. La concordancia entre AP y CMF se dio en 40/60 infiltrados. En 14 se concluyó infiltración por AP y no por CMF, pero 8 de ellos por aspirado seco (discordancias: 1 T periférico, 1 angioinmunoblástico, 1 marginal, 2 BCG, 1 folicular). Se observó infiltración por CMF en 6 con AP dudosa (1 angioinmunoblástico, 2 marginales, 2 foliculares y 1 manto). A 5 de los pacientes no se realizó prueba de imagen. De los restantes: 89 TC y 69 PET-TC. Resultado compatible con infiltración de MO: solo 2 TC, que además no tuvieron confirmación por AP, y 14 PET-TC, 8 con confirmación. De los 6 PET-TC restantes: 2 con infiltración por CMF pero no AP (1 T angioinmunoblástico y 1 folicular); sin infiltración por CMF/AP: 2 BCG y 2 foliculares. En 15 de los PET-TC negativos había infiltración medular por AP: 7 (45%) foliculares (resto: 3 del manto, 2 BCG, 2 marginales, 1 T anaplásico); y en 3 de los PET-TC negativos había infiltración por CMF pero no por AP.

Conclusiones: El estudio del inmunofenotipo por CMF se ve limitado por la posibilidad de aspirado seco. En esta serie se vio mayor infiltración por AP que por CMF, aunque en algunos casos de histología dudosa la CMF fue capaz de confirmar la infiltración. Ambas técnicas parecen complementarias en el diagnóstico de infiltración medular. El TC es muy poco sensible para el diagnóstico de infiltración. El PET-TC fue también menos sensible y específico que la AP, a diferencia de lo descrito en el linfoma de Hodgkin, por lo que a partir de nuestra muestra no se podría desaconsejar la realización de estudio medular invasivo para el estadiaje de SLP.

PO-285

PAPEL DEL PET-TAC EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN DE MEDULA OSEA DEL LINFOMA FOLICULAR

Hernández Pérez PM¹, Boulvar Chollet XB², Peralta Benitez R, Farfan Quiroga G, Larreina J, Herrera Pérez P, Hermosilla Fernández M, Campeny Najara A, Esteban Figueroa A, Feliu Sanchez J, García Muñoz R, Najera Irazu MJ

¹Hospital San Pedro. La Rioja. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital San Pedro. La Rioja. Servicio de Medicina Nuclear.

Introducción: En los Linfomas de Hodgkin (LH) el estudio de extensión de médula ósea (MO) se realiza con el PET-TAC y no es necesaria la biopsia de médula ósea (BMO). En el resto de linfomas se continúa realizando la BMO para valorar la infiltración medular puesto que no se ha demostrado el valor del PET-TAC. **OBJETIVO Y METODOS:** Se realizó un análisis retrospectivo comparando el resultado de la biopsia de médula ósea con el resultado del PET-TAC en un total de 21 Linfomas foliculares (LF) de nuevo diagnóstico. El objetivo, analizar el valor del PET-TAC en el diagnóstico de infiltración de MO en el LF, comparándolo con el resultado de la BMO.

Resultados: Se analizaron un total de 21 pacientes recién diagnosticados de LF entre el periodo de marzo del 2013 a junio 2019, 11 eran mujeres y 10 hombres con una mediana de edad de 61 años (38-86). 6 eran estadios IA, 1 IIB, 1 IIAE, 7 IIIA, y 6 IV. Respecto al grado histológico el 28,5% (6) eran grado 1, el 47,6% (10) grado 2, el 14,2% (3) grado 3a, y en un 9,5% (2) la biopsia no fue concluyente por muestra escasa.

Sensibilidad: 50% (IC 6,8%-93,2%).

Especificidad: 93,3% (IC 68,1%-98%).

1. De los 21 pacientes con LF 4 tenían BMO+, en ellos el PET-TAC fue positivo en el 50% y negativo en el otro 50%.

2. De los 15 pacientes con BMO-, el PET-TAC fue negativo en el 93%.

Conclusiones: A diferencia del LH donde un PET-TAC sirve para el estudio de extensión, según nuestra serie el valor del PET-TAC en la infiltración medular para el LF es escaso, ya que tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad.

Tabla 1.

	BMO+	BMO-	
PET+	2	1	3
PET-	2	14	16
	4	15	19

PO-286

EVALUACIÓN DE PACIENTES EN USO DE RITUXIMAB SUBCUTÁNEO VERSUS INTRA-VENOSO

Montoya Morcillo C¹, Palacios Torres C¹, Gomez Catalan I¹, Sanchez Jaen M¹, Algarra Algarra JI¹, Serrano Martinez A¹, Romero Macias JR¹

¹Complejo hospitalario Albacete

Introducción: El anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab, ha revolucionado el tratamiento de las neoplasias linfoides B. En nuestro centro, hasta el año 2017 la formulación iv era la única que podía administrarse. Unos de los principales problemas de la administración iv del rituximab son las reacciones infusionales que obligan a administrarlo en tiempos prolongados por encima incluso de 4 horas, con el consiguiente consumo de cuidados asistenciales. Con la llegada del rituximab sc se pretende acortar los tiempos de administración y reducir los efectos adversos derivados de su administración sin perder efectividad clínica respecto a la administración iv.

Material y métodos: Se han analizado retrospectivamente las historias clínicas de 18 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin B que han recibido rituximab sc (1400mg) desde enero de 2017 hasta diciembre de 2018; y las historias clínicas de 19 pacientes con similar diagnóstico que habían recibido rituximab iv desde enero de 2016 hasta diciembre de 2017. Se evaluó la eficacia mediante % de respuestas completas, tipo de respuesta y seguridad (efectos 2º grado 1 y 2 ó grado 3 y 4). Treinta minutos antes de la administración subcutánea se pautó profilaxis con antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg) y antipiréticos (paracetamol 1 g). Las respuestas al tratamiento se evaluaron con

PET/TAC y se dividieron en 4 tipos según los criterios de Cheson (2014): remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable y progresión. Se recogieron los datos clínicos de reacciones adversas relacionadas con la administración de rituximab sc clasificándolas según los grados de la OMS. Tras la administración de rituximab sc los pacientes fueron vigilados un periodo de 15 – 20 minutos, valorando la presencia de síntomas y signos de reacciones anafilácticas.

Resultados: Las características de los pacientes como la edad, sexo, número de ciclos recibidos y tipo de neoplasia linfoide B, así como el tipo de respuesta alcanzada se detallan en las tablas 1 y 2. La media de rituximab sc recibida fue de 4.94 dosis, mediana de 4 (rango 1 - 11); siendo para rituximab iv de 5.84, mediana de 6 (rango 2 – 8). En el análisis de la respuesta al tratamiento con rituximab sc, el 50% se encontraban en respuesta metabólica completa, 3 de ellos en respuesta parcial y 2 permanecían con enfermedad estable. Un 16.7% presentaron progresión y hubo una única pérdida de seguimiento por cambio de residencia. Constituyendo por tanto una respuesta global de 78%, a diferencia del 84.4% que presentan los pacientes en el estudio SABRINA. De los 19 pacientes (rituximab iv), 14 permanecía en respuesta metabólica completa, 1 en respuesta parcial, 2 continuaban con enfermedad estable; siendo un 10% (2) los pacientes en progresión; el paciente restante falleció de causas no relacionadas con su enfermedad de base. Siendo por tanto un 84.2 % de respuestas globales, muy similares a las obtenidas en el estudio SABRINA5 (84.9%). En nuestra serie de pacientes no se documentaron reacciones adversas grado 3 ó 4 de la OMS por el uso subcutáneo de rituximab, produciéndose únicamente reacciones adversas de grado 1 ó 2.

Conclusiones: La formulación sc es segura y se debe considerar como alternativa tanto por eficacia como por sus escasos efectos adversos. Comparativamente, las respuestas globales son muy similares entre ambas formulaciones y se asemejan a los datos bibliográficos actuales.

Tabla 1.

EDAD	SEXO	CICLOS RTX sc	TIPOS	RESPUESTA ACTUAL
83	M	4	LNH Folicular 3A, estadio IIIA.	Parcial
58	H	7	LBDCG de centro germinal, estadio IV A.	Completa
76	M	8	LNH estadio III B.	Completa
65	M	4	LNH Folicular 3a, estadio IV-4.	Completa
80	M	3	LNH Folicular 2, estadio IV-A.	Parcial
62	M	6	LNH Folicular grado 1-2 OMS, estadio IV B.	Completa
80	H	4	Linfoma B agresivo, estadio IV.	Progresión
92	M	2	Linfoma MALT.	Parcial
71	M	4	LNH Folicular, grado 1-2, estadio IVA.	Completa
63	M	3	LBDCG estadio IV B.	Progresión
75	H	7	LBDCG estadio IV A.	Estable
77	M	11	LNH Folicular, grado 3A, estadio III-B.	Estable
44	H	1	Linfoma B rico en células T e histiocitos, estadio IV-B.	Completa
78	M	7	Linfoma esplénico transformado a LNH-B de alto grado.	Completa
48	M	2	Linfoma del manto, estadio IV-A.	Completa
84	M	1	LNH Folicular, grado 1, estadio IVA.	-
60	H	7	LNH Folicular grado 3B, estadio IV-E-A.	Progresión
55	H	8	LNH Folicular grado 3a, estadio III-A.	Completa

Tabla 2.

EDAD	SEXO	CICLOS RTX IV	TIPOS	RESPUESTA ACTUAL
61	H	6	LNH B rico en células T	RC
62	H	6	Sd. Richter infradiagnóstico	RC
57	H	4	LBDCG, estadio II-E-A	RC
64	H	8	Linfoma de Burkitt, estadio IV B	Progresión
76	H	8	LBDCG, estadio III-A	RC
74	H	2	Linfoma de la zona gris, estadio IV-B	RC
62	H	6	LBDCG II-A Bulky	RC
77	M	6	LBDCG centro germinal, estadio IV-B	Estable
63	M	6	LNH Folicular, estadio IV-B	RC
81	H	8	LBDCG, estadio IV	RP
55	H	8	LNH Folicular, estadio IV-A	RC
45	H	6	LNH Folicular, estadio IVA BULKY	RC
25	H	4	LBDCG, estadio II-E-AX	RC
64	M	8	LBDCG, estadio IV-B	Progresión
77	M	8	LNH Folicular, estadio III-B	RC
84	M	6	LBDCG, estadio III-E	RC
75	H	2	LBDCG, estadio II-A-E	-
68	H	5	LBDCG, estadio II-E-A	RC
62	H	4	LNH del manto, estadio II-A	RC

PO-287

ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE BENDAMUSTINA RITUXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR Y LINFOMA B DIFUSO DE CELULAS GRANDES. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Moreno Paredes N¹, González Salinas A¹, Bolaños Calderon E¹, Medina Salazar S¹, Daorta M¹, Cubillas Garcia de la Torre D¹, Menendez Cuevas M¹, Alfayate Lobo A¹, López García A¹, Trelles Martinez R¹, Ibarra Morales M¹, Pérez López C¹, Benavente Cuesta C¹, Iñigo Rodríguez B¹, Peña Cortijo A¹, Polo Zarzuela M¹, Mateo Morales M¹, Gonzalez Fernandez FA¹, Martínez Martínez R¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: El esquema de tratamiento con Bendamustina – Rituximab (BR) se utiliza principalmente en linfomas de bajo grado y en algunos linfomas de alto grado. Presenta un buen perfil de seguridad, con buena tolerancia. Las complicaciones más frecuentes son la toxicidad hematológica y las infecciones. Presentamos el análisis del perfil de seguridad de BR en pacientes con Linfoma folicular (LF) y Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) de nuestro centro. **Métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva 73 pacientes, 51 con LF y 22 con LBDCG, tratados con BR entre 2013 y 2019 en nuestro centro. Se recogieron complicaciones infecciosas, toxicidad hematológica, gástrica y renal derivadas del tratamiento. El análisis estadístico se realizó mediante las pruebas Chi cuadrado y T de student, utilizando el programa estadístico SPSS. Se consideró un resultado estadísticamente significativo una p<0,05.

Resultados: La media de edad de los pacientes fue de 66 años para LF y 79 años para LBDCG. La mediana de ciclos recibidos fue de 6 para LF y 3 para LBDCG y la media de líneas de tratamiento fue de 1 y 2 respectivamente. La frecuencia de complicaciones fue similar en ambos grupos (41,2% en LF y 59,1% en LBDCG). Las complicaciones más frecuentes fueron: toxicidad hematológica (neutropenia>trombopenia>anemia) (11,7% en LF vs 40,9% en LBDCG), complicaciones infecciosas (25,4% en LF vs 31,8% en LBDCG), toxicidad gástrica (3,9% en LF vs 9,1% en LBDCG) y toxicidad renal (0% en LF vs 4,5% en LBDCG). La única complicación que presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos fue la toxicidad hematológica. El 89% de todos los pacientes tratados con BR no recibió profilaxis antibiótica. El 75,4% de los cuales, no presentaron complicaciones infecciosas.

Conclusión: En nuestro estudio se ha observado que a pesar de la ausencia de profilaxis antimicrobiana la mayoría de los pacientes no presentan complicaciones infecciosas. La toxicidad hematológica es más frecuente en pacientes con LBDCG. Esta complicación probablemente esté más relacionada con la toxicidad producida por los tratamientos previos, que es mayor en los pacientes con LBDCG.

PO-288

EXPERIENCIA EN VIDA REAL CON IBRUTINIB EN DIFERENTES INDICACIONES: PERFIL DE EFECTOS ADVEROS EN NUESTRO CENTRO

López García A¹, Peña Cortijo A¹, Pérez López C¹, Bolaños Calderón E¹, Iñigo Rodríguez B¹, Medina Salazar F¹, Mateo Morales M¹, Polo Zarzuela M¹, Anguita Mandly E¹, Moreno Paredes N¹, Daorta M¹, Alfayate Lobo A¹, Menendez Cuevas M¹, Cubillas Garcia de la Torre D¹, Trelles RO¹, González Salinas A¹, Martínez Martínez R¹

¹Hospital Universitario Clínico San Carlos

Introducción: Ibrutinib es un inhibidor de la tirosinkinasa de Bruton aprobado para la leucemia linfática crónica (LLC) en primera línea, el linfoma de células del manto (LCM) en recaída y la Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) en recaída o en pacientes que no se consideran candidatos a la inmunoterapia. Los datos de los ensayos clínicos pivotales respaldan la efectividad y el perfil de seguridad de los fármacos. Sin embargo, en ocasiones puede existir una discrepancia entre los datos obtenidos de pacientes incluidos en ensayo clínicos, con criterios de inclusión y exclusión muy estrictos y aquellos tratados fuera de ensayo clínico en la práctica clínica habitual.

Métodos: En consonancia con lo anteriormente expuesto, nuestra hipótesis consiste en analizar los datos en vida real en nuestro centro de seguridad en pacientes tratados con Ibrutinib en sus diferentes indicaciones fuera de ensayo clínico. Para ello se analizarán datos de pacientes tratados en el centro entre el 1 de enero del 2016 y el 31 de abril del

2019 y se compararán según lo descrito en los diferentes ensayos clínicos que le dieron la aprobación según la indicación

Resultados: En el periodo descrito, se han tratado un total de 24 pacientes con Ibrutinib en diferentes indicaciones (18 LLC (3 en primera línea), 5 LCM y 1 MW). De los cuales, 16 continúan con el tratamiento. Los motivos de discontinuación fueron progresión de la enfermedad (ambos con LCM), falta de respuesta al fármaco (MW) y 5 éxitos (todos con LLC, 2 transformaciones a linfoma de alto grado y 3 por complicaciones infecciosas). Nuestra cohorte presentó el siguiente perfil de efectos adversos: el 50% presentó sangrado, aunque el 100% fue de grado I-II. Con respecto a la hipertensión arterial (HTA), 6 de los pacientes ya lo eran quedando excluidos del total, desarrollando el 16,67% (3/18). El 13,04% (3 de 23) de los pacientes desarrollaron arritmias auriculares, quedando 1 excluido del total por FA establecida. Con respecto a la tasa de infecciones, un 16/24 (66,67%) presentaron algún tipo de complicación infecciosa durante el tratamiento con Ibrutinib, 3 de ellos fallecieron. El 12,5% (3/24) de los pacientes presentaron citopenias debida al fármaco, todas ellas grado I. Si nos referimos a complicaciones gastrointestinales, el 25% (6/24) presentaron sintomatología, 5 en forma de diarrea grado I-II y uno pirosis. Por último, el 8,33% (2/24) presentaron reacciones adversas cutáneas en relación con el fármaco, uno una erupción liquenoide y otro rash cutáneo. No se han descrito síndrome de lisis tumoral ni desarrollo de segundas neoplasias en nuestra cohorte.

Conclusiones: Por lo tanto, y comparando con el ensayo clínico que le dio la aprobación a Ibrutinib en LLC en recaída (15/24 de nuestra cohorte) observamos unas tasas similares de sangrado (43% vs 50%) sin ningún sangrado documentado grado III-IV (<15%), con una mayor tasa de fibrilación auricular (4% vs 13,04%), hipertensión arterial (5% vs 16,67%) y una menor tasa de infecciones (75% vs 66,67%). No se observaron artralgias, síndrome de lisis tumoral. Con lo cual, concluimos que a pesar de la discrepancia entre los efectos en comparación con los de nuestra cohorte, ibrutinib es un fármaco seguro y bien tolerado con efectos adversos fácilmente manejables.

PO-289

VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LUGANO EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES DE NUESTRO CENTRO

De Nicolás Sol R¹, Buendía Ureña B¹, López Muñoz N¹, Gutiérrez López de Ocariz X¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, González Medina J¹, Sánchez Pina JM¹, Rodríguez Izquierdo A¹, Calbacho Robles M¹, Jiménez Ubieto A¹, Redondo Velao S¹, Grande García C¹, Lahuerta Palacios JJ¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario12 de Octubre

Introducción: La clasificación de Lugano unificó los criterios de respuesta al tratamiento por PET-TC en pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), diferenciando entre pacientes en respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable y progresión. En los pacientes con RP no hay consenso sobre cuál debe ser la actitud terapéutica a seguir. Nuestro objetivo analizar la casuística de LBDCG de nuestro centro, centrándonos en describir la supervivencia de cada uno de los grupos según el tipo de respuesta atendiendo a los criterios de Lugano, especialmente en los pacientes con RP.

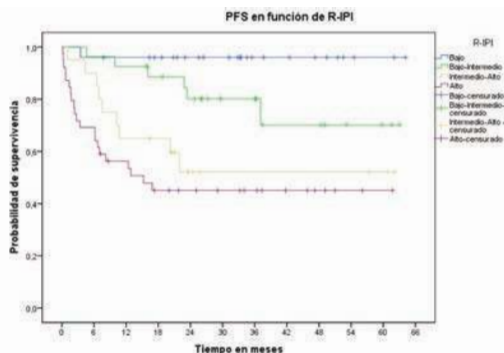


Figura 1. Supervivencia libre de progresión según el R-IPi.

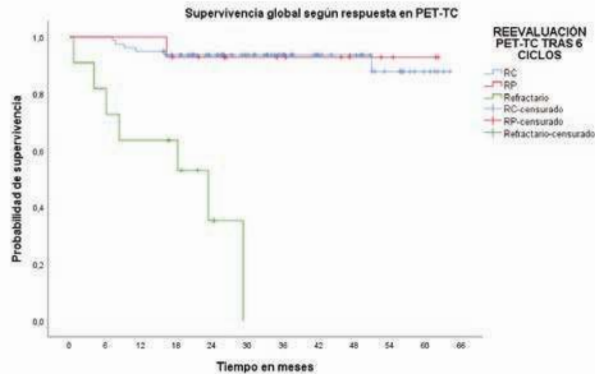


Figura 2. Supervivencia global según la respuesta en PET-TC.

Tabla 1. Análisis descriptivo de los pacientes

Edad	Media	66,79
	Mediana	69
Sexo	Varón	47,4
	Mujer	52,6
R-IPi (%)	Bajo (0-1)	22,3
	Intermedio bajo (2)	24,1
	Intermedio alto (3)	17,9
	Alto (4-5)	35,7
Tratamiento 1ª línea (%)	R-CHOP	63,1
	R-miniCHOP	6,2
	R-DA-EPOCH	3,8
	R-COMP	4,6
	R-Bendamustina	1,5
	R-Hiper-CVAD	1,5
	Paliativo	11,6
	Otros	7,7
Reevaluación PET- TAC tras 6 ciclos (%)	Respuesta completa	7,6
	Respuesta parcial	13,5
	Refractario	10,6

Métodos: Se han analizado un total de 133 pacientes con diagnóstico de LBDCG y linfoma mediastínico primario (se han excluido los pacientes con linfoma folicular transformado y linfoma cerebral primario) entre los años 2014 y 2017. Para el análisis estadístico (tanto descriptivo como de supervivencia) se ha utilizado el programa informático SPSS, realizando el análisis de supervivencia según el método Kaplan-Meier y el descriptivo mediante los parámetros habituales de media, mediana y error estándar.

Resultados: Los principales resultados descriptivos de los pacientes con LBDCG están recogidos en la Tabla 1. El esquema de tratamiento más utilizado en primera línea fue R-CHOP (63,1% de los pacientes). La mediana de supervivencia global (OS) de todo el grupo fue de 25,56 meses (IC 95%: 22,31-28,81), con una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 21,28 meses (IC 95%: 18,06-24,5). En la Figura 1 se muestra la supervivencia libre de progresión de los 4 grupos de riesgo según el score R-IPi, tal y como está descrito en la literatura, presentando diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos (p<0,05). Del total de pacientes, el 20% falleció antes de poder realizarse el PET-TC de reevaluación. De los pacientes evaluables al final del tratamiento de primera línea y según los criterios de Lugano, el 60,8% alcanzó RC, el 11,5% presentó RP y el 8,5% fue refractario al tratamiento. De los 15 pacientes que alcanzaron respuesta parcial, 5 de ellos (33%) fueron consolidados con radioterapia, 4 (27%) recibieron R-ESHAP, 2 pacientes (13%) recibieron dos ciclos adicionales de R-CHOP y un paciente (7%) R-CEPP. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los pacientes en RC y aquellos con RP que fueron intensificados, persistiendo este mismo resultado sin tener en cuenta el tratamiento empleado. Sin embargo, al analizar la supervivencia global entre estos dos grupos y los pacientes refractarios primarios sí encontramos diferencias significativas (OS 2 años 90% vs. 40%, p<0,05; Figura 2).

Conclusiones: En nuestra casuística, los datos recogidos se equiparan a los descritos en la literatura en lo referente a edad media, sexo, estratificación según R-IPi y respuesta alcanzada tras finalizar el primer ciclo de tratamiento. Basándonos en este criterio, más del 75% de los pacientes alcanzan una RC, con una alta probabilidad de supervivencia global

a largo plazo, independientemente de determinados factores pronósticos como la edad y el R-IPI. Aún no está estandarizada la conducta a seguir en los pacientes que alcanzan RP en la reevaluación. Sin embargo, en nuestra experiencia, tanto los pacientes con RC como los RP presentan la misma supervivencia global si se administra tratamiento de intensificación, por lo que sería recomendable realizar estudios con un mayor tamaño muestral para corroborar esta observación.

PO-290

PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES REFRACTARIO Y EN RECAÍDA TEMPRANA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Buendía Ureña B¹, De Nicolás Sol R¹, López Muñoz N¹, Gutiérrez López de Ocariz X¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, González Medina J¹, Sánchez Pina JM¹, Rodríguez Izquierdo A¹, Calbacho Robles M¹, Jiménez Ubieto A¹, Redondo Velao S¹, Grande García C¹, Lahuerta Palacios JJ¹, Martínez López J¹

¹H.U.12 de Octubre

Introducción: Los pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) refractarios al tratamiento de primera línea o que recaen precozmente (en menos de 6 meses) tras alcanzar respuesta completa (RC) tienen un pronóstico desfavorable. Esta población fue estudiada en el ensayo multicéntrico SCHOLAR-1, describiendo una mediana de supervivencia global (SG) de 6,3 meses tras refractariedad o recaída. Nuestro objetivo es analizar las características y el pronóstico de esta población de alto riesgo interpolada a la casuística de nuestro centro en los últimos años.

Métodos: Se han analizado un total de 133 paciente con diagnóstico de LBDCG y linfoma mediastínico primario entre los años 2014 y 2017 (se han excluido pacientes con linfoma folicular transformado y linfoma cerebral primario). Hemos incluido los pacientes que fueron refractarios y aquellos que recayeron en los primeros 6 meses después de haber obtenido RC o RP tras el tratamiento de primera línea. Para el análisis estadístico hemos empleado el programa informático SPSS, realizando el análisis descriptivo mediante los parámetros de media, mediana y error estándar y el análisis de la supervivencia mediante los métodos de Kaplan-Meier y Mantel-Cox.

Resultados: De los 133 pacientes, 18 pacientes (13,5%) cumplían los criterios previamente establecidos (Tabla 1), presentando una supervivencia global significativamente menor al resto de la cohorte (49,04 vs. 23,81 meses, p<0,001; Figura 1). De los pacientes seleccionados, el 55,65% (10) fueron refractarios al tratamiento de primera línea mientras que los 8 restantes recayeron en los 6 primeros meses tras finalizar el tratamiento. De ellos 6 (33,3%) alcanzaron RC en el PET-TC de final de tratamiento y 2 (11,1%) obtuvieron RP (Tabla 2). La edad media fue de 60,5 años siendo el 55,6% mujeres. El 61,1% tenían un IPI al diagnóstico de 3 o más puntos (p=0,09, tendencia a la significación estadística). El porcentaje de respuesta global al tratamiento de rescate fue del 44,4%, con una mediana de supervivencia de 12,6 meses. 11 pacientes (61,1%) fueron candidatos a trasplante. R-ESHAP fue el tratamiento de rescate de elección en 6 de ellos (un 54,54%). 6 de los 11 pacientes respondieron al tratamiento de rescate y 5 se consolidaron con trasplante autólogo (en el restante se rechazó esta opción por comorbilidades asociadas). De los 5 pacientes trasplantados 4 permanecen vivos en la última reevaluación. La mediana de supervivencia en este grupo fue de 27,02 meses (IC: 16,42-37,64). En los pacientes no candidatos a trasplante el esquema de rescate más utilizado fue R-GEMOX, con una mediana de supervivencia de 12,83 meses (IC: 2,07-23,59), con p<0,05 entre ambos grupos en el análisis univariante.

Conclusión: Los pacientes con LBDCG refractarios o con recaída precoz tras el tratamiento de primera línea conforman un grupo con un pronóstico desfavorable con respecto al resto de pacientes de la serie. Según nuestra casuística, la respuesta al tratamiento de rescate fue inferior al 50%. Actualmente el tratamiento de rescate con quimioterapia intensiva y consolidación con trasplante continúa siendo de elección siempre que el paciente sea candidato a ello. En pacientes no candidatos, habitualmente pacientes ancianos, las opciones se limitan a esquemas de quimioterapia de toxicidad reducida, presentando disminución del pronóstico con respecto al resto. Ensayos clínicos actuales y futuros definirán si el trasplante continúa siendo la base del tratamiento de rescate o si estos pacientes pueden ser candidatos a terapias celulares avanzadas.

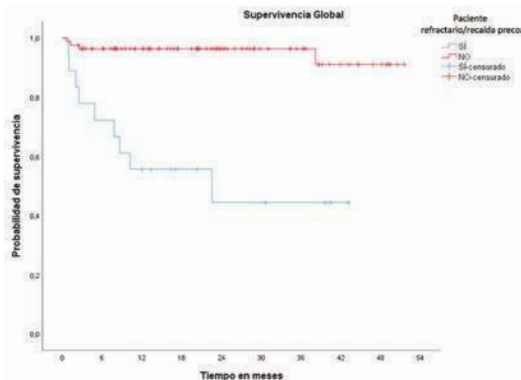


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes incluidos frente al resto de la cohorte.

Tabla 1. Pacientes incluidos en el estudio.

N	Edad	R-IPI	Tto. 1ª línea	Tto. Rescate	Respuesta	TASPE	Estado	SG (meses)
1	31	Alto	Refractario	R-ESHAP	RP	Sí	Vivo	13,3
2	31	Intermedio-bajo	RC	R-ESHAP	RC	Sí	Vivo	39,6
3	32	Alto	RC	R+Mtx+Ara-C	RC	Sí	Vivo	43,2
4	41	Intermedio-alto	RP	R-CHOP	No	No	Vivo	30,6
5	44	Intermedio-alto	Refractario	R-ESHAP	No	No	Vivo	12
6	46	Alto	Refractario	Lena+R-ESHAP	RC	Sí	Éxito	22,6
7	51	Intermedio-bajo	RC	R-GEMOX	RC	No	Vivo	20,3
8	52	Intermedio-alto	RP	R-ESHAP	No	No	Éxito	7,8
9	61	Intermedio-alto	Refractario	R-ESHAP	RP	Sí	Vivo	16,4
10	68	Alto	Refractario	R-GEMOX	No	No	Éxito	0,5
11	69	Intermedio-bajo	Refractario	No	No	No	Éxito	0,3
12	76	Intermedio-bajo	Refractario	R-GEMOX	RC	No	Vivo	17
13	76	Bajo	Refractario	R-GEMOX	No	No	Éxito	4,8
14	78	Intermedio-alto	RC	R-GEMOX	RC	No	Vivo	40,4
15	80	Alto	Refractario	No	No	No	Éxito	2,5
16	83	Alto	RC	No	No	No	Éxito	1
17	83	Intermedio-alto	RC	R-GEMOX	No	No	Éxito	8,7
18	87	Intermedio-bajo	Refractario	No	No	No	Éxito	10,2

Tabla 2. Análisis descriptivo de los pacientes

		N	Porcentaje (%)
Edad	Media	60.5 meses	
	Mediana	64.5 meses	
R-IPI	Bajo	1	5.6
	Intermedio bajo	5	27.8
	Intermedio alto	6	33.3
PET-TC tras 1ª línea de tto	RC	6	33.3
	RP	1	11.1
	Refractario	10	55.6
Tratamiento de rescate	Sí	14	77.7
	No	4	22.23
Trasplante	Sí	5	27.8
	No	13	72.2
Supervivencia global	Media	16.18 meses	
	Mediana	12.66 meses	

PO-291

IMPACTO DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN EL PRONÓSTICO DEL LINFOMA

Sanchez-Gonzalez B¹, Platero J, Ortuño A², Garcia-Pallarols F¹, Perez S², Torres E¹, Bento L², Parraga I, Gimeno E¹, Gutierrez A², Salar A¹

¹Hospital Del Mar, Hospital Del Mar Medical Research Institute Imim; ²Hospital Son Espases

Introducción: Recientemente, la deficiencia de vitamina D se ha asociado, como un factor de riesgo independiente, con tasas más bajas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes (pts) con linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH). Objetivo: Determinar el impacto de la deficiencia de vitamina D en pts con linfoma en dos Instituciones.

Métodos: Desde 2015 hasta 2018, determinamos los niveles séricos

de 25-hidroxivitamina D3 (25 [OH] D3) en una cohorte prospectiva de 135 pts recién diagnosticados de LNH y LH en dos hospitales de España. Los niveles de 25 [OH] D3 se midieron por inmunoensayo quimioluminiscente. De acuerdo con las pautas actuales, consideramos los siguientes umbrales: deficiencia de vitamina D (30 ng/ml). En uno de los dos hospitales participantes, los pts con niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml fueron tratados con suplementos de vitamina D oral. La SG y la SLP se calcularon con Kaplan-Meier, la comparación entre las categorías con log-rank test y la regresión de Cox PH, y el efecto de las covariables informadas con un intervalo de confianza del 95% (95 IC).

Resultados: se incluyeron 135 pts recién diagnosticados de LNH y LH. Las covariables y las características demográficas se resumen en la tabla I. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 67 años (rango, 20 a 91 años). Subtipos de LNH: 47% linfomas difuso de células grandes B (LDCGB), 30% linfomas indolentes, 5% linfomas de células del manto, 6% linfomas de células T periféricos, 10% linfoma de Hodgkin y 3% otros. El 34% de los pts estaban en estadio avanzado y 39% tenía un Internacional Pronóstico Internacional (IPI) =3. El 55% de los pts fueron diagnosticados en primavera o verano. La mediana de 25 (OH) D en el momento del diagnóstico fue de 18 ng/ml. El 11% de los pts tenían niveles normales de 25 (OH) D, el 77% tenían niveles insuficientes y el 12% tenían niveles deficientes. La mediana de seguimiento fue de 15 meses y hubo 26 exitus. Los tres grupos de niveles de vitamina D se asociaron con SG y SLP, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figuras 1 y 2). En el subtipo de pts con LDCGB, evaluamos el efecto de los niveles de vitamina D para SG/SLP, evaluando las variables de IPI y la suplementación con vitamina D oral. Nuevamente, los niveles de vitamina D no alcanzaron significación estadística ni para SG (cociente de riesgo [HR]: 0,99; IC del 95%, 0,93 a 1,05) ni para SLP (HR:1,02; IC del 95%, 0,99 a 1,04), aunque hubo una tendencia hacia un mejor resultado estadísticamente significativo en los pts suplementados (HR para PFS: 0,34; IC del 95%, 0,09 a 1,21; p = 0,09).

Conclusión: la mayoría de nuestros pts con LNH y LH presentan niveles bajos de vitamina D. En nuestras series limitadas, con el tiempo de seguimiento actual, los valores de vitamina D no tuvieron un impacto significativo tanto para SG como para SLP aunque posiblemente la suplementación aporte algún beneficio. Se necesitan más estudios, con series más amplias, para confirmar nuestros datos.

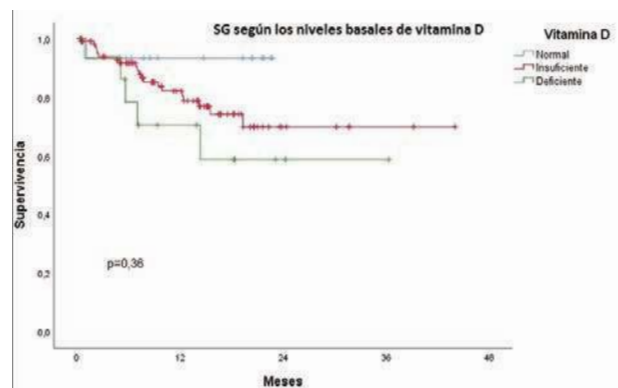


Figura 1. Supervivencia global según los niveles de vitamina D.

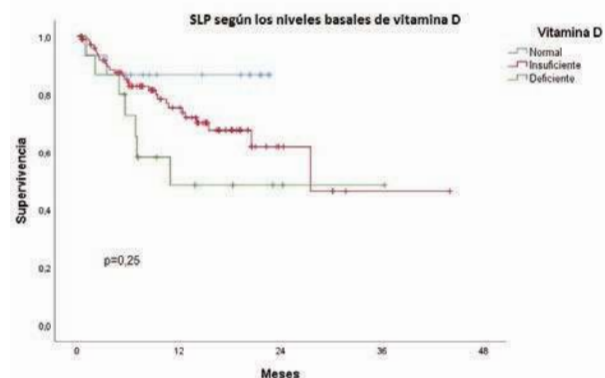


Figura 2. Supervivencia libre de progresión según los niveles de vitamina D

Tabla 1. Características demográficas y covariables.

	Número de pacientes	%
Sexo		
Hombre	71	53
Mujer	64	47
Edad, años		
≤60	55	41
>61	80	59
Mes del diagnóstico		
Marzo-Mayo	32	23,7
Junio-Agosto	42	31,1
Septiembre-Noviembre	30	22,2
Diciembre-Febrero	31	23
ECOG		
0-1	104	77
≥2	31	23
Subtipo de linfoma		
LDCGB	63	46,7
Linfomas indolentes	40	29,6
LCM	7	5,2
LCTP	8	5,9
LH	13	9,6
Otros	4	3
IPI para LNH (n=113)		
0-1	40	35,4
2	29	25,7
3	27	23,9
4-5	17	15,0
Estadaje Ann Arbor		
I-II	44	33,6
III-IV	87	66,4

LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; LCM: linfoma de células del manto; LCTP: linfoma de células T periféricos; LH: linfoma de Hodgkin; IPI: Índice Pronóstico Internacional; LNH: linfoma no Hodgkin

PO-292

EVOLUCIÓN CLONAL DEL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B (LDCGB) MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS), A PROPÓSITO DE TRES CASOS

Arzuaga Méndez J¹, López Santillán M², López López E³, Martín Guerrero I³, Amutio Díez E¹, García Orad A³, García Ruiz JC¹

¹Servicio de Hematología, Hospital universitario Cruces; ²servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Basurto; ³Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal. Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco

Introducción: El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es un tumor genéticamente muy heterogéneo que presenta una gran variedad de mutaciones somáticas en múltiples genes. A pesar de que el tratamiento estándar basado en R-CHOP logra tasas de remisión completa en torno al 90%, un 30% de los pacientes recaen y un 10% son primariamente refractarios. Los estudios mediante NGS podrían aportar nuevos biomarcadores pronósticos o identificar dianas terapéuticas, que permitan mejorar estos resultados. El objetivo de esta comunicación es describir la evolución del espectro de mutaciones en tres casos de LDCGB en recaída.

Pacientes y métodos: Se presentan 3 pacientes tratados en nuestro centro siguiendo la práctica clínica habitual. De estos pacientes se recogieron de forma retrospectiva muestras de las biopsias (tejido fijado en parafina) correspondientes con el diagnóstico y la recaída o progresión. Se extrajo el DNA y se secuenció usando un panel NGS de 34 genes frecuentemente mutados en linfoma no Hodgkin. Se han considerado significativas las mutaciones no sinónimas en regiones exónicas que produzcan una variante reportada como patogénica en la literatura o probablemente patogénica en modelos *in silico* (Sift, Polyphen2).

Resultados:

Paciente 1: Mujer de 66 años diagnosticada en 2011 de LDCGB centro germinal (CG), estadio IA e IPI-0. Presenta reordenamiento de cMYC sin reordenamiento de BCL2 ni BCL6. La secuenciación de la biopsia

muestra mutaciones en ID3 y NOTCH2, y KTM2D. Se trató con 4 ciclos de R-CHOP alcanzando respuesta metabólica completa. Recayó en 2018 como LDCGB CG de localización extraganglionar (masa parotídea) estadio IA e IPI2. Por NGS se observan las variantes previas en ID3 y NOTCH2, expansión de la variante en KTM2D (VAF de 6.6% a 58.2%) y nuevas en FOXO1 y ARID1A. Se trató con 3 ciclos de R-ESHAP con profilaxis neuromeningea, alcanzando remisión completa.

Paciente 2: Mujer de 82 años con diagnóstico previo de linfoma folicular en 2009 que recibió 3 líneas de tratamiento (Rituximab + RT, R-CHOP, R-Bendamustina). En 2014 presentó transformación a LDCGB fenotipo CG, en la NGS se observan variantes en ARID1A, NOTCH2 STAT3 y MEF2B. Es tratada con R-GemOx x 6 alcanzando remisión completa seguida de rituximab de mantenimiento, y recayó en 2018. La NGS mostró mutaciones en ARID1A, NOTCH2 STAT3, con pérdida de la variante en MEF2B. Se ha tratado con R-CVP x 10 con intención paliativa, alcanzando remisión parcial.

Paciente 3: Hombre de 60 años diagnosticado en 2016 de LDCGB cutáneo tipo pierna que se trató de forma exclusivamente local (cirugía) en otro centro. En 2017 presentó recaída como LDCGB no CG con doble expresión de cMYC y BCL-2. Se administró tratamiento de rescate según esquema R-EPOCH, R-ESHAP. PREBEN, R-lenalidomida, R-CHOP+ibrutinib e ibrutinib en monoterapia, sin lograr respuesta suficiente para realizar trasplante autólogo, y falleció año y 8 meses tras la recaída. Se ha realizado NGS de las biopsias de la primera recaída y previa a la tercera línea. En la primera biopsia se observan mutaciones en ARID1A, NOTCH2, ATM, FOXO1, PLGC2, FAT2, PRDM1, MYC, en la segunda biopsia se observan nuevas mutaciones en KTM2D y pérdida de las mutaciones en FOXO1, FAT2 y MYC.

Conclusiones: En estos tres casos se muestra la presencia de evolución clonal de los LDCGB en recaída, como aparición de nuevas mutaciones o pérdida de previas. Esta evolución clonal debería ser estudiada en más profundidad para determinar su valor pronóstico.

PO-293

USO DE R-EPOCH-DA (RITUXIMAB-ETOPOSIDO-PREDNISONA-VINCISTINA-CICLOFOSFAMIDA-ADRIAMICINA A DOSIS AJUSTADAS) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA B DE ALTO RIESGO

Andrade Campos M¹, Gimeno E¹, Sanchez-Gonzalez B¹, Roman D¹, Díaz-Feijoo R¹, García-Pallarols F², Arenillas L³, Abella E¹, Jimenez C¹, Maiques JM⁴, Salar A¹

¹Hematología, Hospital del Mar; ²Hematología, Hospital del Mar, IMIM; ³Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona; ⁴Radiologia, Hospital del Mar

Introducción: El esquema R-CHOP (rituximab-ciclofosfamida-doxorrubicina-vicristina-prednisona), el más usado para el tratamiento de los linfomas difusos de célula grande B (LDCGB), logra una supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años de 53% en pacientes con índice pronóstico internacional (IPI) de alto riesgo (AR). El estudio Alliance/CALGB 50303, tras 5 años de seguimiento, no evidenció diferencias significativas en SLP ni supervivencia global (SG) entre R-EPOCH y R-CHOP, pero, la SLP para R-EPOCH en los casos de IPI de riesgo intermedio-alto (RIA) y AR, fue más favorable ($p=0,052$). Acorde a IPI, los pacientes con AR y RIA tienen una SLP de 41-58 meses y SG de 21-46 meses. Por otro lado, en pacientes con linfoma primario mediastínico (LPM), R-EPOCH demostró una mejor tasa de respuesta (84% frente a 70%) y redujo la necesidad de radioterapia mediastínica.

Objetivo: Analizar la experiencia con R-EPOCH-DA en el tratamiento de primera línea de pacientes con linfomas agresivos de células B.

Material y métodos: Es un análisis retrospectivo de un único centro, que incluye a todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de LDCGB de novo o transformados de linfoma folicular (tLF), linfoma de células del manto (LCM) y LPM tratados con R-EPOCH. Periodo de estudio 2002-2019. Se incluyeron características demográficas y clínicas. La SLP y SG se expresan como medianas, salvo cuando no se alcanzan y se calcularon en intención de tratamiento desde el momento del diagnóstico hasta la recaída y muerte o último contacto, respectivamente.

Resultados: Se incluyeron 53 pacientes, LDCGB: 22 casos, LDCGB-tLF: 5 casos; LCM: 18 casos y LPM: 8 casos. La distribución IPI para LDCGB fue: AR 13 (59,1%) casos, RIA: 5 (22,7%), riesgo intermedio-bajo: 1 (4,5%) caso y riesgo bajo: 3 (13,6%) casos. El caso intermedio bajo era doble hit, y los 3 casos de bajo riesgo eran doble/triple expres-

sadores. La respuesta global (RG) para LDCGB fue del 86,3%; R completa (RC): 18 (81,8%) casos y R parcial (RP): 1 (4,5%) caso. De los LDCGB-tLF (5), 3 y 2 alcanzaron RC/RP respectivamente. De los LPM (8): 5 RC y 2 RP. En los LCM (18), 15 RC (83,3%), 1 RP, el resto mostraron no respuesta / enfermedad progresiva.

Tras una mediana de seguimiento de 6,7 años (IC95%: 4,47-9,06), todos los pacientes en RP recayeron, salvo un LPM con persistencia de 20% de masa tumoral tras 6 ciclos que recibió radioterapia. El 45,4% (10/22) de los pacientes con LDCGB siguen en RC y con una SLP de 2,94 años (2,07-6,28). Sin embargo solo un caso (1/5, 20%) de los LDCGB-tLF permanece en RC, SLP: 0,76 años (0,68-0,76). De los LCM, 27,8% (5/18) están en RC, con una SLP de 3,80 años (3,48-4,12). Seis de 8 (75%) pacientes con LPM están en RC, con SLP de 9,35 años (5,25-13,46). Ver Figura 1.

La SG de los 53 casos fue de 15,64 años (5,23-26,04). Se registraron un total de 7 éxitos en los LDCGB, 4 en LDCGB-tLF, 7 en LCM y 1 en LPM. La SG media para LDCGB fue de 9,22 años (6,26-12,19), la mediana de SG para LCM fue de 15,64 (5,23-26,04) y la media para LPM 11,28 años (8,74-13,55). Ver Figura 1.

Conclusiones: En nuestra serie el esquema de tratamiento R-EPOCH-DA en pacientes con LDCGB de alto riesgo y LPM alcanzó tasas de SLP similares a lo publicado, con buenos resultados en LCM y LPM.

Supervivencia libre de progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) de acuerdo al subtipo histológico.

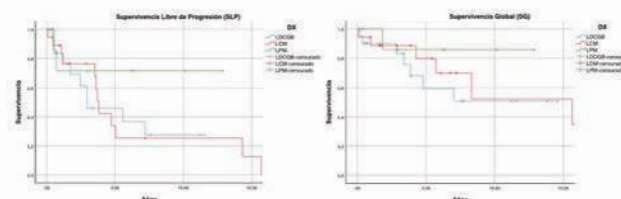


Figura 1. Características demográficas y covariables.

PO-294

ESTUDIO DE TOXICIDADES ASOCIADAS AL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA R-DA-EPOCH EN PRIMERA LÍNEA DE LINFOMAS AGRESIVOS. COHORTE UNICENTRICA

Cruz Cruz N¹, González Fernández JA¹, Rodríguez Medina C¹, Suárez Cabrera A¹, Luzardo Henríquez H¹, Torres Ochando MC¹, Pérez Ortiz L¹, De La Nuez Melian H¹, Fernández-Caldas González P¹, González Pinedo L¹, Acosta Fleitas C¹, Borrero Borrego A¹, López Rodríguez JF¹, Perera Álvarez M², Bravo de Laguna S², Molero Labarta T²

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ²Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: En los últimos años, se están utilizando con mayor frecuencia esquemas de quimioterapia intensiva como el R-DA-EPOCH para el tratamiento de los linfomas B agresivos, entre los que se incluyen los linfomas doble o triple hit, los linfomas B de alto grado NOS y los linfomas primarios mediastínicos. Sin embargo, no existe todavía demasiada evidencia reportada sobre su perfil de efectos secundarios. El objetivo del presente trabajo ha sido analizar la toxicidad (ingresos no programados) del R-DA-EPOCH frente a R-DHAP, en una cohorte de pacientes tratados en nuestro centro.

Material Métodos: Se realizó la comparación retrospectiva de pacientes que recibieron R-DA-EPOCH. Se revisaron también pacientes que recibieron R-DHAP como terapia de rescate en el mismo periodo de tiempo. Se analizó la tasa de ingresos hospitalarios postquimioterapia y las complicaciones derivadas de la misma. El análisis estadístico se hizo con software SPSS 23

Resultados: Se identificaron una total de 17 pacientes con esquema R-DA-EPOCH con un total de 86 ciclos y 20 pacientes con R-DHAP con 57 ciclos. La distribución por sexo fue 51,3% eran varones. La edad media fue de 46,4 años en los que recibieron (R-DA-EPOCH), frente a 48,1 (R-DHAP) Las características en función de la enfermedad hematológica subyacente de quimioterapia se ven reflejadas en la tabla 1. En la rama de R-DA-EPOCH el nivel máximo de nivel de dosis administrado fue 3, con nivel de dosis =2 de 26 (30,2%) y un nivel <2 de 60 pa-

cientes (69,8%). En el grupo de R-DA-EPOCH se reportaron 11 ingresos no previstos (12,8%), de los cuales 10 fueron por una complicación infecciosa (11,6%), con la siguiente distribución según el niveles de dosis: nivel 2 de dosis; 7 ingresos, nivel 1; 2 ingresos, nivel 0; 1 ingreso y nivel -1; 1 ingreso. En cuanto a la rama de R-DHAP se reportaron 8 ingresos no previstos (14,0%) de los cuales 6 fueron por una complicación infecciosa (10,5%).

Conclusiones: La toxicidad global del grupo correspondiente al R-DA-EPOCH es similar a la experiencia publicada. Observamos que la diferencia de ingresos en este grupo es superior en los pacientes que recibieron un nivel de dosis mayor o igual a 2, frente a los que reciben niveles inferiores siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La probabilidad de ingreso por complicaciones con el protocolo R-DA-EPOCH a nivel de dosis mayor o igual a 2 fue similar a los esquemas de tratamiento intensivos de segunda línea, como es el R-DHAP.

PO-295

MINI-BEAM: UNA OPCIÓN EFICAZ EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO O EN RECAÍDA

Ramírez López A¹, De Soto Alvarez T¹, De la Cruz Benito B¹, Lázaro del Campo P¹, Gasior Kabat M¹, Sánchez Vadillo I¹, López de la Guía A¹, Humala Barbier K¹, Gómez Prieto P¹, Jiménez Yuste V¹, Canales Albendea M¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: En el 80% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) se consigue la curación con la terapia de primera línea. En aquellos pacientes con LH refractario o en recaída (R/R), la mejor opción implica la administración de quimioterapia de rescate y posterior auto-TPH. De las múltiples opciones de tratamiento de rescate posibles, ninguna se ha establecido como alternativa de elección. El esquema mini-BEAM (Carmustina 60mg/m², Citarabina 800mg/m², Melfalán 30mg/m², Etopósido 300mg/m²), modificado para su administración en 1 día, forma parte de nuestra estrategia de tratamiento habitual, en base a la eficacia demostrada en estudios previos en nuestro centro. El objetivo del presente estudio ha sido analizar nuestra experiencia más reciente con este esquema y confirmar nuestros resultados previos.

Métodos: Para ello, hemos analizado una cohorte de 40 pacientes con LH R/R que han recibido mini-BEAM entre los años 2007 y 2019, atendiendo al número de líneas previas, la respuesta al tratamiento (remisión completa (RC), respuesta parcial (RP) o no respuesta (NR)) y el estado actual del paciente, junto con toxicidades relevantes al mismo.

Resultados: La tasa de respuesta global (TRG) fue del 82,5%, consiguiendo una RC en el 72,5%. Fue posible realizar TPH en el 80% de los casos, manteniendo RC en el 45% con mediana de seguimiento de 54 meses (4-125). La mayoría de los casos había recibido una (72,5%) o dos (20%) líneas previas, pero incluso en los 3 pacientes con más líneas de tratamiento (4 o 5), se consiguió RC y posterior TPH (uno autólogo y otro haploidéntico) en el 100%, permaneciendo 2 de ellos en RC tras 13 meses de seguimiento. La principal complicación observada fue la toxicidad hematológica, que requirió transfusión de hematíes en el 80% de pacientes y de plaquetas en el 90%, así como administración de G-CSF. Cabe mencionar el desarrollo de segundas neoplasias, con una incidencia del 12,5% (4 SMD y un Linfoma B Difuso de Célula Grande).

Conclusiones: Estos resultados confirman los datos de eficacia descritos previamente, incluso en pacientes con enfermedad refractaria (4 o más líneas de tratamiento). Mejora los resultados de otros esquemas de segunda línea, como ESHAP, con TRG de 67% y RC del 50%; ICE, con TRG del 80% y RC de 50%; o IGEV, con TRG 81.3% y RC de 54%. Es importante el seguimiento a largo plazo de estos pacientes dado el riesgo de segundas neoplasias, principalmente SMD, teniendo en cuenta además que se trata de pacientes que han recibido diferentes líneas de tratamiento. En la era de los nuevos fármacos, estos resultados confirman la eficacia del esquema mini-BEAM como tratamiento de rescate para pacientes con LH R/R.

PO-296

PREBEN, PIXANTRONE, RITUXIMAB, ETOPOSIDO Y BENDAMUSTINA, COMO TRATAMIENTO DE RESCATE DE LINFOMAS AGRESIVOS

Barrenechea Lekue C¹, Alaez Uson C², Herraiz Rodríguez S¹, Romero Domínguez S³, Hernández Vázquez L¹, Alonso Caballero C¹, Navarro Matilla B⁴, Capote Huelva F⁵, Caballero Álvarez D¹, Vidal Lartitegi L¹, Blanco Gonzalez A¹, Diez Gallarreta Z¹, Uriare Elguezabal J¹, Márquez Navarro JA¹

¹Hospital Basurto; ²Hospital Moncloa; ³Hospital la Fe; ⁴Hospital Puerta de Hierro; ⁵Hospital Puerta del Mar

Introducción: El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el más común de los linfomas no Hodgkin. Representa el 30% de los linfomas de la edad adulta y su supervivencia a los cinco años oscila entre 26-73% en función de los factores de riesgo. La OMS considera los linfomas foliculares grado 3 como alto grado y los 3B como LBDCG, por ello, son tratados habitualmente con los mismos protocolos que los LBDCG. La respuesta completa (CR) obtenida en primera línea es 44-87%. Los pacientes en recaída o refractarios (LBDCG R/R), habitualmente reciben tratamiento de rescate seguido de autotransplante de células progenitoras. Esta segunda línea no está estandarizada, generalmente son combinaciones de poli quimioterapia, lo pacientes que precisan una tercera línea, tienen peores resultados y las opciones son todavía más diversas. Pixantrone ofrece una alternativa eficaz, con un perfil de seguridad aceptable, como consta en la indicación aprobada por la European Medicines Evaluation Agency (EMA), está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no Hodgkin (LNH) de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento en monoterapia. Se alcanzan un 37% de respuestas, y un 20% de e respuestas completas. Hay descritos algunos regímenes en combinación con otros fármacos, que obtienen mejores respuestas.

Métodos: Hemos analizado los pacientes con LBDCG R/R, tratados en España con el esquema PREBEN. El tratamiento se administró según describe Treatment d'Amore et al en 13-ICML, 2015: Pixantrone 50 mg/m² iv el día 1 y 8, Rituximab ev o sc día 1, Etoposide 100 mg/m² iv día 1 y Bendamustina 90 mg/m² iv día 1, administrado en ciclos cada 21 días, con un número máximo de 6 ciclos. En el estudio recogemos los pacientes que recibieron como mínimo dos ciclos.

Resultados: En el estudio se incluyeron 16 pacientes, 13 LBDCGB, 2 linfomas foliculares transformados y un linfoma grado 3A. La mediana de edad fue 73 años (rango, 45-87). El número medio de líneas previas de quimioterapia recibido fue 3 y en siete de los casos se había realizado además un autotransplante. Las respuestas se lo obtuvieron rápidamente, en 10 de los 16 casos se observó respuesta tras dos ciclos. Ocho pacientes alcanzaron respuesta completa y cinco de los cuales fueron a transplante alogénico. Todos los pacientes recibieron el tratamiento de forma ambulatoria, sin necesidad de ingreso para su administración. La toxicidad fue menos de la esperada. Todos los pacientes precisaron factor estimulante de colonias, pero solo seis presentaron fiebre neutropénica. Cinco de ellos precisaron transfusión de hematíes, en todos estos casos había anemia previa al inicio del tratamiento. Tres pacientes necesitaron además transfusión de plaquetas. No observamos ningún efecto inesperado, ni muertes relacionadas con el tratamiento.

Conclusiones: En nuestra serie, los pacientes han conseguido un 62% de respuestas, este resultado es muy superior a otros esquemas en este tipo de pacientes politratados previamente, con efectos secundarios manejables y esperados. Por ello pensamos que PREBEN, es seguro y eficaz tanto en pacientes mayores como en jóvenes, siendo en estos últimos una opción útil como puente al transplante.

PO-297

TRAQUEOBRONQUITIS PSEUDOMEMBRANOSA NECROTIZANTE EN LINFOMA DE BURKITTDelgado García A¹, Mesa Morales Z¹, Caballero Vázquez A², Serrano Martínez JL³, Jurado Chacón M¹¹Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.; ²Servicio Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.; ³Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: La aspergilosis traqueobronquial (ATB) es una forma rara de infección por *Aspergillus* (menos de 10% de los casos de Aspergilosis broncopulmonar invasiva) cuya afectación queda restringida a la porción traqueobronquial. Se asocia a sujetos inmunocomprometidos. Se han descrito tres formas de ATB: traqueobronquitis obstructiva, traqueobronquitis ulcerativa, y traqueobronquitis pseudomembranosa, siendo esta última, según la literatura, la forma con un curso más agresivo y de más rápida evolución a afectación parenquimatosa con un pronóstico fatal (incluso en pacientes inmunocompetentes), con una mortalidad entorno al 80-90%.

Material Y Métodos: Presentamos el caso de un varón de 44 años diagnosticado de Linfoma de Burkitt (estadio IV) ingresado en la unidad de hospitalización de hematología para inicio de quimioterapia. Como antecedentes personales a destacar, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estadio C (síndrome de inmunodeficiencia adquirida- SIDA). A lo largo del ingreso, desde el punto de vista respiratorio, el paciente se mantenía paucisintomático, afebril, únicamente presentaba tos seca persistente con escasa expectoración (estudios microbiológicos y radiológicos negativos), manteniendo saturaciones basales sin aporte de oxígeno entorno al 96%, sin disnea ni taquipnea asociada y auscultación normal. El día +25 tras inicio de quimioterapia el paciente presentó un cuadro de desaturación brusca hasta oximetrías del 50%, que progresivamente descendió hasta 0% realizando parada respiratoria. Tras estabilización en UCI se le realiza una fibrobroncoscopia (FBC) en la que se evidencian placas blanquecinas-negrucosas de aspecto fúngicas, con formación de fungomas en el árbol traqueobronquial (Figura 1). Se concluye que el origen de la parada respiratoria probablemente se debió a desprendimiento de alguna placa fúngica con obstrucción de la vía aérea. Se realiza lavado broncoalveolar (BAL) remitiendo muestras para microbiología (con crecimiento posterior de abundantes colonias de *Aspergillus*). Se planteó realización de nueva FBC para limpieza con evidencia de progresión de las lesiones fúngicas blanquecinas-necróticas, que siguieron progresando hasta la totalidad de la mucosa traqueobronquial con evolución a placas de aspecto necrótico y desecado (Figuras 2 y 3). Ante el alto riesgo de desprendimiento de placas y/o formación de fístulas se decide realización de traqueostomía. Ese mismo día el paciente experimenta un deterioro brusco a nivel respiratorio con hemorragia abundante a través de la boca y de la traqueostomía. Se realiza FBC visualizando orificio de rotura traqueal de gran superficie conectando con esófago y sangrado difuso en toda la zona. Se aumentan las medidas de sedación y analgesia falleciendo el paciente a las pocas horas.

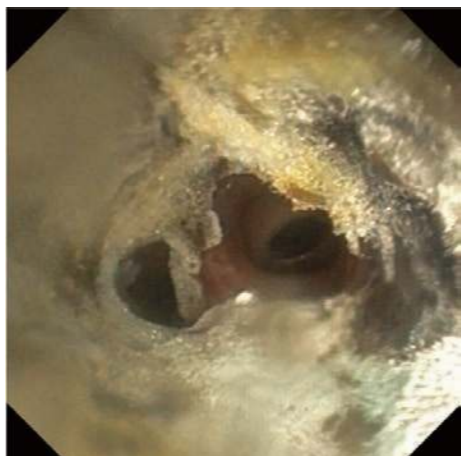
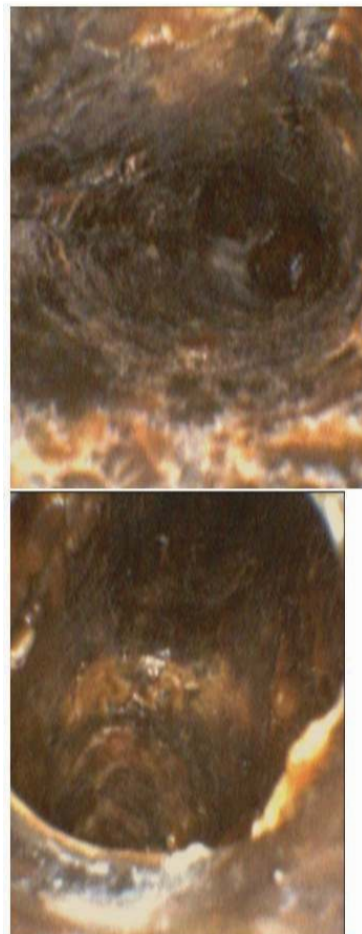


Figura 1.

Conclusiones: El diagnóstico de la ATB puede ser un reto al no haber signos clínicos ni hallazgos radiológicos específicos. El gold estándar para el diagnóstico es la observación macroscópica con FBC y el análisis microscópico con toma de muestras realizando BAL. El tratamiento de elección es el voriconazol considerando su combinación con una equinocandina. Alternativamente se puede plantear el tratamiento sistémico con Anfotericina B liposomal y valorar su uso inhalado. Como tratamiento coadyuvante se recomienda el desbridamiento y la desobstrucción mediante FBC.



Figuras 2 y 3.

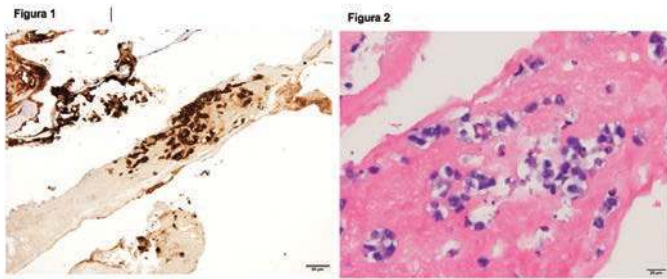
PO-298

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG) ASOCIADO A IMPLANTES MAMARIOS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVELVera Guerrero E¹, Gutiérrez López de Ocariz X¹, Rodríguez Izquierdo A¹, Martínez Sánchez P¹, Revilla Sánchez E¹, Bárcena García C¹, López Muñoz N¹, Hidalgo Soto M¹, Buendía Ureña V¹, De Nicolás Sol R¹, Íñiguez García R¹, Poza Santaella M¹, Zamanillo Herreros I¹, Martínez López J¹¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El LACG asociado a implantes mamarios es un subtipo raro de linfoma no Hodgkin T CD30 + y ALK - que constituye una entidad provisional en la última clasificación de la OMS de 2016 tras la acumulación de evidencia desde el primer caso en 1997. En los últimos años, la AEMPS ha confirmado 26 casos, estimando una incidencia de 1 de cada 30.000-300.000 mujeres implantadas. Su etiología es desconocida, se postula un origen multifactorial en el seno de una inflamación crónica inducida por el implante. Suele presentarse como un seroma periprotésico con diferente grado de infiltración capsular, siendo infrecuente la enfermedad diseminada. La mayoría de las pacientes tienen un pronóstico excelente tras un manejo quirúrgico, recomendándose la

quimioterapia basada en antraciclinas o brentuximab en las formas diseminadas.

Métodos: Análisis retrospectivo de las características clínicas y evolutivas de los casos de LACG asociado a implantes mamarios tratados en los últimos 10 años en nuestro centro. La recogida de datos se efectúa mediante la historia clínica.



Figuras 1 y 2. Cápsula periprotésica mamaria izquierda de la paciente del caso 2, infiltrada por linfoma anaplásico de células grandes asociado a prótesis mamarias. Se aprecia la intensa tinción CD30+ en la Figura 1 (Inmunohistoquímica CD30, 10x) y las células anaplásicas grandes y pleomórficas en la figura 2 (Hematoxilina-eosina, 40x).

Tabla 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad al diagnóstico (años)	36	39	36	43
Género	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Indicación del implante	Estética	Estética	Estética	Estética
Tipo de implante	Silicona, rugoso	No disponible	Primero: silicona, rugoso Segundo: silicona, rugoso	No disponible
Tiempo desde implante al diagnóstico (años)	5	6	Primer implante: 13 Segundo implante: 8	5
Clinica	Aumento de volumen de mama izquierda	Aumento de volumen de mama izquierda	Aumento de volumen de mama izquierda	Tumoración en mama derecha, cuadro icteriforme generalizado
Mama afectada	Izquierda	Ambas	Izquierda	Derecha
Ecografía	Seroma periprotésico	Seroma periprotésico	Seroma periprotésico	Seroma periprotésico
Histología	Antígeno leucocitario común (CD45)+ Peritoxoqueratina AE1-AE3-, UCHL-1 (CD45-RO)-, CD3+, CD20+, CD30+, ALK-	CD45+, CK AE1-AE3-, HMB-45-, CD30+, ALK-	CD45+, CK AE1-AE3-, HMB-45-, CD30+, ALK-	CD45+, CD30+, CD43+, MUM-1+, CD3-, CD20-, CD79 alta-, CD10-, BCL-6-, CD38-, LMP-1-, cadenas ligeras, citoqueratina AE1-AE3+, ALK-
Reordenamiento de TCR gamma	Policional	No disponible	No disponible	Policional
Estudio extensión	Negativo	Negativo	Negativo	Afectación mediastínica y axilar
Estadio Ann Arbor	IE, enfermedad localizada izquierda	IE, enfermedad localizada izquierda	IE, enfermedad localizada izquierda	IE, enfermedad extendida
Tratamiento	Exéresis y capsulectomía bilateral	Exéresis y capsulectomía bilateral	Exéresis y capsulectomía bilateral	Exéresis, capsulectomía bilateral, CHOP X 6 ciclos
Tiempo desde diagnóstico a explante (meses)	3	2,5	1,5	3,5
Situación actual	Viva, en remisión	Viva, en remisión	Viva, en remisión	Viva, en remisión
Supervivencia libre de progresión (meses)	74	2,5	1,5	85,5
Seguimiento (meses)	77	5	3	89

Estudio extensión: Incluye biopsia de médula ósea y PET-TC

PO-299

EFICACIA DEL TRATAMIENTO INMUNO-QUIMIOTERÁPICO EN PACIENTES ANCIANOS Y MUY ANCIANOS CON LINFOMA NO HODGKIN B: TOLERANCIA Y RESPUESTA AL AJUSTE DE DOSIS EN LA VIDA REAL.

Domingo González A¹, Martín Rojas R¹, Pradillo Fernández V¹, Menárguez Palanca FJ¹, Díez-Martín JL¹, Bastos Oreiro M¹

¹Hospital Gregorio Marañón

Introducción: La mitad de los linfomas de nuevo diagnóstico ocurren en pacientes ancianos. Este grupo es el menos estudiado y representado en ensayos clínicos (EC). El objetivo de este análisis es identificar la eficacia del tratamiento immuno-quimioterápico (IQ) en vida real en los pacientes ancianos con diagnóstico de linfoma no Hodgkin B (LNHB), centrándonos en los ajustes de dosis, tolerancia y respuesta.

Materiales Y Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico. Se incluyeron pacientes > 65 años diagnosticados de linfoma folicular (LF) o linfoma difuso de células grandes (LBDCG) no incluidos en EC, que recibieron IQ en 2010-2018. Se recogieron 100 pacientes, 52 de entre 65 y 74 años definidos como "ancianos" (An) y 48 de 75 años o más definidos como "muy ancianos" (MAN). Fueron 43 LF y 57 LBDCG. Se recogieron datos demográficos de los pacientes, de enfermedad, tratamiento y todas aquellas comorbilidades (CM) moderadas-graves presentes al diagnóstico por aparatos.

Resultados: Las características de los pacientes se reflejan en la Tabla 1 y del tratamiento en la Tabla 2. La mediana de seguimiento fue de 52

meses. La supervivencia aparece en la Figura 1 y es calculada para 52 meses. El 48% de los MAN no recibieron dosis plena (DP) de tratamiento, frente al 30% de los An. La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) del LF fue 78% y del LBDCG 53% (p=0,006); en An fue del 80% y 50% en MAN (p=0,027), 70% con DP y 60% con dosis reducida (DR) (p=0,64). En los LF tratados con DR fue 69% frente al 83% en aquellos con DP (p=0,4).

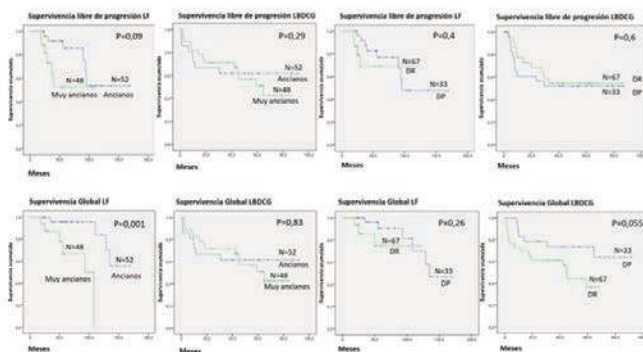


Figura 1.

Tabla 1.

Características al diagnóstico.

	Ancianos	Muy ancianos	P
Edad mediana (rango)	69 (67-73)	79 (76-82)	
Folicular/B Difuso	50/50	35/65	
Hombre/Mujer	38/62	27/73	
ECOG >1	12	33	0,038
Estadio Ann Arbor avanzado	71	81	0,6
Afectación extranodal	63	60	0,8
Masa bulky	35	35	0,9
Riesgo bajo-intermedio/alto	46/54	25/75	0,025
Comorbilidades mediana (p25-p75)	1 (0-2)	2 (1-3)	0,25
Fármacos >3	48	63	0,06
Anticoagulación/antiagregación	25	30	0,7
FG normal	73	81	0,1
FEV1 normal	96	92	0,3

Tabla 1.

Tratamiento.	Ancianos	Muy ancianos	P
QT/RT-QT	75/25	75/25	
R-CHOP/R-CVP/R-Benda	83/2/15	79/8/13	
Respuesta Completa	73	66	0,67
Dosis reducida al inicio	22	40	0,13
75%	10	15	
50%	12	25	
Posterior ajuste de dosis	23	41	0,53
Suspensión por toxicidad	4	6	0,57
Cambio de IQ por toxicidad	0	4	0,25
Tratamiento de soporte	69	85	
Componentes sanguíneos	31	21	0,18
G-CSF	65	85	0,048
Eritropoyetina	15	21	0,59
Atención hospitalaria durante el tratamiento	35	60	0,38
Ingreso	25	25	0,84
Atención en Urgencias	27	50	0,018
Mediana de atenciones hospitalarias (p25-75)	0 (0-1)	1 (0-2)	0,38
Motivo de atención hospitalaria			
Infección	60	48	0,62
ICC	0	2	0,36
FRA	3	5	0,67
Toxicidad secundaria a tratamiento	20	19	0,85
Trombosis	0	5	0,19
Otros	17	21	0,19

En LBDCG fue del 54% y del 52% respectivamente (p=0,6). En los LF fue 85% en An frente al 52% en MAN (p=0,09) y en los LBDCG del 63% y 45% respectivamente (p=0,29). La Supervivencia Global (SG) en el LF fue 85% y en el LBDCG 65%. En An fue del 80% y en MAN 65% (p=0,013). En LF fue del 66% en MAN y 95% en An (p=0,001) mientras que en los LBDCG fue del 67% y 62% (p=0,83) respectivamente. Fue del 85% en aquellos con DP y del 55% con DR (p=0,008). En los casos de LF con DR fue del 75%, frente al 90% con DP (p=0,26). En los de LBDCG fue del 56% y 73% respectivamente (p=0,055). De los MAN requieren reducción posterior el 21% de los que inician a DP y el 9% de los que inician a DR, en los An 13% y 8% respectivamente. Al 42%

de los An frente al 10% de los MAN se les aumenta la dosis durante el tratamiento ($p=0,51$). El 47% de los MAN que inician DR tenía 3 o más CM. El 21% de los MAN que inician DR tenían CM cardiovascular, frente al 42% de los An. Cuantas más CM mayor necesidad de atención hospitalaria ($p=0,005$). Los MAN acuden más a urgencias, pero la necesidad de ingreso es la misma (Tabla 2).

Conclusión: El tratamiento en pacientes MAN es efectivo, con más de la mitad de los pacientes vivos a 4 años. Globalmente las complicaciones y necesidad de soporte de este grupo, no es diferente a la de los An. Sorprende el impacto de la edad sobre la progresión en el linfoma folicular que hace pensar en un comportamiento más agresivo para este grupo.

PO-300

IMPORTANCIA DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN EL PACIENTE ANCIANO. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS

Amer Salas N¹, Del Campo García R¹, Borràs Vives J¹, Perales Amengual J¹, Cladera Serra A¹, Mascaró Riera M¹, González Bachs I¹, Guerra Hernando JM¹, Gómez Pérez D¹, Herráez Balanzat I¹, Vázquez Fernández I¹, Bargay Lleónart J¹

¹Hospital Universitari Son Llàtzer

Introducción: El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es la forma más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) (30% de los LNH y hasta el 80% de los linfomas agresivos) siendo el más prevalente entre la población anciana. El tratamiento estándar de primera línea se basa en el uso de antraciclinas (R-CHOP), cuyo manejo en pacientes de mayor edad es complicado debido a las comorbilidades y el estado funcional que presentan. Existen pocos datos en la literatura acerca de cómo tratar a estos pacientes debido a la dificultad para su inclusión en ensayos clínicos.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de 43 pacientes registrados en nuestro centro entre 2003 y 2019 con diagnóstico histológico de LDCGB, edad igual o superior a 70 años y que hubieran recibido tratamiento. Se han tenido en cuenta la edad, estado funcional, comorbilidades (Índice de Charlson), parámetros analíticos, estado y tratamiento recibido. Se ha usado el programa estadístico informático SPSS para su análisis.

Resultados: La edad mediana fue de 77 años (70-88) con un 34,8% con edad > 80 años. Un 20,9% tenían un ECOG =2. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (HTA) con un 69,7% seguida de la diabetes (DM) con un 20,9%. Se ha calculado el Índice de Comorbilidad de Charlson como sistema de evaluación de esperanza de vida a los diez años, obteniendo una mediana de 6 puntos (4-6). Se analizaron varios parámetros analíticos en el momento del diagnóstico (Tabla 1), que no fueron estadísticamente significativos en el análisis univariante de supervivencia global (SG). Un 48,8% fue estratificado en un R-IPi de riesgo intermedio-alto. El 81% se encontraba en un estadio avanzado de la enfermedad. En la Tabla 2 se muestra la frecuencia de tratamiento recibido, siendo el más frecuente el R-CHOP (37,2%). Un 44,1% realizó prefase (un 80% con corticoides y un 20% con ciclofosfamida) sin ser estadísticamente significativo en cuanto a impacto en la SG ($p=0,8$). En 7 pacientes se tuvo que reducir dosis (en uno por ciclofosfamida, el resto por vincristina) por toxicidad relacionada. No se ha registrado ninguna muerte relacionada con el tratamiento. La mediana de SG de nuestra serie es de 47,3 meses (IC 10,3 – 84,2); estratificando según tratamiento recibido se observa una mejoría en la SG en el grupo que recibió antraciclinas ($p=0,017$) (gráfico 1), con una mediana no alcanzada en el grupo tratado con R-COMP.

Conclusiones: La valoración previa al tratamiento para estimar la potencial tolerabilidad al mismo es especialmente importante en los pacientes ancianos con LDCGB. Está descrito el impacto de la comorbilidad en la supervivencia independientemente del R-IPi. Se precisa asociar escalas de valoración geriátrica y posiblemente biomarcadores y/o estudios de expresión génica para una mejor evaluación. La HTA y DM son las comorbilidades más frecuentes en nuestra serie. Aunque no es estadísticamente significativo, sí existe una tendencia favorable en cuanto a SG si se asocian antraciclinas al tratamiento, por lo que, tras una completa valoración del paciente, la opción de recibir tratamiento CHOP-like debe considerarse, asociando siempre el tratamiento de soporte adecuado. El beneficio de la prefase debe ser

considerado individualmente

Tabla 1. Parámetros analíticos al diagnóstico.

Parámetro	Mediana	Valor	Frecuencia (%)
Hemoglobina (g/dl)	12,3	< 10	26,4
		≥ 10	73,4
Albumina (g/dl)	3,4	< 3,5	67,6
		≥ 3,5	32,4
Lactato deshidrogenasa UI/dl	488	< 243	14
		≥ 243	86
Beta2-microglobulina (mg/dl)	3497	< 3,4	45
		≥ 3,4	55

Tabla 2. Frecuencia (%) de tratamiento de primera línea.

Tratamiento primera línea	Frecuencia (%)
R-CHOP	37,2%
R-COMP	18,6%
R-CVP	32,6%
Rx4	4,7%
CVP	2,3%
RB	2,3%
R-CNOP	2,3%

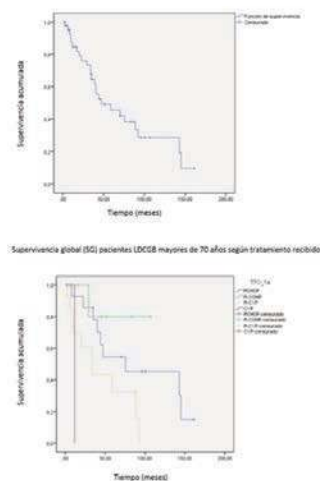


Figura 1. Supervivencia global (SG) pacientes LDCGB mayores de 70 años.

PO-301

INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN (LNH): ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO, UNICÉNTRICO. Resultados: PRELIMINARES DE LOS PRIMEROS 52 PACIENTES

Cabrera Ruiz FJ¹, García Sánchez R¹, Castillo Bazán E², Llamas Sillero P², Córdoba Mascuñano R²

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ²Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción: La hipogammaglobulinemia es una disfunción del sistema inmune humoral, basada en un descenso de los niveles normales de inmunoglobulinas (Igs) con el consiguiente aumento del riesgo de padecer infecciones. La hipogammaglobulinemia secundaria o adquirida está relacionada con determinadas neoplasias oncohematológicas y el uso de algunos tratamientos, como los anticuerpos monoclonales anti-CD20.

Objetivo: Conocer la incidencia de hipogammaglobulinemia (de forma global y según los tipos de Igs) en pacientes con LNH pretratamiento, postinducción y postmantenimiento tratados con rituximab, su relación con el riesgo de desarrollo de infecciones e intentar establecer una asociación con determinados factores de riesgo.

Material Y Método: Hemos diseñado un estudio unicéntrico, observacional, descriptivo, retrospectivo, no intervencionista, en el que todos los pacientes ya han sido tratados de acuerdo con los protocolos aprobados, entre el 1 de enero de 2017 y el 12 de diciembre de 2018, en el

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid), que cumplan todos los criterios de inclusión (edad mayor de 18 años; diagnóstico de algún subtipo de LNH; haber recibido tratamiento con rituximab +/- quimioterapia; haber finalizado al menos el tratamiento de inducción).

Resultados: Actualmente, de forma preliminar, tenemos una muestra de 52 pacientes (Tabla 1), siendo el 57.7% (30) mujeres y el 42.3% (22) hombres con una mediana de edad de 68.03 años (22-94). En cuanto a los antecedentes de los pacientes de la muestra, sólo un 3.8% de los pacientes presentaban padecían EPOC y el 1.9% y el 5.8% eran VIH y VHB positivos respectivamente. La división de la muestra según el tipo de linfoma era: folicular (38.5%), difuso de células grandes B (40.4%), manto (11.5%) y marginal (9.8%). El 11.53% de los pacientes recibieron rituximab-bendamustina como inducción y el resto de esquemas terapéuticos de tipo R-CHOP like. El 42.2% (24) de los pacientes recibieron rituximab de mantenimiento pero sólo 12 lo habían finalizado en el momento de recogida de los datos, siendo la mediana de dosis recibidas de rituximab de 8 (3-20).

Resultados: Tras el análisis de los datos preliminares (tabla 2 y tabla 3) de los que disponemos, podemos decir que tras un tratamiento de inducción los niveles de Igs se mantienen en rango normal en 61.29% de los pacientes y descienden por debajo de los niveles normales en 38.71% de los pacientes (p=0,0009). Existe una reducción del valor medio de Igs postinducción estadísticamente significativa en los tres subtipos de Igs (p<0.0001). No se producen cambios en los niveles de los tres tipos de Igs tras el tratamiento de mantenimiento. Los pacientes con infecciones tienen niveles más bajos de IgG que los que no se infectan (p=0.04). No existen diferencias en los niveles de IgM e IgA. Los pacientes con infecciones tienen menor recuentos de linfocitos que los que no desarrollaron infecciones (p=0.02). No existe relación entre el tipo de tratamiento y el desarrollo de infecciones. No existe relación entre el tratamiento con rituximab de mantenimiento y el desarrollo de infecciones.

Conclusiones: Algunos pacientes con LNH tiene hipogammaglobulinemia al diagnóstico. Hay un impacto en los recuentos de Igs tras el tratamiento de inducción (global y en todos los tipos en particular). El tratamiento de mantenimiento no produce alteración de los valores de Igs. Existe relación entre el desarrollo de infecciones y el descenso de los niveles de IgG o de los recuentos de linfocitos.

Tabla 1.

Variable	Frecuencia
Sexo	M 57,7% (30) / V 42,3% (22)
Edad	Mediana 68,03 años (22-94)
EPOC	3,8% (2)
VIH	1,9% (1)
VHC	0
VHB	5,8% (3)
Infecciones previas (hospitalización)	7,7% (4) - 3 respiratorio - 1 digestiva

Tipo linfoma	Número de casos	Porcentaje %
Folicular	20	38,5
LDCGB	21	40,4
Manto	6	11,5
Marginal	5	9,6
Total	52	100

Tto	F	%
R-B	6	11,53
R-CHOP	30	57,69
R-CVP	2	3,84
R-COMP	1	1,92
R-DA-EPOCH	2	3,84
R		
miniCHOP	5	9,61
VR-CAP	4	7,69
R	2	3,84

Variable	F (%)
Rituximab de mantenimiento	Si 24 (42,2%) / No 28 (53,8%)
Número de dosis de rituximab	Mediana 8 dosis (3-20)

Tabla 2.

Momento	Registros	Pacientes IgS normales	Cuántas	Cuales
Pretratamiento	47/52 (5 perdidos)	- Si 32/47 (68,08%) - No 15/47 (31,91%)	-1: 11/15 (73,33%) -2: 4/15 (26,66%)	-M: 6/15 (40%) -A: 1/15 (6,6%) -G: 4/15 (26,6%) -GM: 4/15 (26,6%)
Postinducción	51/52 (1 perdido)	-Si: 21/51 (41,17%) -No: 30/51 (58,82%)	-1: 14/30 (46,6%) -2: 15/30 (50%) -3: 1/30 (3,3%)	-M: 7/30 (23,3%) -A: 1/30 (3,33%) -G: 6/30 (20%) -GM: 15/30 (50%) -GMA: 1/30 (3,33%)
Postmantenimiento	12/52 (40 perdidos)	-Si: 3/12 (25%) -No: 9/12 (75%)	-1: 4/9 (44,44%) -2: 5/9 (55,5%)	-M: 2/9 (22,2%) -G: 2/9 (22,2%) -GM: 5/9 (55,5%)

	Pretratamiento	Postinducción
F(%) Igs normales	31 (67,4%)	20 (43,5%)
F(%) Igs bajas	15 (32,6%)	26 (56,5%)

	Pretratamiento	Postinducción	Postmantenimiento
F(%) Igs normales	7 (63,3%)	4 (36,4%)	3 (27,3%)
F(%) Igs bajas	4 (36,4%)	7 (63,3%)	8 (72,7%)

Tabla 3.

	Igs normales postinducción SI	Igs normales postinducción NO
Igs normales pretratamiento SI	19 (61,29%)	12 (38,71%)
Igs normales pretratamiento NO	1 (7,14%)	13 (92,86%)

	Medía pretratamiento	Medía postinducción	p
IgG	986.6 mg/dl	695.1 mg/dl	p < 0.0001
IgM	258.7 mg/dl	88.59 mg/dl	p < 0.0001
IgA	241.5 mg/dl	188.1 mg/dl	p < 0.0001

	Medía pretratamiento	Medía postmantenimiento	p
IgG	652.3 mg/dl	662.2 mg/dl	p > 0.99
IgM	70.25 mg/dl	65.08 mg/dl	p = 0.82
IgA	147 mg/dl	131.6 mg/dl	p = 0.16

	Infección SI	Infección NO	p
IgG (media)	545 mg/dl	723 mg/dl	p = 0.04
IgM (media)	68.38 mg/dl	92.35 mg/dl	p = 0.32
IgA (media)	114.3 mg/dl	201.9 mg/dl	p = 0.29

	Infección SI	Infección NO	p
Recuento de linfocitos (media)	0.88 x 10 ³ µl	1.41 x 10 ³ µl	p = 0.02

	Infección SI	Infección NO
R-CHOP LIKE (N=46)	7 (15,21%)	39
B-R (N=6)	2 (33,3%)	4

	Infección SI	Infección NO
Rituximab de mantenimiento SI (N=23)	5 (21,73%)	18
Rituximab de mantenimiento NO (N=29)	4 (13,79%)	25

PO-302

LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO. EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO

Barajas Pérez J¹, Salvatierra Calderón MG¹, Martín Ríos MD¹

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Introducción: El linfoma cerebral primario (LCP) es un síndrome linfoproliferativo maligno poco común que por definición afecta únicamente

al sistema nervioso central sin evidencia de enfermedad sistémica. Representa aproximadamente el 1% de todos los linfomas y 3-4% de los tumores cerebrales primarios. En las últimas dos décadas ha pasado de ser una enfermedad mortal a una enfermedad potencialmente curable.

Objetivo: Describir las características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes diagnosticados de LCP en el Hospital Universitario Rey Juan Carlos (HURJC).

Métodos: Se realizó una serie de casos longitudinal con carácter retrospectivo de pacientes diagnosticados de LCP en nuestro hospital desde la apertura del centro en marzo de 2012 hasta marzo de 2019.

Resultados: Entre 2012 y 2019, se diagnosticaron 8 casos de linfoma cerebral primario en el HURJC, de los cuales 6 eran mujeres (75%) y 2 varones (25%). La media de edad en el diagnóstico fue de 63 años, con un rango entre 56 y 79 años. Todos los pacientes eran inmunocompetentes. Según la escala ECOG, 4 pacientes (50%) presentaron un ECOG 1-2. Todos los pacientes del estudio debutaron con clínica neurológica y tras la neuroimagen fueron diagnosticados mediante biopsia. Debido a los cambios de protocolo en los últimos años, 3 pacientes (37,5%) recibieron el esquema BAM, 2 pacientes (25%) recibieron el esquema B-RAM y 3 pacientes (37,5%) fueron tratados con el régimen MATRix. La radioterapia fue empleada en 1 paciente (12,5%) refractario a esquema B-RAM. 4 pacientes (50%) recibieron autotrasplante de progenitores hematopoyéticos como consolidación. Todos nuestros pacientes presentaron toxicidad hematológica (pancitopenia grado 2-3, precisando soporte transfusional) y toxicidad digestiva leve (náuseas y vómitos grado 1-2). Se observó toxicidad renal en 4 pacientes (50%), toxicidad hepática en 6 (75%) y mucositis en 2 (25%). Se objetivó una respuesta global del 75% (6 de los 8 pacientes) alcanzando 4 de ellos una respuesta completa y 2 respuestas parciales al tratamiento quimioterápico inicial. La toxicidad presentada y la respuesta obtenida con cada régimen de tratamiento se encuentran resumidas en la Tabla 2. En nuestra serie, 3 pacientes (37,5%) fallecieron, todos de forma precoz (primeros 4 meses) y en contexto de progresión o toxicidad asociada al tratamiento. Cada uno de ellos había sido tratado con un esquema diferente de quimioterapia: 1 recibió BAM, 1 B-RAM y 1 MATRix. Tras un seguimiento medio de 21 meses los 5 pacientes (62,5%) que alcanzaron respuesta completa continúan vivos. Uno de ellos presentó una recaída a los 18 meses del diagnóstico inicial, alcanzando la remisión completa tras tratamiento de rescate y autotrasplante de médula ósea.

Conclusiones. En nuestro estudio hemos observado que no parece haber diferencia en los resultados por los distintos esquemas quimioterápicos, mientras que el ECOG, la edad y la toxicidad al tratamiento parecen determinantes en la supervivencia. Los resultados globales fueron mejores en pacientes con menor ECOG, menor edad y menor toxicidad por el tratamiento, mientras que la mortalidad fue precoz en los pacientes que presentaron mayor ECOG, mayor edad y mayor toxicidad.

Tabla 1.

Características de los pacientes diagnosticados de LCP en el HURJC.

Variables	N (%)
Edad*	63* (7,8)
Sexo	
Mujeres	6 (75)
Hombres	2 (25)
ECOG	
1	2 (25)
2	2 (25)
3	1 (12,5)
4	3 (37,5)
Lesiones profundas	
Si	4 (50)
No	4 (50)
Lesiones múltiples	
Si	3 (37,5)
No	5 (62,5)
Tratamiento de primera línea	
BAM	3 (37,5)
B-RAM	2 (25)
MATRix	3 (37,5)
Autotrasplante de médula ósea	
Si	4 (50)
No	4 (50)
RT	
Si	1 (12,5)
No	7 (87,5)
Mejor respuesta conseguida	
Respuesta total	5 (62,5)
Respuesta parcial	1 (12,5)
Sin respuesta	2 (25)
Recaída	
Si	1 (12,5)
No	7 (87,5)
Exitus	
Si	3 (37,5)
No	5 (62,5)

*Datos expresados en media (DE)

Tabla 2.

Toxicidad, respuesta y exitus de cada esquema quimioterápico.

	BAM (n=3)	B-RAM (n=2)	MATRix (n=3)	Total (N=8)
Toxicidad				
Hematológica	3	2	3	8
Digestiva	3	2	3	8
Renal	1	2	1	4
Hepática	2	2	2	6
Mucositis	0	1	1	2
Respuesta				
Completa	2	0	2	4
Parcial	0	2	0	2
Refractario	1	0	1	2
Exitus				
Si	1	1	1	3
No	2	1	2	5

PO-303

DESAFÍOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA AFECTACIÓN LINFOMATOSA DEL SNC: IMPACTO NEGATIVO DEL USO DE CORTICOIDES PRE BIOPSIA.

Andrade Campos M¹, Sánchez-González B¹, Gimeno E¹, Roman D¹, Abella E¹, Calvo X², Fernandez-Rodriguez C³, Arenillas L², Maiques JM⁴, Ferrer A², Salar A¹

¹Hematología, Hospital del Mar; ²Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona; ³Laboratori de Biologia Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona; ⁴Radiologia, Hospital del Mar

Introducción: La afectación linfomatosa del sistema nervioso central (SNC) puede debutar como linfoma cerebral primario (LCP), que representa el 1% dentro de los linfomas no Hodgkin y un 3% de los tumores cerebrales en global; o como afectación secundaria del SNC al diagnóstico o recaída. La lesiones pueden ser únicas o múltiples, y con afectación leptomenígea en aproximadamente 16% de los casos. La resonancia magnética (RM) es la técnica de preferencia para el estudio de las lesiones, siendo la biopsia de las mismas o el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) fundamentales para su diagnóstico. En el presente trabajo se recoge la experiencia institucional en el diagnóstico de linfomas cerebrales y sus dificultades diagnósticas.

Objetivos: Analizar la experiencia en el diagnóstico de los linfomas cerebrales primarios o secundarios.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo en un solo centro que incluyó todos los pacientes mayores de 18 años derivados al servicio de Hematología con sospecha de linfoma cerebral. Se creó una base de datos con ese fin, incluyendo los datos demográficos y clínicos, incluyendo la exposición a corticoides previo a la biopsia.

Resultados: Se incluyeron un total de 21 casos, 13 hombres y 8 mujeres, mediana de edad al diagnóstico de 61,5 (31-76) años. De estos, 4 casos no fueron considerados candidatos a biopsia cerebral debido a comorbilidades y/o localización de las lesiones, 2 de ellos eran pacientes con linfoma linfoplasmocítico. En el resto de los casos (n=17), se planteó la biopsia cerebral, en 7 de ellos se realizó sin previa exposición a corticoides, logrando el diagnóstico en todos los casos, en uno de ellos se necesitó rebiopsiar. Los otros 10 casos fueron expuestos a corticoides, en concreto a Dexametasona 4-6mg cada 6-8 horas entre 4-14 días, salvo un caso con sospecha de glioma que recibió prednisona por más de un mes. En el estudio de imagen previo a la biopsia, 3 casos fueron descartados por resolución / regresión de las lesiones, logrando realizar la biopsia cerebral en solo 7 casos. En dos de estos 7 casos no se alcanzó material diagnóstico: un caso con Linfoma no Hodgkin T gamma-delta en recaída con lesión única de <3cm que recibió 10 días de dexametasona previo al procedimiento y un caso con sospecha de linfoma cerebral primario con lesiones múltiples de >3cm, con dos biopsias cerebrales que recibió dexametasona 4 días previo a ambos procedimientos. En los restantes 5 casos sometidos a corticoides, se estableció el diagnóstico de linfoma. La punción lumbar no evidenció enfermedad en ninguno de los casos. Esto refleja, que de los 17 pacientes candidatos a biopsia, el uso de corticoides imposibilitó el procedimiento en 3 y la obtención de tejido útil en 2. El ratio de éxito en los pacientes no sometidos a corticoides (n=7) fue del 100%, pero del 50% de los que se exponen a dexametasona (n=10). Ver Figura 1.

Conclusiones: El adecuado manejo del linfoma cerebral, parte del correcto diagnóstico. La biopsia cerebral es un procedimiento de riesgo y el uso de dexametasona previo disminuye su rentabilidad diagnóstica y debe de ser evitada en la medida de lo posible, en especial los 4 días previos.

PO-304

LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 17 CASOS DE UN ÚNICO CENTRO

Doblas-Márquez A¹, López-Jaime FJ¹, Barrios García M¹, Espeso De Haro M¹, Barrios Decoud DE¹, Díaz-Aizpun C¹, Martín-Téllez S¹, Muñoz-López FD¹, Contento Gonzalo A¹, Muñoz Perez MI¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: El linfoma cerebral primario (LCP) es un linfoma no Hodgkin (LNH) extranodal raro y agresivo, limitado a cerebro, ojos, leptomeninges o médula espinal con ausencia de afectación sistémica. Representa el 1% de todos los linfomas, y el 3% de todos los tumores del sistema nervioso central (SNC). Más del 90% son de tipo B y afectan a pacientes entre 50-70 años. Está en relación con la inmunodepresión, sobre todo con la infección por el VIH. El tratamiento históricamente ha consistido en la combinación de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT). En los últimos años se están utilizando regímenes de QT sin RT, consiguiendo una mediana de supervivencia de 30 meses y una supervivencia global a los 5 años superior al 30%.

Métodos: Estudio observacional, tipo serie de casos, retrospectivo, unicéntrico. Se han incluido pacientes diagnosticados de LCP diagnosticados en nuestro centro desde agosto de 2002 hasta mayo de 2019. Se ha realizado análisis de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier.

Resultados: La mediana de edad de presentación fue de 50 años (18-75) siendo el 82.4% (14/17) hombres y el 17.6% (3/17) mujeres. Al diagnóstico la LDH fue normal en el 75% de los casos, mientras que la beta2microglobulina estuvo alta en el 76.9%. Solo 1 paciente (5.9%) presentaba VIH+. La sintomatología inicial más frecuente fue la parálisis con un 23.5%, seguido de crisis comiciales, cefaleas y alteraciones de la visión con 17.6%, respectivamente. En el 80% de los casos la lesión fue multicéntrica, afectando en más del 75% de los casos a los hemisferios cerebrales, pero en el 53% asociados a otras localizaciones (ojo, tronco encefálico, médula espinal). La histología fue mayoritariamente LNH-B, y sólo en un caso (el 5.9%) se trató de un LNH-T. Previo a la biopsia el 64.7% habían recibido tratamiento con corticoides. Con respecto al tratamiento, el 40% recibió esquema BRAM, el 33.3% esquema BAM y el 26.7% otros. En el 23.5% se utilizó radioterapia y en el 23.5% se realizó intensificación del tratamiento con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En más del 65% de los casos se alcanzó una respuesta y la supervivencia global (SG) de la serie a los 5 años, fue del 71% con una meseta clara a partir del primer año tras el diagnóstico (Figura 1). La SG era mayor en los pacientes con beta-2-microglobulina normal al diagnóstico (Figura 2), los que habían recibido TPH autólogo (Figura 3), así como aquellos que habían alcanzado respuesta completa y que no habían presentado recaída durante el seguimiento. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística, posiblemente por el limitado tamaño muestral.

También se ha comparado la supervivencia según el esquema de tratamiento, el empleo de rituximab o de radioterapia, aunque tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Conclusiones: El LCP es una entidad clínica poco frecuente, pero con buena respuesta al tratamiento quimioterápico, pudiendo obtenerse largas supervivencias, especialmente si se supera el primer año tras el diagnóstico. En nuestra serie destaca la alta frecuencia y mala evolución de los pacientes con beta2microglobulina elevada al diagnóstico. El empleo de fármacos con fácil acceso al SNC y la consolidación con autoTPH pueden limitar el uso de la RT a zonas de enfermedad residual localizada.

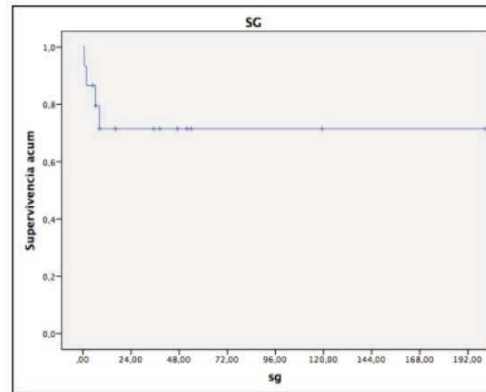


Figura 1.

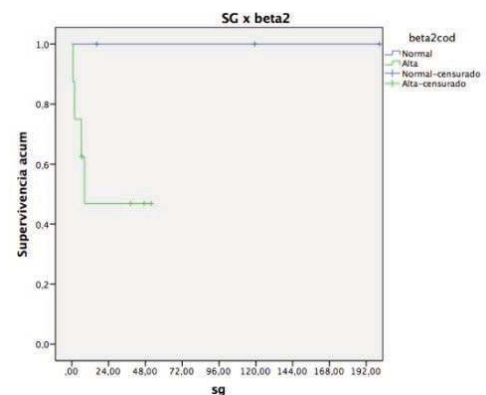


Figura 2.

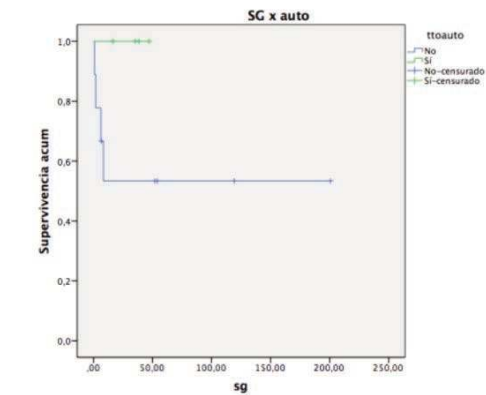


Figura 3.

PO-305

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS COMO PRESENTACIÓN DE UN LINFOMA MARGINAL EXTRANODAL CON AFECTACIÓN SECUNDARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

González Santillana CI¹, Navarro Matilla B¹, Alonso R¹, Álamo JR¹, Garrido S¹, Benítez A¹, Núñez L¹, Mateos JM¹, Bocanegra A¹, Liébana M¹, Alarcón A¹, Naya D¹, Romera I¹, Cabrera Marín R¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: El linfoma marginal extranodal con afectación mucosa (MALT) supone el 8-12% de los linfomas B. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es muy infrecuente, presentándose habitualmente como una masa en la duramadre, siendo muy rara la afectación del parénquima cerebral o del líquido cefalorraquídeo (LCR). De curso indolente, su pronóstico es bueno y son muy radiosensibles. Tanto los

tratamientos locales, como los combinados con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia a dosis bajas, presentan buenas tasas de respuesta completa en las escasas series. El uso de tratamientos basados en nuevas dianas terapéuticas como el venetoclax o el ibrutinib, recientemente aprobado en linfoma MALT refractario/en recaída, podrían plantearse en estos casos, por su baja toxicidad y su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Métodos: Se revisa el caso de una paciente que debutó con clínica neurológica por afectación secundaria del sistema nervioso central de un linfoma MALT pulmonar.

Resultados: Mujer de 54 años valorada por Neurología ante cuadros autolimitados de parestesias occipitales y acorchamiento facial y de miembros, de varios meses de evolución, sin otra clínica asociada. En el estudio por resonancia magnética (RMN) se objetivó un realce leptomeníngeo bifrontal. El LCR presentaba hiperproteíнемia, con citología y serologías negativas. El estudio analítico y microbiológico en suero fue normal. En el TC body se objetivó una consolidación nodular alveolar con estudio anatomopatológico compatible con linfoma MALT pulmonar. El estudio de extensión con PET y punción de médula ósea fue negativo. Tras la resección del nódulo pulmonar la paciente persistía con clínica neurológica autolimitada y afectación en RMN. Se realizó estudio por citometría de flujo del LCR con hallazgo de un 72% de población linfoide B patológica CD20 e IgS lambda positiva, CD5 y CD10 negativa, compatible con linfoma MALT. Realizado tratamiento local con rituximab intratecal, consiguiendo la remisión clínica y la negativización del LCR, pero con persistencia de las mismas lesiones en RMN. Pendiente de evolución, se presentará situación a fin de tratamiento.

Conclusiones: La afectación del SNC por un linfoma MALT es extremadamente rara. Debido a su infrecuencia, el manejo no está bien descrito en la literatura, habiéndose demostrado efectivos los tratamientos locales, con tasas de respuesta completa similares a otros tratamientos más agresivos. En este caso, el tratamiento local con rituximab intratecal se ha mostrado muy efectivo, pero la persistencia de afectación en RMN, invita a plantear tratamientos adicionales basados en nuevas dianas terapéuticas.

denció afectación sistémica. El 80% de los pacientes recibieron QT sistémica, de los cuales la mitad asociaron QT intraocular con Metotrexato. El otro paciente está pendiente de pruebas de estadiaje. De los pacientes que recibieron QT sistémica, el 75% recibieron el protocolo BRAM y posterior TPH-autólogo; el otro 25% recibió MTX-R, adaptado a la edad. Ningún paciente ha recaído ni ha fallecido. La mediana de supervivencia fue de 22.5 meses. De los pacientes vitrectomizados no afectados de LPVR, el 69% fueron diagnosticados de desórdenes inflamatorios indeterminados. Uno de ellos estaba ya diagnosticado de LPSNC, no evidenciándose infiltración vítreo; otro presentó afectación de vítreo retina 7 meses tras haber sido tratado de LPSNC y haber alcanzado RC; otro fue diagnosticado de espondiloartritis; y otro de infección ocular por VEB.

Conclusiones: El LPVR es frecuentemente enmascarado como una inflamación intraocular, dando lugar al infradiagnóstico o al retraso del mismo. La citometría de flujo ha resultado ser una herramienta diagnóstica útil, siendo capaz de diferenciar entre linfocitos reactivos de aquellos clonales. En nuestro centro se administró en todos los casos tratamiento sistémico, con buenos resultados, alcanzando RC y superando la mediana de supervivencia reportada en otros estudios.

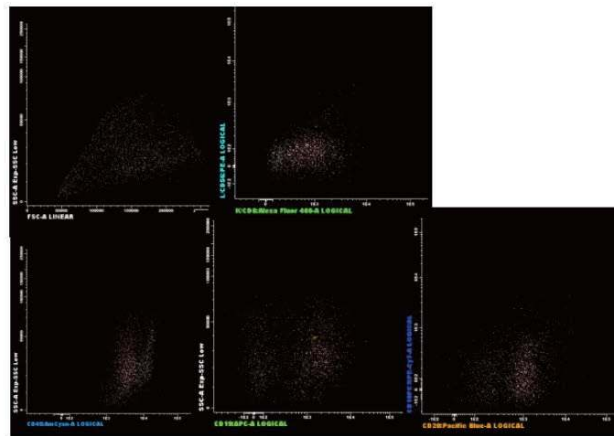
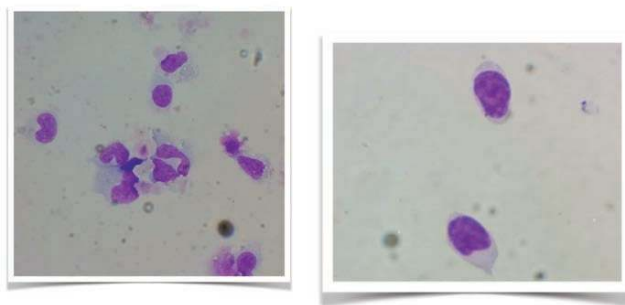


Figura 1.

PO-306

LINFOMA DE VÍTREO RETINA PRIMARIO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Pérez Ortiz L¹, Fiallo Suárez D¹, Lemes Castellano A¹, Suárez Cabrera A¹, Luzardo Henríquez H¹, Torres Ochando M¹, González Fernández J¹, Fernández-Caldas González P¹, De la Nuez Melián H¹, González Pinedo L¹, Acosta Fleitas C¹, Borrero Borrego A¹, López Rodríguez JF¹, Molero Labarta T¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: El linfoma primario vitreoretinal (LPVR) es el tipo de linfoma ocular primario (LOP) más frecuente. Un 20% de los pacientes presentan de forma concomitante afectación primaria del sistema nervioso central (LPSNC) y entre el 60-80% la desarrollarán con la evolución de la enfermedad. Su diagnóstico es difícil ya que en muchas ocasiones son enmascarados por otras entidades; la combinación de técnicas oftalmológicas y biológicas han demostrado ser útiles. **Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes vitrectomizados por uveítis refractaria al tratamiento desde 2015 hasta hoy. Se recogieron datos demográficos y biológicos.

Resultados: 5 de 18 pacientes vitrectomizados y cuyos humores vítreos fueron analizados por citometría de flujo, fueron diagnosticados de LPVR. El ratio hombre/mujer fue 4:6. La edad media al diagnóstico fue de 62 años (rango 48-83). El 80% presentó uveítis al diagnóstico, el otro 20% presentó vitritis. El 40% presentó afectación bilateral, el otro 60% presentó afectación unilateral, siendo el OI el más afectado. La media de tiempo desde el comienzo de síntomas hasta el diagnóstico fue de 16 meses. El 80% de los casos fueron síndromes linfoproliferativos de estirpe B, en el IF se observaron células con aumento FSC/SSC/CD19+/CD20+/CD38+/- restricción de cadena ligera clonal kappa, compatible con LNH-B de célula grande. El 20% presentó células de pequeño tamaño e IF compatible con LLC. Dada la escasez de muestra, no fue posible realizar otros estudios complementarios de clonalidad. No se evidenció relación serológica ni microbiológica en ninguno de los casos. El 40% presentó afectación del SNC por análisis del LCR o RMN craneal. Un paciente presentó afectación de vítreo retina como manifestación secundaria a una LLC; en los demás pacientes no se evi-

PO-307

LINFOMA NO HODGKIN TIPO MALT CONJUNTIVAL BILATERAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

Penalva Moreno MJ¹, Vilches Moreno AS¹, González Brun T¹, Ramírez Lillo N¹, Roldán Pérez A¹, Vázquez Paganini JA¹, Giménez Mesa E¹, Herráez García MR¹

¹Hospital Universitario Infanta Sofía

Introducción: El linfoma no Hodgkin (LNH) MALT ocular representa el 5-8% de los LNH B extranodales. Son secundarios a la inflamación crónica que induce la proliferación linfocitaria (infecciones, autoinmunidad...). Constituyen el tipo más frecuente de linfoma óculo-orbitario, manifestándose la mayoría como una enfermedad localizada, siendo la conjuntival menos frecuente. Presentamos el caso de una paciente con LNH MALT conjuntival bilateral.

Métodos: Se trata de una mujer de 18 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Estaba en seguimiento en Oftalmología por lesiones en conjuntiva de un año de evolución relacionadas con

conjuntivitis que no mejoraba con tratamiento antibiótico tópico. En última revisión y por persistir refractariedad al tratamiento se decidió biopsia de la zona conjuntival temporal inferior del fondo de saco del ojo izquierdo. Nos la remiten por diagnóstico anatómico-patológico compatible con infiltración linfoide sugestiva de LNH B de bajo grado tipo MALT. La paciente se encontraba asintomática en todo momento, sin clínica infecciosa, constitucional ni síntomas B. A la exploración no presentaba adenopatías ni megalias palpables y en ambos ojos se apreciaban papilas gigantes en párpados inferiores. Se realiza estudio de extensión con analítica completa, serología de *Chlamydomphila psittaci*, biopsia de médula ósea, TAC corporal total y RMN cerebral y de órbitas, siendo todo normal.

Resultados: Ante el diagnóstico de LNH MALT conjuntival bilateral estadio IE-A, una entidad poco frecuente, se hace una búsqueda bibliográfica y se decide tratamiento con Rituximab 375 mg/m² intravenoso semanal por cuatro dosis y antibioterapia oral con Doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 3 semanas. La paciente tolera el tratamiento sin complicaciones y presenta mejoría clara a la exploración ocular a los 3 meses de la administración. Se repite biopsia conjuntival de ambos ojos a los 6 meses del tratamiento sin objetivarse infiltración por linfoma. En la última revisión, al año de finalizar el tratamiento, la paciente se encuentra asintomática y la exploración es normal.

Conclusiones: El LNH MALT ocular representa menos de un 10% de los LNH B extranodales. Entre ellos, la afectación conjuntival es la menos frecuente y la forma bilateral está apenas descrita en la literatura. No hay un consenso sobre qué tratamiento es el más adecuado. En algunos casos se decide observación sin tratar y en otros Rituximab durante varias semanas (entre 4-10 dosis) de forma intravenosa habitualmente o de forma intralesional (menos descrito). El tratamiento con radioterapia, aunque tiene altas tasas de respuesta, está hoy día en desuso sobre todo en pacientes jóvenes, por los eventos adversos oculares secundarios. Se ha identificado la *Chlamydomphila psittaci* como agente potencial desencadenante, siendo el tratamiento de elección la Doxiciclina incluso en paciente en los que no se aísla el microorganismo.



Figura 1.

PO-308

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 47 PACIENTES CON LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO: EXPERIENCIA EN DOS CENTROS

Donato Martín E¹, Clavel Piá J², Legarda Campo M¹, Fernández-Delgado Momparler M², Rubio Lopes-García L¹, Carrascosa Mastell P², Jimenez Castillo M¹, Frances Aracil E¹, Fernández Zarzoso M¹, Sayas Lloris MJ¹, Ribas García P¹, Juan Marco ML¹, Fernández Llavador MJ¹, Marco Buades JE¹, Tolosa Muñoz A¹, Gimeno Brosel M¹, García Feria A¹, Gomez Beltrán E¹, Ivars Santacreu D¹, Valero Montoro M¹, Moret Peiró G¹, De la Rubia Comos J¹

¹Hospital Universitario Doctor Peset; ²Hospital Universitario General Castellón

Objetivos: Describir y analizar de forma retrospectiva una serie de pacientes diagnosticados de forma consecutiva de linfoma de células del manto (LCM) en dos centros de la Comunidad Valenciana.

Pacientes y métodos: Se analizaron un total de 47 pacientes diagnosticados de LCM entre 2008-2018. Los pacientes fueron tratados de manera uniforme, teniendo en cuenta la edad y ECOG. La edad media fue de 64,9±1,7 (40-87) con un 53,2% >65 años y el 70,2% eran varones. El 28,3% presentó LDH elevada (ratio >1,5, 17,4%) y el 57,8% β2microglobulina elevada (ratio >1,5, 38,6%). Al diagnóstico el 6,4% presentaba un ECOG=2 con un 91,5% de estadio III-IV y un 25,5% presentaba síntomas B. El 19,1% presentaba la variante blastoide y el 85,1% afectación extraganglionar, siendo la infiltración medular la más frecuente (66%), seguida de la gastrointestinal (8,5%) y pulmonar (8,5%). El MIPI simplificado, el MIPI biológico y el MIPI revisado (R-MIPI) eran de alto riesgo en el 32,6%, el 24,1% y el 15,2%, respectivamente. El 93,6% de los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia asociada a rituximab (QT-R) y el 23,4% de los pacientes recibieron profilaxis del SNC, sobre todo en la variante blastoide (63,6%), que consistió en QT intratecal en el 90,9% de los casos. El 47,7% de los pacientes fueron candidatos a QT-R intensiva con citarabina a altas dosis (R-CHOP/R-DHAP o R-HyperCVAD) y en el 66,7% de éstos se realizó trasplante autólogo tras la inducción. Además del análisis descriptivo de la serie, se ha efectuado el estudio de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de evento (SLE) mediante el test de log Rank y el test de regresión de Cox. Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS (v15.0).

Resultados: Con el tratamiento de primera línea se alcanzó un 68,1% de remisiones completas (RC) y un 10,6% de remisiones parciales (RP). En la actualidad el 38,3% se encuentra en RC y un 38,3% ha fallecido (61,1% por enfermedad, 27,8% por infección y un 11,1% por causas no relacionadas). El 59,3% de los pacientes están vivos a los 5 años. La mediana de SG no se ha alcanzado y la de SLE es de 2,5 años (95% IC, 1,5-3,5). Las variables que influyeron de forma desfavorable en la SG fueron: edad =65 años (p=0,007), ECOG=2 (p=0,001), creatinina =1,5mg/dL (p=0,001), ratio LDH >1,5 (p=0,005), ratio b2 microglobulina =1,5 mg/dL (p=0,001), MIPI simplificado riesgo alto (p<0,001), MIPI biológico riesgo alto (p<0,001), R-MIPI riesgo alto (p<0,001), no alcanzar RC (p=0,035) y progresión en los 2 primeros años desde el diagnóstico (POD24) (p<0,001). En la SLE influyeron las mismas variables que en la SG excepto el ratio LDH. En el análisis multivariante de SG permanecieron con influencia negativa el MIPI simplificado riesgo alto (p=0,048) y no alcanzar RC (p=0,014). En el análisis multivariante de SLE sólo permaneció con influencia negativa la variable POD24 (p=0,001). Conclusiones. El presente análisis nos ofrece una visión detallada de los LCM diagnosticados y tratados en nuestros centros presentando una buena SG y aceptable SLE. Nuestros datos confirman la importancia pronóstica de alcanzar la RC con la primera línea de tratamiento y el mal pronóstico de la población que recae precozmente (POD24).

PO-309

CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES MENORES DE 70 AÑOS CON LINFOMA DEL MANTO. EXPERIENCIA HOSPITAL DONOSTIA

Lombardi Iglesias C¹, Eizagirre Ubegun M², Ondarra Seguro L¹, Sirvent Auzmendi M¹, Romero Fernández P¹, Hernández Santamaría T¹, Lizuain Lasa M¹, Ferreiro Martínez J¹, Alkorta Eizagirre A¹, Perez Santolalla E¹, Caminos Altuna N¹, Artola Uraín T¹, Uranga Aguirregomezcorta A¹, Sarasqueta C³, Segues Merino N⁴, Da Silva Castro M, Rey M⁵, Araiz Ramírez M, Zeberio Etxetxipia I

¹Servicio Hematología Hospital Universitario Donostia; ²Faculta Medicina EHU; ³Servicio Epidemiología Hospital Universitario Donostia; ⁴Servicio Anatomía Patológica Hospital Universitario Donostia; ⁵Servicio Inmunología Hospital Universitario Donostia

Introducción: El linfoma del manto (LM) supone el 6-9% de los linfomas no Hodgkin (LNH) con una incidencia de 1/100000 habitantes. La supervivencia global (SG) varía en función del riesgo definido por el Índice MIPI que tiene en cuenta la edad, ECOG, LDH y cifra de leucocitos. Los pacientes de bajo y alto riesgo tienen una SG a los 5 años del 83% y del 34%, respetivamente. El índice de proliferación ki67 >30% es un factor pronóstico adverso independiente y se emplea junto al MIPI (MIPI-C).

Objetivos: El objetivo principal es evaluar la supervivencia de los pacientes menores de 70 años afectos de LM en nuestro centro. Los objetivos secundarios son: evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos, los factores pronósticos y las causas de mortalidad.

Métodos: Estudio retrospectivo de 35 pacientes entre 18 y 70 años de edad diagnosticados de LM en nuestro centro entre Enero 2006 y Diciembre 2017. La estadística analítica se realizó empleando programa SPSS.

Resultados: Las características de los pacientes se presentan a la Tabla 1. El 76% de los pacientes recibieron inducción con R-CHOP/DHAP, 20 TAPH y 8 mantenimiento con Rituximab. Con una mediana de seguimiento de 52 meses (rango 9-148), la supervivencia libre de progresión a los 3 años fue del 65% IC (0.48-0.82); (Figura 1) y la SG a 5 años y 10 años del 78% IC (0.63-0.93) y 56% IC (0.34-0.77), respetivamente (Figura 2). El 37% de los pacientes recayeron (11/35) o fueron refractarios (2/35). Dos de ellos recibieron Ibrutinib como rescate. La mediana de supervivencia de estos pacientes fue de 32 meses (Figura 3). La causa de mortalidad ha sido la progresión de la enfermedad en el 53% de los pacientes, complicaciones infecciosas en el 23% y neoplasia concomitante en el 23%. El escaso tamaño muestral y falta de datos no ha permitido realizar el análisis de los factores de riesgo.

Conclusiones: El LM es un linfoma agresivo de mal pronóstico con una tasa de SG en nuestra cohorte del 56% a 10 años. Los pacientes primariamente refractarios o que recaen tiene muy mal pronóstico con una mediana de supervivencia de 32 meses. El empleo de nuevos fármacos está mejorando el pronóstico de estos pacientes. Es importante realizar proyectos de investigación dirigidos a conocer mejor la biología de estos linfomas y de esta manera detectar biomarcadores predictivos de respuesta.

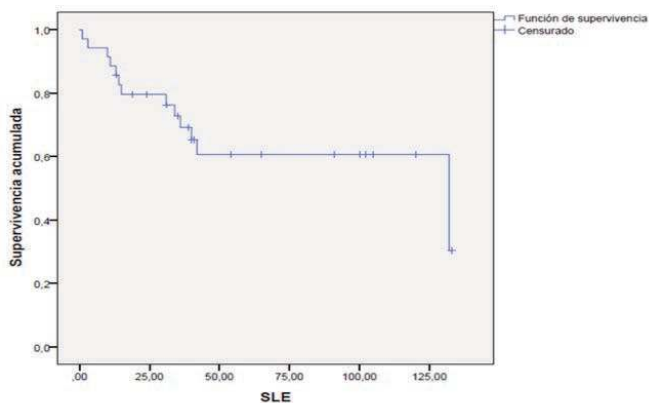


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (meses).

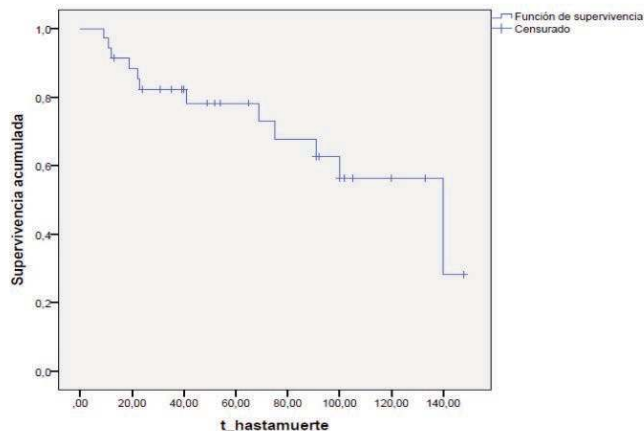


Figura 2. Supervivencia global (meses).

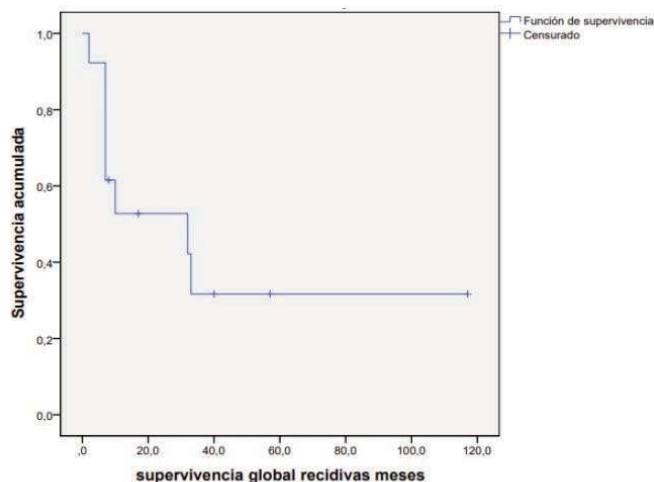


Figura 3. Supervivencia global de los pacientes refractarios o en recidiva (meses).

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características	n(%)
n	35
Mediana edad	60 (38-70)
F/M	9:26 (26:74)
Ann Arbor III-IV	32 (91)
Síntomas B	7 (20)
MIPI alto riesgo	17 (48)
Ki67 >35%	24 (69)
Subtipos histológicos:	
• Clásico	29 (83)
• Blastoides	6 (17)
• Leucémico no nodal	-
Infiltración MO	22 (63)
Infiltración SNC	1 (3)
Leucemización	5 (15)

PO-310

ANTICUERPOS ANTI-TR Y LINFOMA DE HODGKIN

Ortín X¹, Casacuberta N¹, Pedregosa J¹, Calabuig S¹, Sans T¹, Rodríguez M¹, Font L¹, Moral P¹

¹Hospital de Tortosa Verge de la Cinta

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad cancerosa de los ganglios linfáticos y es la tercera causa más común de degeneración cerebral paraneoplásica (PCD) después del carcinoma de pulmón de células pequeñas y adenocarcinomas de mama y ovarios. La detección de anticuerpos antineuronales (AAN) está asociada a manifestaciones neurológicas complejas y su presencia constituye la causa de menos del 1% de las complicaciones neurológicas del cáncer. Estos síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) pueden presentarse hasta un año antes de la detección del cáncer, por lo que un adecuado diagnóstico permite la detección precoz. El pronóstico de los SNP viene determinado por el deterioro neurológico y acostumbra a ser severo, progresivo e irreversible. Uno de los principales AAN es el anticuerpo anti-Tr asociado mayoritariamente a hombres con PCD y LH. El antígeno se expresa en el citoplasma de las células de Purkinje y se evidencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Exposición Del Caso: Hombre de 71 años que ingresa al Servicio de Neurología por un cuadro de disfunción del tronco cerebral (disartria, ataxia y diplopía vertical) de una semana de evolución compatible con tromboencefalitis. No destacan antecedentes personales y niega tomar fármacos. Inicialmente, se orientó como ictus isquémico subagudo que luego se descartó por neuroimagen, por lo que se amplió el estudio para descartar una posible etiología infecciosa con cultivos microbiológicos en LCR; tumoral, con tomografía axial computarizada (TAC) de cuerpo entero y tomografía por emisión de positrones (PET); y autoinmune o paraneoplásica, con anticuerpos antineuronales y marcadores tumorales en suero y LCR. Los cultivos microbiológicos fueron negativos, el TAC no evidenció neoplasia primaria a distancia, la PET destacó unas pequeñas adenopatías en la axila y analíticamente todos los resultados de marcadores tumorales y AAN fueron negativos excepto los anti-Tr. Debido a la ausencia de otras causas desencadenantes y la positividad de los anti-Tr se enfocó como un SNP. Por la posible asociación con el LH, se cursó una biopsia ganglionar que no impresionó de malignidad. No obstante, se siguió el caso para poder detectarlo precozmente. A los 5 meses se repitió la biopsia siendo diagnóstica de LH de celularidad mixta de estadio IIA con cuadro paraneoplásico neurológico, por lo que se decidió empezar tratamiento quimioterapéutico y continuar con la rehabilitación neuropsicológica con la que había notado una leve mejoría en los últimos meses. El paciente inició tratamiento poliquimioterápico tipo ABVD del que realizó 8 ciclos completos si incidencias. Tras el tratamiento las pruebas de imagen de reevaluación de enfermedad mostraron la remisión completa del LH, sin embargo existe a día de hoy persistencia de la clínica neurológica en forma de disartria y ataxia.

Discusión. Los SNP no tienen una clínica específica y tienen cuadros clínicos parecidos que pueden aparecer en pacientes que ni tienen ni desarrollaran cáncer. Es por eso que la detección de estos AAN puede ayudar en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Mayoritariamente tienen una buena sensibilidad, aunque existen algunos anticuerpos asociados a otras enfermedades neurológicas. En nuestro caso, el cuadro cerebeloso se adelantó a la aparición de la neoplasia, por lo que un adecuado diagnóstico pudo permitir la detección precoz del mismo y ser potencialmente tratable. El estudio PET-TC de valoración de la respuesta al final del tratamiento no mostró lesiones hipermetabólicas sugestivas de malignidad por lo que fue sugestivo de respuesta metabólica completa. No obstante, a pesar del tratamiento, rehabilitación y logopedia, clínicamente sigue sin signos de mejora neurológica.

PO-311

LINFOMA HODGKIN CLÁSICO, CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES MENORES DE 70 AÑOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA

Ondarra L¹, Cavero L², Lombardi C¹, Sirvent M¹, Romero P¹, Hernandez T¹, Lizuain M¹, Ferreiro JV¹, Alkorta A¹, Perez E¹, Caminos N¹, Artola T¹, Uranga A¹, Sarasqueta C³, Segues N⁴, Da Silva M⁵, Araiz M¹, Furundarena JR¹, Zeberio I¹, Iriondo J¹, Altuna A¹

¹Hospital Universitario Donostia; ²Euskal Herriko Unibertsitatea; ³Servicio Epidemiología Hospital Universitario Donostia; ⁴Servicio Anatomopatológica HUD; ⁵Servicio Anatomopatológica HUD

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) supone el 10% de todos los linfomas con una incidencia de 2.2/100.000 habitantes. Existen 2 tipos histológicos de LH: clásico (LHc) y predominio linfocítico nodular, siendo de interés el primero para este estudio. Según afectación anatómica, se dividen en estadios localizados o avanzados y el factor pronóstico más importante en este último es el índice Hassenclaver, que tiene en cuenta la edad, sexo, albúmina, estadio, hemoglobina, leucocitosis y linfopenia. En cuanto al tratamiento, varía según estadio anatómico y factores pronósticos. El esquema ABVD es el régimen de primera línea más empleado en nuestro entorno. Objetivos: evaluar la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) según estadio en los pacientes menores de 70 años afectos de LHC en nuestro centro. Los objetivos secundarios son: evaluar los factores pronósticos y la toxicidad. Método: Estudio retrospectivo de 82 pacientes entre 18 y 70 años diagnosticados de LHC entre enero 2006 y diciembre 2016 en nuestro centro. El análisis estadístico se realizó empleando programa SPSS.

SLP en estadios localizados y avanzados

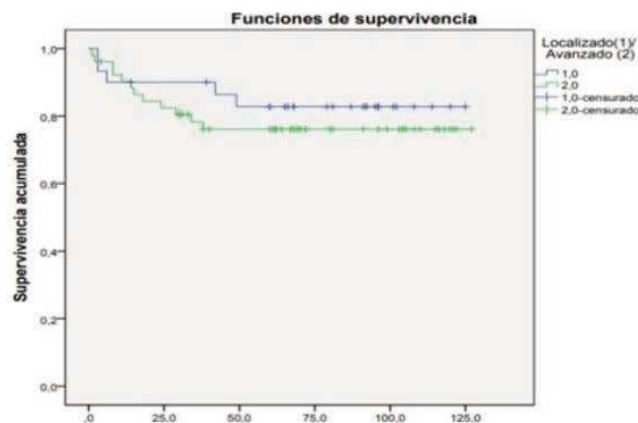


Figura 1.

SG en estadios localizado y avanzados

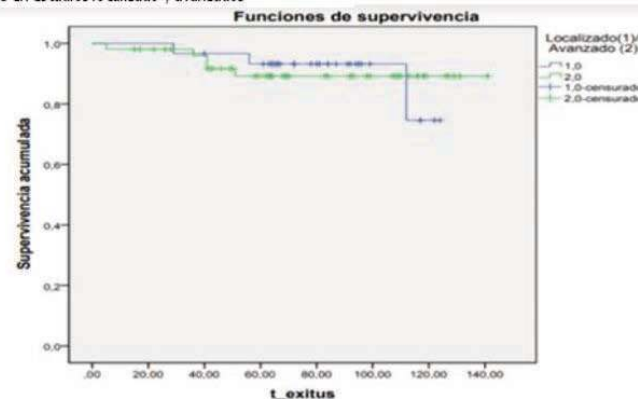


Figura 2.

Tabla 1. Características ddi paciente.

		n (%)	
Edad (años)	45		
Sexo	Mujer	48 (58.5%)	
	Varón	34 (41.5%)	
Tipo histológico	Esclerosis nodular	70 (85.4%)	
	Celularidad mixta	8 (9.8%)	
	Rico en linfocitos	4 (4.8%)	
	Depleción linfocítica	0 (0%)	
Estadio	Localizado 30 (36.6%)	Favorable	12 (40%)
		Desfavorable	18 (60%)
	Avanzado 52 (63.4%)	Favorable	42 (80.1%)
		Desfavorable	10 (19.9%)

Resultados: Las características de los pacientes se presentan a la Tabla 1. El 95.1% de los pacientes recibió ABVD como primera línea, siendo solo el 4.9% el que recibió BEACOPP (todos ellos en estadios avanzados). Un único paciente recibió brentuximab-vedotin por intolerancia a ABVD. 5/82 pacientes presentaron neumonitis por bleomicina y 4/82 neuropatía periférica. En los estadios localizados, el 96.67% de los pacientes obtuvieron remisión completa (RC) y uno de ellos progresó tras tratamiento. En el caso de los estadios avanzados el 92.3% obtuvo RC y el 3.85% progresó. La SLP fue de 78.5% a los 5 años, 81.8% y 77.1% en localizados y avanzados respectivamente (Figura 1). Como observamos en la Figura 2, la SG global fue de 90.7% y 85% a los 5 y 10 años, 93.2% en los estadios localizados y 89.2% en estadios avanzados a los 5 años con una mediana de seguimiento de 80 meses.

Conclusiones: El LH es un linfoma de buen pronóstico con muy buena respuesta al tratamiento de primera línea. En nuestro centro la tasa de recaídas fue del 20.3% y respondieron al tratamiento de rescate basado en TAPH 88.2%. Es importante recordar la necesidad de una buena estratificación del riesgo para decidir una actitud terapéutica individualizada que aporte la máxima eficacia con la mínima toxicidad, ya que estos pacientes suelen ser jóvenes y tendrán mucho tiempo de padecer complicaciones tardía a medio-largo plazo.

PO-312

LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCITICO NODULAR. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI PARC TAULÍ EN 19 AÑOS

Rámila Herrero E¹, Piernas Pontanilla S¹, Martínez de Sola M¹, Gómez Núñez M¹, Soler Campos JA¹, Senin Magan A¹, Segura de la Torre L¹, Vilaseca Creus X¹, Piedra Sánchez J¹, Roig Martínez I¹

¹Hospital Univeritari Parc Taulí

Introducción: El Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (LH-PLN) es un subtipo histológico del Linfoma de Hodgkin (LH) minoritario (5% de los LH) con unas características histológicas y clínicas particulares: mayor predominio de estadios localizados, pronóstico favorable pero una mayor tasa de transformación a Linfoma difuso de célula grande B. Su tratamiento no está bien estandarizado y en los estadios avanzados puede ser de utilidad el uso de Rituximab.

Pacientes Y Métodos: Revisión retrospectiva de la incidencia, características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes (ptes) diagnosticados de LH-PLN en el Hospital Univeritari Parc Taulí en los últimos 19 años.

Resultados: Entre 1999-2018 se diagnosticaron 161 ptes de LH, 14 (8.5%) de los cuales tenían histología de LH-PLN. La mediana de edad fue de 43 años (extremos 17-79) siendo el 57% varones y el 43% mujeres. La distribución respecto a los estadios clínicos fue: 8 (57%) ptes

en estadio localizado favorable (sin ningún factor de riesgo según los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer*), 3 (21.5%) ptes en estadio localizado desfavorable (en los tres el único factor desfavorable fue la edad) y 3 (21.5%) ptes en estadio avanzado. El 93% de los ptes no tenía síntomas B ni afectación extranodal. Dos ptes (ambos en estadio localizado favorable) presentaban en la histología áreas de transformación a Linfoma difuso de célula grande B. En los 8 ptes en estadio localizado favorable el tratamiento administrado fue el siguiente: 1 pte no recibió tratamiento realizándose observación tras exéresis ganglionar, 2 ptes recibieron Radioterapia (RTP), 2 ptes se trataron con quimioterapia (1 con ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbacina) y 1 pte, con áreas de transformación en la histología, con R-CHOP (Rituximab, Adriamicina, Vincristina, Prednisona) y 3 ptes recibieron tratamiento combinado (2 con ABVD + RTP y 1 pte que presentaba áreas de transformación en la histología, con R-CHOP + RTP). De los 3 ptes en estadio localizado desfavorable, 2 recibieron tratamiento combinado (ABVD + RTP) y 1 de ellos rechazó tratamiento. Los 3 ptes en estadio avanzado recibieron quimioterapia. Once (92%) de los 12 ptes tratados presentaron remisión completa y 1 de ellos (pte en estadio IV) fue refractario. Se observaron 2 recaídas: 1 pte sin tratamiento previo (en observación, a los 12 años de la exéresis ganglionar) y 1 pte de 76 años en estadio avanzado. Un total de 4 ptes fueron tratados en estadio avanzado (3 de ellos en el momento del diagnóstico y 1 en la recaída). En ellos la evolución fue: 1 pte en estadio III-B tratado con ABVD con remisión completa; 1 pte de 78 años en estadio IV-A tratado con CVP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona) que recayó y fue exitus; 1 pte en estadio IV-A tratado con ABVD con refractariedad y rescatado con R-CHOP y 1 pte en estadio III-A (recaído tras 12 años de observación), tratado con ABVD con refractariedad y rescatado con R-CHOP. Con una mediana de seguimiento de 6.8 años (extremos 0.8-16) la supervivencia global de la serie es del 86%. Dos/catorce ptes han sido exitus (1 pte de 78 años por progresión y 1 pte por glioma cerebral).

Conclusiones: un 8.5% de los ptes diagnosticados de LH tenían histología de LH-PLN. La mayoría (79%) se hallaban en estadio localizado y un 57% en estadio localizado favorable. En los pacientes en estadio avanzado la administración de Rituximab fue exitosa. La supervivencia global a largo plazo es favorable.

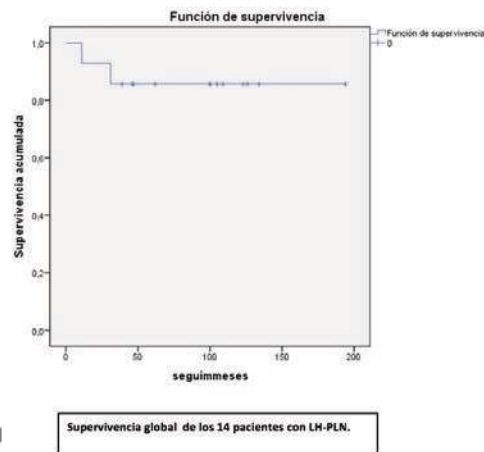


Figura 1.

PO-313

EXPERIENCIA EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO REY JUAN CARLOS

Caminero Ocaña V¹, Miranda Castillo C¹, Martín Ríos D¹, Velasco Valdazo A¹, Salvatierra Calderón G¹, Rosado Sierra B¹, Urbina Prieto R¹, Llamas Sillero P¹

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Introducción: El linfoma de Hodgkin es más frecuente en los varones entre los 20-40 años. La incidencia en la Unión Europea es

de 2.3/100.000/año. Se clasifica en clásico (LHc), 95% de los casos, y no clásico, 5% restantes. El pronóstico ha mejorado en los últimos años, la mortalidad ha disminuido a 0.4 casos/100.000/año y la supervivencia a los 5 años ha aumentando al 85%, siendo una de las neoplasias malignas más curables. Las complicaciones más importantes del tratamiento son la toxicidad cardiaca por la adriamicina, y la pulmonar por la bleomicina.

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento con quimioterapia (ABVD) +/- RTE por PET-TC (Deauville), describir las características demográficas de los pacientes y evaluar la toxicidad en los pacientes diagnosticados de LHc en el HURJC.

Tabla 1. Datos demográficos y características clínicas de los pacientes.

VARIABLES	N	%
Edad (media y desviación típica)	43 ⁹	19 ⁷
Sexo		
Varón	20	66 ⁷
Mujer	10	33 ³
Subtipo histológico		
Esclerosis nodular	16	53 ³
Celularidad mixta	7	23 ³
Predominio linfocítico	3	10
Depleción linfocítica	1	3 ³
No filiado	3	10
Estadio de Ann Arbor		
I	4	13 ³
II	11	36 ⁷
III	5	16 ⁷
IV	10	33 ³
Presentación clínica al diagnóstico		
Masa mediastínica bulky	10	33 ³
Síntomas B	6	20
Escala pronóstica de Hassenclever		
Media y desviación típica	2 ²	1 ³
0	4	13 ³
1	4	13 ³
2	10	33 ³
3	8	26 ⁷
4	3	10
5	1	3 ³
6	0	0

Tabla 2. Tratamiento, tipo de respuesta y toxicidad del ABVD.

VARIABLES	N	%
ABVD		
2 ciclos	2	6 ⁷
4 ciclos	11	36 ⁷
6 ciclos	17	56 ⁷
Radioterapia		
Sí	18	60
No	12	40
Tipo de respuesta al tratamiento		
Completa	28	93 ³
Parcial	0	0
Progresión	1	3 ³
Recaída	1	3 ³
Refractariedad	0	0
Tipo de toxicidad		
Pulmonar	1	3 ³
Cardiaca	0	0
Neutropenia	22	73 ³
Linfopenia	7	23 ³
Anemia	3	10
Trombopenia	0	0
Náuseas	19	63 ³
Anorexia	5	16 ⁷
Astenia	18	60

Métodos: Serie de casos retrospectiva con 30 pacientes diagnosticados de LHc y tratados en el servicio de Hematología del HURJC (2012-2018). Criterios de inclusión: > 18 años con biopsia compatible con LHc que hayan recibido tratamiento con ABVD +/- RTE. Se han excluido del estudio a los pacientes diagnosticados de LH no clásico o diagnosticados en otro centro. La recogida de los datos de los pacientes se ha

hecho con la historia clínica electrónica y se han analizado los datos utilizando el programa SPSS.

Resultados: Tabla 1 y Tabla 2.

Discusión: No ha sido posible la realización de un análisis estadístico debido a que el HURJC lleva abierto 7 años, lo que conlleva que haya una muestra pequeña de pacientes y un seguimiento corto de la enfermedad. A pesar de estas limitaciones, los datos obtenidos son similares a los descritos en la literatura. Los han sido muy buenos ya que la mayoría alcanzaron respuesta completa (RC) y no ha habido ningún fallecimiento. En parte esto es debido a que la mayoría de los pacientes presentaron al diagnóstico una puntuación de buen pronóstico. El paciente que progresó tenía al diagnóstico una puntuación de Hassenclever de 4 y un estadio IV. De nuestros 30 pacientes únicamente uno presentó toxicidad pulmonar (frente a un 15% publicado) y ninguno toxicidad cardiaca (frente a un 10% publicado), esto puede deberse al poco tiempo de seguimiento y podría aumentar en un futuro.

Conclusión: Los pacientes diagnosticados y tratados de LHc en el HURJC presentan unos datos demográficos, clínicos y un perfil de toxicidades similares a los descritos en la literatura. Aunque por tamaño muestral no se ha realizado un análisis estadístico, la respuesta al tratamiento ha sido muy buena ya que la gran mayoría han obtenido una RC. Recomendamos ampliar el estudio en unos años para observar la evolución y las posibles complicaciones del tratamiento a largo plazo.

PO-314

RESULTADOS DE VIDA REAL CON EL ESQUEMA BRESHAP COMO RESCATE EN LINFOMA DE HODGKIN PRIMARIO REFRACTARIO O EN RECAÍDA PRECOZ EN LAS ISLAS BALEARES.

Pérez León S¹, Herráez P², Aspas Requena G¹, Jiménez-Juliá SA¹, Ginés J¹, Bento L¹, García-Recio M¹, Sampol A¹, Gutiérrez A¹

¹Hospital Son Espases; ²Hospital Son Llàtzer

Introducción: Los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) muestran unas tasas de supervivencias superiores al 70% a los 10 años con la quimioterapia de primera línea estándar. No obstante existe un 10-30% de pacientes que no responden a la primera línea o recaen de forma precoz, lo cual les confiere un pronóstico muy malo con el tratamiento estándar con quimioterapia de rescate seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH). De forma reciente, desde el GELTAMO (García-Sanz, R et al. Annals of Oncology 2019) se han reportado los resultados del ensayo BRESHAP que mejora de forma importante los resultados en segunda línea previos a TAPH.

Objetivo: Describir la experiencia en la vida real fuera de ensayo con el esquema BRESHAP como segunda línea en LH en los centros de las Islas Baleares en términos de eficacia y toxicidad. **Métodos:** Estudio retrospectivo en dos hospitales en los que se recogieron todos los casos tratados con el esquema BRESHAP en el periodo de julio de 2016 a abril de 2019, tras el cierre del ensayo. Para evitar sesgos de selección los casos se obtuvieron a partir de los registros de farmacia. A partir de las historias clínicas se recogieron los principales factores pronósticos clínicos así como de respuesta y toxicidad.

Resultados: Se identificaron 7 pacientes tratados tras el cierre del ensayo con una mediana de edad de 30 años (22-39). El 86% al diagnóstico fueron estadios avanzados y todos recibieron en primera línea ABVD por 6 ciclos: 5 (71%) de ellos fueron primarios refractarios y el resto en recaída precoz (Tabla 1). Por tanto esta serie es de peor pronóstico que la original publicada por el GELTAMO. La mediana de ciclos recibidos de BRESHAP fue de 2 (2-3). La tasa de respuestas completas tras BRESHAP fue del 71% y sólo dos casos (29%) no respondieron. Con una mediana de seguimiento de 6 meses los pacientes han tenido una supervivencia global a 12 meses del 80% y una supervivencia libre de progresión del 67%. Las toxicidad más frecuente fue la digestiva en forma de náuseas y vómitos grado 1-2 en un 57% de los casos y neutropenia grado 3-4, sin reportar infecciones importantes. En el 70% de los casos se realizó el TAPH. Se reportó un éxito que era uno de los primarios refractarios por progresión en el seno del tratamiento. Uno de los pacientes desarrolló una segunda neoplasia tras el tratamiento en forma de linfoma no Hodgkin de bajo grado, que no ha precisado tratamiento hasta la fecha.

Conclusiones: Nuestra experiencia en la vida real con una serie de mal pronóstico formada por casos primarios refractarios o en recaída temprana, corrobora los datos publicados en el ensayo original del BRESHAP. Dicho esquema es seguro y con buenas tasas de respuestas y

supervivencia incluso en pacientes con LH refractario o en recaída precoz. Se precisa mayor seguimiento para confirmar la duración de la respuesta.

Tabla 1. Características de la serie.

Mediana de edad (rango)	30 (22-39)
Sexo (M/F)	2 (29%) / 5 (71%)
ECOG 0-1	7 (100%)
Estadio al diagnóstico:	
- I-II	1 (14%)
- III-IV	6 (86%)
Síntomas B	5 (71%)
IPS:	
- 0-2	3 (44%)
- >2	4 (66%)
Causa BRESHAP:	
- Primario refractario	5 (71%)
- Recaída temprana	2 (29%)

PO-315

PALONOSETRON ES MUY EFICAZ EN LA PROFILAXIS DE LAS NVIQ EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN TRATADOS EN 1ª LINEA CON ABVD

Iglesias Varela R¹, Picallo Lombardía P¹, Palacios Frago M¹, Aceituno Caneiro M¹, Gómez Marquez A¹, Sastre Moral JL¹

¹C.H.U.Ourense

Introducción: La enfermedad de Hodgkin (EH) se considera actualmente un grupo heterogéneo de neoplasias clonales derivadas de los linfocitos B del centro germinal. Surge habitualmente en los ganglios linfáticos. Es notable su gran sensibilidad al tratamiento con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), por lo que un alto porcentaje de pacientes pueden ser curados. El esquema ABVD es el más utilizado en el tratamiento de primera línea debido a su eficacia y bajo perfil de toxicidad, consiguiendo tasas de remisión completa en torno al 80%. Es el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad avanzada. El esquema ABVD es considerado altamente emetógeno, por eso es muy importante que los pacientes que lo reciben lleven una adecuada profilaxis antiemética primaria para un mejor control de las náuseas y vómitos inducidos por QT (NVIQ). En nuestro centro hemos empleado el Palonosetrón (Aloxi®) de manera muy eficaz.

Métodos: Desde 2012 a 2019 hemos tratado a 37 pacientes con EH en primera línea con el esquema ABVD con intención curativa (han recibido 2, 3, 4 o 6 ciclos según estadio y/o factores de riesgo, la mayoría a dosis plenas, solo 2 recibieron ABVD a dosis ajustadas del 70-75%). La profilaxis antiemética recibida ha sido una dosis única de Palonosetrón 1 vial de 0.25 mg IV 30-60 minutos antes de suministrar la QT. Para evaluar la eficacia de esta pauta hemos utilizado la escala EVA (valoración subjetiva) y las escalas CTCAE 3.0-4.0 (valoración objetiva).

Resultados: Hemos clasificado a los pacientes según sexo: 23 hombres y 14 mujeres; según edad: media de 49 años, intervalo entre los 20 y 83 años; según subtipo: 19 pacientes con esclerosis nodular, 1 con depleción linfocítica, 2 con variante clásica, 5 con predominio linfocítico nodular y 10 con celularidad mixta; según estadio: 19 son I-II, 18 son III-IV; según si presentaron síntomas B: 14 sí, 23 no. La dosis de Palonosetrón se administró en tiempo y forma adecuados. No hubo reacciones ni problemas relacionados con el fármaco. La valoración subjetiva (escala EVA) la realizaron aproximadamente 16 pacientes, obteniendo un valor medio de NVIQ entre 0 y 1. Según esto, obtuvimos que 34 pacientes no presentaron NVIQ en ninguno de los ciclos, 3 pacientes tuvieron náuseas y/o vómitos en alguno de los ciclos y solo 1 paciente tuvo náuseas anticipatorias en el ciclo 3, sin haberlas presentado en los anteriores ciclos.

Conclusiones: Pese a que nuestra "n" es pequeña (37 pacientes) Palonosetrón ha sido eficaz en más del 90% de los casos para prevenir las NVIQ. La apreciación propia de los pacientes evaluados es igualmente satisfactoria. Así mismo, hay que destacar la práctica ausencia de vómitos anticipatorios, todo ello en un contexto de alta emetogenicidad. Dada la buena experiencia que hemos obtenido, pensamos que es útil seguir demostrando esto y hacerlo en un grupo cooperativo amplio.

Este, junto a otros estudios que estamos realizando en nuestro centro, van dedicados a enfermedades concretas y a esquemas concretos, no a patologías varias y múltiples esquemas de QT, porque pensamos que es la forma de avanzar en el conocimiento.

PO-316

LINFOMA DE HODGKIN: CUANDO PIENSAS QUE TODO VA BIEN. NUESTRA EXPERIENCIA EN VIDA REAL

Luque Romero MM¹, Lavilla Rubira E¹, Holgado del Aguila P¹, López González I¹, Lorenzo Vizcaya Á¹, Calviño Suárez M¹, Sánchez Sánchez MJ¹, Ferrero Díaz S¹, Varela Pérez M¹, Cobas Freire Á¹, Arias Sampedro J¹

¹Hospital Universitario Lucus Augusti

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) supone el 10% de todos los linfomas, con una incidencia en Europa de 2.4 casos/100.000 habitantes. La mediana de edad al diagnóstico es de 38 años y la mayoría de los pacientes alcanza una respuesta completa (RC) con el tratamiento de 1ª línea. La supervivencia global (SG) a 5 años es del 85%, pero hasta el 10-30% de los casos son refractarios o recaen, y a pesar del rescate con quimioterapia de segunda línea y trasplante autólogo (TAPH) un 13% fallecerán por causa de la enfermedad.

Tabla 1.

n=87 pacientes		n= 87 pacientes		n (%)
Sexo	45 Mujeres (51.73%) y 42 Hombres (48.23%)	Estadio	I	4 (4.6)
Edad (años)	Media 44; Mediana 40; Rango 15-89		II	36 (41.4)
Síntomas B	32 (36.8%)		III	29 (33.3)
Masa Bulky	18 (20.7%)		IV	18 (20.7)
Subtipo	Clásico-Inclasificable 4 (4.6)	Pronóstico	Estadio Favorable	20 (22.9%)
	Clásico-Celularidad Mixta 15 (17.2)		Precoz Desfavorable	20 (22.9%)
	Clásico-Depleción Linfocitaria 3 (3.5)		Estadio Avanzado IPS 0-2	24 (27.6%)
	Clásico-Rico en Linfocitos 1 (1.1)		IPS ≥ 3	22 (25.3%)
	Clásico-Esclerosis Nodular 58 (66.7)		Desconocido	1 (1.1%)
	Predominio Linfocítico 6 (6.9)			

Tabla 2.

n=24 pacientes		n= 24 pacientes		n (%)
Sexo	18 Mujeres (75%) y 6 Hombres (25%)	Estadio	I	2 (8.33)
Edad (años)	Media 37; Mediana 33; Rango 15-80		II	6 (25)
Síntomas B	8 (33.3%)		III	8 (33.33)
Masa Bulky	7 (29.2%)		IV	8 (33.33)
Subtipo	Clásico-Inclasificable 0	Pronóstico	Estadio Favorable	3 (12.5%)
	Clásico-Celularidad Mixta 5 (20.8)		Precoz Desfavorable	5 (20.8%)
	Clásico-Depleción Linfocitaria 1 (4.2)		Estadio avanzado IPS 0-2	11 (45.8%)
	Clásico-Rico en Linfocitos 1 (4.2)		IPS ≥ 3	5 (20.8%)
	Clásico-Esclerosis Nodular 15 (62.5)			
	Predominio Linfocítico 2 (8.3)			

Material Y Métodos: Análisis retrospectivo observacional y descriptivo de los pacientes diagnosticados de LH en los últimos 10 años (2008-2018) en nuestro centro. Análisis estadístico con programa SPSS versión 2.0 y análisis de supervivencia con Kaplan-Meier

Resultados: De un total de 88 pacientes con LH de nuevo diagnóstico, 87 recibieron tratamiento en 1ª línea con ABVD no adaptado por PET. Las características se presentan en la Tabla 1. Respuesta: 56/82 pacientes evaluables (68.3%) obtuvieron RC y 4 fallecieron durante el tratamiento. Tratamiento de 2ª línea administrado a 24 pacientes (29.3%): 19 por ausencia de RC con la 1ª línea y 5 por recaída; 19 de ellos recibieron TAPH tras ICE (17) o ESHAP (2). Sus características se muestran en la Tabla 2. Tras la segunda línea, 17/21 pacientes evaluables (80.9%) obtuvieron RC, 3 p fallecieron y 1 p se transformó a LNH B agresivo. En 4/17 hubo 2ª progresión y recibieron tratamientos basados en brentuximab vedotin (BV); 2 obtuvieron respuesta y se sometieron a aloTAPH, sólo uno continúa vivo y en RC. Con una mediana de seguimiento de 53 meses, 18 pacientes (20.6%) han fallecido, 11 de ellos (12.6%) en relación con LH. A los 5 años, la SG es de 82.5±4.5%, y la

supervivencia libre de progresión de los pacientes en RC tras 1ª línea de 85.9±5%, con una tasa de recaída de 9.3±4%. De los 24 p que recibieron tratamiento de 2ª línea, 7 han fallecido con una SG de 78.1%±8.7% a 5 años.

Conclusión: Aunque el LH se considera una patología con altas tasas de curación, la refractariedad/recaída continúan ensombreciendo el pronóstico. Nuestra experiencia es acorde a la literatura, con una SG a 5 años del 82% y casi un 13% de mortalidad atribuible al LH o su tratamiento. Aunque el 27.6% de los pacientes precisan una 2ª línea de tratamiento, un porcentaje en el límite superior del rango estimado por la OMS, el TAPH se muestra eficaz y logra RC mantenida en 54.2%, con SG a 5 años del 78%. Es de esperar que la incorporación de los nuevos fármacos, incluyendo BV, en fases más tempranas de la enfermedad mejoren el pronóstico del LH.

PO-317

AFECTACIÓN EXTRANODAL EN PET EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO

Padilla Conejo I¹, Yacoubi S¹, González Carmona P¹, Fernández Ferrero S², De Las Heras Rodríguez N¹, Escalante Barrigón F¹, Lado Cives T¹, Castellanos Alonso M¹, Vidal Manceñido MJ¹, Ramos Ortega F¹, Rodríguez García JA¹

¹Complejo Asistencial Universitario de León; ²Complejo Asistencial Universitario de León

Lesiones óseas en paciente con linfoma de Hodgkin (LH) en respuesta ganglionar completa y captaciones hipermetabólicas en pulmón, sigma y óseas en PET.

Antecedentes Personales: Como antecedentes personales relevantes presentaba: antracosis/silicosis, insuficiencia renal crónica leve.

Historia Hematológica: Varón de diagnosticado en 2013, a los 72 años, de LH clásico-EN, estadio II/A supradiafragmático bulky. El tratamiento inicial consistió en ABVD x6 ciclos, consiguiendo remisión completa (RC) metabólica. A los 21 meses de finalizado este tratamiento, recaída extensa IV/B con afectación ganglionar generalizada, afectación hepática y de M.O. (confirmadas por anatomía patológica) y probable afectación de esqueleto axial y periférico, pulmonar y sigma. Presentaba cuadro constitucional, febrícula mantenida y prurito. Se inició tratamiento de segunda línea con ESHAP: tras 3 ciclos progresión ganglionar por PET y reaparición de febrícula y prurito. Tratamiento de tercera línea con Brentuximab-Bendamustina; en la PET tras 4 ciclos se objetiva persistencia de la captación pulmonar y adenopatías mediastínicas y captación de carácter inespecífico en sigma, con desaparición del resto de las adenopatías y afectación ósea. Tras broncoscopia y valoración neumológica las lesiones pulmonares/hiliares son compatibles con fibrosis masiva progresiva secundaria a antracosis. En Julio de 2017, a los 6 meses de finalizado el tratamiento, se objetiva un aumento de las adenopatías mediastínicas con estabilidad de las lesiones pulmonares, persistencia de la captación en sigma que impresiona más de tumoral y aparición múltiples focos hipercaptantes vertebrales (T9, L1, L2, L5) que se corresponden con lesiones líticas sugestivas de infiltración por PET y RNM. El paciente no presentaba síndrome constitucional, febrícula-fiebre ni prurito. La biopsia de sigma fue compatible con adenocarcinoma y la biopsia de lesión vertebral con Tuberculosis.

Conclusiones: Brentuximab-Bendamustina es un esquema efectivo y bien tolerado en Linfoma de Hodgkin refractario, sin embargo, hay que prestar especial atención a la aparición de infecciones oportunistas, especialmente en pacientes mayores. La PET es la principal herramienta de valoración de respuesta en el LH por su gran valor predictivo negativo; sin embargo, el valor predictivo positivo es bajo y la persistencia de positividad o aparición de nuevas positividad hace necesario la confirmación anatomo-patológica.

PO-318

EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA CON BRENTUXIMAB EN EL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A LINFOMA DE HODGKIN

Buendía Ureña B¹, Redondo Velao S¹, Hernández Sánchez E², Rodríguez Izquierdo A¹, Sánchez Pina JM¹, Calbacho Robles M¹, Gutiérrez López de Ocariz X¹, De Nicolás Sol R¹, López Muñoz N¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, Lahuerta Palacios JJ¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario¹ ² de Octubre; ²Hospital Universitario de Badajoz

Introducción: La incidencia del linfoma de Hodgkin (LH) aumenta en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), sobre todo durante los primeros meses del tratamiento antirretroviral (cuando la carga viral desciende y los linfocitos CD4+ aumentan), sugiriendo que la patogénesis del LH puede estar relacionada con la reconstitución inmune más que con la depleción de los linfocitos CD4+. Presentamos el caso de un paciente VIH con LH de nuevo diagnóstico con síndrome hemofagocítico secundario y analizamos el papel del Brentuximab, aprobado recientemente por la EMEA para el tratamiento del LH en estadio IV en primera línea.



Figura 1. Evolución de la carga viral de VEB.

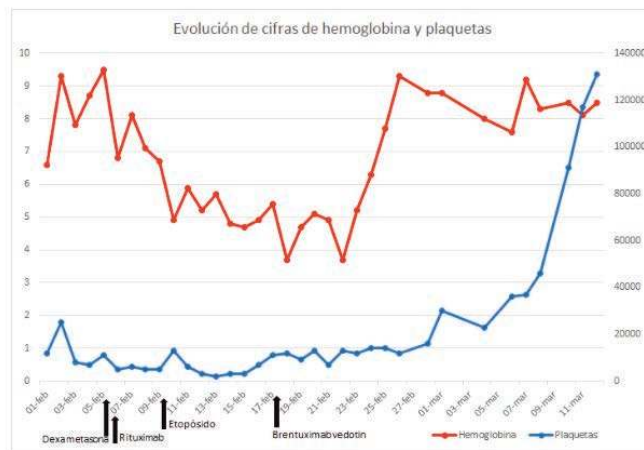


Figura 2. Evolución de las cifras de hemoglobina y plaquetas

Métodos: Se trata de un varón de 37 años diagnosticado en septiembre de 2018 de infección por VIH-1, subtipo B, grupo B3, en tratamiento con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir, con último control con carga viral indetectable y 38 linfocitos CD4+/µl. Ingresó en febrero de 2019 por un síndrome constitucional, acompañado de fiebre y diarrea de un mes de evolución. En la analítica presenta pancitopenia severa con nulo rendimiento transfusional, presentando múltiples complicaciones hemorrágicas, como un episodio rectorragia masiva, precisando ingreso en UCI durante 24 horas por shock hipovolémico. En el TC toracoabdominopélvico se observaban adenopatías supra e infradiafragmáticas

y hepatoesplenomegalia. En el estudio microbiológico se obtiene una carga viral de virus de Epstein-Barr (VEB) de 203.541 copias/ml. Como parte de estudio de extensión, se realiza biopsia de médula ósea, con imágenes de hemofagocitosis en el aspirado. No se pudo realizar estudio ganglionar debido a la pancitopenia severa y al nulo rendimiento transfusional.

Resultados: Al cumplir 6 criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico (fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, CD25 soluble elevado y hemofagocitosis en médula ósea) se inicia tratamiento según protocolo HLH-2004 con dexametasona y etopósido, añadiendo además Rituximab debido a la elevada carga viral de VEB. A pesar de ello el paciente presenta inicialmente una evolución desfavorable, continuando con pancitopenia severa. Posteriormente, en el estudio anatomopatológico de médula ósea se observa infiltración medular por linfoma CD30+, CD20-, VEB+, compatible con linfoma de Hodgkin (Figura 3), por lo que, dada la gravedad del cuadro, se decide añadir al tratamiento Brentuximab vedotin. Tras la instauración del mismo, el paciente presenta buena evolución, con recuperación progresiva de las citopenias (Figura 2) y negativización de la carga viral de VEB (Figura 1), tras 4 dosis de Rituximab administradas semanalmente. Debido a la recuperación hematológica, se puede asociar quimioterapia con AVD al Brentuximab. En ese momento el paciente es dado de alta y actualmente continúa seguimiento en consultas de Hematología, manteniendo tratamiento con Brentuximab+AVD. Tras 2 ciclos con este esquema se realiza PET-TC, que resulta compatible con repuesta metabólica completa.

Conclusiones: En los pacientes VIH existen alteraciones en la regulación del sistema inmunitario que aumentan el riesgo de presentar neoplasias hematológicas, que en ocasiones pueden debutar con activaciones macrofágicas masivas. A diferencia de otros linfomas, el LH no está relacionado directamente con el recuento de linfocitos CD4+ y, según varios estudios, su incidencia ha aumentado desde la introducción del TARV, por lo que la reconstitución inmune podría estar implicada en su patogenia. Además del tratamiento para el SHF es fundamental el diagnóstico y tratamiento precoz de la neoplasia de base, aunque en situaciones de inestabilidad hemodinámica que dificultan la administración de quimioterapia intensiva, la inmunoterapia dirigida podría ser una opción de tratamiento para estos pacientes.

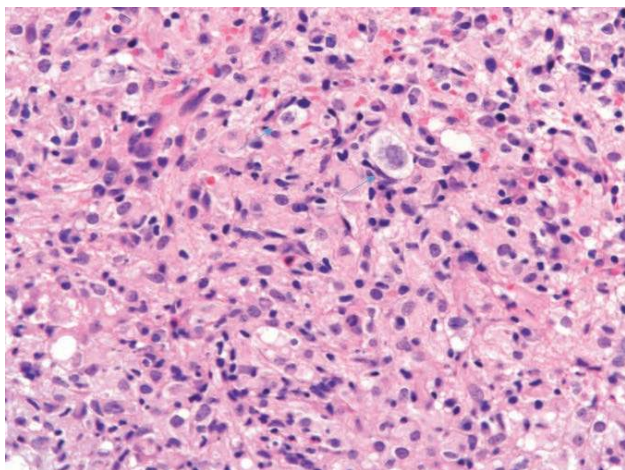


Figura 3. Célula de Reed-Sternberg (400x).

PO-319

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Domínguez Velasco N¹, Herruzo Delgado B¹, Montero Benítez J¹, Rodríguez Fernández A¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: La enfermedad de Castleman es un proceso linfoproliferativo, poco frecuente, con proliferación de linfocitos no clonales. Puede presentarse como una forma uni o multicéntrica. La forma unicéntrica suele ser asintomática y se caracteriza por una adenopatía agrandada que desaparece después de la exéresis quirúrgica. La multicéntrica pre-

senta cuadros poliadenopáticos con o sin esplenomegalia, y sintomatología B como consecuencia de la producción elevada de IL-6. El pronóstico de esta última es menos favorable. El diagnóstico es histológico. Existen tres variantes: hialino-vascular, células plasmáticas y tipo mixto. La etiología sigue siendo desconocida, pero es destacado el papel del VHH-8, especialmente en las multicéntricas.

Objetivos: Evaluar las características clínicas y la terapéutica de pacientes diagnosticados de Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) de nuestro centro.

Metodología: Estudio observacional y retrospectivo de pacientes con ECM diagnosticados en nuestro Centro desde 2008.

Resultados: **Caso 1:** Mujer de 34 años, diagnosticada en 2008 de ECM hialino-vascular, con adenopatías submandibulares, cervicales, paratraqueales, inguinales y esplenomegalia. VIH y VHH-8 negativos. IL-6 de 3,7 pg./ml. En septiembre de 2008 inicia tratamiento con Ciclofosfamida-Prednisona oral, sin respuesta radiológica pero desaparición de la sintomatología. En julio de 2015 reaparece la sintomatología y, además, un aumento del tamaño de adenopatías. Se inicia tratamiento con R-CHOP x 6 ciclos, quedando en Respuesta Parcial y asintomática. En febrero de 2017 se objetiva nueva progresión de la enfermedad, iniciándose Siltuximab, obteniéndose Respuesta Completa tras 8 ciclos, continuando con dicho tratamiento. **Caso 2:** Varón de 24 años, diagnosticado en 2014 de ECM hialino-vascular, con conglomerado adenopático cervical derecho de 6cm y supraclavicular derecho, asintomático. VIH y VHH-8 negativos. IL-6 de 3,5 pg./ml. Se inicia corticoterapia oral sin respuesta. En octubre de 2015, se cambia a tratamiento con R-CHOP x 6 ciclos, sin respuesta. Se inicia en agosto de 2016 Siltuximab, tras 6 ciclos, se realiza TAC con progresión de la enfermedad. En marzo de 2017, se propone para Cirugía reductora y posterior consolidación con Radioterapia, pero el paciente lo rechaza. Actualmente permanece con enfermedad estable y asintomático. **Caso 3:** Varón de 66 años, VIH positivo en tratamiento con antirretrovirales. En julio de 2018 comienza con cuadro poliadenopático y esplenomegalia, se realiza biopsia adenopática, compatible con ECM hialino-vascular. VHH-8 negativo. Niveles de IL-6 de 5,1 pg./ml. Inicia tratamiento con Rituximab semanal por 4 dosis, con desaparición de la sintomatología y obtenido Respuesta Parcial radiológica, mantenida actualmente. **Caso 4:** Mujer de 36 años, con cuadro poliadenopático cervicolarateral bilateral, axilar e inguinal, esplenomegalia, fiebre y pérdida de peso. Tras exéresis de adenopatía, es diagnosticada de ECM de tipo mixto en diciembre de 2018. VIH y VHH-8 negativo. Niveles de IL-6 de 7,6 pg./ml. Inicia en febrero de 2019 tratamiento con prednisona oral y Siltuximab, actualmente 3 ciclos, con desaparición de la sintomatología. **Caso 5:** Mujer de 29 años, con Masa mediastínica de 6 cm y adenopatías subcarinales, paratraqueales y supraclaviculares. En enero de 2019, se realiza cirugía de la masa, sólo siendo posible biopsia de la misma por estar cercano a pericardio. La biopsia compatible con EMC hialino-vascular. VIH y VHH-8 negativo. Niveles de IL-6 de 2,2 pg./ml. Ante la negativa de paciente a iniciar tratamiento con Siltuximab, se decide iniciar tratamiento Radioterápico sobre la masa mediastínica, pendiente de inicio de la misma.

Conclusiones: La ECM es un trastorno raro, cuya incidencia no conocida, aunque se estima en menos de 1 por cada 100.000 habitantes. Los agentes biológicos han mejorado significativamente las tasas de supervivencia. El Rituximab, usado en los casos con VIH y/o VHH-8 y los antagonistas de IL-6, como el Siltuximab o Tocilizumab, usados en casos de idiopáticos, han orientado el curso de la enfermedad hacia un patrón de recaída-remisión.

PO-320

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM: EXPERIENCIA DE 36 CASOS DIAGNOSTICADOS EN UN PERÍODO DE 10 AÑOS

García Canale S¹, Mezquita Romero I¹, Prats Martín C¹, De la Cruz Vicente María F¹, Rodríguez García G¹, Delgado Serrano J¹, Bernal Ruiz R¹, Caballero Velázquez T¹, Pérez Simón Jose A¹, Morales Camacho RM¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un subtipo de linfoma linfoplasmocítico (LPL) con infiltración medular y gammapatía monoclonal (GM) IgM asociada. Su incidencia anual es 3-4 casos/10⁶ habitantes, y afecta más a hombres de edad avanzada. El diagnóstico se sustenta fundamentalmente en la demostración histológica

de la infiltración medular, donde la célula maligna es un linfoplasmocito B; y en la mutación MYD88 L265P. Evaluamos una serie de 36 pacientes con MW.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo sobre GM IgM y MW durante 10 años (2009–2019), en un centro con una población de 554.924 personas. Se analizaron datos demográficos (edad, sexo), epidemiológicos (incidencia y supervivencia), antecedentes personales, datos clínicos y analíticos, histología, características citomorfológicas y moleculares. En la valoración citomorfológica del aspirado y/o impronta medularse diferenciaron linfocitos pequeño-medianos maduros con basofilia débil-media, y elementos linfoplasmocitoides/plasmocitos con acentuada basofilia. Consideramos criterio sugestivo de infiltración en el aspirado =30% de linfocitos, o/y áreas de concentración linfocitaria =10 células/c.x100.

Resultados: Se diagnosticaron un total de 83 GM IgM, de ellas 36 (43%) cumplían criterios de MW, con una incidencia de 6,5casos/10⁶habitantes; 37 (45%) GM de significado incierto IgM, 8 (10%) asociadas a otro linfoma (4 de la zona marginal, 1 difuso de célula grande B, 1 foliular, 1 célula pequeña B, 1 intravascular), 1 (1%) asociada a mieloma múltiple, 1 (1%) asociada a gammapatía IgG. De las 36 MW la mediana de edad fue 71,5 años (rango 41-88), relación hombre:mujer 2,6:1. El 50% eran fumadores y el 36% bebedores. Entre los antecedentes destacaron 8 neoplasias oncohematológicas, 3 enfermedades autoinmunes, 1 infección por VHC. El debut más frecuente fue GM IgM (19/36), todos (36/36) en estadio IV. Al diagnóstico, 25/36 presentaron anemia (mediana de Hb: 103g/L), 14/36 síndrome constitucional, 7/36 síntomas B, 6/36 síndrome de hiperviscosidad (50% necesitaron plasmaféresis) y 5/36 clínica neurológica (4 neuropatía periférica, 1 lesiones cerebelosas -síndrome de Bing Neel-). La mediana de IgM fue 2.352 mg/dL (441–7.456). En 23/36 pacientes se realizó biopsia de médula ósea, confirmando infiltración histológica en 20/23 (patrón intersticial 8, nodular 1, mixto 6, difuso 5). Citológicamente existía infiltración medular en 24/36 casos. En 15 se demostró simultáneamente infiltración citológica e histológica. En 16/36 sin confirmación histológica, el diagnóstico fue citológico. Predominó el patrón de linfocito pequeño maduro sin rasgos atípicos relevantes en 20/32 casos, y mixto con formas linfoplasmocitoides en los restantes (12/32). Se observó presencia significativa de mastocitos (>1/1000) morfológicamente normales en 24/36 casos. En 33/36 casos se constató infiltración por citometría de flujo. En 9/36 pacientes se realizó estudio molecular MYD88hallándose la mutación en 6. La mediana de seguimiento fue de 49 meses (1–114). Precisarón tratamiento 27/36, con mediana de líneas terapéuticas de 1 (1–5). La mediana de supervivencia fue 51 meses (1–114).

Conclusiones: En esta serie

1. La MW afecta más a varones en la séptima década, y habitualmente se diagnostica como hallazgo incidental (GM IgM) (19/36). La incidencia es 6,5 casos/10⁶ habitantes.
2. El hallazgo clínico más prevalente es la anemia (70%).
3. Aunque la biopsia medular es la prueba de referencia, un número significativo de pacientes (39%) se diagnostican mediante citología, citometría de flujo y MYD88.
4. La célula predominante en el aspirado es un linfocito pequeño y maduro, coexistiendo elementos linfoplasmocitoides en una proporción baja.

PO-321

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTRÖM, EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Mateos Pérez JM¹, Garrido Paniagua S¹, Beneitez Fernández A¹, Núñez Martín-Buitrago L¹, Bocanegra Pérez-Vizcaino A¹, Liebana Vilella M¹, Alonso Trillo R¹, Gonzalez Santillana C¹, Álamo Moreno JR¹, Alarcón Tomás A¹, Naya Errea D¹, Romera Martínez I¹, Laiglesia Lorenzo A¹, Losa Maroto A¹, Forés Cachón R¹, Navarro Matilla B¹

¹H. U. Puerta de Hierro

Introducción: La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una enfermedad poco frecuente que constituye cerca del 2% de los linfomas no-Hodgkin (LNH). En ocasiones proviene de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgM previa. Cursa con citopenias, adenopatías, esplenomegalia y/o IgM elevada que puede asociar síndrome de hiperviscosidad. Las mutaciones MYD88 y CXCR4 se asocian frecuentemente a esta patología. Con respecto al tratamiento de la MW no hay un estándar definido, estando disponibles distintas líneas en poli

o monoterapia basadas en la inmuno/quimioterapia.

Objetivos y métodos: Describir y analizar las características y el tratamiento de los pacientes con MW del HUPUM diagnosticados, seguidos y/o tratados en este hospital. Recogida retrospectiva de datos de los pacientes desde Abril de 2008 hasta abril de 2019 (n=29), incluyendo datos demográficos, clínicos y analíticos. Se estudió el tratamiento recibido y el estado clínico actual del paciente en el momento de la revisión.

Resultados: Las características clínicas y analíticas al diagnóstico y al inicio del tratamiento se exponen en la Tabla1. Las características epidemiológicas se exponen en la Tabla2. Además el MYD88, disponible en nuestro centro desde 2017, fue solicitado en los pacientes diagnosticados a partir de este año a lo que se le sumaban además 3 casos derivados de otros centros de años previos con determinación del mismo, resultando un 20,7% mutado del total de los paciente teniendo las limitaciones presentadas. De los pacientes reclutados, un 48,3% no se trataron al diagnóstico con una mediana de observación de 9 meses (10) con un rango entre 1-100 meses. Los tratamientos en primera y segunda línea están expuestos en la Tabla3. De los pacientes tratados, respectivamente 6 y 4 llegaron a tercera y cuarta línea de tratamiento donde los regímenes más frecuentes fueron ibrutinib (dos en tercera línea y uno en cuarta) y R-Velcade-Dexametasona (dos en tercera línea y uno en cuarta). La mayor parte de los pacientes alcanzaron al menos respuesta parcial con el tratamiento (69,5%). El motivo de cambio de línea de tratamiento más frecuente fue la progresión tras haber alcanzado una primera respuesta (75%), posteriormente la progresión en el seno del tratamiento (12,5%) y, por último, la ineficacia del tratamiento (12,5%). Los mismos motivos se repiten para el resto de líneas.

Conclusiones: El diagnóstico de la MW requiere una alta sospecha dado su escasa prevalencia. La presentación típica de los pacientes suele ser a raíz de estudio de gammapatía primaria, salvo en un porcentaje de casos que provienen de GMSI IgM previa (25%). Las citopenias, esplenomegalia y adenopatías son la forma más frecuente de presentación, especialmente las primeras. La causa más frecuente para inicio de tratamiento fue la anemia (43,5%). Se trata de una enfermedad crónica, en la que según nuestra serie casi la mitad de los pacientes con MW no presentan criterios de tratamiento al diagnóstico. Además, el tratamiento en primera línea fue efectivo en más de la mitad de los pacientes así como poco tóxico, esto justifica a menudo no cambiar el esquema de tratamiento si la siguiente progresión fue en más de 3 años. En nuestra serie la MW presenta una excelente respuesta al tratamiento en primera línea, menos de la mitad requirieron otras líneas de tratamiento, mayoritariamente por progresión e ineficacia. Además, tiene una mortalidad excepcionalmente baja con un 3,4% (1) de los pacientes fallecidos.

Tabla 1. Características al diagnóstico y tratamiento. Mediana p25-p75; % (n).

	VALORES AL DIAGNÓSTICO	VALORES AL INICIO DEL TRATAMIENTO
IgM (mg/dL)	2690 (1558-4285)	2415 (1715-5185)
CM (mg/dL)	1,85 (1,09-2,97)	1,42 (0,00-2,91)
Neutrófilos (x10E3/microl)	3,00 (2,03-3,99)	2,59 (1,82-4,33)
Linfocitos (x10E3/microl)	2,36 (1,80-3,74)	2,23 (1,05-26,72)
Hemoglobina (g/dL)	11,70 (9,52-13,92)	9,85 (8,60-12,40)
Plaquetas (mm ³)	177,50 (144,75-269,50)	160,00 (111,00-238,00)
B2-microglobulina	3,50 (2,80-4,50)	3,85 (3,18-4,71)
Esplenomegalia (%)	37,90 (11)	55,00 (11)
Adenopatías (%)	44,80 (13)	65,00 (13)
Síntomas B (%)	17,20 (5)	35,00 (7)
Clínica neurológica (%)	13,80 (4)	28,60 (6)
Sd. Hiperviscosidad (%)	10,3 (3)	23,80 (5)

Tabla 2. Características epidemiológicas.

CARACTERÍSTICAS	
Sexo varón	55,2% (16)
Edad	69 años (58-75)
Índice pronóstico (IPSS)	
Alto	28,6% (8)
Intermedio	35,7% (10)
Bajo	35,7% (10)
GMSI IgM previa	25,9% (7)
Plasmaféresis al tratamiento	27,6% (8)
Mortalidad global	3,4% (1)

Tabla 3. Frecuencia de líneas de tratamiento empleadas en primera y segunda línea (%).

TRATAMIENTO 1ª LÍNEA (n=23)		TRATAMIENTO 2ª LÍNEA (n=8)	
R-CD	43,5 (10)	R-CD	25 (2)
R-Bendamustina	21,8 (5)	R-Bendamustina	25 (2)
CFM-Fludarabina ± Rituximab	13,0 (3)	R-Velcade-Dexametasona	12,5 (1)
R-CHOP	13,0 (3)	R-Bendamustina-Idelalisib	12,5 (1)
Clorambucilo	8,7 (2)	CHOP	12,5 (1)
		R-clorambucilo	12,5 (1)

PO-322

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM EN RECAÍDA E IBRUTINIB

Morales Ruiz Y¹, Lemes Quintana C¹, Gómez Casares MT², Marrero Quintana MT¹, Guedes Mesa S¹, Mohamed Abdelfatah S¹, Romero Khoury C¹, Bosch Benítez JM¹, González San Miguel JD¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria;

²Hospital Universitario Dr. Negrín

Introducción: La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma de células B caracterizado por infiltración clonal de células linfoplasmocitoides en médula ósea y secreción de IgM monoclonal. Habitualmente afecta a pacientes de edad avanzada y aunque en muchos casos es indolente, el tratamiento de las recaídas es una necesidad no cubierta hasta ahora. En Abril de 2015 Treon publicó los resultados de un ensayo fase IIS de tratamiento de MW en recaída con Ibrutinib lo que dio lugar a su aprobación por la FDA y EMA. Presentamos nuestra experiencia en 5 pacientes.

Métodos: Evaluamos a los pacientes diagnosticados de MW que estuvieran actualmente con Ibrutinib en nuestro centro. Se recogieron datos sobre líneas previas de quimioterapia recibidas, edad, cuantificación de CM así como el ISSWM y los niveles de hemoglobina a la recaída y tras inicio de Ibrutinib. El estado mutacional de los genes MYD88 y CXCR4 se recogió únicamente en 3 pacientes, resultando todos éstos positivos para MYD88 y WT para CXCR4. El objetivo fue evaluar la eficacia de Ibrutinib en nuestra serie de pacientes.

Resultados: Recogimos 5 pacientes con MW con ECOG 0-2. Rango de edad 69-81 años. Todos excepto uno presentaban alto riesgo según ISSMW. En 1ª línea 4/5 recibieron 6 ciclos CDR, 1 pte recibió fludarabina y posteriormente a la 1ª recaída Rituximab en monoterapia. 1 paciente que había recibido CDR presentó infecciones de repetición por hipogammaglobulinas. Todos los ptes alcanzaron RP con tto de 1ª línea. El tiempo a la primera recaída fue de 2-5 años. El tto de 2ª línea fue Ibrutinib en 4/5, siendo en 1 pte de 3ª línea. Tras Ibrutinib, observamos como 1 pte obtuvo Respuesta Menor (fue suspendido precozmente a los 5 meses por deterioro neurológico), y 4/5 obtuvieron Respuesta Mayor, siendo 2 RP, 1 VGPR y 1 RC. Además se objetiva mejoría de Hb en todos los casos. 3 continúan con ibrutinib. Ninguno ha presentado algún efecto secundario en relación al tratamiento.

Conclusiones: Los tratamientos convencionales para la MW habitualmente consiguen RP de corta duración. El tratamiento de las recaídas es una necesidad no cubierta hasta ahora. Además, la edad elevada conlleva múltiples comorbilidades, dificultando la elección terapéutica. Los pacientes de alto riesgo según ISSWM tienen una mediana de supervivencia de 43 meses. En el estudio de Treon, en pacientes en R/R la tasa

de respuestas globales fue del 90.4% y la SLP a los 4 años: 60.5%, siendo nuestros resultados concordantes. Además, en todos los casos hubo ascenso de la Hb. En la bibliografía, todos los subgrupos de pacientes se benefician de Ibrutinib, teniendo mejor resultados aquellos MYD88 +/- CXCR4 -.

Tabla 1.

Nº caso	Sexo	Edad	EC OG	ISSW	Fecha dcto	Qt 1ª línea y respuesta	Fecha recaída	CM en recaída (g/dL)	CM tras Ibrutinib	Hb a la recaída (g/dL)	Hb tras Ibrutinib
1	V	71	0	Alto	Mar/14	CDR: RP	Oct/17	1.63	RC	10.2	10.5
2	M	80	2	Alto	Ago/14	CDR: RP	Dic/16	4.3	VGPR: 0.38	10.1	11.6
3	V	71	2	Alto	Nov/16	CDR: RP	Abr/18	1.61	RP 0.34	10.8	16.5
4	M	69	1	Bajo	Nov/02	Fludara: RP. 1ª recaída Sept/06: Rituximab monoterapia: RP	2ª recaída May/18	2.47	RP: 0.59	9.9	12.9
5	V	81	2	Alto	Jul/13	CDR: RP	May/18	2.07	RM: 1.21	10.2	11.2

CDR: Ciclofosfamida, Dexametasona, Rituximab. RP: Remisión Parcial

PO-323

LINFOMA LINFOPLOSMOCÍTICO NO IGM. A PROPÓSITO DE 3 TRES CASOS

Serna Muñoz MJ¹, Navarro Castro A¹, Muñia Juárez B¹, Fernández M¹, Perigo Peralta A¹, Romero Esteban D², Romero Orcajada MJ¹

¹Hospital General Universitario Rafael Méndez; ²Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: El linfoma linfoplasmocítico (LPL) representa el 1% de los Linfoma no Hodgkin. Se caracteriza por linfocitos B clonales, con grado variable de diferenciación entre linfoplasmocito y célula plasmática; secreción monoclonal de una inmunoglobulina (Ig); y frecuente infiltración medular y menos esplénica o ganglionar. La Macroglobulinemia de Waldenström (MW), que secreta IgM, es la más frecuente. Son más raros los LPL IgG o IgA (<5%). Sus características clínicas son similares, con más afectación extramedular.^{1,2} Presentamos la experiencia en nuestro centro de 3 pacientes con LPL no IgM.

Caso 1: Varón de 79 años con enfermedad renal crónica y componente monoclonal (CM) IgG kappa 1.6 gr/dL. Hemograma normal; Cadenas ligeras libres en suero (CLLs) kappa 1109 y lambda 9 mg/L (ratio 121), proteinuria Bence-Jones (PBJ) positiva. Adenopatías supra e infra-diaphragmáticas y esplenomegalia en TAC. Infiltración por linfocitos B con inmunofenotipo (IF) y morfología compatibles con LPL en aspirado de médula ósea (MO). MYD88 en sangre negativo. Ante el diagnóstico de LPL IV-A, rápido ascenso del CM, CLLs y proteinuria, inició RBD (5 ciclos hasta Febrero de 2019). Actualmente enfermedad estable analítica sin proteinuria ni adenopatías.

Caso 2: Varón de 75 años, derivado en Octubre de 2018 por linfocitosis persistente (30.000x10³/uL), resto de hemograma normal. Destaca creatinina 1.6 mg/dL, CM IgG lambda 3 gr/dL. PBJ positiva. Hepatoesplenomegalia y adenopatías abdominales en TAC. MYD88 negativo. El IF en MO y la biopsia ósea fueron compatibles con linfoma de la zona marginal (LZM) versus LPL. Dado el CM superior a 2 y la morfología celular compatible (Figura 1), el diagnóstico definitivo fue LPL IV-A. Ante proteinuria en ascenso inició R-CHOP (ha recibido 3 ciclos, pendiente de reevaluación).

Caso 3: Varón de 62 años, diagnosticado en Noviembre de 2010 de LPL IgA estadio IV-E (muscular y medular). Al diagnóstico, CM IgA kappa 6.5 gr/dL y masa retroperitoneal. La biopsia ósea y el IF en MO concluyeron LPL. No se estudió MYD88. Recibió 6 ciclos de R-CHOP y mantenimiento con rituximab, alcanzando respuesta completa. En Febrero de 2017, reaparición del CM IgA k 0.6 gr/dL, adenopatías y masa muscular. Resto de analítica normal. El IF en MO y la biopsia ganglionar concluyeron recaída de LPL. Inició segunda línea con R-Bendamustina (6 ciclos), alcanzando respuesta parcial. Actualmente, en mantenimiento con rituximab.

Discusión: Los hallazgos histopatológicos y la mutación MYD88 L265P son importantes para el diagnóstico del LPL.^{2,3} En nuestra serie, 2 de los 3 pacientes fueron estudiados y no presentaron la mutación, pese a lo cual, se mantuvo el diagnóstico dados los datos clínicos e his-

tológicos compatibles.⁴ Según la bibliografía revisada, la frecuencia de la mutación MYD88 es mayor en el LPL que en el LZM (67-90% frente al 4-21%) [5,6,7,8], aunque su ausencia no excluye el diagnóstico.⁹⁻¹³

Conclusiones: Dado que la LPL no IgM es una entidad rara, la literatura es limitada, por lo que la clínica y los mecanismos biológicos no están bien descritos. El estudio de la mutación MYD88 L625P puede tener relevancia por su interés pronóstico, terapéutico y para su diagnóstico diferencial.

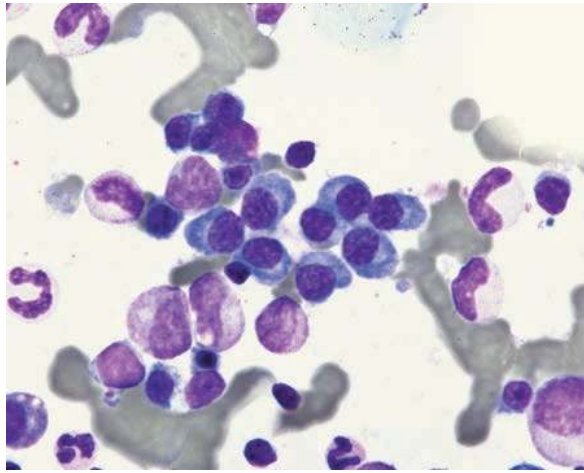


Figura 1.

Referencias

- Xin Cao, L. Jeffrey Medeiros, Yi Xia, Xiaoxiao Wang, Sheeba K. Thomas, Sanam Loghavi, Xin Li, Jatin J. Shah, Steven A. Gustafson, Donna M. Weber, Roberto N. Miranda, Zijun Y. Xu-Monette, Robert Z. Orlowski & Ken H. Young (2016) Clinicopathologic features and outcomes of lymphoplasmacytic lymphoma patients with monoclonal IgG or IgA paraprotein expression, *Leukemia & Lymphoma*, 57:5, 1104-1113.
- Vergnolle I, Sigur N, Corre J (2018) IgG lymphoplasmacytic lymphoma: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018 Dec 1;76(6):665-668. doi: 10.1684/abc.2018.1384.
- Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Waldenstro'm's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 1. 2015. Available from: [http:// www.nccn.org/professionals/physician_gls/E_guidelines_nojava.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/E_guidelines_nojava.asp). Accessed on May 23, 2015.
- Urquieta Lam, M, Moreno Aguirre, A., Gonzalez Pereña, A, Gonzalez de Villambrosia, S., Nuñez Céspedes, J., García Reyero, J. and Montes Moreno, S. (2019), MYD88L265P mutated IgA Lymphoplasmacytic Lymphoma. *Histopathology*. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/his.13921
- Chakraborty R, Kapoor P, Ansell SM, et al. Ibrutinib for the treatment of Waldenstro'm macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol* 2015; 8: 569-579.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstro'm macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014; 124: 1404-1411.
- Cao X, Ye Q, Orlowski RZ, et al. Waldenström macroglobulinemia with extramedullary involvement at initial diagnosis portends a poorer prognosis. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 74-86
- Ondrejka SL, Lin JJ, Warden DW, et al. MYD88 L265P somatic mutation: its usefulness in the differential diagnosis of bone marrow involvement by B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2013; 140: 387-394.
- Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P Somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012; 367 : 826-33.
- Poulain S, Roumier C, Decambron A, Renneville A, Herbaux C, Bertrand E, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2013; 121: 4504-1
- Hamadeh F, MacNamara SP, Aguilera NS, Swerdlow SH, Cook JR. MYD88 L265P mutation analysis helps define nodal lymphoplasmacytic lymphoma. *Mod Pathol* 2015; 28: 564.
- King RL, Gonsalves WI, Ansell SM, Greipp PT, Frederick LA, Viswanatha DS, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma with a non-IgM paraprotein shows clinical and pathologic heterogeneity and May Harbor MYD88 L265P mutations. *Am J Clin Pathol* 2016; 145 : 843-51.
- Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia : 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92 : 209-17.

PO-324

EFICACIA Y SEGURIDAD DE BRENTUXIMAB VEDOTIN (BV) EN 2 CASOS DE MICOSIS FUNGOIDES (MF) AVANZADA TUMORAL REFRACTARIOS A TRATAMIENTO SISTÉMICO

Jiménez M¹, López-Lerma I¹, Palacio C¹, Castellví J¹, Ferrer B¹, Abrisqueta P¹, Bosch F¹, Marín-Niebla A¹

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Instituto de Oncología VHIO

Introducción: La MF es una enfermedad rara (0,5 casos/100.000 hab) de pronóstico favorable excepto en los casos con estadios avanzados, fase tumoral o transformación a células grandes, situaciones incurables con tratamiento local o sistémico y con supervivencia inferior a 2 años. Los tratamientos citostáticos son activos en MF tumoral (ORR=48%) pero la duración de las respuestas es inferior a 7 meses. Brentuximab Vedotin (BV) es eficaz en MF y SLPC cutáneos CD30+, pero con experiencia limitada en MF tumoral (la cual representa sólo 11% de los casos de MF). Presentamos 2 casos de MF tumoral refractarios a tratamiento sistémico, con excelente respuesta a BV.

1: Mujer de 64 años que en octubre de 2015 acudió por presentar placas eritematosas descamativas y nódulos y tumores ulcerativos afectando cara y cuero cabelludo. La biopsia cutánea mostraba 80% infiltración por células pequeñas-medianas, epidermotropismo, ki67 80%, CD3+CD4+CD7-CD30+ (10%), compatible con MF en fase tumoral. No se observaban adenopatías ni expresión periférica por citometría (CF): MF IIB(T3N0M0B0) mSWAT=9.6%. La paciente no presentó respuesta a esteroides locales, MTX vo, ni a 6 ciclos de bexaroteno, por lo que recibió BV en diciembre de 2016. Al 3º ciclo mejoró el prurito y el estado general, y se observaba respuesta objetiva de placas y lesiones tumorales (Figura 1). La respuesta se mantuvo mientras completó 16 ciclos (diciembre de 2017). Recayó en febrero de 2018, fue tratada con gemcitabina y resultó exitus en mayo 2018.



Figura 1. Evolución de las lesiones cutáneas en el caso clínico 1. 1: Antes de tratamiento con BV. 2: Posterior al tratamiento con 3C BV.

2: Varón de 81 años que consultó por la aparición de una lesión tumoral de 4 cm en cadera derecha en junio 2018. La biopsia mostró un denso infiltrado dérmico por linfocitos pequeños-medianos de núcleo irregular y epidermotropismo. El fenotipo era CD3+CD4+CD7-CD30+(10% patrón heterogéneo) TCRg+, compatible con MF en fase tumoral. No tenía extensión ganglionar y en SP se detectaron 625 linfocitos/mm³ CD3+CD4+CD7-CD26- TCRg clonal: MF IIB (T3N0M0B1), mSWAT=86. Tras administrar RT local, inició bexaroteno (octubre 2018), con RP inicial (mSWAT 65) pero progresa en marzo 2019 con prurito y extensas placas descamativas con nódulos y tumores (mSWAT 88) (IVA:T3N0M0B2b). Inició BV (marzo 2019) y tras el 3º ciclo desaparecieron el prurito, los nódulos y tumores, con mejoría de las placas. Continúa actualmente con BV, con mSWAT 65, IB:T2N0M0B1.

Conclusión: La MF avanzada tumoral permanece incurable. BV es efectivo y seguro como se demuestra en los dos casos aquí presentados, con respuestas y mejoría de la calidad de vida en casos avanzados y de alta

carga tumoral. Por ello, podría ser considerado de elección frente a los citostáticos clásicos en este grupo de pacientes.

más utilizados. La tasa de respuestas completas (RC) descritas es 47,1%. El 36,8% recibió tratamiento de consolidación con TASPE. Un 58% de los casos presenta recaída o progresión, siendo la localización más frecuente de la recaída (88%) el lugar de afectación primario. La edad (= 55 años), estadios avanzados en la clasificación de Lugano (III-IV), la ausencia de RC y de consolidación con TASPE, se relaciona con una menor supervivencia global. La mediana de SLP es de 6,9 meses, con una mediana de supervivencia global de 14,8 meses.

Conclusiones: El LITME es un subtipo de linfoma intestinal T infrecuente y altamente agresivo con un pronóstico desfavorable, que sigue una evolución muy similar al de la paciente del caso 2, mientras que en el otro caso descrito el curso parece no ser tan agresivo. No existe una alternativa terapéutica estándar, aunque los regímenes más utilizados llevan antraciclinas. Existe algún caso reportado de eficacia en tratamiento de rescate con pralatrexato. Es necesario el desarrollo de ensayos clínicos y futuras investigaciones, para establecer alternativas terapéuticas que permitan aumentar las tasas de supervivencia.

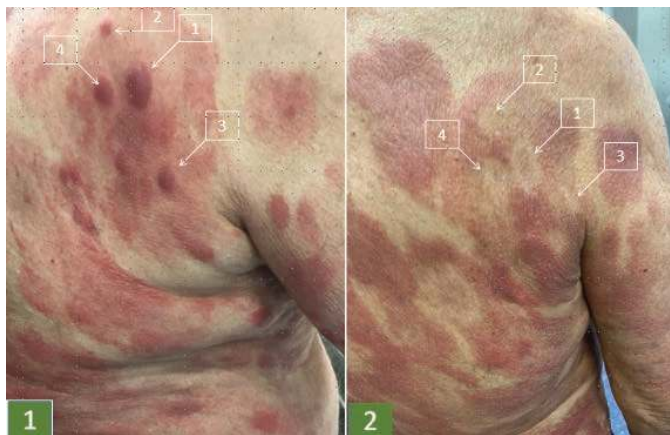


Figura 2. Evolución de las lesiones cutáneas en el caso clínico 2.1: Antes de tratamiento con BV. 2: Posterior al tratamiento con 3C BV

PO-325

LINFOMA T INTESTINAL MONOMÓRFICO EPITELIOTROPO (LITME), UNA RARA CAUSA DE ENTEROPATÍA: A PROPÓSITO DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Gutiérrez López de Ocáriz X¹, González Medina J¹, Vera Guerrero E¹, Bárcena García C¹, Jiménez Almonacid J¹, Buendía Ureña B¹, De Nicolás Sol R¹, López Muñoz N¹, Hidalgo Soto M¹, Zamanillo Herberos I¹, Poza Santaella M¹, Iñiguez García R¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

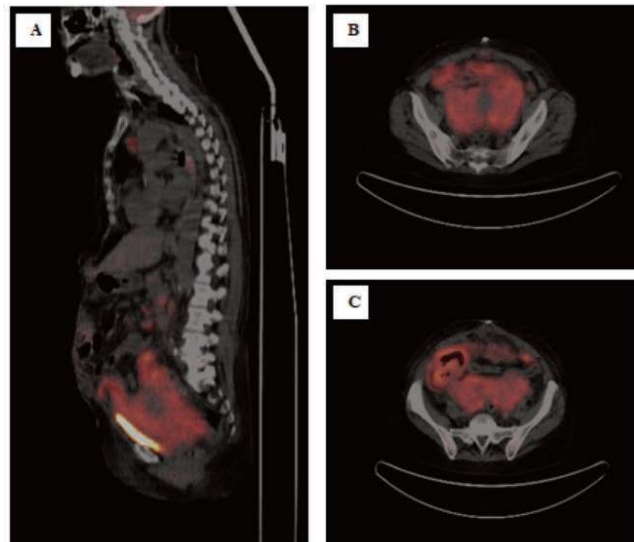
Introducción: El LITME es un linfoma intestinal T, infrecuente y altamente agresivo. Previamente clasificado como linfoma T asociado a enteropatía (LTAE) tipo II. Actualmente se considera una nueva entidad no asociada a enfermedad celíaca, siendo más frecuente en poblaciones asiáticas e hispano-americanas. Inmunofenotípicamente se caracterizan por expresar CD3, CD8 y CD56; siendo generalmente negativos para CD4. Clínicamente se manifiesta de forma inespecífica: dolor abdominal, fiebre, diarrea y cuadro obstructivo. No existe un tratamiento estándar, aunque estudios retrospectivos sugieren utilizar regímenes con antraciclinas.

Métodos: Se presentan dos pacientes: varón de 38 años asiático y una mujer de 61 años caucásica, con diagnóstico de LITME. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica; encontrándose 45 casos clínicos que hacían referencia a esta entidad, su manejo y evolución.

Resultados:

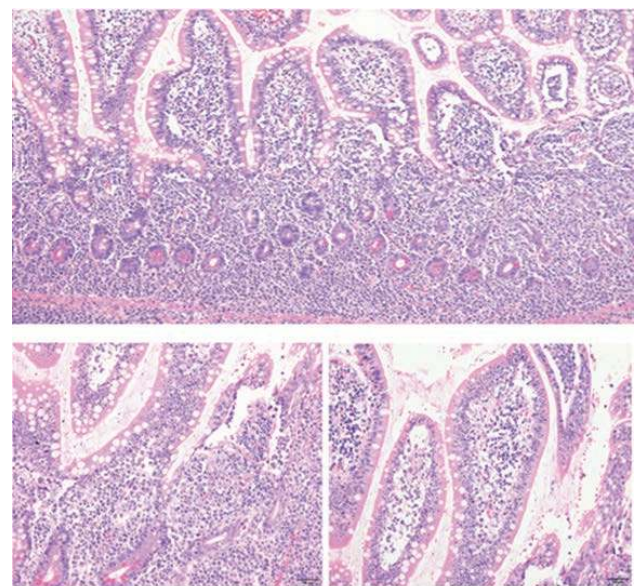
Caso 1: varón de 38 años, natural de China, diagnosticado de LITME en una biopsia ganglionar abdominal durante el estudio de diarrea crónica y poliadenopatías. En estudio de extensión presentaba infiltración de médula ósea por anatomía patológica; así como afectación supra e infradiaphragmática con afectación intestinal extensa y difusa y la presencia de una masa en hemi-abdomen inferior con captación patológica (SUVmax de 10,53) en PET-TAC (Figura 1). Se inició esquema CHOP (6 ciclos), observándose RP. Dada la mala tolerancia al tratamiento y el estado malabsortivo del paciente no se considera candidato a TASPE.

Caso 2: mujer de 61 años, española, diagnosticada incidentalmente por una resección intestinal urgente (Figura 2) ante masa tumoral perforada. Requirió resección ileal anastomosis termino-terminal. Inició tratamiento con CHOP tras recuperación, completando solamente 2 ciclos por progresión tumoral. Se decide limitar esfuerzo terapéutico y tratamiento paliativo. En la literatura se describe una media de edad de 59 años (20-84), con predominio del sexo masculino (71,1%) y ninguno antecedente de enfermedad celíaca. La mayor parte de los pacientes presenta enfermedad localizada: 81,5% estadio I-II de Ann-Arbor y 73,7% I-II clasificación de Lugano. La región intestinal más afectada es la yeyunal (53%), ileal (45%); un 2% presenta afectación múltiple. En cuanto al tratamiento, un 81,6% fueron intervenidos quirúrgicamente y 89,5% recibieron quimioterapia; siendo CHOP (73,7%) seguido de CHOEP (7,9%); ICE, IMVP-16 y EPOCH (2,6% respectivamente) los



PET-TAC al diagnóstico del caso 1. A) Afectación supra e infradiaphragmática, con una afectación intestinal extensa y difusa; así como la presencia de una masa en hemi-abdomen inferior que presenta un incremento metabólico B) y C) afectación intestinal difusa y presencia de una masa en región suprapúbica con incremento metabólico.

Figura 1.



En este corte histológico obtenido de la resección intestinal del paciente del caso 2 se observa la presencia de linfocitos de pequeño-mediano tamaño y aspecto monomorfo con núcleos redondos y patrón cromático puntiforme que se encuentran infiltrando el epitelio de la cripta intestinal.

Figura 2.

PO-326

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE. REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL LA PAZ EN UN PERIODO DE 3 AÑOS

Panizo Echaury I¹, Zagrean D¹, García Pérez E¹, Dos Santos Ortas A¹, Gasior Kabat M¹, Gómez Prieto P¹, De Soto Álvarez T¹, Olmedilla Arregui G¹, García Fernández E¹, Canales Albendea MA¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: El síndrome linfoproliferativo posttrasplante (en adelante SLPPPT) es una complicación infrecuente pero de mal pronóstico en los receptores de un trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos. Tradicionalmente se ha asociado a la infección/reactivación del virus Epstein-Barr.

Métodos: Se recogieron retrospectivamente los casos de SLPPPT diagnosticados en adultos en el Hospital Universitario La Paz entre Abril de 2015 y Abril de 2018.

Tabla 1.

Edad(años)	Sexo	Etnia	Tipos de trasplante	Inmunosupresión/ T cell directed therapy	Meses hasta el desarrollo del SLPPPT	Subtipo histológico	Estadio	EBV	Tratamiento	Respuesta	Estado
Caso 1 58	Masculino	caucásico	TDO(renal)	MMF,Tacrol, CelS	131	Linfoma de Burkitt	IVA	cr+3.5 e3 EBER ND	Burkinab vlc Inhibidor m-tor	RC	No
Caso 2 31	Masculino	caucásico	Alo-TPH ONE	CJA, MTX ATG	4	ND	IIA	cr+4.72 e4 EBER ND	Rituximab	RC	SI
Caso 3 41	Masculino	caucásico	TDO(renal)	MMF,Tacrol, CelS	3	LBDCG/LH	IVA	cr+3.5 e3 EBER ND	R-EPDOP vlc R-CHOP vlc Inhibidor m-tor	RC	No
Caso 4 42	Femenino	caucásico	TDO(renal)	MMF,Tacrol, CelS	133	LNT periférico NOS	IVB	cr+NEG EBER neg	CHOP x3	ND	SI
Caso 5 33	Masculino	hispano	Alo-TPH ONE	CJA, ATG, ICT	2	LBDCG ABC	IVB	cr+2.5 e7 EBER RON	Rituximab	NR	SI
Caso 6 74	Masculino	caucásico	TDO(renal)	MMF,Tacrol, ATG, Rituximab	51	Linfoma de Burkitt	IVA	cr+2.75 e4 EBER + e3/aa	R-CHOP v2 R-EPDOP vlc Inhibidor m-tor	RC2	SI

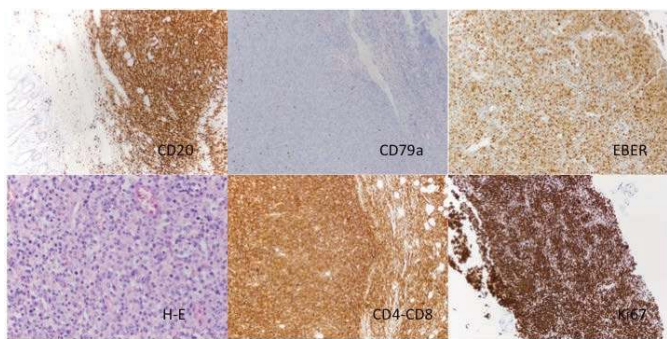


Figura 1.

Resultados: De los 6 casos analizados, 2 habían recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) de donante no emparentado y 4 eran receptores de órganos sólidos, en todos los casos de injerto renal, dadas las características de nuestro centro. La media de edad al diagnóstico era de 49,8 años y la mediana de 49,5 años. La ratio varón/mujer es de 5:1. En esta serie, el desarrollo del SLPPPT se produjo entre 2 y 133 meses tras el trasplante, siendo este tiempo menor en los pacientes que se sometieron a TPH alogénico (mediana de 3 vs 91 meses). Todos los casos en receptores de un Alo-TPH fueron sintomáticos desde el inicio. El 83% presentaba carga viral de Epstein-Barr detectable al diagnóstico. En cuanto a las variantes histológicas, el 80% fueron de origen B, un caso presenta histología mixta (LBDCG/LH) y solo uno de los casos correspondió a un Linfoma T periférico NOS según la clasificación de la OMS 2008. En el 80% de los casos se evidenció afectación extranodal, siendo frecuente en nuestra serie la afectación de tracto gastrointestinal (3/5). Un 33% de los casos tenían infiltración de la médula ósea. En los 5 casos en que disponemos de ello, el ki67 era igual o superior al 90%; el caso restante fue diagnosticado por PAAF y no disponemos de este dato. La mayoría de los pacientes fueron tratados con reducción y/o cambio de la inmunosupresión a un inhibidor de m-tor, Rituximab y/o quimioterapia. Con una media de

seguimiento de casi 16 meses (rango de 15 días a 3 años y 9 meses), la mediana de supervivencia fue de 1,75 meses en los 2 casos con una hemopatía de base (SMD de alto riesgo y aplasia medular) y 21 meses en los trasplantados renales. Cuatro de los pacientes han fallecido, siendo la causa primaria del fallecimiento la enfermedad tumoral en uno de los casos.

Conclusiones: La experiencia recogida en los casos expuestos se asemeja a la de las series recientes en la literatura científica, con un predominio de subtipo monomorfo y estirpe B. Aunque el número de casos en nuestro centro es limitado, en nuestra serie se repiten varios de los factores de riesgo descritos previamente para el desarrollo de SLPPPT.

PO-327

EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA ORAL PALIATIVA - LA EXPERIENCIA REAL DE UN CENTRO

Marques A¹, Pavão C², Ribeiro T¹, Chacim S¹, Domingues N¹, Martins A¹, Moreira I¹, Oliveira I¹, Pereira D¹, Tavares M¹, Viterbo L¹, Moreira C¹, Espírito Santo A¹, Mariz M¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto; ²Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

Introducción: A pesar del avance en las terapias de las enfermedades hematológicas, un grupo de pacientes continúa a no soportarlas o no obtener respuesta clínica, por lo que la quimioterapia oral paliativa (QTOP) mantiene su importancia.

Objetivos: Caracterizar los pacientes tratados en nuestro centro con QTOP según el protocolo PEPC (Prednisolona, Etopósido, Procarbazina y Ciclofosfamida) y evaluar su respuesta y tolerabilidad.

Métodos: Análisis retrospectiva de los pacientes adultos que empezaron PEPC entre 2012 y 2017. Incluimos los pacientes con un mínimo de dos fármacos, no incluyendo los corticoides. El tiempo mediano de follow-up desde el diagnóstico ha sido de 24 meses y de 3 meses desde el inicio de PEPC.

Resultados: Obtuvimos 97 pacientes, 55.7% del género masculino. La edad mediana fue de 68 años (26-88). Más de 59% tuvieron ECOG ≥2. En el inicio del tratamiento con PEPC, 72 pacientes presentaban linfoma B agresivo, y 17 de ellos correspondían a casos de transformación histológica. Los demás se distribuyeron por linfoma B indolente, linfoma de Hodgkin, linfoma T, y otros. El número de líneas terapéuticas previas varió entre 0 (n=2, por ausencia de condiciones para terapia agresiva) y 7. La mayoría de los pacientes (59.8%) había realizado apenas 1 o 2 líneas previas. La enfermedad fue quimiosensible en cerca de 39% de los casos. El tiempo de tratamiento osciló entre 5 días y 2.8 años (mediana 60 días). Sólo cerca de un tercio de los pacientes cumplió el tratamiento con los 4 fármacos. Se interrumpió temporariamente el tratamiento en 42% de los pacientes. La suspensión definitiva del PEPC se debió mayoritariamente a la ausencia de beneficio clínico (n=45), o toxicidad inaceptable (n=41). Las toxicidades más frecuentes fueran la neutropenia (n=63, grado ≥3 en n=53), trombocitopenia (n=58, grado ≥3 en n=21) e infecciosa (n=41, grado ≥3 en n=27). La supervivencia global mediana fue 3 meses (IC 95%: 1.9-4.1 meses). Los datos de respuesta al PEPC fueran disponibles en 49 pacientes (la mayoría con linfoma B agresivo, n=38), verificándose 8.3% de respuesta global (RC n=3, RP n=5). La supervivencia mediana fue significativamente diferente de acuerdo con el grado de respuesta (24 vs 3 meses, si RC o progresión, p≤0.01). La mediana de supervivencia fue superior en los pacientes previamente tratados con ≥3 líneas comparativamente con aquellos con 1 o 2 líneas (5 vs 3 meses, p≤0.05). No hubo diferencias en la supervivencia según la clase histológica o la quimiosensibilidad previa.

Conclusión: La QT oral es una opción paliativa válida, pero se asocia a alguna toxicidad, por lo que es importante adecuar el tratamiento a cada individuo. Es posible obtener alguna respuesta, pero la mayoría de los pacientes presenta una supervivencia global previsiblemente corta.

PUBLICACIÓN

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

PB-001

AFECTACIÓN EXTRAMEDULAR POR MIELOMA EN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO PREVIO DE TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA

Galán Vega J¹, Álvarez Juárez MÁ¹, Herrera F¹, López Prieto C¹, Carmona Zabala I¹, Escolano Escobar C¹, Somolinos De Marcos N¹, Chica Gullón E¹, Oña Compán F¹, Benito Parra L¹

¹Hospital Universitario de Getafe

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es un desorden proliferativo de células plasmáticas, a menudo precedido de un estado de premalignidad asintomático, llamado gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Presentamos el caso de una mujer de 52 años con antecedente de Trombopenia Inmune Primaria diagnosticada en 1994 refractaria a múltiples tratamientos y tratada en la actualidad con Eltrombopag con buena tolerancia y respuesta. En 2004 la paciente es diagnosticada de una GMSI con progresión a Mieloma Múltiple quiescente IgG Kappa en 2014. Se mantiene en seguimiento periódico sin iniciar tratamiento específico hasta 2018, cuando por un cuadro respiratorio infeccioso se solicita una radiografía de tórax (Figura 1) que demuestra la presencia de una lesión extrapleural con densidad de partes blandas de localización supero-posterior derecha junto con destrucción ósea del sexto arco costal derecho.

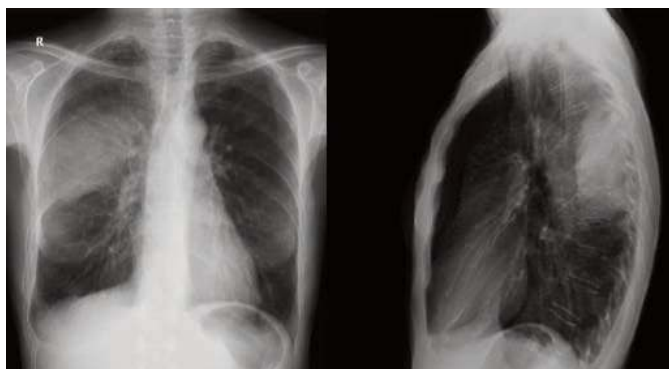


Figura 1. Lesión extrapleural derecha (visión posteroanterior y lateral).

Métodos: Tras la radiografía torácica, se completa estudio de extensión con analítica con bioquímica, cadenas ligeras libres, ratio cadena ligera libre alterada/no alterada, hemograma y orina de 24 horas, resonancia magnética (RM) de columna (Figura 2), biopsia con aguja gruesa (BAG) de la masa, aspirado y biopsia de médula ósea con inmunofenotipo y citogenética.

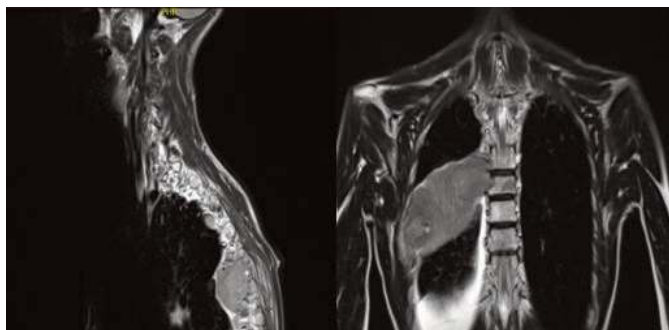


Figura 2. Resonancia magnética.

Resultados: La anatomía patológica de la BAG revela un infiltrado tu-

moral de células plasmáticas con restricción para cadenas ligeras kappa y en la biopsia de médula ósea se observan en torno a un 20-30%. Por citología presenta una infiltración entre el 18-29% y por citometría de flujo aproximadamente un 13% de células plasmáticas tumorales. No presenta citogenética de alto riesgo. Se trata de un Mieloma Múltiple IgG kappa, estadio III-A, ISS 2. Se administran un total de 5 ciclos según esquema Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona (VRd) como tratamiento de primera línea y, tras los 2 primeros ciclos, sí que se observa reducción de la masa tumoral pero tras el quinto ciclo el componente monoclonal aumenta y la RM de reevaluación solicitada muestra un aumento de tamaño de la masa (antes 8.2x4.8 cm, después 11.6x7.5 cm) invadiendo espacios de conjunción T6-T7 y T7-T8 y obliterando el canal espinal. Tras ello, antes de iniciar segunda línea, se administra pulso de dexametasona a altas dosis y recibe radioterapia urgente desde D6 a D9. Inicia después tratamiento con protocolo alternante VBAD/VBMCP pero entre el 4º y el 5º ciclo, y de nuevo por clínica respiratoria, se detecta un recrecimiento de la masa costal derecha en la radiografía de tórax (Figura 3) y se decide cambio de línea terapéutica.



Figura 3. Progresión de la lesión extrapleural derecha (visiones lateral y posteroanterior).

Conclusiones: Por la importante afectación que presenta la paciente así como sus antecedentes personales (trombopenia inmune, esplenectomía, shock séptico que requirió ingreso en UCI, amputación de varias falanges secundaria a lo anterior...) se desestimó a la paciente como candidata a trasplante autólogo de médula ósea por su alto riesgo. Además, su patología inmune de base condiciona el hecho de poder administrar la quimioterapia a las dosis establecidas y genera retrasos en la administración de los ciclos. Actualmente se encuentra recibiendo tratamiento con esquema Carfilzomib-Dexametasona con mala respuesta al mismo, presentando de nuevo progresión con práctica ocupación del hemitórax izquierdo. Llama la atención desde el diagnóstico la agresividad de su presentación y la gran refractariedad a las líneas terapéuticas iniciadas.

PB-002

EXPERIENCIA DE DARATUMUMAB EN HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

García Bacelar A¹, García de Coca A¹, Cuello García R¹, Caballero Berrocal JC¹, De la Fuente Graciani I¹, Bourgeois García M¹, Golvano Guerrero EM¹, Cebeira Moro MJ¹, Bombín Canal C¹, Gonzalez Perez S¹, Gómez García L¹, Acevedo García R¹, Pérez Martínez C¹, Tamayo Velasco A¹, Peñarrubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia. Se define por la presencia de células plasmáticas monoclonales con capacidad para producir una paraproteína monoclonal y causar alteraciones clínicas en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas. A pesar del aumento de las tasas de supervivencia, el MM sigue siendo incurable y la mayoría de los pacientes tienden a experimentar una progresión de la enfermedad después del tratamiento. Las nuevas terapias, incluyendo Daratumumab más lenalidomida más dexametasona (DRd) y Daratumumab más bortezomib más dexametasona (DvD), han sido aprobadas recién-

temente para el MM que han recibido al menos 1 línea previa de terapia. Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1 que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles. El daratumumab está indicado: A) en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; B) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento; C) en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. La evidencia actual indica que Daratumumab, es una adición valiosa a las opciones de tratamiento actualmente disponibles para los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se revisaron 21 pacientes tratados con Daratumumab en 2016. Un 90,5% (19/21) eran pacientes con MM en recaída, de los cuales 13 recibieron Daratumumab en monoterapia y 7 siguieron las combinaciones de los estudios CASTOR (4/7) y POLLUX (2/7). También fue incluido en la revisión un paciente con amiloidosis refractaria a Cyborde.

Resultados: En la evaluación de los pacientes tratados con Daratumumab en monoterapia, 12 pacientes fueron tratados en total de los cuales 10 son evaluables por haber recibido al menos un ciclo completo. Presentaron una mediana de 3 líneas previas recibidas y con una tasa de respuesta global del 60% (6/10) – 2 RC estricta, 4 respuesta parcial, 2 enfermedad estable y 2 progresión. Respecto a la seguridad dos pacientes (20%) sufrieron reacciones infusionales grado II. La toxicidad hematológica observada corresponde a citopenias grado II y una posible reactivación VHC por linfopenia. Los pacientes tratados con combinaciones siguieron los esquemas DVd CASTOR (4/7) con un 100% los 4 pacientes han obtenido muy buena respuesta parcial (MBRP) y el esquema DRd POLLUX (2/7) con 50% respuesta completa y 50% respuesta parcial.

Conclusiones: Daratumumab en monoterapia induce respuestas rápidas y profundas en un porcentaje no desdeñable de pacientes y en algunos casos, muy duraderas. En combinación con bortezomib o lenalidomida se observó un alto porcentaje de respuestas y en el caso de DRd (POLLUX) un 30 % de enfermedad mínima residual (EMR) negativa. La revisión de la seguridad del fármaco muestra que en general es bien tolerado y con escasa toxicidad de grados III-IV.

pacientes presentaba citogenética de alto riesgo al diagnóstico (t 4; 14). En la Tabla 1 se presentan las principales características de la serie. De los 6 pacientes tratados con Daratumumab, 4 (66,6%) reciben tratamiento con DRd, 1 (16,6%) con DVd y 1 (16,6%) con DPd. Dos de los pacientes (33,3%) recibieron esquema terapéutico con Daratumumab en la 1ª recaída, 3 (50%) en la 2ª recaída y 1 (16,6%) en la 3ª recaída.

Tres de los pacientes (50%) alcanzaron RC y uno de ellos (16,6%) además ha conseguido una EMR negativa. De estos 3 pacientes, 2 presentaron lesiones líticas en la recaída y ambos han obtenido un PET/TC negativo. Los otros 3 pacientes acaban de iniciar el esquema de tratamiento con Daratumumab, su seguimiento es corto y por lo tanto aún no presentan una respuesta valorable.

Conclusiones: Daratumumab representa un avance decisivo en el tratamiento del MM. El esquema de tratamiento DRd comparado con Rd, demuestra un beneficio significativo en cuanto a SLP en todos los subgrupos y reduce el riesgo de progresión o muerte. Permite alcanzar mayores tasas de EMR negativa y es un esquema bien tolerado. DVd ofrece mayores beneficios en 1ª recaída que en posteriores con un 43% de respuestas completas. Mejora significativamente los resultados de eficacia independientemente de la citogenética adversa y se tolera de manera favorable en pacientes mayores de 75 años. El esquema DPd es una buena opción terapéutica cuando el paciente es refractario tanto a Bortezomib como a Lenalidomida.

Tabla 1.

Paciente	1	2	3	4	5	6
Edad	41	48	78	59	68	66
Diagnóstico	MM IgG Lambda t (4;14)	MM Bence Jones	MM IgA Kappa	MM IgG Kappa	MM IgG Lambda	MM no secretor
1ª Línea	VCD 6 ciclos TASPE	VBCP/VBAD 6 ciclos TASPE	VMP 9 ciclos	VAD 8 ciclos TASPE	VCD 8 ciclos	VRD 6 ciclos
Respuesta	RC EMR -	RC	RP	RP	RP	RP
2ª Línea	DRd 11 ciclos	VCD 6 ciclos TASPE	Rd	VCD 6 ciclos TASPE	KRd 6 ciclos TASPE	DPd 1 ciclo
Respuesta	RC EMR + PET/TC -	RC EMR - PET/TC -	RM	RP	RP	
3ª Línea		DRd 16 ciclos	DVd 12 ciclos	Rd	DRd 2 ciclos	
Respuesta		RC EMR - PET/TC -	RC	RM		
4ª Línea				DRd 3 ciclos		

PB-003

PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN. EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO

Robredo Rodríguez B¹, Villanueva Jiménez P¹, Quesada Sanz M¹, Sánchez García MI¹, Delgado Mateos F¹, Ávila Álvarez JR¹, Casaus García A¹

¹Hospital Punta Europa

Introducción: El impacto de los nuevos tratamientos ha permitido un cambio de paradigma en el manejo del Mieloma Múltiple (MM) con mejores resultados, medidos tanto por la supervivencia libre de progresión (SLP) como por la supervivencia global (SG). La inmunoterapia ha abierto nuevos caminos en el tratamiento del MM. Daratumumab, es un anticuerpo monoclonal CD38+ y por lo tanto, una importante diana terapéutica ya que las células mielomatosas expresan altos niveles de CD38+. Nos proponemos analizar el papel de Daratumumab en combinación en pacientes con mieloma múltiple en recaída.

Métodos: De forma retrospectiva seleccionamos a través de los registros de farmacia aquellos pacientes con MM que recibieron tratamiento con Daratumumab. Se estudiaron parámetros demográficos y clínico-biológicos.

Resultados: Se incluyeron 6 pacientes con una mediana de edad de 63 años (41-78) con diagnóstico de MM IgG Lambda en 2 (33,3%), MM IgG Kappa en 1 (16,6%), MM IgA Kappa en 1 (16,6%), MM Bence Jones Lambda en 1 (16,6%) y MM no secretor en 1 (16,6%). Solo uno de los

PB-004

ESTUDIO EUROPEO DE SEGURIDAD POST-AUTORIZACIÓN DE TRATAMIENTOS BASADOS EN LENALIDOMIDA FRENTE A TRATAMIENTOS NO BASADOS EN LENALIDOMIDA PARA MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO Y EN NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Ramírez Payer A¹, Cavo M², De Stefano V³, Bilgin Y⁴, Wiesholzer M⁵, Ziske C⁶, Kueenburg E, Di Micco A⁷, Rosettani B⁷, Pozzi S⁷, Bacon P⁷, Gamberi B⁷

¹H.U. Central de Asturias, Av. Roma, s/n, Oviedo, España; ²Bologna University School of Medicine, Seragnoli Institute of Hematology Bologna, Italia; ³Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Hematología Roma, Italia; ⁴Departamento de Medicina Interna, Admiraal de Ruijter Hospital Goes, Países Bajos; ⁵Departamento de Medicina Interna¹, University Hospital of St. Pölten, Karl Landsteiner University of Health Sciences, Karl Landsteiner Institute for Nephrology St. Pölten, Austria; ⁶Praxisnetzwerk Hämatologie / Internistische Onkologie, Troisdorf, Alemania; ⁷Celgene International Boudry, Suiza

Introducción: El tratamiento (TTO) basado en Lenalidomida (LEN) hasta la progresión en mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico es un tratamiento estándar. La seguridad y la eficacia de dicho tratamiento en pacientes (PTS) con MM de nuevo diagnóstico y no candidatos a trasplante han sido validadas en múltiples ensayos clínicos, incluyendo el ensayo fase 3 FIRST. Se presentan resultados de un estudio de seguridad post-autorización, observacional y no intervencionista (NCT03106324) actualmente en curso para investigar la seguridad y la tolerabilidad del TTO basado en LEN (cohorte LEN) frente al TTO no

basado en LEN (cohorte no LEN) en casos de MM de nuevo diagnóstico no candidato a trasplante.

Métodos: Se incluyen PTS con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante que inician su primer TTO antimieloma y reciben < 2 ciclos. El TTO se establece según práctica clínica habitual y se determina antes de su registro en el estudio. La variable principal son eventos cardiovasculares (CV). Las variables secundarias incluyen la incidencia de fallo renal, infecciones y segundas neoplasias malignas primarias (SNMP).

Resultados: A 12 de abril de 2019, se han registrado 165 y 162 PTS en la cohorte LEN y en la cohorte no LEN, respectivamente. El TTO basado en bortezomib fue el más común en la cohorte no LEN. La mediana de edad fue 79,0 años (cohorte LEN) y 76,0 años (cohorte no LEN). 108 PTS (65,5%) y 87 PTS (53,7%), respectivamente continuaban con el tratamiento. La mediana de duración de TTO fue similar (21,9 y 23,6 semanas). Se administró trombotoprofilaxis a 112 PTS (67,9%) y a 51 PTS (31,5%) en el grupo LEN y no LEN. Se produjeron 11 eventos CV en la cohorte LEN (6 insuficiencias cardíacas, 3 anginas de pecho, 1 aumento de los niveles de troponina y un edema pulmonar agudo) y 12 en la cohorte no LEN (7 insuficiencias cardíacas, 2 infartos de miocardio, 1 oclusión de bypass arterial, 1 insuficiencia cardiopulmonar y 1 cardiomiopatía por estrés). El porcentaje de PTS que experimentó ≥ 1 evento adverso (EA) de grado 3/4 fue similar (LEN, 42,4%; no LEN, 47,5%). Los más comunes fueron neutropenia (5,5%; 7,4%), anemia (6,7%; 4,9%) y trombocitopenia (3,0%; 7,4%). En la cohorte LEN, 78 PTS (47,3%) sufrieron ≥ 1 EA relacionados con LEN. La discontinuación y reducción/interrupción de LEN debida a ≥ 1 EA se produjo en 18 (10,9%) y 74 PTS (44,8%), respectivamente. Se registraron 3 SNMP en la cohorte LEN (1 cáncer de pulmón, 1 cáncer de próstata y un cáncer de piel distinto al melanoma) y 4 en el no LEN (1 cáncer de vejiga, 1 cáncer de pulmón, 1 colangiocarcinoma y un cáncer de piel recurrente distinto al melanoma).

Conclusiones: Los datos que se extraen de este estudio observacional en curso, no intervencionista y realizado en un entorno real demuestran que el perfil de seguridad de los tratamientos basados en LEN para pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante concuerda con los resultados de los ensayos clínicos. La incidencia de eventos CV y EA fue baja y no se identificaron nuevas señales de seguridad para TTOS basados en LEN. El presente estudio ha sido financiado por Celgene Corporation.

PB-005

SERIE DE CASOS CON DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE AMILOIDOSIS PRIMARIA EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO

Parrilla Navamuel L¹, Román Barbero A¹, Albiño Salazar Karen G¹, Figaredo García Mina G¹, Moreno Ramírez S¹, Daza Pozo S¹, Romo Navarro A¹, Botón Contreras E¹, Alonso Aldama María I¹, Gómez Roncero MI¹, Pérez Rodríguez G¹, Casado Montero F¹, Condori Arenas M¹, Muñoz Gama A¹, Abío Calvete M De La O¹, Rodríguez Alén A¹, Rodríguez Hidalgo A¹, Coello De Portugal Casana C¹, Mollejo Vilanueva M¹, Cuesta Tovar J¹

¹Hospital Virgen De La Salud De Toledo

Introducción: La amiloidosis es el depósito extracelular de material fibrilar rojo Congo positivo. Es importante el grado de sospecha clínica, pero el diagnóstico requiere confirmación histológica. Debemos distinguir entre amiloidosis secundaria (AA), primaria (AL) o amiloidosis por transtiretina (ATTR); de esto, dependerá el pronóstico y el tratamiento.

Material Y Métodos: Serie de casos de amiloidosis primaria diagnosticados desde el año 2009 al 2019 en el Hospital Virgen de la Salud mediante biopsia histológica teñida con rojo Congo y Tioflavina. Para diferenciar entre amiloidosis secundaria y primaria se utilizan técnicas inmunohistoquímicas.

Resultados: En estos 11 años se diagnostican 36 casos de amiloidosis, de los cuales, 16 fueron AL y son descritos en esta serie, 2 de ellos con mieloma múltiple (MM) asociado.

Características generales:

- o 56% mujeres
- o Mediana edad: 71 años (límite 52-80)

Síndrome clínico:

SÍNDROME CLÍNICO

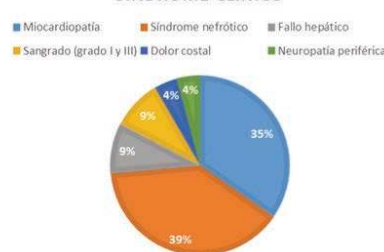


Figura 1.

o Si afectación cardíaca: NTproBNP >1800 ng/L: 86%; troponina >0.035 mcg/L: 100%

Biopsia diagnóstica.

- o Renal: 31%
- o Médula ósea: 44%
- o Grasa abdominal: 13%
- o Pulmón/pleura: 13%
- o Recto: 6%
- o Gástrica: 6%
- o Hepática transyugular: 6%
- o Autopsia: 6%

El 71% de las biopsias de grasa abdominal y el 22% de médula ósea en AL son negativas. El 100% de biopsias de órgano afecto son positivas. El 33% de las biopsias renales tienen complicaciones hemorrágicas graves. El 94% son lambda y el 6% kappa.

Tratamiento:

Tabla 1.

TRATAMIENTO	
Bortezomib/Desametasona (6 ciclos)	
Bortezomib/Desametasona (8 ciclos)	
Melfalán/Desametasona (7 ciclos)->Bortezomib/Desametasona (7 ciclos) Lenalidomida/Desametasona	
Melfalán/Desametasona (7 ciclos)	
Rituximab/Desametasona (*anteriormente LLC)	
Melfalán/Desametasona ->Bortezomib/Desametasona ->Autotrasplante -> Trasplante renal -> Bortezomib/Desametasona (ciclo 6) Daratumumab semanal (3 dosis)	
Bortezomib/Melfalán/Desametasona	
Bortezomib/Desametasona (6 ciclos)	
Bortezomib/Ciclofosfamida/Desametasona	
Bortezomib/Desametasona (6 ciclos)	
Bortezomib/Ciclofosfamida/Desametasona (6 ciclos)->Trasplante autólogo	
No seguimiento	
No tratamiento	
Bortezomib/Ciclofosfamida/Desametasona (4 ciclos)	
Bortezomib/Ciclofosfamida/Desametasona (1 ciclo)	
No seguimiento	

El 25% presentan remisión completa (RC), de estos, el 75% consiguen respuesta de órgano afecto. El 56% no RC. El 13% pierde el seguimiento.

Ninguno de los pacientes con MM asociado, logró RC.

Complicaciones:

- o Insuficiencia cardíaca: 13%
- o Polineuropatía: 13%
- o Taquicardia ventricular polimorfa: 6%
- o Fallo hepático: 6%
- o Hemodiálisis: 6%

Supervivencia:

75% éxitus, 13% vivos y 13% pérdida de seguimiento. La mediana de supervivencia global es de 8 meses.

CAUSA DE ÉXITUS

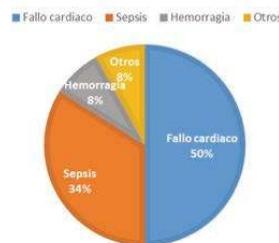


Figura 2.

Discusión: Si comparamos con la literatura, nuestra mediana de edad

es mayor (71 versus 64). La presentación clínica es similar a la de nuestros pacientes: síndrome nefrótico en torno al 50% (56% en nuestra serie). Miocardiopatía en el 60% (50% en nuestra serie). Polineuropatía 15% (6%). Afectación hepática 25% (13%). Sangrado 28% (13%).

Según los estudios, la biopsia de grasa abdominal es positiva en el 60-80% de las amiloidosis AL, en nuestra serie, sólo llega al 29%. En cambio, en médula ósea, esta positividad es del 50% y nosotros la vemos en el 78% como el método diagnóstico más frecuente, seguido de la biopsia renal. El Bortezomib es la base del tratamiento, si es posible, se intensificará con autotrasplante. Los dos únicos pacientes que están vivos a día de hoy, recibieron autotrasplante y en un caso trasplante de órgano afecto (renal). La supervivencia global varía entre 6 y 48 meses, la miocardiopatía es el principal determinante. En nuestro estudio, la causa más frecuente de muerte es el fallo cardíaco.

Conclusiones: Es importante el diagnóstico certero mediante histología, el subtipo ante el que nos encontremos va a modificar la actitud terapéutica. En nuestra serie, como en la literatura, los síndromes clínicos más frecuentes son el nefrótico y la miocardiopatía. A diferencia de los estudios publicados, la biopsia de grasa abdominal es poco rentable y la de médula ósea es el método más empleado en el diagnóstico. La supervivencia global a los 2 años es del 29%, empeorando de forma considerable si hay afectación cardíaca (principal causa de mortalidad).

PB-006

ESQUEMA POCYDEX COMO ALTERNATIVA EN MM RECAÍDA/REFRACTARIO. NUESTRA EXPERIENCIA

Olivencia V¹, Garzon S¹, Dominguez L¹, Kumar A¹, Hinojosa C¹

¹Hospital Jerez

Introducción: Pomalidomida es un agente inmunomodulador, con varios mecanismos de acción implicados en su actividad frente al mieloma. En estudios fase II y fase III realizados en pacientes refractarios o en recaída, que han recibido 2 o más líneas de tratamiento (incluyendo lenalidomida y bortezomib), pomalidomida junto con bajas dosis de dexametasona se ha asociado a supervivencias libres de progresión prolongadas y una mejora de la supervivencia global. El GEM ha recomendado en guía clínica su asociación a ciclofosfamida como medio de mejorar la efectividad

Objetivos: Analizar la aplicabilidad del esquema POCYDEX (pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona) en pacientes con MMRR, en términos de seguridad y efectividad

Materiales Y Métodos: Hasta la fecha hemos tratado a tres pacientes con MMRR, todos con citogenética de riesgo estándar, con el esquema mencionado. El primero de ellos se trata de varón de 72 años, con a AP de cardiopatía, diagnosticado diagnosticado en 2014 con criterios de "MM No progresivo/No respondedor" tras tratamiento con VMP y Rd. En el 2018 presentó progresión clínica, con anemia severa, comenzó tratamiento con Daratumumab en monoterapia sin respuesta y en mayo de 2018 comenzó tratamiento con POCYDEX con excelente tolerancia, mejoría de la anemia, alcanzando independencia transfusional y encontrándose actualmente en RP (reducción del CM del 88%) tras 12 ciclos. El segundo paciente es un varón de 62 años con diagnosticado en 2007 tratado inicialmente con VAD y autotrasplante y posteriormente en 2000 con VCD y segundo trasplante. En 2016 sufre nueva recaída tratada con Rd durante 15 ciclos, y posteriormente VD sin respuesta. En enero de 2108 comenzó POCYDEX alcanzado RCs tras 3 ciclos que mantiene en la actualidad tras 14 ciclos. Refiere excelente estado general. Como efecto adverso ha presentado alteraciones electrolíticas (hipocalcemia e hipomagnesemia). La tercera, es una mujer de 73 años diagnosticada en 2013, tratada con VMP y mantenimiento con VD trimestral hasta progresión y posteriormente Rd obteniendo RM que pierde tras 4 ciclos. Inicio POCYDEX en abril de 2018 con excelente tolerancia, sin efectos adversos relevantes obteniendo RP (reducción del 84%). Tras 10 ciclos en respuesta la paciente ha presentado progresión recientemente.

Conclusiones: En nuestra corta experiencia, el esquema POCYDEX se ha mostrado efectivo y seguro en pacientes intensamente tratados (media 3 líneas previas) y refractarios a Bortezomib y Lenalidomida y uno de ellos también a Daratumumab, por lo que parece una alternativa en este tipo de pacientes.

PB-007

PSEUDOHIPERFOSFOREMIA EN MIELOMA MÚLTIPLE

Hernandez B¹, Carreño A², Palomino TJ³, Calle C¹, Mayoralas A¹, Rincón L³, Nebro M¹, Buenasmañanas D¹, Vanegas R¹

¹Servicio de Hematología Hospital General de Ciudad Real; ²Servicio de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real; ³Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General de Ciudad Real

Introducción: La hiperfosforemia es consecuencia de la liberación masiva de fósforo (P), como ocurre en el síndrome de lisis tumoral y en la rhabdomiólisis, o de la dificultad para la eliminación, como en la enfermedad renal crónica, causa más común de este trastorno iónico. Con menos frecuencia, se ve en hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo. De forma excepcional, podemos observar hiperfosforemia por fósforo en sangre falsamente elevado en la pseudohiperfosfatemia o hiperfosfatemia espúrea (HE). La HE es una interferencia analítica en relación con hiperlipidemia, hemólisis, hiperbilirrubinemia, anfotericina B, contaminación con heparina, y la HE que tiene más trascendencia clínica debida a hipergammaglobulinemia por presencia de paraproteinemia monoclonal. El no detectar este trastorno puede provocar la administración de quelantes que no están exentos de efectos secundarios graves.

Métodos: A lo largo de 2 años se detectaron en nuestro centro 3 pacientes (p) diagnosticados de mieloma múltiple en los que se sospechó y confirmó HE, al normalizar la cifra sérica de P tras eliminación de componente monoclonal con técnicas de dilución o de lisis enzimática (ácido perclórico). Se recogieron las características analíticas del componente monoclonal, función renal y datos de lisis celular. Posteriormente se realizó un estudio exploratorio sobre una base de datos de 70 p, analizando niveles de fósforo, función renal y datos de lisis celular, que permitían diagnosticar HE. El objetivo era estimar con qué frecuencia se produce este trastorno en el MM, y si existen rasgos diferenciales en el grupo que presenta el trastorno.

Resultados: Como se refleja en la Tabla 1, tanto la dilución progresiva, como el uso de un ácido que destruye las proteínas (ácido perclórico) confirman la sospecha clínica de pseudohiperfosforemia. De 70 pacientes hemos detectado 3 casos, 1p de los 3 previamente descritos y 2p nuevos con función renal normal y ausencia de datos de lisis tumoral que hacen muy probable HE, sin poder confirmarlo por las técnicas previas. Se observan diferencias significativas en cuanto a función renal y componente monoclonal y una frecuencia de HE superior al 4% en la población con mieloma múltiple al diagnóstico.

Conclusiones: La HE muestra una frecuencia en nuestra población con diagnóstico de mieloma múltiple superior al 4%. Se caracteriza por función renal normal, componente mayoritariamente IgG Kappa superior a 6,5 gr/dl y proteínas totales superior a 12 g/dl sin síntomas asociados a hiperfosforemia, datos que ayudan a sospechar el trastorno y evitar tratamientos quelantes inútiles y su toxicidad asociada.

Tabla 1.

	Cr(mg/dl)	Ca(mg/dl)	PT(g/dl)	Pico(g/dL)	P(mg/dL)	Dilución	A.Perclórico
Caso 1	1,8	9,8	13,8	7,16	12,2	4,1	--
Caso 2	0,89	8,2	10,8	7,6	9,5	2,4	--
Caso 3	1,02	7,4	12,9	7,7	10,8	--	2,6

Tabla 2.

Grupos	Cr(X, SD)	Ca(X, SD)	PT(X, SD)	Pico(X,SD)	Tipo Ig	Fósforo(X,SD)
HE (N=5)	1,2,SD:0,39	8,5,SD:0,9	12,5,SD:1,5	6,62,SD:1,7	IgGkappa	8,42,SD:3,6
No HE (N=67)	2,2,SD:2,7	9,2,SD:1,5	7,3,SD:1,5	1,96,SD:1,3	IgG/AK/L	3,74,SD:1,3
T-test	N.S.	N.S.	P=0,001	P=0,002		P=0,001

PB-008

ESTUDIO PRELIMINAR DE VALIDACIÓN CLÍNICA DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA PROPUESTOS POR EL INTERGROUPE FRANCOPHONE DU MYELOME PARA PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Melero López D¹, Liria González I¹, Barbosa de Carvalho N², Moreira Pais T², Tejedor Díaz C¹, Puerta Fonollá P¹

¹Hospital Universitario^{1,2} de Octubre; ²TBS Iberia

Introducción: Los criterios de respuesta al tratamiento en pacientes con mieloma múltiple (MM) han variado con la introducción de nuevas técnicas más sensibles y un mayor conocimiento de esta patología. El International Myeloma Working Group (IMWG) introdujo la determinación de cadenas ligeras libres en suero en 2009 como biomarcador para definir los criterios de respuesta junto con la electroforesis y la inmunofijación tanto en suero como en orina. En 2018, el Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) publicó una propuesta para modificar los criterios de respuesta basándose únicamente en estudios de suero y reemplazando los estudios de proteinuria en orina de 24 horas por cadenas ligeras libres en suero (sFLC).

Métodos: Seleccionamos aleatoriamente 33 pacientes con mieloma múltiple (MM): 20 cde inmunoglobulina intacta, 11 de cadenas ligeras y 2 oligosecretores. Los pacientes se han organizado en dos grupos: 1) Muy Buena Respuesta Parcial y Respuesta Completa (≥VGPR); 2) Todas las demás respuestas (<VGPR). Analizamos las curvas de supervivencia, tanto supervivencia global (SG) como supervivencia libre de progresión (SLP) (*Graphpad software*) siguiendo tanto los criterios de respuesta del IMWG como del IFM. Los datos de los pacientes fueron extraídos de la práctica clínica de nuestro centro.

Resultados: Tanto las curvas de supervivencia global (Figuras 1a y 1c) como las curvas de supervivencia libre de progresión (Figuras 1b y 1d) tuvieron resultados similares por ambos criterios, en todos los casos con diferencias significativas entre los dos grupos estudiados (<VGPR / ≥VGPR): Cuando comparamos la SLP de ambos criterios de respuesta, independientemente de la respuesta alcanzada, no se han observado diferencias significativas (Figura 2).

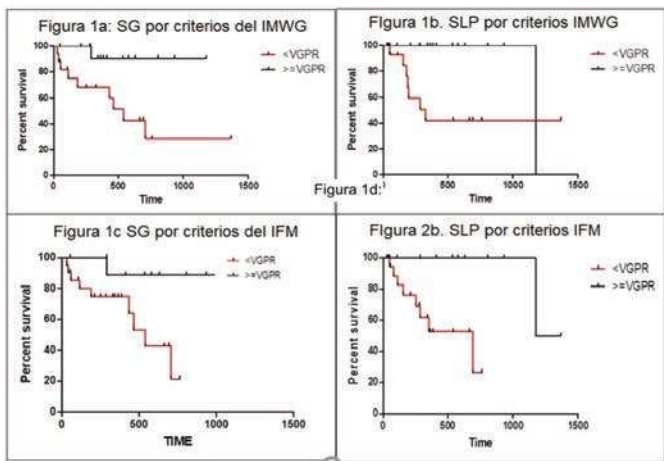


Figura 1.

SLP por ambos criterios independientemente del grado de respuesta alcanzado

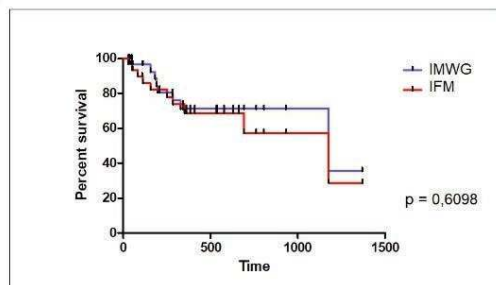


Figura 2.

Conclusiones: La recolección de orina de 24 horas sigue siendo la técnica de referencia para la cuantificación de la proteinuria de Bence Jones (PBJ). Sin embargo, la recogida de la muestra es engorrosa y compleja para el paciente, lo que lleva a incidencias preanalíticas. La información clínica relativa a la profundidad de respuesta proporcionada por ambos criterios es similar, tanto para la SG como para la SLP, pero las limitaciones de este estudio están lejos de avalar aún conclusiones definitivas. De manera preliminar, nuestros resultados son concordantes con los ofrecidos por el IFM; sería necesario una validación clínica mucho más profunda, con una mayor casuística.

Tabla 1.

SUPERVIVENCIA GLOBAL	IMWG		IFM	
	Log-rank (Mantel-Cox) Test	P Valor	Chi cuadrado	P Valor
	6,271	0,0123	5,275	0,0216
SUPERVIVENCIA LIBRE PROGRESIÓN	Log-rank (Mantel-Cox) Test	P Valor	Chi cuadrado	P Valor
	6,495	0,0108	7,071	0,0078

PB-009

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Velarde López de Ayala P¹, Zapata Bautista R¹, Palma Vallellano A¹, Díaz Roldán B¹, Fernández Moreno F¹, Carranco Falcon AR¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: A pesar de la disponibilidad de nuevos tratamientos, el mieloma múltiple (MM) continúa siendo actualmente una neoplasia incurable considerándose aún la Consolidación con Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH) tras Quimioterapia intensiva el estándar de tratamiento en primera línea en pacientes “fit”. La aparición de nuevos regímenes de inducción más eficaces, con mejores resultados en tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión (SLP) y sobre todo la efectividad de los nuevos regímenes de rescate disponibles, comienzan a poner en duda el papel del TAPH como consolidación en primera línea de tratamiento, abogando algunos grupos por demarcarlo a sucesivas recaídas. Nos proponemos analizar los resultados de los pacientes sometidos a TAPH en nuestro centro.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con MM que han recibido TAPH entre 2015 y 2018 en un solo centro mediante el programa estadístico “IBM SPSS Statistics 20”. Para clasificar las respuestas alcanzadas tras inducción y tras el TAPH se siguieron los criterios de respuesta del GEM (Grupo Español de Mieloma) adaptados del International Myeloma Working Group (IMWG).

Resultados: Se realizaron 27 TAPH en pacientes con MM en primera línea en este periodo. Las características basales de los pacientes y los tratamientos de inducción recibidos se resumen en la Tabla 1. Como factores de mal pronóstico en nuestra serie destacan: MM subtipo no IgG (34%) e ISS III (30%). Sólo un 11.1% de pacientes recibió un inmunomodulador (iIMiDs) junto a un inhibidor de proteosoma como primera línea de inducción ya que el tratamiento estándar en nuestro centro ha sido VCD hasta 2017 y en el 18.5% de los casos hubo que emplear una segunda línea para mejorar la respuesta previa al TAPH. El 62.9% de pacientes presentó respuesta óptima previa al TAPH y el 96.3% mejoró la repuesta tras el TAPH. Recayeron un 44.5% de los pacientes siendo éxitus el 7.4% por progresión de la enfermedad. No hubo mortalidad relacionada con el TAPH. La mayor parte de los pacientes que recayeron (75%) habían recibido el TAPH en respuesta subóptima. La SLP fue de 25.8 meses (rango 19.9-31.7) y la SG de 43.2 meses (rango 39.8-46.6) para toda la serie.

Conclusiones: Nuestros resultados en términos de SLP y SG son similares a los previamente publicados en series más amplias y las tasas de respuestas previo al TAPH altas si bien a expensas de usar en algunos casos una segunda línea de tratamiento previo al TAPH probablemente porque la mayor parte de los pacientes han sido tratados con VCD. Estudios más amplios y comparativos, muchos de los cuales ya están en marcha dentro de ensayos clínicos, y con seguimiento más prolongado son necesarios para esclarecer el papel del TAPH teniendo en cuenta las

múltiples opciones terapéuticas actuales pero en nuestra experiencia es un procedimiento seguro que consigue mejorar la respuesta de los pacientes y probablemente la SLP por lo que parece continuar siendo una buena opción en primera línea.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS	Frecuencia (n=27)	Porcentaje (%)
Sexo (varones)	14	52
Edad (mediana)	58 años	
Diagnóstico citogenético		
- t(14q32)	1	3,7
- t(4;14)	2	7
- Alteraciones de alto riesgo; (14;16) del (13q), g1q	5	17,7
Tipo de MIM		
- IgG kappa	13	48
- IgG lambda	5	18
- CL kappa	3	11
- CL lambda	3	11
- IgA kappa	1	4
- IgA lambda	1	4
- IgD lambda	1	4
ECOG		
- ECOG 0	21	78
- ECOG 1	3	11
- ECOG 2	1	4
- ECOG ND	2	7
ISS		
- ISS I	5	18
- ISS II	8	30
- ISS III	8	30
- ISS ND	6	22
Plasmocitoma		
- Sí	9	33
- No	18	67
Hemoglobina (g/dL)		
- < 10g/dL	2	7,5
- ≥ 10 g/dL	25	92,5
Plaquetas		
- < 150.000/microl	5	18
- ≥150.000/microl	22	82
Líneas de Tratamiento previo a TASPE		
- 1	22	82
- 2	5	18
Primera Línea de Tratamiento		
- VD (Bortezomib, Dexametasona)	5	18,5
- VCD (Bortezomib, Ciclofosfamida, Dexametasona)	19	70,37
- VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona)	3	11,11
Segunda Línea de Tratamiento		
- Lenalidomida, Dexametasona	5	18,5

Tabla 2.

RESULTADOS	N = 27 (%)	Porcentaje
Respuestas Pre-TAPH		
- RCs	5	18,5
- RC	8	29,6
- MBRP	4	14,8
- RP	7	25,9
- EE	3	11,1
Respuestas Post-TAPH		
- RCs	9	33,3
- RC	8	29,6
- RP	9	33,3
- EE	1	3,7
Evolución de respuesta tras TAPH		
- Estable	18	63,0
- Mejoría	9	33,3
RC o RCs post TAPH	17	63
Recaída Biológica o Progresión	12	44,5
Supervivencia libre de progresión (SLP)	25.8 meses	(19.9-31.7)
Supervivencia Global (SG)	43.2 meses	(39.8-46.6)

PB-010

HEMOFILIA ADQUIRIDA COMO EXPRESIÓN SINTOMÁTICA DE DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Padilla Conejo I¹, Escalante Barrigón F¹, Melón Fernández A¹, Yacoubi S¹, Martínez Robles V¹, Urrutia Rodríguez S¹, Fuertes Núñez M¹, González Carmona P¹, Ramos Ortega F¹, Rodríguez García JA¹

¹Servicio de Hematología Complejo Asistencial Universitario de León

Introducción: La hemofilia A adquirida (HAA) es una enfermedad hemorrágica poco frecuente caracterizada por la aparición de autoanticuerpos contra el factor VIII (FVIII) circulante. Se ha descrito principalmente en dos grupos: mujeres en edad fértil en periodo de embarazo y postparto, y, en sujetos mayores de 50 años. Se relaciona con un grupo muy heterogéneo de entidades que incluyen: fármacos, enfermedades autoinmunes o neoplásicas^{1,2}. Su asociación con tumores sólidos es rara (principalmente adenocarcinomas de próstata y pulmón); dentro de las neoplasias hematológicas, la que más se ha relacionado es la leucemia linfocítica crónica³.

Caso Clínico: Varón de 76 años con antecedente de Gammapatía Monoclonal IgA lambda de significado incierto diagnosticada en 2012. Ingresa en Hematología por cuadro de un mes de evolución de aparición de hematomas y síndrome anémico.

Exploración física: hematomas dispersos, especialmente en extremidades; con signos de sangrado profundo en miembro superior derecho e inferior izquierdo, que suponían limitación para la movilidad [Figura 1].

Pruebas complementarias:

- Bioquímica y hemograma: anemia de 8.5 g/dL normocítica y normocrómica, con factores madurativos normales. Resto normal (incluido calcio y creatinina).
- Coagulación: TTPA ratio de 2.8 y FVIII:C de 0.7%. Título del inhibidor de 6.2 UB/ml
- Proteinograma con triple banda monoclonal de 2.01 g/dL (tres picos de 0.56, 1.08 y 0.37). IgA de 1668 mg/dL y cociente de cadenas ligeras libres en suero (lambda/kappa) de 21. Orina de 24 h con proteinuria de 0.21 g (toda Bence-Jones lambda). El componente monoclonal había permanecido estable hasta seis meses antes del ingreso, cuando apareció un tercer pico de 0.43 g/dL (en este ingreso aumentó hasta 1.08 g/dL). [Tabla 1].
- TAC de cuerpo entero de baja dosis que descartó lesiones líticas o tumores subyacentes.

Evolución:

El paciente inició tratamiento con Ciclofosfamida y Prednisona. Se consiguió una respuesta inicial buena, con reducción del inhibidor (5.6 UB), aumento de FVIII:C (13%) y recuperación de la anemia. Esto permitió la realización de aspirado de médula ósea, que fue compatible con mieloma múltiple, con plasmocitosis del 13% con translocación (4;14).

La Ciclofosfamida se suspendió temporalmente por un cuadro infeccioso, momento en el que tenía un FVIII:C del 136% y disminución del componente monoclonal. Posteriormente, el FVIII:C descendió al 18% y el componente monoclonal ascendió a 1.2 g/dL (con tercer pico de 0.6 g/dL). Se reintrodujo la Ciclofosfamida y se volvió a aumentar la dosis de Prednisona. Actualmente, el paciente está asintomático, sin reaparición de la anemia, con FVIII:C del 90% y componente monoclonal de 1.5 g/dL. Sigue vigilancia estrecha en nuestras consultas.

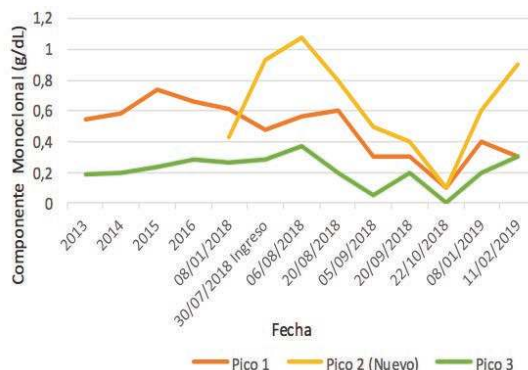


Figura 1. Evolución del componente monoclonal IgA lambda.



Figura 2. Evolución de los niveles de FVIII en relación con el componente monoclonal.



Figura 3. Hematoma en extremidad superior izquierda del paciente.

Discusión: La asociación de la HAA y el mieloma es extremadamente rara, con sólo cinco casos publicados^{4,5,6,7,8}. En la mayor parte, el diagnóstico de ambas patologías se realizó de forma concomitante; y el tratamiento consistió, en primer lugar, en intentar controlar la clínica hemorrágica (mediante concentrados de FVIII o FVIIr), y, posteriormente el inicio del tratamiento dirigido al mieloma. En el caso descrito, la sincronía temporal entre el desarrollo de la HAA y la aparición de un nuevo pico monoclonal, refuerza la hipótesis sobre el comportamiento de la paraproteína como inhibidor adquirido del factor VIII y, por lo tanto, como causante de la clínica presentada por el paciente [Tabla 2].

Referencias

1. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia review and meta-analysis focused on therapy and prognosis factors. Br J Haematol. 2003; 121:21.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost. 2012; 10:622.
3. Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. Cancer. 2001; 91:1067.
4. Muzaffar J, Katragadda L, Haider S, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin (IVIG) for the management of acquired factor VIII inhibitor in multiple myeloma: case report and review of literature. Int J Hematol. 2012; 95:102-106.
5. Ross C, Kuriakose K, Aswath GS, Subramanian S. Management of acquired haemophilia bleed in the backdrop of multiple myeloma. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015; 31:151-153.
6. Saburi M, Ohtsuka E, Itani K, et al. Development of acquired hemophilia A during treatment of multiple myeloma with lenalidomide. Rinsho Ketsueki. 2015;56:496-500.
7. Loftus L, Arnold W. Acquired Hemophilia in a patient with mieloma. West J Med. 1994; 160: 173-176.
8. Innao V, Allegra A, Morreale R, et al. Disappearance of acquired hemophilia A after complete remission in a Multiple Myeloma patient. Turk J Haematol. 2017; 34:184-485

PB-011

SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON GAMMAPATIAS MONOCLONALES

Hernández Pérez PM¹, Peralta R¹, Farfan G¹, Larreina J¹, Hermosilla M¹, Herrera Perez P¹, Campeny Najara A¹, Esteban Figueroa A¹, Feliu J¹, García Muñoz R¹, Najera Irazu MJ¹

¹Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja

Introducción: La alteración del sistema inmunitario en los pacientes con gammapatía monoclonal predispone la aparición de segundas neoplasias, actualmente el seguimiento estrecho en estos pacientes favorece el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, el objetivo de esta revisión, describir el tipo de segunda neoplasia más frecuente.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda de pacientes con diagnóstico de alguna gammapatía monoclonal que a su vez estuvieran diagnosticados de una segunda neoplasia, esta podría ser diagnosticada antes, al mismo tiempo o después. El objetivo de este análisis es observar el tipo de segunda neoplasia.

Resultados: Hemos analizado 13 pacientes diagnosticados de alguna gamapatía monoclonal y una segunda neoplasia, durante el periodo abril 2010 a noviembre 2018. Del total de pacientes, 7 eran mujeres y 6 hombres, con una mediana de edad al diagnóstico de 76 años (57-83). El 46,16% eran gammapatías monoclonales de significado incierto, el 15,38% mieloma múltiple (MM) quiescente y el 38,46% MM activos. En cuanto al tratamiento hematológico; 5 recibieron quimioterapia y 8 estaban en seguimiento sin tratamiento activo. El diagnóstico de segunda neoplasia en un 23,1% fue anterior a la gammapatía, el 46,1% fue al mismo tiempo y el 30,8% posterior. Al momento del análisis un 61,55% estaban vivos en respuesta completa (RC) sin tratamiento, el 7,69% RC con tratamiento activo, el 7,69% en tratamiento activo con enfermedad estable, el 15,38% en tratamiento activo con enfermedad en progresión y un 7,69% habían fallecido.

Conclusiones: Según nuestra pequeña serie el tipo de neoplasia más frecuente que acompaña a las gammapatías son las de tipo hematológico. De los no hematológicos las neoplasias más frecuentes son las de mama seguida de las gastrointestinales que es la distribución esperada según la población general. Un seguimiento estrecho de primeras neoplasias lleva a un diagnóstico precoz de segundas. El inconveniente de nuestra serie es el tamaño de la muestra.

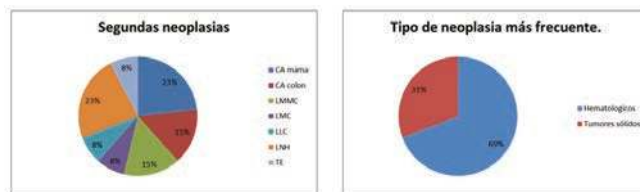


Figura 1.

PB-012

MPV COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN PREVIO A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES MENORES DE 65 AÑOS

Alfayate Lobo A¹, López García A¹, Iñigo Rodríguez B¹, Cubillas García D¹, Menéndez Cuevas M¹, Daorta Null M¹, Moreno Paredes N¹, Gómez Alvarez M¹, Calo Pérez A¹, Colas Lahuerta B¹, Benavente Cuesta C¹, Bolaños Calderon E¹, Medina Salazar S¹, Pérez López C¹, Peña Cortijo A¹, Polo Zarzuela M¹, Mateo Morales M¹, González Fernández F¹, Mora Casado A¹, Gonzalez Salinas A¹, Trelles Martínez R¹, Ybarra Morales M¹, Martinez Martínez R¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) sigue siendo el gold estándar del tratamiento en el paciente joven con mieloma múltiple (MM). Numerosos estudios han demostrado la eficacia y seguridad del empleo de Melfalán-Prednisona- Bortezomib (MPV) en pacientes mayores de 65 años, obteniendo tasas de respuestas globales del 71% (respuestas completas; 30%) con una duración media de la respuesta de 19.9 meses y adecuado perfil de toxicidad. Sin embargo, no disponemos de estudios que evalúen la eficacia de dicho esquema en pacientes menores de 65 años. Los esquemas de tratamiento más empleados hasta la aparición de los tripletes basados en inhibidor

proteosoma + inmunomodulador + corticoide, consistían en regímenes de tratamiento con combinaciones de Bortezomib con Dexametasona, Ciclofosfamida o Adriamicina o el clásico VAD (Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona), obteniéndose tasas de respuestas completas (RC) 15-25%. El propósito de este trabajo es evaluar la eficacia del esquema MPV como tratamiento de inducción previo a TPH en pacientes con MM de nuevo diagnóstico.

Métodos: Se recoge una serie de 20 pacientes con MM nuevo diagnóstico, candidatos a TPH, (edad media al diagnóstico: 54,6 años) entre los años 2008-2013, que recibieron como tratamiento de inducción Melfalán (9 mg/m² vía oral los días 1-4), Prednisona (60 mg/m² vía oral los días 1-4) y Bortezomib (1,3 mg/m² iv los días 1,4,8 y 11) previo a TPH acondicionado con Melfalán 100 mg/m² los días -3, -2. Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1. El objetivo primario fue valorar la tasa de RC post-inducción y post-TPH. Objetivos secundarios: Evaluar supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tiempo hasta el siguiente tratamiento.

Resultados: La tasa de respuestas globales tras el tratamiento de inducción fue del 85% (RC: 25%), con una media de ciclos administrados de cuatro. Los datos relativos al procedimiento de aféresis y TPH se recogen en la Tabla 2. Los resultados fueron similares a los publicados cuando se trasplanta tras otro régimen de inducción, sin verse afectada la recogida de progenitores ni la aplasia secundaria al TPH. El 94,7% alcanzaron respuestas parciales o mejores tras el TPH (RC: 57,89%). El tiempo medio hasta la siguiente línea de tratamiento fue de 51,78 meses (m), con una mediana de supervivencia global de 100,5 m y supervivencia libre de progresión de 39,7 m. La Tabla 3 recoge las respuestas obtenidas tras el tratamiento de inducción y tras el TPH. La edad, insuficiencia renal o estadio avanzado, no se asociaron con diferencias significativas en cuanto a tasas y duración de respuestas tras el tratamiento de inducción ni tras el TPH.

Conclusiones: En nuestro grupo de pacientes, se alcanzaron tasas y duración de respuestas similares a las registradas en pacientes >65 años con el mismo esquema de tratamiento (MPV) así como las evidenciadas en pacientes

Tabla 1.

Características de los pacientes y enfermedad (n=20)		
Edad al diagnóstico (años)		
Mediana	55	(43-67)
<60 años	16	(80%)
>60 años	4	(20%)
Sexo		
Mujeres	6	(30%)
Hombres	14	(70%)
Tipo de CM		
IgG	12	(60%)
IgA	3	(15%)
Oligosecretor/No secretor	3	(15%)
Plasmocitoma	2	(10%)
Tipo de cadena secretada		
Kappa	12	(60%)
Lambda	8	(40%)
Valor medio CM en suero	2,66	(0-7,87)
Valor medio CM orina	0,15	(0-2,26)
Estadio al diagnóstico		
DURIE-SALMON	I	5 (25%)
	II	10 (50%)
	III	5 (25%)
ISS	1	2 (10%)
	2	15 (75%)
	3	3 (15%)
Datos analíticos		
Hemoglobina	11,84	(7,8-15,8)
Plaquetas	225.000	(109.000-373.000)
Filtrado glomerular	76,3	(25,9-130)
Calcio	10,18	(8,6-12,7)
Albumina	3,66	(2,7-5)
B-2 microglobulina	4,18	(1-14,8)
LDH	387	(176-1.409)

Tabla 2.

Datos en relación con el trasplante autólogo (n=19)	
Nº Aféresis	
3 (2-5)	
Tipo de movilización	
G-CSF (300 mcg)	19 (100%)
G-CSF + Plerixafor	1 (5,26%)
Nº CD34+ infundidas	
1,96 (0,95-3,4)	
Duración media de neutropenia (Días)	
<0,5x10 ⁹ /L	11 (10-14)
<1x10 ⁹ /L	12 (11-15)
Duración media de trombopenia (Días)	
<20x10 ⁹ /L	11 (9-18)
<50x10 ⁹ /L	16 (9-75)
Tratamiento consolidación	
Si	3 (15,78%)
No	16 (84,21%)
Tratamiento de mantenimiento	
Si	13 (68,42%)
No	6 (31,57%)
Duración (Meses)	21,54 (4-46)

Tabla 3.

Respuestas obtenidas en relación con tratamiento inducción y trasplante		
Tratamiento inducción (n=20)		Trasplante autólogo (n=19)
Media ciclos administrados		Tasas de respuesta
4 (1-7)		RC 11 (57,89%)
Tasas de respuesta		MBRP 2 (10,53%)
RC	5 (25%)	RP 5 (26,32%)
MBRP	5 (25%)	PD 1 (5,26%)
RP	7 (35%)	Duración respuesta (meses)
EE	2 (10%)	46,95 (10-108)
PD	1 (5%)	Tiempo hasta la siguiente línea tratamiento (meses)
Tiempo en alcanzar respuesta (meses)	51,78 (10-108)	51,78 (10-108)
5,65 (1-20)	Supervivencia global (meses)	100,5 (42-116)
Reducción dosis Bortezomib	Supervivencia libre progresión (meses)	39,7 (12-72)
Si 9 (45%)	Perdida seguimiento	1 (5%)
Neuropatía 8 (88,89%)		
Alteraciones gastrointestinales 1 (11,11%)		
No 11 (55%)		
Otro tratamiento tras inducción con MPV		
Si 8 (40%)		
No 12 (60%)		

PB-013

PLASMOCITOMA INTRACEREBRAL, UNA ENTIDAD EXCEPCIONAL: A PROPÓSITO DE 3 CASOS

García Bacelar A¹, García de Coca A¹, Cuello García R¹, Caballero Berrocal JC¹, De la Fuente Graciani I¹, Bourgeois García M¹, Golvano Guerrero EM¹, Cebeira Moro MJ¹, Bombín Canal C¹, Gómez García L¹, Pérez González S¹, Acevedo García R¹, Pérez Martínez C¹, Tamayo Velasco A¹, Peñarrubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: El mieloma múltiple afecta con frecuencia al sistema nervioso central especialmente por compresión del cordón espinal secundaria a infiltración vertebral. Los tumores de células plasmáticas pueden manifestarse como tres entidades: a) mieloma múltiple; b) plasmocitoma solitario óseo; o c) plasmocitoma extramedular. Los plasmocitomas solitarios suponen <10% de las neoplasias de células plasmáticas. El aspirado medular debe ser normal y no deben existir lesiones demostrables en otras zonas ni evidencia de daño orgánico. Se distinguen dos

tipos principales: 1) Plasmocitoma óseo, afectando sobre todo a los huesos largos y esqueleto axial. 2) Plasmocitoma extramedular. La presencia de plasmocitomas intracraneales es conocida en la literatura por publicación de casos.

Métodos: Describimos en esta revisión tres casos de plasmocitomas: uno a nivel de base de cráneo, otro a nivel de fosa nasal y el último en localización parieto-occipital.

Caso clínico I: Varón de 77 años que tras visión doble monocular y cefalea se realiza TAC en el que se observa gran masa centrada en silla y turca en clivus. La biopsia mostraba proliferación de células anaplásicas plasmocitoides. PET TAC con múltiples lesiones líticas con captación de FDG.

Caso clínico II: Mujer de 73 años con clínica neurológica con pérdida de fuerza en mano derecha y cuyo TAC craneal muestra con gran masa de comportamiento agresivo que ocupa fosa craneal derecha y cuya biopsia mostraba proliferación plasmocitoide.

Caso clínico III: Varón de 42 años con tumoración parieto-occipital izquierda y diplopía. TAC craneal con múltiples lesiones a nivel de seno cavernoso con destrucción de peñasco y en región parieto-occipital. En Gamma 99mTC áreas hiperactivas en cráneo.

Resultados: Los pacientes revisados presentaban plasmocitoma parenquimatoso cerebral asociado a mieloma múltiple, mostrado diferentes formas de presentación respecto a clínica neurológica.

Conclusión: Los plasmocitomas intracraneales constituyen una neoplasia infrecuente en la práctica neuroquirúrgica. El plasmocitoma puede afectar al sistema nervioso central de tres maneras: surgiendo desde el hueso e infiltrando el espacio epidural, surgiendo de la duramadre o bien del propio parénquima cerebral. Las manifestaciones neurológicas varían desde síntomas de hipertensión intracraneal como cefalea, náuseas, vómitos y alteraciones visuales, hasta la afectación del seno cavernoso con compromiso del V y VI pares craneales. El diagnóstico de plasmocitoma es histológico caracterizado por la presencia de agregados de células plasmáticas con frecuentes atipias. Al realizar el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta las metástasis y el meningioma. La tomografía usualmente revela una lesión osteolítica, hiperdensa que refuerza al contraste, como ocurre en la revisión de nuestros 3 casos. El 50% de los pacientes afectados de plasmocitoma solitario progresan a MM en los 3 años siguientes al diagnóstico. La persistencia del CM más allá del año del tratamiento, y sobre todo su aumento, es un signo analítico de alarma de progresión a MM. La supervivencia a 5 años libre de enfermedad oscila entre el 50 y 90% en la mayoría de los autores. A modo de conclusión, es importante señalar: 1) Los plasmocitomas de localización intracraneal son una entidad rara y la mayoría son extramedulares bien localizados pero con agresividad local. Actualmente disponemos de una base limitada de casos. 2) Al diagnóstico debe excluirse el MM. 3) La progresión a MM es el fallo más frecuente y como predictor de enfermedad destaca el infiltrado de médula por células plasmáticas.

PB-014

HIPERPROTEINEMIA E HIPERFIBRINOLISIS AUMENTADA EN ESTUDIO DE PREANESTESIA

Guinot Segarra M¹, Carcel Corella P¹, Bru Oroval N¹, Llopis Calatayud I¹, Haya Guaita S², Luch García R¹

¹Hospital La Ribera; ²Hospital La Fe

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) se caracteriza por una proliferación clonal de células plasmáticas que en la mayoría de los casos segregan un componente monoclonal (CM). La proteína M puede dar lugar a la formación de complejos, como sucede con algunos factores de coagulación, y ocasionar de esta manera su disfunción o inactivación. Los factores mayormente afectados son V, VII, VIII, protrombina, fibrinógeno, fibrina y factor de Von Willebrand. Esta coagulopatía adquirida puede reflejarse en parámetros analíticos.

Métodos: Presentación de un caso clínico. Se describe la estrategia diagnóstica, las opciones de tratamiento y la evolución. Se discute sobre la necesidad y el impacto positivo del manejo multidisciplinar de los pacientes, siempre que se requiera.

Resultados: Se presenta el caso de una mujer de 59 años con el hallazgo casual de hiperproteinemia y alargamiento de parámetros analíticos de vía extrínseca e intrínseca en un estudio de preanestesia. Con esta observación se remite a Hematología que solicita test de mezclas y electroforesis de proteínas. Se observa que al añadir plasma control

los tiempos de coagulación no corrigen y se detecta CM IgG Kappa 4,9 g/dL. Así pues, se continúa el estudio y se objetiva anticuerpo lúpico debilmente positivo, sin déficit alguno en la dosificación de factores de coagulación. Por otra parte cabe resaltar que, pese a que el fibrinógeno derivado y el funcional son normales, se decide ampliar estudio del factor I. De esta manera, se detecta un ratio entre la cinética de formación y de degradación de fibrina con trombina inferior al normal, lo cual puede suponer una fibrinólisis aumentada. En ausencia de clínica hemorrágica, no se realiza preparación para la intervención pendiente de retirada de catéter doble J, sin describirse complicaciones posteriores. Por otra parte inicia tratamiento de primera línea con Velcade, Talidomida, Dexametasona tras completar estudio en suero y orina, así como medular y de imagen. A partir del segundo ciclo los tiempos de coagulación se normalizan. Actualmente ha recibido tres ciclos, y está pendiente de recolección celular con vistas a trasplante autólogo en primera línea.

Conclusiones: La coagulopatía adquirida es un hallazgo conocido en los pacientes con Mieloma Múltiple, aunque no siempre se asocie a complicaciones hemorrágicas. Cuando la enfermedad se trata y el CM disminuye, habitualmente las alteraciones en la coagulación se corrigen. El abordaje multidisciplinar temprano resulta imprescindible para el correcto diagnóstico y manejo de los pacientes, y puede tener un impacto positivo en el pronóstico.

PB-015

SÍNDROME DE BING NEEL RARA PRESENTACIÓN DE UNA RECAÍDA

Barrios Decoud D¹, Espedo de Haro M¹, Muñoz M¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción:

La Macroglulinemia de Waldestrom (MW)

Supone una enfermedad rara, definida por la presencia de infiltración linfoplasmocitaria de la médula ósea. En donde las células B tienen la capacidad de sintetizar elevadas cantidades de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal.

El Síndrome de Bing - Neel (SBN)

Es una muy rara complicación neurológica de la MW que se caracteriza por la infiltración del sistema nervioso central de células linfoplasmocitarias, con o sin afectación del fluido cerebro-espinal. La presentación clínica puede ser muy heterogénea y el diagnóstico puede apoyarse con Resonancia Magnética y técnicas de Biología Molecular.

Objetivo:

Presentación de complicación Neurológica con Diagnostico de Síndrome de Bing-Neel.

Paciente masculino de 77 años de Edad Diagnosticado de MW en el 2003, inicialmente tratado con Clorambucilo-Ciclofosfamida y Prednisona. En el 2012 presenta cuadro adenopático diagnosticándose progresión de la enfermedad y se decide tratar según esquema FC y Rituximab, posteriormente recibe Rituximab de mantenimiento por 12 dosis (bimensual) y se mantiene en remisión hasta Marzo del 2019. En Abril del 2019 ingresa al Hospital por cuadro de deterioro cognitivo, objetivándose en analítica duplicación de pico monoclonal y en Biopsia de Médula Osea infiltración compatible con Linfoma Linfoplasmocítico. Se realiza estudio de RMN en donde se observa lesiones de aspecto infiltrativo.

Analitica: Hb:11 Pla:126000 Leu:3720 Neu:2690 Cr:0.9 Ca:8.1 LDH:104 B2micro:3.05 CLL Kappa:311.8 Cociente K/L:43.31 IgM:686 PicoM:0.51 (monoclonal IgM Kappa)

IF de LCR: 20% de células compatible con infiltración monoclonal, CD5-/CD20+/-CD23+/CD10-/CD22-/Monoclonal Kappa.

Con estos resultados se Diagnostica de Síndrome de Bing-Neel y se inicia tratamiento con Ibrutinib en monoterapia en Mayo 2019.

Conclusiones: La Incidencia exacta del SBN es desconocida pero a pesar de ser casos muy raros, ante la presencia de signos de alarma debemos tener en cuenta el diagnóstico probable debido a la gravedad del mismo. El estudio de la mutación MYD88 en el líquido cefalorraquídeo puede ser de extrema ayuda en la confirmación del diagnóstico. A pesar de no haber consenso para el tratamiento del SBN, el Ibrutinib esta aprobado para la MW y atraviesa la barrera hemato encefalica, por lo cual es cada vez es mas aceptado y con resultados favorables.

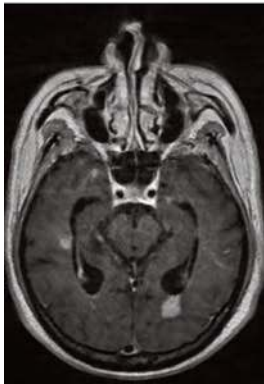


Figura 1.

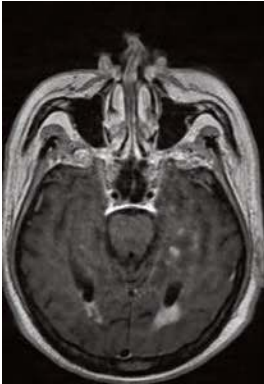


Figura 2.

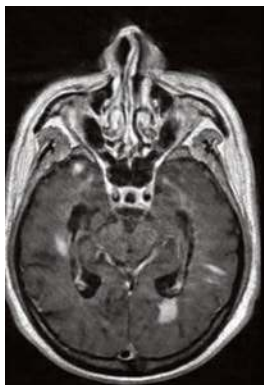


Figura 3.

PB-016

ANÁLISIS DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIAS EN NUESTRO CENTRO

Farfán Quiroga G¹, Hernández Pérez PM, Peralta Benitez RS, Hermosilla Fernández M, Campeny Najera A, Herrera Pérez P, Esteban Figueroa A, Feliu J, García Muñoz R, Larreina J, Najera Irazu MJ

¹Hospital San Pedro. Logroño. La Rioja.

Introducción: El FISH es una técnica citogenética de marcaje de cromosomas que utilizamos habitualmente en la evaluación inicial y seguimiento del mieloma múltiple (MM) que nos permiten clasificar al paciente por grupo de riesgo.

Objetivos Y Métodos: El objetivo, analizar en 59 pacientes diagnosticados de MM las alteraciones citogenéticas presentadas al diagnóstico y su estado posterior a los 3 meses del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Resultados: Se realizó un análisis retrospectivo de 59 pacientes diagnosticados de MM entre el periodo de mayo 2006 a mayo 2018. El 54%

eran hombres y el 46% mujeres, con una mediana de edad 60 años (32-74). El 32.2% eran IgGk, el 27.1%IgGL, el 13.6%IgAk, el 10.2%IgAL, el 8.5% MM CLLL y el 6.8% CLLK, MM dos bandas monoclonales 1.7%. El 45% (27) eran BJ+.

El FISH detectó alteraciones en 2 casos donde el cariotipo convencional fue normal. El 37.3%(22) fueron tratados con VD, el 28.8%(17) con VTD, el 18.6% (11) con VRD, el 5.1% con VCMO/VBAP y el 1.7% (1) con VAD, todos fueron a auto trasplante. Actualmente el 10.2 % (6) están con enfermedad activa, el 3.4% con enfermedad quiescente, el 40.7% (24) en RC y el 32.2% (19) han fallecido. De los 5 casos con riesgo citogenética muy alto, 4 han fallecido por progresión y 1 se encuentra en RC. De los 3 de riesgo alto se encuentran 2 en RC y 1 ha fallecido por progresión. De los 4 casos de pronóstico intermedio 1 falleció por progresión y los 3 restantes están en RC. De los 21 casos con FISH normal 5 presenta enfermedad activa, 3 con enfermedad quiescente, 4 han fallecido y 10 se encuentran en RC.

Conclusiones: En nuestro estudio se confirmó el mal pronóstico asociado a la citogenética de muy alto riesgo ya que el 80% de los casos fallecieron por progresión. Sin embargo solo el 19% con citogenética normal ha fallecido. En cuanto a los pacientes de riesgo intermedio y alto el tamaño de la muestra es escaso por lo que no podemos sacar conclusiones.

Se detectaron las siguientes alteraciones por FISH:

ALTERACIÓN CITOGENÉTICA POR FISH	CASOS
del 17p 8.6%	8.5% (5)
+1q	11.9% (7)
t. 4:14	5.1% (3)
t. 14:16	4.3% (1)
Negativo	35.6% (21)



Tablas.

PB-017

TRATAMIENTO CON DARATUMUMAB EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO E INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL EN DIÁLISIS

Roque A¹, Almeida JC¹, Rito LC¹, Nascimento T¹, Geraldés C¹, Ribeiro ML¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: El uso de daratumumab ha revolucionado el pronóstico del mieloma múltiple (MM) en recaída y/o refractaria (R/R). Aunque la insuficiencia renal (IR) es común en los pacientes (pts) con MM, los pts tratados con diálisis han sido excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos, siendo raros los casos publicados sobre el uso de Dara en pts con MM R/R dializados.

Caso clínico: Varón de 70 años, sin antecedentes destacables, con diagnóstico de MM IgG lambda, con anemia, lesiones osteolíticas vertebrales e IR terminal en diálisis. Obtuvo una respuesta parcial (RP) tras un primer tratamiento con 8 ciclos de ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD). Sufrió recaída un año después y recibió nuevamente CyBorD, con respuesta mínima. Continuó con lenalidomida y dexametasona (LenDex), alcanzando RP después de 4 ciclos y manteniendo el mismo esquema durante 15 ciclos. Seis años después del diagnóstico inicial, presentó nuevamente progresión de la enfermedad ósea y un aumento del componente monoclonal sérico. Inició daratumumab -16 mg/kg (semanalmente durante 2 meses, bisemanalmente durante 4 meses y mensualmente a seguir), ciclofosfamida oral 400 mg (días 1, 8 y 15) y dexametasona oral 20 mg (días 1 y 2). Las infusiones (en los días posteriores a diálisis) se realizaron sin reacción inmediata y sin necesidad de modificar el volumen de dilución o la velocidad de infusión. Después de cinco administraciones se normalizaron hemoglobina (13,9 g/dL), proteínas séricas totales (6,0 g/dL) y albúmina (3,5 g/dL) (Figura 1), que ilustran una respuesta hematológica, todavía sin independencia del tratamiento diálítico. Como complicaciones del proceso evolutivo, el pt sufrió un choque séptico de origen respiratorio, sin neutropenia, y falleció previamente a la evaluación de respuesta.

Conclusiones: El bortezomib ha revolucionado el tratamiento en pri-

mera línea y el pronóstico de los pts con MM e insuficiencia renal. Sin embargo, el tratamiento de los casos R/R sigue constituyendo un desafío. De acuerdo con el prospecto del producto, “es improbable que la excreción renal represente una vía de eliminación importante y el análisis de la farmacocinética poblacional no ha demostrado diferencias clínicamente significativas en la exposición a daratumumab entre los pts con y sin IR.” y en la evidencia resultante de dos informes de casos (Cejalvo, 2017; Rocchi, 2018; Smyth, 2018), el pt ha iniciado tratamiento con daratumumab. Nuestro informe apoya un buen perfil de seguridad del daratumumab en pts con IR terminal en tratamiento con diálisis, sin necesidad de ajustar la terapia y con buena respuesta analítica.

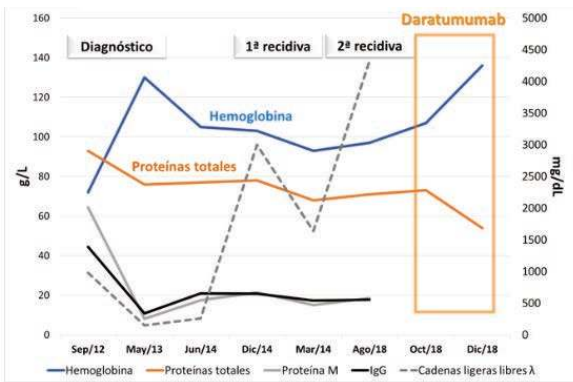


Figura 1. Evolucion analítica.

mostrando una aceptable tolerabilidad y toxicidad, siendo las infecciones y la neutropenia las complicaciones más frecuentes.

Tabla 1. Tabla de casos.

	Sexo	Edad diagnóstica de MM (años)	Fecha inicio Pd	Fecha progresión	Número de líneas de tratamiento previas	Número de ciclos de Pd	Tipo de respuesta
Paciente 1	M	47	Jun-18	-	5	9	MBRP
Paciente 2	M	49	Ene-16	-	2	29	MBRP
Paciente 3	V	69	Jul-17	Dic-17	3	5	RM
Paciente 4	V	73	May-18	-	4	9	EE
Paciente 5	M	69	Abr-17	Ene-18	3	10	RP
Paciente 6	V	68	Dic-17	May-18	3	6	EE
Paciente 7	M	60	Dic-15	Jun-17	4	15	EE
Paciente 8	M	62	Jun-15	Oct-17	4	14	RP
Paciente 9	V	56	Oct-16	Oct-16	3	1	NE
Paciente 10	M	52	Jun-16	Ago-16	4	3	NR
Paciente 11	M	75	Nov-16	Ene-17	3	2	RM

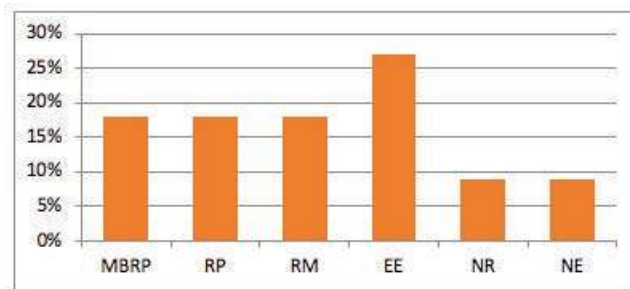


Figura 1. Tipos de respuesta en nuestra población.

PB-018

EXPERIENCIA CON EL USO DE POMALIDOMIDA-DEXAMETASONA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO

Galán Vega J¹, Álvarez Juárez MÁ¹, Herrera F¹, López Prieto C¹, Carmona Zabala I¹, Escolano Escobar C¹, Somolinos De Marcos N¹, Oña Compán F¹, Benito Parra L¹

¹Hospital Universitario de Getafe

Introducción: En la mayoría de casos, el Mieloma Múltiple (MM) se comporta como una enfermedad incurable con recaídas sucesivas, periodos de remisión cada vez más cortos y con refractariedad a los distintos tratamientos. En la recaída y refractariedad en pacientes que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas (incluyendo inhibidor del proteasoma e inmunomodulador), y que han progresado con el último tratamiento, Pomalidomida (agente de tercera generación de inmunomoduladores) ha demostrado tasas de respuestas globales que oscilan entre un 30% y un 60% dependiendo de si se administra en combinación con Dexametasona o si se asocia con citostáticos como la Ciclofosfamida.

Métodos: Describir nuestra experiencia con el uso de Pomalidomida-Dexametasona (Pd) y analizar la supervivencia global. Se trata de un estudio observacional retrospectivo de 11 casos de Mieloma Múltiple que han recibido tratamiento con Pd desde junio de 2015 hasta enero de 2019. Las variables analizadas han sido: sexo, edad al diagnóstico de MM, edad al inicio de Pd, número de líneas de tratamiento previas, número de ciclos de Pd y tipo de respuesta obtenida.

Resultados: Se recogieron 11 casos, 4 varones y 7 mujeres (Figura 1). La mediana de edad al diagnóstico fue de 61 años (47-75). La mediana de edad al inicio de Pd fue 73 años (54-79). Se habían utilizado 3 líneas previas de tratamiento (2-5). El número de ciclos de Pd fue de 9 (1-29). En nuestra población, el 81.9% (9) de los pacientes mostraron alguna respuesta (Figura 2): un 18.2% alcanzó una muy buena respuesta parcial (MBRP), un 18.2% una respuesta parcial (RP), otro 18.2% una respuesta mínima (RM), un 27.3% enfermedad estable (EE), un 9% no respuesta (NR) y otro 9% no evaluable (NE). La mayoría de complicaciones asociadas al tratamiento con el tratamiento fueron neutropenia grado 3-4 e infecciones respiratorias.

Conclusiones: Según nuestra experiencia la utilización del esquema Pomalidomida-Dexametasona, asociado o no al uso de un tercer fármaco como Ciclofosfamida, proporciona en nuestra serie una mediana de supervivencia global de 9 meses (Figura 3), cercana a lo descrito en el estudio MM-010. Los efectos secundarios son similares a los descritos,

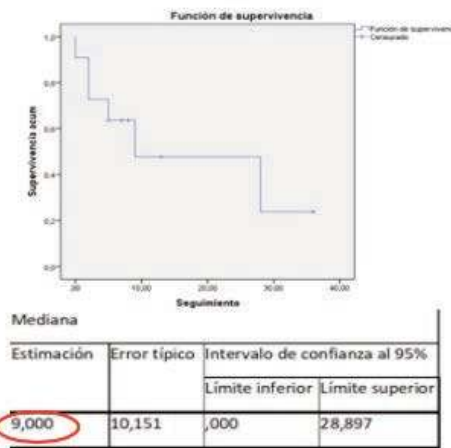


Figura 2. Kaplan Meier para estudio de supervivencia global

PB-019

SINDROME DE POEMS: UN ESPECTRO RARO DE GAMMAPATIA MONOCLONAL

Restrepo Correa J¹, Anaya Aznar MP¹, Guillen Sarmiento C¹, Cobos Gonzalez E¹, Crespo Nuñez C¹, Moreno Risco B¹, Lopez Santamaria Castro C¹, Hernandez Sanchez E¹, Ramos Fernández Soria R¹, Alonso Escobar N¹, Casado Calderon MS¹, Groiss Buiza J¹, De La Maya Retamar MD¹, Campano Val FJ¹, Vagace Valero JM¹

¹Hospital Universitario De Badajoz

Introducción: El síndrome de POEMS es una rara entidad paraneoplásica con afectación multisistémica; como resultado de un desorden clonal de células plasmáticas. Acuñado con base en las características clínicas inicialmente identificadas: Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, neoplasia Monoclonal y cambios dermatológicos, en la actualidad dependen en forma obligada de la demostración de una gam-

mapatía monoclonal con neuropatía periférica asociada, a lo que es necesario agregar otros datos clínicos, bioquímicos (Niveles séricos de VEGF) y radiológicos (Lesiones osteoescleróticas). Así mismo, el tratamiento ha evolucionado de forma similar que las demás discrasias de células plasmáticas, pero dada la baja frecuencia de esta patología es preciso contar con más evidencias para estandarizar su tratamiento.

Caso Clínico: Varón de 54 años con antecedente reciente de ECV isquémica parieto occipital derecha con buena recuperación funcional asociado a poliglobulia y ligera trombocitosis además de Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), tipo IgG lambda, estudio de la mutación V617F y del Exón 12 del JAK2 negativos. Posteriormente presenta sensación de parestesias en miembros inferiores, así como dificultad para caminar, con estudio neurofisiológico con electromiografía y electroneurografía que resultó compatible con polineuropatía sensitiva motora desmielinizante proximal de predominio motor que afecta en un grado acusado a los miembros inferiores. El TAC mostró lesiones líticas con borde escleroso en diferentes sitios. Por lo anterior solicitamos niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que muestra un valor superior a 1000 pg/ml.

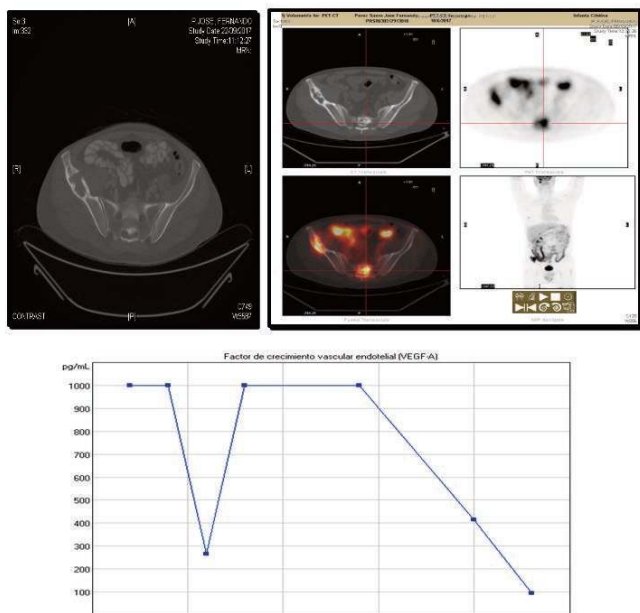


Figura 1.

Resultados: Se inició tratamiento con Lenalidomida/ DXM con descenso importante de los niveles de VEGF, pero con persistencia de enfermedad en PET-TC de reevaluación, por lo que se cambia tratamiento a Bortezomib-DXM, recibiendo tres ciclos, así como 20 sesiones de radioterapia en pala iliaca derecha (40Gy en total). En respuesta parcial, se decide realización de TASPE, con buena tolerancia. La reevaluación a los 3 meses postTASPE mostraba persistencia de enfermedad ósea y componente monoclonal ligeramente elevado. Se inició tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida, con desaparición del componente monoclonal, aunque con persistencia de una tenue banda monoclonal en la inmunofijación, y con significativa disminución de los niveles de VEGF, todo ello acompañado de una evidente mejoría de los síntomas neurológicos en miembros inferiores.

Conclusiones: Llegar al diagnóstico de ésta entidad puede resultar ser un desafío, sin embargo una buena anamnesis, examen físico, seguido de pruebas diagnósticas consecuentes y un adecuado enfoque de diagnósticos diferenciales nos llevará razonablemente a él. Una vez realizado el diagnóstico; el tratamiento está basado en la terapéutica actual anti mieloma, teniendo en cuenta la neurotoxicidad de algunos de éstos fármacos así como el uso de radioterapia en caso de existir igual o menos a 2 lesiones osteoescleróticas. Las respuestas hematológicas son del 81%, la normalización del VEGF y la mejoría neurológica son del 100% a los 21 meses de inicio del tratamiento (La limitación de los estudios es el corto seguimiento, dado que los resultados a largo plazo aún no están disponibles).

PB-020

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA BORTEZOMIB-LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA EN PACIENTE EN HEMODIÁLISIS Y RECIENTE DIAGNOSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATO A TRASPLANTE

Martínez García AB¹, Martínez Redondo C¹, Cerezuela Martínez P¹, González Serna AD¹

¹H.U. Los Arcos del Mar Menor, Murcia

Introducción: La supervivencia de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) ha aumentado considerablemente en la última década gracias a dobletes y tripletes de fármacos (inhibidores del proteosoma, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales). Esta mejoría también se ha observado en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal al diagnóstico, que asocian una mayor morbilidad. El tratamiento gold standard en estos pacientes continúa siendo el basado en Bortezomib. Otras moléculas también han demostrado eficacia y seguridad en casos de pacientes con MM y hemodiálisis. Exponemos nuestra experiencia con un paciente de estas características.

Métodos: Varón de 76 años con antecedente de Cardiopatía isquémica (SCASEST hace 4 años) y Enfermedad renal crónica estadio 5 de etiología no filiada que inició hemodiálisis hace 9 meses y rHu-EPO semanal. Se remite para estudio de trombopenia. En la analítica destaca VSG elevada, plaquetas $63 \times 10^3/uL$ y componente monoclonal (CM) IgA lambda 4g/dl. Ratio de cadenas ligeras k y λ (R k/ λ) <0.01. Se realiza estudio medular objetivando un 45% células plasmáticas. Por citometría se identifica población de células plasmáticas (6.58% del total), 99.1% de ellas con fenotipo aberrante/patológico CD45+debil/- CD38++ CD138+ CD56+ CD27- CD19- CD20- e IgCit monoclonal de tipo IgA/ λ . El estudio FISH mostraba trisomía de cromosomas (cr) 17, 9, 15, 11 y 16; monosomía cr 13 y rotura IgH. Cariotipo MO: 46, XY [20]. Se completa estudio con serie ósea en la que no se observan lesiones líticas y biopsia grasa que es negativa para Rojo Congo. Con el diagnóstico de Mieloma Múltiple IgA lambda ISS III DS II en paciente no candidato a trasplante en hemodiálisis, se decide iniciar tratamiento de primera línea con Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona, ante los buenos resultados reportados de ambos fármacos en pacientes con fallo renal.

Resultados: Se inicia tratamiento con Bortezomib (1.3 mg/m² días +1, +4, +8 y +11 ciclo 1; +1, +8 y +15 ciclos 2-9), Lenalidomida 5 mg días 1-21 y Dexametasona (40 mg semanal ciclos 1 y 2, 20 mg semanal ciclos 3-9) cada 28 días. Se inicia profilaxis antitrombótica con HBPM y profilaxis antivírica a dosis ajustadas por insuficiencia renal. Se ajusta el tratamiento por las siguientes incidencias:

- Reducción de Bortezomib a 1 mg/m² desde día +15 de 1er ciclo por neuropatía.
 - Reducción de Lenalidomida a días alternos desde 2º ciclo por trombopenia y sangrado.
 - Retraso de una semana de inicio de 7º ciclo por infección respiratoria.
- Completa un total de 9 ciclos. Al inicio de segundo ciclo CM 0.22 g/dl, sin CM y R k/ λ normal desde tercer ciclo. En la reevaluación tras finalizar tratamiento se confirma Enfermedad Mínima Positiva (0.1% células plasmáticas, 2.3% de ellas con fenotipo aberrante). Con un seguimiento de 90 días tras finalizar tratamiento, el paciente continúa en Respuesta Completa No estricta, presenta cifras de plaquetas $>100 \times 10^3/uL$ y ha disminuido el requerimiento de rHu-EPO a dosis mensual.

Conclusiones: El esquema Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona ha demostrado ser eficaz y seguro en los pacientes en hemodiálisis. La toxicidad que presentó nuestro paciente fue leve y fácilmente manejable.

PB-021

MIELOMA MÚLTIPLE EXTRA-ÓSEO, UN CASO CON MALA EVOLUCIÓN ¿ES LO USUAL?

Hernández Mata C¹, Badescu Pirvulescu EL¹, Gómez Martínez A¹, Martín-Consuegra Ramos S¹, Pinzón Mariño S¹, García Ortego A¹, Moreno Carbonell M¹, Civeira Marín M¹, González Gómez E¹, Delgado Beltran P¹, Godoy Molias A¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: El mieloma extramedular (MEM) se presenta al diagnóstico en 3-18% de los casos y otro 10-30% lo padecerá en algún momento en la evolución. Esta presentación de MM se asocia a morfología inmadura, Cg de alto riesgo, escape de cadenas ligeras, disminución en la expresión

de CD56y aumento en la expresión de CD44 y CXCR4; con peor pronóstico pese a los avances en el tratamiento.

Metodología: Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de MM IgA K extra óseo con una evolución desfavorable. Diagnóstico inicial en Febrero 2014 ISS I, con plasmocitoma en V, VIII y IX arco costal, recibió tratamiento con VD por 6 ciclos alcanzando RC y posteriormente TASPE y consolidación con Velcade por 6 ciclos. Primer recaída en Ago 2016 con masa en pared torácica sin contacto óseo; escape a CLL K, tratamiento con VRD por 6 ciclos logrando RC y segundo TASPE y mantenimiento con R. Segunda recaída en Mayo 2018 con derrame pleural y ascitis maligna, tratamiento con DVd por 1 ciclo y progresión intratratamiento; cambio a Pomalidomida-Claritromicina-Dexametasona sin respuesta, desarrollo de insuficiencia respiratoria, fallo renal y hepático culminando en su fallecimiento en Agosto 2018.

Conclusiones: Acorde a lo reportado, la supervivencia de la paciente fue menor a lo esperado por escalas de riesgo (ER) habitual (ISS) y el grado de respuesta alcanzado con el tratamiento, la SG fue de 54 meses con SLP 31 meses, la supervivencia después de la segunda recaída fue de 3 meses, similar a lo ya descrito (6 meses). Acorde a un estudio realizado por Weinstock el MEM solo 1,32% de los MEM se manifestaron con enfermedad pleural y derrame, y 0,62% en peritoneo y ascitis (como en el caso). Al igual que lo reportado, la enfermedad de la paciente presentó liberación de cadenas ligeras. Si bien existe evidencia y acuerdo en el peor pronóstico de los pacientes con MEM independientemente de las ER y otros factores, no existen recomendaciones específicas sobre la elección de algún tratamiento en primera línea en particular, siguiendo, por ahora, las recomendaciones generales para el tratamiento del MM. El "How I Treat extramedullary myeloma" publicado en Blood en 2016 a modo de recomendación de experto, propone, en los pacientes candidatos a TASPE, triple terapia inicial, TASPE en tándem, consolidación con triple terapia y mantenimiento (3). En nuestro caso la paciente recibió tratamiento agresivo y TASPE en 2 ocasiones, además de fármacos de nueva generación en la segunda recaída (Daratumumab y Pomalidomida) sin embargo, el uso de estos nuevos fármacos en MEM no ha sido bien estudiado además de la menor eficacia en etapas tan avanzadas de la enfermedad. Es claro el mal pronóstico del MEM, por lo que debe plantearse un protocolo de acción local para el tratamiento agresivo mientras futuros estudios dan luz sobre el mejor esquema de tratamiento.

Referencias

1. Las cifras del cáncer en España 2018. SEOM
2. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L. Br J Haematol. 2015;169(6):763-5.
3. Touzeau C, Moreau P. Blood. 2016;127(8):971-6.
4. Kumar AK, Dakhil C, Teeka Satyan M, Haideri N. J Med Case Rep. 2014;8:299.
5. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, et al. Haematologica. 2012;97(11):1761-1767.
6. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, et al. Haematologica. 2014;99(2):360-4.
7. Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, et al. Br J Haematol. 2015;169(6):851-8.
8. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, et al. J Clin Oncol. 2011;29(28):3805-12.
9. Dawson MA, Patil S, Spencer A. Haematologica. 2007;92(1):143-144.

PB-022

TRATAMIENTO SUBÓPTIMO ADAPTADO A LA SITUACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON MM DE NUEVO DIAGNÓSTICO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Fonseca Santos M¹, Sobejano Fuertes E¹, Puig Moron N¹, González de la Calle V¹, García-Sanz R¹, Caballero Barrigón MD¹, Redondo Guijo AM¹, Zanabali J¹, Mateos Manteca MV¹, Leoz Allegretti P¹

¹Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: El mieloma múltiple afecta a personas de entre 60 y 70 años, aunque se puede manifestar en personas más jóvenes. El tratamiento estándar para pacientes <65 años o <70 años con buena condición clínica es el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) en primera línea. La inducción consiste en tripletes: bortezomib y dexametasona, más talidomida, ciclofosfamida, doxorubicina o lenalidomida, durante 4 a 6 ciclos. Después se realiza el TASPE acondicionado con melfalán, seguido de mantenimiento con lenalidomida. Sin embargo, si el MM se presenta de forma muy agresiva y condiciona un deterioro clínico importante, no se puede optar por este tratamiento.

Método: Se presentan dos casos clínicos, un varón de 66 años y una mujer de 69 años diagnosticados de mieloma múltiple (MM) que reciben tratamiento en el Hospital Clínico de Salamanca

Resultados (presentación de los casos):

Paciente 1: varón de 66 años que presentó dolor cervical de 3 meses de evolución, pérdida de fuerza de extremidades superiores e inferiores, disfagia y disfonía. Se constató una radiculopatía sensitivo-motora cervical. Se realizó exéresis tumoral y fijación cervical. El examen histopatológico confirmó la sospecha de plasmocitoma. Tras la evaluación clínica completa, se diagnosticó un MM Bence-Jones R-ISS-2 con afectaciones CRAB (lesiones óseas y anemia), inmunoparesia y citogenética de alto riesgo (ganancia de 1q). Recibió 10 sesiones de radioterapia en C2 y VMP (9 ciclos) con lo que alcanzó MBRP. Actualmente recibe Rd (según GEM2010).

Paciente 2: mujer de 69 años, en seguimiento por una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgA lambda consultó por dolor cervical. En el PET-TC se describieron zonas de hipercaptación que incluían la región cervical. Acudió a Urgencias por empeoramiento del dolor y se objetivó fractura de C3. Se realizó corpectomía de C3, exéresis de lesión y fijación cervical. Tras el alta, reingresó por neumocéfalo post-quirúrgico, que fue drenado. Se confirmó la evolución de GMSI a MM IgA lambda R-ISS-2 que cursaba con CRAB (lesiones óseas), inmunoparesia y citogenética de alto riesgo (deleción de 17p). Recibió 10 sesiones de radioterapia en C3. Empezó tratamiento con VD y actualmente está el tercer ciclo. Antes de iniciar el tratamiento de inducción, ambos pacientes ingresaron en la UCI por parada respiratoria secundaria a un plasmocitoma en región cervical. Precizaron intubación orotraqueal y después traqueotomía. Presentaron disfonía (lesión del hipogloso) y disfagia, que se manejaron con una cánula traqueal con válvula fonatoria y sonda nasogástrica.

Conclusiones: Estos pacientes, por la edad y estatus previos al diagnóstico de MM, podrían ser candidatos a un TASPE. Sin embargo, debido a la presentación agresiva de los plasmocitomas en región cervical se optó por tratamientos considerados subóptimos según las recomendaciones actuales. Los tratamientos fueron adaptados a la fragilidad de los pacientes secundaria a la afectación sistémica importante del MM y pueden ser un puente al tratamiento con intención curativa, en el caso de que los pacientes recuperen su estatus basal.

BANCO DE SANGRE

PB-023

RECAMBIO ERITROCITARIO COMO TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Acevedo Garcia RM¹, De La Fuente Graciani I¹, Perez Gonzalez S¹, Garcia De Coca A¹, Cuello Garcia R¹, Bombin Canal C¹, Cebeira Moro MJ¹, Bourgeois Garcia M¹, Golvano Guerrero EM¹, Gomez Garcia LM¹, Caballero Berrocal JC¹, Perez Martinez C¹, Garcia Bacelar A¹, Tamayo Velasco A¹, Peñarrubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario De Valladolid

Introducción: El término Enfermedad de células falciformes (ECF) describe un grupo de alteraciones crónicas caracterizadas por hemólisis y episodios intermitentes de oclusión vascular que causan isquemia tisular y disfunción orgánica aguda y crónica. Una atención médica experta e integral disminuye la morbilidad y aumenta la esperanza de vida de los enfermos. La ECF es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina (Hb) falciforme (HbS) en los eritrocitos. Los individuos heterocigotos o portadores de HbS tienen el llamado “rasgo falciforme” (fenotipo AS), una condición generalmente benigna y asintomática. Los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos tienen enfermedad sintomática con 5 fenotipos posibles, siendo el más frecuente el de anemia falciforme (HbSS), que afecta aproximadamente al 75% de los pacientes. Ante la sospecha de ECF, se debe realizar una analítica que debe incluir electroforesis de Hb a pH alcalino, test de solubilidad, test de falciformación, cuantificación de HbA2 y HbF.

Métodos: Presentamos el caso de una mujer de 19 años, natural de Senegal, que está en seguimiento por Hematología por anemia de células falciformes y precisa de terapia transfusional periódica para mantener cifras de Hb superiores a 10 g/dl. La paciente ingresa por episodio de síncope precedido de disnea intensa al subir escaleras. Presenta una auscultación cardíaca patológica, con soplo diastólico en borde esternal izquierdo y soplo sistólico en ápex.

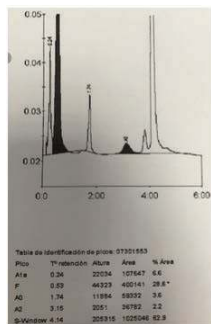


Figura 1.

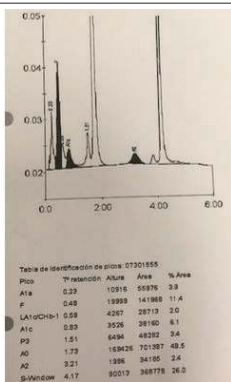


Figura 2.

Resultados: Se realiza analítica completa, en la que se evidencia una anemia con Hb 10 g/dl y un hematocrito de 28.1%, sin presentar leucopenia ni trombopenia. Se realiza electroforesis de Hb al ingreso y pre-

senta HbS de 62.9% (Figura 1). En el electrocardiograma, se observan signos de sobrecarga de ventrículo izquierdo, por lo que se realiza un ecocardiograma, en el que se evidencia una Insuficiencia aórtica moderada-severa, Insuficiencia mitral moderada-severa e Insuficiencia tricúspide moderada, sin derrame pericárdico. Por todo ello, la paciente ingresa en el servicio de Cirugía Cardíaca con diagnóstico de valvulopatía reumática mitro-aórtica. Se realiza consulta con Servicio de Hematología para el manejo perioperatorio de la paciente dada su patología de base, dado que puede desarrollar complicaciones graves post-operatorias, como síndrome torácico agudo, crisis vaso-oclusivas o síndrome hemolítico agudo post-transfusional. Se decide la realización de protocolo de recambio eritrocitario previo a dicha intervención para intentar evitar este tipo de complicaciones. Se realiza recambio eritrocitario, utilizando concentrados de hematíes como solución de reposición. El procedimiento se realiza sin incidencias presentando HbS post-recambio de 27% (Figura 2). La paciente se somete a sustitución valvular mitro-aórtica por prótesis biológicas sin complicaciones durante ni posteriores a la intervención. Se realiza ecocardiograma post-quirúrgico, en el que se objetivan prótesis normofuncionantes sin insuficiencia.

Conclusiones: Las indicaciones de transfusión en este tipo de pacientes no están ligadas a corregir el grado de anemia sino también a tratar o prevenir complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, disminuyendo el porcentaje de hematíes con HbS. Sin embargo, las transfusiones aumentan de forma exponencial la viscosidad sanguínea acentuando el riesgo de vasooclusión. El objetivo de la exanguinotransfusión es disminuir el porcentaje de hematíes con HbS a menos del 30%, aumentando la Hb hasta 10-11 g/dl o hematocrito del 30%.

PB-024

ESTUDIO SOBRE LA RECAPTACIÓN DE DONANTES DE SANGRE A PARTIR DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HEMOCROMATOSIS EN EL BSTN

Rodriguez -Segura E¹, Pinillos Echeverría MA¹, Tellechea García I¹, Martiarena Andueza MA¹, Oiz Eugui M¹, Fernández Eito J¹, Luque Catena MA¹, Garbayo Peralta R¹, García-Erce JA¹

¹BSTN

Introducción: La hemocromatosis hereditaria (HH) es una patología que aglutina varios trastornos hereditarios caracterizados por un aumento de la absorción intestinal de hierro, y su acumulación en los tejidos. Las flebotomías se consideran el tratamiento de elección, y en un acuerdo publicado por el Ministerio de Sanidad, Igualdad y Políticas Sociales con fecha de Octubre de 2006, se permite la donación de sangre a las personas con hemocromatosis que no presentan sintomatología causada por la anomalía genética, pero el donante deberá cumplir los criterios exigidos en cualquier donación: voluntariedad y altruismo; así como los establecidos en el RD 1088/2005.

Objetivo: Evaluación de la efectividad y seguridad de la medida (donantes recaptados de personas afectas de hemocromatosis) desde su implementación en 2014, y habiendo pasado por varias fases.

Material y métodos: Estudio pseudo experimental: revisión retrospectiva de la evolución de un protocolo asistencial, - antes y después de la revisión del protocolo de sangrías terapéuticas, en 2018. Se emplea como material el programa e-Delphynade Hemosoft. 4.

Resultados: Del total de pacientes derivados desde su comienzo en 2014 de 33 pacientes, 18 han sido aceptados como donantes, y tres de ellos podrían ser aceptados una vez normalizados sus niveles de ferritina (criterio que requerimos para su aceptación como donantes).

Periodo	Pacientes derivados de Hemocromatosis	Precisaron flebotomías	No aptos para donación	Donantes
2014-2019	33	18	8	18
2014-2017	23	9	6	13
2018-2019 (31/05)	10	9	2	5 (4 podrían pasar a donantes en un futuro)

En cuanto a las extracciones:

Periodo	Donaciones efectivas	Flebotomías
2014-2019	87	134
2014-2017	77	78
2018-2019 (31/05)	10	56

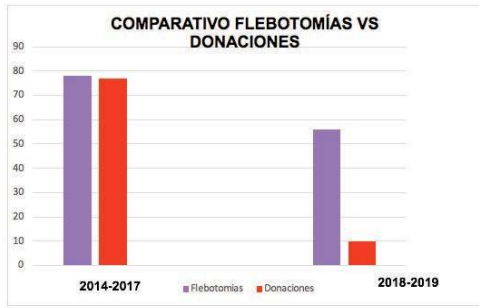


Figura 1.

Conclusiones: El nuevo programa se centra en aquellos pacientes de hemocromatosis que podrían convertirse en donantes, evitando los que no se adecúan a la donación que e derivarían al Centro de Atención Primaria. Al reducir el número pacientes en el programa permite un mejor control y seguimiento.

PB-025

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Acevedo Garcia RM¹, De La Fuente Graciani I¹, Bourgeois Garcia M¹, Golvano Guerrero EM¹, Bombin Canal C¹, Cebeira Moro MJ¹, Perez Gonzalez S¹, Garcia De Coca A¹, Cuello Garcia R¹, Caballero Berrocal JC¹, Perez Martinez C¹, Garcia Bacelar A¹, Tamayo Velasco A¹, Peñarubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario De Valladolid

Introducción: La linfocitosis hemofagocítica es un síndrome inflamatorio severo producido por la activación excesiva de macrófagos y linfocitos T citotóxicos. La forma primaria o genética, causada por mutaciones que afectan a los linfocitos citotóxicos y a la regulación de la inmunidad, es más común en la edad pediátrica, en comparación a la forma secundaria o adquirida, que es más frecuente en adultos. Esta forma adquirida suele estar causada por infecciones o tumores malignos, aunque también puede ser debida a trastornos autoinmunes, en cuyo caso se llama síndrome de activación de macrófagos. La forma secundaria puede afectar a adultos en cualquier década de la vida, aunque los tumores malignos son la causa más frecuente cuando aumenta la edad del diagnóstico, sobretudo linfomas. Clínicamente, los pacientes suelen presentar fiebre y esplenomegalia. Analíticamente, se evidencia bicitopenia, con hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, aumento de ferritina >500 mcg/L, ausencia de actividad de células NK y elevación del receptor soluble de IL-2. También es criterio de diagnóstico la visualización de hemofagocitosis en médula ósea.

Métodos: Presentamos el caso de un varón de 87 años, sin antecedentes personales de interés. El paciente ingresa en el Servicio de Medicina Interna por cuadro de fiebre de días de evolución con sudoración nocturna. El paciente refiere astenia e hiporexia, sin otra sintomatología asociada. A la exploración física, llama la atención marcada ictericia de piel y mucosas.

Resultados: Durante su ingreso se realizan numerosas pruebas diagnósticas entre las que destacan:

- Datos analíticos:
 - o Hemograma: Hb 6.9 g/dl, hematocrito 20.8%, reticulocitos 7.96%, plaquetas 81 x10⁹/µl. No leucopenia ni neutropenia.
 - o Bioquímica: Cr 1.42 mg/dl, LDH 1062 U/L, Bilirrubina total 3.6 mg/dl (Bil Directa 2.36 mg/dl), FA 232 U/l, GGT 111 U/l. Iones normales. Triglicéridos 334 mg/dl. Haptoglobina < 7.8 mg/ml. Ferritina > 1000 ng/ml.
 - o Coagulación: Fibrinógeno 235 mg/dl.
 - o Receptor soluble de IL-2: 16047 U/ml.
 - o Estudio de HPN: Negativo.
- Ecografía abdominal en la que se observa hepatoesplenomegalia difusa con bazo de 14 cm.
- TAC tóraco-abdominal: Destaca esplenomegalia ya descrita en ecografía. Imágenes hipodensas localizadas en parénquima esplénico, que podrían corresponder con pequeños infartos.
- Estudio de médula ósea (Imagen 1): Se observa un 21% de células in-

maduras de tamaño grande con citoplasma abundante e intensamente basófilo. También se observan macrófagos de pigmento y detritus, alguno con fenómeno de hemofagocitosis aislado.

El paciente presenta empeoramiento progresivo del estado general y, tras realización de varios estudios de médula ósea, se diagnostica de Síndrome linfoproliferativo de estirpe B de alto grado y se inicia tratamiento según esquema quimioterápico R-miniCHOP y Etopósido para el tratamiento del síndrome hemofagocítico. Finalmente, el paciente fallece por sepsis con fallo multiorgánico.

Conclusiones: El síndrome hemofagocítico es una entidad rara y muy agresiva. Dada la dificultad de su diagnóstico, los pacientes pueden fallecer antes del inicio del tratamiento. El tratamiento recomendado con mayor evidencia es el Etopósido a dosis de 150 mg/m², ya que es un agente quimioterápico con una alta especificidad por los linfocitos T y la secreción de citoquinas.

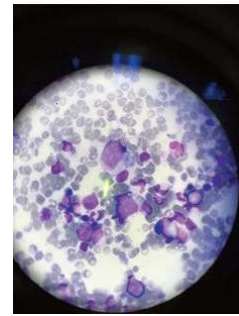


Figura 1.

PB-026

REVISIÓN A 4 AÑOS DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES

Montero Martín L¹, Ordoñez Garcia M¹, Gómez Vázquez MJ¹

¹Hospital Universitario de Móstoles

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) constituye la anemia hemolítica adquirida más frecuente. Su diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos dirigidos contra los propios hematíes del paciente (autoanticuerpos). La técnica utilizada para detectarlos es el test de Coombs directo (CD), que salvo raras excepciones, es siempre positivo.

Métodos: Se realiza análisis descriptivo retrospectivo de los pacientes a los que se les realizó estudio de AHAI durante los años 2015-2019, mediante la revisión de las historias clínicas y datos inmunohematológicos y transfusionales.

Tabla 1.

Nº	Sexo	Edad	Antecedentes	CD	Titulación	Tratamiento	Evolution	Transfusiones	Comorbilidades
1	Mujer	62	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
2	Mujer	77	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
3	Mujer	66	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
4	Mujer	71	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
5	Mujer	71	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
6	Mujer	71	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
7	Mujer	66	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
8	Mujer	62	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
9	Mujer	62	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
10	Mujer	62	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
11	Mujer	74	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
12	Mujer	74	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
13	Mujer	66	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
14	Mujer	66	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
15	Mujer	66	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía
16	Mujer	66	DM2	Positivo	1:100	150 mg/m ²	Estable	0	Cardiopatía

Resultados: Nuestro centro es un hospital de grupo 2 que atiende a una población de 168.940 habitantes. Durante los últimos cuatro años se han diagnosticado un total de 16 pacientes con AHAI. El 43,8% correspondían a casos de AHAI primaria, en su mayoría (85,7%) varones, con una media de edad de 56 años. El 56,3% restante eran casos de AHAI secundaria, la mayoría de los casos (67%) mujeres, con una media de 69 años de edad (ver tabla). El test de CD fue positivo por IgG en 14 de ellos y por IgG + C3d en 2. Se realizó titulación en el 75% de los pacientes. 7 de ellos (58,3%) presentaron título alto, considerando como tal aquellos con título mayor o igual a 300 (según tarjetas DAT IgG Dilution de BioRad), sin observarse relación con la severidad de la anemia ya que sólo 1 precisó transfusión. Sin embargo, de los 5 pacientes con título medio de anticuerpos (10-100), 4 fueron transfundidos. Además se incluyeron técnicas para descartar la existencia de aloanti-

cuerpos mediante la disociación del autoanticuerpo con PEG o WARM, excluyéndose en el 43,8% de los pacientes, en el resto no fue posible la disociación. En 6 pacientes (37,5%) se realizó fenotipo eritrocitario tras disociación del autoanticuerpo con cloroquina, el resto de muestras se remitieron a centro de referencia para realización de genotipo eritrocitario. El tratamiento consistió en esteroides a dosis de 1 mg/kg en los 16 pacientes, 2 de ellos precisaron asociar rituximab y de estos, además, 1 ciclofosfamida. 1 de los pacientes había sido esplenectomizado en la infancia por episodios repetidos de AHAI.

Conclusión: Todo estudio de AHAI debe incluir un test de CD con caracterización y titulación de la inmunoglobulina responsable, técnicas de autoadsorción para descartar la existencia de un aloanticuerpo oculto tras un autoanticuerpo, lo que sucede en el 12-40% de los casos, y estudio de fenotipo eritrocitario para transfundir unidades de fenotipo compatible en caso de no poder descartar la presencia de un aloanticuerpo, aunque no siempre es sencillo. En nuestros casos de AHAI la transfusión de hematíes fue necesaria en 7 de los 16 pacientes (43,7%). En 3 de ellos sólo pudo realizarse con unidades de fenotipo Rh y K compatible sin haber podido excluir la presencia de aloanticuerpos ni haber realizado fenotipo eritrocitario completo. Todas cursaron sin complicaciones y con rendimiento transfusional bueno. Por otro lado, a pesar de lo que describe la literatura en nuestro centro los títulos de anticuerpos más altos no se asociaron con mayor severidad de anemia.

PB-027

MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA COMO FENÓMENO PARANEOPLÁSICO DE DEBUT: A PROPÓSITO DE UN CASO

Cervera Calvo M¹, Vicent Castello A¹, Araguas Arasanz C¹, Escoda Teigell L¹, Talarn Forcadell C¹, Vallansot R¹, Do Nascimento Ferreira J¹, Aguinaco Culebras R¹, Gimenez Perez T¹, Casanova Galan E¹, Sola Fernandez M¹, Martin Batista S¹, Ramiro Infante L², Garcia Arroba J², Callao Molina V², Sarra Escarre J²

¹Ico Tarragona; ²Bst Tarragona

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad de baja prevalencia que se presenta como microangiopatía trombótica (MAT) y que es de extrema gravedad si no se instaura el tratamiento adecuado de manera precoz. Se pueden clasificar como primarias o secundarias. Las PTT primarias pueden ser congénitas o adquiridas, y los dos casos se deben a la deficiencia de la metaloproteasa ADAMTS13. En las PTT secundarias, la MAT puede producirse en el contexto de una condición subyacente y en estos casos los niveles de ADAMTS13 son normales.

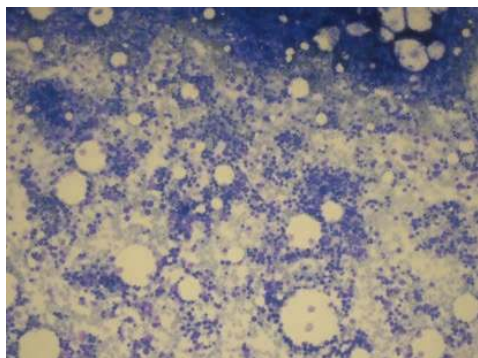


Figura 1. Médula ósea hipercelular, con presencia de todas las series hematopoyéticas e hiperplasia eritroide marcada.

Resultados: Paciente varón de 75 años de edad, fumador activo de 10 cig/día, EPOC moderado-severo y osteoporosis como antecedentes de interés. Ingresó la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro centro procedente de otro hospital con la sospecha diagnóstica de PTT. En la analítica destaca anemia severa, trombopenia moderada y leucocitosis, con patrón de hemólisis, coombs directo negativo y 40 esquistocitos en el frotis de sangre periférica; función renal normal. Con la alta sospecha de PTT, se cursa el estudio de ADAMTS13 y se inicia tratamiento con corticoides y recambios plasmáticos. Transcurridas 7 sesiones de recambio, dada la tórpida respuesta, se realiza TAC T-A para completar

estudio en el que destacan adenopatías múltiples de tamaño significativo infradiaphragmáticas y lesiones líticas vertebrales y en rama isquípública. Con estos hallazgos se realiza mielograma que evidencia la presencia de nidos celulares con características morfológicas no hematológicas. El resultado de la actividad de ADAMTS13 fue normal. Al tratarse de una PTT secundaria a neoplasia sólida se decide suspender tratamiento con plasmaféresis. El paciente presenta mala evolución a pesar de los tratamientos de soporte, siendo éxitus. En la necropsia se halla adenocarcinoma gástrico de tipo difuso con células en anillo de sello en curvatura menor gástrica con invasión del tejido adiposo adyacente e infiltración perineural y vascular sanguínea y linfática, con linfangitis carcinomatosa pulmonar masiva, metástasis en médula ósea, suprarrenal izquierda, y en duramadre.

Conclusiones: La asociación de PTT y cáncer tiene una presentación clínica muy agresiva, no existe un protocolo de manejo específico y tiene una mortalidad cercana al 100%. Es importante destacar la necesidad de realizar una búsqueda de neoplasia asociada en casos en los que no hay respuesta al tratamiento o los niveles de actividad de ADAMTS13 son normales. El aspirado medular es útil, en ocasiones, para la búsqueda del tumor primario.

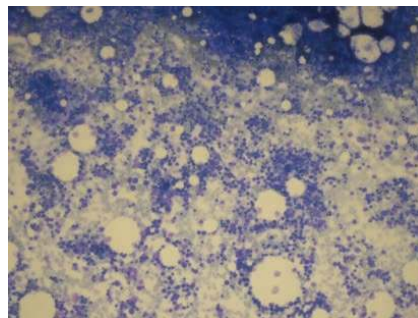


Figura 2. Presencia de nidos conformados por células de tamaño grandes, con núcleo irregular y citoplasma amplio, no compatibles con células hematológicas.

PB-028

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA FULMINANTE: A PROPÓSITO DE UN CASO

Cervera Calvo M¹, Vicent Castelló A¹, Araguás Arasanz C¹, Escoda Teigell L¹, Talarn Forcadell C¹, Vallansot R¹, DoNascimento Ferreira J¹, Aguinaco Culebras R¹, Giménez Pérez T¹, Casanova Galán E¹, Solá Fernández M¹, Martin Batista S, Ramiro Infante L², García-Arroba J², Callao Molina V², Sarrà Escarre J

¹Hospital Universitari Joan XXIII-ICO Tarragona i Terres de L'Ebre; ²Banc de Sang i Teixits de Tarragona

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad de baja prevalencia que se presenta como microangiopatía trombótica y que es de extrema gravedad si no se instaura el tratamiento adecuado de manera precoz. Sin tratamiento la PTT generalmente sigue un curso progresivo en el que el deterioro neurológico la isquemia cardíaca la insuficiencia renal irreversible y la muerte son comunes con una mortalidad del 90%. El diagnóstico puede resultar difícil ya que las manifestaciones clínicas y analíticas se pueden superponer a muchas situaciones que tendremos que descartar. Un diagnóstico presuntivo de la PTT adquirida es una indicación para iniciar la terapia con recambios plasmáticos y glucocorticoides y esta terapia potencialmente salvadora no debe retrasarse mientras se esperan los resultados de las pruebas confirmatorias.

Resumen: Paciente varón de 45 años de edad sin hábitos tóxicos ni antecedentes patológicos de interés que acude a urgencias por dolor abdominal e ictericia de 24-48h de evolución. A su llegada a urgencias impreso paciente afectado con ictericia muco-cutánea evidente y con petequias. Las constantes vitales están conservadas. En la exploración física destaca abdomen distendido con dolor moderado a la palpación profunda de manera difusa peristaltismo presente sin visceromegalias. No presenta focalidad neurológica Glasgow 14. En analítica destaca Hb10,5gr/dl leucocitos 10.290 plaquetas 3.000 LDH 2675U/L bilirrubina 14,5mg/dl Cr 2,6mg/dl coombs directo negativo y frecuentes esquistocitos.

citos en el frotis de sangre periférica (64/1000H). Ante la sospecha de PTT se decide ingreso inmediato en la Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización e inicio de tratamiento. Con el recambio plasmático iniciado el paciente presenta parada cardiorespiratoria realizándose maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzada sin respuesta. Finalmente el paciente es éxitus 7h después de su llegada al centro. Con posterioridad se reciben los resultados de la actividad de ADAMTS13 siendo del 0%. En la necropsia informan de muerte relacionada con la PTT.

Conclusiones: A pesar de que el tratamiento con recambio plasmático cambia drásticamente el pronóstico de los pacientes con PTT y que la rapidez con la que se instaure el tratamiento está relacionada con la mortalidad de la patología siguen existiendo casos desafortunados en los que el desenlace continúa siendo fatal.

PB-029

EVALUACIÓN DEL RATIO TRANSFUSIONAL EN SOLICITUDES POR INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS PROGRAMADAS. NUESTRA EXPERIENCIA

Nacarino Garcia I¹, Alonso Alonso A¹, Martínez Díaz EO¹, Gómez Salazar A¹, Pellitero JM¹, Albo Colmenero M de las Mercedes¹, González Díaz B¹, Baez Gil D¹, Pereda Vicandi Á¹

¹Hospital Universitario Álava

Introducción: La sangre es un recurso terapéutico insustituible y escaso. La optimización del mismo se lleva a cabo entre otros modos mediante protocolos de reserva de componentes sanguíneos para intervenciones quirúrgicas (IQ) programadas distinguiendo entre aquellas con reserva de unidades y aquellas en las que solo se realiza tipaje y escrutinio.

Objetivos: Determinar en cuantas solicitudes para IQ programadas con reserva de concentrado de hematíes (CH) se transfunde al menos una unidad de CH. Además de conocer el perfil de los pacientes sometidos a IQ programadas, evaluar la necesidad de las pruebas pre transfusionales e identificar las pruebas cruzadas transfundidas.

Material y métodos: Se realizó una revisión y recogida de datos de peticiones pre-transfusionales recibidas en el Servicio Transfusional del Hospital Universitario de Álava (HUA), situado en Vitoria- Gasteiz entre el periodo 1 de julio y 31 de diciembre de 2018. De las 3363 solicitudes recibidas nuestro servicio en el periodo de estudio se distinguió entre IQ programadas con reserva, IQ programadas con solo tipaje y resto. Además en las solicitudes de reservas para IQ programadas se analizó el porcentaje en las que se transfundía al menos una unidad. También se analizó la relación entre probabilidad de transfusión con la edad y el sexo del paciente.

Resultados: Del total de las muestras recibidas un 24% eran intervenciones quirúrgicas programadas con reserva(n=792), un 8% IQ programadas solo tipaje y escrutinio(n=281) y el 68% el resto de solicitudes englobando en estas las de plan de uso: urgentes, extrema urgencia, cruzar y reservar 24h y en transfusión en el día. Analizando las peticiones para IQ programadas con reserva se vio una relación entre la probabilidad de transfusión y la edad (eran >50 años el 95%) pero no en relación con el sexo. También se observó que solo en el 12% de las solicitudes se transfundía al menos una unidad. Conclusión En la muestra analizada observamos que existe una relación entre la probabilidad de transfusión y la edad sin diferencias en cuanto al sexo. Así mismo detectamos que en la gran mayoría de las solicitudes de reservas para IQ programadas no se transfunde ni siquiera una unidad. Con lo cual sería necesaria una revisión de los criterios que se utilizan para optimizar la gestión de unidades reservadas para IQ programadas. Palabras clave: concentrado de hematíes (CH), intervenciones quirúrgicas programadas (IQ), transfusiones.

PB-030

PLERIXAFOR EN PACIENTES MALOS MOVILIZADORES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO (2011-2019)

Franch Sarto M¹, Morgades de la Fe M¹, Alonso Nogués E², Vives Polo S¹, Moreno Velazquez M¹, Sorigué TM¹, Gener Ricós G¹, Santos Gómez M¹, Peña Domingo M¹, Sitges Arriaga M¹, Espasa Pérez A¹, Cañamero Giró E¹, Comes Escoda M¹, Torrent Catarineu A¹, Ferrà Coll C¹, Xicoy Cirici B¹, Batlle Massana M¹, Grifols Ronda JR², Ribera Santasusana JM¹, Sancho Cia Juan M¹

¹Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona; ²Banc de Sang i Teixits. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción y objetivo: El fracaso de la movilización de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) ha constituido una causa frecuente de retraso o de no realización del trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes con linfoma y mieloma. Por este motivo, se ha propuesto el uso anticipado de plerixafor junto a factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) según el número de células CD34+ movilizadas en sangre periférica en el cuarto día de movilización. El objetivo de este estudio fue analizar la experiencia del uso de plerixafor en un centro.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con linfoma o mieloma candidatos a una primera movilización de CPH con G-CSF a dosis de 10 mg/Kg/12h. Se han recogido datos clínico-biológicos previos a la movilización y se ha analizado la utilización de plerixafor y sus resultados en el grupo de malos movilizadores (células CD34+ en sangre periférica <10 cél/µL en el cuarto día de la movilización).

Tabla 1. Comparación entre los pacientes malos movilizadores (<10 cél CD34+/µL en el cuarto día de la movilización) que recibieron plerixafor respecto los que no lo recibieron.

	Plerixafor (n=33)	No plerixafor (n=12)	P
CD34+ sp día+4 Mediana [extremos]	3,5 [1 ; 8]	7,50 [5 ; 9]	<0,001
CD34+ sp día+5 Mediana [extremos]	14,5 [3,68 ; 49]	12,50 [8 ; 32]	0,208
Ratio CD34+ día +5/día +4 Mediana [extremos]	4,40 [1,82 ; 21,48]	1,44 [1,14 ; 4,57]	0,009
CD34+/Kg (10 ⁸) Mediana [extremos]	3 [1 ; 6,10]	2,90 [1,4 ; 7,4]	0,928
≥ 2x10 ⁸ CD34+/Kg (%)	28 (85)	9 (75)	0,661
CN/Kg (10 ⁸) Mediana [extremos]	13,0 [5,3 ; 30]	13,7 [5,6 ; 10,55]	0,933
CMN/Kg (10 ⁸) Mediana [extremos]	10,9 [4,19 ; 23,72]	8,74 [4,70 ; 16,13]	0,296

Tabla 2. Comparación de la respuesta al plerixafor entre pacientes muy malos movilizadores (<5 cél CD34+/µL) y el resto de malos movilizadores (≥5 y <10 cél CD34+/µL).

	CD34+ ≤5/µL día+4 (n=22)	CD34+ >5/µL día+4 (n=11)	P
CD34+ sp día+4 Mediana [extremos]	3 [1 ; 4,75]	6 [5 ; 8]	<0,001
Ratio CD34+ Mediana [extremos]	3,92 [2,29 ; 21,48]	4,91 [1,82 ; 8,88]	0,109

Resultados: De un total de 183 pacientes con linfoma o mieloma movilizados para TAPH entre 2011 y 2019, se incluyeron 45 (24,5%) pacientes que presentaban el cuarto día de la movilización <10 cél CD34+/µL. Características: 58% varones, edad mediana 62 años (extremos 22-70), linfoma 26 (58%) y mieloma múltiple 19 (42%). El intervalo de tiempo diagnóstico-movilización fue de 10 meses (extremos 3-120), 43 (96%) habían recibido ≤ 2 líneas de tratamiento previas, 13 (29%) habían recibido radioterapia. Un total de 42 (93%) pacientes estaban en respuesta en el momento de la movilización (35% RC, 58% RP). Se administró plerixafor a 33 pacientes (73%) y sólo 2 pacientes recibieron 2 dosis, mientras que 12 pacientes (27%) no recibieron plerixafor. Aunque la mediana de células CD34+/µL en el cuarto día de la movilización fue más elevada en el grupo que no recibió plerixafor en comparación con el que lo recibió (mediana 7,50 [extremos 5-9] frente a 3,5 [1-8], respectivamente, p<0.001), no hubo diferencias en el número de células CD34+/µL en el quinto día de la movilización debido a la mayor expansión de células CD34+ en el grupo que recibió plerixafor (mediana de ratio de expansión de células CD34+ de 4,40 [1,82-21,48] en el grupo de plerixafor frente a 1,44 [1,14-4,57] en el grupo que no recibió plerixafor, p=0.009) (Tabla1). Un total de 43 (96%) pacientes recibieron un TAPH. Al comparar la movilización con plerixafor en muy malos movilizadores (<5 cél CD34+/µL) con el resto de malos movilizadores (≥5 y <10 cél CD34+/µL) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la expansión de células CD34+ (mediana de

ratio de expansión de células CD34+ de 3,92 [2,29-21,48] frente a 4,91 [1,82-8,88], respectivamente, $p=0.109$ (Tabla 2). Respecto los muy malos movilizadores hubo 2 pacientes que no alcanzaron el objetivo de recolección de CD34+/Kg para la realización del TAPH.

Conclusiones: En esta serie de pacientes con linfoma y mieloma la frecuencia de malos movilizadores fue elevada. El uso de plerixafor ha demostrado ser eficaz en los pacientes malos movilizadores para lograr una buena movilización de CPH, incluso en pacientes muy malos movilizadores (<5 cél CD34+/ μ L). Algunos pacientes con cifra de células CD34+ muy próximas a 10 cél CD34+/ μ L en el cuarto día de la movilización pueden alcanzar el objetivo de células CD34+/Kg sin precisar plerixafor.

PB-031

LA DIFICULTAD DE MANTENER EL EQUILIBRIO. A PROPÓSITO DE UN CASO DE INMUNOHEMATOLOGÍA

Pérez Ortega A¹, Morales Sanz MD¹, Guillén García H¹, Nuevo López MI¹, Gil Pérez A¹, Merchán Muñoz B¹, Golbano López N¹, Arbeteta Juanís J¹, Vázquez Ramo A¹, García Ramírez P¹, Santos Montero AB¹, Herrero Martín S¹, De Miguel Lorente D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: Describir un problema complejo al que nos tuvimos que enfrentar en el banco de sangre de nuestro hospital. A destacar que el paciente fue diagnosticado de una LAM en 2014 (en RC) y actualmente de un SMD.

Material Y Métodos: -El paciente acude a hospital de día el 06/04/2018 a control analítico donde se objetiva una hemoglobina de 6.6 gr/dl por lo que se indica transfundir 2 concentrados de hematíes. Al realizar las pruebas pretransfusionales se objetiva:

- 1) Paciente es 0 negativo. Fenotipo RHCE: C-c+E-e .Fenotipo K: Negativo.
- 2) Escrutinio de AI es POSITIVO con identificación de un anti-C en Liss-Coombs y con hematíes tratados con enzimas el anti-C + otro AI con especificidad anti-e (Figura 1).
- 3) Test de Coombs: Negativo.
- 4) Anterior EAI negativo (09/02/2018).

- Se transfunde 1 CHF O NEGATIVO, C-, E-, Kell – con prueba cruzada en medio de antiglobulina negativa.

- El día 17 de Abril el paciente acude a urgencias presentando una de Hb 5.4 gr/dl con patrón de hemólisis y test de Coombs directo positivo (+3, IgG). Nuevamente EAI positivo con identificación de un anti-e tanto en Liss Coombs como en enzimas que tapa al anti-C objetivado en el anterior panel (Figura 2). Iniciamos tratamiento corticoideo y no se transfunde. Enviamos estudio a Toledo y al Centro de transfusiones de la Comunidad de Madrid para estudio ya que no disponíamos en ese momento de los medios para poder completar el estudio mediante la realización de adsorciones diferenciales

-Debido a que no disponíamos de un diagnóstico definitivo y a que el paciente iba a requerir transfusiones en un futuro próximo decidimos solicitar al Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid concentrados de hematíes O-C-e- (probabilidad de encontrar sangre con ese fenotipo <1%). Consiguen suministrarnos 3 concentrados de hematíes que transfundimos al paciente en días sucesivos por presentar cifras de Hb de 3.7 gr/dl. Transfundimos el último concentrado de hematíes el 19/04/18 e iniciamos tratamiento con Rituximab (375 mg/m2 semanal por 4 dosis).

-El 23/04/18 el paciente presenta un cuadro de colitis isquémica y al no disponer de más concentrados de hematíes O-C-e- decidimos transfundir 2 concentrados de hematíes 0+C-e- debido a la situación de extrema urgencia a la que nos enfrentábamos.

Resultados: -El Centro Regional de Transfusiones de Toledo nos remite los resultados definitivos del estudio de nuestro paciente: “Autosensibilización eritrocitaria por autoanticuerpo de naturaleza IgG, no fijador de complemento y con especificidad relativa contra estructuras del Rh (antígeno e). El autoanticuerpo está presente tanto en la superficie de los hematíes como en el plasma del paciente. Tras 4 pases de adsorción alogénica se obtiene un sobrenadante libre de autoanticuerpo, evidenciándose la presencia de un aloanticuerpo con especificidad anti-C”.

-Desde que recibimos los resultados del estudio (24/04/18) al día que el paciente recibe el alta médica (21/05/18) sólo requiere transfusión de tres concentrados de hematíes más, obteniendo una hemoglobina al alta de 7.4 gr/dl y normalizando cifras de bilirrubina, LDH y haptoglo-

bina.

Conclusiones: Es de vital importancia un conocimiento amplio de la inmunohematología para solventar problemas graves que se nos puedan presentar en nuestros centros ya que muchas veces tenemos que tomar decisiones importantes sin tener un diagnóstico definitivo que nos ayude a decidir un camino u otro.

Figura 1 shows a pre-transfusion test panel. The 'Direct Antiglobulin Test' section shows positive results for anti-C and anti-e. The 'Indirect Antiglobulin Test' section shows positive results for anti-C and anti-e. The 'Crossmatch' section shows positive results for anti-C and anti-e.

Figura 1.

Figura 2 shows a pre-transfusion test panel. The 'Direct Antiglobulin Test' section shows positive results for anti-e. The 'Indirect Antiglobulin Test' section shows positive results for anti-e. The 'Crossmatch' section shows positive results for anti-e.

Figura 2.

BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA: CULTIVOS, CITOMETRÍA, CITOGENÉTICA, BIOLOGÍA MOLECULAR

PB-032

MUTACIONES NO "DRIVER" EN MIELOFIBROSIS: REFLEXIÓN SOBRE EL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN BIOLÓGICA EN UN GRUPO DE PACIENTES DE UN SOLO CENTRO

Montero Cuadrado MI¹, Vargas de los Monteros MT¹, Pedrote B¹, Reinoso M¹, Rodríguez E¹, Ortega L¹, Rojo J¹, Carrillo E¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Introducción: El papel de las mutaciones no "driver" en el desarrollo de los eventos biológicos en mielofibrosis que conducen a la progresión de la enfermedad o a la producción de la misma a partir de una neoplasia mieloproliferativa previa no está bien establecido.

Objetivo: Describir las características moleculares de un grupo de paciente con mielofibrosis y correlacionarlas con la evolución clínica.

Pacientes y método: Revisamos las historias clínicas de 126 pacientes diagnosticados de mielofibrosis en nuestro centro y estudiamos las correspondientes a 12 pacientes en los que se efectuó estudio de secuenciación masiva para neoplasia mioelido por mielofibrosis en fase avanzada o negatividad para mutaciones "driver". La estratificación pronóstica clínica se llevó a cabo aplicando el índice IPSS.

Resultados: El 58% eran varones y el 42% mujeres. El 41,1% de los pacientes estaba diagnosticado previamente de Mielofibrosis idiopática, el 33,3% de MF posttrombocitémica y el 25% de MF postpolicitémica. Todos los pacientes presentaban IPSS de al menos riesgo intermedio-2 excepto una paciente con estatus molecular triple negativo e IPSS de bajo riesgo. El 75% de los pacientes era positivo para JAK2 V617F, el 8% para MPL 515 L siendo el 17% triple negativo. En cuanto a las mutaciones no "driver", fueron las siguientes por orden de frecuencia: 25% en ASXL1 (remodelación de la cromatina), 25% en CBL (señalización), 16,6% en TET2 (metilación), N-RAS, NF1 y TP53 y 8% en K-RAS, SF3B1 y SRS2 (splicing del RNAm). En la paciente con mutación MPL se asoció una mutación ASXL1 y en los dos pacientes triple negativos se objetivó una única mutación, en epigenética en 1 paciente (DNMT3) y en señalización en la otra (CBL) que presentaba IPSS de bajo riesgo. Tres de los pacientes desarrollaron leucemia aguda, las 2 con mutación TP53 y un paciente con mutación NF1. Todos ellos presentaban como mutación "driver" JAK2V617F.

Conclusiones: 1. Mutaciones únicas en señalización (CBL) o en epigenética (DNMT3A) se detectan en nuestros pacientes con estatus molecular triple negativo asociándose la primera a IPSS de bajo riesgo. 2. La adición de mutación TP53 a la driver JAK2 V617F se relacionó en nuestra serie con evolución a leucemia aguda.

PB-033

RETOS EN LA MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD MEDIBLE RESIDUAL (EMR) MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B (LAL-B) EN TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA DIRIGIDA (ID)

Yeguas Bermejo A¹, Martín García-Sancho A¹, Puig Morón N¹, Leoz Allegretti MP¹, Higuero Saavedra V¹, Aires Mejía I¹, Casquero Hernández C¹, López Corral L¹, Pérez López E¹, Martín López AA¹, López Cadenas F¹, Redondo Guijo A¹, Rivera Delgado D¹, Azibeiro Melchor R¹, Presa Morales D¹, Veiga Vaz A¹, Sobejano Fuertes E¹, Fonseca Santos M¹, Hernández-Rivas JM¹, González Díaz M¹, Vidriales Vicente MB¹

¹Hospital Universitario De Salamanca

Introducción: La ID con Blinatumomab (Bln) o Inotuzumab ozogamicina (IN) es una opción de rescate para los pacientes diagnosticados de LAL-B con EMR positiva. Estas terapias permiten alcanzar con frecuencia estatus de EMR negativa, lo que se traduce en mayor supervivencia y permite proceder al trasplante de progenitores hematopoyéticos en la mejor respuesta posible. Sin embargo, las recaídas siguen siendo el principal problema, y en hasta en un 35% de los casos los blastos a la recaída pierden la expresión de CD19 o CD22, fenómeno de escape también descrito en la terapia con células CAR-T, y que debe considerarse cuando se monitoriza la EMR por citometría de flujo (CMF). Se propone revisar la monitorización de la EMR por CMF de los pacientes con LAL-B en recaída que habían sido tratados con ID en nuestro centro.

Métodos: La monitorización de la EMR por CMF se realizó en muestras de aspirados de médula ósea (AMO) definiéndose para cada caso un seguimiento (combinaciones de 8 colores) basado en el fenotipo del diagnóstico, teniendo en cuenta además la ID recibida. Las muestras fueron procesadas en el citómetro FACSCanto II equipado con el software FACSDiva y se analizaron con el programa Infinicyt, alcanzando una sensibilidad de (S) 10-4.

Resultados: Entre 2015 y 2018, 2 pacientes con LAL-B recayeron después de recibir ID. En un paciente no se detectaron cambios fenotípicos a la recaída, pero el otro paciente experimentó dos recaídas, tras Bln y tras IN, ambas con fenotipo diferente al diagnóstico (Figura 1). Se trata de una mujer de 72 años diagnosticada de LAL-B común que inició tratamiento según el protocolo PETHEMA-LAL-OLD-07. Alcanzó Remisión Completa (RC) morfológica con EMR positiva (0,12%). Tras el ciclo (C) 3 de consolidación, persistía EMR positiva (0,04%), por lo que recibió tratamiento con Bln, alcanzando RC con EMR negativa (S 10⁻⁴) tras C1. La EMR se positivizó tras C3 (0,07%), y los blastos detectados habían perdido la expresión de CD19, y la expresión de CD20 era más débil, siendo el resto del fenotipo similar al diagnóstico. La EMR aumentó tras C4 (2,9%), constatándose recaída morfológica (21% blastos). Recibió entonces tratamiento con IN, alcanzando de nuevo tras C1 RC con EMR negativa (S 10-4). El tratamiento se retrasó durante 8 semanas tras C4 debido a una hemorragia digestiva alta por úlcera gástrica. En el AMO programado antes del inicio del C5 se detectó de nuevo EMR positiva (0,55%). En esta ocasión, se detectaban dos poblaciones blásticas, una mayoritaria (91%; 0,50% del total de MO) que había perdido la expresión de CD10 y una minoritaria (9%; 0,05% del total), que mantenía la expresión de CD10 similar al diagnóstico, y ambas poblaciones blásticas habían perdido la expresión de CD22. La paciente no se consideró candidata a otra terapia de rescate, pasó a tratamiento paliativo y falleció 2 meses después.

Conclusiones: En nuestra experiencia, los cambios fenotípicos en los blastos de la LAL-B son frecuentes después de la ID, por lo que el análisis de la EMR mediante CMF supone un reto y exige un alto grado de experiencia y atención que permita identificar poblaciones con fenotipo diferente al diagnóstico que pueden haber perdido marcadores clásicamente empleados en el estudio de EMR, como CD19, CD10 o CD22.

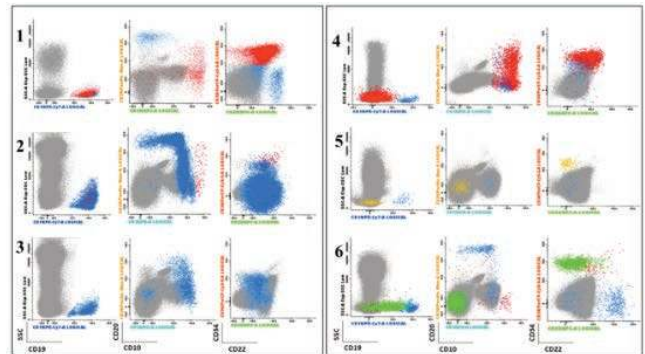


Ilustración de los dot plots del análisis por CMF al diagnóstico y en la monitorización de la EMR. 1. Diagnóstico (23% blastos); 2. Evaluación antes del inicio de Bln (EMR 0,04%); 3. Evaluación antes del 2º ciclo de Bln (EMR negativa, S 10⁻⁴); 4. Evaluación tras el 1º ciclo de IN (EMR negativa, S 10⁻⁴); 5. Evaluación antes del 3º ciclo de IN (EMR positiva, S 0,07%); 6. Evaluación antes del 4º ciclo de IN (EMR positiva, S 0,55%). Población verde: clona de blastos CD10⁻; Población amarilla: precursores mieloides; Población gris: celularidad medular residual. CMF = citometría de flujo multiparamétrica. EMR = enfermedad medible residual. Bln = Blinatumomab. IN = inotuzumab ozogamicina. S = sensibilidad.

Figura 1.

PB-034

ALTERACIÓN EN LA GENERACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE RIESGO MENOR

Anguita E¹, Sánchez Á², Chaparro A³, Roldán-Etcheverry JJ³, López-García A³, Ramos-Acosta C³, Oancea R⁴, Rodríguez-Muñoz D², Alemany S²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Facultad de Medicina, UCM; ²Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas CSIC-UAM y Unidad de Biomedicina Unidad Asociada al CSIC, Universidad de las Palmas de Gran Canaria.; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, UCM, Madrid.; ⁴Laboratorio de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Car-

los, Madrid

Introducción: Existen evidencias de que el sistema inmune tiene un papel importante en la génesis y la progresión de los síndromes mielodisplásicos (SMD). Las células dendríticas (CDs) son fundamentales para la inmunidad innata, con gran importancia en la presentación de antígenos y la activación del sistema inmunitario adaptativo. Sin embargo, al contrario que con otros tipos celulares de la sangre, se desconoce, en gran medida, las particularidades de la generación de estas células en los pacientes con SMD.

Objetivo: En este estudio nos proponemos profundizar en el conocimiento de la generación de los principales tipos de CDs, CDs convencionales 1 (CDc1s), CDs convencionales 2 (CDc2s) y CDs plasmocitoides (CDps), en los pacientes con SMD.

Métodos:

Pacientes: Se estudiaron pacientes no seleccionados en los que se hizo aspirado de médula ósea (MO) en el Hospital Clínico San Carlos con fines diagnósticos y se detectó un SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según el IPSS-R (n= 18). Estos pacientes se agruparon como SMDs de riesgo menor (SMD-RM). Los controles fueron sangre periférica (SP) de 11 individuos sanos y MO de 6 casos en los que el estudio de citopenia no determinó la existencia de SMD (2 PTI, 2 MGUS, 1 anemia ferropénica, 1 hipersplenismo, 1 trombocitopenia asociada a *H. pylori*).

Citometría de flujo: Se realizó en un FACSCanto II y se analizó con FACSDiva o FlowJo.

Estudio genético: Cariotipo, FISH y/o MLPA (SALSA MLPA P414 MDS probemix, MRC, Holland).

Estadística: Media± SEM y distribución de t de Student, calculadas mediante GraphPad.

Resultados: Se constató un descenso significativo de los tres tipos de CDs en SP de los pacientes con SMD-RM en porcentaje y cifras absolutas (DCc1s y DCps disminuidas en un 75% y DCc2s aproximadamente en un 65%). Para investigar el origen de este hallazgo analizamos los progenitores hematopoyéticos CD34+/CD38+. La población CD10^{alt}CD34+/CD38+ que incluye los progenitores linfoides estaba reducida en un 75% en los pacientes. La población que incluye los progenitores eritroide-megacariocíticos y comunes mieloides (CD45RA+CD10-CD34+/CD38+) estaba aumentada en SMD-RM en comparación con la población CD45RA+CD10-CD34+/CD38+ que incluye a los progenitores mieloides progresivamente más maduros en la línea dendrítica: progenitores granulocítico-monocítico-dendríticos (PGMDs), monocítico-dendríticos (PGD) y comunes de célula dendrítica (PCD). En esta última población los PGMDs y PGDs estaban en un porcentaje similar en pacientes y controles. Por el contrario, el porcentaje de PCDs estaba incrementado 1.7 veces en los pacientes. Estos datos sugieren que hay un acúmulo de PCDs respecto a sus precursores. Este defecto de las CDs podría ayudar a comprender la alteración inmune de estos pacientes. De hecho, en 20 meses de seguimiento los pacientes sufrieron infecciones en el 50% y el 27.77% necesitaron hospitalización frente al 17.65% en los controles, ninguno de los cuales fue hospitalizado.

Conclusión: Nuestros datos sugieren que los SMD-RM tienen un defecto en la diferenciación de los progenitores comunes de CDs en los SMD-RM.

PB-035

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA CON CITOGENÉTICA EXCEPCIONAL

Moreno Ramirez S¹, Boton Contreras E¹, Roman Barbero A², Algara Plana P³, Mateo Guerrero MS³, Parrilla Navamuel L², Alonso Aldama P², Albiño Salazar KG², Daza Pozo S², Figaredo Garcia-Mina G², Toledo Ruiz MC², Perez Rodriguez G², Rodriguez Alen JA², Gomez Roncero MI², De Diego Vazquez ME², Rollon Simon N², Cuesta Tovar J²

¹Servicio De Hematología, Hospital Virgen De La Salud, Toledo; ²Servicio De Hematología, Hospital Virgen De La Salud, Toledo; ³Servicio De Genética, Hospital Virgen De La Salud, Toledo

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) supone el 10-15% de todas las leucemias mieloides agudas (LMA). La mediana de edad de presentación está en torno a 40 años. Presenta la translocación t(15;17) que afecta al receptor del ácido retinoico generando una sensibilidad específica de este tipo de leucemia al tratamiento con ATRA, pasando a ser la leucemia mielocítica de mejor pronóstico.

Caso Clínico: Varo n de 51 años que acude a Urgencias el sábado 14/7/18 por astenia de varias semanas de evolución y gingivorragia en las últimas 24 horas.

- ANÁLISIS: Hemoglobina de 9 gr/dL, Plaquetas de 72x10⁹/L y Leucocitos totales de 1.2x10⁹/L (Neutrófilos 0.9x10⁹/L). Creatinina 1.2 mg/dL.

- FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA: Presencia de un 16-18% de células de aspecto inmaduro, de gran tamaño, citoplasma escaso, basófilo, núcleo de cromatina intermedia sin claros nucleolos. Signo del hachazo

- Se amplía LDH 447 U/L. En el estudio de coagulación destacaba fibrinógeno Clauss 137 mg/dL, D-Dímero 18.000 ng/mL, resto normal.

Ante el posible diagnóstico de leucemia promielocítica aguda se inició tratamiento con ATRA desde el mismo día del ingreso, en espera de completar el estudio.

Aspirado de médula ósea: población del 51% de la celularidad global CD34- CD33+ DR- (3%+) CD117+ CD9++ CD15 -+ CD13+ CD2- CD56- CD14- CD7- MPO+. Frecuentes astillas y núcleos en hachazo.

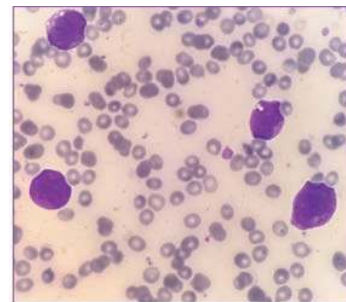


Figura 1.

Imunofenotipo en sangre periférica: 42% CD33+ CD9++ CD15 + DR - (14% +) Había recibido ATRA.

Cariotipo tetraploide 92, XXYY, t(15;17) (q22;q21) x2 [20]
PML/RARA positivo en sangre periférica y médula ósea



Figura 2.

EVOLUCIÓN: Inicia tratamiento según protocolo PETHEMA 2012 de riesgo intermedio < 60 años.

Complicaciones inducción: Coagulopatía tardía muy leve con necesidad puntual de fibrinógeno, sin sangrados importantes. Síndrome de ATRA leve-moderado con cefalea, aumento de peso, hipertrigliceridemia. Suspensión corta de ATRA y administración de Dexametasona. Mucositis grado IV.

Remisión completa (RC) morfológica tras la inducción con PML/RARA +.

Recibe 3 consolidaciones de riesgo intermedio. Tras la primera se realizó nuevo estudio medular repitiendo citogenética. PML/RARA fue negativo y Cariotipo 46, XY.

Complicaciones en las consolidaciones: C1 trombo en aurícula derecha como hallazgo en ecocardiograma, asintomático. Portador de CVC. Recibió anticoagulación 6 meses.

Actualmente continua en RC en tratamiento de mantenimiento desde enero de 2019 con buena tolerancia.

Métodos: A propo sito de este caso, hemos revisado nuestra casuística de leucemias promielocíticas agudas entre los años 2009-2018 mediante un estudio retrospectivo.

Resultados: Del total de leucemias agudas mieloides en el periodo estudiado (235 casos), las leucemias promielocíticas agudas suponen un

20.42% de ellas (48 casos). No hemos encontrado alteraciones citogenéticas similares en ninguno de los casos.

Conclusiones: En nuestra serie hemos encontrado una incidencia de LPA algo superior a lo habitualmente descrito en otras series. Revisando la literatura, hay pocos casos descritos sobre esta entidad citogenética en LPA, y la influencia de este hallazgo, en cuanto a pronóstico o respuesta al tratamiento es controvertido. Hasta el momento, no podemos demostrar que la presencia de un cariotipo tetraploide en la LPA afecte al pronóstico o respuesta al tratamiento, ya que nuestro paciente se ha comportado hasta la actualidad, como cualquier caso de LPA de bajo riesgo sin alteraciones citogenéticas adicionales tratado con el mismo protocolo, tanto en la presentación clínica, morfológica o la respuesta al tratamiento y efectos secundarios del mismo.

PB-036

IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS DE LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO ANTE SOSPECHA DE RECAÍDA A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO. A PROPOSITO DE UN CASO

Martínez García AB¹, Vílchez Aguilera JA¹, Martínez Redondo C¹, Cerezuela Martínez P¹, Sánchez Bermúdez AI¹, Navarro Almenzar B², González Serna AD¹

¹H.U. Los Arcos del Mar Menor, Murcia; ²H.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción: La recaída a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) en pacientes con Linfoma No Hodgkin B Difuso de Célula Grande (LNHBDCG) es una complicación de alta morbimortalidad. Presenta una incidencia del 5%, aunque este riesgo aumenta en pacientes con afectación extranodal y biomarcadores de mal pronóstico (traslocaciones de MYC, bcl-2 y bcl-6), alcanzando una frecuencia de 9-45%, según estudios. El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), determinante para alcanzar el diagnóstico, en ocasiones conlleva dificultades: baja sensibilidad de citología, centros con estudio por citometría de flujo (CF) no disponible.

Métodos: Mujer de 69 años diagnosticada hace 20 meses en Bélgica de LNHBDCG estadio IV subtipo ABC con reordenamiento de bcl-6 y sobreexpresión de bcl-2 y c-myc. Recibió 6 ciclos con esquema R-DA-EPOCH a dosis reducidas (toxicidad hematológica y neuropatía), con profilaxis intratecal en el día +1 de cada ciclo, alcanzando respuesta completa. Consulta en S. Urgencias por diplopía, pérdida de fuerza en miembros inferiores y cefalea de predominio hemisferal izquierdo sin fiebre ni clínica infecciosa asociada. Ingresa para estudio:

- Hemograma dentro del rango de la normalidad. Frotis: discreta neutropenia, linfocitos y monocitos activados, sin observarse células inmaduras. Bioquímica sin alteraciones, LDH 231 U/L.
- Tomografía Axial Computerizada (TAC) y Resonancia Magnética craneal: no se observan hemorragias, isquemia, lesiones expansivas ni alteraciones a nivel leptomeníngeo.
- TAC toracoabdominal: sin hallazgos.

Dados los síntomas y la normalidad de pruebas complementarias se realiza punción lumbar diagnóstica: LCR de aspecto claro y transparente. Leucocitos 167 cel/uL (0-5); Mononucleares 100% (0-60); sin presencia de hematías. Células de alta fluorescencia 78.4%. Glucosa 12 mg/dL (32-100); proteínas 160.3 mg/dL (15-45).

Resultados: Se obtiene citospin de LCR y se realiza tinción con Panóptico: infiltración por células de tamaño grande y aspecto linfoide, con núcleo y citoplasma abigarrado (Figura 1). Ante la sospecha de infiltración de SNC, remitimos muestra a estudio por CF: LCR en la que se detecta una población de linfocitos de tamaño intermedio/elevado y escasa granulación que representan el 65.5% del total, con fenotipo CD45++ CD56+ CD19-/+ CD20-/+ CD11B-/+ CD38+ CD71+ CD22-CD79b-, que se podría corresponder con LDCGB (Figura 2). Se realiza estudio FISH y de clonalidad B que confirma reordenamiento de IgH. Con el diagnóstico de recaída de LNHBDCG a nivel leptomeníngeo se inicia quimioterapia intratecal y sistémica según esquema B-RAM. La paciente presenta sepsis de origen digestivo y fallo multiorgánico, falleciendo el día +10 de inicio de tratamiento.

Conclusiones: La citología de LCR junto al análisis por citometría de flujo nos permitieron alcanzar el diagnóstico de recaída de LNHBDCG a nivel de SNC. La combinación de pleocitosis, proteínas elevadas y glucorraquia disminuida en LCR en ausencia de proceso infeccioso demuestran ser muy sugestivos de malignidad. En nuestro caso se confirma como, aun habiendo recibido esquema quimioterápico intensivo

con profilaxis intratecal, los pacientes con LNHBDCG y biomarcadores de mal pronóstico presentan un alto riesgo de recaída a nivel de SNC y una elevada mortalidad.

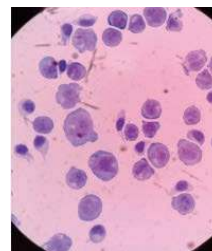


Figura 1.

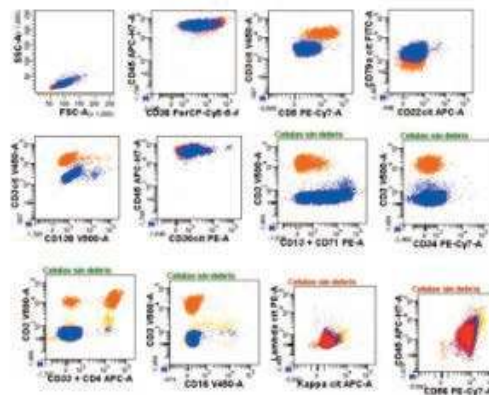


Figura 2.

PB-037

¿PUEDE LA LDH, EL PORCENTAJE DE BLASTOS Y LA LEUCOCITOSIS PREDECIR LA CITOGENÉTICA EN UNA LEUCEMIA AGUDA? ANÁLISIS UNICÉNTRICO

Jerma Verdejo A¹, Fernández-Cuevas Lominchar B², Nova Gurumeta S¹, Pérez Sanz N¹, Iranzo Molina A¹, Cabrera Marín JR¹, García Marco JA¹, Espinosa-Hevia L¹

¹H. Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda; ²H. Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda

Introducción: El análisis citogenético es considerado como uno de los factores pronósticos más importantes en la leucemia mieloide aguda. Previo a esta era, las estimaciones de riesgo se realizaban con la LDH, el porcentaje de blastos y la leucocitosis al diagnóstico. Realmente podemos realizar con estos parámetros una predicción del riesgo citogenético.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo analítico de los resultados de citogenética realizados en nuestro centro entre enero de 2015 a abril de 2018. La LDH y el porcentaje de blastos se han recogido como variable numérica. La cifra de leucocitos se ha categorizado en dos grupos: aquellos con más de 20.000*10⁹/ml y aquellos con menos de esta cifra.

Resultados: Se han realizado un total de 140 estudios citogenéticos, sin embargo en el estudio hemos incluido un total de 123; las causas de retirada han sido: 11 pacientes que no disponían de datos citogenéticos al diagnóstico, y los otros 6 casos correspondían a leucemias linfoblásticas. La patología más común la constituía: LMA *de novo* con 93 casos, LMA secundaria a síndrome mielodisplásico (SMD) con 10 casos, una LMA con panmielosis, una crisis blástica secundaria a una policitemia vera (PV) y otras tres secundarias: una a un linfoma del manto, otra a una aplasia medular y otra a un mieloma. Las leucemias promielocíticas fueron 15 casos. La citogenética de alto riesgo se observó en 45 casos (36.59%). Se observaron 38 individuos con cariotipo normal, 17 con buen pronóstico y 14 de riesgo intermedio. En nueve casos, no crecieron metafases y se han clasificado por FISH. Los cariotipos de alto riesgo presentaron una media de LDH más alta que el resto de grupos, con un

valor de 1053 U/L (152-4823) aunque la diferencia no era estadísticamente significativa con respecto a los otros grupos ($p=0,772$). En lo que respecta al porcentaje de blastos, en el grupo de alto riesgo su media fue 57,08% (5-96), es notorio que el grupo con cariotipo de buen pronóstico obtuvo la media más alta con 71,25% (34-90), aunque el número de individuos era menor. La diferencia del porcentaje de blastos entre el grupo de alto riesgo y el resto tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,55$). Presentaron leucocitosis al diagnóstico 41 casos lo que supone 33,88%, mientras que 80 casos no lo presentaron al diagnóstico, no se conocía la cifra de leucocitos al diagnóstico en 2 de ellos. En lo que respecta a la distribución de la leucocitosis según el riesgo citogenético: - Cinco pacientes sin crecimiento de metafases presentaron leucocitosis (habían recibido hidroxycarbamida previo a la extracción de la muestra de médula, dada la urgencia clínica), 14 presentaban cariotipo normal, 6 de ellos cariotipo de buen pronóstico, 5 de riesgo intermedio y 11 de alto riesgo. - El porcentaje de leucocitosis en el grupo de alto riesgo con respecto al resto suponía 26,83%. - El riesgo relativo era de 0,65 IC95%(0.368-1.149), por lo que resulto no significativo.

Conclusiones: La mayoría de LMA con cariotipo de alto riesgo presenta una LDH mayor pero no es estadísticamente significativo. Ni el porcentaje de blastos ni la leucocitosis mostraron tendencia ni relación con el riesgo citogenético alto. No obstante se precisan estudios prospectivos adicionales para confirmar nuestras conclusiones.

PB-038

LINFOMA PLASMABLÁSTICO Y TRASPLANTE RENAL: LA INMUNOSUPRESIÓN COMO ESCENARIO

García Bacelar A¹, Bourgeois García M¹, Martínez García G¹, Acevedo García R¹, De la Fuente Graciani I¹, Cuello García R¹, García de Coca A¹, Cebeira Moro MJ¹, Bombín Canal C¹, Caballero Berrocal JC¹, Golvano Guerrero EM¹, Gómez García L¹, Pérez González S¹, Martínez Pérez C¹, Tamayo Velasco A¹, Peñarrubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: El Linfoma Plasmablástico (LPB) fue descrito por primera vez en 1997 por Delecluse et al, como un subtipo de Linfoma No Hodgkin (LNH) de alto grado histológico, agresivo y poco frecuente, cuya mediana de supervivencia se estima entre los 5 y 15 meses. Afecta predominantemente a pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, en quienes constituye una entidad definitoria de SIDA, aunque en los últimos años se ha descrito en otros estados de inmunosupresión como en los receptores de trasplante. Es frecuente la presencia de infección por el virus de Epstein Barr (VEB) que ejerce una importante función transformadora y oncogénica, favoreciendo la inhibición de genes supresores de tumor y el escape de los linfocitos B del proceso de apoptosis. La presencia de reordenamiento del gen MYC y la negatividad para el VEB se han correlacionado con peores resultados. La presentación primaria ganglionar es poco frecuente, excepto en pacientes trasplantados en los que también se ha observado predilección por la afectación cutánea. Morfológicamente muestran una proliferación difusa de células que se asemejan a inmunoblastos, con citoplasma amplio y núcleo central con nucléolo prominente. La inmunohistoquímica es esencial y se han propuesto requisitos mínimos que incluyen las tinciones para CD20, CD138, CD38, Ki67 mayor del 60% y expresión del VEB. El mejor conocimiento de las características biológicas indica que es necesario explorar la utilidad de fármacos dirigidos que ayuden a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Métodos: Revisión descriptiva en el que se evalúa un caso de Linfoma Plasmablástico en paciente con estado de inmunosupresión. Presentamos el caso de una mujer de 66 años con antecedente de enfermedad renal crónica por glomerulonefritis IgA, que precisó trasplante renal de donante cadáver. La paciente ingresa en nefrología por síndrome febril persistente a pesar de tratamiento antibiótico, realizándose en el ingreso interconsulta al Servicio de Hematología por anemia, trombopenia progresiva así como hallazgo de adenopatías múltiples retroperitoneales y lesiones esplénicas en TAC.

Resultados: Se realiza aspirado de médula ósea que evidencia infiltración por células de aspecto inmaduro. La biopsia muestra resultado compatible con infiltración por linfoma plasmablástico (CD20-, CD30+, CD38+, CD138+, MUM1+). La anatomía patológica era EBER-ISH positivo en la mayoría de las células neoplásicas.

De forma paralela, en las analíticas de control destacaba hiperferritinemia, hipertrigliceridemia así como fenómenos de hemofagocitosis aislada con abundantes histiocitos en médula ósea siendo compatible con posible síndrome hemofagocítico, mientras que la PCR para DNA de VEB fue positiva. Tras realización de diagnóstico, finalmente inicia tratamiento con esquema V-EPOCH (bortezomib, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y adriamicina) asociado a Rituximab semanal para el tratamiento de la infección por VEB.

Conclusiones: El LPB a pesar de los avances en su reconocimiento, sigue suponiendo un reto terapéutico. Desde el punto de vista diagnóstico, la superposición con otros LNH y algunas formas de mieloma obliga a realizar un extenso diagnóstico diferencial. Nuestro caso pretende mostrar como en los últimos años se han descrito cambios en su epidemiología y presentación clínica.

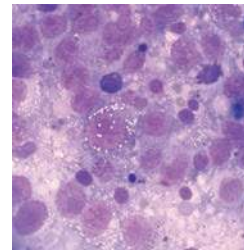


Figura 1.

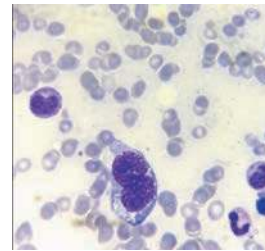


Figura 2.

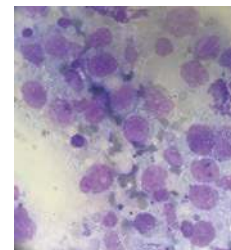


Figura 3.

PB-039

ESTUDIO DEL CONTEXTO GENÉTICO GERMINAL Y ADQUIRIDO EN SU EVOLUCIÓN HACIA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN UN CASO DE MIELODISPLASIA JUVENIL

Anguita E¹, Chaparro A², Roldán-Etcheverry JJ², López-García P², Díaz de la Guardia R³, Menéndez P³, Ramos-Acosta C²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Facultad de Medicina, UCM; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, UCM, Madrid; ³Instituto de investigación contra la leucemia Josep Carreras, Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Introducción: Existen diversas mutaciones asociadas a una propensión para la aparición de leucemia aguda mieloblástica (LAM), algunas de ellas de naturaleza germinal. Entre estas últimas se encuentran mutaciones completamente silentes y otras enmarcadas en un cuadro patológico hematopoyético como las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) o sindrómicos como la anemia de Fanconi (AF).

Objetivo: Esclarecer la naturaleza genética de un caso atípico de mielodisplasia de aparición juvenil.

Métodos: Se estudiaron muestras de sangre periférica (SP), médula

ósea (MO) y mucosa bucal de las que se extrajeron ADN por salting out y se realizó MLPA (P437 Familiar MDS-AML; P144-A2/P145-A2 MDS; P327 iAMP 21-ERG (MRC-Holland) y secuenciación tipo Sanger y secuenciación masiva de exoma del propósitus (en MO células CD33+) y sus dos hermanos.

Resultados: Antecedentes familiares: padre falleció de ACV con 33 años. Madre fallecida a los 69 años de cáncer de páncreas, tuvo tromboflebitis durante el primer embarazo. Hermano 1: Vivo y sano. Hermano 2: Pancitopenia en el contexto de un hiperesplenismo por trombosis de portal diagnosticada con 36 años. Propósitus: Remitido a los 23 años por trombocitopenia: leucocitos 3.7 10⁹/L, Hb 13.3 g/dL, plaquetas 78 10⁹/L. En el aspirado de MO se observó un aumento de los precursores eritroides con diseritropoyesis y megacariocitos ligeramente aumentados. Diez años más tarde presentaba unos recuentos similares con morfología normal de las plaquetas y glóbulos rojos con anisocitosis, poiquilocitosis y eliptocitos. Aspirado de MO con celularidad muy elevada, alta proporción de megacariocitos, algunos pequeños y con ploidía reducida; serie roja aumentada con diseritropoyesis marcada (92% sideroblastos, 8% en anillo). Descartamos ADC (microscopía electrónica), anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística, anomalías metabólicas, hemoglobinopatías, enfermedades infecciosas y AF (tres estudios, incluido el análisis de fibroblastos de piel para el quimerismo) sin datos que permitieran un diagnóstico. Dieciséis años después del diagnóstico tenía características de síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo I. Dos años después desarrolló LAM monoblástica (50% de blastos). El estudio genético inicial mostró un MLPA normal y las siguientes mutaciones en MO y mucosa bucal: una mutación no descrita de *GATA1*; c.974G>C; p.Gly325Ala con afectación del dominio de transactivación C-terminal (C-TAD) y *DNMT3A* c.1640G>A p.Arg547His ambas consideradas deletéreas por los algoritmos de predicción funcional, *ASXL1*; c.1934dupG; p.Gly646Trpfs*12 de significado discutido y delección en homocigosis del gen completo *GSTM1* asociado con un mayor riesgo a desarrollar leucemia aguda en la infancia; todas ausentes en los hermanos. Además, se observó una mutación no descrita en un sitio de corte-empalme de *XRCC6*; c.589+5G>C implicado en reparación por recombinación homóloga, presente en el propósitus y el hermano con trombosis portal. Junto a estas alteraciones, detectamos una delección intersticial del cromosoma 21 dos meses antes de la LAM y diversas mutaciones en el diagnóstico de LAM. Financiación: AMHH

ERITROPATOLOGÍA

PB-040

HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR FOCAL HEPÁTICA EN PACIENTE CON BETA-TALASEMIA INTERMEDIA

Galán Vega J¹, Álvarez Juárez Miguel Á¹, Herrera F¹, López Prieto C¹, Escolano Escobar C¹, Carmona Zabala I¹, Monteserín Monteserín M del C¹, Oña Compán F¹, Benito Parra L¹

¹Hospital Universitario de Getafe

Introducción: La hematopoyesis extramedular se refiere a la hematopoyesis que tiene lugar fuera de la médula ósea. Presentamos el caso de un varón de 34 años diagnosticado a la edad de 2 años de talasemia intermedia, esplenectomizado y con hemocromatosis secundaria a sobrecarga férrica. Recibe un régimen transfusional de dos concentrados de hematíes cada 4 semanas desde los 3 años de edad. Realizó tratamiento quelante de hierro con Deferoxamina y posteriormente con Deferasirox, salvo en alguna ocasión en que ha sido sustituido este último por Deferiprona por intolerancia digestiva.

Métodos: Nuestro paciente realiza seguimiento mensual en las consultas externas, donde se le realizan controles analíticos con hemograma y bioquímica con perfil férrico así como realización de resonancia magnética (RM) cardíaca y hepática para valorar el depósito de hierro hepático y de esa manera evitar la posible sobrecarga del mismo y su depósito en dichos órganos.

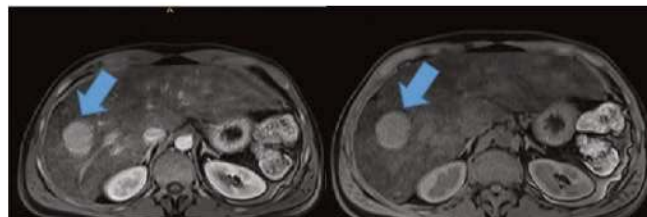


Figura 1. CT abdomen lesión segmento VIII. Fase arterial (izquierda) y fase venosa (derecha).

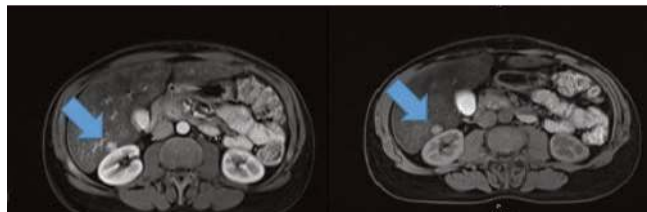


Figura 2. CT abdomen lesión segmento VI. Fase arterial (izquierda) y fase venosa (derecha).



Figura 3. Ecografía abdominal.

Resultados: Se muestran las imágenes de la RM hepática en uno de los controles solicitados. Si bien el gold standard para la medición de hierro

hepático es la biopsia hepática, ésta presenta numerosos inconvenientes, siendo el principal ser una prueba invasiva y con potenciales complicaciones asociadas, no siendo despreciable el sesgo de contar con un corte histológico pequeño, que podría no ser completamente representativo del resto del tejido hepático. En una de las RM hepáticas se informa de la presencia de una lesión focal hepática hipervascular (Figuras 1 y 2), con lavado en fase tardía, sin captación capsular, de unos 25 mm de diámetro localizada en el segmento VIII y compatible con hepatocarcinoma categoría LIRADS 5 y otra lesión focal hepática hipervascular, sin lavado en fase tardía ni captación capsular que mida 8 mm de diámetro y se encuentra localizada en el segmento VI, compatible con categoría LIRADS 3. Tras ello el servicio de Medicina Digestiva biopsia el nódulo localizado en el segmento VIII guiada con ecografía (imagen 3) siendo informada como hematopoyesis extramedular sinusoidal leve con hemosiderosis 3/4.

Conclusiones: La RM hepática como prueba alternativa a la biopsia hepática es actualmente utilizada de manera rutinaria en la práctica clínica como prueba de medición directa de la concentración de hierro hepático. Es posible encontrar focos de hematopoyesis extramedular en este tipo de pacientes pero a veces es posible que se puedan confundir con otro tipo de patologías, siendo necesaria la confirmación con biopsia para llegar a un diagnóstico de certeza. En nuestro paciente, dados los hallazgos, se comenzaron a acercar las transfusiones con un régimen cada 3 semanas (frente al anterior cada 4 semanas), se inició doble quelación manteniendo Deferasirox a dosis de 20mg/kg al día y asociando Deferiprona a dosis de 20mg/kg tres veces al día y se mantuvo Hidroxiurea a 10mg/kg al día con el objetivo de incrementar la hemoglobina fetal.

LEUCEMIAS

PB-041

ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A MUERTE PRECOZ EN LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA EN NUESTRO CENTRO (1998-2018)

Raya JM¹, Rivero-García M², Rodríguez-Siverio P¹, González-González B¹, Martín-Santos T¹, Martín-Martín A¹, Mayani K¹, Pardina M¹, Lacalzada C¹, Machado P¹, Hernández-García Miguel T¹, Lakhwani S¹

¹H.U. de Canarias, La Laguna; ²H.U. de Canarias, La Laguna

Introducción: El pronóstico de la leucemia aguda promielocítica (LAP) ha mejorado en las últimas décadas debido a una mejor comprensión de la enfermedad, la introducción de fármacos más eficaces y la mejora en el tratamiento de soporte. Sin embargo, la tasa de mortalidad que acontece precozmente es aproximadamente del 20-30%. El objetivo de nuestro estudio fue analizar qué factores en el momento del diagnóstico pueden estar asociados con una muerte temprana en la LAP. **MÉTODO:** Estudio observacional retrospectivo en 49 pacientes consecutivos diagnosticados de LAP en nuestro hospital entre 1998 y 2018, sobre un conjunto de datos clínicos, analíticos, terapéuticos y evolutivos. La base de datos incluyó las siguientes variables: edad; sexo; forma de presentación; cifra de hemoglobina, leucocitos y plaquetas; gravedad de la trombocitopenia y presencia o no de leucocitosis; riesgo estandarizado según el score de Sanz; lactato deshidrogenasa (LDH) y de ácido úrico séricos; parámetros de coagulación; porcentaje de blastos en sangre periférica y médula ósea; subtipo de LAP (hiper- o hipogranular); inmunofenotipo (CD34, HLA-DR, CD56 y CD15 entre otros); hallazgos citogenéticos; esquema de quimioterapia inicial (ATRA + idarubicina, ATRA, ATRA + trióxido de arsénico); la aparición de hemorragia, trombosis, infección y síndrome ATRA durante el tratamiento de inducción; por último, la muerte o no del paciente y, si se produce, en qué momento (antes de recibir un tratamiento específico, durante la terapia de inducción o posteriormente). El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando la versión 17 de SPSS actualizada para Windows e incluyó la prueba chi-cuadrado o exacta de Fischer, o la prueba de Mann-Whitney, según correspondiera.

Resultados: Del total de 49 pacientes, 13 murieron prematuramente (26,5%), ya bien fuera antes de comenzar el tratamiento específico (3) o durante la inducción (10), entre el día +1 y +43 después del diagnóstico. Comparados con los que sobrevivieron, los pacientes que murieron precozmente eran mayores (promedios 60 versus 41 años; $p=0,008$) y se presentaron al diagnóstico con un recuento más alto de leucocitos ($36,9$ vs $13,3 \times 10^9/L$; $p=0,045$), un mayor porcentaje de blastos en sangre periférica (65 vs 35% ; $p=0,014$) y médula ósea (85 vs 75% ; $p=0,03$), un valor más bajo de hemoglobina ($8,8$ vs $9,9$ g/dL; $p=0,05$), un nivel sérico de LDH por encima del valor normal (92 vs 56% ; $p=0,035$), una mayor incidencia de hemorragia (73 vs 35% ; $p=0,041$) e infección (46 vs 6% ; $p=0,003$) en la inducción, y un mayor porcentaje de pacientes clasificados como de "alto riesgo" por el score de Sanz (62 frente a 25% ; $p=0,05$). En el grupo de muerte precoz también encontramos una tendencia a una mayor incidencia de leucocitosis (54 vs 35% ; $p=0,081$), un subtipo más frecuente de LAP variante hipogranular (40 vs 12% ; $p=0,064$), un porcentaje mayor de la positividad de FISH para el gen de fusión PML/RARA (79 vs 62% ; $p=0,059$) y un ácido úrico elevado (27 vs 6% ; $p=0,091$). No encontramos diferencias significativas para el resto de las variables analizadas, incluidos parámetros de coagulación y hallazgos inmunofenotípicos.

Conclusiones: Nuestra tasa de mortalidad temprana es similar a la publicada por otros autores. En nuestro trabajo hemos detectado varios factores pronósticos de interés asociados a la misma, si bien son necesarios estudios que incluyan un mayor volumen de pacientes. El conocimiento de estos factores puede ayudar a establecer estrategias dirigidas a disminuir este importante problema.

PB-042

ESTUDIO DEL PAPEL DE LAS CÉLULAS MESENCIMALES EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Castaño T¹, Oliva E², Serrano C², Mata R², López Lorenzo JL², Arenas A², Serrano J², Llamas P², Alonso Dominguez JM²

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro; ²Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia maligna que resulta de la expansión clonal de células hematopoyéticas inmaduras (blastos). Diferentes estudios revelan que las células blásticas son capaces de manipular el microambiente medular para crear un entorno permisivo que favorezca el inicio, progresión y resistencia terapéutica de la enfermedad. En este proceso conocido como “plasticidad estromal” juegan un papel decisivo las células madre mesenquimales (CMM). Nuestro estudio plantea como objetivo determinar si las CMM pueden ser utilizadas como factor pronóstico en los pacientes diagnosticados de LMA

Material y métodos: Realizamos un análisis observacional retrospectivo. Se recogió el porcentaje de mesenquimales en los diferentes estudios medulares junto con los datos clínicos de 42 pacientes diagnosticados de LMA en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz entre 2010-2015. La caracterización de las CMM se realizó utilizando la intensa expresividad al anticuerpo monoclonal CD13 junto a la expresión de CD45dim en la citometría de flujo realizada en muestras de médula ósea. Se estudió la relación del porcentaje de CMM con diferentes características basales así como su posible relación con la respuesta al tratamiento.

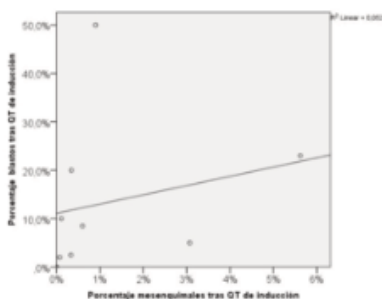


Figura 1. Correlación entre el porcentaje de CMM al diagnóstico con el número de blastos en médula ósea tras administrar quimioterapia de inducción.

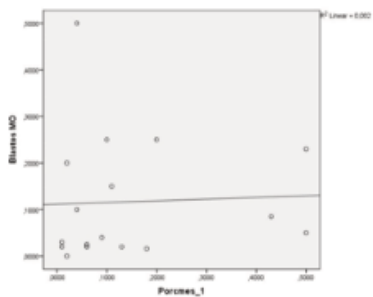


Figura 2. Correlación entre el porcentaje de CMM con el número de blastos en médula ósea tras administrar quimioterapia de inducción.

Resultados: La mediana de porcentaje de CMM de los pacientes al diagnóstico fue 0.11%, (rango: 0,01- 4,08%). Se comparó utilizando una t student el porcentaje de CMM en pacientes diagnosticados de LMA de novo (n=35) vs secundaria (n=7) no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p=0.934). Se comparó mediante el test de Mann-Whitney el porcentaje de CMM entre los pacientes diagnosticados de LMA con FLT3-ITD mutado (n=11) vs wild type (n=7) y NPM1 mutado (n=7) vs wild type (n=12) no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p=0.159 y p=0.8, respectivamente). Correlacionamos el porcentaje de CMM al diagnóstico con el número de

blastos en médula ósea en 17 pacientes tras la inducción según esquema 3+7 obteniéndose resultados no estadísticamente significativos (coeficiente Tau de Kendall = 0,14, p=0,4/coeficiente Rho de Spearman=0,24, p=0,36). Tampoco encontramos diferencias al comparar el porcentaje de CMM entre los paciente vivos (n=7) o fallecidos (n=11) (Mann-Whitney = 0,785). Asimismo, calculamos la mediana de porcentaje de CMM al diagnóstico en el subgrupo de pacientes tratados intensivamente (Me = 0.09%) obteniéndose dos grupos de pacientes en función del punto de corte > 0.09% (n=9) o < 0.09% (n= 9). Realizamos un Kaplan-Meier (K-M) sin encontrar diferencias entre los grupos. Correlacionamos el porcentaje de CMM con el número de blastos en la médula tras la inducción en 9 pacientes obteniéndose resultados estadísticamente significativos: coeficiente Tau de Kendall = 0,556, p=0,04/coeficiente Rho de Spearman = 0,7 p=0,04. Por otro lado, incluimos 10 pacientes que recibieron tratamiento atenuado, azacitidina (n=5) o FLUGA (n=5). Calculamos la mediana de porcentaje de CMM al diagnóstico (Me = 0.185%) y distribuimos los pacientes en dos grupos en función del punto de corte, > 0.185% o < 0.185%, no encontrándose diferencias en las probabilidades de supervivencia al realizar un análisis de K-M.

Conclusión: Según los resultados obtenidos, las CMM no pueden ser utilizadas como factor pronóstico de la LMA, sin embargo, el porcentaje de CMM tras tratamiento de inducción podría estar asociado con la quimiorresistencia de las células blásticas, lo que orienta a una posible implicación de las CMM en la fisiopatogenia de la LMA.

Tabla 1. Correlación entre el porcentaje de CMM con el número de blastos en médula ósea tras administrar quimioterapia de inducción

Correlations			Blastos MO	Porcmes_2
Kendall's tau	Blastos MO	Correlation Coefficient	1,000	,556
		Sig. (2-tailed)		,037
	N		9	9
Porcmes_2	Blastos MO	Correlation Coefficient	,556	1,000
		Sig. (2-tailed)	,037	
	N		9	9
Spearman's rho	Blastos MO	Correlation Coefficient	1,000	,700
		Sig. (2-tailed)		,036
	N		9	9
Porcmes_2	Blastos MO	Correlation Coefficient	,700	1,000
		Sig. (2-tailed)	,036	
	N		9	9

PB-043

PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LA RESPUESTA CITOLÓGICA TRAS EL PRIMER CICLO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Núñez-Torrón Stock C¹, Herrera Puente P¹, Sáez Marín Adolfo J¹, Luna de Abia A¹, Michael Fernández Berta M¹, García García I¹, Martín Moro F¹, Marquet Palomares J¹, Lopez Jiménez F¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: La respuesta a la quimioterapia de inducción es un factor pronóstico de suma importancia en la Leucemia Mieloide Aguda (LAM). Aun así no existe en la literatura una definición unánime acerca del concepto de Leucemia Mieloide Aguda Primariamente Refractaria, habiendo discrepancia acerca de si considerar la misma tras 1 o 2 ciclos de inducción y qué porcentaje de blastos establecer.

Objetivos: Comparar las características basales y la Supervivencia Global entre los pacientes que no alcanzan remisión citológica frente a los que sí tras el primer ciclo de inducción.

Material y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 46 pacientes diagnosticados de Leucemia Aguda Mieloide (LAM) entre los años 2015 y 2018, candidatos a quimioterapia intensiva, excluyéndose aquellos con diagnóstico de Leucemia Aguda Promielocítica (LAP) o diagnosticados por enfermedad extramedular. Para el análisis de datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 19.0.

Resultados: Las características basales de ambos grupos están reflejadas en la Tabla 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas al diagnóstico salvo para la variable sexo (p= 0,01). Entre los pacientes que no alcanzan RC sólo 1 fue clasificado como LAM con cambios asociados a Mielodisplasia y ninguno secundario a terapia. En cuanto a la clasificación de la ELN 6 eran de riesgo intermedio y 3 de alto riesgo.

No hubo pacientes clasificados como bajo riesgo genético en este grupo. Entre los que alcanzaron RC 4 eran secundarios a terapia y 12 con cambios asociados a Mielodisplasia. Según la clasificación de la ELN 9 se clasificaron como bajo riesgo, 21 riesgo intermedio y 7 de alto riesgo. Tras el primer ciclo el 80,4% alcanzaron remisión citológica (27 pacientes Remisión Completa y 10 remisión completa sin recuperación hematológica) y en el 19,6% se objetivó en la reevaluación >5% blastos (13% Remisión parcial, definiendo como tal aquellos con una cifra entre 5 y 25% de blastos o un aclaramiento > 50% respecto al diagnóstico, y 6,5% fueron refractarios). De los pacientes que no alcanzaron remisión citológica 8 se consolidaron con Trasplante alogénico frente a 24 en el grupo de primariamente respondedores. La media de supervivencia fue de 27,4 meses en los pacientes que alcanzaron remisión citológica frente a 13,7 meses en aquellos que no (p=0,023). Esta diferencia es todavía más marcada si subclasificamos los pacientes en respuesta parcial y primariamente refractarios, con una supervivencia media de 17,5 y 6 meses respectivamente (p=0,0001). La mediana de seguimiento fue de 15 meses (9-26).

Conclusiones: La respuesta citológica tras el primer ciclo de inducción predice diferencias significativas en la supervivencia en los pacientes con LAM, incluso en una población pequeña de análisis. Esto nos permite identificar tempranamente un subgrupo de pacientes de mal pronóstico, en los que la única estrategia curativa es el trasplante, especialmente en aquellos pacientes con una cifra de blastos > 25% o un aclaramiento menor del 50% tras el primer ciclo. La búsqueda de variables predictoras de mala respuesta al primer ciclo de inducción sería interesante para establecer estrategias terapéuticas más agresivas desde el diagnóstico, previas al inicio del tratamiento en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva.

Tabla 1.

Característica al dx	Remisión completa (n=37)	Primariamente refractaria (n=9)	P valor
Edad (años)	53,84(±12,8)	53,44 (±12,6)	0,95
Sexo (F/M)	11/26	8/1	0,01
% blastos	53,42 (±25,7)	65,83 (±28)	0,3
ELN clasificación	Bajo riesgo n=9 Riesgo intermedio n=21 Alto riesgo n=7	Bajo riesgo n=0 Riesgo intermedio n=6 Alto riesgo n=3	0,1
Clasificación al diagnóstico	De novo n=21 Asociada a Terapia n=4 Asociada a Mielodisplasia n=12	De novo n=7 Asociada a Terapia n=0 Asociada a Mielodisplasia n=1	0,07
Quimioterapia de inducción	3+7 n=33 2+5 n=3 IDA-FLAG n=1	3+7 n=7 2+5 n=2	

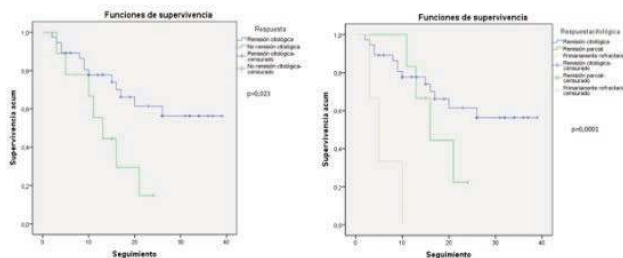


Figura 1.

citopenias secundarias a la terapia, que conllevan un aumento del riesgo de infecciones, siendo las infecciones bacterianas su máximo referente. La correcta administración de tratamiento antibiótico empírico y dirigido es vital por lo que es necesario la monitorización de focos de infección y el estudio del nicho microbiológico característico de cada centro hospitalario a modo de optimizar la antibioterapia profiláctica y empírica. **Objetivo:** Estudio de aislamientos microbiológicos y resistencias en dos periodos históricos de pacientes con LMA en inducción con igual profilaxis bacteriana.

Métodos: Estudio retrospectivo de dos cohortes históricas de pacientes con LMA, (WHO 2017) 2004 a 2010 (7 años) y 2012 a 2018 (7 años). Se revisaron aislamientos microbiológicos en hemocultivos en cada evento febril que aconteció desde inicio quimioterapia inducción hasta aspirado de reevaluación o exitus si ocurriese antes. Todos los pacientes recibieron profilaxis con quinolonas. Se analizaron nº eventos febriles, nº de aislamientos, tipificación microorganismo y resistencias. Se realizó análisis estadístico descriptivo y la comparación de resultados.

Resultados: Se analizaron un total de 134 pacientes con una edad media de 57 años (DE 13.7), con 66 pacientes en la cohorte 2004-2010, 68 pacientes cohorte 2012-18. La mortalidad en inducción fue de 8/67 (12,1%) en 2004-10, y en 2012-18 fue de 7/68 (10,3%), sin diferencias significativas. Durante este periodo se objetivaron 195 eventos febriles con un total de 46 aislamientos: 95 eventos febriles entre 2004-10 con un total de 11 aislamientos (11,6% de eventos con aislamiento) y 100 eventos entre 2012-18 con un total de 35 aislamientos (35%). En cuanto al porcentaje de MR se objetivaron: 18.2% en el primer grupo frente al 20% en el segundo. Respecto a los aislamientos concretos ver tabla adjunta. Respecto a resistencias. En primera cohorte fueron el 18% (n=2), un MRSA y *P. aeruginosa* BLEA. Respecto a la segunda cohorte, un 22% de resistencias (n=8): 4 BGN BLEA (2 *Klebsiellas pneumoniae*, 1 *Serratia marcescens* y 1 *Escherichia coli*), 1 *Enterobacter cloacae* AmpC y 2 *P. aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos.

Conclusión: Aumento de aislamientos microbiológicos entre los dos periodos (11 vs 35%) con episodios febriles estable (95 vs 100), en 66 Vs 68 pacientes) y mortalidad en inducción similar (12,3 vs 10,7). La epidemiología aislada permanece estable con predominio discreto de BGN sobre especies Gram+. A nivel estadístico no hay diferencias entre número de patógenos multirresistentes en las dos cohortes (20% aproximadamente), sin embargo se aprecia un aumento cualitativo con presencia de BGN poseedores de mecanismos de resistencia en la cohorte más reciente. En nuestra serie apreciamos que el predominio de BGN podría ser motivo para mantener profilaxis con quinolonas. Sin embargo se deben mantener mecanismos de vigilancia epidemiológica por la presencia creciente de microorganismos resistentes.

Tabla 1.

	Staph coag NEG	Enterococos fecal*/ fecium/ Otro BGP	Staph aureus	E. coli	Paradomonas A aeruginosa / pseudomona n: spp.	Klebsiella	Anaerobios	Otro BGN	Otros micropo
2004-2010	1	1	1	3	2	1	0	0	0
2012-2018	1	2	0	1	4	2	1	6	1

PB-044

DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN DOS COHORTES HISTÓRICAS EN NUESTRO CENTRO

Borrero Borrego A¹, Rodríguez Medina C¹, Jiménez Bravo de Laguna S¹, Cruz Cruz N¹, Perera Álvarez M¹, González Fernández JA¹, De la Nuez Melián H¹, Fernández-Caldas González P¹, López Rodríguez JF¹, Ortiz Pérez L¹, Luzardo Henríquez H¹, González Pinedo L¹, Acosta Fleitas C¹, Suárez Cabrera A¹, Molero Labarta T¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrin

Introducción: La Leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia hematológica agresiva que precisa de regímenes intensivos de quimioterapia y una terapia postremisión. En este contexto son frecuentes las

PB-045

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INFUSIÓN DE LINFOCITOS DE DONANTE DESPUÉS DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UN CENTRO

González Romero Y¹, Mora J¹, Cortés M¹, Bermúdez A¹, Fernández-Luis S¹, Gómez-Lamas D¹, Cabero A¹, Fernández-Martínez C¹, García-Ávila S¹, Insunza A¹, Yañez L¹, Amunarriz C², Colorado M¹, López-Duarte M¹, Ocio EM¹, Martín-Sánchez G¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ²Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria

Introducción: La infusión de linfocitos de donante (ILD) parece ser una

opción terapéutica efectiva en pacientes con Leucemia Aguda en recaída después de un trasplante alogénico (aloTPH). Nuestro objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de la ILD en tres situaciones tras el aloTPH: de manera terapéutica (recaída o progresión), preventiva (EMR positiva post aloTPH o quimera mixta) y profiláctica (pacientes con alto riesgo de recaída), mediante la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), y la incidencia de EICH agudo y crónico.

Pacientes y métodos: Análisis retrospectivo de 30 pacientes con LA que recibieron ILD después de un aloTPH entre los años 2000 y 2018. Pacientes en 2ª o posterior remisión completa (RC), EMR positiva o citogenética adversa fueron considerados de alto riesgo. La mediana de edad fue de 37 años (5-71). Quince pacientes entraron al TPH en 1ª RC. En 13 pacientes el donante fue no emparentado (DnE). Tres pacientes recibieron un TPH haploidénticos. Resto de características en la Tabla 1.

Tabla 1.

	AML	ALL
Número de casos	20	10
Mediana de edad	48 (23-72)	22 (5-43)
Sexo (Hombre/Mujer)	13/7	8/2
Acondicionamiento		
- Mieloablatoivo	14	10
- No mioablatoivo	6	0
Status antes del aloTPH		
- 1ª CR	11	4
- ≥ 2ª CR	7	5
- RP	1	1
- Progresión	1	0
Tipo de donante		
- Emparentado	10	4
- No emparentado		
HLA 10/10	5	3
1 disparidad	3	0
2 disparidad	0	2
Haploidéntico	2	1
EICHa tras ILD		
- G. I-II	5	5
- G. III-IV	1	1
EICHd tras ILD		
- Leve	3	1
Indicación DLI		
- Terapéutico	7	7
- Preventiva	9	2
- Profiláctica	4	1
Número de ILD		
- 1	11	5
- 2	4	2
- >3	5	3

Resultados: Trece pacientes recibieron la ILD de forma terapéutica, 11 preventiva y 5 profiláctica. Todos los pacientes estaban sin inmunosupresión en el momento de la ILD. Se administraron 58 dosis de ILD, con una mediana de 1 dosis (1-5) por paciente. La dosis máxima infundida varió dependiendo del tipo de indicación, del donante y del grado de disparidad HLA. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Dosis máxima de ILD.

DE HLA idéntico	5,4 (1-15,3) x 10 ⁷ /kg
DnE HLA 10/10	4,2 (1-10) x 10 ⁷ /kg
DnE con disparidad HLA	1,9 (0,2-4,6) x 10 ⁷ /kg
Haploidéntico	0,5 (0,2-1) x 10 ⁷ /kg

La mediana de seguimiento desde el aloTPH hasta la primera ILD (por recaída, aparición de EMR o pérdida de quimerismo) fue de 179 días (38-771). Tras la ILD, 9 de los 14 pacientes del grupo terapéutico alcanzaron RC, y 1 RP, 5 de los 11 del grupo preventivo alcanzaron RC y 4 de los 5 del grupo profiláctico mantuvieron la respuesta completa. Tras una mediana de seguimiento de 65 meses (IC 95% 16,3 to 113,6), once pacientes (36,6%) continúan vivos. La SG y la SLE fue de 14 (IC 95%, 3, 9 to 24,1) y 9 meses (IC 95%, 1,1 to 16,9) respectivamente. En el grupo terapéutico, la SG y la SLE fue de 7 (IC 95%: 1,5-12,5) y 4 meses (IC 95%: 0-12,5%) respectivamente. En el grupo preventivo, la SG y la SLE fue de 14 (IC 95%: 7,7-20,3) y 5 meses (IC 95%: 0-38) y en el grupo profiláctico la mediana de SG y la SLE no fue alcanzada. El grupo de pacientes que alcanzó la RC después de la ILD (n=14) tuvo una mediana de SLE de 17 meses (IC 95: 5,5-28%). Después de la ILD,

14 pacientes (46,7%) desarrollaron EICH, 2 de ellos EICHa grados III-IV (6,7%) y 5 pacientes EICHc moderado-severo. Dos pacientes con EICHc fallecieron. El resto de pacientes que fallecieron fueron: 13 por recaída, 1 por una infección severa, 1 por una neuropatía desmielinizante y dos por causas desconocidas.

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que la infusión profiláctica de ILD podría mejorar la SLE en pacientes de alto riesgo de recaída. La ILD terapéutica y preventiva parece ser útil en pacientes que recaen o presentan una EMR positiva tras el TPH; más de la mitad de los pacientes que recayeron alcanzaron RC después de la DLI. La aparición de EICH fue la principal complicación, pero con una baja incidencia de formas graves.

PB-046

REACTIVACIÓN DEL VIRUS VARICELA-ZÓSTER EN PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA TRATADOS CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

Rivero A¹, Bataller A¹, Moreno DF¹, Garrote M¹, Mozas P¹, Esteve J¹, Fernández-Avilés F¹, Gaya A¹

¹Hospital Clínic Barcelona

Introducción: La combinación de trióxido de arsénico (ATO) y ácido holo-transretinoico (ATRA) en el tratamiento actual de la leucemia promielocítica aguda (LPA) se traduce en una mejor tasa de respuestas y menor riesgo de recaída, evitando la toxicidad derivada de la quimioterapia convencional, por lo que se ha convertido recientemente en el tratamiento de elección en la LPA de riesgo bajo o intermedio. Existen casos publicados de reactivación del virus de la varicela-zóster (VVZ) con el uso de ATO, aunque su incidencia real se desconoce. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de reactivación del VVZ en una serie de pacientes diagnosticados de LPA en un solo centro y analizar su relación con el ATO.

Métodos: Se incluyeron 18 pacientes (4 mujeres/14 hombres; edad mediana 55 años [extremos: 20-84]) diagnosticados de LPA entre marzo de 2012 y julio de 2018. Se recogieron los datos demográficos, características de la enfermedad y el protocolo terapéutico utilizado (PETHEMA LPA 2005 vs. esquema con ATRA-ATO) y se estudió la frecuencia de reactivación del VVZ en 20 líneas de tratamiento (2 pacientes presentaron una recaída molecular y requirieron tratamiento de rescate de segunda línea).

Resultados: De los 18 pacientes, 3 (17%) presentaban una LPA de riesgo bajo, 13 (72%) de riesgo intermedio y 2 (11%) de alto riesgo. Once (61%) pacientes recibieron tratamiento de primera línea según el protocolo PETHEMA LPA 2005 y 7 (39%) según el esquema ATRA-ATO. Dos pacientes recibieron ATRA-ATO como tratamiento de segunda línea. Se analizaron 20 líneas de tratamiento y se observó una reactivación del VVZ con afectación monometamérica en 3 pacientes (días 47, 55, 173 desde el inicio del tratamiento), todos ellos en el grupo ATRA-ATO con una tendencia a la significación estadística (33% vs. 0%; p=0,07). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a las principales características analizadas, salvo un mayor uso de glucocorticoides en los esquemas con ATRA-ATO (6/9 vs. 2/11, p=0,0277). (Tabla)

Conclusiones: El esquema ATRA-ATO en el tratamiento de la LPA parece estar asociado a una mayor reactivación del VVZ de manera temprana tras la inducción. Por este motivo sería recomendable realizar profilaxis primaria con aciclovir oral al inicio del tratamiento con ATO en los pacientes seropositivos para el VVZ.

Tabla 1. Características principales de los pacientes con LPA.

	PETHEMA LPA 2005 (n=11)	ATRA-ATO (n=9)	p
Primera línea/segunda línea, n (%)	11 (100)/0	7 (78)/2(22)	NS
Valores hematológicos, mediana (extremos)			
Leucocitos diagnóstico (x 10 ⁹ /L)	0,98 (0,44-12,59)	2,2 (0,47-7,85)	NS
Neutrófilos diagnóstico (x 10 ⁹ /L)	0,3 (0,1-9,5)	1,1(0,2-6,9)	NS
Linfocitos diagnóstico (x 10 ⁹ /L)	0,5 (0,2-1,9)	0,65 (0,2-1,1)	NS
Tratamiento con corticoides, n (%)*	2 (18)	6 (67)	0,027
Reactivación virus varicela-zóster, n (%)	0	3 (33)	0,07

*Como profilaxis y/o tratamiento del síndrome de diferenciación

PB-047

EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DE LOS PACIENTES CON LMA FLT3+ EN LA ERA DE MIDOSTAURIN: EVALUACIÓN DE QT VS QT+MIDOSTAURIN

Cabrera Ruiz FJ¹, García Fortes M¹, Queipo de Llano Temboury MP¹, García Delgado R¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es el tipo más frecuente de leucemia aguda en adultos. La mediana de supervivencia global (SG) es del 40-50% en pacientes candidatos a QT. Durante décadas apenas han surgido avances en su tratamiento, sin embargo en los últimos años la mejora en técnicas para detección de marcadores genéticos o moleculares ofrece nuevas dianas terapéuticas. Midostaurin es el primer inhibidor multiquinasa aprobado junto con QT para LMA FLT3+, basándose en la mejora de supervivencia del ensayo RATIFY y con perfil de seguridad demostrado en el RADIUS-X.

Objetivo: Describir la respuesta y complicaciones en práctica clínica real de los pacientes en nuestro centro con LMA FLT3+, tratados con QT intensiva +/- Midostaurin.

Tabla 1.

	Muestra total	Grupo con Midostaurin	Grupo sin Midostaurin
N	10	5	5
Edad	Media 56 años (42-71)	Media 53 años (44-69)	Media 58 años (42-71)
Sexo	Mujeres: 6 (60%); Varones: 4 (40%)	Mujeres: 4 (80%); Varón: 1 (20%)	Mujeres: 2 (40%); Varones: 3 (60%)
ECOG	1: 9 (90%); 3: 1 (10%)	1: 5 (100%)	1: 4 (80%); 3: 1 (20%)
Pronóstico	Favorable: 3 (30%); intermedio: 1 (10%); Desfavorable: 6 (60%)	Favorable: 2 (40%); Desfavorable: 3 (60%)	Favorable: 1 (20%); Intermedio: 1 (20%); Desfavorable: 3 (60%)
Caritipo	Intermedio: 10 (100%)	Intermedio: 5 (100%)	Intermedio: 5 (100%)
FLT3	TKD: 2(20%); ITD LR: 2(20%); ITD HR: 6(60%)	TKD: 2(40%); ITD LR: 3(60%)	ITD LR: 2(40%); ITD HR: 3(60%)
Tto inducción	CETLAM LMA2012<70: 9 (90%); PETHEMA 2+5: 1 (10%)	CETLAM LMA2012<70: 5 (100%)	CETLAM LMA2012<70: 4 (80%); PETHEMA 2+5: 1(20%)
TPH	Si: 4 (40%); No: 6 (60%)	Si: 2 (40%); No: 3 (60%)	Si: 2 (40%); No: 3 (60%)
Tipo TPH	HLA idéntico: 2 (50%); DNE: 1 (25%); haploidéntico: 1 (25%)	HLA idéntico: 1(50%); haploidéntico: 1(50%)	HLA idéntico: 1 (50%); DNE: 1 (50%)
Estatus	Fallecidos: 3 (30%); vivos: 7 (70%)	fallecidos: 1 (20%); vivos: 4 (80%)	Fallecidos: 2 (40%); vivos: 3(60%)
Supervivencia global	3 meses: 8/10 (80%) 6 meses: 5/8 (62,5%)	3 meses: 4/5 (80%) 6 meses: 2/3 (66,6%)	3 meses: 4/5 (80%) 6 meses: 3/5 (60%)

Tabla 2.

	Muestra total	Grupo con Midostaurin	Grupo sin Midostaurin
Respuesta postinducción	RC: 7(70%); RP: 1(10%); refractario: 2(20%)	RC: 4(80%); RP: 1(20%)	RC: 3(60%); refractario: 2(40%)
Días aplasia	Mediana 25 días (17-52)	Mediana 30 días (23-52)	Mediana 22 días (17-30)
Hepatotoxicidad	Si: 2 (20%); No: 8(80%)	Si: 2(40%); no: 3(60%)	Si: 0; no: 5 (100%)
Neutropenia febril	Si: 9 (90%); no: 1 (10%)	Si: 4 (80%); no: 1 (20%)	Si: 5 (100%); no: 0
Infección documentada	Si: 4 (40%); no: 6 (60%)	Si: 1 (20%); no: 4 (80%)	Si: 3 (60%); no: 2 (40%)
Diarrea	grado 1: 5 (50%); grado 2: 3 (30%); grado 3: 1 (10%); no: 3 (30%)	grado 1: 3 (60%); grado 3: 1 (20%); no: 1 (20%)	grado 1: 2 (40%); grado 2: 1 (20%); no: 2 (40%)
Mucositis	grado 1: 6(60%); grado 2: 3 (30%); no: 1 (10%)	grado 1: 2 (40%); grado 2: 2 (40%); no: 1(20%)	grado 1: 4 (80%); grado 2: 1 (20%)

Material Y Método: Es un estudio observacional, retrospectivo, tipo serie de casos en el que se incluyen todos los pacientes de nuestro centro con LMA FLT3+ que han sido diagnosticados desde disponibilidad de midostaurin hasta la fecha. Supone un total de 10 pacientes. Se recogen todos los datos a partir de la historia clínica digitalizada (Diraya). Analizamos la respuesta de la enfermedad al tratamiento tras Inducción, las complicaciones y toxicidades en Inducción, así como la SG a 3 y 6 meses; diferenciando por subgrupos según si han recibido o no midostaurin.

Resultados: Las características basales de los pacientes se describen en la tabla 1. De todos, 5 recibieron Midostaurin (1 por uso compasivo) pautado a 50mg/12h x14 días en cada ciclo de QT, el resto no lo recibió por problemas burocráticos. Tras Inducción la RC global fue del 70%, y por subgrupos 80% vs 60% (con y sin Midostaurin respectivamente), con una mediana de días de aplasia de 30 con Midostaurin vs 22 sin Midostaurin. Respecto a complicaciones: hepatopatía G3 40% (midostaurin) vs 0%, neutropenia febril 80% (midostaurin) vs 100%, infección 20% (midostaurin) vs 60%, diarrea 80% para midostaurin (G3 sólo 20%) vs 60% (G3 o > 0%). Al paciente con midostaurin y diarrea G3

se le suspendió midostaurin (tomando sólo 7 días) y presentó una resistencia relativa a la Inducción. Todos los pacientes en ambos grupos presentan mucositis pero G1-G2. Con una mediana de seguimiento de 9 meses (3-16) son 2 los pacientes que han alcanzado aloTPH (ambos con midostaurin). La SG a 3 meses es de 80% en ambos grupos y la SG a los 6 meses 71% (67% con vs 60% sin midostaurin).

Conclusión: A pesar de las limitaciones del estudio por el pequeño tamaño muestral y el seguimiento, en nuestra práctica diaria asociar Midostaurin a la QT de los pacientes con LMA FLT3+ supone una mejora en la respuesta tras Inducción y SG a 6 meses. Con un perfil de seguridad aceptable, como efecto adverso destaca la hepatopatía G3 a lo que probablemente influyen otros factores. De este modo, aunque los resultados de los ensayos clínicos que condujeron su aprobación parecen mantenerse, aún es necesario más tiempo de seguimiento con el uso de midostaurin en LMA FLT3+ para optimizar el manejo de dicho fármaco en este tipo de pacientes.

PB-048

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO CON EL PROTOCOLO PETHEMA LPA2017

Aspas Requena G^{*1}, Jiménez Julià SA^{*1}, López Andrade B¹, Beltran-Serra N¹, Ros-Matheu T¹, Ginés J¹, Sampol A¹, Novo A¹

¹Hospital Universitari Son Espases

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una variante biológica clínicamente distinta de la leucemia mieloide aguda (LMA), representa entre un 5 - 20% de los casos de LMA y recibe un tratamiento distinto al resto de las leucemias. El grupo PETHEMA ha desarrollado el protocolo LPA2017 según el cual los pacientes de riesgo bajo-intermedio (RB-I) son tratados con Trióxido de arsénico (ATO)+Ácido "all" transretinoico (ATRA) sin quimioterapia. El objetivo de nuestro estudio es hacer una descripción de la utilización de dicho protocolo en un único centro en pacientes diagnosticados de LPA RB-I mostrando su resultado y principales complicaciones.

Métodos: Estudio retrospectivo en que recogemos todos los pacientes con dicho diagnóstico desde enero de 2018 hasta mayo de 2019. Analizamos el resultado al mismo junto a las complicaciones presentadas durante el tratamiento de inducción.

Tabla 1. Características basales.

N= 9	
Sexo:	
- Varones	4(45%)
- Mujeres	5(55%)
Mediana de edad	54 (37-80)
ECOG	
- 0	0(0%)
- 1	7(78%)
- 2	1(11%)
- 3	1(11%)

Tabla 2. Toxicidad Hematológica.

	N(%)
Neutropenia	
- Grado 1-2	0(0%)
- Grado 3-4	6(67%)
Plaquetopenia	
- Grado 1-2	2(22%)
- Grado 3-4	5(55%)

Resultados: Desde enero de 2018 hasta mayo de 2019 se han recogido un total de 8 pacientes con nuevo diagnóstico de LPA RB-I. Estos representan el 16,6% del total de pacientes diagnosticados de LMA en nuestro centro a lo largo de este periodo de tiempo. Las características basales se recogen en la Tabla 1. Los pacientes de RB-I recibieron tratamiento según el nuevo protocolo de PETHEMA LPA2017. El 87.5% de los pacientes que recibieron ATO+ATRA desarrollaron síndrome de diferenciación (SD), que apareció el día 9 de media (5-19). El 43% de los pacientes requirió suspender el tratamiento con ATO+ATRA con una media de suspensión de 17 (13-20) días. El 57% requirió tratamiento con hidroxycarbamida (0,5 g/día - 2g/ 6horas) con una media de tratamiento 10 (2-16) días. La principal complicación clínica del SD fue la sobrecarga hídrica, que se presentó en el 57% de los pacientes. 2

(25%) pacientes requirieron en el Servicio de Cuidados Intensivos por distress respiratorio presentando derrame pleural con infiltrados pulmonares. Ningún paciente presentó derrame pericárdico. Todos los casos habían recibido profilaxis para el SD con prednisona según protocolo. En todos se sustituyó por dexametasona al diagnosticarse SD. Tras las medidas adoptadas, todos ellos se recuperaron del SD. No toxicidades hematológicas (Tabla 2). No toxicidades extra hematológicas relevantes, incluyendo toxicidad cardiaca. 6 pacientes han completado la inducción y alcanzaron respuesta completa, tanto morfológica como molecular. Los 2 últimos pacientes permanecen ingresados en espera de recuperación.

Conclusiones: Las LPA suponen el 16,6% de las LMA en nuestro centro desde enero de 2018. En nuestras manos el protocolo PETHEMA LPA 2017 ha sido una herramienta eficaz en el tratamiento de los pacientes con LPA. La toxicidad del SD ha sido la principal complicación en el manejo de dichos pacientes. La utilización de hidroxiurea, el uso de dexametasona, la suspensión temporal tanto de ATO como de ATRA y el manejo juicioso de diuréticos, ha resuelto el problema en todos los casos. La experiencia progresiva en el manejo de las complicaciones del nuevo protocolo ha sido una herramienta fundamental en la optimización del tratamiento.

* Los autores Jiménez-Julià SA y Aspás Requena GA contribuyeron de manera equitativa en la autoría de este trabajo.

PB-049

SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN TRATAMIENTO CON 5-AZACITIDINA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Busnego MT¹, Sánchez A¹, Notario C¹, Cabello A¹, Oliva A¹, Breña J¹, Alberich MP¹, González H¹, Marrero C¹, Ríos P¹, Figueroa A¹, Hernanz N¹, Ríos M¹, León A¹, Hernández P¹, Hillebrand P¹, Uribe L¹, Mesa MC¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Introducción: Los pacientes mayores con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) continúan presentado mal pronóstico con las estrategias terapéuticas actuales. Los agentes hipometilantes como la 5-Azacitidina (AZA) son tratamientos ampliamente utilizados en los últimos años por su eficacia y aceptable tolerancia. Realizamos una revisión de pacientes mayores con LMA tratados con AZA en nuestro centro con la finalidad estudiar su supervivencia y tiempo de ingreso durante el periodo de tratamiento.

Métodos: Mediante un estudio observacional retrospectivo se analizaron un total de 32 pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva diagnosticados en nuestro centro y tratados con AZA intravenosa (pauta 5+2) entre 2010 y 2018. Se calculó el porcentaje de respuestas, mediana de ciclos administrados, la supervivencia global y el tiempo de ingreso hospitalario durante la línea de tratamiento. Realizamos el estudio estadístico con el programa XLSTAT 2019 2.1.

recibieron tras un ciclo de quimioterapia de baja intensidad (FLUGA). El 18% (6) tenía un recuento de leucocitos >10x10⁹/L al inicio del tratamiento. Se administró una mediana de 5,5 ciclos (1-36). Del total de pacientes, un 37% (12) obtuvieron algún tipo de respuesta alcanzado independencia transfusional el 25% (8) con una mediana de ciclos hasta respuesta de 3,5. La mediana de supervivencia global fue de 16,3 meses, siendo de 28 meses en los pacientes que alcanzaron respuesta. La mediana de días de ingreso fue de 14 días durante todo el periodo de tratamiento (5% del tiempo total).

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que los pacientes mayores diagnosticados de LMA se benefician de tratamiento con AZA tanto en términos de supervivencia global como en escaso porcentaje de tiempo de ingreso hospitalario, en comparación con otras opciones terapéuticas de uso habitual. En nuestra serie los resultados son congruentes, aunque algo mejores que los publicados en la literatura.

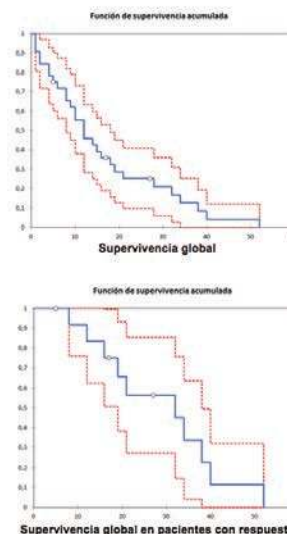


Figura 1.

PB-050

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN CON RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA VERSUS TRASPLANTE AUTÓLOGO EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO BAJO E INTERMEDIO

Díaz-Aizpún C¹, López-Jaime FJ¹, Barrios García M¹, Contento González A¹, Alcalá Peña MM¹, Cuesta Casas MA¹, Martín-Téllez S¹, Doblas-Márquez A¹, Muñoz-López FD¹, Muñoz Pérez MI¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: El tratamiento de consolidación es una parte esencial en la terapia de los pacientes diagnosticados de leucemia mieloblástica aguda (LMA). El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico muestra la menor tasa de recaídas, pero presenta mayor mortalidad y EICR. Sin embargo, los esquemas de tratamiento sólo con quimioterapia (QT) o TPH autólogo están asociados con menor mortalidad, mejor calidad de vida y no se asocian a EICR. En la literatura, los resultados son más favorables con el TPH autólogo frente a los esquemas de QT, con una tasa de recaídas a los 3 años de 54% vs 41%, y supervivencia global a los 3 años de 77% vs 68%. Este trabajo tiene como objetivo evaluar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de LMA de riesgo bajo o intermedio en nuestro medio, que reciben tratamiento de consolidación sólo con QT frente a aquellos que reciben TPH autólogo.

Método: Se trata de un estudio observacional, tipo serie de casos, retrospectivo, unicéntrico. Se han incluido 19 pacientes diagnosticados de LMA de riesgo bajo e intermedio, que habían alcanzado primera remisión completa tras el tratamiento de inducción, durante los años 2011 a 2018 en el Hospital Regional Universitario de Málaga y que no han recibido TPH alogénico. Se ha realizado análisis de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Edad	73 años (68-84)
Sexo (masculino/femenino)	17/15
Diagnóstico	LMA relacionada con mielodisplasia: 22 Otras LMA: 10
Cariotipo	Riesgo intermedio: 14 Alto riesgo: 12 No disponible: 6
Línea de tratamiento	Primera línea: 26 Segunda línea (FLUGA): 6
Ciclos de AZA	5,5 (1-36)

Resultados: De los 32 pacientes de nuestra muestra, 17 eran hombres (53%) y la mediana de edad al diagnóstico fue de 73 años (68-84), siendo un 25% (8) mayores de 80 años. Un 68% (22) presentaron LMA con cambios de mielodisplasia, y en un 37% (12) fue identificada una alteración genética de alto riesgo en el cariotipo. Respecto a la línea de tratamiento 25 pacientes recibieron azacitidina en primera línea y 7 lo

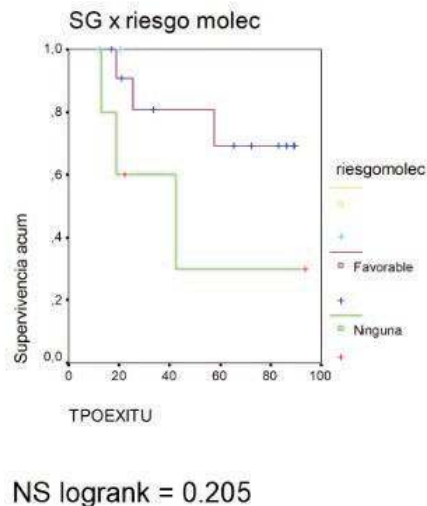


Figura 1.

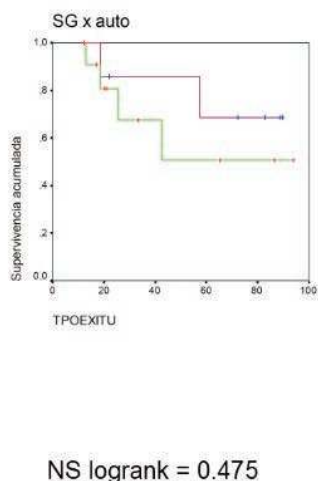


Figura 2.

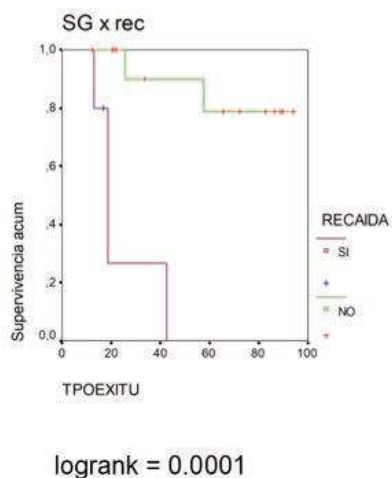


Figura 3.

Análisis: Se han estudiado 19 pacientes, 9 hombres y 10 mujeres, con una media de edad al diagnóstico de 45 años (17-68 años). Al grupo de riesgo favorable pertenecían 14 y 5 al de riesgo intermedio, siendo la alteración molecular más frecuente la inversión 16 (32%), seguido de NPM1 (21%). 5 pacientes (26.3%) no presentaban ninguna alteración molecular. Todos los pacientes recibieron tratamiento según protocolo PETHEMA-LMA para menores de 65 años. Tras una inducción, el 95% de los pacientes alcanzaron remisión completa, con enfermedad mínima residual (EMR) negativa. Tan solo 1 paciente alcanzó remisión citológica, pero con persistencia de EMR. Nueve pacientes recibieron 2 consolidaciones, mientras que 10 pacientes recibieron 3. Se realizó TPH autólogo en 7 casos; en otros 6 casos, a pesar de haberse programado, la movilización no fue posible.

Resultados: La mediana de supervivencia de los pacientes sin marcador molecular es inferior a la de aquellos que presentan marcador molecular de buen pronóstico (40 meses frente a no alcanzada, Figura 1). Con respecto al tratamiento, los pacientes que sólo reciben QT presentan una mediana de supervivencia de 20 meses, mientras que no se alcanza en el grupo de TPH autólogo (Figura 2). En 5 pacientes que recibieron QT (50%) se ha objetivado recaída tras fin de tratamiento frente a un solo paciente de los que recibieron TPH autólogo (14%). La mediana de supervivencia entre los pacientes que recaen es de 20 meses, no alcanzando la mediana aquellos que no recaen (Figura 3). Han fallecido 6 pacientes (32%), de los cuales uno había recibido TPH autólogo y dos estaban en progresión de su enfermedad de base.

Conclusiones: - Determinados pacientes jóvenes con LMA pueden conseguir supervivencias prolongadas sin precisar un trasplante alogénico. - Tanto los marcadores moleculares como la EMR al final de la inducción pueden ayudar a seleccionar este grupo de pacientes. - La intensificación con TPH autólogo parece mejorar las expectativas de supervivencia respecto al empleo exclusivo de QMT, aunque el diseño utilizado y el limitado número de pacientes no nos permiten confirmar esta hipótesis.

PB-051

ANÁLISIS COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA INTENSIVA, AZACITIDINA Y LA COMBINACIÓN DE AMBOS, EN PACIENTES CON LMA ≥65 AÑOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Moreno Carrasco G¹, Revelles Peña M¹, Fernández Fernández A¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria

Introducción: La leucemia mieloide aguda es el tipo más frecuente de leucemia aguda en adultos, con un promedio de edad de 65 años. Junto con la citogenética y los hallazgos biomoleculares, la edad constituye el factor pronóstico más importante, siendo los resultados peores a mayor edad. La quimioterapia intensiva (QI) basada en antraciclinas y citarabina induce a la remisión en un 30-50% de los pacientes mayores, pero el pronóstico a largo plazo es desalentador con <10% de supervivencia a los 5 años. En la última década el tratamiento con azacitidina (AZA), ha demostrado mejorar la supervivencia global (SG) en pacientes con un 20-29% de blastos, en comparación con el tratamiento convencional.

Objetivo: Analizar la supervivencia global (SG) de los pacientes ≥ 65 años con LMA, que han recibido tratamiento de 1ª línea con QI, AZA y la combinación de ambas (QI + AZA), así como, valorar si las variables edad, rasgos displásicos en médula, % blastos al diagnóstico, pronóstico según la clasificación de la ELN, LMA de novo o secundaria y cifra de leucocitos, tienen impacto en la SG.

Material y métodos: Se analiza de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de LMA (No LPA) desde enero del 2011 a enero del 2019 en nuestro centro. Un total de 55 pacientes y una mediana de seguimiento de 8 meses. Las características basales de los pacientes se resumen en Tabla 1.

Resultados: No se observan diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los diferentes grupos de tratamiento, con una mediana de SG de 7 meses, 23 meses y 11 meses para QI, HMI y QI+HMA respectivamente, Gráfica 1. En el análisis multivariante se observa como la edad = 65 años (p=0.05) y blastos >30% (p=0.04) al diagnóstico, tienen impacto negativo en la SG del grupo de pacientes tratados con QI.

Conclusiones: Nuestro análisis sugiere resultados similares en SG entre los pacientes tratados con QI, AZA y QI+ AZA, estos resultados ya han sido corroborados en otras series; por lo tanto, la elección del mejor tra-

tamiento en pacientes con LMA = 65 años debería basarse en condiciones físicas del paciente, medios socioeconómicos, accesibilidad a un medio hospitalario y la voluntad del propio paciente.

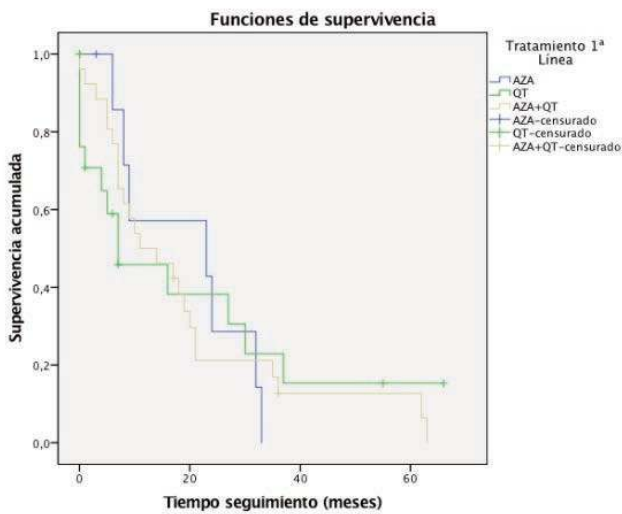


Figura 1.

Table 1.

	Azacitidina		Quimioterapia Intensiva		QI + AZA	
	n = 8	%	n = 21	%	n = 26	%
Sexo						
Hombre	5	62,5	16	76,2	16	61,5
Mujer	3	37,5	5	23,8	10	38,5
Edad (años)						
Mediana	75 (69-82)		70 (65-82)		72 (65-80)	
Blastos						
Mediana	29 (20-64)		60 (23-90)		33 (20-93)	
Pronóstico						
Favorable	0	0	1	4,8	1	3,8
Intermedio	2	25	5	23,8	6	23,1
Adverso	1	12,5	4	19	5	19,2
ND	5	62,5	11	52,4	14	53,8
LMA						
de Novo	5	62,5	17	81	23	88,5
Secundaria	3	37,5	4	19	3	11,5
Displasia						
Presencia	4	50	7	33,3	15	57,7
Ausencia	4	50	14	66,7	10	38,5
ND	0	0			1	3,8
Leucocitos						
< 30.000	7	87,5	14	66,7	19	73,1
> 30.000	1	12,5	7	33,7	7	26,9

PB-052

INCIDENCIA DE LEUCEMIA AGUDA MEGACARIOBLÁSTICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pérez -León S¹, Jiménez -Juliá SA¹, López Andrade B¹, Lo Riso L¹, García-Recio M¹, Lorite M¹, Ferrés L¹, Salinas JA¹, Iglesias J¹, Sampol A¹, Durán MA¹

¹Hospital Son Espases

Introducción: La leucemia aguda megacarioblástica es una forma rara de Leucemia mieloide aguda, representando el 1% de las leucemias agudas. Se caracteriza por la proliferación clonal de megacariocitos inmaduros y se define por más de un 20% de blastos en la médula de ellos el 50% de estirpe megacariocítica. Tiene una distribución bimodal con una mayor incidencia de casos en la edad pediátrica siendo extremadamente rara en adultos.

Objetivo: Evaluar la incidencia, características, tratamiento y pronóstico de las leucemias agudas megacarioblásticas en un centro hospitalario de referencia.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo, se revisaron historias clí-

nicas de pacientes diagnosticados de leucemia aguda megacarioblástica entre 2012 y 2019, tanto adultos como niños.

Resultados: Se incluyeron 6 pacientes: 5 pediátricos y 1 adulto, con una media de edad de 14 meses en la edad pediátrica, siendo el 100% de sexo masculino. En cinco de los 6 casos se realizó estudio citogenético: un caso con Síndrome de Down, tres con cariotipo complejo y uno con cariotipo normal. El valor medio de hemoglobina al diagnóstico fue de 8,65, de neutrófilos 1595 y el de plaquetas de 10 600. El motivo de consulta más común fue la presencia de hematomas o sangrados mucosos. El porcentaje de blastos en médula fue como promedio del 41% y hubo un caso de aspirado blanco. En cuanto al inmunofenotipo en el 100% de los casos fueron negativos para marcadores linfoides T(CD3-CD5) y b (CD19- CD79) y positivos para marcadores CD 41 CD61. Cuatro casos con expresión heterogénea (CD 33 CD 117). En cuanto a la respuesta al tratamiento todos los pacientes recibieron esquemas de inducción basados en antraciclinas con un 83,3% de respuestas completas tras la inducción. Un paciente tuvo una recaída precoz extramedular con posterior trasplante alogénico y se reportó un éxito en el caso que no respondió a la inducción. La supervivencia global es de un 83,3% con una mediana de seguimiento de 27 meses (2-84). Estando uno de los casos pediátricos y el único caso adulto al mes y 2 meses del diagnóstico respectivamente.

Conclusiones: Reportamos la incidencia de este raro tipo de leucemia en un único centro, observando una mayor frecuencia y mejor pronóstico en la edad pediátrica que va de acuerdo a la literatura. La baja incidencia de esta enfermedad justifica continuar registrando los subtipos raros de leucemias en registros multicéntricos con el fin de obtener datos más homogéneos, teniendo en cuenta el pronóstico desfavorable de la entidad especialmente en adultos.

Table 1. Características de los pacientes

No pacientes	6
Sexo masculino	6 (100%)
Edad niños (meses)	14 (12-23)
Plaquetas	10 600 (26 300- 1000)
Neutrófilos	1595 (6500-370)
Hemoglobina	8,65 (10,5-8,1)
% Blastos MO	41 (26-54)
RC	5 (83,3%)
SG	5 (83,3%)

PB-053

CONDITIS AURICULAR EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Peralta-Benitez R¹, Ramírez Vilarriño G², Hernández Pérez PM¹, Farfan G¹, Najera Irazu MJ¹, Esteban A¹, Laría Campaña C³

¹Hospital San Pedro. Servicio Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital San Pedro. Servicio de Farmacia Hospitalaria.; ³Hospital Guadarrama. Madrid. Servicio de Farmacia Hospitalaria

Introducción: La condritis auricular es la manifestación clínica más frecuente de la policondritis recidivante, enfermedad multisistémica, de etiología desconocida y naturaleza autoinmune. Se caracteriza por dolor agudo, hipersensibilidad local, calor y tumefacción en el pabellón auricular y una coloración roja oscura o violácea, sin afectar al lóbulo de la oreja debido al carecer de tejido cartilaginoso. Se han publicado casos de condritis auricular como manifestación clínica paraneoplásica asociado a síndromes mielodisplásicos (SMD), mielomas y linfomas, pero apenas hay casos descritos relacionados con leucemia mieloide aguda (LMA).

Métodos: Describir dos casos de dos pacientes con LMA que presentan condritis auricular bilateral durante la inducción con idarubicina y citarabina, según protocolo PETHEMA LMA 2010 IDA/ARA-C (3+7), así como su tratamiento y resolución.

Resultados: Caso 1. Mujer de 25 años, tras el parto por cesárea complicada con preeclampsia grave y HELLP incompleto, a los siete días se diagnostica de LMA con mínima diferenciación (FAB M0). Se inició quimioterapia de inducción. Al día +5 presenta condritis auricular bilateral con llamativo dolor agudo, hipersensibilidad local, calor y tumefacción del pabellón auricular con coloración de la piel roja oscura a violácea. Se ajusta tratamiento antibiótico y se añade ketorolaco IV 30mg cada

8h. Dos días más tarde presentó empeoramiento local con supuración que precisó drenaje y colocación de vendaje compresivo. Se administró metilprednisolona IV 40mg cada 24h con evolución favorable. Al no obtener respuesta completa para la LMA, se inició una segunda inducción, según mismo protocolo. De nuevo, al día +4 de la segunda inducción desarrolla otra condritis auricular, se añadió metilprednisolona IV 60mg cada 24h, con resolución completa en pocos días. Caso 2. Mujer de 62 años, diagnosticada de LMA sin maduración (FAB M1). Se inició tratamiento de inducción según protocolo, desarrollando un episodio de condritis auricular bilateral, con marcado enrojecimiento, dolor y tumefacción de ambos cartílagos al día +5 de haber iniciado la quimioterapia. Se administró metilprednisolona IV 40mg cada 24h, desapareciendo la condritis. En ningún caso se realizó biopsia tisular de tejido cartilaginoso.

Conclusiones: Mientras la condritis auricular se ha descrito como manifestación clínica infrecuente de ciertas neoplasias hematológicas como SMD, mielomas y linfomas, su asociación con LMA apenas está recogida en la literatura. Cabe la posibilidad de que la condritis auricular pueda estar relacionada con la medicación administrada en la inducción (idarubicina, citarabina y otros), aunque no se ha encontrado ninguna evidencia de ello con los medicamentos prescritos. La condritis auricular se resolvió eficazmente con la administración de antibióticos, corticoides y vendaje compresivo. La detección precoz es clave para actuar adecuadamente ante la aparición de condritis auricular y prevenir complicaciones. Si no se resuelve, valorar terapia inmunosupresora.

Referencias

- Hsu YT, Chen TY. Relapsing polychondritis as a presenting feature of acute myeloid leukaemia. *Br J of Haematol.* 2018 Feb; 180(4):472
- Rueda Cid A, Campos Fernández C, Beltrán Catalán E, González-Cruz Cervellera MI, Calvo Catalá J. Policondritis recidivante. En: Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas JC, editores. *Enfermedades reumáticas actualización SVR.* 1a ed. Madrid: Ibáñez & Plaza Asociados, S.L; 2015. p. 353-364.
- Primer adjunto: 154454-118556.docx

PB-054

PRESENTACIÓN DE LAS LEUCEMIAS PROMIELOCÍTICAS AGUDAS SECUNDARIAS EN NUESTRO CENTRO

Muñoz Ballester J¹, Rodríguez-Gil MA¹, Badiola J¹, González Sierra P¹, Mesa Morales Z¹, Romero Aguilar A¹, López Fernández E¹, Jurado Chacón M¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

Introducción: La leucemia aguda promielocítica (LPA) es un subtipo de leucemia aguda mieloblástica con promielocitos anómalos, caracterizada por la traslocación t(15;17)(q22;12);(PML-RARa) y sus variantes. La LPA relacionada con terapias previas o secundaria (LPA-s) supone según las series el 5-22% del total de LPA¹. La mayoría de los artículos refieren que el pronóstico es más favorable que el de otras LMA secundarias, pero desfavorable frente a la LPA *de novo*²⁻³.

Métodos: Estudio retrospectivo con objetivo de describir las LPA-s diagnosticadas en nuestro centro en el último año.

Resultados:

1) Mujer de 75 años con antecedentes de carcinoma de sigma metastásico que recibió FOLFOX-Bevacizumab en 2011. En abril de 2019, estando en remisión, presenta pancitopenia con monocitosis absoluta y coagulopatía, con blastosis del 15% en frotis de sangre periférica (FSP). - Aspirado de médula ósea (AMO): 80% de blastos mieloides agranulares, la mayoría con núcleo irregular y algunos en hachazo. 13% de promielocitos patológicos: núcleo en hachazo, hipogranulares, algunos con astillas (Figuras 1 y 2). - Inmunofenotipo de médula ósea (IFMO): 94% de mieloblastos CD13+, CD33+, CD117+, CD34-, DR-, MPO+, sugerente de LPA. - Citogenética: confirma la traslocación t(15;17) Se inició tratamiento con ATRA-ATO, falleciendo siete días después por hemorragia intracraneal.

2) Mujer de 68 años con antecedentes de carcinoma de mama en remisión completa. En mayo de 2016 recibió doxorubicina, ciclofosfamida, abraxane y trastuzumab. En diciembre de 2018 presenta pancitopenia con blastosis en FSP. Actividad de protrombina: 61%. - AMO: no valorable. - IFMO: 30,9% de blastos: 13% CD13+, CD33+, CD117+, CD34+, DR+ MPO+, aproximadamente 18% presentan CD34 muy débil y MPO-, con posible diferenciación monocítica. - Biopsia medular: infiltración masiva de células grandes con citoplasma

eosinófilo, paucigranular, y núcleos irregulares con escotadura central, CD13+, CD33+, MPO+, HLA-DR+/-, CD117+, CD15-. - FISH: confirma la t(15;17). Recibió inducción con idarubicina y ATRA, encontrándose actualmente en remisión completa con negativización de PML-RARa.

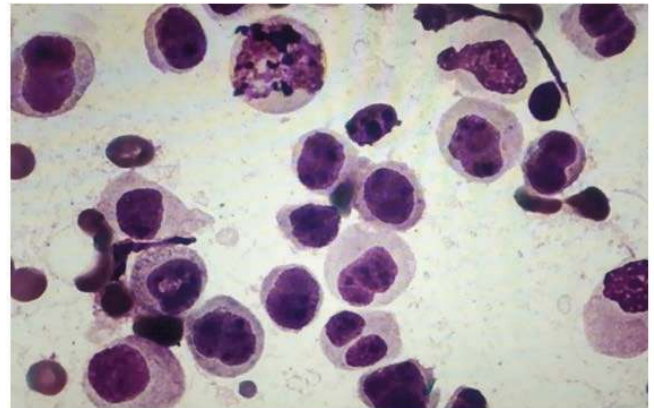


Imagen 1. AMO. Paciente 1.

Figura 1.

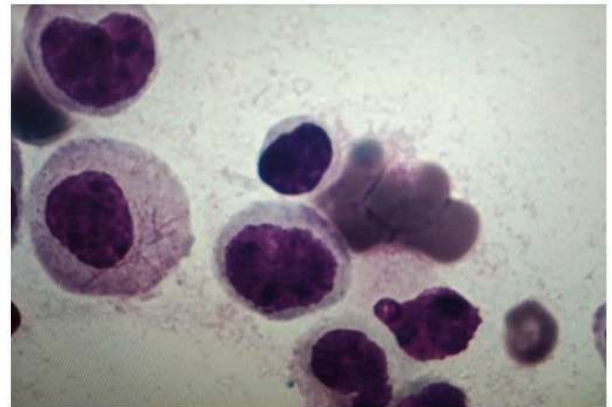


Imagen 2. AMO. Paciente 1.

Figura 2.

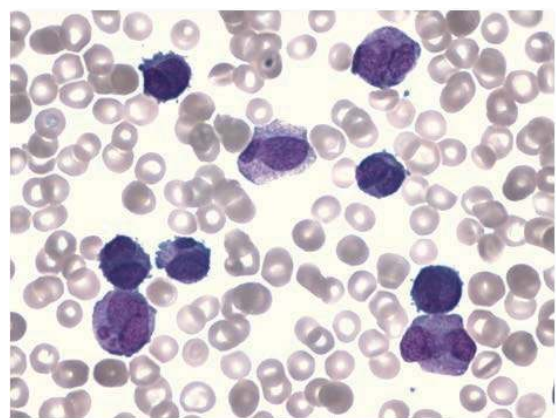


Imagen 3. FSP. Paciente 3

Figura 3.

3) Mujer de 48 años con antecedentes de carcinoma microcítico pulmonar metastásico que recibió en 2016 etopósido, carboplatino y radioterapia. En marzo de 2019, en situación paliativa, presenta deterioro del nivel de conciencia con monocitosis de 59.810/uL, trombopenia y coagulopatía. - FSP: 38% de blastos con núcleo de contorno irregular, algunos binucleados y citoplasma agranular o con bastones de Auer. 43% de promielocitos patológicos, con núcleo en hachazo y algunos

con bastones de Auer (Figura 3). - IF sangre periférica: 96% de blastos CD13++, CD33++, CD34-, DR-, CD2+, CD4+, CD7-, CD15-, CD11b, MPO+, CD56+/-, CD117+/-, CD14-, CD64++, compatible con LPA. FLT3 positivo. NPM1 negativo. No se realizó estudio medular ante el mal estado general de la paciente, que falleció ese mismo día.

Conclusiones: Los tres casos muestran semejanzas morfológicas e inmunofenotípicas, teniendo una presentación atípica con morfología hipogranular, núcleos bilobulados y expresión de marcadores no típicos como CD2, CD56 y CD34. Su curso clínico parece más agresivo como corresponde a una LAM secundaria. Debido al aumento de personas tratadas con QT y a la mayor supervivencia es probable que esta patología (LPA-s) presente cada vez mayor incidencia.

Referencias

- Braun T, Cereja S, Chevret S. Evolving Characteristics and Outcome of Secondary Acute Promyelocytic Leukemia (APL): A Prospective Analysis by the French-Belgian-Swiss APL Group. *Cancer*. 2015 Jul 15;121(14):2393-9
- Elliott MA, Letendre L, Tefferi A, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: observations relating to APL pathogenesis and therapy. *Eur J Haematol*. 2012;88:237-243.
- Andersen MK, Larson RA, Mauritzson N, et al. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002;33:395-400.
- Pollicardo N, O'Brien S, Estey EH, et al. Secondary acute promyelocytic leukemia: characteristics and prognosis of 14 patients from a single institution. *Leukemia*. 1996;10:27-31.
- Duffield A, Aoki J, Levis M et al. Clinical and Pathologic Features of Secondary Acute Promyelocytic Leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012 Mar;137(3):395-402
- Dayyani F, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Outcome of therapy related acute promyelocytic leukemia with or without arsenic trioxide as a component of frontline therapy. *Cancer*. 2011;117:110-115.
- Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood*. 2002;100:1972-1976.
- Beaumont M, Sanz M, Carli PM, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:2123-2137.

PB-055

INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA DURANTE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON POSACONAZOL (NOXAFIL®)

Velarde López de Ayala P¹, Solé Rodríguez M¹, Zapata Bautista R¹, Gil Espárraga E¹, Díaz -Roldán B¹, Fernández Moreno F¹, Palma Vallellano A¹, Domínguez Rodríguez JF¹, Martínez Marcos F², Peña A³

¹Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Juan Ramón Jiménez; ²Servicio de Infecciosos. Hospital Juan Ramón Jiménez; ³Servicio de Microbiología. Hospital Juan Ramón Jiménez.

Introducción: La Aspergilosis Invasora (AI) es una infección oportunista frecuente en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) tratados con quimioterapia intensiva (Qti) al presentar neutropenia grave (<0.5x10⁹/L neutrófilos) y prolongada (> 10 días). Muchas guías recomiendan la profilaxis con Posaconazol (Noxafil®) en estos pacientes desde la Inducción, pero debido a la potencial toxicidad, dudas sobre coste-efectividad y preocupación por infecciones fúngicas de brecha, no hay un total consenso entre los expertos. En nuestro centro usamos Posaconazol (Noxafil®) como profilaxis antifúngica desde Febrero de 2017 en todos los pacientes con LMA tratados con QT en Inducción. Nuestro objetivo es analizar la incidencia de AI en este período.

Métodos: Revisión retrospectiva de pacientes con LMA tratados Qti en Inducción desde Febrero de 2017 hasta Enero de 2019. Los episodios de AI se han definido según los criterios de la "European Organization for Research and Treatment of Cancer" y el "National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses" (EORTC/MSG).

Resultados: Se diagnosticaron 38 pacientes, 19 de ellos tratados con QT según recomendaciones PETHEMA-LAM 2010. Sus características basales se resumen en la Tabla 1. Sólo un paciente tuvo que interrumpir Posaconazol por toxicidad hepática. Se diagnosticaron dos AI probada (uno por cultivo en lavado broncoalveolar y el otro por hallazgo de hifas en biopsia estéril de senos paranasales) y dos AI posibles (Tabla 2). Tres pacientes recibieron tratamiento antifúngico en monoterapia y un caso con AI probado recibió doble terapia con Anfotericina B liposomal y Voriconazol. El 75% de los pacientes con AI falleció.

Conclusiones: Nuestra incidencia de AI pese a profilaxis es superior a la descrita (incidencia de AI probada/probable del 10,2%, 20,4% contando con las posibles) si bien es cierto que la inclusión de AI posible implica casos muy dudosos especialmente en series como la nuestra donde la mayoría de los pacientes tienen neutropenia y fiebre persistente sin aislamiento microbiológico y con frecuente foco pulmonar. Aunque casi no hubo interrupciones de Posaconazol por toxicidad, es posible que algunas de las complicaciones (Tabla 2) impidieran alcanzar una concentración óptima del fármaco. Otras posibles explicaciones para el aumento de incidencia podrían ser la no disponibilidad en todos los casos de habitaciones equipadas con filtro HEPA desde el inicio de la Inducción y que nuestra serie es corta, por lo que vamos a continuar la recogida de casos y se ha solicitado ampliación de la Unidad de Aislamiento para este tipo de pacientes.

Table 1.

	N=19
Sexo (varones)	12
Edad ≤ 65 años	19
Diagnóstico de la FAB	
1: LMA con diferenciación mínima (FAB M0)	2
2: LMA SIN maduración (FAB M1)	2
3: LMA con maduración (FAB M2)	3
4: LMA mielomonocítica aguda (FAB M4)	2
5: LMA monocítica/monocítica aguda (FAB M5)	3
Diagnóstico OMS	
LMA con anomalías citogenéticas características o recurrentes	
1: LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21 [t(8;21)]	1
2: LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16 [t(16;16) o inv(16)]	1
3: LA promielocítica con t(15;17) PML-RARA	
4: LMA con el gen de fusión BCR-ABL1 (BCR-ABL)	
5: LMA con gen mutado NPM1	5
LMA con RUNX1 mutado	1
LMA relacionada con tratamientos previos	2
LMA NOS (No especificadas)	9
Esquema de inducción:	
PETHEMA-LAM 2010 (Idarubicina + Citarabina)	19
Profilaxis Posaconazol	18

Tabla 1: Características de los pacientes.

Table 2. Factores de riesgo, diagnóstico, manejo y complicaciones de los pacientes diagnosticados de Aspergilosis invasora.

	INFECCIÓN POSIBLE	INFECCIÓN PROBADA	
PROFILAXIS	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
- Inicio de Posaconazol	INDUCCIÓN	NO	INDUCCIÓN
- Fin Posaconazol	N = 500	NO	INDUCCIÓN
- Interrupción de Posaconazol	SI	NO	VORICONAZOL
- Toxicidad de Posaconazol	HEPÁTICA	NO	VORICONAZOL
			NO
DIAGNÓSTICO			
Factor de Riesgo			
- Neutrófilos <0.5x10 ⁹ /L- 10 días	X	X	X
- Uso prolongado Corticoides (0.3 mg/kg/día o Prednisona > 3 semanas)	-	-	X
- Tratamiento con Inmunosupresores (TNF-alfa, Ciclosporina, Ac monoclonal)	-	-	X
Criterios clínicos			
- Infección respiratoria (L/B TC)	X	X	-
- Lesión circunscrita +/- signo halo			
- Cavidad			
- Signo del aire creciente			
- Infección SNC	-	-	-
- Infección nasosinusal	-	-	X
Criterios microbiológicos			
- Test directo (esputo, LBA, sinusal)			
- Cultivo			X
- Presencia de elemento fúngico			X
- Test indirecto (sangre, LBA)			
- Galactomano	-	-	X
Diagnóstico Aspergilosis	RIESGO + C. CLÍNICO	RIESGO + C. CLÍNICO	RIESGO + C. MICRO + C. CLÍNICO + ELEMENTO FÚNGICO
TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO			
- Días antiobioterapia de amplio espectro	7	32	22
- Días de Voriconazol	0	7	14
- Días de Anfotericina	1	10	12
			14
			11
COMPLICACIONES DE INDUCCIÓN			
- Mucositis	-	X	X
- Esofagitis	-	X	-
- Diarrea	-	-	X
- Vómitos	X	-	X
			25%
FACTORES DE RIESGO ASPERGILOSIS			
- Días de Inducción sin Filtro HEPA	31	0	33
- Días de Neutropenia	20	29	15
- Días desde Inducción hasta Neutropenia	7	4	6
			5
			17.5
			23
			4.5

PB-056

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON ESTUDIO GENÉTICO NGS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN AÑO 2018

Hillebrand P¹, Cabello A¹, González H¹, Oliva A¹, Breña J¹, Alberich MP¹, Lorenzo Y¹, Sánchez A¹, Notario C¹, Marrero C¹, Hernández N¹, Ríos P¹, Figueroa A¹, León A¹, Ríos M¹, Uribe L¹, Busnego MT¹, Mesa MC¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es el tipo más común de leucemia aguda en adultos con un incremento progresivo con la edad. La clasificación de la Organización Mundial de Salud (OMS) incluye las alteraciones genéticas recurrentes. La European Leukemia Net (ELN) las estratifica en grupos de riesgo, además de edad y presencia de comorbilidades. El estudio de cariotipo y mutaciones por Secuenciación de Nueva Generación (NGS) ayuda a una caracterización más precisa.

Métodos: Realizamos análisis de características clínicas, genéticas y evolución de 21 pacientes, incluidos en el Registro de PETHEMA en 2018, en función de factores pronósticos: edad, LMA de novo o secundaria, riesgo genético según resultado de estudio NGS: bajo (RB), intermedio (RI) y alto (RA) según criterios de ELN del año 2017.

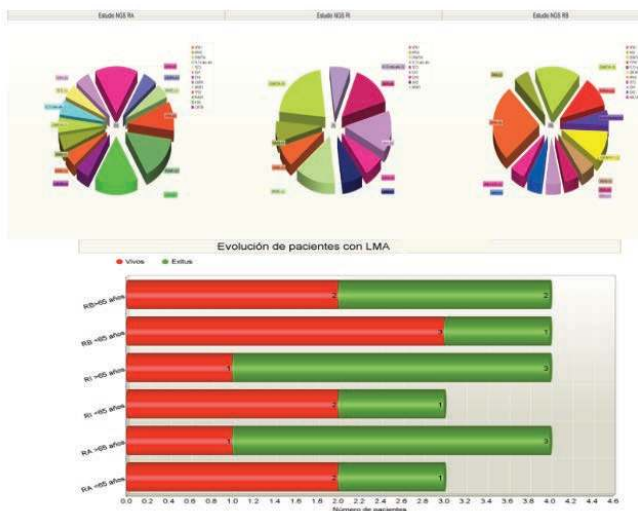


Figura 1.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes de siguientes características. Edad: <65 años 10 casos (mediana 53 años y rango: 42-63) ; >65 años 11 casos (mediana 76 años y rango: 68. Sexo: 12 mujeres y 9 varones. LMA de novo 14, LMA secundarias 5: 1 a Síndrome Mielodisplásico (SMD), 2 a Síndrome Mieloproliferativo Crónico (SMPC), 2 a radioterapia y/o quimioterapia. 3 de los pacientes se estudiaron en fase de recaída de LMA, previamente tratada, uno de los pacientes salió del análisis por tratarse de una Leucemia Bifenotípica en la recaída de LMA previa. Grupos de riesgo genético: 8 pertenecían a RB, 6 a RI y 7 a RA. Alteraciones genéticas de significado pronóstico. 8 RB: 5 mutación NPM1 (uno de ellos con FLT3 + de bajo ratio), 2 inv16 y 1 t(8;21). 6 RI: 2 con mutación IDH1 (uno con +8), 1 NPM1 + / FLT3 + de ratio alto y 3 con otras mutaciones (DNMT3A, TET2, SRSF2). 7 RA: 2 mutación TP53, 3 mutación RUNX1, 3 mutación ASXL1 y 1 del7 . Se detectaron otras mutaciones de carácter patogénico en estudio NGS no catalogadas de momento en grupos de riesgo de la ELN 2017. En el primer año se mantienen vivos 10 pacientes (47%). Fallecieron 11. Tratamiento en pacientes <65 años: RB 1 recibió sólo quimioterapia intensiva y seguimiento molecular (inv16), 1 recibió trasplante autólogo (inv16) y 4 de RI o RA se consolidaron con trasplante alogénico. Evolución en el primer año: 7 pacientes vivos (70%): 3 RB, 2 RI, 2 RA. 2 exitos: 1 de RB fallecido tras 2º ciclo de quimioterapia por descompensación de cirrosis hepática previa y sepsis por Pseudomona multirresistente y 1 de LMA secundaria a SMPC analizado en recaída post trasplante alogénico de LMA secundaria a LMMC falleció al año y tres meses de diagnóstico de LMA. Tratamiento en pacientes >65 años: 4 quimioterapia intensiva

adaptada, 5 de baja intensidad (FLUGA/5-AZA) y 2 tratamiento de soporte. Evolución: 4 vivos (36.3%). 8 fallecidos (72.7%): 2 RB, 3 RI y 3 RA (1 sepsis por E.Coli, 1 por Agrobacterium, 1 por Enterococo, 1 neumonía bilateral, 2 por progresión de LMA).

Conclusiones: El estudio genético ampliado por NGS permite catalogar mejor los grupos de riesgo (mutaciones ASXL1, RUNX1), dirigir nuevas dianas terapéuticas e individualizar el tratamiento pudiendo reducir el riesgo de toxicidad derivada de su empleo.

PB-057

DECITABINA PARA RECAÍDA DE LAM POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO (ALO-TPH) EN PACIENTES CON EICH ACTIVA

Iturrate Basarán I¹, López Pereira P¹, Figuera Álvarez A¹, Alegre Amor A¹, Aguado Bueno B¹

¹Hospital Universitario La Princesa

Introducción: La recaída post-alotrasplante en Leucemia Mieloide Aguda (LAM) supone un pronóstico adverso, con perspectivas de curación muy bajas, con <10% de pacientes supervivientes a largo plazo. Las opciones terapéuticas incluyen quimioterapia intensiva, terapias celulares como infusión de linfocitos, o en casos seleccionados un segundo trasplante. Esto supone de nuevo importante toxicidad, por lo que el tratamiento con hipometilantes podría ser una opción en muchos casos, asociado o no a infusión de linfocitos de donante (ILD).

Table 1.

CARACTERÍSTICAS PREVIAS AL ALOTPH	
Sexo	
Hombre	2
Mujer	2
Mediana de edad a la recaída (años)	48.5
AML	
De novo	3
Secundaria	1
Pronóstico	
Favorable	0
Intermedio	0
Adverso	4
Cariotipo	
Normal	1
Complejo	3
Molecular pre TPH	
del p53	2
Estado de la enfermedad al momento del TPH	
RC	3
Persistencia de enfermedad	1
Acondicionamiento	
mieloablatoivo	4
intensidad reducida	0
Tipo de donante	
DNE 12/12	2
Hermano HLA idéntico	2

PB-058

USO DE AGENTES HIPOMETILANTES EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: ESTUDIO DESCRIPTIVO

Martínez Moya MD¹, Lerma Verdejo A¹, Luts Khoroz I¹, Ustariz Moneo MI¹, Pico Rico L², Del Rey Lujan AD², Solano F¹

¹Hospital Nuestra Señora Del Prado; ²Hospital La Mancha Centro

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) tiene mal pronóstico en personas mayores por sus características biológicas y por las características de los pacientes. La aparición de agentes hipometilantes en monoterapia concede unas tasas de supervivencia en este grupo de pacientes de entre 8 y 11 meses, con un perfil de seguridad aceptable y manteniendo en muchos casos cierto nivel de calidad de vida. **Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes diagnosticados de LMA desde 2012 hasta diciembre 2018, en un Hospital de complejidad media, tratados con agentes hipometilantes (5-azacitidina y decitabina) y que no habían recibido previamente estos agentes para tratamiento de síndrome mielodisplásico.

Resultados: Se analizaron un total de 18 pacientes (39% mujeres, 61% varones). La mediana de edad fue 76 años (32.20-86.83), sólo 2 pacientes presentaban La probabilidad de supervivencia a los 4.6 meses fue del 50% en los sujetos analizados, siendo del 37% a los 8 meses (imagen).

Conclusiones: Aunque los agentes hipometilantes han logrado mejorar la supervivencia de los pacientes mayores con LMA no candidatos a otras terapias, en muchos casos el tiempo necesario para la obtención de la respuesta es demasiado largo y muchos pacientes fallecen antes, por lo que se necesitan otras terapias solas o en combinación con estos agentes que mejoren su pronóstico.

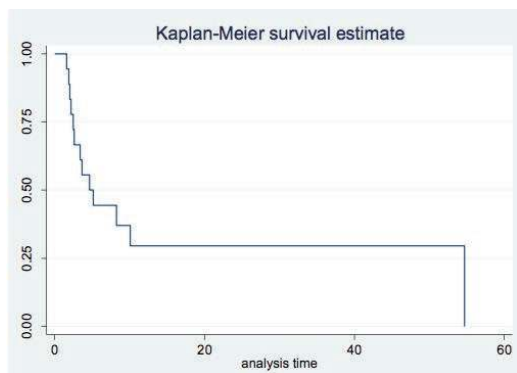


Figura 1.

PB-059

LAS CÉLULAS B DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA PRESENTAN UNA NEDDILACIÓN ABERRANTE QUE AFECTA A PROTEÍNAS RELACIONADAS CON LOS PRINCIPALES ASPECTOS DE SU FENOTIPO

Bravo Navas S¹, Yáñez San Segundo L¹, Romón Alonso Í¹, Pipaón González C¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL

Introducción: Las modificaciones postraduccionales afectan a la actividad, localización y estabilidad de las proteínas, por lo que su alteración puede dar lugar a procesos patológicos que pueden no reflejarse a nivel genómico. La leucemia linfática crónica (LLC) ha atraído un gran interés en los últimos años por su elevada y creciente prevalencia, dado que afecta a pacientes de avanzada edad, un sector de la población en expansión por el aumento de la esperanza de vida. Los estudios genómicos han encontrado un grupo de mutaciones asociadas a esta patología que, aunque en el mejor de los casos afectan a poco más del 10% de los pacientes, han permitido identificar las rutas de señalización importantes en el desarrollo del fenotipo LLC.

Hipótesis: Dado que los estudios genómicos han arrojado datos muy dispersos, nos planteamos el estudio de un proceso transversal como son las modificaciones postraduccionales, que pudiese integrar las diferentes observaciones y explicar el fenotipo común en la LLC. De hecho, varios estudios han mostrado un efecto sinérgico del inhibidor de la NEDDilación, MLN4924-pevonedistat, con idelalisib, ibrutinib o agentes alquilantes en LLC y hay varios ensayos clínicos fase II en marcha en otras patologías.

Resultados: Para obtener una visión general del alcance y alteración de la NEDDilación en LLC, realizamos un rastreo completo de todas las proteínas NEDDiladas mediante la plataforma Ubiscan de Cell Signaling. Para tratar de diferenciar las modificaciones por NEDD8 de las ubiquitinaciones y otras modificaciones, introdujimos en nuestro estudio muestras pareadas, tratadas o no con MLN4924. El procedimiento identificó 3384 péptidos diferencialmente modificados en LLC, correspondientes a 1746 proteínas. De estas modificaciones, 2143 (63%) presentaban un incremento significativo en células B-LLC con respecto a linfocitos B de donantes sanos, mientras que en sólo 401 (12%) se redujeron. De los incrementos, 353 se vieron significativamente revertidos tras la incubación con MLN4924. La distribución según las rutas de señalización a las que pertenecen nos permitió observar que la NEDDilación aberrante afecta a proteínas relacionadas con los aspectos más relevantes de la LLC, como el empaquetamiento de la cromatina, citoesqueleto, regulación transcripcional, respuesta al daño en el DNA,

la ruta NF-kB, moduladores de la ruta Notch, entre otros.

Conclusión: Nuestros datos muestran un aumento de las modificaciones postraduccionales que podrían estar detrás de aspectos clave de su fenotipo y que apoyan la inhibición de la NEDDilación en el tratamiento de la LLC. Financiación Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III con fondos FEDER con el proyecto PI17/01688.

PB-060

NEOPLASIA MIELOIDE ASOCIADA A UN REORDENAMIENTO DEL PDGFR CON EOSINOFILIA: REPORTE DE UN CASO

Lucas J¹, Caldeira M¹, Jacinto F¹, Luíz E¹, Aveiro F¹

¹Unidade de Hematologia do Hospital Central do Funchal

Introducción: Las neoplasias mieloides con reordenamiento PDGFR β son poco frecuentes. Esta modificación se debe a la fusión anormal de genes que codifican la activación de la tirosina cinasa. Su presentación clínica es muy variable, siendo los hallazgos más comunes: leucocitosis con eosinofilia y esplenomegalia. Se presentan con mayor frecuencia en el sexo masculino, con edades entre los 25 y 55 años. El diagnóstico implica el análisis citogenético con identificación del reordenamiento PDGFR β . El tratamiento de elección son los de inhibidores de la tirosina cinasa, tales como Imatinib. Antes de la aparición de este fármaco, el pronóstico de este tipo de leucemias era muy desfavorable, con una supervivencia inferior a dos años. La introducción de Imatinib cambió drásticamente este panorama, alcanzando tasas de supervivencia global superiores al 90% a los diez años.

Objetivos: Describir un caso clínico de Leucemia Mieloide Aguda asociada a un reordenamiento PDGFR β , remarcando la importancia del estudio citogenético para su enfoque terapéutico.

Métodos: Revisión bibliográfica y consulta de los registros clínicos del paciente.

Estudio de caso: Varón de 43 años, portugués sin antecedentes médicos relevantes o medicación habitual. El paciente fue enviado al Servicio de Urgencias por presentar adenopatías cervicales e inguinales de un mes de evolución, detectadas a través de la exploración física. En el hemograma presenta, leucocitosis ($24.9 \times 10^3/\mu\text{L}$), eosinofilia ($3 \times 10^3/\mu\text{L}$), basofilia ($0.7 \times 10^3/\mu\text{L}$), anemia (Hb=11.7g/dL), trombocitopenia ($86 \times 10^3/\mu\text{L}$) en la bioquímica sanguínea: LDH elevada (539U/L). Se excluyeron eosinofilia secundarias. El primer mielograma fue sugestivo de Leucemia Mieloide Crónica y la biopsia medular mostró un aumento marcado de la celularidad con presencia de eosinófilos y granulocitos - hipereosinofilia. El estudio molecular de BCR-ABL fue negativo. Para la confirmación diagnóstica se realizó una biopsia incisional de la adenopatía inguinal, el resultado fue un sarcoma mieloides - leucemia mieloides aguda. La tomografía de las regiones axilar cervical, torácica, abdominal y pélvica mostró múltiples adenopatías cervicales, supraclaviculares, mediastínicas, celíacas, paraaórticas, ilíacas e inguinales; así como hepatomegalia y esplenomegalia homogénea. Un segundo mielograma mostró hiperplasia de la serie mieloides con aumento del número de blastos; y displasia de las tres series - Sarcoma Mieloides. El estudio del cariotipo por FISH reveló un reordenamiento del gen PDGFR β (t [5,12] [q32, p13]) en 92% de las células y trisomía del cromosoma 21. El paciente recibió dos ciclos de quimioterapia (QT) de inducción con el protocolo IDAC y después del resultado genético y molecular, se inició una terapia con Imatinib 400 mg/día. Actualmente, se encuentra bajo QT de consolidación con ARA-C en alta dosis y se mantiene el Imatinib. En el último mielograma realizado se observa una remisión, así mismo la última evaluación citogenética fue negativa para el reordenamiento del gen PDGFR β .

Conclusión: Actualmente el creciente desarrollo de la biología molecular ha conllevado cambios en el abordaje de muchas enfermedades hematológicas. En las leucemias mieloides, la presencia del reordenamiento PDGFR β , aunque poco frecuente, permite alcanzar respuestas completas y duraderas con el uso de Imatinib. El caso clínico descrito enfatiza la importancia del análisis citogenético para el tratamiento del paciente, permitiendo así una terapia con inhibidores de la tirosina cinasa y de esta manera mejorando su pronóstico.

PB-061

LOS BLASTOS NO SIEMPRE SIGNIFICAN NEOPLASIA HEMATOLÓGICA

Abdelfatah Mohamed SM¹, Lemes Quintana C¹, Morales Ruiz Y¹, Romero Khoury C¹, Peri VL¹, Bosch Benítez JM¹, Falcón Rodríguez M¹, Molinés Honrubia A¹, González San Miguel JD¹, Negrín López M¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas

Introducción: La presencia de blastos permite diagnosticar, en muchas ocasiones, una neoplasia hematológica dentro de un amplio abanico de posibilidades diagnósticas, siendo el ejemplo clásico el de las leucemias agudas. Además, apoyando al examen morfológico, la citometría de flujo es de gran utilidad para el diagnóstico y la clasificación de estas neoplasias. Existen otras enfermedades no neoplásicas que se manifiestan con células inmaduras, por ello presentamos el caso de una lactante de 19 meses con hepatoesplenomegalia, presencia de blastos con diagnóstico inicial de leucemia aguda que no se confirma tras un estudio completo.

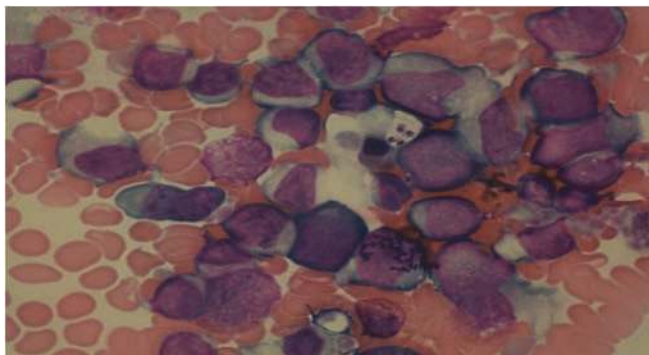


Figura 1. Infiltración por blastos y 4 formaciones de amastigotes.

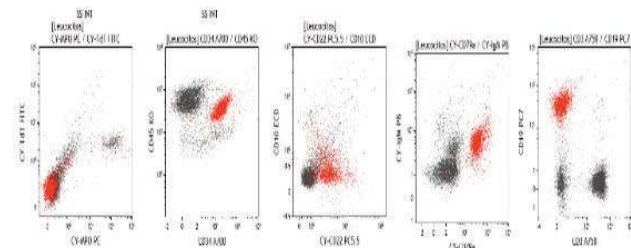


Figura 2. Positividad de CD34, CD19 e IgM.

Diagnóstico molecular (mutación) o cumplimiento de ≥5:

- 1) Fiebre ≥38,5 °C.
- 2) Esplenomegalia.
- 3) Citopenia en sangre periférica ≥2 de 3 líneas (hemoglobina <9 g/dl, plaquetas <100 000/μl, neutrófilos <1000/μl).
- 4) Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia (<1,5 g/l).
- 5) Hiperferritinemia ≥500 μg/l.
- 6) Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios linfáticos.
- 7) Actividad disminuida de las células NK o su ausencia.
- 8) Concentración de sCD25 (cadena α del receptor de interleucina 2) ≥2400 U/ml;

Figura 3. Criterios síndrome hemofagocítico.

Métodos y Resultados: Presentamos una lactante de 19 meses que acude por fiebre de 15 días de predominio nocturno, máximo 39,5°C, distensión abdominal y desde dos semanas antes de ingreso coincidiendo con reinicio de fiebre, mayor aumento del perímetro abdominal. Se realiza ecografía abdominal con esplenomegalia de 10,7 cm, bazo accesorio de 1,6x1,5 cm. A la exploración se objetiva palidez cutánea, abdomen distendido, no doloroso y marcada hepatoesplenomegalia.

Análiticamente destacó una importante anemia (hemoglobina 7.7g/dL), trombopenia moderada (plaquetas 68.000/uL) y aislados blastos en frotis sanguíneo. Asocia además una LDH 1165 U/L, PCR 5.16 mg/dL, triglicéridos 832 mg/dL, ferritina 1314 ng/mL. Inicialmente los datos analíticos descritos junto con el antecedente de haber viajado a Galicia en los meses previos despertaron la sospecha de un posible síndrome hemofagocítico secundario a infección por *Leishmania* por lo que se solicitó serología obteniendo inmunidad adquirida para *Leishmania* y PCR que fue positiva. Dada la presencia de blastos en sangre periférica se realizó un aspirado de médula ósea objetivándose una infiltración del 62% de blastos de talla mediana, citoplasma amplio basófilo núcleo algo irregular con nucleolo, de cierto aspecto monocítico, con 4 únicas formaciones compatibles con amastigotes (Figura 1). El inmunofenotipo resultó compatible para LLA-B pre-B (positividad de CD34, CD19, CD38 e IgM). Sin embargo, la negatividad de CD10, la alta expresión de CD45, la ausencia de CD71 y de marcadores aberrantes fueron en contra de este diagnóstico (Figura 2). En este momento se realiza nuevo estudio medular con mismos hallazgos. Dada la estabilidad clínica de la paciente se inicia antibioterapia y corticoterapia, mejorando de forma espectacular. Se practica un nuevo aspirado un mes más tarde siendo completamente normal. Finalmente se establece el diagnóstico definitivo de Sd. hemofagocítico (Figura 3) secundario a *Leishmaniasis* visceral.

Conclusiones: A pesar de la sospecha inicial de *Leishmaniasis* visceral se planteó la posibilidad de un debut de leucemia aguda por la infiltración de células inmaduras en médula ósea, sin embargo el estudio inmunofenotípico no fue concluyente y tras tratamiento administrado el último estudio medular resultó normal. Se ha descrito en la literatura el efecto del factor secretado por *Leishmania tropica* en el sistema inmune y monocuclear explicando el hiato leucémico observado en este caso así como el posterior aspirado medular normal. En casos de discordancia morfológica inmunofenotípica es importante plantearse varios diagnósticos diferenciales dada la posibilidad de encontrar células inmaduras sin existir una neoplasia hematológica.

PB-062

UN SIMBIÓTICO CONTENIENDO BACILLUS COAGULANS LMG-S-24828 REDUCE LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS CRÓNICAS. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Medrano-Engay B¹, Gómez-Notario CJ², Alcedo J³, Godoy Molías AC⁴, Giraldo P⁵

¹Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Unidad de Investigación Traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza; ²Unidad de Investigación Traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales. Zaragoza; ³Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza; ⁵Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales. Zaragoza. España

Introducción: Algunos fármacos inhibidores de Tirosin-kinasa (ITK) utilizados en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica causan efectos adversos gastrointestinales como diarrea, meteorismo y dolor abdominal. Estos disminuyen la calidad de vida relacionada con la salud y provocan abandonos del tratamiento. Algunos probióticos han demostrado mejoría de los síntomas mencionados en pacientes con trastornos funcionales digestivos.¹

Hipótesis: El simbiótico conteniendo *Bacillus coagulans* LMG-S-24828 y prebióticos reduce los efectos adversos gastrointestinales asociados a la utilización de ITKs y mejora la adherencia al tratamiento.

Objetivos: Evaluar el efecto de la administración controlada de dicho simbiótico durante un mes, tanto sobre la calidad de vida relacionada con la salud gastrointestinal en pacientes tratados con ITKs como en relación con el ritmo y el tipo de deposiciones. Secundariamente, establecer si el simbiótico aporta ventajas en la adherencia a los tratamientos citados.

Método: Estudio clínico aleatorizado multicéntrico y doble ciego, de diseño cruzado, en el que a 44 pacientes en tratamiento con ITKs se les administrará placebo o simbiótico en una dosis diaria, con fase de "lavado" de dos meses entre la administración de cada uno. Se solicitará al paciente cumplimentar antes de iniciar el ensayo y un mes después

el cuestionario de Calidad de Vida Gastrointestinal GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) y un registro diario del número y consistencia de las deposiciones según la escala de Bristol.² También se evaluará la adherencia al tratamiento con TK-i en cada grupo. El análisis de los resultados se realizará por protocolo mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney, considerando significación estadística las diferencias con $p < 0,05$. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Aragón (CEICA).

Resultados: Se han reclutado hasta la fecha 11 pacientes (7 mujeres), con edad media de 51 años (31-64). Actualmente se encuentran en la fase de lavado por lo que tanto los resultados como las conclusiones de este estudio, serán presentados en el congreso.

Referencias

- (1) Simrén M, Barbara G, Flint HJ et al., Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*, 2013. 62(1): p. 159-76
- (2) Amarenco G, Bristol Stool Chart: Prospective and monocentric study of "stools introspection" in healthy subjects. *Prog Urol*. 2014. 24(11):708-13. doi: 10.1016/j.purol.2014.06.008. Epub 2014 Aug 22.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PB-063

PERFIL DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE IBRUTINIB EN MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM EN RECAÍDA/REFRACTARIA: EXPERIENCIA DE VIDA REAL EN DOS CENTROS

Sanchez Prieto I¹, Hernández-Rivas JÁ², Conde Royo D¹, Cardos Gómez V¹, Alarcón Gallo AM¹, Valenciano Martínez S¹, Gil-Fernández JJ¹, Callejas Charavía M¹, Magro Mazo E¹, López Rubio M¹, Gutiérrez Jomarrón I¹, Martín Guerrero Y¹, Villafuerte Gutiérrez P¹, Flores Ballester E¹, Infante M², García Suárez J¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ²Hospital Universitario Infanta Leonor

Introducción: Los avances recientes en la biología de la macroglobulinemia de Waldenström (MW), sobre todo la identificación de las mutaciones L265P en el gen MYD88 (~90%) y WHIM en el gen CXCR4 (~35%), han permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Ibrutinib, primer inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), se ha convertido en el estándar de tratamiento en pacientes con MW sintomática en recaída/refractaria (MWRR). Los pacientes con MYD88 tipo "salvaje" y con mutaciones CXCR4^{WHIM} son menos sensibles a ibrutinib. En general, este fármaco es bien tolerado, aunque algunos pacientes sufren efectos adversos (EA) de grado 3-4, como fibrilación auricular o hemorragias.

Objetivos: Analizamos la experiencia de la vida real con ibrutinib en monoterapia en pacientes con MWRR en dos centros.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen pacientes con diagnóstico de MWRR tratados con ibrutinib desde su aprobación en 2015. El tratamiento consistió en ibrutinib VO (dosis diaria de 420 mg) hasta progresión o aparición de efectos adversos inaceptables. Se analizan criterios de inicio y respuesta al tratamiento, alteraciones genéticas, duración y modificación del tratamiento y EA grado 3-4.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y analíticas previas a inicio de ibrutinib.

VARIABLE	% (nº pacientes) / Mediana (RIQ)
IPSSWM al diagnóstico	
Bajo riesgo	62,5% (5)
Riesgo intermedio	12,5% (1)
Alto riesgo	12,5% (1)
Desconocido (diagnóstico en otro centro)	12,5% (1)
Edad al inicio de ibrutinib (años)	74 (53-83,3)
Líneas de tratamiento previas	
1	75% (6)
2	25% (2)
IgM sérica (mg/dl)	2.343,5 (929-4.721,8)
CM sérico (g/dl)	1,8 (0,6-3,2)
Nivel de hemoglobina (g/dl)	10,8 (8,6-13,1)
Adenopatías ≥1cm y/o esplenomegalia ≥15cm	
Sí	25% (2)
No	75% (6)

Nota: nº pacientes: Indica el número de pacientes, sobre 8, con la característica concreta que se define. RIQ: rango intercuartílico. IPSSWM: International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia. CM: componente monoclonal.

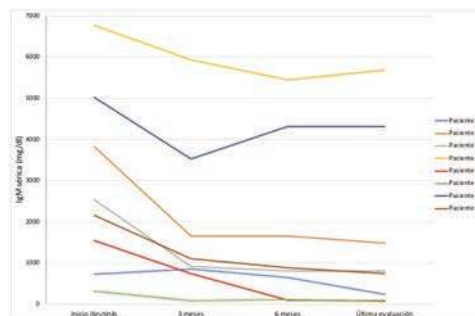


Figura 1. Evolución de los niveles de IgM sérica por cada paciente.

Resultados: Se han incluido 8 pacientes (3 eran mujeres) con una mediana de edad al inicio de ibrutinib de 74 años (rango intercuartílico, RIQ, 53-83,3). En la Tabla 1 se detallan las características de los pacientes previo a inicio de ibrutinib. En todos los pacientes se determinó la presencia de la mutación MYD88, siendo positiva en los 8 pacientes (100%). La mutación CXCR4^{WHIM} se estudió en 2 pacientes, siendo negativa en ambos casos. La mediana de duración de tratamiento fue de 12,5 meses (RIQ 6,4-27,5). En la Figura 1 se puede observar la evolución de los niveles de IgM por cada paciente. La tasa de respuesta global fue de 75%, observando una tasa de remisión parcial de 62,5%, muy buena respuesta parcial de 12,5%, enfermedad estable en un 12,5%, y enfermedad progresiva en un 12,5%. La probabilidad de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) a 1 año en ambos casos es de 0,86. De los 8 pacientes, 1 requirió reducción temporal de la dosis a 280 mg/día por astenia. En 1 paciente hubo que interrumpir definitivamente ibrutinib por progresión a linfoma de alto grado y aspergilosis del seno cavernoso que llevó al fallecimiento.

Conclusión: Nuestros datos confirman la eficacia (tasa de respuesta global 75%) y la seguridad de la monoterapia con ibrutinib en pacientes con MWR, con una probabilidad de SG y SLP a 1 año de 0,86. Tan solo en 1 paciente hubo que discontinuar el fármaco por progresión de enfermedad y EA. Dado el pequeño número de casos no podemos evaluar el papel de las mutaciones en la respuesta al tratamiento.

PB-064

COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS A IBRUTINIB EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Ordóñez García M¹, Quiroz Cervantes Keina S¹, Montero ML¹, Díaz Mogollón AA¹, Andreu Costa MA¹

¹Hospital Universitario de Móstoles

La introducción de nuevos agentes terapéuticos en la leucemia linfática crónica (LLC), como los inhibidores de la tirosin quinasa, ha cambiado el panorama terapéutico de la enfermedad, además de la frecuencia y la epidemiología de las complicaciones infecciosas, que representan una causa importante de morbilidad y mortalidad de la enfermedad, lo que lleva a plantearse si existe una posible mejora en la profilaxis de las infecciones. El objetivo de este estudio es determinar si las complicaciones infecciosas observadas en los pacientes con diagnóstico de LLC en tratamiento con Ibrutinib difieren a las encontradas en pacientes con el mismo diagnóstico en tratamiento con otras líneas y si existe predisposición a algún germen en concreto.

Tabla 1.

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	Comorbilidades	Líneas previas de tratamiento	Meses de tratamiento con Ibrutinib	Infecciones	Microbiología
1	M	71	LLC-B	Hipotiroidismo HTA	FCR	Suspensión 3 meses	Sí	Aspergilosis pulmonar en 2016
2	V	66	LLC-B + LAL	HTA	R-Benda	27	Sí	VHS de repetición
3	V	64	LLC-B	DL	FCR	8	No	
4	V	69	LLC-B	DM 2, Ca urotelial G1	No	16	No	
5	M	73	LLC-B	Hipotiroidismo DL	No	8	No	
6	M	67	LLC-B	EPOC grave con OCD	No	Suspensión 3 meses	Sí	Reactivación VHB
7	V	76	LLC-B	HTA	R-Benda	13	No	Aspergilosis pulmonar
8	V	80	LLC-B	HTA DM 2	FCR	9	Sí	ITU por E. Coli multisensible
9	V	67	LLC-B	Tiroidectomía por BMN e hipotiroidismo secundario HTA	No	4	No	NAC sin microbiología documentada
10	M	80	LLC-B	Hipotiroidismo HTA	No	Suspensión 5 meses	No	
11	V	81	LLC-B	BCNO con colonización persistente de Pseud. Aeruginosa	No	12	Sí	NAC sin microbiología documentada

Métodos: Para llevar a cabo este estudio se han investigado las complicaciones infecciosas de un total de 11 pacientes con diagnóstico de LLC en tratamiento con Ibrutinib, en un periodo de 30 meses (desde Septiembre 2016 a Marzo 2019) teniendo en cuenta para el análisis diferentes factores como edad, sexo, comorbilidades, líneas previas de tratamiento y tiempo desde el inicio del tratamiento con Ibrutinib (meses).

Resultados: El 45% de los pacientes en tratamiento con Ibrutinib durante el período del estudio presentaron complicaciones infecciosas; en un 80% de los casos se debieron a infecciones respiratorias: Aspergilosis pulmonar (33%) y neumonía adquirida en la comunidad sin documentación microbiológica (33%). A excepción de 2 pacientes, que con tan solo 3 meses de tratamiento presentaron complicaciones infecciosas, que supusieron la suspensión temporal de Ibrutinib en ambos casos, en el resto de pacientes la media de aparición de dichas complicaciones fue de 15 meses. El 60% de los pacientes con complicaciones infecciosas habían sido sometidos a alguna línea de tratamiento previa (FCR o R-Benda). No se encontraron diferencias significativas con respecto al sexo y edad de los pacientes.

Conclusiones: Aunque casi la mitad de los pacientes con diagnóstico de LLC en tratamiento con Ibrutinib presentaron complicaciones infecciosas, con predominio de infecciones respiratorias y con un porcentaje importante de Aspergilosis pulmonar, datos que no difieren de los estudios publicados hasta el momento, no se ha podido establecer una predisposición clara entre Ibrutinib y un germen concreto; harían falta estudios con mayor número de pacientes para obtener resultados estadísticamente significativos.

PB-065

IBRUTINIB: NUEVO TRATAMIENTO DIANA EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Torres Iglesias C¹, Torres Carrete JP², Vale López A², Debén Ariznavarreta G², Noriega Concepción V², Varela Gómez R², Martínez Señaris D², Martínez Gómez C², Hevilla Carmona A², López Fernández F²

¹Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela; ²Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

La leucemia linfática crónica (LLC)/ linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) es la leucemia más frecuente en el mundo occidental. El Ibrutinib es el primer inhibidor de la tirosin quinasa de Bruton que ha demostrado eficacia en esta enfermedad. Objetivo: conocer la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de LLC que recibieron tratamiento con Ibrutinib.

Material y métodos: Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo de supervivencia en pacientes diagnosticados de LLC a tratamiento con Ibrutinib en el área sanitaria de A Coruña entre enero de 2015 y diciembre de 2018.

Resultados: Los pacientes con LLC que recibieron Ibrutinib fueron un total de 24. La edad media fue de 72.6 años, predominando los varones. La mayoría (79.2%) tenían un estado general (ECOG) favorable (≤ 1) previo al inicio del tratamiento y aproximadamente el 40-50% de los pacientes se encontraban en estadios de alto riesgo para Rai y Binet. Tanto la del (17p) como la del (11q), de mal pronóstico, se presentaron en un 33.3% de los pacientes. La mayoría de los pacientes recibieron Ibrutinib como rescate (75%). El porcentaje de respuesta en este grupo fue del 88.9%, mientras que en primera línea respondieron todos, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.446$). Tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión fueron del 100% en los pacientes tratados en primera línea, mientras que en los de rescate fueron del 83.3% y del 94.4% a los treinta meses, respectivamente. Se observó una tendencia estadísticamente significativa de la escala ECOG ($p=0.001$), y los estadios Rai ($p=0.015$) con la mortalidad y una relación estadísticamente significativa de los estadios Binet con la mortalidad ($p=0.012$). Presentaron efectos adversos al fármaco un 33.3% de los pacientes.

PB-066

EFFECTOS INMUNOLÓGICOS INDUCIDOS POR LOS INHIBIDORES DE BCR. EXPERIENCIA EN VIDA REAL EN EL HOSPITAL CLÍNICO LOZANO BLESA. ZARAGOZA

De Poo Rodríguez V¹, Auria Caballero C¹, Amarilla Lanzas I¹, Pimentel Feliciano A¹, Martínez Fernández R¹, Sánchez Quiñones B¹, Olave Rubio T¹

¹Hospital Clínico Lozano Blesa Zaragoza

Introducción: Ibrutinib es un fármaco inhibidor de la TKB utilizado en Leucemia linfática crónica (LLC), linfoma del manto en recaída y Macroglobulinemia de Waldenström e Idelalisib es un inhibidor de PI3K ϵ aprobado en LLC en recaída. Ambos disminuyen la proliferación de los linfocitos B inactivando el BCR, siendo altamente efectivos. No obstante, su interacción con el microambiente tumoral provoca reacciones inmunológicas como la neumonitis y colitis severa. Nuestro objetivo ha sido determinar la incidencia y el manejo terapéutico de dichas reacciones en nuestro centro.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo donde se incluyen todos los pacientes tratados con Ibrutinib o Idelalisib durante el periodo de tiempo : 01/2015- 05/2019. Criterios de inclusión: 1. Colitis: diarrea grado =3 con confirmación histopatológica ; 2. Neumonitis: TAC pulmonar compatible y lavado bronquioalveolar (BAL) excluyendo causas infecciosas.



Figura 1. Sigmoiditis Figura 2. Neumonitis bibasal. Vidrio deslustrado Figura 3. Alveolitis en lóbulos superiores.

Resultados: Se han incluido 27 pacientes, 10 (37%) mujeres y 17 (63%) hombres. La media de edad fue 73 años (53-84). Tratamiento con Idelalisib: 7 pacientes (25.9%); Ibrutinib: 20 pacientes (74.1 %). No patología pulmonar ni digestiva previa al inicio del tratamiento . De los pacientes tratados con Idelalisib, 1 presentó una sigmoiditis (14%)(caso1) y 1 presentó neumonitis intersticial (14%) (caso 2) . De los tratados con Ibrutinib 1 paciente presentó alveolitis (5%) (caso 3). Del total de pacientes estudiados el 11 % han presentado reacciones inmunológicas.

Caso 1: Enteritis grave (20 deposiciones diarias). PCR CMV, coprocultivos, toxina *C.difficile*, parásitos en heces y hemocultivos negativos. Biopsia colon: Colitis focal activa, presencia de eosinófilos en lámina propia, linfocitos intraepiteliales y atrofia epitelial. IHQ y PCR CMV negativo. No respuesta a tratamiento antibiótico. Se inicia corticoterapia sistémica (prednisona 1mg/kg/día) sin resultado por lo que se decide uso de corticoide no absorbible (budesonida oral) y retirada de Idelalisib. Mejoría clínica en 4 semanas.

Caso 2 y 3: Los dos pacientes fueron tratados con antibióticos de amplio espectro y oxigenoterapia sin mejoría. BAL: PCR CMV, galactomanano, *P. Jirovecii*, micobacterias, aerobios y hongos negativos. Frotis de virus respiratorios y hemocultivos: negativos. En ambos se inició corticoterapia (prednisona 1mg/kg/día), en el caso 2 se decidió discontinuación de Idelalisib mientras que en el caso 3 se continuó con Ibrutinib.

Discusión: La incidencia de colitis/diarrea severa asociada a Idelalisib es (7-9%)y pneumonitis (4-6%) según la literatura y su frecuencia aumenta en relación al tiempo de exposición al fármaco. Sin embargo, con Ibrutinib es < 5% en ambos casos. Los efectos inmunológicos vienen determinados por la interacción del fármaco con los linfocitos T (LT). Diferentes estudios han demostrado cómo Ibrutinib interacciona con la señalización, los receptores y la liberación de citoquinas de los LT, mejorando la alteración inmunológica causada por la hemopatía; sin embargo, la depleción de la actividad de los LTreg por parte de Idelalisib junto con el incremento de los LT CD8 podría explicar el mayor número de eventos citotóxicos relacionados al tratamiento.

Conclusiones: Pese a ser dos fármacos muy seguros debemos tener en cuenta sus interacciones con el sistema inmunológico. Es importante descartar todo tipo de patología infecciosa antes de iniciar corticoterapia.

PB-067

RÁPIDA PROGRESIÓN TRAS DISCONTINUACIÓN DE IBRUTINIB EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Pérez González JA¹, Fernández Jiménez D¹, Sánchez Moreno G¹, González Navarro P¹, Pérez Gutierrez EM¹, Leyva Ferrer RN¹

¹Hospital Clínico San Cecilio, Granada

Introducción: El tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa de Bruton, como el Ibrutinib, y con antagonistas de BCL2, como el Venetoclax, han revolucionado el manejo de los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), obteniendo grandes respuestas globales, sin embargo, todavía existe poca experiencia en cuanto a sus efectos adversos e interacciones farmacológicas.

Objetivo: Describir la estrategia diagnóstica y terapéutica realizada en nuestro servicio ante un evento poco frecuente no descrito en ficha técnica de Ibrutinib y Venetoclax .

Caso: Varón 70 años diagnosticado de LLC en estadio RAI IV y Binet C por trombopenia en Octubre 2011 que recibe primera línea con clorambucilo-prednisona en junio 2012 alcanzando remisión completa (RC) que mantiene durante 5 años hasta que en marzo 2018 se produce su primera recaída. Se reevalúa con presencia en estudio citogenético de del13q y del17p con IgH no mutada por lo que se inicia segunda línea con Ibrutinib alcanzando nuevamente RC que mantiene durante 14 meses hasta mayo 2019 cuando presenta su segunda recaída, siendo candidato a tercera línea con Venetoclax. El paciente es ingresado para hidratación intravenosa por alto riesgo de lisis tumoral al presentar un RAL > 25x10x3/uL, discontinuando Ibrutinib el 12/05/19 e iniciando Venetoclax el 13/05/19. Inicialmente se produce un descenso aproximado del RAL del 75% en el día +2, sin embargo, a partir del día +3 el paciente comienza con mal estado general, fiebre, sudoración, aumento LDH y aparición de cuadro poliadenopático en 24/48h con reascenso rápido y progresivo del RAL. Algunos estudios *in vitro* sugieren que Ibrutinib inhibe la adhesión de linfocitos de la LLC circulantes a los tejidos lo que podría explicar un aumento de los ganglios linfáticos al desaparecer el efecto inhibitor de este. Por ello, se decide reiniciar Ibrutinib a dosis habituales (420mg) en el día +5, con remisión progresiva del cuadro clínico y analítico. Como efectos secundarios tardíos aparecieron anemia grado 2 (Hb 8.3g/dL), neutropenia grado 3 (RAN 830/uL), trombopenia grado 3 (Plaquetas 43.000/uL) e hipocalcemia grado 2 (Ca 7.02), con buena respuesta a EPO, G-CSF y gluconato cálcico, no requiriendo la suspensión del fármaco.

Conclusiones: Recalcar la importancia de notificar los efectos adversos de nuevos fármacos con el fin de mejorar su perfil beneficio/riesgo y permitir mantener la información actualizada para los profesionales sanitarios, las autoridades reguladoras y los pacientes. Existe poca evidencia científica que respalde el solapamiento con Ibrutinib en estos casos, basándose las recomendaciones actuales en la experiencia de expertos así como en los ensayos clínicos en combinación dónde se manifiesta la seguridad de usarlos conjuntamente.

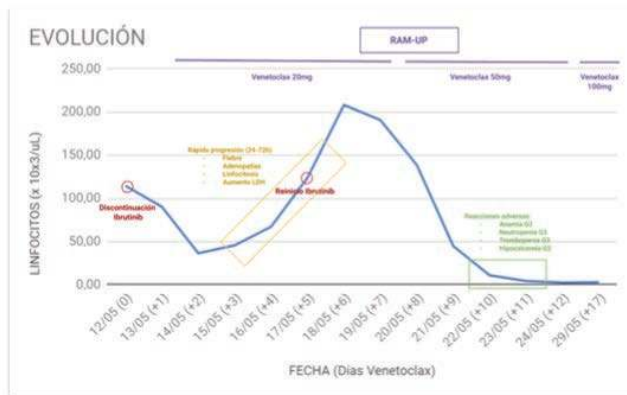


Figura 1.

PB-068

UTILIDAD DEL CARIOTIPO CONVENCIONAL EN LA IDENTIFICACIÓN DE ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS CON SIGNIFICADO PRONÓSTICO EN LLC-B

Blas López B¹, Talavera Yagüez M², Perez Ortega A¹, Nuevo López I¹, Arbeteta Juanis J¹, Villarubia Espinosa J², Rodríguez Martín E², Roldán Santiago E², García-Cosío Piqueras M², Piris Villaescusa M², Rey Zamora D², De Miguel Llorente D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara; ²Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es un tipo de neoplasia de células B maduras (OMS, 2016) que se caracteriza por la proliferación clonal y acumulación progresiva de linfocitos B en sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y tejido linfático. Las alteraciones citogenéticas y moleculares son muy variables, lo que se traduce en un curso clínico heterogéneo, presentando desde una enfermedad estable y asintomática a formas más agresivas que conllevan una menor esperanza de vida. La presencia o ausencia de factores de pronóstico adverso modifica la estrategia terapéutica a seguir en los pacientes con LLC. La introducción de nuevos mitógenos ha permitido mejorar el rendimiento del cariotipo convencional e identificar las anomalías citogenéticas con significado pronóstico. El cariotipo complejo, definido como la presencia de tres o más anomalías citogenéticas, es reconocido por el grupo de trabajo internacional de LLC (IWCLL, International Workshop of Chronic Lymphocytic Leukemia) como un factor de mal pronóstico en LLC. El objetivo del presente estudio es valorar la utilidad del cariotipo convencional en la identificación de anomalías citogenéticas con significado pronóstico en LLC.

Métodos: El estudio analiza, de forma retrospectiva, un total de 85 pacientes diagnosticados de LLC entre enero de 2014 y mayo de 2019. Los pacientes fueron diagnosticados según los criterios citológicos e inmunofenotípicos descritos por el IWCLL. Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio citogenético por técnicas convencionales en SP y/o MO tras cultivo de 72 horas de la muestra estimulada con éster de forbol (TPA). Por otro lado, se llevó a cabo un análisis por hibridación in situ fluorescente (FISH) mediante sondas comerciales para la detección de las anomalías más frecuentes (deleciones del gen ATM, trisomía 12, deleciones bialélicas o monoalélicas de 13q y deleciones del gen p53). Dicho análisis se realizó en SP y/o MO sin cultivar o tras cultivo de 72 horas de la muestra estimulada con TPA.

Resultados: En 38 casos, los resultados del cariotipo no estaban disponibles porque no se obtuvieron metafases para el estudio (n=20), por insuficiente número de metafases (n=3), o por causas desconocidas (n=15). En 13 casos, los resultados del FISH no se encontraron disponibles por mala calidad de la muestra (n=3) o por causas desconocidas (n=10). Los resultados del estudio se describen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1.

TIPO DE ANOMALÍA	Nº DE PACIENTES (%)
ANOMALÍAS DETECTADAS POR FISH (n=72)	40 (56)
- Sin anomalías	32 (44)
- del gen p53	13 (18)
- del gen ATM	8 (11)
- del 13q	25 (35)
- Trisomía 12	7 (10)
ANOMALÍAS DETECTADAS POR CARIOTIPO (n=47)	23 (49)
- Sin anomalías	24 (51)
- Una anomalía	8 (17)
- Dos anomalías	7 (15)
- Tres o más anomalías	8 (17)

El estudio mediante cariotipo convencional detectó 8 pacientes (17%) con cariotipo complejo. De los 8 pacientes, 4 se asociaron a deleciones del gen p53, 2 presentaron deleción del cromosoma 13q (asociada a pronóstico favorable cuando se constituye como alteración única), y 2 mostraron resultados de FISH sin alteraciones.

Conclusiones: Del presente trabajo se concluye que el estudio de anomalías citogenéticas mediante cariotipo convencional sería conveniente para definir la estrategia terapéutica a seguir en pacientes con LLC que cumplan criterios de enfermedad activa.

PB-069

VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B CON IBRUTINIB EN TÉRMINOS DE EFICACIA Y TOLERABILIDAD: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Piernas Pontanilla S¹, Rámila Herrero E¹, Segura De La Torre L¹, Soriano Gutierrez L², Vilaseca Creus X¹, Martinez De Sola M¹, Piedra Sanchez J¹, Gomez Nuñez M¹, Soler Campos Juan A¹, Roig Martinez I¹
¹Servicio de Hematología. Hospital Universitari Parc Taulí; ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Parc Taulí

Introducción: La leucemia linfática crónica B (LLC-B) es la leucemia más frecuente en occidente en la edad adulta. Es una enfermedad de personas de edad avanzada y en un alto porcentaje de ellos con comorbilidades. Ibrutinib es un inhibidor de 1ª generación de la tirosín cinasa de Bruton (BTK). La BTK es esencial para la activación de varias vías que determinan la supervivencia de las células B de la LLC-B.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes diagnosticados de LLC-B y tratados con Ibrutinib desde el 1 de junio de 2015 hasta el 30 de marzo de 2019 en nuestro centro. Se analizan las respuestas al tratamiento así como la seguridad de Ibrutinib definida por los eventos adversos y la suspensión o interrupción de éste.

Resultados: Se incluyen 28 pacientes, 17 varones (60,7%) y 11 mujeres (39,2%) con una media de edad de 76 años (extremos de 38 y 90 años). Han recibido Ibrutinib en 1ª línea 7 pacientes (25%) de los cuales 4 (14%) poseían la deleción 17p o eran TP53 mutados; en 2ª línea 15 pacientes (53,6%) y en 3ª o posteriores 6 pacientes (21,4%). En todos los pacientes se determinó el cariotipo en sangre periférica, siendo detectado un cariotipo complejo en 8 pacientes (28,5%). En cuanto al estudio mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) se detectó 4 pacientes con deleción 11q, 9 pacientes con la deleción 17p y un paciente con ambas alteraciones. El 82 % de los pacientes logró una respuesta parcial o completa al tratamiento con Ibrutinib. Diecinueve pacientes (68%) presentaron algún evento adverso. Los más frecuentes fueron los eventos hemorrágicos que ocurrieron en 9 pacientes (32%), 7 (25%) de ellos de grado I-II y 2 de grado III. Once pacientes (39%) presentaron complicaciones infecciosas durante el tratamiento requiriendo ingreso hospitalario en el 90% de los casos. Otros eventos adversos menos frecuentes fueron: hipertensión arterial en 3 pacientes (11%), fibrilación auricular en 3 pacientes (11%), anemia grado II en 3 pacientes (11%) y grado III en 1 paciente (3,5%), diarrea grado I en 1 paciente (3,5%) y grado II en 2 pacientes (7%). La duración media del tratamiento fue de 12,9 meses (intervalo de 0,5 a 30 meses). Cuatro pacientes (14%) interrumpieron temporalmente ibrutinib durante una media de 3,8 semanas (2-8 semanas). Y catorce pacientes (50%) suspendieron indefinidamente el tratamiento, ocho (28%) por eventos adversos y cinco (18%) por progresión con un tiempo libre de progresión desde el inicio de tratamiento de 14,6 meses (intervalo de 5 a 29 meses).

Conclusiones: Ibrutinib ha demostrado tener una eficacia similar a los estudios reportados. En cuanto al perfil de seguridad hemos detectado más eventos adversos hemorrágicos e infecciosos que los descritos en los estudios de vida real.

PB-070

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA PARANEOPLÁSICA EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Martín-Consuegra Ramos S¹, Hernández Mata C¹, Gómez Martínez A¹, Pinzón Mariño S¹, García Ortega A¹, Salvador Rupérez E¹, Villalba Montaner M¹, Moreno Carbonell M¹, González Gomez E¹, Civeira Marín M¹, Caballero Navarro G¹, Delgado Beltrán P¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia hematológica con alta incidencia en la población general. Sin embargo, la incidencia de afectación extranodal o extramedular secundaria a procesos paraneoplásicos es rara. En las series de casos encontradas en la literatura, la incidencia de afectación sintomática a nivel genitourinario

o ginecológico es inferior al 10%, pero en autopsias se ha encontrado infiltración asintomática hasta en un 90% de los casos. La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es la afectación paraneoplásica más frecuentemente encontrada a nivel renal y se presenta generalmente con insuficiencia renal o síndrome nefrótico.

Caso clínico: Paciente de 81 años con antecedentes de HTA, dislipemia, fibrilación auricular, HBP e hipoacusia crónica. Ingresa en Nefrología en septiembre de 2018 por insuficiencia renal progresiva desde una creatinina basal de 1.26 mg/dL hasta 2.54 mg/dL, asociado a microhematuria y proteinuria; sin proceso intercurrente ni exposición a nefrotóxicos. Se encuentra asintomático, sin hallazgos patológicos a la exploración física. Se objetiva proteinuria de 7.7 gramos en orina de 24 horas, proteinuria de Bence Jones negativa y hematuria persistente. Así mismo, se objetiva una linfocitosis de 5.8x10³/microL. Se completa el estudio etiológico mediante biopsia renal, con el diagnóstico de GNMP. En las pruebas de inmunohistoquímica, se objetiva un infiltrado linfocítico en cápsula renal CD20 positivo, CD23 y CD5 focalmente positivos; compatible con infiltración por LLC. En la citometría de flujo de sangre periférica, se halla un 38,1% de linfocitos B maduros, siendo un 96% elementos clonales con inmunofenotipo de LLC con coexpresión de CD20, CD19, CD23, CD200 y CD5. En la citogenética se obtiene trisomía del cromosoma 12. Presenta biología molecular no mutada para TP53 y VH. En la serie ósea no se objetivan imágenes osteolíticas. En diciembre de 2018, Nefrología inicia tratamiento con ciclofosfamida intravenosa y corticoterapia ante progresivo empeoramiento de función renal con creatinina de 4.62 mg/dL secundario a GNMP. Ante la buena respuesta clínica, y de acuerdo con Hematología, se mantuvo tratamiento hasta completar cinco dosis de ciclofosfamida en mayo de 2019. Tras finalizar el tratamiento por GNMP, presenta insuficiencia renal residual con creatinina de 2.5 mg/dL y filtrado glomerular de 24.96 mL/min/1.73m². El paciente se encuentra asintomático, el recuento absoluto de linfocitos es 1.2 x10³/microL, no presenta citopenias, adenopatías ni esplenomegalia y se mantiene en seguimiento por Hematología.

Conclusión: En la LLC, el estudio de posible afectación renal no se encuentra sistematizado como en otras neoplasias hematológicas. Sin embargo, en presencia de insuficiencia renal o proteinuria de nueva aparición estaría indicado realizar una biopsia renal para descartar un proceso paraneoplásico asociado. Como en este caso, esto puede suponer una indicación de tratamiento en pacientes que no presentan otros criterios clásicos para tratamiento y determinar la evolución clínica y abordaje posterior.

PB-071

BACTERIEMIA SECUNDARIA A BALANITIS POR PSEUDOMONA AERUGINOSA XDR EN PACIENTE CON LLC CON INMUNOSUPRESIÓN SEVERA PROLONGADA

Martín-Consuegra Ramos S¹, Hernández Mata C¹, Gomez Martinez A¹, Pinzon Marino S¹, Garcia Ortego A¹, Salvador Ruperez E, Villalba Montaner M, Moreno Carbonell M, Gonzalez Gomez E, Civeira Marín M, Delgado Beltran P

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La neutropenia severa (<100cel/mm³) y prolongada (>7-10 días) es indicación de profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo para desarrollo de infección según guías de recomendación. En enfermedades con clonalidad linfoide como la leucemia linfática crónica (LLC), se añade frecuentemente el desarrollo de hipogamaglobulinemia, que produce afectación de la inmunidad innata y humoral, aumentando el riesgo infeccioso de base.

Caso clínico: Paciente de 70 años con antecedentes de colicitis ulcerosa (CU) y LLC estadio Rai 4 Binet C desde mayo de 2017, con cadena pesada de las inmunoglobulinas y p53 normales, que recibió Ibrutinib durante 20 días en diciembre de 2017, suspendiéndose por múltiples complicaciones infecciosas: NAC, bacteriemia por E. Coli, gripe A y aspergilosis pulmonar invasiva. Ingresa en hematología en abril de 2018 por diarrea, disuria y balanitis prepucial de una semana de evolución. Presenta fiebre en contexto de neutropenia severa y prolongada, con posible foco infeccioso digestivo y/o urinario. Se inicia tratamiento antibiótico empírico y se continúa tratamiento antifúngico previo. Digestivo descarta que la diarrea sea secundaria a brote de CU. Presenta mejoría de cuadro diarreico con empeoramiento de balanitis, documen-

tándose aislamiento de P. aeruginosa XDR en orina y exudado uretral. Se realizó cambio de antibiótico a aztreonam y colistina según antibiograma recogido en Tabla 1. Durante la evolución, se reactiva infección por CMV y se decide inicio de valganciclovir sin evidencia de lesión orgánica o enfermedad por CMV. Se descarta infección fúngica invasiva activa durante la hospitalización. Debido a progresión clínica de adenopatías y aumento de hepatoesplenomegalia, además de neutropenia persistente, secundarios a infiltración por LLC; se decide inicio de quimioterapia con esquema R-Clorambucilo y reinicio de G-CSF (G-CSF inefectivo en ingresos previos). Se descarta transformación de hemopatía de base mediante biopsia de médula ósea. Se produce reducción importante de adenopatías axilares e inguinales con menor respuesta del conglomerado adenopático abdominal. La evolución es tórpida y el 14/05/18 se documenta aislamiento de P. aeruginosa XDR en hemocultivos, con el mismo espectro de resistencia al previo. El 29/05/18 hay nuevo incremento del tamaño de las adenopatías, por lo que el 31/05/18 se decide cambio de esquema quimioterápico a R-Bendamustina. Se logra reducción de adenopatías, sin respuesta medular ni incremento periférico de neutrófilos. Continúa con neutropenia febril diaria y empeoramiento del estado general pese a la ampliación de cobertura antibiótica. El 13/06/18 presenta shock séptico e infección grave por C. Difficile, sin respuesta clínica a terapia doble con vancomicina oral y metronidazol intravenoso. Finalmente, fallece en 48 horas.

Conclusión: Se trata de un paciente con LLC con indicación de tratamiento. Debido a la edad, el estado funcional y el estado no mutado de IGH, estaría indicado tratamiento con Ibrutinib, que no se puede mantener debido a múltiples infecciones. Nuestro paciente presenta la peculiaridad de desarrollar una bacteriemia secundaria a balanitis por P. Aeruginosa XDR, lo cual es muy poco habitual. En la literatura se recogen escasos casos de balanitis por P. Aeruginosa, pero ninguno con bacteriemia secundaria. Además, ante la hospitalización recurrente y la persistencia de neutropenia severa, se plantea la duda de administrar tratamiento con quimio y/o inmunoterapia, con la intención de disminuir la carga tumoral medular y permitir la recuperación de la serie granulocítica y, con ello, la disminución del riesgo infeccioso y la mejor resolución de estos procesos.

Tabla 1. Antibiograma de hemocultivos y urocultivo positivos.

ANTIBIOGRAMA	PSEUDOMONA AERUGINOSA XDR					
	Urocultivo 14/04/18		Hemocultivo 14/05/18 - 26/05/18		Hemocultivo 01/06/18	
		CMI		CMI		CMI
Pipe-tazobactam	Resistente	64	Resistente	64	Resistente	64
Ceftacídima	Resistente	16	Resistente	16	Resistente	16
Cefepime	Resistente	16	Resistente	16	Resistente	16
Aztreonam	Intermedio	4	Intermedio	4	Intermedio	4
Imipenem	Resistente	>8	Resistente	>8	Resistente	>8
Meropenem	Intermedio	4	Resistente	>8	Resistente	>8
Gentamicina	Resistente	>8	Resistente	>8	Resistente	>8
Tobramicina	Resistente	>8	Resistente	>8	Resistente	>8
Amikacina	Intermedio	16	Intermedio	16	Resistente	32
Ciprofloxacino	Resistente	>2	Resistente	>2	Resistente	>2
Levofloxacino	Resistente	>4	Resistente	>4	Resistente	>4
Colistina	Sensible	<=2	Sensible	<=2	Sensible	<=2

Tabla 2. Serologías para CMV.

SEROLOGIA	24/04/18	04/06/18	11/06/18
Carga viral CMV (PCR)	91 UI/ml	1110 UI/ml	215 UI/ml
Unidades logarítmicas	2.0	3.0	2.3

PB-072

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO CRÓNICO E IBRUTINIB. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

López Márquez TJ¹, Almagro Torres F¹, Pimentel Villar MA¹, García Fernández G¹, De Leon Marcano Emil¹, López López JA²

¹C. H. C. Jaén; ²C. H. C. Jaén

Introducción: Los síndromes linfoproliferativos (SLPc) surgen de la expansión clonal de los linfocitos en algunos de sus estadios evolutivos. La Leucemia Linfática Crónica B (LLCB) cuya expansión neoplásica es de un clon de linfocitos B inmunológicamente incompetentes, se asocia a pronóstico adverso si presenta delección 17p. El Linfoma de células del manto(LCM) presenta expansión de linfocitos B pero a diferencia de la previa no expresan CD23 en superficie junto con la sobreexpresión de CiclidinaD1. El tratamiento de ambos se basa en esquemas de poli-quimioterapia asociados a anti-CD20 que obtienen un alto porcentaje de respuestas pero de corta duración. Recientemente ha aparecido Ibrutinib, un inhibidor de la tirosina-cinasa de Bruton(BTK), la cuál es una molécula de señalización de superficie de células B que actúa en la activación de células B, la quimiotaxis y la adherencia clave del complejo receptor de los linfocitos B cuya función es la supervivencia de éstas.

Objetivo: Describir y analizar retrospectivamente los pacientes diagnosticados de Síndrome Linfoproliferativo Crónico(LLC/LCM) con tratamiento con Ibrutinib en nuestro centro.

Material Y Método: Se analizaron 16 pacientes seguidos en nuestro centro con SLPc (81%LLC-B y 19%LCM) entre marzo del 2016 y marzo del 2019, su mediana de edad al inicio de tratamiento con Ibrutinib fue de 62,8 años (54-94) y su distribución por sexo (31% Mujer; 69% Varón). Dicho fármaco fue utilizado en 1ª línea en el 12.5%, en 2ª línea en el 56.3% y en 3ª ó más en el 31.2% de los pacientes

Resultados: La mediana de tratamiento con Ibrutinib fue de 15 meses(2-35); destacando que los pacientes con LLC-B con mutación p53 continua con RC tras 28 y 35 meses respectivamente. De los 12 pacientes con LLC-B tratados con Ibrutinib el 25% consiguió Respuesta Completa, 66.7% Respuesta Parcial, quedando 8.3% por evaluar. En los pacientes con LCM, el 66% consiguió Respuesta Completa (consolidando el 33% con trasplante autólogo) y el 33% Respuesta parcial. El 25% del total presentó como efecto secundario síndrome diarreico que no requirió suspensión de tratamiento. El 6.25% progresó tras 10 meses. En la actualidad el 87.5% de los pacientes están vivos y la causa de éxitus fue infección respiratoria aguda(Ecoli/Aspergillus)

Conclusiones: Ibrutinib es un fármaco seguro y con buena tolerancia.

Es la única opción en pacientes de mal pronóstico con mutación p53, consiguiéndose respuestas completas, pacientes que antes su única alternativa era el trasplante. Siguen siendo las complicaciones infecciosas la primera causa de mortalidad. Actualmente no existe un tratamiento curativo pero estas moléculas aumentan SLE y calidad de vida con apenas efectos adversos

PB-073

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN FASE "ACELERADA" TRATADA CON IBRUTINIB. EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO

Do Nascimento J¹, Vicent Castelló A¹, López Zambrano M¹, Climent Esteller F², Giménez Pérez T¹, Vallansot R¹, Escoda Teigell L¹, Talam Forcadell C¹, Cervera Calvo M¹, Aguinaco Culebras R¹, Araguás Arasanz C¹, Martín Batista S¹, Casanova Galan E¹, Solà Fernández M¹, Agullar Balta A¹, Sarrà Escarre J¹

¹ICO – Hospital Joan XXXIII, Tarragona; ²Hospital Duran i Reynals, Hospitalet, Barcelona

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en países occidentales. El desarrollo de un linfoma agresivo en contexto de LLC, es una complicación poco frecuente pero con pronóstico muy desfavorable y supervivencia muy corta. Habitualmente la biopsia de tejido linfático no es un procedimiento estándar en el diagnóstico de LLC, su indicación principal, es descartar la transformación histológica con dos patrones reconocidos: el típico de LLC y transformación a un linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B). Sin embargo, existen otros patrones no bien definidos, que pertenecen a un tipo de "zona gris" en la histopatología de la LLC que se conoce con el término LLC "acelerada" con fondo biológico y significancia clínica am-

pliamente desconocidas.

Objetivos: Y Métodos: Presentamos un paciente con LLC "acelerada" de difícil diagnóstico que responde a ibrutinib.

Caso Y Resultados: Paciente de 59 años ingresa en Agosto de 2018 en planta de Hematología por sospecha de leucemia aguda (LA), refiere deterioro del estado general y fiebre de días de evolución, no sudoración nocturna ni pérdida de peso. En analítica: hemoglobina(Hb), 7,3g/dL(N :13-17), leucocitos 26660 (FM : S 10%, L 46%, Mo 2%, Blastos 42%), plaquetas 30 × 10⁹/l. LDH 630 (N< 246) y B2-micro 5,17 (N <2,4). Ante la sospecha diagnóstica de LA se amplía estudio con aspirado de médula ósea: 92% de linfocitos de aspecto centroblastico mayoritariamente, concluye como infiltración por Linfoma no Hodgkin B agresivo. Figura 2. Inmunofenotipo CD5+, CD23+, CD43+, CD200+, CD38++, CD44++ y cadenas ligeras lambda débil., fenotipo de LLC, pero dada la morfología de las células y curso clínico tan agresivo recomienda descartar otros posibles diagnósticos como linfoma del Manto. Figura 1. PET: Adenopatías intraaortocavas (SUVmax 4), cadenas ilíaca derecha (20mm, SUVmax 7.2) e inguinales ipsilaterales (25mm, SUVmax 4.4), sugerentes de malignidad, hepatomegalia, esplenomegalia (17mm) sin alteraciones metabólicas, captación heterogénea de la médula ósea (MO). Se biopsia ganglio inguinal: LLC con áreas de transformación a LDCG-B(Síndrome Richter).Citometría del ganglio: fenotipo de LLC. La citogenética de MO sin crecimiento. FISH: DEL17p13 (TP53) POSITIVA (60%) y REORDENAMIENTO IGH-CCND1 NEGATIVO. Dado que el paciente mostraba buen estado general sin sintomatología B, LDH elevada, pero PET no sugestivo de transformación y morfología atípica de las células, se deriva la muestra de anatomía patológica a otro Centro de Referencia que emite el diagnóstico de: LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN FASE ACCELERADA con ki67 alto (45-60%). Figura 3. Al tratarse de LLC en fase acelerada estadio C4, del17p, se inicia tratamiento con Ibrutinib 420mg/día setiembre de 2018. A los 2 meses de tratamiento el paciente está asintomático, Hb 10,2, leucos 13000 (linfos 5670) plaquetas 139000, b2micro 2,67 (N<246) y LDH 254.(N<246). El último control en mayo de 2019 el paciente permanece asintomático con muy buen estado general, presenta Hb 12,6g/dL, leucocitos 7,03 (linfos 1,98), plaquetas 171,000, b2micro 2,22 mg/dl(N<2,4) y LDH 185 U/L.(N<246).

Conclusión: Nuestro caso ilustra una forma excepcional de presentación y diagnóstico de una LLC. Así mismo, muestra la importancia del correcto diagnóstico, ya que la aparición de un síndrome de Richter implica un peor pronóstico y requiere un tratamiento más agresivo. La identificación de la LLC "acelerada" tiene que estar siempre presente cuando se duda del diagnóstico de transformación. Aunque no hay datos suficientes sobre manejo clínico y terapéutico en esta situación, la mejoría clínica y analítica del paciente tras el uso de ibrutinib parece ser una buena opción.

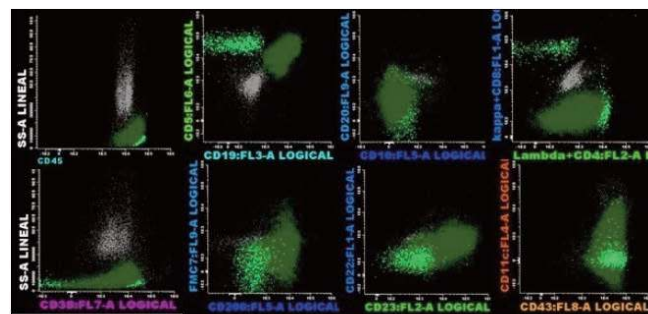


Figura 1. Citometría medular: población linfóide B CD5+, CD23+, CD20 y CD22 débil, CD43+, CD200+, FMC7 y expresión de cadenas ligeras de superficie lambda de forma débil. Score Matutes para LLC 5/5.

Figura 1.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PB-074

REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL EN PACIENTES CON SINDROME MIELODISPLASICO (SMD) IMPACTO DE NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

Costa S¹, Marín M¹, Castellot A¹, Vidal E¹, Uribe MS¹, López P¹, Hernández F¹, Orero M¹, López MT¹, Lis MJ¹, Collado R¹, Cerveró A¹, Linares M¹

¹HGUV

Introducción: Con la introducción sucesiva de agentes eritropoyéticos (EPO), azacitidina (AZA) y lenalidomida se ha conseguido mejorar la anemia de pacientes con SMD y SMD/Mieloproliferativos (SMD/SMP). Sin embargo el impacto real sobre el consumo de hemoderivados ha sido escasamente valorado. El objetivo del estudio es analizar si la introducción de AZA ha conllevado una reducción en el consumo transfusional de concentrados de hematíes (CH) y pools de plaquetas (PPL) en pacientes con SMD y SMD/SMP.

Métodos: Revisamos el consumo transfusional en los pacientes diagnosticados en nuestro hospital entre 1993 y 2018 de SMD y SMD/SMP. Valoramos la edad, niveles de hemoglobina (Hb) y plaquetas (plaq) al diagnóstico, tipo de la OMS 2016, CH y PPL totales transfundidos por paciente y CH y PPL transfundidos por mes de seguimiento desde el diagnóstico. Por un lado comparamos los pacientes diagnosticados antes y después del 1-1-2016 independientemente del tratamiento. Por otro lado comparamos los pacientes tratados con AZA entre 2006-2018 con un grupo control con características pronósticas balanceadas diagnosticados entre 1993-2005 que no recibieron tratamiento con hipometilantes

Tabla 1.

	Nº	EDAD*	HB*	PLAQ*	SMD-EB 1-2**	CRDM-CRDU**	SMD-SA	S. 5 q-	SMD-In-clasificable	SMD/SMP
1993-2005	244	74	9,95	148	46	113	37	10	7	41
2006-2018	233	77,5	10,3	160	44	85	29	7	5	63
GRUPO AZA	52	72	9,7	84	21	10	0	0	0	19
GRUPO CONTROL	104	73,5	9,9	98,5	42	20	0	0	0	38

*mediana **exceso de blastos tipo 1 y 2. ***Displasia unilinea+multilinea.

Tabla 2.

AÑO	CH	CH/mes	PPL	PPL/mes	Pacientes con EPO.	MEDIANA SUPERVIVENCIA.	Log-Rank
1993-2005	6	0,24	0	0	31 (15,2%)	38	p= 0,51
2006-2018	7	0,22	0	0	103 (67,8%)	35	
GRUPO AZA	35	1,67	2	0,1	29 (72,5%)	27	p= 0,40
GRUPO CONTROL	10	0,64	0	0	14 (18,4%)	24	

Resultados: En la Tabla 1 se observan los datos de los 477 pacientes al diagnóstico en función de tiempo de diagnóstico y tratamiento con AZA. Se observa un ligero pero significativo aumento en la edad y niveles de Hb en el segundo periodo (U de Man-Whitney), pero no se observan diferencias entre los pacientes tratados con AZA frente al grupo control. En la Tabla 2 se observa el consumo de hematíes y plaquetas, no observándose diferencias significativas entre los 2 periodos diagnósticos incluso a pesar del mayor número de pacientes tratados con EPO en el periodo reciente. Sin embargo, los pacientes tratados con AZA a pesar del mayor empleo de EPO, muestran un incremento significativo en el consumo de hematíes y plaquetas con respecto al grupo control. No se observan diferencias significativas en la supervivencia entre periodos diagnósticos y tratamiento con AZA frente a control.

Conclusion: La disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos para el

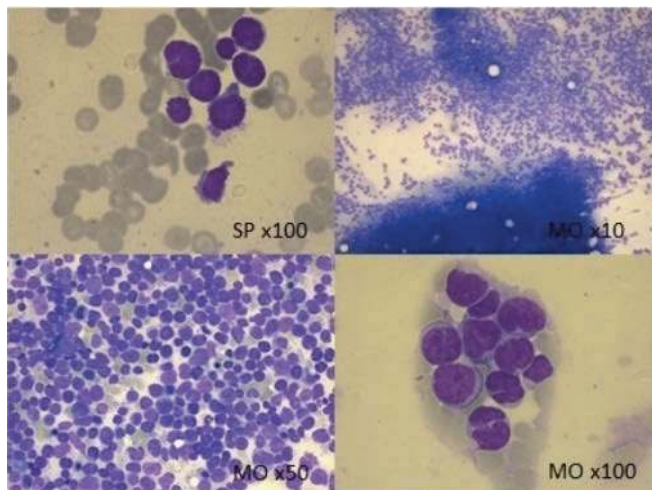


Figura 2. Infiltración de médula periférica y médula ósea por células de hábito linfóide y aspecto centroblástico, tamaños variables, con núcleo irregular de cromatina condensada, algunas con nucleolo visible, y citoplasma escaso basófilo.

Figura 2.

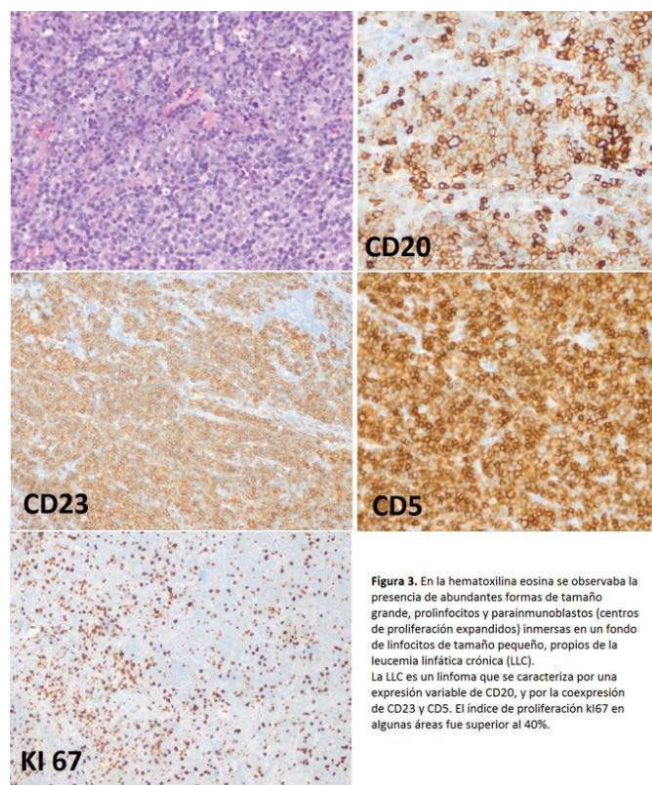


Figura 3. En la hematoxilina eosina se observaba la presencia de abundantes formas de tamaño grande, prolinfocitos y parainmunoblastos (centros de proliferación expandidos) inmersas en un fondo de linfocitos de tamaño pequeño, propios de la leucemia linfática crónica (LLC). La LLC es un linfoma que se caracteriza por una expresión variable de CD20, y por la coexpresión de CD23 y CD5. El índice de proliferación ki67 en algunas áreas fue superior al 40%.

Figura 3.

tratamiento de pacientes con SMD y SMD/SMP no se refleja en una reducción en el consumo de hemoderivados que incluso se incrementa en pacientes tratados con AZA probablemente por su efecto mielotóxico.

PB-075

VP16 ORAL EN EL MANEJO AMBULATORIO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Iglesias Varela R¹, Picallo Lombardía P¹, Palacios Fragoso M¹, Aceituno Caneiro M¹, Fernández González MP¹, Sastre Moral JL¹

¹C.H.U.Ourense

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una neoplasia hematológica que comparte rasgos displásicos y mieloproliferativos. No tiene un tratamiento estándar, por lo que se han utilizado múltiples fármacos como la Hidroxiurea, y más recientemente Azacitidina y otros hipometilantes. Presentamos los resultados de un grupo pequeño de pacientes tratados con VP16 en nuestro centro.

Métodos: Desde 2014 a 2019 hemos tratado a 12 pacientes diagnosticados de LMMC con VP16. La mayoría, en concreto 8 pacientes, recibieron VP16 en primera línea, mientras que 3 recibieron previamente Hydrea y 1 Azacitidina. El VP16 se ha administrado siempre en régimen oral y la dosis se ha ajustado en número de comprimidos por semana para facilitar el cumplimiento terapéutico, habitualmente en personas mayores y/o con dependencia. Utilizamos primperán como profilaxis antiemética previa al VP16. La razón de inicio de VP16 en casi todos los casos fue: monocitosis en 5 pacientes y/o anemia en 4 pacientes y/o trombopenia en 7 pacientes.

Resultados: Se trata de 12 pacientes, clasificados según sexo: 10 hombres y 2 mujeres; según edad: media de 77 años, intervalo de edad entre los 59 y 95 años; según tipo: 11 eran de tipo I y 1 era de tipo II; según dosis inicial: 6 con 50 mg semanales, 2 con 100 mg semanales, 2 con 150 mg semanales, 1 con 50 mg diarios y otro con 50 mg cada 2 días; según si precisaron cambio de dosis: 3 no, 9 sí; según si se transformaron a LMA: 9 no y 3 sí; según tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio con VP16: entre 1 mes en la mayoría de casos hasta 5 años y medio en 1 paciente; según dependencia/independencia transfusional durante el tratamiento: 9 independientes, 3 dependientes; según evolución de cifra de Hb: en 10 se controló, en 2 no; según evolución cifra de monocitos: en 11 se controló, en 1 no; según evolución de cifra de plaquetas: se controló en 10, en 2 no; según si finalizaron tratamiento: 4 no, 8 sí; según tiempo de seguimiento los que siguen con el tratamiento: 3 llevan 1 año y medio, 1 lleva 4 años y 7 meses; según motivo de fin de tratamiento: 3 se transformaron a LMA, 3 fallecieron, 2 por ausencia de respuesta y 4 siguen con el tratamiento; según tiempo con el tratamiento los que lo finalizaron: media de 9 meses, intervalo entre 2 meses y 22 meses.

Conclusiones: Pese a que nuestra "n" es pequeña (12 pacientes) hemos comprobado que el VP16 oral en régimen ambulatorio se tolera muy bien, ya que no hubo efectos secundarios relevantes derivados del fármaco. Hay que destacar que hemos obtenido resultado significativo con la estabilización de la enfermedad en un paciente que ha recibido VP16 después de Azacitidina. Nuestra experiencia con VP16 nos ha servido para estabilizar la enfermedad, mejorar las citopenias y controlar la monocitosis de forma temporal en pacientes que no eran candidatos a otras terapias agresivas, como quimioterapia intensiva y/o trasplante.

PB-076

EXPERIENCIA A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON AGENTES HIPOMETILANTES EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) Y LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA (LAM)

Costa S¹, Marín M¹, Castellot A¹, Vidal E¹, Uribe MS¹, López P¹, Ibañez F¹, Mena A¹, Roig M¹, Perez P¹, Cerveró A¹, Linares M¹

¹HGU

Introducción: Dado que la mayoría de estudios de tratamiento con agentes hipometilantes (Azacitidina (AZA) o decitabina) tienen un seguimiento poco prolongado con mediana de duración de ciclos en torno a 6, hay poca experiencia en el manejo de estos agentes a largo plazo.

Métodos: Analizamos aquellos pacientes con SMD o LAM que recibieron más de 12 ciclos de tratamiento con hipometilantes, valorando

toxicidad hematológica, ingresos por episodios infecciosos, mantenimiento de la secuencia terapéutica y causa de suspensión de tratamiento. Comparamos estos datos con los observados durante el periodo de los 12 primeros ciclos de tratamiento.

Resultados: En nuestro centro 70 pacientes recibieron tratamiento con hipometilantes, de los cuales 21 llevaron más de 12 ciclos (32% de los tratados con AZA y 24% de los tratados con Decitabina), 16 pacientes recibieron AZA (3 pacientes con pautas de 3 días y los demás 7 días) y 5 decitabina, con una mediana de ciclos de 20 (IC 14-46). 14 eran hombres y 7 mujeres con una mediana de edad de 78 años (IC 53-88). Seis estaban diagnosticados de LAM, 4 SMD/Síndrome mieloproliferativo (3 Leucemia Mielomonocítica Crónica y 1 inclasificable) y 11 de SMD (1 con displasia unilínea, 2 con displasia multilinea, 2 con sideroblastos en anillo y 6 con exceso de blastos tipo 2), 5 con IPSSR bajo/muy bajo, 1 intermedio y 5 alto/muy alto. En cuanto al tratamiento se redujo la dosis en dos pacientes (9.5%) y en 15 pacientes (71.4%) hubo retraso en la administración de los ciclos, con una mediana de intervalo de 35 días sin diferencias con respecto a los 12 primeros ciclos (mediana 32.4 p=0.11). 13 pacientes presentaron toxicidad hematológica con neutopenia grado 4 (61.9%) y 3 pacientes trombopenia grado 4 (14.3%). 6 pacientes requirieron ingreso hospitalario por episodio infeccioso (1 con dos episodios y 5 con un solo episodio) que no mostraron diferencias significativas en la incidencia de procesos infecciosos en los primeros 12 ciclos (4 episodios p=0.71). Con una mediana de supervivencia global desde el ciclo 12 de 16 meses (IC 7.7-24.2), 11 pacientes continúan vivos de los cuales 6 continúan tratamiento. La causa de finalización de tratamiento fueron progresión o pérdida de respuesta 8, intolerancia 1 y transformación de SMD a LAM 3

Conclusiones: En nuestra experiencia el 30% de los pacientes tratados con hipometilantes alcanzan una duración de tratamiento superior a 12 ciclos. La tolerancia en general ha sido buena, sin diferencias significativas en la incidencia de procesos infecciosos y en el intervalo de tiempo entre ciclos de AZA con respecto al periodo inicial de tratamiento.

PB-077

BASOFILIA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD)/LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) QUE RESPONDEN A TRATAMIENTO CON AZACITIDINA

Calderón López MT¹, García León N¹, Serí Merino C¹, Sandoval Barreto E¹, Otero Martínez MJ¹, Matilla García A¹

¹Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla

Introducción: Ante el hallazgo de basofilia en algunos de nuestros pacientes con SMD/LMA tratados con azacitidina, decidimos estudiar si se presenta en todos los pacientes de similares características y si puede estar en relación con la evolución de la enfermedad. En búsqueda intencionada, no encontramos referencias bibliográficas que lo describan con anterioridad, tampoco en la ficha técnica del fármaco.

Métodos: Analizamos los pacientes de nuestro Hospital con diagnóstico de SMD de alto riesgo/LMA que han recibido tratamiento de primera línea con azacitidina en los últimos 8 años. De un total de 32, sólo 11 recibieron suficiente número de ciclos para evaluar la respuesta. De estos 11 pacientes, 8 presentaron algún tipo de respuesta. Se analizaron los histogramas de estos 8 pacientes antes del diagnóstico y durante el tratamiento, usando el analizador hematológico Sysmex XN-3000. Se compara el resultado del analizador con la fórmula manual hecha por el hematólogo, sin haber discordancia. En la Tabla 1 se presentan las características de los pacientes:

Tabla 1.

Caso	Sexo	Edad	Diagnóstico	Alteraciones citogenéticas
1	Mujer	79	LMA-M2	Trisomía 8
2	Hombre	80	AREB-2	Trisomía 8
3	Hombre	76	AREB-1	Reordenamiento CBF/MYH11
4	Mujer	78	LAM	Trisomía 8
5	Hombre	73	LAM-M4	Delección Y
6	Hombre	78	AREB-1	Trisomía 8
7	Hombre	78	LAM	Trisomía 8
8	Hombre	80	LAM	Normal

Resultados: Encontramos basofilia (cifra absoluta >0.1x10⁹/L ó porcen-

taje >1%) en los hemogramas realizados en la fase de respuesta al tratamiento, no así antes de comenzarlo, ni al perder la respuesta. Presentamos en la Tabla 2 la mediana y rango de la cifra de basófilos en porcentaje y en número absoluto de los hemogramas con basofilia de cada uno de los pacientes, estando especialmente aumentado el porcentaje.

Tabla 2.

Caso	Mediana de Basófilos% (rango)	Mediana de Basófilos# x 10 ⁹ /L (rango)
1	2.2% (1.2-5.2)	0.11 (0.03-0.22)
2	3.2% (2.2-3.4)	0.10 (0.06-0.11)
3	2.9% (1.5-8.4)	0.05 (0.04-0.16)
4	1.6% (1.2-1.8)	0.06 (0.02-0.10)
5	2.8% (1.6-4.1)	0.04 (0.02-0.06)
6	2.9% (2.3-3.9)	0.10 (0.06-0.19)
7	6.0% (3.4-7.5)	0.13 (0.09-0.24)
8	3.1% (2.5-4.0)	0.13 (0.08-0.17)

Conclusiones: Observamos como hallazgo una ligera basofilia en los hemogramas de pacientes con SMD/LMA en tratamiento con azacitidina y especialmente se observa durante el tiempo que el paciente responde al tratamiento de forma favorable: independencia transfusional y normalización de las cifras hematológicas. Hay que destacar que 5 de los 8 pacientes tenían trisomía del cromosoma 8 y se han descrito características mieloproliferativas en los SMD con trisomía 8: esplenomegalia, leucocitosis y desviación izquierda. La basofilia podría ser otra característica mieloproliferativa pero no se incluyó en los estudios publicados. Además, en nuestros pacientes sin trisomía 8, también se observó basofilia. Nuestra serie es limitada en número pero muestra la basofilia como posible marcador de respuesta al tratamiento con azacitidina.

PB-078

ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER: UNA RARA FORMA DE PROGRESION Y CAUSA DE MUERTE EN UN PACIENTE CON MIELOFIBROSIS

Cardos Gomez V¹, Alarcón Gallo AM¹, López Rubio M¹, Castro Álvarez Y¹, Conde Royo D¹, Callejas Charavia M¹, Magro Mazo E¹, Sánchez Prieto I¹, Valenciano Martínez S¹, García Suárez J¹

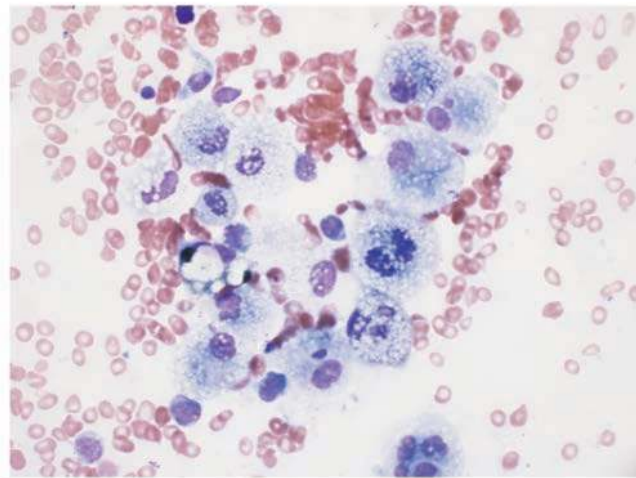
¹Hospital Príncipe de Asturias

Introducción: La enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es una rara histiocitosis maligna de células no Langerhans, caracterizada por infiltración de los tejidos por histiocitos espumosos CD68+ CD1a- con alta frecuencia de mutaciones en BRAFV600E y kinasas que promueven la señalización de MAPK, con origen en células progenitoras hematopoyéticas. Dada la rareza de la enfermedad, las características clínicas y el tratamiento no están bien definidos.

Caso Clínico: Varón de 66 años diagnosticado en 1991 de trombocitemia esencial, con hidroxiurea y posteriormente anagrelide. En 2005 evoluciona a mielofibrosis CALR+, iniciando tratamiento con ruxolitinib en 2012. Ingresó en Marzo 2019 por neumonía y derrame pleural derecho con evolución tórpida a pesar de antibioterapia y tratamiento diurético. Refería cuadro de un mes de astenia y distermia. Durante el ingreso desarrolla fracaso renal agudo con ascitis y trombopenia progresiva, realizando médula ósea que objetiva infiltración masiva por células histiocíticas con perfil inmunohistoquímico diagnóstico de enfermedad de Erdheim-Chester (positividad para CD68KP1, CD68PG-M1 y Factor XIIIa y negativas para CD1a, S100, Factor VIII, CD3, CD4, CD34, CD56, P53) y mutación BRAFV600E por biología molecular. El estudio radiológico mostró lesiones osteoblásticas generalizadas. Se solicita Vemurafenib, pero el paciente fallece pocos días después por insuficiencia cardíaca, sin recibir el tratamiento.

Discusión: La ECD es una enfermedad multisistémica, en todas las edades y con expresividad muy heterogénea; desde lesiones óseas asintomáticas hasta formas multisistémicas con afectación cardíaca y del sistema nervioso central, potencialmente mortales. En un 10% se asocia a neoplasias mieloides, fundamentalmente síndromes mieloproliferativos crónicos y mielodisplásicos, con mayor edad al diagnóstico y una menor supervivencia. Nuestro paciente presenta una ECD multisistémica asociada a neoplasia mieloproliferativa crónica de larga evolución,

haciendo difícil el diagnóstico por el solapamiento de las manifestaciones clínicas y radiológicas. Los tratamientos utilizados son esteroides, interferón alfa, interleukina 1 recombinante y anti-TNF con resultados discordantes y escasas respuestas en pacientes con afectación multisistémica. La mutación de BRAF^{V600E} está presente en 59% de los casos y el vemurafenib ha obtenido buenos resultados en pequeñas series de pacientes con ECD aislada, mientras que las respuestas son discordantes en casos asociados a neoplasias hematológicas, probablemente debido a mutaciones en varias kinasas. No pudo administrarse en nuestro por exitus del mismo. Por otra parte, el tratamiento con ruxolitinib como inhibidor de JAK2, y las terapias previas recibidas por el paciente, podrían tener algún papel en la progresión de la mielofibrosis hacia una proliferación de histiocitos malignos.



Aspirado de médula ósea a 40 aumentos con tinción de Wright. Se observan histiocitos espumosos.

Figura 1.

PB-079

MASTOCITOSIS SISTÉMICA: REVISIÓN DE 3 CASOS

García Bacelar A¹, Bourgeois García M², García de Coca A², Martínez García G, Golvano Guerrero EM², Cuello García R², Caballero Berrocal JC², Gómez García L², Acevedo García R², Pérez Martínez S², Cebeira Moro MJ², Bombín Canal C², De la Fuente Graciani I², Martínez Pérez C², Tamayo Velasco A², Peñarrubia Ponce MJ²

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid; ²Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: La mastocitosis sistémica (MS) se caracteriza por una proliferación anormal y clonal de los progenitores mastocíticos de la médula ósea. Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro indolente a una forma altamente agresiva con una supervivencia de 2 años en la mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica. Pueden ocurrir a cualquier edad, siendo más frecuente en la edad adulta con ligero predominio en varones. En el 2016 la OMS actualizó la clasificación para mastocitosis sistémica con los siguientes subtipos:

- Mastocitosis indolente.
- Mastocitosis smoldering o quiescente.
- Mastocitosis asociada a neoplasia hematológica.
- Mastocitosis agresiva.
- Leucemia de mastocitos.

La mastocitosis sistémica se define por la presencia de 1 criterio mayor y 1 criterio menor o bien 3 criterios menores:

- Criterio mayor: infiltrados densos multifocales de mastocitos (> 15 mastocitos formando agregados) en la biopsia de médula ósea y/o en los cortes de otro órgano extracutáneo.
- Criterios menores: A) Infiltración en médula ósea u órganos extracutáneos de mastocitos con morfología anormal >25%, B) Mutación KIT D816, C) Mastocitos CD25 con o sin CD2, D) Triptasa sérica >20 ng/ml.

La mutación somática D816V en el exón 17 de KIT es un conductor

importante en la patogenia de la MS y se asocia a progresión y enfermedad avanzada. El tratamiento se dirige a controlar las manifestaciones clínicas debidas a la acción de los mediadores mastocitarios, mientras que las formas agresivas requieren tratamientos dirigidos a reducir la masa mastocitaria como los inhibidores de la IKT y más recientemente de FLT3 como el midostaurin.

Métodos: Estudio descriptivo en el que se evalúan 3 casos de MS diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre el año 2012-2019.

Caso clínico I: Varón de 28 con lesiones cutáneas correspondientes a mastocitosis cutánea que cumple criterios menores de mastocitosis sistémica con triptasa de 25 ng/ml en últimos controles, mutación D816V en 100% de mastocitos por biología molecular y >15 mastocitos agregados en biopsia de médula ósea.

Caso clínico II: Varón de 59 años con criterios menores de mastocitosis sistémica que actualmente no recibe seguimiento.

Caso clínico III: Varón de 78 años diagnosticado de trombocitemia esencial que progresó a mielofibrosis, siendo finalmente diagnosticado en 2019 de leucemia mieloblástica aguda con mastocitosis sistémica asociada.

Resultados: El 100% de los pacientes diagnosticados de MS son varones con una edad media de 53 años. Al realizar la revisión de criterios definitorios, 2/3 cumplían tres criterios menores y uno de los pacientes presenta mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica. Respecto al diagnóstico la biología molecular en todos los pacientes fue positiva para la mutación D816V de c-KIT en 100% de los mastocitos. Actualmente los pacientes reciben tratamiento sintomático, excepto la MS asociada a neoplasia hematológica que ha iniciado 5-Azacitidina.

Conclusiones: La MS es una proliferación clonal cuya probabilidad de progresión a una forma más agresiva está directamente relacionada con el patrón de la mutación somática D816V en el exón 17. La evaluación histopatológica de MS asociada a neoplasia hematológica merece especial consideración, debido a su complejidad diagnóstica y su potencial impacto en la toma de decisiones terapéuticas. Entre los pacientes con MS, los cariotipos anormales (mutaciones en SRSF2, ASXL1 o RUNX1) se encuentran típicamente en los pacientes que asocian neoplasia hematológica por lo que merecen especial consideración al momento de iniciar tratamiento.

PB-080

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Salvador Rupérez E¹, García Ortego A¹, Villalba Montaner M¹, Pinzón Mariño S¹, Gómez Martínez A¹, Martín-Consuegra Ramos S¹, Hernández Mata C¹, Díaz Angulo R¹, Iborra Muñoz A¹, Fernández Gómez A¹, Muñoz Mellado A¹, Delgado Beltran P¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) constituye una patología rara en niños constituyendo el 2% de todas las leucemias diagnosticadas en niños menores de 15 años. La presentación clínica suele ser más agresiva que en adultos y la proporción de pacientes con LMC en fase acelerada o blástica es mayor que para pacientes de edad más avanzada. La cifra media de leucocitos al diagnóstico se encuentra en $250 \times 10^9/L$, mientras que en adultos es de $80 \times 10^9/L$ - $150 \times 10^9/L$. El 90-95% de los niños con características clínicas y morfológicas de LMC tienen cromosoma Philadelphia positivo. El manejo de la enfermedad se basa en la presentación, la fase en la que se encuentre y los niveles de respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se han analizado las características clínicas, de laboratorio y la respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos diagnosticados de LMC en los últimos 10 años en nuestro hospital (hospital de tercer nivel y de referencia de la CCAA de Aragón).

Resultados: Uno de ellos no realizó ningún tipo de respuesta al Imatinib con aumento de las copias de BCR/ABL por Biología Molecular a pesar de buenos niveles de Imatinib, por lo que se inició tratamiento con Dasatinib en marzo de 2018, alcanzando en la última reevaluación a los 12 meses respuesta citogenética pero sin alcanzar ningún tipo de respuesta molecular.

Conclusiones: Como se describe en la literatura, ambos pacientes presentaron leucocitosis y esplenomegalia al diagnóstico. Ambos presen-

taron la t(9;22) por citogenética con expresión del gen BCR/ABL por Biología Molecular. Sin embargo, el debut de la enfermedad en ambos casos fue en fase crónica a diferencia de la bibliografía que refleja un comportamiento más agresivo en esta población. De acuerdo con los estudios actuales en los que describe una mayor proporción en niños con fallo de respuesta al Imatinib en comparación los adultos, en nuestro estudio el paciente B alcanzó respuesta citogenética y molecular con Imatinib, mientras que la paciente A precisó cambio de tratamiento a ITK de segunda generación por falta de respuesta a Imatinib.

Tabla 1.

	PACIENTE A	PACIENTE B
Edad al diagnóstico	14 años	10 años
Esplenomegalia	SI (12.6 cm)	SI (16 cm)
Cifra de leucocitos al diagnóstico ($\times 10^9/L$)	50.3	196
Cifra de neutrófilos al diagnóstico ($\times 10^9/L$)	40.3	141
Cifra de Hb al diagnóstico (g/dl)	12.4	11.8
Cifra de plaquetas al diagnóstico ($\times 10^9/L$)	223	950
Cellularidad de MO al diagnóstico	Hiper celular	Hiper celular
% blastos	1	1.7
% eosinófilos en MO al diagnóstico	5.6	5.5
% basófilos en MO al diagnóstico	1.2	1.4
% serie granulocítica inmadura	36	31.4
t(9;22) por citogenética	Positiva	Positiva
t(9;22) con BCR/ABL por BM	Positiva	Positiva
Nº copias BCR/ABL al diagnóstico	28329.6	9598.8
% copias BCR/ABL al diagnóstico	283.296	95.988
Fecha de inicio de Imatinib	08/09/2017	02/10/2010
Días desde inicio de Imatinib hasta respuesta hematológica	32 días	27 días
Días desde inicio de Imatinib hasta respuesta citogenética	No respuesta	9 meses
Días desde inicio de Imatinib hasta respuesta molecular mayor	No respuesta	9 meses
Días desde inicio de Imatinib hasta respuesta molecular completa	No respuesta	3 años
Efectos adversos a Imatinib	Digestivos: náuseas, vómitos y dolor abdominal	Osteo-musculares: dolor osteomuscular estancamiento en la velocidad del crecimiento

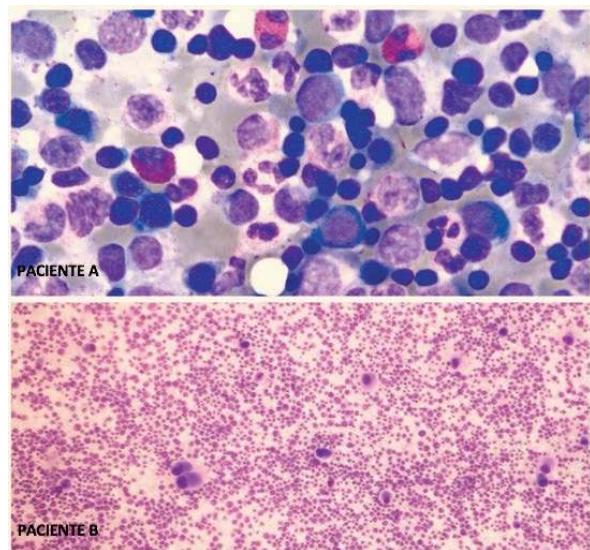


Figura 1. Médulas óseas hiper celulares con eosinofilia y micromegacariocitos.

PB-081

LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÓNICA NOS (LEC-NOS), UNA ENFERMEDAD AGRESIVA Y REFRACTARIA A TRATAMIENTOS CONVENCIONALES. DESCRIPCIÓN DE UN CASO

Alonso R¹, Losa A¹, Álamo JR¹, De Laiglesia A¹, González C¹, Alarcón A¹, Naya D¹, Romera I¹, Garrido S¹, Núñez L¹, Beneitez Á¹, Bocanegra AB¹, Liébana M¹, Mateos JM¹, Forés R¹, Duarte R¹, Cabrera JR¹

¹Hospital Puerta de Hierro

Introducción: La leucemia eosinofílica crónica no otherwise specified (LEC NOS) englobada dentro de las neoplasias mieloproliferativas crónicas Philadelphia negativas, es una entidad rara cuya incidencia real es desconocida y con muy mal pronóstico en la mayoría de los casos. **Métodos:** Se describe el caso de un varón de 61 años sin antecedentes de interés que debutó de forma atípica y presentó una enfermedad prima-

riamente refractaria a todas las líneas terapéuticas empleadas, con una evolución rápidamente progresiva.

Resultados: Varón de 61 años que ingresó a cargo de Hematología por leucocitosis de >100.000 a expensas de eosinófilos (70% de eosinófilos de en sangre periférica). Realizado estudio de eosinofilia con diagnóstico de Síndrome Mieloproliferativo crónico tipo LEC NOS de alto riesgo (cariotipo complejo, médula ósea hiperplásica a expensas de eosinófilos con únicamente 2% blastos, FLIP1 negativo, Bcr-abl negativo, FLT3 no mutado, ausencia de reordamiento TCR) con afectación multiorgánica (cutánea, digestiva, pulmonar, cardíaca y sistema nervioso central). A su llegada se inició tratamiento con corticoides sistémicos, inicialmente en monoterapia, asociando posteriormente tratamiento citorreductor con Hydrea. Ante ausencia de mejoría clínica y empeoramiento de la afectación sistémica de la enfermedad se decidió inicio de tratamiento con Imatinib a pesar de F1L1P1 negativo. Permaneció sin evidencia de respuesta a tratamiento asociando además múltiples efectos adversos por lo que decide inicio de Cicoflofamidina 200mg/m² (2 ciclos de 5 días) evidenciando una respuesta parcial con reducción de leucocitosis en más del 50%. Con el fin de obtener una mejor respuesta terapéutica de cara a realización de alotrasplante de médula ósea y en base a literatura disponible, se inicia alemtuzumab a dosis de 30mg/día 3 días a la semana con ausencia de respuesta. El paciente presenta un empeoramiento progresivo respiratorio en probable contexto infeccioso, con aislamiento de un *Staphylococcus aureus* metilina-resistente en el broncoaspirado, que requirió ingreso en UCI para admistración de drogas vasoactivas. Como última línea de tratamiento, y estando el paciente ingresado en UCI por cuadro infeccioso se inició un ciclo de citarabina a dosis de 100 mg/m² durante 7 días, falleciendo al 4º día de iniciar la citarabina por fracaso multiorgánico secundario a sepsis y siendo refractario al tratamiento.

Conclusiones: En el momento actual no existe un tratamiento estandarizado para esta entidad debido a la escasa literatura científica disponible, en su mayoría descripciones de casos únicos o series de casos. La baja incidencia y la resistencia a la mayoría de los tratamientos convencionales implican un mal pronóstico a corto plazo con una supervivencia global muy pobre en la mayoría de los casos. Es necesario el diseño de ensayos clínicos multicéntricos con nuevas terapias con el fin de elaborar protocolos específicos que permitan mejorar el manejo y el pronóstico de esta entidad de tan baja incidencia.

PB-082

¿ES ÚTIL LA MONITORIZACIÓN DE LOS SÍNTOMAS EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA CON EL FORMULARIO MPN-SAF TSS EN LA VIDA REAL? EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Navarro Almenzar B¹, Pérez López R¹, Fernández Poveda E¹, Leal Rubio JD¹, Cabañas Perianes V¹, Blanco Blanquer M¹, García Candel F¹, Sánchez Villalobos M¹, Moya Arnao M², Martínez Marín A³, Martínez Mellado AJ¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; ²Hospital General Universitario Santa Lucía; ³Hospital Universitario de Torre Vieja

Introducción: La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que se caracteriza por una hiperproducción hematopoyética, dando como principal complicación los eventos trombóticos. Igualmente, gran parte de los pacientes presentan una esplenomegalia de mayor o menor tamaño. Todo esto produce como principales síntomas los relacionados con la esplenomegalia (dolor abdominal, plenitud postprandial...) así como síntomas generales que son los que limitan la calidad de vida del paciente. Es importante cuantificar de alguna forma estos síntomas, así como su evolución para poder actuar sobre los mismos. Los inhibidores de JAK2 han demostrado ser eficaces en la reducción del tamaño del bazo lo que traduciría una mejoría en los síntomas relacionados. En 2012 Emmanuel *et al.*, publicaron el cuestionario MPN-SAF TSS que valora de forma sencilla los síntomas y pretende ser una guía en la toma de decisiones, como recomienda el International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) y la European LeukemiaNet (ELN).

Objetivos: Evaluar la situación clínica y la respuesta al tratamiento de los síntomas en nuestra población de pacientes con policitemia vera en relación a la puntuación del formulario MPN-SAF TSS de acuerdo a los criterios del IWG-MRT.

Métodos: Se ofreció el formulario MPN-SAF TSS a todos los pacientes en seguimiento y de nuevo diagnóstico de policitemia vera de acuerdo con los criterios de la OMS desde enero de 2017 hasta mayo de 2019. El formulario era rellenado por el paciente antes de la visita e incluía los siguientes síntomas: cansancio, saciedad precoz, dolor abdominal, inactividad, problemas de concentración, sudoración nocturna, prurito, dolor óseo, fiebre y pérdida de peso involuntaria en los últimos 6 meses. La puntuación iba desde 0 (ausente) a 10 (el peor imaginable). Recogimos el cumplimiento del formulario, analizando la respuesta clínica (aumento o descenso de puntuación) y la realización de cambios en el tratamiento.

Resultados: De los 42 pacientes diagnosticados de policitemia vera, sólo 16 de ellos (38 %) cumplieron los formularios. La media de edad de esta población era de 64 años (rango 46-80), siendo 10 hombres y 6 mujeres. Uno de los pacientes tenía además una mielofibrosis secundaria. Diez pacientes (62 %) estaban en tratamiento con Hidroxiurea. Cinco pacientes (31 %) llevaban tratamiento con Ruxolitinib y un paciente (6 %) estaba en tratamiento únicamente con sangrías. Sólo cuatro pacientes presentaban esplenomegalia (tres con Hidroxiurea y uno con Ruxolitinib) cuyo tamaño no se modificó durante el tratamiento, por lo tanto los síntomas derivados de ella tampoco se vieron influenciados éste. En el grupo de pacientes con Hidroxiurea, 4 pacientes (25 %) mejoraron discretamente (media 6,5 puntos), y 6 pacientes (37 %) empeoraron francamente (media de 10 puntos). Todos los pacientes con Ruxolitinib mejoraron la puntuación del cuestionario, con una media de 7,8 puntos. El paciente en tratamiento con sangrías aumentó la puntuación en 7 puntos a lo largo de su evolución. No hubo ningún síntoma predominante sobre otro, ni a la hora del empeoramiento de los síntomas ni en la mejoría.

Tabla 1. Características de los pacientes que cumplieron los cuestionarios (n=16).

	n	%		n	%
Sexo			Esplenomegalia		
Hombres	10	62	Si	4	25
Mujeres	6	37	No	12	75
Tratamiento			Riesgo		
Hidroxiurea	10	62	Bajo riesgo	4	25
Ruxolitinib	5	31	Alto riesgo	12	75
Sólo sangrías	1	6	MF post PV		IPSS, DIPSS y DIPSS-P alto
Edad			Mutación		
Media 64 años (46-80)			JAK2-V617F	16	100

MF: mielofibrosis; PV: policitemia vera; IPSS: International Prognostic Score System, DIPSS: Dinamic International Prognostic Score System; DIPSS-P: Dinamic International Prognostic Score System plus.

Conclusiones: En pacientes con Hidroxiurea, los resultados obtenidos en el cuestionario MPN-SAF TSS son muy dispares y no permiten una toma de decisiones en la actitud terapéutica a seguir. Sin embargo, en pacientes en tratamiento con Ruxolitinib sí parece que tiene utilidad a la hora de evaluar los síntomas. Este resultado está en consonancia con lo observado en nuestra población de mielofibrosis. Dado que sólo el 38 % de los pacientes cumplieron el cuestionario, los datos no se pueden extrapolar a la población general de policitemia vera. Es necesario incidir en los pacientes sobre la importancia de rellenar estos cuestionarios y así poder sacar conclusiones más sustentables.

PB-083

PACIENTE CON MIELOFIBROSIS PRIMARIA (MFP) Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

Jurado Herrera S¹, Gómez Núñez MR¹, Mellado Gázquez A¹, García Pérez MJ¹, Gracia Escudero A¹

¹C.H. Torrecárdenas

Introducción: La mielofibrosis primaria (MFP) es un trastorno de una célula progenitora hematopoyética multipotente que causa mieloproliferación clónica acompañada de fibrosis reactiva de la médula ósea y hematopoyesis extramedular. La mutación JAK-2 se puede encontrar en el 50% de los pacientes con MFP, y las anomalías cromosómicas incluyen trisomía 8, trisomía 9 y deleción 13, 9 o 20. La leucemia linfoc

cítica crónica (LLC) es una enfermedad maligna linfoproliferativa de células B maduras de bajo grado, caracterizada por linfocitos B monoclonales que expresan el antígeno CD5. Esta neoplasia maligna se debe a linfocitos maduros en el centro germinal de los ganglios linfáticos humanos, y la afectación de la médula ósea en la LLC se considera secundaria. Las anomalías cromosómicas que se pueden encontrar en el análisis citogenético incluyen la trisomía 12 y las anomalías en el cromosoma 13. La LLC se ha asociado con varias neoplasias malignas, incluida la transformación a linfoma difuso de células B grandes y neoplasias sólidas, y se supone que cualquier compromiso de la médula ósea en la LCC es secundario. Por lo general, la LCC no se asocia con fibrosis primaria o secundaria de la médula ósea. La asociación entre LLC y MFP y otras neoplasias mieloproliferativas (NMP) es inusual. A pesar del número creciente de pacientes informados con LLC y trastornos mieloproliferativos, la incidencia de LLC concomitante y MFP no se reporta y los datos clínicos, moleculares y de pronóstico aún son insuficientes.

Métodos: El propósito de este caso es describir a una paciente con diagnóstico de MFP, y su curso clínico se caracterizó por el desarrollo de LLC.

Caso clínico: Mujer de 78 años, que fue derivada en 2014 desde atención primaria por una leucocitosis leve (14-17.000) con neutrofilia de años de evolución. Antecedentes de interés: Trombosis portal, se le realizó JAK 2 resultando positivo, y un estudio de trombofilia resultando mutación en heterocigosis para MTHFR, y Homocigosis para FXII, Déficit leve de Proteína S. Eco abdominal en 2012 se informa de esplenomegalia de 14 cm. Se realizó AM+BO en Enero de 2015 compatible con mielofibrosis primaria, en fase fibrótica precoz MF 1-2. AM no valorable por dilución de muestra. Citogenética 46XX normal. En analíticas entre 2014 y 2017, se ha mantenido con leucocitosis (17-20.000) a expensas de neutrófilos, con informe de frotis sanguíneo de s.p. (En 2017) de leucocitosis con neutrofilia y donde no se objetivaron linfocitos atípicos. Se inició tratamiento citorreductor por paciente de alto riesgo con Hidroxicarbamida suspendiéndose por intolerancia, e iniciándose tratamiento (Abril-2018) con Ruxolitinib a 15 mg cada 12 horas, que precisó disminución de dosis a 10 mg/12 horas por bicitopenia. (Hb 12 a 9 y Plaquetas de 443.000 a 64.000) con recuperación de cifras periféricas posterior al disminuir dosis. En seguimiento, se objetivó en Mayo de 2018 la persistencia de leucocitosis (21.000) pero ahora a expensas de Linfocitos (16.000), solicitándose frotis de sangre periférica que informan como linfocitos de tamaño pequeño, cromatina madura y en “caparazón de tortuga”, por lo que desde Unidad de Citología se amplió con un Inmunofenotipo, informándose como compatible con LLC-B.

Se solicita TAC Toracoabdominal para estudio de extensión: con informe de un Aneurisma de Aorta toracoabdominal con elongación y ateromatosis. Aneurisma de aorta ascendente de 4.5 cm de Eje AP y Descendente de 3.5 cm en zona de cayado muestra trombo mural de 11 mm, cambios en hilio hepático en relación con cavernomatosis ya conocida, y esplenomegalia de 17 cm, y sin adenopatías. Mientras se mantenía mismo tratamiento. Actualmente, (17/04/19) última revisión por nuestra parte, paciente se encuentra con buen estado general, asintomática totalmente, presenta en analítica 19.000 leucos, con linfocitosis absoluta, con Hb 10.4 g/dL, plaquetas 119.000, y continuamos con Ruxolitinib 10/12 horas y EPO 40.000 semanal. Pendiente de evolución y revisión en consultas.

Resultados y Conclusiones: Reportamos un caso más, de los aproximadamente 200, que hay descritos en la literatura. Una parte de los pacientes con NMP puede esperar una larga vida útil y una mortalidad limitada relacionada con la enfermedad, sin embargo, la supervivencia puede verse afectada por otras neoplasias. Se ha informado que la incidencia acumulada de trastornos linfoproliferativos en pacientes con NMP es significativamente más alta que en la población general, pero recientemente se han desvelado las rutas cancerígenas comunes en la Neoplasia Mieloproliferativa y la Linfoproliferativa. En particular, la mutación JAK2 V617F, que alberga una gran parte de los pacientes con NMP, se ha asociado con un mayor riesgo de síndrome linfoproliferativo. El interés de este caso radica, en la de aportar un nuevo caso de asociación entre mieloproliferativo y linfoproliferativo. Revisando la literatura, se ha visto descrita esta asociación que es inusual, en la mayoría de los casos son JAK2 V617F Positivo, la edad de presentación en mayores de 70 años y tipo de SLP más frecuentemente asociada a MFP es la LLC (Suele aparecer antes el proceso Linfoproliferativo al Mieloproliferativo). Se podría plantear la aparición del proceso linfoproliferativo, secundario al tratamiento, en nuestro caso no es valorable ya

que ha sido un mes después de iniciar tratamiento con Ruxolitinib, por lo que lo descartaríamos. A pesar de que la cantidad de pacientes reportados con MPN y SLP es cada vez mayor, aún faltan muchos datos clínicos, moleculares y de resultados, y aún quedan por responder varias preguntas clínicas. No conocemos los mecanismos patogénicos para el desarrollo de neoplasias linfoproliferativas y mieloproliferativas en el mismo paciente, se necesita más investigación para determinar si éstas se originan de dos clones de células diferentes o de la misma célula madre multipotente.

TERAPIA CELULAR

PB-084

CREACIÓN DE UNA UNIDAD DE TERAPIA CAR-T EN EL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE DE MADRID

Paciello Coronel ML¹, Sánchez Pina JM¹, Leivas Aldea A¹, Valery A¹, García A¹, De Nicolas Sol R¹, Buendía Ureña B¹, Martínez L Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: La terapia CAR-T y otras terapias génicas e inmunofectores constituyen un desafío logístico como administrativo, y un cambio del paradigma de los servicios de hematología e incluso de la red asistencial. El objeto de este estudio es describir nuestra experiencia institucional en el desarrollo de un programa integral de terapias avanzadas en el servicio de hematología. Este programa integral comprende: investigación clínica y preclínica, docencia, asistencia y calidad.

Etapas de la creación de un programa CAR-T

1. Formación en profesionales en terapias avanzadas e inmunoterapia de células efectoras.
2. Inicio de una línea de investigación preclínica en terapias avanzadas e inmunoterapia; y posteriormente una línea de investigación clínica y ensayos clínicos comerciales y académicos.
3. Transmitir a la dirección del hospital la relevancia de este proyecto.
4. Creación del comité de terapias avanzadas, con infraestructura administrativa efectiva para facilitar la derivación, selección y evaluación del paciente.
5. Creación de la consulta de valoración de los pacientes candidatos a la terapia CAR-T. Se reformaron y ampliaron las instalaciones de aféresis y el personal recibió capacitación por el fabricante. Para garantizar la cadena de identidad se adaptó la base de gestión de productos de terapia celular e-Delphyn. Los fabricantes realizaron una inspección a nuestras secciones de aféresis y criopreservación para cualificar al centro.
6. Infusión de células T CAR. Se desarrollaron procedimientos operativos y de verificación de la administración. También un procedimiento conjunto con farmacia que permite rastrear y registrar los productos administrados y un flujo de trabajo para la participación de farmacia en la administración del producto. Manejo de las complicaciones post-infusión. Se desarrollaron procedimientos conjuntos con UCI, neurología, oftalmología, farmacia e infecciosas. Todos los miembros del equipo recibieron formación y capacitación en el manejo de toxicidades específicas de CAR, incluidas enfermeras y personal auxiliar de enfermería. Los pacientes y familiares son educados sobre toxicidades de CAR T y se les entrega una tarjeta indicando que están en tratamiento que justifica una evaluación inmediata.
7. Seguimiento inmediato del paciente. Se estableció una agenda de seguimiento y la enfermera gestora de casos cumplimenta la documentación. Se desarrolló un sistema de monitorización del CAR-T en sangre periférica tanto por CMF y por PCR.
8. Seguimiento a mediano y largo plazo. Se tuvo en cuenta la enfermedad de base. Se establecieron frecuencias y tipo de muestras a almacenar para el biobanco; para futuros estudios biológicos.
9. Los gastos derivados del personal, capacitación y recursos materiales necesarios, suponen un gasto extra importante para el servicio que desarrolla un programa de terapia CAR-T. Se presentaran datos de nuestro centro.

Tabla 1.

Recurso	Coste (Euros)
Ampliación de sala de aféresis	175000
Adquisición de 2 tanques de N2 fase gas	40000
Secretaría	34500
Gestor de casos (Enfermería)	29900
Enfermero aféresis	14950
Intensificación enfermería	30000
Total gasto	324350

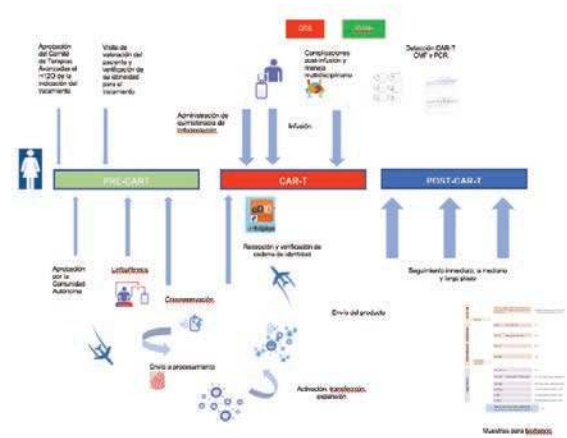


Figura 1.

Conclusión: Las células CAR T son un nuevo paradigma de tratamiento neoplasias previamente intratables. Iniciar un programa de terapia CAR supone desafíos tanto clínicos como administrativos y en la próxima década se tendrá un conocimiento significativo del uso óptimo y manejo de esta terapéutica. A pesar de las importantes barreras regulatorias y administrativas, no se debe perder de vista el tremendo beneficio que las células CAR T pueden brindar a nuestros pacientes.

PB-085

PD-1/PD-L1 COMO MECANISMO DE RESISTENCIA EN TERAPIA CELULAR CAR-T

García Sánchez C¹, Sánchez Pina JM¹, Paciello Coronel M¹, Bárcena García C¹, Navarro Matilla MB², Bienert García A¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz MN¹, Martínez-López J¹

¹Hospital^{1, 2} de Octubre; ²Hospital Puerta de Hierro

Introducción: PD-1 (programmed cell death 1) se trata de una proteína transmembrana que se expresa en las células dendríticas, linfocitos B, linfocitos T activados y linfocitos natural killer. PD-1/PD-L1 (PD-1 ligando) es una vía de señalización inhibitoria del sistema inmune. Recientemente, se ha demostrado la sobreexpresión de PD-1 ligando en células tumorales como mecanismo de evasión. En la actualidad, se han desarrollado diferentes agentes terapéuticos frente a esta diana para evitar esta vía de escape en los tumores. Aquí presentamos un caso de un paciente refractario a terapia con células CAR-T en probable relación a la sobreexpresión de la molécula PD-L1.

Material y Métodos: Se trata de un varón de 49 años de edad, diagnosticado de linfoma B difuso de células grandes rico en células T (estadio IV, alto IPI), refractario a varias líneas de tratamiento (R-IFE, R-EPOCH, R-ESHAP). Como cuarta línea de tratamiento recibe terapia celular con CD19-CART (Kymriah). La producción de Kymriah había cumplido los estándares de calidad requeridos. Se evaluó respuesta a la terapia celular mediante PET-TAC y estudio de médula ósea tras 28 días. Se han analizado la muestra de cilindro de médula ósea posterior a la terapia mediante técnicas inmunohistoquímicas.

Resultados: El paciente recibe terapia de linfodeplección con Fludarabina y ciclofosfamida (25 mg/m², 250 mg/m² respectivamente) durante tres días, y posteriormente se infunde CD19-CART (Kymriah) con un total de 3,3.10⁸ células, transducción de 25,4% y viabilidad de 91.9%. Sin presentar complicaciones inmediatas. Como efectos adversos de la terapia el paciente presenta síndrome de liberación de citoquinas (CRS) grado II (según escala Lee *et al.* CRS grading 2014) durante las primeras 72 horas, tratado mediante una dosis de Tocilizumab (8 mg/Kg intravenoso) con resolución de los síntomas. Además presenta citopenias de larga evolución. Tras 28 días desde la infusión se realiza reevaluación de la enfermedad mediante PET-TAC y estudio de médula ósea. El PET-TAC se compara con evaluaciones previas radiológicas de la enfermedad siendo compatible con progresión tumoral con afectación nodal supra e infradiaphragmática y extranodal a nivel de hígado, peritoneo y óseo. En el estudio de médula ósea se objetiva infiltración por linfoma. Mediante técnicas inmunohistoquímicas se demuestra expresión tumoral de PD-L1.

Conclusión: A pesar de la efectividad antitumoral demostrada por la terapia celular CAR-T, existen casos refractarios a esta. La sobreexpresión de la proteína PD-L1 podría tratarse de uno de los mecanismos de escape de las células tumorales en la terapia celular CAR-T. Existen ensayos clínicos en marcha combinando terapia CAR-T e inhibidores de checkpoint. Proponemos el estudio tanto previo como posterior a la terapia CAR de la expresión de PD-L1 y el posible desarrollo de células CAR con expresión negativa de PD1.

Referencia:

Jinjing Xu, Qing Zhang, Kang Tian, Haiyu Wang, Hong Yin, Junnian Zheng. Current status and future prospects of the strategy of combining CAR T with PD 1 blockade for antitumor therapy (Review). Mol Med Rep. 2018 Feb;17(2):2083-2088

PB-086

INTRODUCCION DE FOTOAFERESIS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

Paciello Coronel ML¹, Buendía B¹, Paredes Y¹, Perez TP¹, Martínez López J¹

¹Hospital^{1,2} de Octubre

Introducción: La FEC es una tecnica que ha demostrado ser util para el tratamiento de pacientes trasplantados con EICH o pacientes con linfoma T cutáneo. La FEC implica exposicion de las CMN de sangre periferica del paciente, extraidas mediante aferesis, a los efectos de UVA en presencia de 8-MOP que se intercala en el ADN e induce apoptosis rapida y masiva de leucocitos. Posteriormente estas celulas apoptoticas son reinfundidas al paciente consiguiendo desarrollar una respuesta inmune dirigida contra los linfocitos reinfundidos. La tecnica se introdujo en el servicio de hematologia en febrero de 2018. La Sociedad Americana de Aféresis, actualizó en el año 2013 la Guía sobre el uso de la aféresis terapéutica en la práctica clínica (ASFA: American Society for Apheresis). Las principales indicaciones terapéuticas de la FEC, de acuerdo a esta guía se recogen en la Tabla 2 (4).

Materiales y métodos: Se realizo un estudio retrospectivo de 184 procedimientos de fotoaféresis extracorporea en el Fotoiluminador Macogenic G2, tras su puesta en marcha en febrero de 2018. Las fotoaféresis se realizaron en sesiones de 2 días consecutivos con una frecuencia cada 15 días, excepto en una paciente en la que el procedimiento se realiza 1 vez por semana. Las respuestas alcanzadas se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1.

Diagnóstico	Fecha de inicio de FEC	Esquema y frecuencia de tratamiento	Estado de la enfermedad al inicio de FEC	Tiempo de FEC realizadas	Respuesta alcanzada tras FEC	Efectos adversos
EICHc	18/10/2017	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 1ª línea de tratamiento	12 meses	Parcial	No
EICHc	31/01/2018	1 día a la semana	Progresión a 1ª línea de tratamiento	10 meses	Parcial	No
EICHc	28/05/2018	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 1ª línea de tratamiento	5 meses	Parcial	No
EICHc	01/06/2018	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 1ª línea de tratamiento		No evaluado	No
EICHc	17/07/2018	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 5ª línea de tratamiento		No evaluada	No
Micosis fungoide	01/03/18	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 4ª línea de tratamiento (clorambucil-PD, MTX, Caelyx, INF)	7 meses	Enfermedad estable	No
Síndrome de Sezary	05/03/2018	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 3ª línea de tratamiento	7 meses	Parcial	Infección bronquial por Pseud. aeruginosa / Bacteriemia por St. haemoliticus
Micosis fungoide	10/04/2018	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 3ª línea de tratamiento	6 meses	Parcial	No
Esclerosis cutánea difusa	19/07/2018	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 4ª línea de tratamiento	2 meses	Parcial	Astenia G4
Micosis fungoide	04/10/18	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 3ª línea de tratamiento	1 mes	Parcial	No
Síndrome Sezary	18/10/2018	2 días consecutivos/1 5 días	Progresión a 5ª línea de tratamiento	1 día	No evaluada	No

Resultados: Del total de 11 pacientes sometidos a FEC, 7 alcanzaron RP. 1 con Micosis fungoide progreso durante el tratamiento con FEC y se suspendio. 1 paciente con esclerosis cutanea difusa, se suspendio el tratamiento por efectos adversos relacionados con la FEC.

Conclusiones: 63% de los pacientes alcanzo una RP tras la instauracion del tratamiento. Se objetivaron mejoras clinicas considerables en los pacientes, que fueron evidentes tras las primeras 2 sesiones de FEC con la consecuente mejora en la calidad de vida de los pacientes. La experiencia comunicada con este tratamiento en numerosas publicaciones obtienen buenas respuestas en 60% de los casos, siendo RC 20%. La rapida disponibilidad del procedimiento ofrece la posibilidad de realizar tratamientos mas precoces en enfermos con patologias cronicas y de dificil control. Ademas creemos que la combinacion de FEC con otros tratamientos puede aportar mayor efectividad que cuando se utiliza en monoterapia. Por este motivo consideramos que la tecnica es de utilidad en el tratamiento de pacientes con EICHc y linfomas cutaneos porque han tenido una mejora importante en su calidad de vida, ademas el tratamiento es de facil acceso y tiene muy pocos efectos adversos por lo que resulta muy util en el manejo de estos pacientes

Tabla 2. Categorías e indicaciones para fotoféresis extracorpórea según la Guía ASFA del 2013.

Nombre de la enfermedad	Categoría	Grado de recomendación
Linfoma cutáneo T: MF/SS		
- Eritrodermico	I	1B
- No eritrodermico	III	2C
Rechazo trasplante cardiaco		
- Profilaxis	II	2A
- Tratamiento del rechazo	II	1B
Rechazo del trasplante pulmonar		
- Bronquiolitis obliterante	II	1C
EICH		
- Piel (EICHc)	II	1B
- Piel (EICHa)	II	1C
- No de la piel (EICHa/EICHc)	III	2B
Pénfigo vulgar severo	III	2C
Fibrosis sistémica nefrogénica	III	2C
Esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva)	III	2B
Enfermedad inflamatoria intestinal:		
- Enfermedad de Crohn	III	2C
Psoriasis pustular diseminada	III	2B

EICH: enfermedad injerto contra huésped, EICHa: enfermedad injerto contra huésped aguda, EICHc: enfermedad injerto contra huésped crónica, MF: micosis fungoide, SS: síndrome de Sezary



Figura 1.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

PB-087

RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) ALOGÉNICO EN PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATÍAS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Moreno Belmonte MJ¹, Sánchez Salinas A¹, Leal JD¹, Martínez AJ¹, Bermúdez Cortés M¹, Fuster JL¹, Galera A¹, Llinares Riestra E¹, García Hernández A¹, Blanquer Blanquer M¹, Monserrat Coll J¹, Salido E¹, Cabañas Perianes V¹, Alguero Martí C¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: Y **Objetivos:** La Talasemia Mayor (TM) y la drepanocitosis (DP) constituyen las hemoglobinopatías hereditarias más frecuentes en todo el mundo y representan un problema de salud creciente en muchos países, y en concreto en nuestro medio, como consecuencia de los fenómenos migratorios. El TPH continúa siendo la única aproximación terapéutica curativa. Las indicaciones de TPH son diferentes según cada entidad; en el caso de la talasemia, la dependencia de terapia transfusional establece la indicación del TPH, mientras que en el caso de la drepanocitosis, la variabilidad de su curso clínico implica que los criterios de TPH sean más difíciles de definir (disponer de donante y presentar complicaciones que requieran de tratamiento con hidroxiurea o transfusión). El objetivo de nuestro estudio es analizar los resultados del TPH alogénico en niños con hemoglobinopatías congénitas en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes pediátricos afectados de TM o DP sometidos a TPH alogénico en nuestro centro entre enero/2014 y diciembre/2018.

Resultados: Se han realizado un total de 8 TPH alogénicos a 8 pacientes, 4 diagnosticados de TM y 4 pacientes con DP. La fuente de progenitores hematopoyéticos fue la médula ósea. El régimen de acondicionamiento empleado fue busulfan (BU) iv en dosis según pesociclofosfamida (CFM) iv 50 mg/Kg/día (4 dosis) y Timoglobulina® iv 2 mg/Kg/ día (3 dosis). La profilaxis de enfermedad injerto contra receptor (EICR) se realizó con ciclosporina y metotrexato. Los donantes fueron en los pacientes con TM, 2 DNE y los otros 2 de hermanos HLA idénticos (y portadores heterocigotos); en aquellos con drepanocitosis, fueron los 4 de hermanos HLA idénticos (3 portadores heterocigotos, y 1 sano). La mediana de edad al trasplante fue de 8 años (intervalo: 2-14 años). Se confirmó injerto medular en todos, excepto en un paciente con TM (DNE) que presentó reconstitución autóloga; de los 7 restantes, 6 presentaron quimerismo completo y uno mixto, todos con mejoría de la cifra de hemoglobina y sin requerimientos transfusionales posteriores. De los pacientes trasplantados por TM, ninguno precisa de soporte transfusional, dos pacientes presentan actualmente fenotipo talasémico. De los pacientes con drepanocitosis trasplantados, ninguno ha presentado posteriormente ningún episodio vasooclusivo, y uno está sin enfermedad. De los 8 pacientes, 3 desarrollaron EICR aguda gII (1 DNE/2 DEHLA id) y 1 paciente presenta en el momento actual EICR moderada (cutánea y pulmonar).

Conclusiones: Nuestra experiencia confirma que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos tanto de hermano HLA idéntico, como de DNE es una buena opción en el tratamiento de pacientes con TM y DP, frente a la alternativa de un tratamiento médico no curativo.

PB-088

TIPOS DE CRIOPRESERVACIÓN DE STEM CELL E IMPACTO EN EL TIEMPO HASTA EL PRENDIMIENTO TRAS UN AUTOTRANPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

Santos Diaz P¹, Feijóo Valencia EM¹, Lozano ML², Oubiña Hermida P¹, Dios Loureiro AM¹, Amador Barciela M¹L¹

¹Hospital Montecelo-Pontevedra; ²Hospital Universitario Morales Meseguer.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Auto-TPH) es un procedimiento estándar dentro del tratamiento de muchas patologías hematológicas y no hematológicas. En la actualidad el método de obtención más frecuente es la movilización de células madre y posterior recogida a partir de sangre periférica. Estas células se procesan

con crioprotectores y posteriormente se almacenan hasta su infusión. El método óptimo de congelación del concentrado celular para llegar a la temperatura deseada de almacenamiento todavía sigue siendo un tema de debate. La congelación se logra mediante dispositivos con inyección de nitrógeno líquido controlada con microprocesador o mediante dispositivos pasivos (congeladores mecánicos de -80°C). Los aparatos con control activo de la congelación monitorizan una bolsa representativa (sonda) de la muestra real que intentamos criopreservar y siguen un programa preestablecido para alcanzar el perfil de velocidad de enfriamiento (p.ej. -1°C/min) e incluyen un aumento del elemento criogénico para aplanar la temperatura rebote que resulta del calor latente de fusión de la formación del hielo. Estos dispositivos registran el perfil de enfriamiento de la sonda. Los procedimientos pasivos alojan el producto rodeado por (pero aislado) de un baño de alcohol o por material térmico de aislamiento en un congelador mecánico a -80°C consiguiéndose una velocidad curvilínea de aproximadamente 1°C/min. No existe un método universal para la criopreservación, siendo factibles el nitrógeno líquido, nitrógeno en fase de vapor o el congelador mecánico. Los dos primeros requieren de monitorización estricta de la temperatura, mientras que el tercero no. Se han realizado estudios en los que se observó que no existían diferencias en la cinética del injerto cuando se comparaban los diferentes métodos de criopreservación. En el caso del congelador mecánico -80°C existen varios trabajos que demuestran un correcto prendimiento tras el autotrasplante. En un estudio prospectivo que incluía 342 trasplantes autólogos de células madre de sangre periférica criopreservados a -80°C, se observó una correcta reconstitución hematológica e inmunológica cuando la criopreservación no supera los 6 meses (Calvet *et al.*, 2013). Existe cierta controversia sobre la eficacia de la congelación a -80°C a largo plazo. En 2014 se publicó un trabajo retrospectivo que analizaba la reconstitución hematopoyética en 666 pacientes que realizaron un autotrasplante entre 1994 y 2008 a partir de PHs de sangre periférica criopreservada con DMSO 5% e hidroxietilalmidon en congelador mecánico a -80°C (Detry *et al.*, 2014). Se dividieron en 3 grupos en función del tiempo de almacenaje (<6 meses, 6-12 meses y >12 meses). No se observaron diferencias en el prendimiento granulocitario ni plaquetar entre los distintos grupos. A la vista de los resultados obtenidos en los diferentes estudios, planteamos un estudio de características similares para valorar si en nuestro centro, los resultados son reproducibles, y si no es así valorar las posibles causas. POBLACIÓN: 91 pacientes sometidos a Auto-TPH entre 2007-2017. Variables: Edad, género, diagnóstico, tiempo de almacenamiento en congelador a -80°C, CD34+ infundidas, viabilidad, reconstitución hematológica.

Resultados: De 91 pacientes, el 87% obtuvieron una reconstitución hematológica satisfactoria. No hubo influencias significativas en el tiempo de injerto en relación con el periodo de almacenamiento, sino exclusivamente con la patología del paciente (retraso de 10 días de injerto de pacientes con leucemia mieloblástica aguda).

Conclusión: La criopreservación a -80 °C es segura y efectiva, y puede satisfacer las necesidades clínicas, sin impacto negativa en la reconstitución hematopoyética.

Tabla 1.

Tabla 1. Características biológicas de los pacientes y del material infundido.

	n	Media	DS	Min	p25	Mediana	p75	Max
Edad	91	52,9	14,9	15,0	47,0	56,0	65,0	74,0
Tiempo almacenamiento	91	99,6	114,0	10,0	32,0	64,0	116,0	827,0
CD34/kg	91	3709121	1336379	1870000	2660000	3380000	4760000	7760000
CNT/kg	85	660000000	374000000	150000000	390000000	540000000	840000000	2230000000
CMN/kg	86	4080000000	2430000000	400000000	2470000000	3590000000	5130000000	12200000000
PMNx10 ⁹ /l pretrasplante	91	12,1	1,8	9,0	11,0	12,0	13,0	17,0
Plaquetax10 ⁹ /l pretrasplante	91	15,4	5,7	10,0	12,0	14,0	16,0	45,0
Número de aféresis	91	2,3	1,3	1,0	1,0	2,0	3,0	8,0
Viabilidad	70	84,17%	11,10%	50,00%	77,00%	86,50%	95,00%	98,00%

Abreviaturas: CNT, células nucleadas totales; CMN, células mononucleadas; PMN, polimorfonucleares.

Tabla 2.

Tabla 2. Variables relacionadas con injerto

	n	OR	min95	max95	ptendencia	homogeneidad
Gendero	Hombre 43 Mujer 49	46,15 53,85	Hombre 1,00 Mujer 1,19	0,35 4,06	0,7754	0,7754
Edad	min/46 21 47/55 21 56/64 25 65/max 24	23,08 23,08 27,47 26,37	min/46 1,00 47/55 2,97 56/64 3,59 65/max 2,19	0,48 0,58 0,44 10,92	18,41 22,36	0,2847
Diagnostico	EH 9 LMA 9 LNH 22 MM 46 Otros 5	9,89 9,89 24,18 50,55 5,49	EH 1,00 LMA 0,10 LNH 1,25 MM 1,79 Otros 0,50	0,01 0,09 0,09 0,16 0,02	1,78 16,49 20,00 11,76	0,0485
Tiempo conglia	65/max 46 64 45	50,55 49,45	64-max 1,00 64 0,66	0,19 2,29	0,5112	0,5112
ONT	min/3867 22 3967/53 21 5467/83 21 8467/max 21	29,88 24,71 24,71 24,71	min/3867 1,00 3967/53 1,58 5467/83 0,55 8467/max 1,00	0,31 0,23 0,11 2,68	89,01 10,91	0,1794
CMN	min/2466b 22 2476b/258 21 3596b/312 22 5136b/max 21	25,58 24,42 25,58 24,42	min/2466b 2,21 2476b/258 0,45 3596b/312 0,47 5136b/max 1,00	0,18 0,07 0,07	27,49 2,87 3,02	0,6402

Abreviaturas: CNT, células nucleadas totales; CMN, células mononucleadas; MM, Mieloma múltiple; LNH-B, Linfoma no Hodgkin-B; EH, Linfoma Hodgkin; LMA, Leucemia Mieloblástica Aguda.

Tabla 3.

Tabla 3. Tiempo a injerto en relación con patología de base

	N	Mean	Std error	DS	Min 95	Max 95	p	ptendencia
EH	9	14,66667	1,280191	3,840573	11,71454	17,61879		0,042
LMA	9	24,88889	3,84218	11,52654	16,02881	33,74897	0,0226	
LNH	22	14,45455	0,749393	3,514965	12,8961	16,01299	0,8829	
MM	46	14,04348	0,4471666	3,032832	13,14284	14,94412	0,5917	
Otros	5	16,8	2,39583	5,357238	10,14811	23,45189	0,4022	

Abreviaturas: MM, Mieloma múltiple; LNH-B, Linfoma no Hodgkin-B; EH, Linfoma Hodgkin; LMA, Leucemia Mieloblástica Aguda.

PB-089

TERAPIA COMBINADA CON FLEBOTOMÍAS Y DEFERASIROX EN PACIENTES CON SOBRECARGA FÉRRICAS TRAS TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO: EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

De la Nuez Melián H, Torres Ochando M¹, Fernández-Caldas González P¹, González del Castillo Luz M¹, Pérez Ortiz L¹, González Fernández J¹, Borrero Borrego A¹, López Rodríguez JF¹, Guerra Domínguez L¹, Molero Labarta T¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: La sobrecarga férrica se produce en el 30-60% de los receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénicos y se relaciona con la disminución de la supervivencia global (54% a los 5 años en LMA con niveles normales de ferritina hasta 33% con sobrecarga férrica) y un aumento de la mortalidad no relacionada con la recaída. Las opciones de tratamiento incluyen la flebotomía y la terapia quelante de hierro, con fármacos como Deferasirox. Además, existen estudios retrospectivos que reportan que la terapia combinada (flebotomía y Deferasirox) reduce de manera eficaz los niveles de ferritina sérica.

Métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo en los pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a alo-TPH en nuestro centro y que presentaron sobrecarga férrica en el periodo postrasplante. Incluimos tratamiento con flebotomías, Deferasirox o ambos en combinación y analizamos la evolución del patrón de hierro.

Resultados: Se incluyeron 12 pacientes, 7 (58.3%) mujeres y 5 (41.7%) hombres, edad media de 51 años (rango 68-20). Todos se sometieron a TPH entre 2017 y 2018: 7 TPH haploidénticos (58.3%), 2 TPH alogénicos de intensidad reducida (16.7%), 2 TPH alogénicos idénticos (16.7%) y 1 TPH alogénico de donante no emparentado (8.3%). Antes de comenzar el tratamiento todos estaban en remisión completa, con una función renal normal y unos niveles de ferritina sérica elevados, media de 1828,6 ng/mL (rango 747.3 ng/mL-5127.4 ng/mL). La media de las cifras de hemoglobina fue de 12.45 g/dL (rango 10.7 g/dL-16 g/dL). 4/12 pacientes recibieron terapia combinada con Deferasirox y flebotomía (33.3%), 4/12 pacientes recibieron flebotomías (33.3%) y 4/12 pacientes fueron tratados con Deferasirox (33.3%). La dosis inicial de Deferasirox fue de 10 mg/kg/día. Las flebotomías consistían en la extracción de 6 ml/kg cada 14 días. En los pacientes que recibieron terapia combinada se observó reducción de la ferritina sérica de hasta tres veces la media desde el inicio hasta las 36 semanas: 2662.3 ng/mL (rango 5127.4 ng/mL a 1538.8 ng/mL) hasta 910.95 ng/mL (rango 2414.6 ng/mL a 103.5 ng/mL). Los que completaron 48 semanas obtuvieron mejor respuesta: 3567.5 ng/mL (rango 5127.4 ng/mL a 2007.6 ng/mL) hasta 373.05 ng/mL (rango

687.3 ng/mL a 58.8 ng/mL).

2/4 de los pacientes tratados con flebotomías han completado 36 semanas sin observarse reducción de la ferritina: 1484,5 ng/mL (rango 1804 ng/mL a 1165.1 ng/mL) hasta 1133,2 ng/mL (rango 1697.6 ng/mL a 568.9 ng/mL), lo que podría estar en relación con la necesidad de un mayor tiempo de tratamiento para conseguir la respuesta. 2/4 pacientes sólo han completado 12 y 24 semanas, por lo que los datos son muy precoces para emitir un resultado.

2/4 pacientes tratados con Deferasirox durante 36 semanas redujeron a la mitad la media de la ferritina sérica: 1114,9 ng/mL (rango 1482.5 ng/mL a 747.3 ng/mL) hasta 520 ng/mL (rango 597.3 ng/mL a 442.7 ng/mL). Los 2 pacientes restantes no han completado dicho periodo, suspendiendo uno de ellos el tratamiento por toxicidad hepática.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que la terapia combinada es una opción segura y eficaz en el tratamiento de pacientes sometidos a alo-TPH que presentan sobrecarga férrica, ya que produce una reducción mayor y más rápida de los niveles de ferritina sérica en comparación con la terapia única con cualquiera de las alternativas planteadas. No obstante, se hace necesaria la realización de ensayos aleatorizados prospectivos para confirmar esta hipótesis.

Tabla 1.

SEXO	EDAD	NEOPLASIA HEMATOLOGICA	TIPO TPH	FECHA TPH	FERRITINA PRE TPH
HOMBRE	68	LMA NPM1-FLT3	HAPLOIDENTICO	22/6/17	1893,1
MUJER	36	LMA FLT3	HAPLOIDENTICO	18/6/17	4777,9
MUJER	34	LMA SIN MADURACION	HAPLOIDENTICO	20/6/17	1023,6
MUJER	67	LMA SIN MADURACION	HAPLOIDENTICO	13/7/17	748,9
MUJER	51	LMA RELACIONADA CON TERAPIA	TPH ALO	20/9/17	1041
HOMBRE	59	LMA ALTO RIESGO P53+	TPH ALO TIR	22/11/17	901,5
HOMBRE	63	LMA RELACIONADA CON TERAPIA MLL+	TPH ALO TIR	27/11/17	1248,7
MUJER	32	LMA CON t(3;3)	HAPLOIDENTICO	17/1/18	780,7
MUJER	51	LMA ALTO RIESGO	HAPLOIDENTICO	7/3/18	1422,5
HOMBRE	54	SMD DM ALTO RIESGO	TPH DNE	29/5/18	2003,4
MUJER	23	LMA NPM1	HAPLOIDENTICO	13/6/18	3673,3
HOMBRE	20	LMA RELACIONADA CON TERAPIA	TPH ALO	11/7/18	1198,58

Tabla 2.

TRATAMIENTO	DOSIS	FERRITINA PRE TPO	FERRITINA 12 SEMANAS	FERRITINA 24 SEMANAS	FERRITINA 36 SEMANAS	FERRITINA 48 SEMANAS
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	450cc /14d	1538,8	1485,3	1565,6	1208	
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	360	360	5127,4	3330,2	947,8	613,9
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	300 cc /14d					687,3
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	360+90					
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	250-200cc /14d	2007,6	996,4	79,6	103,5	58,8
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	360					
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	250-200cc /14d	1165,1	1624,2	965,2	568,9	
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	360	747,3	468,8	414,6	442,7	
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	400cc /14 d	3317	1869,6	2077,8	2414,6	
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	360					
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	360	1482,5	1490,5	1483,9	597,2	
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	360+90	3157,8	2078	1606,1		
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	300cc /14d	2681	2151,7	3685,7		
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	450cc /14d	1804	1908,2	2097,9	1697,6	
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	360	1599	1207,4	1538,5		
FLEBOTOMIA Y DEFERASIROX	450cc /14d	1852,2	3484,3			

PB-090

TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS DE ALTO RIESGO: FACTORES DE RIESGO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS EN NUESTRO CENTRO

González Pinedo L¹, Perera Álvarez M¹, Sáez Perdomo MN¹, Torres Ochando M¹, Acosta Fleitas C¹, Pérez Ortiz L¹, Guerra Domínguez L¹, Suárez Cabrera A¹, Jiménez Bravo de Laguna S¹

¹Hospital Universitario Dr. Negrín

Introducción: El TPH alogénico (Alo-TPH) es un tratamiento eficiente para pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo. En las últi-

mas décadas nuevas modalidades de AloTPH como el trasplante haploidéntico (haplo-TPH) nos han permitido ofrecer esta terapia a pacientes que por razones raciales, presencia de haplotipos raros o curso rápidamente progresivo no pueden encontrar un donante compatible no relacionado. Nuestro objetivo es valorar la eficacia del haplo-TPH en nuestra serie evaluando la supervivencia (S), mortalidad global (MG) a los 100 días y la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT).

Métodos: Analizamos todos los haplo-TPH realizados en nuestro centro desde 2013. El acondicionamiento se decidió según edad, comorbilidades y estado de la enfermedad pre TPH. Todos recibieron altas dosis de ciclofosfamida (50mg/Kg en los días 3 y 4 post-TPH), ciclosporina y micofenolato de mofetilo como profilaxis de EICH. Previo al haplo-TPH clasificamos los pacientes según el performance status (ECOG), comorbilidades (Sorrer), estado de la enfermedad (DRI y EBMT). Usamos SPSS V.23 para calcular S y MG mediante los tests KM y Chi-cuadrado.

Resultados: Se realizaron 56 haplo-TPH, 33 hombres y 23 mujeres, rango de edad 16-68 años. Diagnósticos: LAM (30), LAL (8), LH (7), LNH (2), Anemia Aplásica severa (2), SLPC (3). 30/56 pacientes murieron durante el período de seguimiento con un 26.8% de MG en el día +100 (Figura 1). 21/30 pacientes murieron debido a MRT. 7/9 de los restantes pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad, y 5 de estos 7 tenían enfermedad activa prehaplo-TPH. 13/30 fallecidos estaban en remisión completa (RC) pre-haplo-TPH y 17/30 tenían enfermedad activa. Al comparar la supervivencia de ambos grupos por KM, observamos una diferencia estadísticamente significativa entre la S de los 2 grupos siendo la mediana de S para los que se trasplantan con enfermedad activa de 5,43 meses frente a los que se trasplantan en RC que no han alcanzado la mediana de S con una S los 5 años de 52,5% (p=0,05) (Figura 2). Para el análisis de los índices pronósticos observamos una relación estadísticamente significativa por Chi-cuadrado p=0,028 para MRT y ECOG ≥2 con un OR=9. También encontramos una relación estadísticamente significativa por Chi-cuadrado p=0.002 entre Sorrer ≥3 y SG con un OR=9,2. Entre los pacientes con leucemia aguda (LA) (38/56), la MG en el día +100 fue 26,3%.

Conclusiones: Los resultados revelaron ECOG =2 como variable independiente para MRT y Sorrer =3 para SG con significación estadística. En las Leucemias Agudas, pudimos rescatar un 28,6% de pacientes con enfermedad refractaria a los 3 años, que se correlaciona con los resultados publicados previamente, y se eleva al 49,4% para los pacientes que recibieron haplo-TPH en RC.

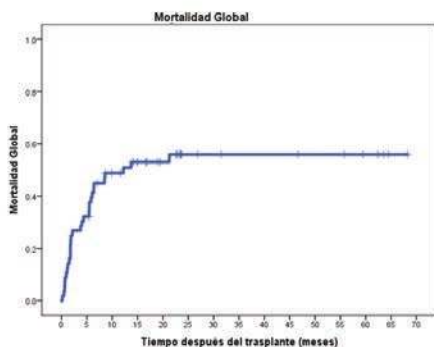


Figura 1.

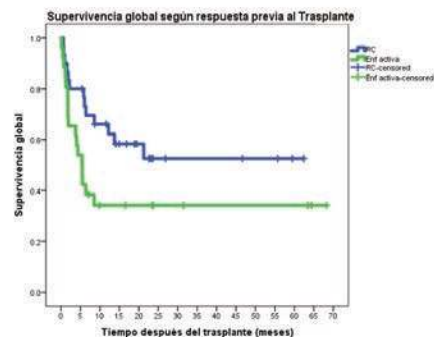


Figura 2.

PB-091

EFFECTO DE LA MÚSICA EN DIRECTO EN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: ESTUDIO DE COHORTES

Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, Vera Guerrero E¹, Gutiérrez López de Ocariz X¹, Nicolás de Sol R¹, Buendía Ureña B¹, Zamanillo Herrero I¹, Poza Santaella M¹, Iñiguez García R¹, Calbacho Robles M¹, Mirás Calvo F¹, Martínez-López J¹

¹Hospital12 de Octubre

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es una intervención común en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas, como el linfoma o el mieloma múltiple. Durante esta etapa, los pacientes están expuestos a quimioterapias intensivas de inducción, que pueden producir toxicidades severas con repercusión multiorgánica. Entre los eventos adversos más comunes están la astenia, anorexia, citopenias prolongadas, fiebre y mucositis^{1,2}. Por otra parte, el deterioro del estado físico, así como el aislamiento prolongado, a menudo ocasiona trastornos de ansiedad y depresión^{3,4}. De acuerdo con la ONT y del EBMT (Grupo Europeo de Trasplante), en 2017, se realizaron en España 3321 trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), de los cuales 2084 eran autólogos. La primera indicación del trasplante autólogo es el mieloma, seguido del linfoma No Hodgkin y Hodgkin⁵. Múltiples estudios han tratado de vislumbrar terapias que logren mejorar la calidad de vida de los pacientes durante su estancia hospitalaria. Entre las diversas intervenciones no farmacológicas realizadas, tiene un especial interés la musicoterapia. La AMTA (American Music Therapy Association), define la musicoterapia como “El uso clínico y basado en la evidencia de intervenciones musicales para lograr objetivos individualizados dentro de una relación terapéutica por parte de un profesional acreditado”⁶. La música ha sido objeto de estudio en población sometida a TPH tanto autólogo como alogénico, sugiriendo beneficios en el bienestar psicológico y en la percepción del dolor⁶⁻⁸. De forma añadida, se ha estudiado las diferencias entre la música en directo y la que se ejecuta mediante grabación, siendo la primera modalidad la que más reducía la ansiedad en los cuestionarios autoadministrados a los pacientes⁹.

El objetivo principal es valorar el efecto sobre la tensión arterial y frecuencia cardíaca previo y tras intervención, siendo el propio paciente el control; y valorar el estado de ansiedad mediante el formulario STAI-E, que los pacientes contestan en diferentes momentos durante su ingreso: día de ingreso, infusión y día +7 de trasplante.

Material Y Métodos:

Diseño del estudio: El Proyecto Música en vena corresponde a un estudio de cohortes dinámico iniciado en 2018 en la Unidad de Trasplante. Se plantea una intervención musical de 30 minutos diaria en dicha unidad, de 4 camas en régimen de aislamiento, durante 5 días a la semana., son subsidiarios de estudio los pacientes con Mieloma Múltiple o Linfoma que ingresan para trasplante autólogo. En este trabajo se exponen los resultados preliminares, pero cabe mencionar que una vez finalizado el proyecto, se podrán analizar otras variables como la presencia y duración de mucositis, analgesia, uso de antieméticos y datos de injerto respecto a un grupo control histórico de 30 pacientes.

Muestra: La población a estudio consta de pacientes mayores de 18 años que ingresan para TASPE. Para mayor homogeneidad de la muestra, son subsidiarios de estudio los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple o Linfoma. Previamente se solicita el consentimiento informado. Durante el periodo enero a mayo de 2018, y noviembre a mayo de 2019, han ingresado en dicha unidad un total de 56 pacientes, 24 de los cuales no cumplen criterios por ser otro tipo de trasplantes, otro tipo de patología u otra localización fuera de la Unidad de Trasplante. Los 32 pacientes restantes, 5 no dan su consentimiento para la recogida de datos.

Cuestionario autoadministrado STAI-E: Es una herramienta ampliamente utilizada en estudios para evaluar la presencia y gravedad de los síntomas de ansiedad y malestar psicológico. Las propiedades psicométricas han sido extensamente analizadas en relación con la consistencia interna, la fiabilidad del test y la reproducibilidad^{10,11}. Se compone de dos subescalas que evalúan de forma independiente el estado y el rasgo de ansiedad, incluidos estados generales de calma, confianza y seguridad¹¹. La puntuación más alta indica mayor ansiedad, siendo el máximo 60. Se ha sugerido un punto de corte de 39 a 40 para detectar síntomas clínicamente significativos para la escala STAI-E¹².

Resultados: La muestra obtenida ha sido de 27 pacientes de los cuales

el 75% ha contestado al cuestionario STAI. De ellos, un 29% son mujeres y un 71% hombres. La mediana de edad son 58 años (47-65 IC95%) En la Tabla 1, se puede ver el resultado descriptivo de las variables del estudio.

Para medir el efecto directo de la intervención musical en directo sobre la tensión arterial y el pulso se realizan de momento un total de 310 mediciones previas y posteriores a la misma. Se observa únicamente una tendencia en las diferencias de frecuencia cardíaca ($p = 0.058$). En la tensión arterial, se muestran diferencias estadísticamente significativas, tanto en la TA sistólica ($p 0.01$) como en la TA diastólica ($p = 0.006$) (Tabla 2). Sin embargo, estas diferencias no son clínicamente relevantes y carecen de interés clínico. Como acción de mejora, se pueden realizar nuevas sesiones con enfermería para marcar la importancia de realizar las mediciones dentro de los 30 minutos anteriores a la intervención (12:00) y los 30 minutos posteriores (13:30), en un intento de minimizar las interferencias. Aunque ello supone una gran dificultad debido a la gran carga asistencial que presentan. Respecto al estado de ansiedad, se dispone de los resultados en el cuestionario STAI del grupo de pacientes admitidos en 2018 ($n=18$). En esta cohorte, no se observan diferencias significativas entre la fecha de ingreso y del día de la infusión, pero sí se aprecia una tendencia a disminuir la ansiedad en el día +7, pasando de una puntuación de 24,41 de media en el momento de ingreso, a 21,57 en el día +7 del trasplante; a medida que la exposición musical es más prolongada. (Gráfica 1). Estos resultados aunque preliminares, puesto que el tamaño muestral es escaso, resultan prometedores.

Conclusión: Estos resultados preliminares, pese a que no alcanzan la relevancia clínica por ahora, teniendo la limitación de un tamaño muestral es escaso ($n=27$), pueden resultar prometedores en cuanto a la mejora del bienestar psicológico de los pacientes. Para ello, sería necesaria continuar con el estudio para alcanzar la significación clínica. El grupo control de esta medición, serán los pacientes que ingresen durante los meses en los que no hay intervención musical. Una vez concluido el estudio se analizarán los datos de injerto, mucositis, analgesia y antieméticos de rescate respecto a un grupo control histórico de pacientes.

Tabla 1.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Variable	N	% IC95%
N = 27		
Sexo		
Mujer	8	29
Varón	19	71
Edad (mediana)	58	(47-65)
Diagnóstico primario		
Mieloma Múltiple	13	48,2
Linfoma de Hodgkin	3	11,1
Linfoma No Hodgkin	11	40,7
Régimen de acondicionamiento		
MEL200	9	33,3
BEAM	13	48,2
BUMEL	4	14,8
BCNU-TIOTEPA	1	3,7

Tabla 2.

Tabla 2 ANÁLISIS UNIVARIANTE

Variable	Mediana	IC95%	P-valor
Sistólica PRE (mmHg)	117.8	114,1 – 124,6	0.01
Sistólica POST (mmHg)	116.07	110,5 – 123,5	
Diastólica PRE (mmHg)	70.5	66.1 - 74.9	0.0061
Diastólica POST (mmHg)	69.06	64.6 – 73.4	
FC PRE	86.45	79.1 – 73.8	0.058
FC POST	87.9	81 – 94.75	

Diferencias significativas para valor de $p < 0.05$, en la prueba t Student. FC: Frecuencia cardíaca

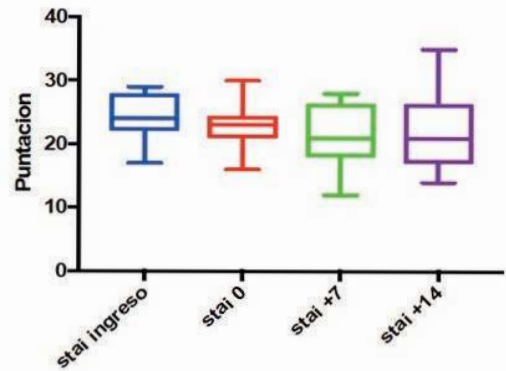


Figura 1.

Referencias

- Lemieux C, et al. Outcome of autologous hematopoietic stem cell transplant in older patients with B cell lymphoma when selected for fitness and chemosensitive disease. *Leukemia Research* 79 (2019) 75-80.
- Bekele Afessa, Steve G. Peters. Major Complications following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27(3): 297-309
- Schulz-Kindermann F, Hennings U, Ramm G, Zander AR, Hasenbring M. The role of biomedical and psychosocial factors for the prediction of pain and distress in patients undergoing high-dose therapy and BMT/PBSCT. *Bone Mar-row Transplant.* 2002;29:341-351
- Cassileth BR1, Vickers AJ, Magill LA. Music therapy for mood disturbance during hospitalization for autologous stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *Cancer.* 2003 Dec 15;98(12):2723-9.
- Organización Nacional de Trasplante. Memoria de actividad de trasplante de progenitores Hematopoyéticos. España 2018. Disponible en : <http://www.ont.es> [Acceso URL: 27/02/2019]
- Ratcliff CG, et al. Music therapy for patients who have undergone hematopoietic stem cell transplant. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:742941
- Bates D, et al. Music Therapy for Symptom Management After Autologous Stem Cell Transplantation: Results From a Randomized Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(9):1567-1572.
- Tuinmann G, et al. The effects of music therapy in patients with high-dose chemotherapy and stem cell support: a randomized pilot study. *Psychooncology.* 2017 Mar;26(3):377-384
- Cassileth, Barrie R, Vickers, Andrew J, Magill, Lucanne A. Music Therapy for Mood Disturbance during Hospitalization for Autologous Stem Cell Transplantation. *Cancer.* 2003 Dec 15;98(12):2723-9.
- Muñiz, J. y Fernández-Hermida, J. R. (2010). La opinión de los psicólogos españoles sobre el uso de los tests. *Papeles del Psicólogo*, 31, 108-121.
- Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11(0 11):S467-S472.
- Knight RG, Waal-Manning HJ, Spears GF. Some norms and reliability data for the State-Trait Anxiety Inventory and the Zung Self-Rating Depression scale. *Br J Clin Psychol.* 1983;22 (Pt 4):245-9

PB-092

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA PROFILAXIS CON FLUOROQUINOLONAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES ONCO-HEMATOLÓGICAS SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Solé-Rodríguez M¹, Zapata-Bautista R¹, Gil-Espárraga E¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Introducción: El uso de profilaxis antibacteriana en pacientes que se someten a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es controvertido ya que aunque algunas guías recomiendan emplear fluoroquinolonas, preocupa tanto el aumento de resistencias bacterianas e infecciones por Clostridium difficile como el aumento de los costes y la posible falta de efectividad de esta práctica. En nuestro centro, administrábamos profilaxis con Levofloxacin a todos los pacientes sometidos a TASPE hasta enero de 2017 en que se consensuó junto con el equipo de enfermedades infecciosas interrumpir dicha práctica en base a la alta tasa de resistencias a fluoroquinolonas en nuestro medio (>30%). El objetivo de este estudio es revisar el impacto de este cambio en la profilaxis en términos de efectividad y seguridad.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo comparativo de dos cohortes temporales de pacientes con patología onco-hematológica sometidos a TASPE desde enero de 2015 hasta enero de 2019.

Resultados: Se realizaron 52 TASPE en este periodo: 26 de ellos sin profilaxis antibacteriana. Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1. No hay diferencias en las características basales de los pacientes, número de células CD34+ infundidas ni tipo de acondicionamiento pero hay un mayor número de pacientes con Linfoma de Hodgkin, más comorbilidades y mayor número de pacientes que han recibido más de una línea de quimioterapia previa al TASPE en el grupo que no recibe profilaxis. Los resultados principales se resumen en la Tabla 2, destaca: mayor número de eventos de neutropenia febril en el grupo sin profilaxis pero sin diferencias en el tiempo de hospitalización, recuperación hemoperiférica ni infección de catéter. No hubo ningún episodio de diarrea por Clostridium difficile en nuestra serie.

Conclusiones: Si bien nuestra serie es corta, encontramos que al igual que en otros estudios, el uso de fluoroquinolonas disminuye el número de episodios de neutropenia febril pero sin un impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes. Son necesarios estudios aleatorizados con mayor número de pacientes para determinar el riesgo/beneficio de esta práctica, mientras tanto parece que ambas opciones podrían ser válidas.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	Pacientes con profilaxis N=26	Pacientes sin profilaxis N=26
Características Demográficas:		
- Edad (media, rango)	53.8 (28-67)	50.69 (18-70)
- Sexo varón (porcentaje, frecuencia)	73.1% (19/26)	65.4% (17/26)
Enfermedad de base:		
- Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin)	38.5% (10/26)	46.2% (12/26)
- Mieloma Múltiple	61.5% (16/26)	50% (13/26)
- Otros	-	3.8% (1/26)
Respuesta al TASPE:		
- Remisión Completa.	46.2% (12/16)	61.5% (16/26)
- Muy buena respuesta Parcial	19.2% (5/26)	34.6% (9/26)
- Respuesta Parcial	30.8% (8/26)	3.8% (1/26)
- Enfermedad Estable	3.8% (1/26)	-
Líneas de tratamiento previas a Trasplante:		
- Una línea	50% (13/26)	38.5% (10/26)
- Dos líneas	38.5% (10/26)	42.3% (11/26)
- Tres o más líneas	11.5% (3/26)	20% (5/26)
Comorbilidad:		
- HCT-CI = 0	53.8% (14/26)	38.5% (10/26)
- Karnofsky 100%	65.4% (17/26)	69.2% (18/26)
Células CD34+ infundidas x10e6/kg (media rango)		
	6.4 (2.83-21.30)	5.8 (3-11.6)
Esquema de Acondicionamiento:		
- BEAM	61.5% (16/26)	48% (12/25)
- Mel200	38.5% (10/26)	52% (13/25)
- Mel140	12.5% (2/16)	15.3% (2/13)

Tabla 2. Resultados.

	Pacientes con profilaxis y neutropenia febril N=16	Pacientes con profilaxis sin neutropenia febril N=9	Pacientes sin profilaxis y neutropenia febril N=22	Pacientes con profilaxis sin neutropenia febril N=4
Factores de riesgo de Infección grave:				
Pacientes con mayor duración de NT<500	9/16 (56.25%)	4/9 (44%)	6/22 (27%)	2/4 (50%)
Pacientes con mayor duración de NT 500-1000	9/16 (56.5%)	1/9 (11.1%)	2/22(9%)	1/4 (25%)
Pacientes con mayor necesidad de GCSF	-	7/9 (66.7%)	11/22 (50%)	1/4 (25%)
Pacientes con mayor días de fiebre	10/16 (62.5%)	-	5/22 (22.7%)	-
Días de hospitalización, media	23.56	20.4	22.14	19.4
- Sd. Diarreico	11/16 (68.7%)	3/9 (33.3%)	13/22 (59%)	2/4 (50%)
- Aislamiento de Clostridium en coprocultivo	0/16 (0%)	0/9 (0%)	0/22 (0%)	0/4 (0%)
- Presencia de Mucositis	14/16 (87.5%)	6/9 (66.7%)	16/22 (77.7%)	4/4 (100%)
- Grado de mucositis mayor o igual a III	8/14 (57.14%)	1/9 (11.1%)	8/16 (50%)	1/4 (25%)
Aislamiento microbiológico Gram negativo	4/16 (25%)	-	13/22 (59%)	-
Germen multiresistente	3/4 (75%)	-	7/13 (53.8%)	-
CVC retirado	0/4 (0%)	-	2/13 (15.3%)	-
	7/16 (43.75%)	-	9/22 (40.9%)	-

PB-093

RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE CÉLULAS CD34+ TRASPLANTADAS Y LA RECUPERACIÓN PLAQUETARIA EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Andrade LD¹, Guedes C², Roque A¹, Borges C², Esesúmag A², Ger-aldes C¹, Tomaz J²

¹Servicio de Hematología, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ²Ser-vicio de Sangre y Medicina Transfusional, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (aHSCT) es uno de los pilares del tratamiento en los pacientes con Mieloma Múltiple (MM), pero, el número ideal de células CD34+trasplan-tadas para maximizar los resultados pos-trasplante es aún objeto de discusión. El objetivo de este trabajo es verificar se existe una relación entre el número de células trasplantadas y la recuperación de plaquetas.

Métodos/Material: Análisis prospectivo de 243 trasplantes autólogos en pacientes con Mieloma Múltiple, realizados durante 10 años (Enero del 2007 a Diciembre del 2017), en el Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Para este estudio fueron analizados: subtipo de mieloma, edad al diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico al trasplante, tipo de acondicionamiento utilizado, número de días de ingreso, número de células trasplantadas, número de días con < 20x10⁹plaquetas/L (sin transfusión en los últimos 7 días), y el número de pools de plaquetas transfundidas. El tratamiento estadístico fue realizado con la aplicación SPSS versión 24.

Resultados: Nuestra muestra de 217 pacientes, está compuesta por 79 (36,4%) mujeres y 138 (64%) hombres; la media de edad al diagnóstico fue de 54,28 años. El subtipo más frecuente de MM fue IgG kappa (45,7%), IgA kappa e IgG lambda (ambos con 13,2%). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el trasplante fue de 533 días. El régimen de acondicionamiento utilizado en 97% de los pacientes fue melfalán 200. El nº de células trasplantadas varió de 1,40 a 13x10⁶células/kg, con una media de 3,49 células/kg. En referencia al número de días con plaquetas < 20x10⁹/L y el nº de pools de plaquetas transfundidas existe una co-relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa (p<0,01 y p<0,05 respetivamente).

Conclusión: Un mayor número de células CD34+trasplantadas mostró tener un impacto significativo en la recuperación del número de plaquetas y una menor dependencia transfusional en el pos-aHSCT.

PB-094

REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

González Pinedo L¹, Perera Álvarez M¹, Sáez Perdomo MN¹, Torres Ouchando M¹, Acosta Fleitas C¹, Pérez Ortiz L¹, Guerra Domínguez L¹, Suárez Cabrera A¹, Jiménez Bravo de Laguna S¹

¹Hospital Universitario Dr. Negrín

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos haploidéntico (haplo - TPH) es una opción en pacientes sin donantes HLA idéntico. La infección por citomegalovirus (CMV) es un riesgo la-ente en estos pacientes, que dependerá del tipo de trasplante, esquema mieloablatoivo empleado, estatus serológico entre donante (D) y recep-tor (R), siendo el riesgo más elevado D(-) y R(+) y el desarrollo de en-fermedad de injerto contra receptor (EICH). Es una de las mayores complicaciones en cuanto a infecciones relacionadas con el trasplante, de tal forma que la serología entre el D y R es imprescindible para es-tratificar el riesgo y establecer medidas de tratamiento oportuno.

Objetivos: Analizar la incidencia de reactivación de CMV en pacientes receptores de haplo - TPH de una serie de 45 pacientes.

Material y Método: Estudio descriptivo, retrospectivo de 45 haplo - TPH realizados en nuestro centro desde enero 2015 hasta diciembre 2018 (Tabla 1); para analizar la reactivación de CMV en el post tras-plante. Todos los pacientes recibieron altas dosis de ciclofosfamida (50mg/Kg en los días 3 y 4 post-TPH) así como ciclosporina y micofe-nolato de mofetilo como profilaxis de EICH. Se determinó la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (PCR) para monitorizar la carga viral de CMV en plasma, con una frecuencia semanal hasta el día +100 y cada dos semanas hasta el día +180 post trasplante, tomando como punto de corte 150 copias/mL

Resultados: La mediana de edad fue 44 años, rango 18- 68 años. El acondicionamiento de tipo mieloablativo (MAC) fue el régimen empleado en el 60 % de los pacientes. El estatus serológico de alto riesgo D (-) / R (+) fue el menos frecuente (6,7 %) (Tabla 1). Doce pacientes (26,6 %) presentaron reactivación por CMV, siendo el status serológico D (+) / R (+) los que tuvieron mayor número de reactivaciones (Tabla 2). La mediana de tiempo en la detección de PCR positiva para CMV fue de 61 días, rango 20- 151. Dos pacientes (16%) desarrollaron enfermedad por CMV pulmonar y un paciente enfermedad digestiva (8,3%), resultando exitos los 3 enfermos. La mediana de carga viral de CMV para las reactivaciones y la enfermedad por CMV fue 4314 copias / mL y 26385 copias / mL respectivamente. Se diagnosticó un mayor número de reactivaciones en pacientes que recibieron esquema de acondicionamiento tipo MAC (58,3%) y los que estaban en tratamiento con corticoides (66,6%) por desarrollo de EICH. El primer tratamiento pre-emptivo empleado (Valganciclovir) fue efectivo en el 75 % de los pacientes.

Conclusiones: En nuestra experiencia, presentamos un número elevado de pacientes con reactivación de CMV, siendo similar a lo descrito por la literatura. El estatus serológico, el régimen de acondicionamiento y EICH son factores de riesgo a tener en cuenta en estos pacientes.

Tabla 1. Características de la serie de pacientes.

Número de trasplantes	45
Edad	44 años (18-68)
Sexo	
Hombres	27
Mujeres	18
Estatus de la enfermedad pre trasplante	
RC1	20(44,5 %)
RC2	5(11 %)
Refractario	20(44,5%)
Régimen de Acondicionamiento	
MAC	27 (60 %)
RIC	18 (40 %)
Serología CMV	
Donante +/- Receptor +	34(75,6%)
Donante +/- Receptor -	4(8,9%)
Donante -/ Receptor -	4(8,9%)
Donante -/ Receptor +	3(6,7%)
Diagnósticos	
Aplasia medular	1
Síndrome linfoproliferativo crónico	6
Leucemia mielóide aguda	26
Leucemia linfóide aguda	8
Mieloma múltiple	1
Síndrome mielodisplásico	3

Tabla 2. Incidencia de reactivación CMV según estado serológico.

Estatus Serológico D/R	
D-/R+	3(25 %)
D+/R+	9(75%)

PB-095

UTILIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TASPE) EN ENFERMEDAD DE CROHN

Gutiérrez López de Ocariz X¹, Redondo Velao S¹, Calbacho Robles M¹, Sánchez Pina JM¹, García Sánchez C¹, Buendía Ureña B¹, De Nicolás Sol R¹, Vera Guerrero E¹, López Muñoz N¹, Hidalgo Soto M¹, Poza Santaella M¹, Zamanillo Herrero I¹, Iñiguez García R¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario^{1,2} de Octubre

Introducción: La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, que puede afectar a cualquier segmento del tracto gastrointestinal, debido a una disregulación autoinmune. Los fármacos anti-inflamatorios, inmunosupresores y los agentes biológicos son el pilar terapéutico, no obstante hasta el 25% de los pacientes son refractarios y el 50% de los que inicialmente responden llegan a perder la respuesta. El TASPE podría ser una opción terapéutica en estos pacientes, al conseguir resetear el sistema inmune auto-reactivo, aumen-

tando la actividad supresora de los linfocitos T reguladores y por tanto llegando a conseguir un equilibrio inmune.

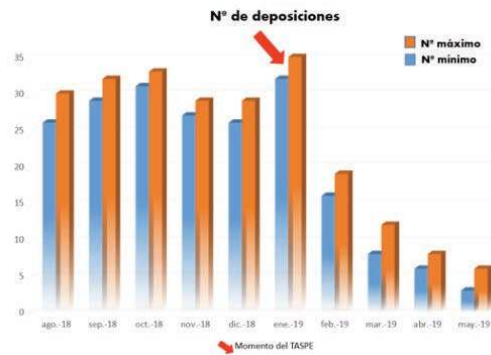


Figura 1. En esta gráfica aparece representado el número de deposiciones a lo largo de diferentes meses. Se observa como a partir de la fecha de realización del trasplante (señalizado con la flecha roja) el número de deposiciones del paciente adquiere una disminución progresiva.



Figura 2. En esta gráfica aparece representado la evolución de 3 parámetros de fase aguda: calprotectina (azul), ferritina (naranja) y PCR (gris) y se observa como a partir de la fecha de realización del trasplante se produce un descenso en las cifras de todos ellos; siendo más acusado en el caso de la calprotectina y la PCR.

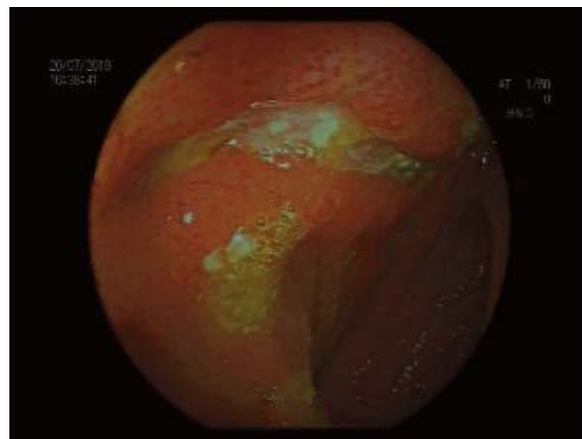


Figura 3. Se observa mucosa en región ileal terminal marcadamente eritematosa y edematosa con erosiones múltiples que ocupan el 70% de la circunferencia; así como la presencia de 2 úlceras serpiginosas de entre 1 y 2 cm cubiertas por fibrina sin imágenes de estenosis.

Métodos: Presentamos el caso de una paciente de 43 años diagnosticada hace 20 años de EC activa refractaria a múltiples líneas de tratamiento (6 líneas, incluyendo resección ileo-cólica). Realizamos una búsqueda bibliográfica de 147 casos publicados desde 2004 hasta finales de 2018. La mayoría de los pacientes proceden del estudio aleatorizado ASTIC y del registro del EBMT.

Resultados: Tras comentar el caso en el Comité de Trasplante de forma conjunta con el servicio de Digestivo, movilizamos a la paciente con ciclofosfamida (Cy) a dosis de 1.5g/m² y G-CSF 300 µg/12h durante 4 días sin incidencias; obteniéndose 4.10⁶ CD34/kg. Después se llevó a cabo acondicionamiento con Cy a dosis de 50mg/Kg/día durante 4 días y timoglobulina (ATG) a 2.5mg/Kg/día durante 3 días de ATG. Respecto a las complicaciones inmediatas presentó neutropenia febril a día +4 del TASPE sin aislamientos microbiológicos en probable relación con mucositis grado III. Fue dada de alta a día +12 con prendimiento del injerto de neutrófilos (día +10) y de plaquetas (día +11). A los 6 meses del TASPE, la paciente presenta mejoría clínica con franca disminución en el número de deposiciones diarias 4-6 frente a las 30-35 previas al trasplante (Figura 1); así como como un descenso progresivo de los reactantes de fase aguda (Figura 2) y una franca mejoría de la actividad inflamatoria endoscópica. En la bibliografía aparecen reportados fundamentalmente series de casos, con aparentes beneficios clínicos y hasta la actualidad únicamente existe un estudio aleatorizado (ASTIC). La mediana de edad de los pacientes sometidos a TASPE fue de 33 años (21-49); siendo el 63% mujeres con un tiempo medio desde el diagnóstico hasta el TPH de 11,3 años (1-29). Todos habían recibido múltiples líneas de tratamiento previas con una mediana 7 líneas (3-12), el 64% había requerido algún tipo de cirugía, siendo la resección ileocecal (33%) la más frecuente. El régimen de movilización más utilizado fue Cy/G-CSF (91%), mientras que el régimen de acondicionamiento preferido fue Cy/ATG (88%), injertando el 100% de los casos. No existen criterios de respuestas estandarizados, por lo que extrapolar estos datos está sujeto a posibles sesgos; aunque se puede afirmar que en el 92% de los casos existió mejoría de la actividad clínico-endoscópica. Además se observó que el 43% de los pacientes presentaban respuestas a tratamientos a los que previamente habían sido refractarios.

Conclusiones: El TASPE parece constituir una alternativa en aquellos pacientes con EC multirrefractaria con un perfil de seguridad aceptable, incrementando la tasa de respuestas a tratamientos previos. Se requieren más estudios prospectivos para establecer las indicaciones de TPH, así como una estandarización de los criterios de respuesta.

significación considerado será de 0.05.

Resultados: Se han incluido 37 pacientes en el estudio. Las características de la muestra están recogidas en la Tabla 1. La descripción de las características de los casos de EICHa se recoge en la Tabla 2. Al 62.5% de los pacientes que responden a corticoides se les realizó biopsia para confirmar el diagnóstico de EICHa. Entre los no respondedores a tratamiento, se había realizado estudio histológico al 75%. En este análisis las diferencias no son estadísticamente significativas (test de Fisher, p=0.667). La relación entre la respuesta al tratamiento con corticoides y la existencia o no de histología compatible con EICHa queda descrita en la Tabla 3, siendo las diferencias no estadísticamente significativas (test de Fisher, p=1).

Conclusiones: La incidencia de EICH aguda de manera global (67,6%) en nuestra serie es comparable a las reportadas en la literatura. En la muestra analizada no se han constatado diferencias significativas (p<0,05) en la correlación entre la respuesta al tratamiento corticoideo y el diagnóstico anatomopatológico de certeza de EICHa, por lo que con los datos disponibles podemos concluir que la biopsia no es un requisito indispensable para iniciar tratamiento. El diseño retrospectivo y el reducido tamaño de la muestra constituyen las principales limitaciones del estudio. Será necesario aumentar el número de pacientes para poder incrementar la sensibilidad del test estadístico y confirmar nuestra hipótesis de estudio.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de la muestra (n=37)		
Edad (años media)	51 (03)	
Sexo (mujer)	14 (37.8%)	
Acondicionamiento	Mieloablatoivo	8 (21.6%)
	Intensidad reducida	23 (62.2%)
	No mieloablatoivo	6 (16.2%)
HLA	10/10	32 (86.5%)
	9/10	4 (10.8%)
	Haploideítico	1 (2.7%)
Fuente PH	Sangre Periférica	36 (97.3%)
	Médula Osea	1 (2.7%)
Status serológico	+/+	23 (62.2%)
	+/-	4 (10.8%)
	-/+	7 (18.9%)
CMV D/R	-/-	3 (8.1%)
	LA	9 (24.3%)
	SMD	7 (18.9%)
Diagnóstico	MF	6 (16.2%)
	Linfoma	13 (35.1%)
	MM	1 (2.7%)
	AM	1 (2.7%)

Tabla 2.

Tabla 2. Características EICHa		
EICHa (MAGIC)	II-IV	25 (67.6%)
	III-IV	6 (16.2%)
Biopsia realizada		16 (64%)
Órgano biopsiado	Colon	2 (12.5%)
	Estómago	4 (25%)
	Estómago+Duodeno	4 (25%)
	Piel	3 (18.75%)
	Piel+Estómago+Colon	1 (6.25%)

Tabla 3.

Tabla 3	Respuesta a Corticoides	
	No	Si
Histología compatible	No	2 (33.3%)
	Si	4 (66.7%)
	No	4 (40%)
	Si	6 (60%)

PB-096

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA DE LA EICH CLÍNICA EN PACIENTES SOMETIDOS A TPH

Gámez Jiménez EM¹, González Sierra PA¹, López Fernández E¹, Moratalla López L¹, Mesa Morales Z¹, Romero Aguilar A¹, Jurado Chacón M¹

¹Hospital Universitario Virgen De Las Nieves

Introducción: La enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) es una complicación frecuente tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se caracteriza por una elevada tasa de morbi-mortalidad y por su impacto en la calidad de vida del paciente. Su diagnóstico es eminentemente clínico, aunque el diagnóstico de certeza lo establece la biopsia del órgano afecto. Existe consenso que la terapia esteroidea constituye el tratamiento de primera línea.

Objetivos: 1. Describir las características del estudio histológico de la EICH aguda en pacientes sometidos a TPH alogénico en el área de Granada. 2. Analizar si existe una relación entre el diagnóstico histológico de EICHa y la respuesta al tratamiento con corticoides.

Materiales Y Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se han incluido pacientes consecutivos sometidos a alotrasplante de progenitores hematopoyéticos desde septiembre de 2017 hasta diciembre de 2018 en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada a partir de su historia clínica electrónica. Para confirmar la hipótesis de estudio se han obtenido los datos referentes a la caracterización de la EICH clínica, recogiendo aquellos que se realizó estudio por biopsia, el órgano biopsiado y el hallazgo compatible o no con EICH. Respecto a la respuesta al corticoide se han definido dos grupos: sensibles y refractarios/dependientes. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa IBM SPSS Statistics 19, aplicando test no paramétricos (test de Fisher). El nivel de

PB-097

PERICARDITIS AGUDA COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA (EICHc): EXPERIENCIA DE UN CENTRO

López Pereira P¹, Sola Aparicio E¹, Figuera Álvarez A¹, Alegre Amor A¹, Aguado Bueno B¹

¹Hospital de La Princesa

Introducción: La EICHc es una de las principales causas de morbimortalidad en el trasplante alogénico (alo-TPH). La pericarditis aguda es una rara manifestación de la EICHc. Debido a su baja prevalencia, no existen factores de riesgo establecidos ni un tratamiento estándar.

Objetivos y Métodos: Analizamos retrospectivamente 204 pacientes receptores de alo-TPH en nuestro centro entre 2013 y 2018. Encontra-

mos 3 casos de pericarditis aguda definida por la presencia de derrame o inflamación pericárdica por TC o ecocardiograma (ETT) con clínica compatible +/- alteraciones electrocardiográficas. En ninguno de los casos la pericarditis fue atribuida a infección, insuficiencia cardiaca u otras causas. Ninguno de los pacientes tenía patología cardiológica previa. Analizamos las características basales de los pacientes y datos del trasplante, la existencia de EICH previa y el tratamiento inmunosupresor. Por último, describimos el diagnóstico, tratamiento y evolución de cada caso.

Resultados: La prevalencia de esta complicación fue del 1.5%, similar a la descrita en publicaciones previas. Las características de los pacientes y del trasplante se recogen en la Tabla 1. Los datos al diagnóstico de la pericarditis y la evolución se muestran en la Tabla 2.

Conclusión: En pacientes receptores de alo-TPH, una pericarditis aguda de nuevo diagnóstico puede constituir una manifestación atípica de EICHc. Si bien la experiencia es muy limitada, habitualmente constituye una complicación tardía, en contexto de EICHc establecida, pudiendo coincidir con descensos de la inmunosupresión. Es necesario mantener un elevado índice de sospecha para adecuar el tratamiento. En nuestros casos, la asociación de dosis intermedias de esteroides resultó suficiente, objetivándose así respuestas rápidas, minimizando toxicidades.

Tabla 1.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	Hombre	Mujer	Hombre
Edad al TPH	55	50	31
Enfermedad de base	LNH	LAM	LAM
Acondicionamiento	FluMel	BuCy + Timo	BuCy
Tipo de donante	DNE idéntico	DNE 10/12	Hermano idéntico
Sexo Donante	Mujer	Mujer	Hombre
Profilaxis EICH	CsA + MTX	CsA + MTX	CsA + MTX
EICH agudo previo	Intestinal grado IV	No	Cutáneo grado II

Tabla 2.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Meses post-TPH	28	27	53
EICH crónico	Oral, cutáneo, pulmonar	Mucoso (ocular y vaginal)	Oral, cutáneo, pulmonar
Inmunosupresión	CsA + Corticoides en descenso + Fotoaféresis	Tópico	CsA + Corticoides dosis bajas + Fotoaféresis + Azatioprina, en descenso
Clínica	Dolor torácico	Dolor torácico y febrícula	Dolor torácico y disnea
ECG	Descenso PR	Fibrilación auricular	Elevación del ST y descenso del PR
ETT	Derrame pericárdico moderado	Engrosamiento pericárdico con despegamiento de sus hojas	Despegamiento de hojas del pericardio
Otras pruebas	A los 10 días ETT: derrame pericárdico severo	RM cardiaca y ETT: engrosamiento e inflamación pericárdica con ligero derrame	TC torácico: Engrosamiento de hojas del pericardio sin derrame
Tratamiento	AAS + colchicina + 1 corticoides + pericardiocentesis	AINes + colchicina. Persistencia síntomas. Corticoides 0,5 mg/kg/24h con mejoría rápida	AAS + colchicina + 1 corticoides
Evolución	Dosis de corticoides 0,5 mg/kg/24h. Evolución favorable hasta resolución.	Evolución favorable tras el inicio de corticoides.	Buena evolución clínica y normalización del ECG tras una semana de tratamiento.

Referencia

Leonard JT et al. Chronic GvHD-associated serositis and pericarditis. Bone Marrow Transplantation (2015) 50, 1098–1104.

PB-098

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LAS COMPLICACIONES QUE REQUIRIERON INGRESO HOSPITALARIO TRAS LA REALIZACIÓN DE TRASPLANTE ALOGENICO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Suarez Fernandez N¹, Zambrano Marquez Walter J¹, Tamayo Arroyo PC¹, Lopez Ugarriza P¹, Gonzalez Huerta AJ¹

¹Hospital Universitario Central De Asturias

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH), ofrece muchas posibilidades de curación para diversas enfermedades hematológicas, sin embargo, es un procedimiento complejo, asociado con frecuencia a múltiples complicaciones que en ocasiones, pueden comprometer la vida del paciente, no solamente durante el procedimiento, sino también a lo largo del seguimiento

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, se incluyeron todos los pacientes que fueron sometidos a TAPH entre los años 2015 y 2016 en la Unidad de Trasplante del Hospital Universitario Central de Asturias, se revisaron las historias clínicas tras el alta del procedimiento de trasplante hasta el 1 de diciembre de 2018. Se describieron las complicaciones que requirieron ingreso hospitalario, además recoger datos socio-demográficos, clínicos y relacionados con el reingreso hospitalario post-TAPH.

Resultados: Durante el periodo de estudio se realizaron 38 TAPH, 13 de donante no emparentado, 8 haploidénticos y 17 alogénicos de donante emparentado, en 24 varones y 14 mujeres. 27 pacientes (71 %) reingresaron al menos una vez post-TAPH. Los 27 pacientes en conjunto tuvieron 75 reingresos, con una mediana duración de 24 días (1-101). Las complicaciones más frecuentes que dieron lugar a reingreso hospitalario post-TAPH, fueron infecciones bacterianas y/o fúngicas 21,8%, debido a recaída del TAPH 15,8%, por EICH 13,2%, fiebre sin foco 11,1%, reactivación del CMV 9,2%, y un 28,5% por otros causas no directamente relacionadas con el TAPH. La mediana de meses de seguimiento de la cohorte de pacientes fue de 34 (23-45). Se analizaron también los posibles factores de riesgo para reingreso tras el TAPH, se incluyeron la edad, diagnóstico inicial que indico el trasplante, tipo de trasplante, duración del ingreso hospitalario durante el procedimiento de trasplante y el índice de SORROR, no encontrando diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas.

Conclusiones: Las infecciones son una de las causas más importantes que causan el reingreso de los pacientes, medidas que tiendan a reducción de estas complicaciones deben ser implementadas. La mediana de duración de los reingresos, es casi equiparable a la duración del procedimiento de trasplante, por lo que todas las medidas que reduzcan los reingresos son beneficiosas no solo para el paciente, sino para la reducción costes directos que se ocasionan

Referencias

Mortality of Oncohematological Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Admitted to The intensive Care Unit. Y Cociá Palomo, T. Knight Asorey, I. Espigado, L. Martín Villen, J. Gamacho Montero. Elsevier Volume 47, Issue 9, november 2015, pages 2665-2666

Enric Carreras, Juan J. Ortega, Montserrat Rovira, Jorge Sierra, Alvaro Urbano- Izpiuza. Manuel de Trasplante Hematopoyetico. Ed. Antares. 3ª Edición. 2004

Página web del Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico: www.geth.es

TRASTORNOS HEMOTALÓGICOS DE ORIGEN INMUNE

PB-099

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO. UN RETO DIAGNÓSTICO.

Picó Rico L¹, Del Rey Luján AD¹, Cabero Becerra MA¹, Pérez Alejandro JM¹, Martínez Moya MD², Cano Luis I¹

¹Hospital La-Mancha Centro; ²Hospital Virgen del Prado

Introducción: La tríada de anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda debe hacernos sospechar en el síndrome hemolítico urémico (SHU). Aproximadamente el 10% de los casos de SHU se produce como consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento, dando lugar al SHU atípico (SHUA). El diagnóstico de SHUA es esencialmente por exclusión. Numerosos estudios han establecido que aproximadamente un 60% de pacientes con SHUA son portadores de mutaciones en los genes reguladores del complemento.

Descripción del caso: Mujer de 62 años que consulta por dolor en hipogastrio, náuseas, fiebre y coloria. En analítica destaca neutropenia de 4.000/mm³, hemoglobina (Hb) de 6,4 gr/dL y creatinina de 1.7mg/dl, con plaquetas de 124.000/mm³. La paciente estaba siendo estudiada por anemia. Hasta el momento, se había realizado gastroscopia, colonoscopia, tomografía computarizada (TC) y ecografía abdominal sin hallazgos relevantes, salvo esplenomegalia de 16 cm. También se había realizado PET-TC que mostró hipermetabolismo patológico sugestivo de proceso inflamatorio. Se había realizado aspirado de médula ósea observándose una citología normal y con infunomenotipo que descartó afectación por linfoma o presencia de clona de HPN. El estudio de G6PDH también fue negativo. En 24 horas, la Hb descendió a 4.2g/dL, con 106.000/mm³ plaquetas y creatinina de 2.4mg/dl. Destacaba una bilirrubina de 7.5mg/dL, LDH de 6.869 UI/L (valores normales 240 – 480UI/L), haptoglobina indetectable y coombs directo negativo. En frotis de sangre periférica no mostró esquistocitos ni células inmaduras. Se transfundieron dos concentrados de hematíes filtrados y se inició tratamiento empírico con antibiótico, corticoides a altas y transfusión de plasma fresco congelado. Se analizó los niveles de ADAMS13, siendo del 67%, y se solicitó estudio genético del síndrome hemolítico urémico atípico por secuenciación masiva (NGS). Las serologías para VHB, VHC, VIH y parvovirus fueron negativas así como la detección de ADN de CMV y virus Epstein-Barr. En busca de una neoplásica secundaria, se realizó una TC abdominal que mostró signos de diverticulosis difusa y colitis subyacente. Se realizó biopsia de médula ósea que descartó infiltración maligna. Se repitió el PET-TC en el cual se habían normalizado por completo los hallazgos descritos en el estudio previo. Los parámetros hemolíticos fueron normalizándose consiguiendo una Hb 10,1g/dL y suspendiendo la terapia plasmática a las 4 semanas, permitiendo el alta. A los 13 días, la paciente reingresó por reagudización de anemia hemolítica. Durante el segundo ingreso, se recibieron los resultados del estudio genético por NSG del SHU que mostró la presencia en heterocigosis de tres variantes (tabla 1). Entre los resultados, se detectó una variante del gen CFB, PIGA y del gen CFHR2. A raíz de los resultados obtenidos, se inicia tratamiento con Eculizumab, controlándose la hemólisis y con aumento lento de la Hb.

Discusión: El SHUA es una entidad crónica y recidivante desencadenada por activaciones incontroladas del sistema del complemento. La búsqueda de mutaciones del complemento en pacientes con SHUA ha identificado que algunas variantes de los genes CFH modulan la penetrancia y la gravedad de la enfermedad. Antes de la disponibilidad de Eculizumab, el SHUA se asociaba con mal pronóstico, con una mortalidad tras un primer episodio del 10 al 15%. En nuestro caso, el estudio genético por NSG fue crucial para iniciar un tratamiento dirigido frente al diagnóstico sospechado.

PB-100

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE COOMBS DIRECTO NEGATIVO: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Penalva Moreno MJ¹, Vilches Moreno AS¹, Roldán Pérez A¹, Vázquez Paganini JA¹, Giménez Mesa E¹, Herráez García MR¹

¹Hospital Universitario Infanta Sofía

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) Coombs Directo (CD) negativo es infrecuente (3-5% de todas las AHAI) y la etiología no está del todo aclarada. Presentamos el caso de dos pacientes con diagnóstico de AHAI en el que el estudio de anemia y el CD fueron negativos.

Métodos: El paciente 1 se trata de un varón de 50 años con antecedentes de apendicectomía y cirugía de fimosis sin otros antecedentes personales ni familiares de interés ni tratamiento habitual, que acude a Urgencias por ictericia cutánea y astenia de varios días de evolución. Refiere episodio de faringoamigdalitis tratado con Amoxicilina-Clavulánico la semana previa, sin toma de otros fármacos recientes ni consumo de tóxicos ni alcohol. El paciente 2 se trata de una mujer de 55 años, fumadora de 2 cigarrillos al día y bebedora de 1 vaso de vino y una cerveza diarias, con antecedentes de neumonía comunitaria hace 5 años e HTA en tratamiento con Enalapril. Acude a Urgencias por ictericia cutánea y orinas colúricas. La semana previa comenta episodio de infección respiratoria tratado con Acetilcisteína. En ambos casos el coombs directo y el escrutinio de anticuerpos irregulares fueron negativos. Se realizó también panel de identificación de anticuerpos irregulares en medio Liss-Coombs y con hematíes papainizados que fueron igualmente negativos. Con el diagnóstico de AHAI se inicia tratamiento en los dos pacientes con esteroides. El paciente 1 además recibió transfusión de 4 concentrados de hematíes e inmunoglobulinas.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	Varón	Mujer
Edad (años)	50	55
Hb al diagnóstico (g/dL)	4.5	9
VCM al diagnóstico (fl)	87	88.3
LDH al diagnóstico (U/L)	577	443
Bilirrubina indirecta al diagnóstico (mg/dL)	9.6	5.4
Reticulocitos al diagnóstico (x10 ⁹ /L)	108	23
Haptoglobina al diagnóstico (mg/dL)	<8	<8
Coombs directo	Negativo	Negativo
Hallazgos estudio realizado	Anticuerpos antiCP positivos (título 1/1280)	Angiomiolipoma renal en RMN abdominal
Tratamiento recibido	Metilprednisolona Transfusión 4 Concentrados hematíes Inmunoglobulinas	Prednisona
Dosis corticoides	1.5 mg/kg/día	1 mg/kg/día
Tiempo duración corticoide hasta resolución	3 meses	3 meses
Complicaciones durante el tratamiento	Reactivación citomegalovirus tratado con Valganciclovir	

Resultados: Las características de los pacientes están recogidas en la Tabla 1. Se completa el estudio de AHAI con inmunofenotipo que descarta el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna y esferocitosis hereditaria. Las serologías para parvovirus B19, virus de hepatitis B, hepatitis C, VIH, citomegalovirus, virus de Epstein barr, Leishmania, Plasmodium y Babesia son negativas. Se realiza estudio de hemoglobinopatías, de déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y piruvato kinasa que son negativos. Como único hallazgo en el paciente 1 se objetiva anticuerpos anti péptido citrulinado (antiCP) positivos (título 1/1280) sin significación clínica y en el paciente 2 un angiomiolipoma renal incidental, pendiente de estudio en Urología. Los pacientes evolucionan favorablemente desde el inicio de esteroides, pudiendo suspenderse tras 3 meses de tratamiento y manteniéndose sin anemia ni datos de hemólisis en el momento actual. Como única complicación durante el tratamiento el paciente 2 presenta una reactivación de citomegalovirus probablemente secundaria a esteroides, que se resuelve tras tratamiento con valganciclovir.

Conclusiones: La AHAI es una entidad infrecuente con una incidencia estimada de 0.8-3 por 100.000 habitantes/año. El diagnóstico requiere excluir otras causas de anemia hemolítica (fármacos, hemoglobinopatías, déficit enzimáticos, infecciones...) y la evidencia de hemólisis (LDH y bilirrubina indirecta elevadas, reticulocitosis). Un test de CD positivo nos da el diagnóstico, sin embargo hay un 5-10% de casos en los que es negativo, como en nuestros pacientes. Las causas de AHAI CD negativo todavía no están del todo aclaradas y se basan en hipótesis, por lo que la sospecha diagnóstica es lo más importante para el inicio de un tratamiento precoz y conseguir una pronta mejoría clínica y analítica.

LINFOMAS

PB-101

LNH T SUBCUTÁNEO TIPO PANICULITIS-LIKE

Díaz Aizpún CL¹, Doblas Márquez A¹, Barrios Decoud DE¹, Martín Tellez S¹, Muñoz López FD¹, Espeso de Haro M¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: El Linfoma No Hodgkin T subcutáneo tipo Paniculitis-like es una forma poco frecuente que supone alrededor del 1% de los linfomas T cutáneos primarios y <0.1% de todos los linfomas T. Se caracteriza por la afectación del tejido celular subcutáneo que imita la presentación de una paniculitis, sin afectación de los ganglios linfáticos. Su diagnóstico puede ser complicado ya que, principalmente en fases tempranas, puede confundirse con otros tipos de afectación cutánea como la propia paniculitis, dermatitis o celulitis. Además, en ocasiones, puede ir asociado a la aparición de síndrome hemofagocítico. Actualmente no existe un tratamiento establecido para esta patología, cuya historia natural varía desde un curso indolente y de buen pronóstico; hasta una presentación agresiva que requiere esquemas de poliquimioterapia y en algunos casos la realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico.

Métodos: Presentar el caso de un paciente diagnosticado de LNH T subcutáneo tipo paniculitis-like.

Resultados: Varón de 48 años, que como antecedentes presenta nefritis túbulo-intersticial. En agosto de 2018 es diagnosticado en el Hospital Costa del Sol de LNH T tipo Paniculitis-like estadio IV-B, IPI 4 (estadio, LDH, 2 áreas extranodales - pulmón, piel-, ECOG), PIT 2 (LDH y ECOG); tras biopsia de nódulos subcutáneos a nivel de abdomen, tórax y miembros superiores. En septiembre de 2018 inicia tratamiento quimioterápico según esquema CHOP del que solo recibe un ciclo por mala tolerancia y progresión cutánea en hombros, espalda, abdomen, ambos muslos y pulmón derecho. En octubre de 2018 inicia segunda línea según esquema GEMOX-14, de menor nefrotoxicidad, del que completa 4 ciclos de tratamiento. En PET-TC tras 4º ciclo se objetiva progresión a nivel cutáneo con empeoramiento más acusado en región glútea y ambos muslos. En diciembre de 2018 es derivado a nuestro centro para continuar con tratamiento quimioterápico y plantear TPH. Inicia tercera línea de tratamiento con esquema MINE a dosis reducidas (por insuficiencia renal crónica) y tras 3 ciclos sin incidencias, el paciente se encuentra en respuesta completa por lo que se planifica para TPH alogénico de su hermana HLA idéntica.

Conclusiones: - El diagnóstico en fases iniciales de esta patología requiere un alto índice de sospecha, dada su baja incidencia y sus similitudes con otras patologías cutáneas. - Su curso clínico varía desde indolente hasta agresivo, requiriendo en estos casos la administración de regímenes de poliquimioterapia. - En formas agresivas y resistentes a > 2 líneas de tratamiento quimioterápico se ha de considerar el TPH alogénico.

PB-102

TRANSFORMACIÓN O TRANSDIFERENCIACIÓN DE UN LINFOMA DE HODGKIN CON CAMBIOS RELACIONADOS A CASTLEMAN

Navajas Laguna C¹, Ríos Herranz E¹, Borrego JJ², Sánchez Romero I¹, Terry Ollero B¹, Couto Caro C¹

¹H.U.N.S.Valme; ²H.U.V.Rocío

Introducción: La frecuencia con la que el linfoma de Hodgkin clásico puede asociarse a una neoplasia hematológica secundaria tipo SMD ó LMA se ha mantenido estable a lo largo de los años, atribuyéndose este efecto esencialmente al tratamiento, tanto de quimio como de radioterapia. Cuando su transformación se produce a otro linfoma se plantea además si determinados eventos genético/moleculares están implicados, lo que representaría dianas subyacentes sobre la que investigar. Presentamos el caso de un paciente afecto de linfoma de Hodgkin clásico con cambio histológico en su recaída.

Método-Caso Clínico: Varón de 54 años, fumador severo hasta su primera neoplasia hematológica, diagnosticado en abril de 2017 de linfoma de Hodgkin clásico con cambios asociados a Castleman tipo EN en estadio IV-A por infiltración amigdalal y pulmonar con grupo riesgo

IPS=2. Recibió tratamiento con esquema ABVD y tras 2 ciclos alcanzó Deauville-4 en PET2 por lo que continuó con tratamiento de BEACOP-Pesc por 4 ciclos adicionales alcanzando respuesta metabólica completa. Un año y medio más tarde de la remisión inició cuadro de mal estado general con síndrome febril intermitente de dos semanas de evolución. En el estudio analítico destacaba bicitopenia y un aumento de transaminasas, así como de LDH. En TAC/PET presentaba múltiples adenopatías hipermetabólicas tanto a nivel supra como infradiaphragmático formado conglomerados así como captación a nivel hepático y espléneo más captación patológica en médula ósea del esqueleto axial.

Se realizó exéresis de ganglio inguinal derecho que mostró una infiltración linfoide con formas de tamaño pequeño, mediano y grande de alto índice proliferativo (Ki-67 = 75%) de fenotipo CD3+/CD5+/CD7+, CD4>>CD8, sin inmunotinción para CD56, granzima B ni CD10, pero sí para PD.1, más abundante celularidad B CD20+. Con EBER se observaban señales en numerosas células, siendo también relevante la población CD30+. Realizados estudios de reordenamientos B y T, se detectó un patrón clonal en ambos tanto la población B como la T por lo que se interpretó el cuadro como linfoma T helper tipo angioinmunoblástico con proliferación linfoide B clonal CD30+ asociada a virus de Epstein-Barr (VEB).

Conclusiones: El linfoma de Hodgkin clásico, la enfermedad de Castleman y el linfoma de células T-helper foliculares se caracterizan por su alta asociación al VEB. Las células B infectadas por VEB a su vez pueden remedar células tipo Hodgkin/Reed-Sternberg lo que en ocasiones dificulta su interpretación. Está descrita la población B clonal en casos de linfoma T angioinmunoblástico, bien en forma de proliferación inmunoblástica o en forma de linfoma (tanto Hodgkin como no Hodgkin) que puede estar en relación, o no, con el VEB. En el presente caso la población B sí está asociada a VEB pero no llega a constituir aún histológicamente un linfoma. Se ha especulado que la interacción entre las células tipo Hodgkin/Reed-Sternberg y las células PD-1 positivas constituyen un mecanismo patogénico de proliferación clonal B. Se desconoce no obstante los mecanismos patogénicos o infectivos que pueden justificar la diferenciación entre linfoma de Hodgkin y el linfoma angioinmunoblástico.

PB-103

LINFOMA HEPATOESPLENICO

Herrera F¹, García Vela J¹, Martín Rubio I¹, Álvarez Juárez M¹, Galan Vega J¹, López Prieto C¹, Escolano Escobar C¹, Carmona Zabala I¹, García Alonso L¹, Oña Compán F¹

¹Hospital Universitario Getafe

Introducción: Los linfomas T constituyen menos del 15% de los linfomas no Hodgkin. El linfoma T hepato esplénico es una entidad rara (<1%), con predominio en el sexo masculino, con una media de incidencia en los 35 años. Deriva de una célula T citotóxica, generalmente gamma-delta, y presenta infiltración sinusoidal de médula ósea, bazo e hígado, sin afectar sangre periférica.

Materiales Y Metodos: El estudio se llevó a cabo con material obtenido de biopsia de médula ósea, enviando muestra a citometría de flujo, citología, anatomía patológica, biología molecular y genética. Asimismo, se realizó el mismo estudio en sangre periférica y biopsia esplénica.

Resultados: Paciente varón de 52 años de edad, asintomático y sin antecedentes previos de interés que en analítica de rutina de su médico de atención primaria se detecta bicitopenia (Neutropenia de 20 neutrófilos y trombopenia de 110.000 plaquetas). Se comienza el estudio del paciente confirmando en una segunda analítica los hallazgos, permaneciendo la bicitopenia. Se realiza biopsia de médula ósea, en donde el estudio por citología identifica linfocitos de talla intermedia con ausencia de gránulos azurófilos, la muestra se remite a citometría de flujo observando un aumento de linfocitos T de mayor complejidad que los linfocitos T normales y con menor intensidad en la expresión de CD3, siendo doble negativos con expresión TCR Gamma-Delta (GD). Además se observa alteración de la maduración en granulocitos y monocitos (predominio de formas inmaduras), sin exceso de blastos, por lo que se descarta razonablemente que no se tratase de una Leucemia aguda.

En cuanto a la población en estudio, el Inmunofenotipo se corresponden a linfocitos T CD3+, CD4-, CD8- y GD+, CD5-, CD2-, CD7++, CD56+, CD16++, CD94++, CD57-,GrB-, CD45RA-, CD27-, Tc1-, CD30-, CD11c -, Tdt -.

La muestra además es enviada a citología en la que se observan, anatomía patológica donde informan de infiltración sinusoidal de linfocitos T y que ésta población es TIA1+, a genética, presentando cariotipo normal con ausencia de isocromosoma 7 o trisomía 13, y biología molecular donde informan reordenamiento monoclonal gd. Como pruebas complementarias se realiza una ecografía abdominal, donde se observa esplenomegalia masiva de 19cm, e hígado sin alteración, PET TAC con captación patológica en el bazo, por lo que se procede a realizar BAG esplénica siendo analizada por citometría de flujo y anatomía patológica, observando infiltración de la pulpa roja por proceso linfoproliferativo T.

Conclusión: Con los datos citológicos, fenotípicos y clínicos con esplenomegalia masiva, concluimos que el paciente presenta un Linfoma T Hepato Esplénico GD, con afectación de médula ósea y bazo. El análisis de una biopsia esplénica por citometría de flujo es un método rápido y útil para un diagnóstico de un proceso linfoproliferativo. El diagnóstico diferencial se plantea con la leucemia de linfocitos grandes granulares T GD, aunque tenemos suficientes datos para descartar esta entidad.

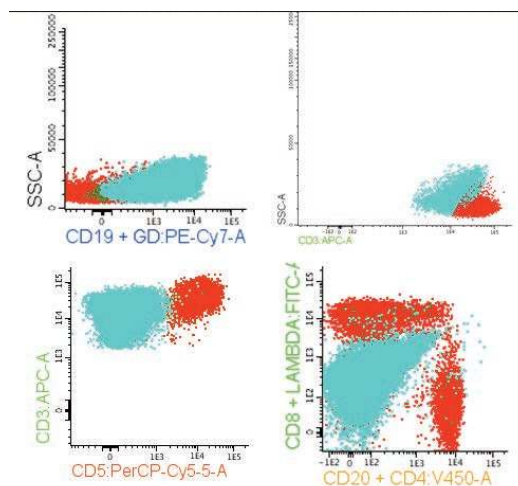


Figura 1.

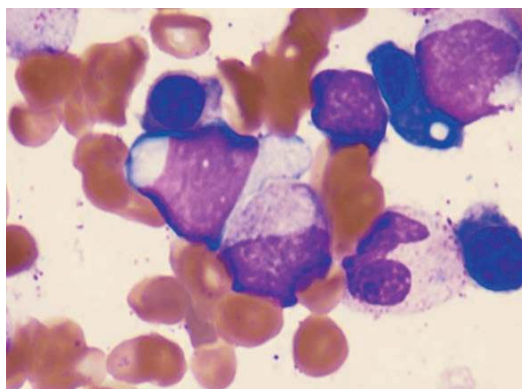


Figura 2.

PB-104

LINFOMA DE CELULAS DE MANTO, AFECTACION INUSUAL.

Herrera F¹, Delgado Trillo I¹, García Vela J¹, Álvarez Juárez M¹, Galan Vega J¹, López Prieto C¹, Escolano Escobar C¹, Carmona Zabala I¹, Oña Compán F¹

¹Hospital Universitario Getafe

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es una entidad agresiva que representa el 6-7% de los linfomas no Hodgkin y generalmente se presenta como enfermedad en estadio IV. Las localizaciones extranglionares más frecuentes son la médula ósea, sangre, anillo de

Waldeyer y tracto gastrointestinal, mientras que la afectación del sistema nervioso y respiratorio es menos frecuente.

Materiales Y Métodos: Presentamos el caso de un paciente con un LMF con una afectación extraganglionar poco habitual, como es el musculo estriado de la musculatura extraganglionar.

Así mismo describimos los resultados de los estudios diagnósticos efectuados para la confirmación del diagnóstico.

Caso Clínico: Paciente varón de 70 años que en noviembre de 2014 es diagnosticada de Linfoma no Hodgkin del Manto Folicular (LCM) en estadio IV-A. Recibió tratamiento quimioterápico con esquema R-CHOP x 6 ciclos, alcanzando la remisión completa. En abril de 2016, recae en columna dorsal, a nivel D11-D12, y fue tratado con radioterapia local, R-CHOP y terapia de mantenimiento con rituximab bimensual durante dos años. En septiembre de 2018, a raíz de tumoración paravertebral izquierda, se realiza PET- TAC que demostró una única tumoración metabólicamente activa, en la musculatura paravertebral, con sospecha de recidiva de su proceso de base, sin otras afectaciones sospechosas. Se realizó biopsia con aguja gruesa (BAG) de dicha tumoración, y se remitieron para estudio por citometría de flujo y por anatomía patológica.

Resultados: El estudio por citometría de flujo mostró linfocitos de linaje B con fenotipo CD19+, CD20+, CD5+, CD23- y clonalidad de las cadenas de las inmunoglobulinas. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico de LMC, siendo la expresión de ciclina D1 positiva. No se observó afectación en la sangre ni en la médula ósea.

Conclusión: Nuestro caso es un ejemplo de una afectación extranodal inusual en el tejido muscular, por un linfoma del manto folicular. El estudio inmunofenotipo por citometría de flujo de una muestra de biopsia con aguja gruesa es un método rápido, seguro y sensible para el diagnóstico de las neoplasias linfoides, hallazgos que deben confirmarse con el estudio anatomopatológico.

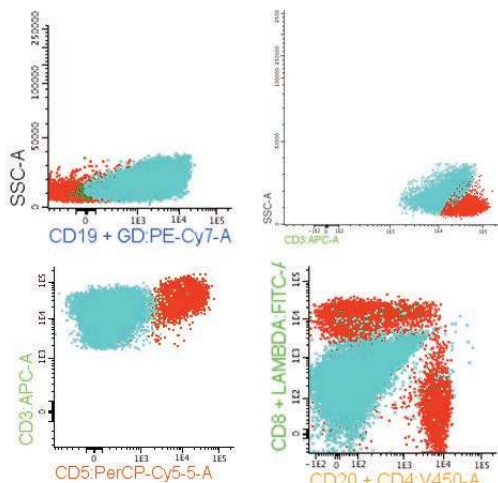


Figura 1.

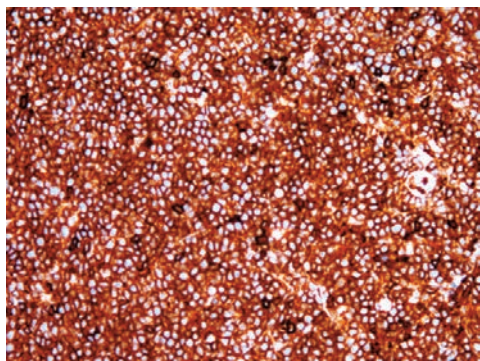


Figura 2.

PB-105

TRATAMIENTO DE LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES SEGÚN ESQUEMA CODOX-M/IVAC+R: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

García-Ramírez P¹, Díaz-Morfa M¹, Torralba M¹, Vázquez-Ramos A¹, Guillen H¹, Pérez-Ortega A¹, Nuevo I¹, Gil-Pérez A¹, Golbano N¹, Arbeteta J¹, Morales D¹, Herrero S¹, Santos A¹, Subirá D¹, De Miguel D¹

¹Hospital 7 Universitario de Guadalajara

Introducción: El tratamiento estándar del Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) obtiene una supervivencia global alta, pero los pacientes que recidivan o son refractarios tiene un pronóstico pobre. El esquema quimioterápico CODOX-M/IVAC+R (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, altas dosis de metotrexate, citarina, ifosfamida y etoposido, combinado con rituximab) es una alternativa efectiva como tratamiento del LBDCG como desarrolló Magrath et al (Magrath I., Adde M., Shad A. et al. J Clin Oncol 1996; 14: 925-934).

Objetivos: Analizar los resultados del tratamiento de primera línea de los pacientes con LBDCG según esquema quimioterápico CODOX-M/IVAC+R en nuestro centro.

Pacientes: Recogemos retrospectivamente 22 pacientes tratados con esquema R-CODOX-M/IVAC-R (Figura 1) desde enero 2010 hasta la actualidad. Las indicaciones fueron: LBDCG (n=13); Linfoma de Burkitt (n=4); Linfoma Burkitt like (n=1) Linfoma de células B inclasificable (n=2), Linfoma plasmablastico (n=1) y Linfoma T-NK (n=1) en primera línea o sucesivas.

Figura 1. Esquema quimioterápico CODOX-M/IVAC +R dosis para <65 años.

CODOX-M-Rituximab (2 ciclos):

- Rituximab 375mg/m² (Día 1)
- Ciclofosfamida 800mg/m² (Día 1) y 200mg/m² (Días 2-5)
- Adriamicina 40mg/m² (Día 1)
- Vincristina 1.5mg/m² (Días 1 y 8)*
- Metotrexate 1200mg/m² en 1 hora y 240mg/m²/hora en 23 horas (Día 10)*
- Ara-C intratecal (Días 1 y 3) y Metotrexate intratecal (Día 15)

IVAC-Rituximab (2 ciclos):

- Rituximab 375mg/m² (Día 1)
- Ifosfamida 1500mg/m² (Días 1-5)*
- Etoposido 60mg/m² (Días 1-5)
- Ara-C 2gr/m² cada 12 horas (Días 1 y 2)*
- Metotrexate intratecal (Día 5)

*ajuste de dosis >65 años

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global



Resultados: De los 22 pacientes se analizaron 13 pacientes diagnosticados mediante biopsia de LBDCG que recibieron tratamiento de primera línea según esquema CODOX-M-IVAC+R. La mediana de edad al diagnóstico fue de 57 años (RI: 50-65), el índice de proliferación Ki67% se estudió en 11 pacientes siendo la mediana del 95% (RI:90-98). Recibieron una mediana de 4 ciclos (RI: 2-4) El 84,6% de los pacientes tuvieron complicaciones infecciosas. Dos pacientes presentaron infección fúngica invasiva (15%) y el 23% enfermedad tromboembólica. El 30% de los pacientes requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos. El

30,8% de los pacientes requirió suspender el tratamiento tras 2 ciclos del esquema por complicaciones graves. La mediana de supervivencia fue de 48,75 meses (Figura 2) con una mediana de seguimiento de 19,3 meses (RI: 4-47,6). El 38% falleció (n5) durante el seguimiento. El 25% de los pacientes falleció en los primeros 6 meses y el 17% por complicaciones del tratamiento durante el seguimiento. Por cada incremento de un año en la edad de los pacientes la tasa de mortalidad se incrementa en un 1,9%, aunque de forma no significativa (HR 1,019; IC95%: 0,95-1,1;p=0.622). El 84,6% de los pacientes obtuvieron una respuesta global medida por PET o TAC tras el fin del tratamiento. 69,2% alcanzó remisión completa (RC) y 15,4% remisión parcial (RP). En 2 pacientes no fue valorable uno por mortalidad precoz y otro por encontrarse con tratamiento activo. El porcentaje de recaída fue del 7,7% (n=1). La supervivencia libre de progresión (SLP) del 89% en nuestra cohorte.

Conclusiones: El tratamiento quimioterápico según esquema R-CODOX-M/IVAC-R es una opción terapéutica para LNH-B de alto grado con una elevada tasa de respuestas y baja de recaída según confirma nuestra cohorte. Sin embargo, debe considerarse la elección adecuada de los pacientes candidatos según la edad y las comorbilidades por las complicaciones que este asocia.

PB-106

R-HYPERCVAD EN EL LINFOMA DEL MANTO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Lemes Quintana C¹, Morales Ruiz Y¹, Fernández Martín RC¹, Guedes Mesa S¹, Abdelfatah Mohamed S¹, Caballero Gómez MM¹, Romero Khoury C¹, Torres Miñana L¹, Bosch Benítez JM¹, González San Miguel JD¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es un LNH poco frecuente con amplia variabilidad clínica. Una minoría de pacientes presenta una enfermedad indolente y pueden permanecer años sin tratamiento. Sin embargo, la mayoría tiene un curso agresivo requiriendo tratamiento quimioterápico de alta intensidad. El tratamiento inicial del LCM está sujeto a una gran variabilidad de opciones según las características del paciente (candidato o no a TASPE) así como del esquema terapéutico de inducción. A continuación exponemos los resultados en nuestro centro de los pacientes con LCM tratados con R-HyperCVAD (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dexametasona, alternando con ciclos de altas dosis de metotrexate, Ara-C) seguido en la mayoría de casos de TASPE y mantenimiento con rituximab.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo unicéntrico en el que se incluyen los pacientes con diagnóstico de LCM tratados con R-HyperCVAD entre 2011 y 2016. Se recogió un total de 8 pacientes. Registramos los datos iniciales del estado de la enfermedad, la respuesta previa y postTASPE, así como las complicaciones debido a la quimioterapia.

Tabla 1.

Sexo	Edad	Estadio	MIPi	Respuesta Qi	Revaluación tras TASPE	Mantenimiento	Estado actual
V	56	IVX-B (médula ósea, parótida)	Bajo riesgo	RP	RC	Sí	RC a los 2a,10m
V	47	IVB-S (médula ósea)	Alto riesgo	RP	PE, 2ª línea: Ibrutinib + TASPE: RC	Sí, mala tolerancia (sólo 3 ciclos)	Recaída a 1,5a del TASPE. Éxitus por enfermedad
F	67	IV-A (amígdala y médula ósea)	Alto riesgo	RP	RC	Sí	Éxitus por otras causas a los 4a,9m
V	56	IVBXS (médula ósea, pleura, probable pulmón)	Alto riesgo	RP	RC	Sí	RC a los 3a,10m
V	62	IVS-B (médula ósea, con expresión periférica)	Alto riesgo	RP	RC	Sí	RC a 1 a
V	66	III-E, X, S-B (músculo)	Riesgo intermedio	RP	Enf. estable	No por éxitus	Enf. Estable hasta 10m. Éxitus por Adenoca dig.
V	61	2ª línea tras recaída: III-AX	Bajo riesgo	RP	RP	No	Recaída a los 2m, éxitus por enf.
V	40	III-A	Bajo riesgo	RC	RC	Sí	RC a los 3a,3m

Resultados: 7/8 eran varones. Edad 40-67 años. Todos estadios avanzados, siendo 5/8 E. IV, resto E. III. Tras R-HyperCVAD + TIT 7/8 (87.5%) presentaron Respuesta Parcial (RP) y 1/8 RC. Tras consolidar

con TASPE, 4/8 consiguieron mejoría de la respuesta obtenida con RC (Remisión completa), progresión en 1 pte, y estabilidad de la respuesta en 3/8. Todos recibieron mantenimiento con rituximab excepto en 2 pacientes que fueron éxitus y en 1 pte que fue intolerante por citopenias e infecciones. Las complicaciones más frecuentes fueron citopenias grado 3-4, con infecciones graves: 3/8. Ningún paciente suspendió la quimio por complicaciones/intolerancia, y ninguno falleció por toxicidad. Un solo paciente recibió R-HyperCVAD como 2ª línea tras RCHOP. 2/8 pacientes presentaron recaída/progresión, con una mediana de tiempo hasta progresión de 10 meses. De los pacientes que alcanzaron remisión, la mantuvieron con una mediana de SLP de 39 meses.

Conclusión: A pesar de la toxicidad descrita habitualmente con R-HyperCVAD, la incidencia de complicaciones graves, sepsis o mortalidad asociada al tratamiento fue inferior a la descrita en distintas series (con tasas superiores en el 29-50% de los pacientes que no completaron tratamiento por toxicidad), siendo un esquema tolerable y con buenos resultados (se describen RC 72- 87% con una SLP 4-5 años, datos similares a los obtenidos en nuestra serie). Postulamos como posible causa de los resultados la selección rigurosa del paciente candidato a este esquema sin comorbilidades y fit.

PB-107

LINFOMA PERIFÉRICO DE CELULAS T NO ESPECIFICADO, CON INFITRACION DE PIEL Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: A PROPOSITO DE UN CASO

Hernández Pérez PM¹, Peralta RS, Farfan G, Larreina Pérez J, Esteban Figueroa A, Campeny Najara A, Herrera Pérez P, Hermosilla M, Felii Sanchez J, Garcia Muñoz R, Najera Irazu MJ

¹Hospital San Pedro. Logroño

Introducción: El linfoma periférico de células T no especificado (PTCL, NOS), es el subtipo más común de Linfomas T periféricos en los países occidentales, representando aproximadamente el 30% de estos y aproximadamente el 4% de los linfomas no Hodgkin en general. La mayoría de los pacientes presentan linfadenopatía generalizada con o sin enfermedad extranodal. No hay un inmunofenotipo característico, aunque en la mayoría de los casos, se pierden uno o más antígenos de células T “maduras”, como CD5 o CD7. El diagnóstico de este tipo de linfomas es de exclusión.

Caso Clínico: Mujer de 57 años con astenia y anorexia de un mes de evolución, no fiebre asociada ni pérdida de peso, sin antecedentes de relevancia. A la exploración física destaca; edema hasta muslos, fovea positiva, lesiones papulo-eritematosas en tronco, sobrelevadas, no dolorosas ni pruriginosas. Analítica: Hemoglobina 10 gr/dL, Plaquetas 270x1000/mL, monocitosis 3100. Morfología sangre periférica: Falsa monocitosis, conteo manual: neutrófilos 12%, linfocitos normales 7%, linfocitos atípicos 77%, monocitos 2%, eosinófilos 2%. Linfocitos atípicos maduros de cromatina condensada y citoplasma basófilo con vacuolas. Mielograma: Infiltración por un 10.4% de linfocitos maduros atípicos, citoplasma basófilo con pequeñas vacuolas. Citometría de médula ósea: población CD4+ atípica (94%) con pérdida de CD7 (50%) y de CD26 (50%) y ganancia de CD25+. Cariotipo:47,XX,t(1;2)(q31;p25) del(7)(p14),+8,add(15)(p13),add(20)(q13)(50/50). Biopsia de piel: estudio inmunohistoquímico positivo en la población tumoral para CD3, CD4 y CD5 con negatividad para CD7. Biopsia ósea: Células neoplásicas intensamente inmunorreactivas para CD3 y CD4, con pérdida de expresión de CD7. Citometría líquida cefalorraquídeo: infiltración por un 12% de linfocitos T CD4 de fenotipo patológico.

Discusión: En nuestro caso se planteó el diagnóstico diferencial principalmente entre; Síndrome de Sézary y Leucemia /Linfoma T del adulto. No se pudo catalogar como Síndrome de Sézary ya que aunque la histoquímica era sugerente, la infiltración por linfocitos no afectaba la epidermis. Otro de los posibles diagnósticos era la Leucemia/Linfoma del Adulto, el inmunofenotipo era sugestivo y la paciente era ecuatoriana, dado que el HTLV es endémico en el Caribe se planteó también como diagnóstico diferencial pero el resultado para el virus fue negativo. La paciente recibió cinco ciclos de CHOEP con mala tolerancia y posteriormente falleció por progresión de la enfermedad.

Conclusiones: El diagnóstico del PTCL NOS es por exclusión e incluye otros linfomas de células T y linfomas de células B (incluido el linfoma de Hodgkin) que tienen características morfológicas y inmunofenotípicas similares.

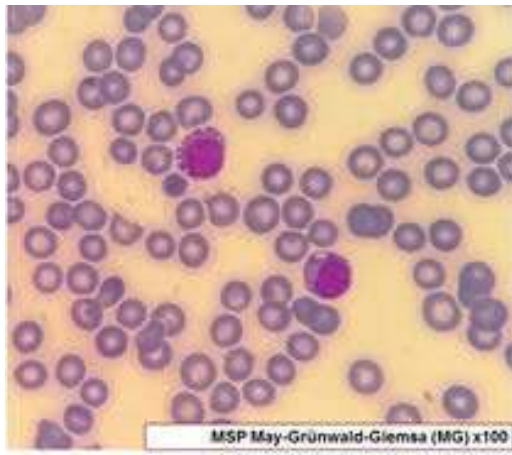


Figura 1.

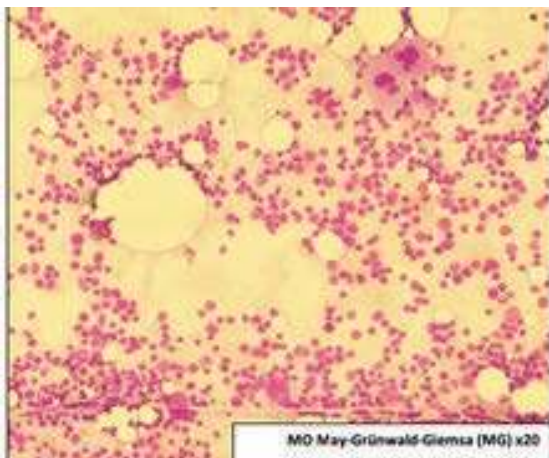


Figura 2.

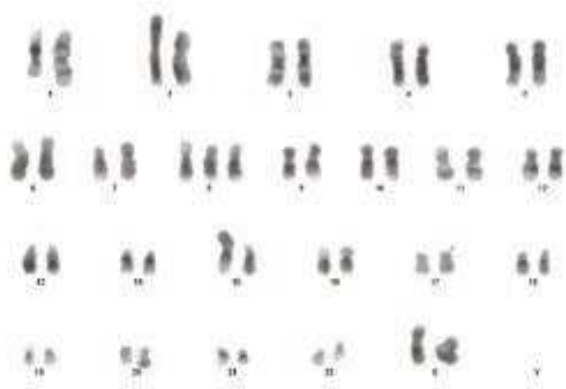


Figura 3.

PB-108
ASCITIS QUILOSA TRAUMÁTICA COMO PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LINFOMA NO HODGKIN (LNH) FOLICULAR

Afonso Ferrández V¹, Cabrera de Olano V¹, Ramos de León Y¹, Gordillo Martín M¹

¹Dr José Molina Orosa

Introducción: Se define ascitis como la presencia de fluido en la cavidad peritoneal. Si el líquido presenta aspecto lechoso y es rico en triglicéridos (> 200 mg/dL) se denomina ascitis quilosa. Puede ocurrir por aumento de presión linfática en procesos malignos que interrumpen el

flujo linfático provocando escape de linfa, o tras un daño, generalmente quirúrgico, que causa una fístula linfoperitoneal. Aunque infrecuente, puede manifestarse en los linfomas, y su diagnóstico y manejo específicos se revisan en este caso.

Tabla 1.

Tabla 1: Evolución Radiológica
TAC (diagnóstico)
Presencia de adenopatías supra- e infra diafrágicas de hasta 24 mm, y dos grandes masas a nivel abdominal: una que rodea arteria mesentérica superior y se extiende caudalmente hasta rama ileocólica, de 10x5 cm y un conglomerado de adenomegalias retroperitoneales que rodean aorta, arterias y venas renales, arterias lumbares y comprime y desplaza lateralmente a vena cava inferior, de 10x5 cm
TAC (tras 2 ciclo)
Desaparición de las adenopatías supradiafrágicas. Extensa cantidad de líquido ascítico en todo los compartimentos intraperitoneales, en la pelvis, en una pequeña hernia crural derecha, en pterias paracólicas raíz del mesentérico, provocando medialización de las asas. No se aprecia captación de las paredes peritoneales. Persistencia de una discreta masa de partes blandas alrededor del origen de los vasos del tronco celiaco, que mide aproximadamente 5 x 4 cm. Hígado de tamaño y morfología normal, de contorno liso, sin evidencia de lesiones focales ocupantes de espacio
PET-TC (fin de tratamiento)
Aumento de densidad en torno a los vasos peritoneales y retroperitoneales, con realce metabólico (SUV máx <2.5) que no destaca visualmente del fondo normal, por lo que se relaciona con cambios crónicos/residuales tras tratamiento. En el receso recto-uterino persiste cierta cantidad de líquido libre destacando ahora una captación focal en el lado derecho del mismo (SUV máx 3.81). No se identifican focos adenopáticos activos en el resto de los territorios explorados.

Tabla 2.

Tabla 2. Causas de ascitis quilosa				
Neoplásicas	Cirrosis	Postquirúrgicas	Inflamatorias	Otras
Linfomas		Disección ganglionar retroperitoneal	Radiación	Congénitas (niños)
Otros tumores	Infecciosas	Reparación aneurisma abdominal	Enfermedad de Whipple	Insuficiencia cardiaca derecha
Tumor carcinoide	Tuberculosis	Catéter para diálisis peritoneal	Pericarditis constrictiva	Miocardopatía dilatada
Sarcoma de Kaposi	Filariasis	Resección vena cava inferior	Fibrosis retroperitoneal	Síndrome nefrótico
Linfangiomiomatosis	Mycobacterium avium intracelular	Funduplicatura de Nissen	Sarcoidosis	Traumáticas
			Esprúe celiaco	
			Pancreatitis	

Métodos: Mujer de 49 años con crecimiento progresivo de perímetro abdominal y pérdida de peso de varios meses. No antecedentes personales ni quirúrgicos de interés. No hábitos tóxicos. En TC hallazgos compatibles con síndrome linfoproliferativo con dos grandes masas abdominales de 10 x 5 cm (Tabla 1). Se diagnóstica de LNH folicular grado 2, estadio IV tras exéresis quirúrgica de cuña de 2x2 cm sobre masa epigástrica; se describe presencia de ascitis quilosa en la intervención. Cuatro semanas después comienza tratamiento quimioterápico con rituximab-bendamustina (R-B). En el día +3 del primer ciclo presenta un episodio de ascitis a tensión, evacuada por paracentesis. El líquido ascítico presenta altos niveles de triglicéridos y albúmina, sin datos de infección. Se mantiene actitud expectante ante sospecha de obstrucción linfática por las masas adenopáticas. Las siguientes semanas presenta evolución tórpida con múltiples episodios de ascitis de similares características, precisando evacuación de 5-7 L de líquido ascítico en hasta 7 ocasiones. Pérdida ponderal importante con datos progresivos de desnutrición calórico-proteica. Se sospecha ausencia de respuesta al tratamiento y tras 2 ciclos se reevalúa mediante TC (Tabla 1), hallándose sin embargo disminución importante de las masas abdominales; dada la buena respuesta se mantiene esquema quimioterápico. Se añaden medidas dietéticas: restricción de sodio y lípidos de cadena larga, suplementos orales con ácidos grasos de cadena media, aceite MCT. Se realiza pruebas necesarias para el diagnóstico diferencial de ascitis quilosa (Tabla 2) descartándose además afectación linfomatosa del líquido ascítico. Esto no detiene la pérdida de peso ni la frecuencia de paracentesis. En la bibliografía se describe el uso de linfografía o linfoescintigrafía para localización de posible fístula o fuga linfática, pero ésta no se realiza en nuestro hospital ni en los del entorno, por lo que no se puede descartar. Tras 5º ciclo presenta infección del líquido ascítico e ingresa para antibioterapia. Se instaura tratamiento conservador más restrictivo, junto con el servicio de endocrinología: dieta absoluta (salvo ingesta de agua), nutrición parenteral total y perfusión de somatosta-

tina, que debe sustituirse por octreótido tras sufrir la paciente crisis dolorosa intensa abdominal. La ascitis cesa de forma casi inmediata. A los 10 días inicia tolerancia oral y continua medidas dietéticas previas sin que se produzca reaparición de la ascitis. Finaliza los 6 ciclos de R-B con respuesta completa metabólica (Tabla 1) y una pérdida ponderal final de 20 kg que ha recuperado parcialmente tras la mejoría.

Resultados: El diagnóstico final, por exclusión, es de fuga linfoperitoneal traumática tras exéresis ganglionar. La aparición de ascitis se sitúa en esta intervención sin que se describa en ninguna prueba previa. La resolución habitualmente se consigue con tratamiento conservador, siendo la cirugía la última opción en caso de fallo al mismo.

Conclusión: La aparición de ascitis quilosa es una rara manifestación del linfoma, que puede llevar a un rápido deterioro clínico y debe realizarse un diagnóstico diferencial de forma sistemática para inicio precoz del tratamiento pertinente.

PB-109

VALOR PRONÓSTICO DEL SCORE FLIPI2 EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES COM LINFOMA FOLICULAR INAUGURAL

Freitas J¹, Couto M¹, Castro C¹, Tavares M¹, Pereira D¹, Moreira C¹, Chacim S¹, Domingues N¹, Espírito Santo A¹, Martins Â¹, Viterbo L¹, Oliveira I¹, Moreira I¹, Henrique R¹, Mariz J¹

¹Instituto Português de Oncologia Porto

Introducción: El Linfoma Folicular (LF) es el linfoma indolente más común, se trata de una enfermedad incurable caracterizada por múltiples tratamientos consecutivos. El Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) se desarrolló en la era pre-rituximab como modelo de pronóstico, posteriormente surgieron nuevas herramientas de pronóstico en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), como el FLIPI2. Nuestro objetivo pasa por validar el score FLIPI2 en la SLP y la SG en pacientes con LF inaugural tratados con inmuno-quimioterapia (R-CHOP y R-CVP).

Métodos: En nuestra muestra incluimos 79 pacientes (pts), con diagnóstico de LF entre 2010 y 2017, con disponibilidad de las variables necesarias para aplicar el FLIPI y FLIPI2 score.

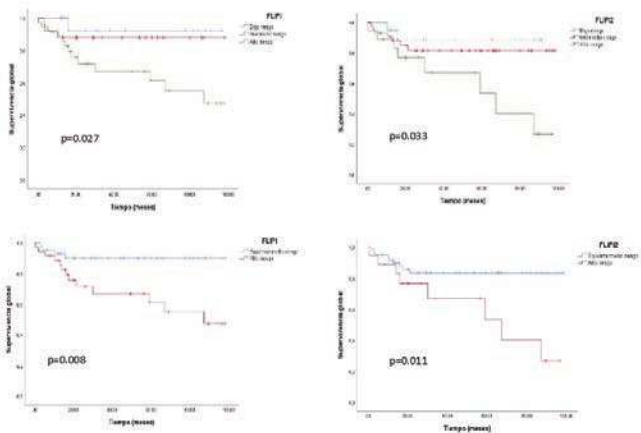


Figura 1. 5 años supervivencia global según FLIPI score (izquierda) y FLIPI2 score (derecha).

Resultados: Edad mediana: 58 años[25-82], >60 años: 34pts (43%), género masculino: 33 (41,8%), estadio III-IV Ann Arbor: 62 (78,5%), Hb <12g/dL: 17 (21,5%), β_2 microglobulina>ULN: 16 (20,3%), LDH>ULN: 24 (34,5%), involucramiento medular: 29 (36,7%), >4 áreas ganglionares afectadas: 52 (65,8%), diámetro más largo (>6cm) de la mayor adenopatía: 35 (44,3%). La mediana de seguimiento fue de 47.9 meses [1,7-100,8]. Utilizando el FLIPI, 18pts (22,8%) se encontraban en el grupo de bajo riesgo, 25 (31,6%) en el intermedio y 36 (45,6%) en el grupo de alto riesgo. Con el FLIPI2, 19pts (24,1%), 42 (53,2%) y 18 (22,8%) se encontraban en riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. Según el FLIPI, la tasa de 5a-SLP fue de 92,3%, 87,8% y 61,3% para el riesgo bajo, intermedio y alto (fig.1; p=0,027). Según la FLIPI2, la tasa de 5a-SLP fue de 88,4%, 81,4% y 67% para el riesgo bajo, intermedio y alto, Figura 1 (p=0,033). En cuanto a FLIPI, 5a-SG para los grupos de bajo,

intermedio y alto riesgo fueron 100%, 95,8% y 73,8% (p=0,088). Utilizando el FLIPI2, 5a-SG fueron 93,3%, 88,7% y 61,1% (p=0,021). Aplicando las estadísticas Harrell C, FLIPI2 no produce un índice más discriminatorio en comparación con el FLIPI relativamente a la SLP (FLIPI: c=0.654 vs FLIPI2: c=0.611) pero es más predecible en términos de SG (FLIPI: c=0.687 vs FLIPI2: c=0.697).

Conclusiones: En este estudio, con respecto a SLP y SG, FLIPI y FLIPI2 son índices pronósticos confiables, principalmente en la definición de un grupo de alto riesgo, pero pobre en la distinción entre riesgo bajo o intermedio. Aunque el FLIPI2 es un índice pronóstico reproducible de utilidad clínica para la evaluación pronóstica inicial de los pacientes con LF, no se encontró que fuera superior a FLIPI, por lo que se necesitan estudios adicionales y prospectivos.

PB-110

LINFOMATOSIS MENÍNGEA COMO EVENTO TARDÍO EN LINFOMA DEL MANTO: A PROPÓSITO DE UN CASO

García Bacelar A¹, Bourgeois García M¹, Acevedo García R¹, Gómez García L¹, Cuello García R¹, García de Coca A¹, De la Fuente Graciani I¹, Cebeira Moro MJ¹, Bombín Canal C¹, Caballero Berrocal JC¹, Golvano Guerrero EM¹, Pérez González S¹, Pérez Martínez C¹, Tamayo Velasco A¹, Peñarrubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: El linfoma del manto representa el 5-7% de los Linfomas No Hodgkin (LNH). Afecta predominantemente a varones (2:1) en la sexta década de la vida y presenta una mediana de supervivencia de 4-5 años. Notópicamente se caracteriza por la presencia de una población monoclonal de línea B con positividad para CD5 y sobreexpresión de ciclina D1, asociada a la presencia constante de la translocación t(11;14). La presencia de características biológicas como Ki67 elevado, mutaciones en p53 y deleciones de p16, se relacionan de forma cercana a la variante blástica. La afectación extranodal en sistema nervioso central (SNC), es una localización inusual en el curso del linfoma del manto y puede ocurrir en el 10-20% de los casos, siendo un evento tardío en la evolución de la neoplasia. La histología blástica, aparición de síntomas B, LDH elevada y MIPI alto-riesgo son indicadores de posible afectación de SNC, por lo que se recomienda realización de punción lumbar con estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR). La respuesta al tratamiento en estos casos es muy baja, con una mediana de supervivencia de 2-9 meses desde la recaída. Una vez establecido el diagnóstico de afectación del SNC el pronóstico es desfavorable, siendo la progresión sistémica del linfoma la principal causa de fallecimiento.

Métodos: Presentamos el caso de un varón de 73 años, diagnosticado en 2014 de linfoma del manto (LCM) estadio IV A con MIPI alto riesgo. El paciente recibió tratamiento con quimioterapia alternante RCHOP/RDHAP x 6 alcanzando primera remisión completa y se le realizó TASPE en 2014. Presenta primera recaída tras hallazgo de úlcera con aspecto neoplásico e infiltración de médula ósea en 2017, recibiendo R-Ibrutinib con escasa respuesta. En junio de 2018 se observa un ligero aumento en adenopatías perigástricas iniciando tercera línea con lenalidomida ajustado a función renal. El paciente ingresa en 2019 por deterioro del estado general y debilidad de extremidades inferiores, objetivando en la exploración física paraparesia.

Resultados: Se realiza RMN dorsolumbar, que demuestra un engrosamiento difuso de las raíces de la cola de caballo con aumento de su señal, orientando como primera posibilidad a diseminación leptomeningea por proceso linfomatoso. En el aspirado medular se observa 14% de linfocitos atípicos compatible con infiltración por LNH. La anatomía patológica de médula ósea mostraba signos de infiltración medular focal por linfoma del manto con linfocitos intermedios centrocitoides que expresan CD20, CD5 y Ciclina D1. Se realiza LCR que evidencia infiltración masiva por linfoma del manto por lo que se inicia quimioterapia intratecal, sin obtener respuesta con posterior fallecimiento.

Conclusiones: Los mecanismos por los cuales el linfoma del manto afecta al SNC no se comprenden completamente. El hecho de que, en la mayoría de los casos la afectación de SNC se produzca en el transcurso de enfermedad como parte de una recaída o progresión generalizada, indica que se necesitan terapias dirigidas. La importancia de sospechar y confirmar posteriormente una posible infiltración neuromeníngea radica en la necesidad de administrar al paciente, de manera precoz, un tratamiento quimioterápico intratecal. Una vez establecido

el diagnóstico de afectación del SNC el pronóstico es desfavorable, siendo la progresión sistémica del linfoma la principal causa de fallecimiento.

PB-111

NIVOLUMAB EN LINFOMA DE HODGKIN RECAÍDO/REFRACTARIO: EXPERIENCIA EN ARAGÓN

Auría Caballero C¹, Marco Betes V², De Poo Rodríguez V¹, Murillo Florez I², Lacalle Aicua L², Dourdil Sahún V¹, Mayor Pérez L¹, Amarilla Lanzas I¹, Pimentel Feliciano A¹, Rubio Escuin R¹, Martínez Lázaro B¹, Marco Amigot J², Palomera Bernal L¹

¹Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza; ²Hospital San Jorge de Huesca

Introducción: En el linfoma de Hodgkin (LH) las alteraciones genéticas del cromosoma 9p24.1 de la célula de Reed-Sternberg, causan una sobreexpresión del ligando 1 de muerte programada (PDL-1), que conducen a una evasión del sistema inmune y resistencia terapéutica. Para pacientes refractarios primarios o que recaen después de un trasplante autólogo y de tratamiento con Brentuximab, existen pocas posibilidades. Nivolumab es una opción para conseguir respuesta y poder realizar trasplante alogénico. Presentamos la experiencia de 4 casos clínicos de Aragón.

Paciente y métodos: Caso 1: Varón de 69 años diagnosticado de LH celularidad mixta estadio IIIA en Junio de 2005. 1ª línea: ABVDx6 y radioterapia mediastínica con RC. 2ª línea: por recidiva cervical: Ifosfamida, Vinorelbina y Prednisona con RC. 3ª línea: afectación cervical y retroperitoneal: cisplatino, citarabina y dexametasona más radioterapia cervical con RC. 4ª línea: MOPPx4 y Rituximab Gemcitabina con RC. Autotrasplante en Noviembre de 2011 con RC. 5ª línea: por afectación cervical, retroperitoneal, esplénica e iliaco: Brentuximabx4 y por mala respuesta se añade Bendamustinax3 con RC. A los 4 meses recaída agresiva con amplia afectación ósea y esplénica. Se administra Nivolumab. Caso 2: Varón de 32 años con LH esclerosis nodular IIIB en 2015. Tratado en otro país con ABVDx6 con RC y recaída al año. Después BEACOPPx4, GEMOXx4 y DHAPx4 sin resultado. En nuestro país Brentuximabx4 con progresión. Se administra Nivolumab. Caso 3: Varón de 56 años con LH esclerosis nodular IVsB, en Septiembre de 2017. 1ª línea: ABVDx3 y AVDX3 con refractariedad y neumonitis por Bleomicina. 2ª línea: ESAHPx2 con persistencia y toxicidad. 3ª línea: Brentuximabx4 con RC, consolidando con Brentuximab-Bendamustinax4. Progresión posterior rápida. Se administra Nivolumab. Caso 4: varón de 32 años diagnosticado en Abril 2016 de LH depleción linfocítica IVB (ósea). 1ª línea: ABVDx6 con RC. Recaída Mayo 2018. 2ª línea: ESHAPx2 con persistencia. 3ª línea: Brentuximabx4 con progresión. Se administra Nivolumab.

Resultados: En el caso 1 se consigue RC con PET/TAC y biopsia MO negativa, tras 9 ciclos. Continúa tratamiento durante 1 año y se suspende, permanece en RC. Caso 2: Tras 9 ciclos se obtiene respuesta parcial, pero progresa a los 16. Está en ensayo clínico. Caso 3: tras 5 ciclos de Nivolumab respuesta clínica y analítica completa. Pendiente de PET/TAC. Caso 4: Se obtiene RC tras 9 ciclos y se administran 14. Pendiente de alotrasplante de DNE.

Conclusiones: Nivolumab es un fármaco que puede rescatar a pacientes con LH R/R a las terapias disponibles (trasplante y Brentuximab), donde las opciones son escasas. Puede servir como tratamiento puente para un trasplante alogénico y en pacientes no candidatos, como el primer caso, su administración continua puede deparar en un aumento de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Se necesita más investigación y seguimiento para valorar la duración de la respuesta y el tiempo o secuencia de administración.

PB-112

INTOXICACIÓN AGUDA POR METOTREXATE. CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Peña Muñoz F¹, Navarro Bailon A¹, Fonseca Santos M¹, Fernandez Dominguez E¹, Roman Molano L¹, Palomino Mendoza D¹, Avendaño Pita A¹, Gonzalez De La Calle V¹, De Ramon Sanchez CC¹, Martin Sancho A¹, Gutierrez Gutierrez N¹, Caballero Barrigon D¹

¹Hospital Clínico De Salamanca

Introducción: El Metotrexate es un antimetabolito que interfiere con el metabolismo del ácido fólico(1). Bloquea la síntesis de tetrahidrofolato impidiendo la división celular y la producción de proteínas(1). Así, es un componente esencial para el tratamiento de algunas neoplasias hematológicas (1). Dosis superiores a 500 mg/m² son consideradas altas dosis y se utilizan en el tratamiento de algunos linfomas(1). El esquema MATRIX, tratamiento del Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central, utiliza dosis de 3.5 g/m² en el día 1 de cada ciclo (2). Estas dosis se relacionan con mayor riesgo de complicaciones por toxicidad a nivel renal, hepático, mucoso y hematopoyético. Además de la morbimortalidad asociada, estas complicaciones pueden afectar los tiempos de administración del tratamiento y sus resultados antineoplásicos (1).

Caso Clínico: Mujer de 67 años, fumadora activa, sin otros antecedentes de relevancia, con nuevo diagnóstico de linfoma cerebral primario. Recibió primer ciclo de tratamiento con esquema de quimioterapia MATRIX, con adecuada eliminación de metotrexate. Como complicación durante la aplasia presentó sepsis urinaria por E. coli e infección respiratoria por VRS. En día +22 se programó segundo ciclo. En día +2 de tratamiento (metotrexate) comenzó con tos, expectoración y aumento de PCR, por lo que se inició cobertura antibiótica con Amoxicilina-Clavulánico. A las 24 horas se evidenció deterioro de la función renal, elevación de transaminasas y niveles de Metotrexate en plasma de 99 µmol/L. Se suspendió el resto del ciclo y se manejó con dosis altas de ácido fólico, hiperhidratación, alcalinización según pH urinario y diuréticos, con persistencia a las 48 horas de Metotrexate en plasma de 78 µmol/L y deterioro de función renal. Se realizó sesión urgente de diálisis para aclaramiento del fármaco y se administró Glucarpidasa logrando disminución significativa de niveles de Metotrexate y mejoría progresiva de función renal. Se continuó tratamiento hasta día +17 logrando finalmente eliminación del fármaco y niveles en plasma <0.1 µmol/L. No se evidenció mielotoxicidad ni mucositis.

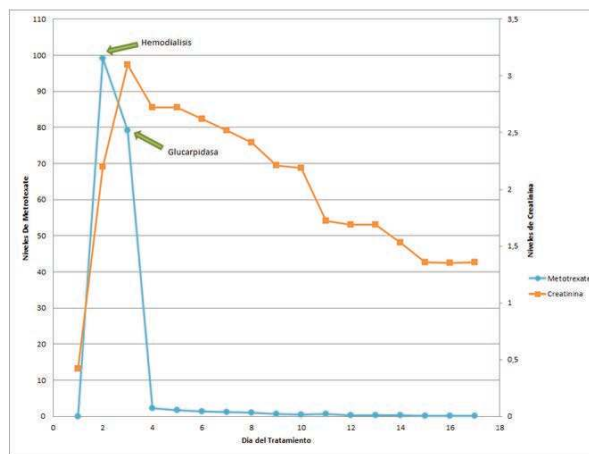


Figura 1. Evolución niveles de Metotrexate y Creatinina.

Discusión: Diferentes mecanismos están relacionados con la toxicidad aguda y la prolongación en el tiempo de eliminación del metotrexate. Dentro de los medicamentos relacionados con esta complicación se encuentran las penicilinas y derivados Ej. Amoxicilina (3). Sin embargo, se deben tener en cuenta factores de riesgo intrínsecos de cada paciente, como la insuficiencia renal previa y ciertos polimorfismos en enzimas implicadas en el metabolismo del fármaco (como la *MTHFR*) (4). Por otra parte, el propio fármaco puede producir insuficiencia renal aguda secundaria a nefropatía por cristales, con un retraso consecuente en la eliminación del mismo (4). En estos casos, se deben intensificar las medidas de soporte de fluidoterapia y alcalinización urinaria, y emplear

ácido fólico a dosis altas. La diálisis, aunque tiene baja evidencia, en algunos casos acelera la eliminación del fármaco. Sin embargo, se debe tener en cuenta una elevación rebote de los niveles después del procedimiento (4). La glucarpidasa, por su parte, actúa escindiendo el metotrexate en metabolitos no tóxicos que permiten su eliminación rápida disminuyendo así el riesgo de complicaciones. En este caso, con las medidas enfocadas a la eliminación del metotrexate, se revirtió el daño renal y se previnieron otras potenciales complicaciones.

Conclusión: La intoxicación aguda por metotrexate es una complicación poco frecuente pero grave y con un manejo específico. El adecuado conocimiento de los fármacos quimioterápicos y sus interacciones, así como la evaluación de los factores de riesgo de cada paciente minimizan los efectos adversos.

Referencia

- (1) Howard SC, McCormick J, Pui C, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High Dose Methotrexate. *The Oncologist* 2016 Dec;21(12):1471-1482.
- (2) Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016 May; 3(5):217.
- (3) De Miguel D, García-Suárez J, Martín Y, Gil-Fernández J, Burgaleta C. Severe acute renal failure following high-dose methotrexate therapy in adults with haematological malignancies: a significant number result from unrecognized co-administration of several drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2008 23: 3762-3766
- (4) Perazella M, Moeckel G. Nephrotoxicity From Chemotherapeutic Agents: Clinical Manifestations, Pathobiology, and Prevention/Therapy. *Semin Nephrol* 2010 30:570-581

MISCELÁNEA

PB-113

CÁNCER PRIMARIO MÚLTIPLE: DOS CASOS DE LINFOMA Y CARCINOMA SINCRÓNICOS EN UN CENTRO.

Motlló Borrella C¹, Bernadich Márquez Ò¹, Santiago Alonso R¹, Sant Masoliver F¹, Ros Celis S¹, Constans Cots M¹, López Sánchez R¹, Altés Hernández A¹

¹Hospital Sant Joan de Déu, Fundació Althaia

Introducción: El Cáncer Primario Múltiple (CPM) sincrónico se define como aquél que tiene 2 o más procesos malignos los cuales son independientes entre ellos, sin la posibilidad de transformarse de uno a otro y que se originan en diferentes órganos. Estos tumores deben aparecer en menos de 6 meses. Si aparecen más allá de los 6 meses se llaman metacrónicos. Aquí describimos 2 casos de CPM.

Pacientes Y Métodos:

Caso 1. Acropaquia y diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). Paciente de 61 años fumador y sin antecedentes destacables en estudio por la aparición de una imagen nodular pulmonar derecha asociada con acropaquia. La tomografía computerizada (TC) muestra una masa de 55 x 42mm sugestiva de adenocarcinoma (ADK) de pulmón. Se realizaron 3 biopsias que fueron negativas. El PET mostró captación de la masa pulmonar (Figura 1A) y de las 2 glándulas suprarrenales y la resonancia magnética (RM) objetivó lesiones focales múltiples en sistema nervioso central (SNC) compatibles con metástasis. La adrenalectomía llevó al diagnóstico de LDCGB estadio IV-B e IPI de alto riesgo. Se inició tratamiento con quimioterapia según pauta R-CHOP junto con metotrexate a dosis altas en ciclos impares para atravesar la barrera hematoencefálica. Tras 6 ciclos alcanzó remisión completa. Al cabo de un mes el paciente consulta por empeoramiento del estado general asociado a dolor lumbar i aparición de masa mamaria derecha palpable. Un nuevo PET mostró la reaparición de la masa pulmonar derecha junto con la aparición de una nueva lesión en el pulmón izquierdo (Figuras 1B y 1C). Se rebiopsió la masa derecha y llevó al diagnóstico de ADK de pulmón. El mal estado del paciente llevó a priorizar confort y el paciente falleció a los 12 meses del primer síntoma.

Caso 2. Progresión pulmonar en un paciente con linfoma folicular.

Paciente de 60 años exfumador y sin otros antecedentes de interés se diagnosticó de un linfoma folicular (LF) grado 1, estadio IV-A, IPI intermedio. La TC mostraba esplenomegalia, derrame pleural y adenopatías en múltiples territorios además de una masa pleural en lóbulo superior izquierdo (LSI). Inició tratamiento según pauta R-CHOP y en la TC tras 3 ciclos de tratamiento se objetivó resolución de las adenopatías excepto de las mediastínicas además de crecimiento de la masa pleural de LSI cuya biopsia lleva al diagnóstico de carcinoma de origen desconocido. Desde oncología iniciaron tratamiento con el que alcanza respuesta parcial.

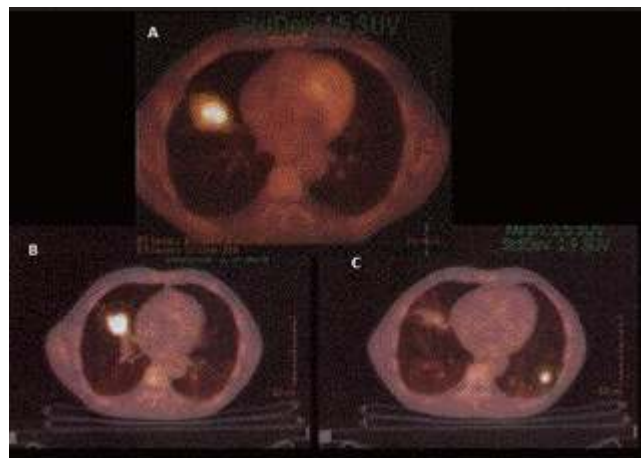


Figura 1.

Discusión: Los cánceres sincrónicos no son frecuentes pero puede apa-

recer y su incidencia está en aumento al optimizar las técnicas diagnósticas. El impacto reside en el impacto pronóstico y en la actitud a seguir desde el punto de vista clínico. Son más frecuentes en varones (2:1). El CPM se diferencia del metacrónico si aparecen con más de 6 meses de diferencia y, siempre, hay que diferenciarlo de los cánceres secundarios, habitualmente leucemias i carcinomas de tiroides. La situación más difícil en los CPM casos es el algoritmo terapéutico de ambos procesos malignos. Estos casos nos enseñan que debemos completar los estudios complementarios para confirmar el diagnóstico si dudamos que haya otro proceso intercurrente. De este modo daremos el mejor tratamiento para el paciente.

PB-114

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 2018

Alcaraz Quiles J¹, Molina Borrás Á¹, Segurana A¹, Pérez A¹, Merino A¹, Jou Josep M², Tassies D², Rozman M², Beneitez D², Reverter JC², Bedini JL¹

¹Hospital Clínic De Barcelona; ²Comité De Estandarización En Hematología

Introducción: Los programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) tienen como finalidad evaluar las prestaciones analíticas de los laboratorios para asegurar la fiabilidad analítica de los resultados. La evaluación anual del rendimiento analítico de los métodos disponibles en la actualidad permite, además de evaluar la calidad de las prestaciones de cada laboratorio individual, realizar una labor de seguimiento de los mismos y dar a conocer el estado del arte de la tecnología disponible.

Métodos: Se calculó de forma retrospectiva la imprecisión anual (Coeficiente de variación, %) conseguida mediante los diferentes métodos (analizadores) para los módulos de hematimetría Hemograma, RDL, Recuento automático de reticulocitos, VSG y Hemoglobinas A2 y fetal, a partir de los resultados aportados durante el año 2018 por los laboratorios inscritos a los PEEC.

Resultados:

Hemograma: Los 874 analizadores dados de alta se dividieron en 12 grupos de intercomparación de resultados. Los coeficientes de variación (CV) promedio para las diferentes magnitudes estudiadas fueron las siguientes: Leucocitos: 4,14% Hematocrito: 2,45% Hematíes: 1,71% VCM: 2,04% Hemoglobina: 1,51% HCM: 1,91% CHCM: 2,53% Plaquetas: 5,90%

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 (%) más bajos para cada mesurando fueron: Neutrófilos: 1,8% (CellDyn Sapphire) Eosinófilos: 6,7% (Sysmex XN) Linfocitos: 4,3% (Advia 2120) Basófilos: 19,83% (Sysmex XT-XE) Monocitos: 10,0% (Advia 2120)

Recuento automático de reticulocitos: Los 3 niveles de controles tuvieron valores de 1,2%, 3,8% y 6,9% de reticulocitos. Se constituyeron 5 grupos de comparación: Advia, Sysmex XE-XN, Sysmex XT, Coulter y Horiba ABX-Abbott. Los CV% medios más bajos para los niveles 1, 2 y 3 se obtuvieron en el grupo Sysmex XE-XN (8,8%, 6,8% y 6,2%, respectivamente). 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 4 niveles de control fueron: 12,3%, 12,6%, 8,1% y 10,6%. 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 12,6% y el 39,4% para los niveles normal y patológico.

Hemoglobinas A₂ y fetal Los resultados se valoran diferenciando 2 grupos de comparación. Los CV% medios para Hb fetal fueron de 8,4% (nivel normal) y 6,5% (nivel patológico) y los de Hb A₂ de 9,7% (nivel normal) y 8,2% (nivel patológico).

Conclusión: El conocimiento del estado del arte de los analizadores existentes para las pruebas hematológicas es una herramienta útil para que los laboratorios puedan conocer la imprecisión de sus determinaciones, ayudando así a mejorar su rendimiento.

PB-115

EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA QUE REQUIEREN REINGRESO EN UNA UNIDAD DE MEDICINA INTENSIVA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Jiménez Lorenzo MJ¹, Morgades de la Fe M¹, Torrent Catarineu A¹, Marcos Neira P², Xicoy Cirici B¹, Batlle Massana M¹, Vives Polo S¹, Moreno Velázquez M¹, Sancho Cia JM¹, Ibarra Fernández G¹, Oriol Rocafiguera A¹, Sitges Arriaga M¹, Peña Domingo M¹, Ricart Martí P², Ribera Santasusana JM¹, Ferrá Coll C¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona; ²Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona

Fundamento y objetivos: Los pacientes (pts) con hemopatías pueden precisar medidas de soporte vital avanzado por complicaciones derivadas de los tratamientos o por su situación de inmunodepresión basal. Una adecuada valoración de los pts candidatos a ingreso en una Unidad de medicina intensiva (UCI) influye en su probabilidad de supervivencia. Este aspecto es especialmente decisivo cuando se plantea el re-ingreso. El objetivo de este estudio fue describir la incidencia y evolución aquellos pts que requirieron un segundo ingreso en UCI en un centro.

Pacientes y métodos: Entre enero de 2000 y abril de 2018 un total de 371 pts con diagnóstico de enfermedad hematológica maligna ingresaron en UCI, de estos 29 (8%) pts requirieron de un segundo o ulterior ingreso.

Tabla 1. Características de los pacientes al primer y segundo ingreso en UCI.

N= 29 (%)		
Variables demográficas		
	Primer ingreso	Segundo ingreso
Edad (años)		
Mediana [extremos]	43 [19;69]	43 [19;69]
Sexo		
Varón	15 (52)	
Diagnóstico		
LA	12 (41)	
Linfoma y SLPC	10 (34)	
SMD/AMG/SMPC	5 (18)	
MM	2 (7)	
Pronóstico hematológico		
Bueno	4 (14)	3 (10)
Intermedio	11 (38)	7 (24)
Pobre	14 (48)	19 (66)
Tratamiento		
Estado de la enfermedad al ingreso a UCI		
Diagnóstico reciente	11 (38)	5 (17)
RC	9 (31)	13 (45)
RP	5 (17)	7 (24)
Enfermedad activa	4 (14)	4 (14)
Número de líneas de tratamiento previo		
Ninguna	5 (17)	2 (7)
1	11(38)	9 (31)
2	7(24)	10 (34)
≥3	6(21)	8 (28)
TPH previo		
SI	12 (41)	21 (72)
Tipo TPH		
TASPE	6/12 (50)	8/21 (38)
Alo-TPH	6/12 (50)	13/21 (62)
DE	2/12 (17)	8/13 (62)
DNE	4/12 (33)	5/13 (38)
Causas de ingreso en UCI		
Insuficiencia respiratoria	13(45)	13 (45)
Post-cirugía	5(17)	1 (4)
Shock séptico	5(17)	10 (33)
Afección neurológica	3 (10)	2 (7)
Inestabilidad hemodinámica	1 (4)	2 (7)
Otros	2* (7)	1* (4)

LA: leucemia aguda, SLPC: síndrome linfoproliferativo crónico, SMD: síndrome mielodisplásico, SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico, AMG: aplasia medular grave, MM: mieloma múltiple, RC: respuesta completa, UCI: unidad de medicina intensiva, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, TASPE: trasplante autólogo, alo-TPH: trasplante alogénico, DE: donante emparentado, DNE: donante no emparentado. (*) 1 paciente anemia extrema y otro parada cardiorrespiratoria, (#) pancreatitis

Resultados: De los 29pts 26 (90%) precisaron un segundo ingreso y 3 (10%) un tercer ingreso. Las principales características de los pts al 1^{er} y 2^o ingreso en UCI figuran en la Tabla 1. La principal causa de ingreso y reingreso en UCI fue la insuficiencia respiratoria, si bien en 21 pts (72%) la causa principal de reingreso en UCI fue diferente a la que motivó el primer ingreso. La mediana [extremos] de tiempo transcurrido entre el

primer y el segundo ingreso fue de 69 [10; 1649] días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de ambos ingresos con una mediana [extremos] de 6 [1;27] vs. 9 [1;111] días (p=0,115). Nueve pts recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) entre el primer y el segundo ingreso en UCI, en su mayoría alogénico 7/9 pts (78%); de estos 3/9 (33%) pts son largos supervivientes y 6/9 pts (67%) fallecieron (5 de ellos en UCI). Del total de la serie fallecieron 23 (79%) pts, 14 (48%) pts durante el ingreso y 9 (31%) tras el alta de UCI. Las causas de *exitus* fueron: shock séptico 9 (39%), fallo respiratorio 4 (17%), enfermedad de injerto contra receptor 3 (13%), hemorragia 2 (9%), progresión de la hemopatía 2 (9%) y otras 3 (13%). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (SG) en función de la causa de ingreso (shock séptico vs. otras [p=0,285] o infección respiratoria vs. otras [p=0,107] o del tiempo transcurrido entre el primer y el segundo ingreso (< 60 días o > 60 días [p=0,621]). Sobrevivieron al último ingreso 15 (51%) pts con una probabilidad de SG a los 3, 12 y 36 meses de: 80% (IC 95%:60%,100%), 58% (32%,84%) y 32% (5%,59%) respectivamente. Seis (21%) pts continúan vivos a pesar de haber requerido más de un ingreso en UCI.

Conclusiones: En nuestra experiencia la frecuencia de reingreso en UCI fue baja. La mortalidad fue alta, pero no se relacionó con el motivo de reingreso ni con el intervalo entre ambos ingresos en UCI. Con todo, algunos pacientes pueden ser largos supervivientes a pesar de haber requerido medidas de soporte vital avanzado en más de una ocasión.

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 II

PB-116

ANÁLISIS DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS RELACIONADAS CON CATÉTERES CENTRALES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Gomez Catalan I¹, Palacios Torres C¹, Montoya Morcillo MC¹, Sanchez Jaen M¹, Serrano Martinez A¹, Algarra Algarra L¹, Andres Prete F², Romero Macias JR¹

¹Hospital General Albacete; ²UdAIC

Introducción: La administración de tratamiento farmacológico es esencial en el manejo de paciente hematológico y conlleva en la mayoría de los casos la necesidad de implantación de un acceso venoso central adecuado. En nuestro centro, los principales catéteres venosos centrales (CVC) utilizados son la vía central insertada en vasos de gran calibre (Hickman, Porth-a-cath) y los insertados en vías periféricas (PICC).

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye los 65 pacientes hematológicos con CVC insertados entre Enero 2017 y Diciembre 2017, que son seguidos hasta Diciembre 2018 en nuestro centro de trabajo, que plantea como objetivos describir la frecuencia de complicaciones infecciosas asociadas desde su colocación hasta su retirada, así como discriminar entre las patologías hematológicas y variables estudiadas las que conllevan un mayor riesgo infeccioso.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 55 años [16-86], la patología hematológica más frecuente fue el LNH (32%, n 21), seguido de MM (20%, n 13) y LMA (16%, n 11)[Figura 1]. Los datos obtenidos reflejan una incidencia de infección de 27% (18 casos). El catéter más empleado en nuestros pacientes fueron las PICC (49%, n 32), seguido de los Hickman (41%, n 27)[Figura 2]. De todos los tipos de catéter fueron los Hickman los que mostraban mayor incidencia de infección global (33%, n 9) aunque analizando el tipo de catéter según la duración, los de duración 3 meses presentan mayores tasas de infección (44%, n 8 respectivamente). En cuanto al microorganismo responsable encontramos en un 55% una bacteria Gram positiva y en un 33% una Gram negativa, correspondiendo al 60% de ellas a *Escherichia coli*. Se observó un caso de fungemia por *Cryptococcus neoformans*. En cuanto al análisis de variables que incrementan el riesgo de infección de catéter, se encontró relación estadísticamente significativa entre las comorbilidades y la infección de catéter, encontrando el 46,2% de los pacientes con neumonía infección de catéter concomitante (p 0,027). Al analizar la distribución de infecciones en relación con el diagnóstico hematológico, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de patología e infección de catéter (p 0,58). Cuando analizamos la dis-

tribución de infecciones en función del aislamiento inverso y en función de las cifras de neutrófilos del día de la colocación del catéter, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (p 1, p 0.78 respectivamente). Tampoco encontramos relación entre el tiempo total de duración del catéter ni según la distribución por meses y la infección, ya que los que tienen infección de catéter no llevan mas días el catéter que los no infectados (p 0,81) [Tabla 1]. En relación con la supervivencia, los pacientes que han tenido infección de catéter no presentan mayor tasa de mortalidad que los no infectados (p 0,38).

Conclusiones: Los Hickman presentan mayor tasa de complicaciones relacionadas con la infección que los Port-a-cath y las PICC de forma global, aunque analizando el tipo de catéter según la duración, los de duración 3 meses presentan mayores tasas de infección. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre determinados factores asociados a la infección con un aumento de las mismas, logrando en nuestro servicio un buen control de las complicaciones infecciosas asociadas a los catéteres.

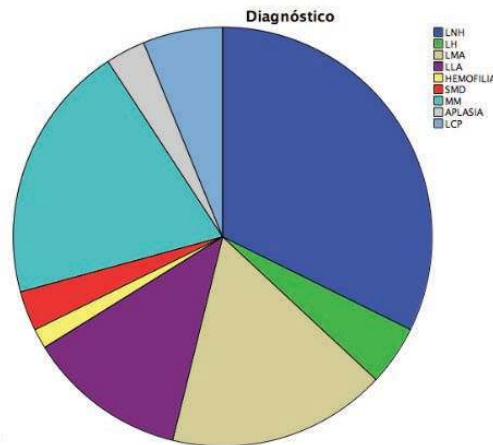


Figura 1.

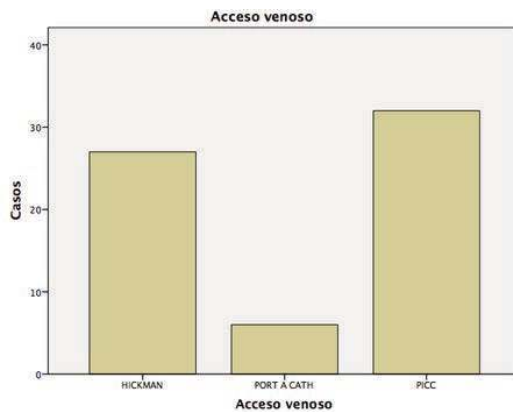


Figura 2.

Tabla 1.

		Según meses			Total
		< 1 mes	de 1 a 3 meses	> 3 meses	
HICKMAN	Pacientes	2	8	17	27
	% Parcial	7,4%	29,6%	63,0%	100,0%
	% Total	3,1%	12,3%	26,2%	41,5%
PORT A CATH	Pacientes	0	3	3	6
	% parcial	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
	% Total	0,0%	4,6%	4,6%	9,2%
PICC	Pacientes	20	6	6	32
	% Parcial	62,5%	18,8%	18,8%	100,0%
	% Total	30,8%	9,2%	9,2%	49,2%
Total	Pacientes	22	17	26	65
	% Parcial	33,8%	26,2%	40,0%	100,0%
	% Total	33,8%	26,2%	40,0%	100,0%

PB-117**AGLUTINACIÓN DE LOS POLIMORFONUCLEARES NEUTRÓFILOS *IN VITRO*: UN CASO RARO DE PSEUDOLEUCOPENIA**Paixão P¹, Meireles F¹, Ranhel D¹, Limão L¹, Barros I¹, Antunes C¹, Azevedo AP¹, Silva C¹, Reis A¹, Viana JF¹¹Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Introducción: La aglutinación de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) dependiente de EDTA es un fenómeno *in vitro* raro, pero ciertamente subestimado, que lleva a una disminución espuria en el recuento de leucocitos (falsas leucopenias o subvalorización de leucocitosis) realizada en los analizadores de hematología automatizados (AH). Puede ser o no un fenómeno transitorio y su mecanismo no está totalmente dilucidado. Aunque no se ha relacionado con ninguna enfermedad específica, se han mencionado asociaciones con enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades hepáticas o circunstancias asociadas con la producción de aglutininas frías. También puede ocurrir en ausencia de cualquier enfermedad subyacente obvia. Esta situación puede ser indiciada por la fluctuación de los recuentos leucocitarios, discrepancias entre recuentos leucocitarios en diferentes canales, histogramas o gráficos anormales de leucocitos con alarmas. Los frotis de sangre periférica (FSP) pueden revelar aglutinados preferentemente en los bordes. Este fenómeno puede prevenirse, en algunos casos, calentando la muestra a 37°C o realizando nuevas cosechas con otro anticoagulante. Se presenta un caso de aglutinación *in vitro* de los PMNs responsable de una falsa leucopenia. Es nuestro objetivo llamar la atención sobre la importancia de la observación del ESP en pacientes con valores bajos de leucocitos y cuyos hemogramas tienen resultados discrepantes y/o alteraciones/alarmas que sugieran la presencia de algún interferente.

Métodos: M.G, sexo masculino, 70 años, con Insuficiencia Cardíaca. Antecedentes de úlcera duodenal y síndrome de apnea obstructiva del sueño. El hemograma de rutina demostró leucopenia con discrepancia entre recuentos (leucocitos corregidos $3.2 \times 10^9/L$, leucocitos no corregidos $3.5 \times 10^9/L$). El gráfico de los leucocitos hacía sospechar de una interferencia y el equipo desencadenó una alarma de agregados plaquetarios.

Resultados: Se observaron varios agregados de leucocitos, sobre todo en los bordes y en el extremo del FSP, sin presencia de agregados plaquetarios. Se procedió al calentamiento de la muestra a 37°C con posterior repetición del hemograma en el AH. Se observó un aumento significativo del valor de los leucocitos, ya sin la corrección del equipo (leucocitos corregidos y no corregidos $9.6 \times 10^9/L$), así como un gráfico de los leucocitos sin presencia de interferencia. En el FSP no se observaron neutrófilos aglutinados.

Conclusiones: Se admitió falsa leucopenia por aglutinación *in vitro* de los neutrófilos dependiente del EDTA, con resolución tras el calentamiento de la muestra. Aunque es rara en la práctica diaria, los médicos deben ser conscientes de su ocurrencia. El no reconocimiento de este fenómeno puede tener implicaciones clínicas significativas, con hipótesis diagnósticas erróneas, estudios de la médula ósea y tratamientos (antibióticos, factores de crecimiento granulocítico, etc.) innecesarios. El calentamiento de la muestra a 37°C con posterior repetición del hemograma o la repetición de cosecha con otros anticoagulantes (citrato, heparina, ThromboExact, etc.), puede permitir un recuento leucocitario correcto.

PB-118**LA AGREGACIÓN FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS: NUESTRA EXPERIENCIA**Morente Constantín E¹, Núñez García A³, Rivera Ginés Ana Beatriz², Jurado Chacón M¹¹Hospital Virgen de las Nieves de Granada; ²Hospital Nuevo San Cecilio de Granada; ³Hospital Santa Ana de Motril (Granada)

Introducción/Fundamento: Según la bibliografía, la agregación familiar de las enfermedades hematológicas puede tener un papel importante desde el punto de vista del desarrollo de las mismas.

Objetivo: Presentamos los datos recogidos a partir de pacientes hematológicos que hemos atendido en nuestro servicio durante el último año, prestando atención a aquellos con algún familiar en primer grado (padres, hijos), de segundo grado (hermanos, abuelos, nietos), tercer grado

(bisabuelos, bisnietos, tíos, sobrinos) o cuarto grado (primos) afectados por una patología hematológica. Se exponen los resultados. Pacientes: En total, observamos agregación familiar en 16 casos. Los resultados nos ofrecen que existía un parentesco de primer grado en 4 casos, de segundo grado en 9 casos, de tercer grado en 2 casos y de cuarto grado en 1 caso.

Material y método: Las patologías implicadas fueron mieloma múltiple (MM), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloblástica aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), mielofibrosis (MF) y síndrome mielodisplásico

Resultados: En nuestra experiencia, la patología que más agregación familiar presentó fue el MM. Un total de 10 familiares de pacientes con MM atendidos en la consulta tenían alguna enfermedad hematológica. En 2 casos de estos 10, estos familiares tenían un parentesco de primer grado (una madre con LLC y un hijo con una MF secundaria a trombocitemia esencial). En 7 pacientes era un parentesco de segundo grado el que les unía (en 5 fue también un MM lo que desarrollaron, el resto tuvieron una LLC y una LMC). En el caso restante fue un parentesco de tercer grado (una tía con LMA). En lo que respecta a la LLC, tenemos a 2 pacientes con familiares de segundo grado con neoplasias hematológicas (LLC y LLA). En el caso de los LH vistos en consulta, un familiar de primer grado ya tenía un LH. También se detectó a un paciente con un familiar de tercer grado, también con LH. Un paciente con un LNH se relacionó con un familiar de primer grado, también con un LNH. En cuanto a los SMD, tenemos a un paciente con SMD con un familiar de cuarto grado con SMD.

Conclusiones: Es importante indagar en la existencia de patología hematológica en los familiares de pacientes con trastornos hematológicos. Sin embargo, es difícil cuantificar el peso de esta incidencia. Una posible manera de determinarla y actuar en consecuencia podría ser el desarrollo de las potentes y novedosas técnicas de estudio genético, como lo es la secuenciación masiva. La transferencia transgeneracional de la susceptibilidad a las hemopatías malignas, por mutación de genes de riesgo que dan lugar a la aparición de clonas mutadas, todavía se desconoce en gran medida. Recientemente, se ha realizado un estudio en Noruega y Dinamarca con pacientes con hemopatías y familiares que también las han padecido, con datos del Registro Nacional del Cáncer. Los estudios de asociación genómica muestran claramente lo que se denomina el "paisaje genómico" en estos pacientes. Los estudios genealógicos familiares y las pruebas genéticas de detección a gran escala de los registros del cáncer confirman la existencia de una amplia variedad pleiotrópica, pero no muestran signos claros de un patrón mendeliano u otro patrón específico de transferencia transgeneracional. Por tanto, son necesarios más estudios a este nivel.

PB-119**IMPORTANCIA DEL ESTUDIO CITOMORFOLÓGICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA CON REORDENAMIENTO DEL GEN MLL.**Olivencia Plaza V¹, Martín Chacón E¹, Rodríguez JF¹, Hermosín Ramos L¹¹Hospital de Jerez de la Frontera

Introducción: La LAM con reordenamiento del gen MLL, es una entidad infraestimada. Supone el 3-4% de LAM, con 2 Subtipos clínicos: LAM infancia y relacionada con terapia previa. El gen MLL (11q23) codifica para una proteína de unión al ADN, que se encarga de la metilación de las H3K4 y regula la expresión de numerosos genes, provocando una pérdida de la actividad metiltransferasa dando lugar a la leucemogénesis. Está implicado en un gran nº de traslocaciones, con diferentes parejas de cromosomas. La t(9;11) es la más frecuente aunque en pacientes mayores destaca la t(6;11)(q27;q23), afectando al gen KMT2A (MLL) y al AFDN, confiriendo mal pronóstico. En adultos las recaídas son frecuentes, siendo el ALOTPH la mejor opción curativa. Destaca una MORFOLOGÍA FRECUENTE, como LAM M5 o M4, con Monoblastos grandes, basofilia moderada/intensa y pseudópodos.

Objetivo: Describir un caso de LAM con reordenamiento del MLL en el cual la Citomorfología fue clave para su diagnóstico.

Caso Clínico: Mujer 57 años. AP: Artritis Reumatoide, Sd Sjögren, en tratamiento con metotrexate 3-4 años. Acude a urgencias por MEG, as-tenia y síncope de repetición. Presenta febrícula vespertina, pérdida de 11 kg peso en 5 meses aprox. En análisis leucocitosis con bicitopenia. A la exploración destacaba: Palidez mucocutánea, Hipertrofia gingival. Adenopatías submandibulares dolorosas. Artropatía en distintas articu-

laciones. No diátesis hemorrágica. Ante la sospecha de hemopatía maligna se realiza estudio.

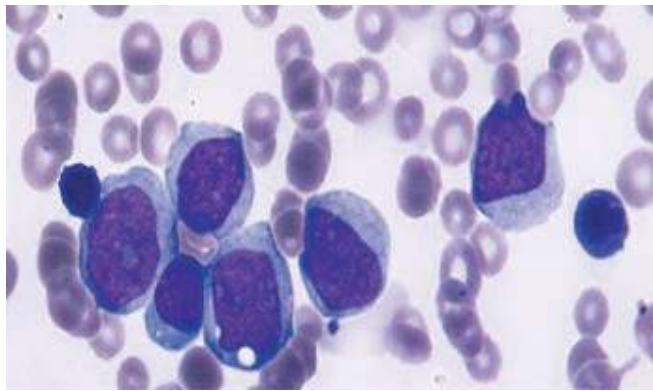


Figura 1.

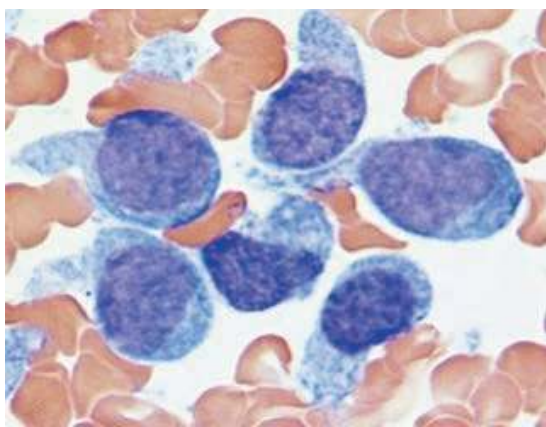


Figura 2.

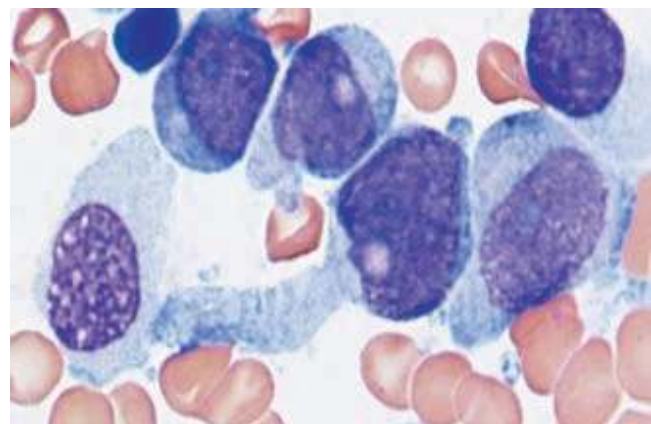


Figura 3.

Resultados:

Analítica: Destaca: L: 23.280/ μ l (1070 N, 17160 Mo), Hb 76 gr/L, 43.000 plaquetas/ μ l, DD 23595 ng/mL, LDH 517 U/L y PCR 44 mg/L. Extensión de sangre periférica: 67% de células mononucleadas de mediana-gran talla, compatibles con Blastos: citoplasma amplio, contorno citoplasmático regular. Hipogranulación, granulación tenue azurófila. Vacuolización. Contorno nuclear regular, el 40% con núcleo ARRIÑONADO. Cromatina laxa, con 1-2 nucleolos (Figura 1).

PAMO: Hipercelular, monomorfismo con células mononucleadas de aspecto blástico: 95% blastos no linfoides. Citoplasma amplio, no bastones ni astillas. Destaca prolongaciones citoplasmáticas en forma de

pseudópodos. Cromatina laxa, algunas con núcleo arriñonado y nucléolos visibles (1-3). CQ: MPO y NS: negativa, ANAE:++, 70%, se inhibe con Fluor. Compatible con LAM M5a de la FAB o monoblástica. *Nota: La morfología que presentan los blastos sugiere reordenamiento del MLL (Figuras 2 y 3).

IF: 70.2% de células leucémicas CD34+, CD117-/+, de línea monocítica CD64++, CD33++ con fenotipo monoblasto CD64++, CD36-/heterogéneo.

CARIOTIPO: 30 metafases, hiperdiploides de 47 cromosomas. Traslocación recíproca entre los cromosomas 6 y 11, con puntos de rotura nivel de las bandas 6q27 y 11q23 y Trisomía del cromosoma 19

FISH: Reordenamiento MLL t(v;11q23) POSITIVO. Reordenamiento KMT2A (MLL) positivo y Delección 3 KMT2A (MLL) positivo

NGS: KRAS, SRSF2, DNMT3A detectadas. Se concluye LAM ASOCIADA A ANOMALIAS DEL 11q23 (MLL) y LAM MIELOBLÁSTICA NOS: MONOBLÁSTICA/MONOCÍTICA (OMS 2016)

Evolución: Recibió Inducción (3+7) y 2 Consolidaciones, alcanzando RC con EMR negativa. Pendiente de AloTPH.

Conclusiones:/Discusión: - La LMA con reordenamiento del MLL (11q23) constituye una entidad clínico-biológica homogénea, a pesar de la amplia variedad de genes posiblemente implicados. - En la mayor parte de los casos, se encuentra involucrada la línea monocítica con Típica morfología con pseudópodos, como en nuestro caso. - Es más frecuentes en niños, y en relación a terapia previa, con una supervivencia global pobre. - Aproximadamente el 5-10% de LAM con reordenamiento de MLL no se detectan por métodos citogenéticos convencionales por ello hace necesario el uso de técnicas moleculares más sensibles como FISH y PCR.

PB-120

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS ASOCIADAS A SÍNDROMES GENÉTICOS: REVISIÓN A PARTIR DE CASOS DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO SERVICIO

Morente Constantín E¹, Rivas Luque M², Rivera Ginés AB³, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Virgen de las Nieves de Granada; ²Hospital Santa Ana de Motril (Granada); ³Hospital Nuevo San Cecilio de Granada

Introducción/Fundamento: Existen síndromes genéticos que, dentro del cuadro clínico que asocian, pueden tener manifestaciones hematológicas. Algunas son menos graves (por ejemplo, anemia), pero las enfermedades neoplásicas también pueden formar parte del espectro clínico.

Objetivo: Revisión de la asociación de síndromes genéticos y enfermedades hematológicas.

Pacientes: Presentamos una serie de casos de pacientes atendidos en nuestro centro, diagnosticados de síndrome de Lynch, síndrome de Down y neurofibromatosis tipo 1, que han desarrollado una patología hematológica como parte del espectro clínico de su enfermedad.

Material y método: Pacientes seguidos en nuestro centro y comparativa con la bibliografía

Resultados: El síndrome de Lynch es un trastorno hereditario que aumenta sustancialmente el riesgo de desarrollar, entre otros, un cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis. Aunque no es de las patologías asociadas más frecuentes, pueden desarrollar tumores hematológicos. Presentamos el caso de 2 pacientes afectados por síndrome de Lynch, los 2, varones. Al diagnóstico de la patología hematológica tenían 53 y 73 años. En el caso del primer paciente, se detectó una trombocitemia esencial JAK2 positiva y, posteriormente, se evidenció una tendencia mantenida a la leucocitosis que no se llegó a filiar (traslocación BCR/ABL negativa), ya que se produjo su fallecimiento por complicaciones derivadas de la afectación colorrectal. El segundo paciente desarrolló una leucemia mieloblástica aguda secundaria a mielodisplasia y actualmente se encuentra remisión completa. El síndrome de Down puede asociar la aparición de una leucemia transitoria o mielopoyesis anormal transitoria al nacimiento. Éste es un cuadro autolimitado cuya presentación incluye blastos en sangre periférica, poliglobulia, trombopenia y coagulopatía. En este síndrome también existe un mayor riesgo de desarrollar una leucemia megacarioblástica aguda. Contamos en nuestro centro con una paciente con síndrome de Down que presentó al nacimiento un síndrome mieloproliferativo, transitorio, con posterior remisión completa. La neurofibromatosis es una patología genética en la cual pueden aparecer leucemias agudas, generalmente en la infancia, así como procesos mieloproliferativos crónicos. Contamos

con el caso de un paciente de 30 años con neurofibromatosis tipo 1, que padeció una leucemia linfoblástica aguda B con cariotipo normal. Este paciente se sometió a un trasplante de médula ósea, con posterior recaída y fallecimiento a los 38 años en situación de sepsis y progresión de su enfermedad hematológica de base.

Conclusiones: Cuando se diagnostica un síndrome genético, aparte de conocer las manifestaciones clínicas más características del mismo, hay que tener en cuenta que algunos de ellos pueden asociar enfermedades hematológicas graves. De esta manera, con un correcto seguimiento de las alteraciones hematométricas que se pueden presentar en los síndromes genéticos, podremos hacer un diagnóstico y tratamiento precoces para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

PB-121

EL PERFIL SOCIO SANITARIO DEL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO PALIATIVO COMO VARIABLE DE INGRESO HOSPITALARIO. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL COMARCAL

Díaz Jordán B¹, Torcal Baz M¹, Valverde Templado A¹, Marín Domínguez E¹, Hueso Espinosa J¹, Cañizares Fernández T¹

¹Hospital General de Valdepeñas

Introducción: La valoración precoz del paciente oncohematológico es fundamental para cuantificar de manera correcta sus riesgos y potenciales ayudas a prestar desde el punto de vista socio sanitario. Además del apoyo a los pacientes, el apoyo a los familiares y cuidadores es igual de relevante. Este apoyo se vuelve aún más categórico en los medios rurales, donde los mismos se vuelven pilares fundamentales en el control sintomático de los pacientes. El objetivo del siguiente trabajo es plasmar la realidad socio sanitaria de los pacientes oncohematológicos en actitud paliativa seguidos en un hospital comarcal y correlacionarlo con el ingreso hospitalario.

Métodos: Estudio retrospectivo, analítico y unicéntrico realizado entre octubre de 2017 y 2018 revisando historias clínicas de los pacientes que se valoraban de forma dual entre los Servicios de Hematología y Cuidados Paliativos con posterior análisis estadístico descriptivo e inferencial comparando los pacientes que necesitaron ingreso hospitalario con aquellos que sólo recibían seguimiento ambulatorio.

Resultados: De los pacientes incluidos en el estudio (15 pacientes), la mediana de edad fue de 82 años (DS: 6,4. Intervalo: 72-92 años), con ligero predominio de sexo femenino (53,33%) y de estado civil casado (46,67%) o viudos (40,00%). Los diagnósticos hematológicos más frecuentes fueron las gammopatías monoclonales, seguido de los síndromes mielodisplásicos, leucemias agudas y el linfoma no-Hodgkin (entre estas cuatro últimas entidades corresponden al 80,00% de la muestra estudiada) y el 66,67% tenían un estado funcional avanzado (valorado por la escala ECOG >2 puntos). En el caso de sus cuidadores, en más de la mitad de la muestra (53,33%) eran los hijos/as de los pacientes quienes ejercían de cuidador principal, viviendo en el mismo hogar. Muy por detrás, los cónyuges de los pacientes (20,00%) y familiares de segundo o tercer grado (20,00%) fueron los cuidadores de los pacientes incluidos en el estudio. El 100% de los cuidadores valoraban adecuadamente el sentir el apoyo directo del personal sanitario y socio sanitario en situaciones complejas, sean estas médicas o administrativas. Desde el punto de vista socio sanitario, cabe destacar que sólo el 26,67% de la muestra analizada presentaba alguna ayuda desde el punto de vista de servicios sociales a través de la concesión de la Ley de Dependencia. El resto de pacientes no contaban con apoyo tangible por parte de tales servicios. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos analizados (ambulatorios e ingresados) en el estado civil del paciente (p: 0,876) ni en quien/quienes ejercían de cuidador (p: 0,295). Tampoco en su categoría funcional (p: 0,681) ni en si recibían apoyo estatal a través del otorgamiento de la Ley de Dependencia (p: 0,651).

Conclusión: No existieron diferencias estadísticamente significativas (p: >0.05) entre los pacientes que necesitaron ingreso hospitalario con la edad, estado civil del paciente, el origen de su cuidador habitual, el estado funcional (valorado por la escala ECOG) y el otorgamiento de ayudas sociales. Sin embargo, la totalidad de los cuidadores de la muestra valoraban positivamente el apoyo socio sanitario como parte del accionar médico habitual. Es fundamental seguir estudiando y profundizando estrategias socio sanitarias multidisciplinares en pacientes con neoplasias hematológicas en las zonas rurales, generalmente olvidadas por la casuística y los avances tecnológicos, con el afán de

mejorar su calidad de vida y la de su entorno familiar a través de la humanización y sostenibilidad del sistema sanitario.

PB-122

MUJER JOVEN CON POLIADENOPATÍAS Y ANASARCA. ¿ES SIEMPRE NEOPLÁSICO?

Amarilla Lanzas I¹, Pimentel Feliciano A¹, De Poo Rodríguez V¹, Auría Caballero C¹, Dourdil Sahún M^o V¹, Asensio Del Río A¹, Mayor Perez L¹, Palomera Bernal L¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza

Introducción: La enfermedad de Castleman (EC) es una entidad linfoproliferativa, descrita por primera vez en 1954. Tiene dos formas de presentación: unicéntrica, con afectación de un único ganglio linfático y multicéntrica (ECM), con afectación de múltiples nódulos y presentación clínica en forma de linfadenopatías, fiebre, pérdida de peso, disnea, edemas, anemia e hipoalbuminemia. En la patogenia de la enfermedad hay una sobreproducción de IL6, que induce un síndrome proinflamatorio, responsable de los síntomas clínicos. ECM puede ser secundaria a infección por virus VIH y VHH8. En pacientes que no se demuestra causa etiológica se denomina ECM idiopática (ECMi), dentro de la cual se diferencian dos subtipos clínicos ECMi-TAFRO (trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticulínica/diñsfunción renal y organomegalia), o ECMi-NOS (not otherwise specified).

Métodos: se presenta el caso de una paciente con enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática.

Resultados: El caso corresponde a una mujer de 53 años, sin antecedentes patológicos de interés, que en junio 2018, ingresa en el servicio de Medicina Interna de nuestro centro, por cuadro de fiebre, ascitis, derrame pleural y síndrome poliadenopático sin filiar. Durante ingreso presenta una evolución tórpida, objetivándose a la exploración esplenomegalia y cuadro de anasarca. Analíticamente destacan hipoalbuminemia (1,1 g/dl), insuficiencia renal (creatinina 1,88 mg/dl, FGE 36 ml/min), anemia (Hb 10,3 g/dl), trombocitopenia (123000/mm³) y elevación de reactantes de fase aguda (PCR 36 mg/dl, ferritina 1063 ng/ml, fibrinógeno 1000 mg/dl). En PET/TC se observa un patrón poliadenopático discretamente hipermetabólico supra e infradiaphragmático, con incremento de captación difuso del radiotrazador en bazo (SUV máx 3,5). Dado el empeoramiento clínico se decide realizar biopsia de adenopatía laterocervical, siendo diagnóstica de enfermedad de Castleman tipo linfoplasmocitario. En este momento la paciente es trasladada al servicio de Hematología. Se solicitaron serologías de VIH y PCR de VHH8 siendo ambas negativas, PCR: 32 mg/dl, IL6: 24,28 pg/ml, por lo que se trata de una ECMi, de tipo TAFRO. Dada la presencia de criterios de severidad: ECOG >2, insuficiencia renal, anasarca y disnea se decide tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti IL6, siltuximab y corticoides a altas dosis, pero dada la no disponibilidad de este fármaco en nuestro centro, se optó por iniciar primera línea con Rituximab 375mg/m² semanal, administrando un total de 8 ciclos del 13/07/2018 al 14/9/2018. A los 9 meses de la finalización la paciente se encuentra en remisión completa, con normalización de todos los parámetros analíticos, incluida la IL6 (Figura 1).

Conclusiones: La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo de célula B raro, curso habitualmente benigno y etiología desconocida. La IL6 ha demostrado un papel central en la fisiopatología de la enfermedad y, por tanto, el tratamiento en primera línea, especialmente en casos severos, son los anticuerpos monoclonales anti IL6: Siltuximab o Tocilizumab.

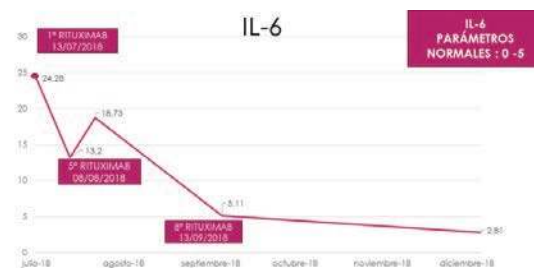


Figura 1.

PB-123

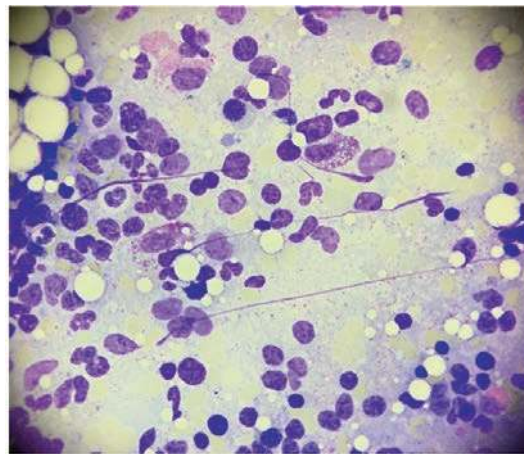
A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO DE MASTOCITOSIS ASOCIADA A NEOPLASIA MIELOIDE

Compañón Herce A¹, Sánchez Godoy P¹, Rianza Grau R¹, Requena Rodríguez MJ¹, Rodríguez González R¹, Berberana Fernández de Murias M¹, Díaz Goizueta MM¹, Amores Contreras MG¹, Bengoechea Casado ML¹, Benzo Callejo G¹, García Espeso J¹, García Lázaro S¹

¹Hospital Universitario Severo Ochoa

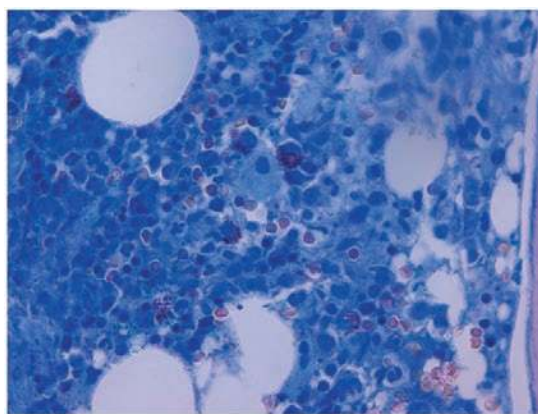
Varón de 69 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y cardiopatía isquémica revascularizada en el año 2006. Es derivado a las consultas de Hematología en abril de 2018 por leucocitosis (22.54 mil/mcl) con neutrofilia (17.54 mm³) y monocitosis (1.65 mm³). En el frotis de s.p. se objetivan rasgos displásicos en serie granulocítica con monocitos de aspecto aberrante, siendo sugestivo de síndrome mielodisplásico/meiloproliferativo. Se realiza estudio de médula ósea en mayo de 2018. En el aspirado aparecen rasgos displásicos en la serie granulocítica sin resultar concluyente. La biopsia ósea presenta cambios sugestivos de mielodisplasia, sin evidenciarse fibrosis. Ante un empeoramiento de las cifras de sangre periférica y aparición de blastosis en las analíticas posteriores, se decide repetir estudio de médula ósea 6 meses después. En esta ocasión, el aspirado es sugestivo de SMD/NMPC tipo leucemia mielomonocítica crónica-1 con eosinofilia, por lo que se inicia tratamiento con hidroxiurea a dosis ascendentes, con regular tolerancia por trombopenia. Se envía estudio de secuenciación masiva de s.p., detectándose la mutación p.D816V del gen KIT (frecuencia alélica 35.13%), la mutación p.Q157>C del gen U2AF1 (frecuencia alélica 40.3%), la mutación c.2410G>T del gen ASXL-1 (frecuencia alélica 41.35%) y la mutación c.77T>C del gen EZH2 (frecuencia alélica 38.33%). Por el hallazgo de la mutación en el gen KIT, se determina la triptasa sérica, siendo ésta de 185 mg/l (límite 20 mg/l). Con la sospecha de mastocitosis sistémica asociada a neoplasia mieloide hematológica, se revisa tanto el aspirado como la biopsia anteriormente realizadas. * (imágenes asociadas) En la biopsia se visualizan mastocitos de aspecto patológico (núcleos excéntricos con indentaciones, granulación con distribución anómala, citoplasma alargado) con la tinción de Giemsa y con la técnica de inmunohistoquímica CD117/c-kit. No se pudo realizar la técnica de inmunohistoquímica de CD2 ni CD25 por no estar disponibles en nuestro centro. Debido a lo anteriormente descrito, el paciente se diagnostica de mastocitosis sistémica asociada a neoplasia mieloide y se considera subsidiario de tratamiento dirigido con midostaurin.

Revisión acerca de midostaurin: Además de los ya conocidos efectos benéficos que presenta midostaurin en lo que se refiere a la disminución de la infiltración de la médula ósea, la disminución de los niveles de triptasa sérica y la mejoría de los hallazgos C, también se ha demostrado que este fármaco reduce la carga del alelo KIT D816V, siendo esto último uno de los factores pronósticos de supervivencia más importantes en esta enfermedad. Respecto a la biología molecular, hoy se conoce que las tasas de respuesta y la supervivencia son significativamente inferiores en los pacientes con mutaciones sobreañadidas de los genes SRSF2, ASXL1 y RUNX1. La progresión de la enfermedad por tanto podría estar causada por la expansión de subclones que exhiben nuevas mutaciones en genes independientes del gen KIT. A pesar de ello, no se han observado diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre mastocitosis con o sin neoplasia mieloide asociada, debido a que no es la presencia de neoplasia mieloide asociada per se lo que determina la respuesta y el pronóstico, sino el fondo molecular de ésta lo que influye en las anteriores. Todavía faltan ensayos clínicos prospectivos que integren NGS para la toma de decisiones clínicas y que usen combinaciones de midostaurin con otros fármacos que puedan suprimir los subclones KIT D816V negativos, y con ello tratar de mejorar la supervivencia de la enfermedad.



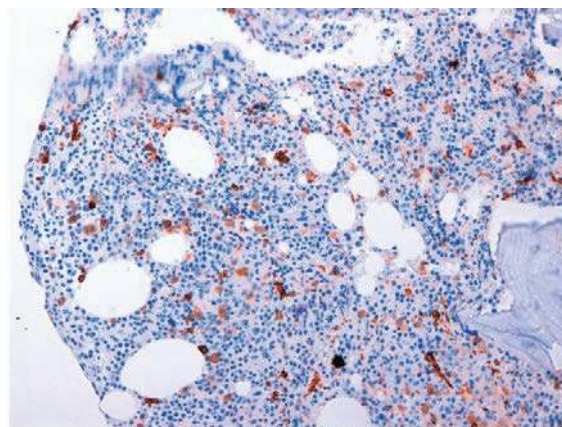
Aspirado MO (visualización de mastocitos con rasgos atípicos)

Figura 1.



Biopsia con tinción Giemsa

Figura 2.



Biopsia con técnica IHQ CD117/c-kit

Figura 3.

PB-124

INFILTRADOS PULMONARES INTERSTICIALES Y ESPLENOMEGALIA PROGRESIVA

Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, Vera Guerrero E¹, Poza Santaella M¹, Rodríguez Iñiguez R¹, Zamanillo Torres I¹, Gómez Rojas S¹, Pérez Segura G¹, Silva Carreas G¹, Martínez-López J¹

¹Hospital 12 de Octubre

La enfermedad de Niemann-Pick (NP) es una entidad autosómica recesiva rara, caracterizada por un acúmulo patológico intracelular de esfingolípidos. En este trabajo, tratamos de vislumbrar el papel que tiene el estudio de médula ósea, el cual, puede apoyar la sospecha diagnóstica con la presencia de llamativos histiocitos azul marino. En un estudio retrospectivo de 12 pacientes con NP tipo A, se reportó infiltración medular en el 100 % de los casos. Se presenta un caso clínico de larga evolución, consistente en esplenomegalia progresiva, hepatomegalia, nódulos suprarrenales bilaterales con captación patológica por PET-TC y enfermedad pulmonar intersticial bilateral. El estudio de médula ósea, resulta fundamental para la orientación diagnóstica, visualizándose en el aspirado abundantes macrófagos azul marino. Por otra parte, se realiza un búsqueda bibliográfica sobre la importancia del estudio de biomarcadores de interés, como la actividad de quitotriosidasa, 7-cetocolesterol y CCL18/PARC-7. Estas proteínas sintetizadas por macrófagos activados, han sido empleadas tanto en diagnóstico, con un alto valor predictivo positivo, como marcadores de progresión de enfermedad de Niemann-Pick. En un estudio retrospectivo de 146 pacientes con sospecha de enfermedad por depósito lisosomal, de los que presentaron algún biomarcador alterado, el 47,5% resultaron afectos confirmándose el diagnóstico con estudio mutacional. Esta patología ha de formar parte del diagnóstico diferencial en los cuadros de afectación sistémica con visceromegalias y enfermedad pulmonar intersticial sin otra causa aparente. Pese a la incorporación en el diagnóstico de la secuenciación de DNA mediante NGS o Sanger, el estudio de médula continúa siendo fundamental en esta entidad.

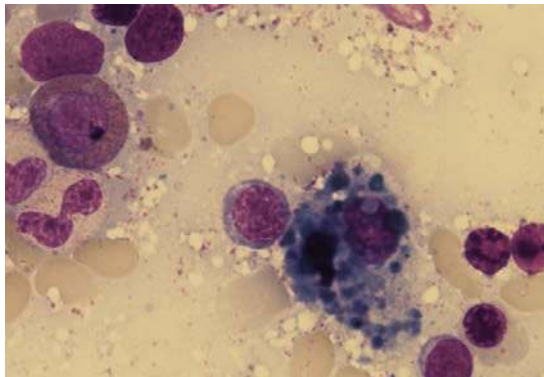


Figura 1.

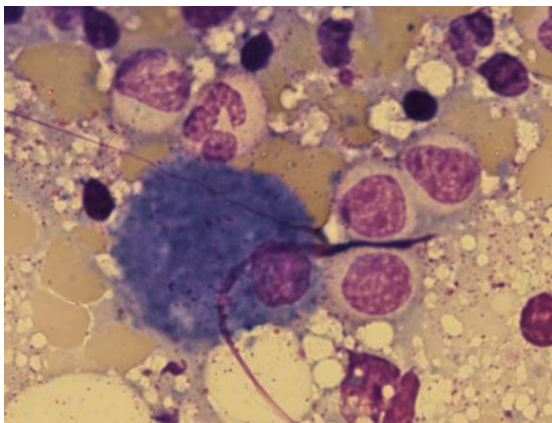


Figura 2.

PB-125

ADENOPATÍAS HIPERVASCULARIZADAS Y FRACASO MULTIORGÁNICO COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD: UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE

Martinez Gomez C¹, Martinez Señaris D¹, Hevilla Carmona A¹, Valdes Valiña V¹, Varela Gomez MR¹, Torres Carrete JP¹, Deben Ariznavarreta G¹, Lopez Fernandez MF¹, Noriega Concepcion V¹

¹Hospital Universitario A Coruña

Introducción: Presentamos el caso de una paciente de 73 años que ingresa en nuestro servicio por síndrome general acompañado de cuadro de poliadenopatías hipervascularizadas, esplenomegalia y fracaso renal agudo oligoanúrico, precisando ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos durante los primeros días para realización de hemofiltración venovenosa continua y soporte con aminas vasoactivas. Progresivamente desarrolla trombocitopenia severa, anemia y neutropenia, así como aumento de PCR y VSG. La biopsia adenopática reveló afectación por Enfermedad de Castleman hialino vascular HHV-8 y VIH negativa. En el estudio de médula ósea presentaba fibrosis grado I/III. En el momento del diagnóstico, la paciente cumplía además criterios de severidad (ECOG >2, insuficiencia renal grado IV, anasarca con derrame pleural y pericárdico, anemia y afectación pulmonar).

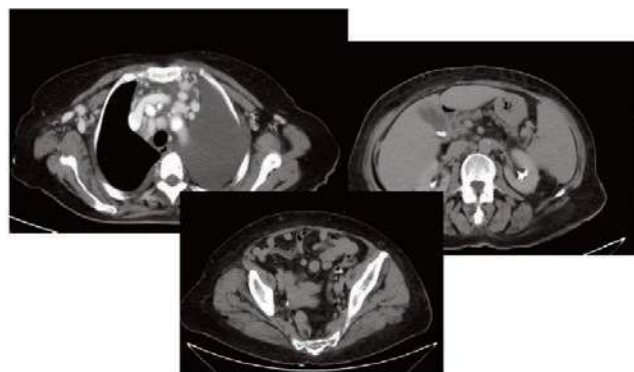


Figura 1.

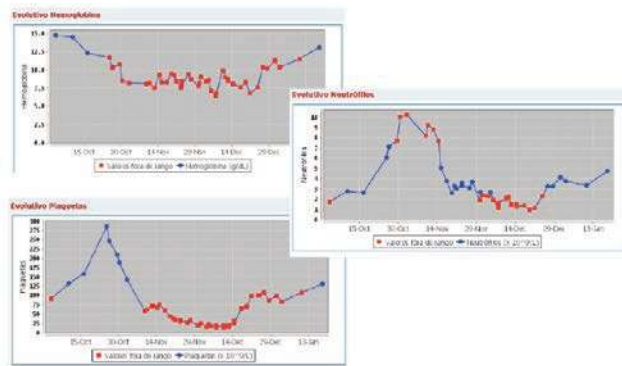


Figura 2.



Figura 3.

Evolución: La paciente es diagnosticada de Enfermedad de Castleman Multicéntrica Idiopática HHV-8 Severa, subtipo TAFRO, iniciando en dicho momento tratamiento con Siltuximab en combinación con esteroides a altas dosis. Tras 6 días de tratamiento inicia diuresis espontánea y a los 15 día se suspende de programa de diálisis. Tras 6 ciclos de tratamiento la paciente se encuentra estable, habiéndose normalizado todos los parámetros analíticos y realizando seguimiento y tratamiento de manera ambulatoria. Antes de recibir el 7º ciclo ingresa en UCI por shock séptico por Staphilococcus Aureus aislado inicialmente en catéter PICC, acompañada de embolismos a nivel pulmonar y fracaso renal anúrico con progresivo fracaso multiorgánico y shock refractario, siendo exitus el día 13 de Marzo de 2019.

Estudio necrópsico: La autopsia demostró la presencia de focos piógenos y necróticos a nivel pulmonar y cardíaco con evidencia de nidos poblados por cocos gram positivos, identificados como Staphilococcus Aureus. No se encontraron adenomegalias en ningún territorio en el estudio macroscópico, ni evidencia de afectación por la enfermedad tras el estudio histopatológico de más de 15 ganglios postmortem.

Conclusiones: La enfermedad de Castleman se define como un grupo heterogéneo de enfermedades con presentación clínica y pronóstico variable, que comparten patrón histológico a nivel de ganglios linfáticos.

Se trata de una enfermedad rara, cuya incidencia se estima entre 21-25 casos/millón de personas y año. Su presentación puede ser de manera unicéntrica (75-90%) o multicéntrica (10-25%), y relacionada con HHV-8 o ser idiopática (33-58%), cuya patogenia es aún desconocida lo que la convierte en una entidad de peor pronóstico, dada la ausencia de consenso en cuanto a criterios diagnósticos ni guías tratamiento. Se ha demostrado que la hipercitokinemia a expensas de IL-6 constituye un punto clave en el cuadro clínico de la enfermedad. Dentro de la Enfermedad de Castleman Idiopática, se ha descrito recientemente un subtipo conocido como TAFRO (Trombocitopenia, Anasarca, Fiebre, Reticulina, Organomegalias), cursando con un cuadro de mayor severidad y mayor mortalidad (supervivencia 55-77% a los 5 años). El tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti IL-6 (Siltuximab) en combinación con esteroides a altas dosis ha demostrado seguridad y eficacia como primera línea en este tipo de pacientes, obteniéndose respuestas evidentes a partir de la 3ª dosis, alcanzando hasta un 34% de respuestas sostenidas.

- Abad L 32, 162
 Abad-Navarro F 74, 103
 Abaigar Alvarado M 87
 Abalos Aguilera M^oC 138
 Abdelfatah Mohamed S 278, 458
 Abdelfatah Mohamed SM 431
 Abdul Karim F 124
 Abella E 89, 91, 195, 249, 276, 281, 288, 374, 380
 Abella Monreal E 356
 Abellán Rivero D 149
 Abildgaard N3 200
 Abío Calvete M De La O 398
 Abril L 101, 237
 Abril Sabater L 9, 323, 326
 Abrisqueta Costa P 94
 Abrisqueta P 26, 49, 89, 91, 140, 319, 393
 Abrol S 117
 Abuín Blanco A 297
 Aceituno Caneiro M 251, 388, 439
 Acevedo García R 396, 403, 417, 440, 460
 Acevedo Garcia RM 409, 410
 Acosta de la Vega ME 346
 Acosta Fleitas C 1, 382
 Acosta Fleitas C 229, 246, 342, 374, 421, 447, 450
 Acuña Butta P 100, 349
 Adalid Llansà L 192
 Adán Pedroso R 85
 Adán R 57
 Afonso Ferrández V 459
 Afonso MC 203
 Agirre X 11, 19, 49, 242
 Aguado Bueno B 204, 222, 225, 331, 342, 344, 429, 452
 Águila S 4, 132
 Aguilar C 112
 Aguilar Franco C 196, 207
 Aguilar Guisado M 161, 188
 Aguilar-Garrido P 10, 48, 142
 Aguilera A 56
 Aguilera C 8, 20
 Aguilera-Díaz A 72, 110, 174, 249, 329
 Aguinaco Culebras R 141, 192, 411, 437
 Aguirre-Ruiz P 110, 329
 Agullar Balta A 437
 Ahmadi Sabbagh A 233, 263
 Ainciburu M 88
 Aires Mejía I 204, 414
 Aitken M 48
 Alaez Uson C 375
 Alameda D 12
 Álamo JR 62, 333, 38, 441
 Álamo Moreno JR 66, 227
 Alarcón A 62,333, 381, 441
 Alarcón Gallo A 183
 Alarcón Gallo AM 296, 353, 432, 440
 Alarcón Tomás A 66, 212, 227, 391
 Alba N 83, 288
 Alba Urdiales N 181, 280
 Albarrán B 84
 Alberdi García del Castillo C2 152
 Alberich Díaz MP 278
 Alberich MP 424, 429
 Albert E 336
 Albi G 312
 Albiño Salazar Karen G 218, 398
 Albiño Salazar KG 219, 253, 274, 415
 Albiol Zamora N 154
 Albo C 37
 Albo Colmenero M de las Mercedes 412
 Albo López C 78, 123, 335
 Alburquerque Prieto C 287, 325
 Alcalá M 195
 Alcalá Peña MM 424
 Alcaraz Quiles J 463
 Alcedo J 431
 Alcoceba M 9, 27, 28, 33, 69, 138, 143, 266
 Alcoceba Sánchez M 284
 Alcoriza-Balaguer MI 109
 Aldirra-Taha Mohamed S 297
 Alegre A 16
 Alegre Amor A 204, 222, 225, 331, 342, 344, 429, 452
 Alemany S 414
 Alenda Asensi R 227
 Aleza S 312
 Alfayate A 106
 Alfayate Lobo A 78, 300, 356, 370, 402
 Alfonso A 88, 110, 136
 Alfonso P 364
 Alfonso V 73, 76
 Alfonso-Pierola A 56, 72, 110
 Algara Plana P 274, 415
 Algarín Esperanza M 204
 Algarín Pachón EM 87
 Algarra Algarra JI 369
 Algarra Algarra L 55, 311, 464
 Algueiro Martín C 42
 Alguero Martí C 446
 Alignani D 11, 149
 Aljarilla A 267
 Alkorta A 385
 Alkorta Eizagirre A1, 384
 Almagro Torres F 256, 437
 Almeida J1 143
 Almeida JC 213, 405
 Almendros-Abad N 297
 Alonso Aldama I 219, 274, 415
 Alonso Aldama María I 398
 Alonso Alonso A 157, 412
 Alonso Caballero C 179, 375
 Alonso Dominguez JM 147, 167, 420
 Alonso Escobar MN 141
 Alonso Escobar N 261, 263, 273, 406
 Alonso Fernández R 201, 202, 358
 Alonso JM 180
 Alonso José M 8, 20, 84
 Alonso L 140, 142, 327
 Alonso María N 136
 Alonso MN 112
 Alonso N 57, 277
 Alonso Nogués E 326, 412
 Alonso R 7, 62, 97, 164, 333, 381, 441
 Alonso S 90
 Alonso Trillo R 34, 66, 212, 227, 391
 Alonso Vence N 297, 302
 Alonso-Álvarez S 28
 Alonso-Dominguez JM 302
 Alonso-Saladríguez A 94, 315
 Altés Hernández A 462
 Altuna A 385
 Alvarellos M 53
 Álvarez A 209, 285
 Álvarez Álvarez A 190
 Álvarez Del Campo C 366
 Álvarez Juárez M 1, 214, 218, 456
 Álvarez Juárez MÁ 396, 406
 Álvarez Juárez Miguel Á 418
 Álvarez Larrán A 64, 139
 Álvarez Manceñido F 299
 Álvarez Manceñido FJ 201
 Álvarez MT 135, 350
 Álvarez Richarte G 366
 Álvarez Rivas MA 71
 Álvarez Román MT 100, 112, 114, 120, 349
 Álvarez-Fernández C 95
 Álvarez-Larrán A 35
 Álvarez-Roman MT 119
 Álvarez-Twose I 311
 Amador Barciela M^oL 446
 Amarilla Lanzas I 229, 299, 434, 461, 467

- Amarilla Lanzas Irene F 201
 Amat Martinez P 42, 192
 Amat P 334
 Amaya JV 111
 Amer N 17
 Amer Salas N 259, 264, 378
 Amicarelli G 73, 76
 Amigo ML 55, 165, 271, 277
 Amigo ML, 85
 Amigó Moreno R 85
 Amores Contreras MG 468
 Amorós Pérez C 311
 Amunarriz Águeda C 318
 Amunarriz C 421
 Amutio Díez E 373
 Ana B 466
 Anaya Aznar MP 406
 Anaya Aznar P 261, 263, 273
 Ancín I 90
 Anderson LD 152
 Andrade Campos M 92, 356, 363, 374, 380
 Andrade LD 450
 Andrade M 3
 Andrades Velazquez 314
 Andrés C 166
 Andrés Esteban EM 312
 Andrés Hernández N 228, 234, 324,
 Andres Pretel F 464
 Andrés-Zayas A 27
 Andrés-Zayas C 265, 341
 Andreu Costa MA 260, 433
 Angomás Jiménez E 228
 Angomas Jimenez EB 234, 324
 Angona A 58, 61, 64, 292
 Angona Figueras A 139, 169, 356
 Anguita E 107, 414, 417
 Anguita J 1, 41, 83, 166, 265, 338, 341, 351
 Anguita Mandly E 240, 370
 Anguita Velasco J 280, 316, 317
 Angulo M 111
 Ansell S 21
 Antelo Caamaño MI 228
 Antón A 69
 Antón A 69
 Antón AI 85, 106, 113
 Antonio M 367
 Antunes C 465
 Aout M 118
 Araguás Arasanz C 192, 411, 437, 411
 Araiz M 385
 Araiz Ramírez M 384
 Arana Berganza P 178
 Aranguren Azparren A 228
 Araújo LF 203
 Arbeteta J 1, 177, 244, 365, 457
 Arbeteta Juanis J 194, 235, 245, 435, 413
 Arbona C 74, 101, 231, 313, 334
 Arbona Castaño C 42
 Arcas Vega R 172
 Arce Calderon E 270
 Arcos Carmona M 279
 Arcos Carmona MJ 267
 Ardáiz Labairu MA 287
 Ardaiz Labairu M^ªÁ 325
 Ardaiz MA 53
 Arefi M 234, 324
 Areizaga Atela N 228, 287, 325
 Arenas A 167, 420
 Arenillas L 58, 249, 281, 288, 290, 292, 374, 380
 Argüello de Tomás M 156, 181, 280
 Argüello M 83
 Arguiñano JM 174, 249
 Arguiñano Pérez JM 287
 Arias Sampedro J 388
 Ariceta B 56, 72, 110
 Ariceta Ganuza B 174, 249
 Armand P 21
 Arnal M 89, 91
 Arnan M 267, 268
 Arnan Sangerman M 55
 Arnao Herraiz M 203, 217, 354
 Arnao M 37
 Arnedo P 329
 Aroca C 59
 Arqués Martínez L 85
 Arranz L 59
 Arranz R 49
 Arribalzaga K 208, 301
 Arribas J 127
 Arrizabalaga Amuchastegi B 178, 257
 Arrizabalaga Amuchastegui B 179
 Arrizabalaga B 1
 Arroyo A 132
 Arroyo Rodríguez AB 4
 Arruga Manzano A 227
 Artaza Miñano G 124, 126
 Artola MT 277
 Artola T 385
 Artola Urain T 384
 Arzuaga Méndez J 178, 257, 373
 Arzuaga Mendez J 306
 Asenjo Correa S 300
 Asensio Del Río A 299, 467
 Askari E 16
 Askari E1 196
 Aspas G 29
 Aspas Requena G 286, 387, 423
 Atance M 167
 Atiba-Davies M 200
 Auria Caballero C 201, 434
 Auría Caballero C 229, 299, 461, 467
 Aveiro F 430
 Avendaño Pita A 252
 Avendaño Pita A1 461
 Avetisyan G 55, 70, 86
 Awol R 160, 295, 332, 358
 Ayala Díaz R 76, 243, 247, 358
 Ayala Díaz RM 240
 Ayala R 63, 64, 87, 170
 Ayora P 345
 Azevedo A 213
 Azevedo AP 213, 465
 Azibeiro Melchor R 27, 33, 414
 Azibeiro Melchor RI 340
 Azibeiro R 8, 20
 Azibeiro- Melchor R 16
 Aznar I 313
 Aznar-Salatti J 121
 Baca Cano C 12
 Bacon P 200, 397
 Badell I 57, 84, 216
 Badell Serra I 81
 Badenes A 232
 Badescu Pirvulescu EL 407
 Badiola González J 14, 51
 Badiola J 187, 427
 Badshah C 31, 46
 Baena Cubero AM 256
 Baez Gil D 412
 Bahri N 150
 Baiges A 134
 Baile González M 27, 33, 340, 348
 Baile M 368
 Bailén R 145, 338, 341
 Bailen R 316, 317
 Baixauli F 111

- Baixauli I 111
 Balague O 22, 23, 175
 Balaguer A 368
 Ballester C 286
 Ballester I 368
 Ballester Mc 210
 Ballesteros Andrés M 181, 280
 Ballesteros J 47
 Ballina B 232
 Ballina Martín B 233, 263
 Balsalobre P 41, 145, 316, 317, 338, 341
 Bañas Llanos H 267, 279
 Bandrés E 3, 56, 329
 Bao Pérez L 297, 302
 Baptista Maria J 287
 Barajas Pérez J 379
 Barba P 40, 54, 140, 163, 241, 242, 276, 277
 Barbarroja Puerto N 138
 Barbazan J 190
 Barbosa de Carvalho N 400
 Barbosa-Ribeiro A 277
 Bárcena García C 316, 376, 394, 444
 Bárcena P 143
 Bárcenas C 10
 Barcia I 301
 Barea García LM 227
 Bárez A 8, 20
 Bargay J 17, 267, 268, 271
 Bargay Lleonart J 259, 264, 378
 Barradas J 277
 Barragán D 353
 Barragán E 69, 70, 73, 75, 76, 86, 236, 239
 Barragán González E 63, 237, 240
 Barrenechea Lekue C 375
 Barrenetxea C 22, 49
 Barrentxea C 367
 Barrio S 7
 Barriopedro F 244
 Barrios Decoud D 404
 Barrios Decoud DE 381, 455
 Barrios García M 381, 424
 Barrios M 360
 Barros I 465
 Bartual Gil MI 224
 Bartual M 158
 Bastida Bermejo JM 141
 Bastida JM 108, 112, 113, 114
 Bastida José M 106
 Bastidas G 23
 Bastidas Mora G 124, 126, 147, 157, 231
 Bastos M 27, 28, 265
 Bastos Oreico M 156
 Bastos Oreira M 280
 Bastos Oreiro M 24, 288, 377
 Bataller A 267, 269, 293, 325, 344, 422
 Batlle M 44, 67
 Batlle Massana M 323, 326, 412, 463
 Baumann T 22, 23, 90, 94, 175, 185, 315
 Bausells Cuello L 324
 Bautista Carrascosa G 34
 Bautista F 57
 Bautista G 37, 333
 Bea S 90, 248
 Bécares Martínez FJ 93
 Bedini JL 463
 Beekman R 19
 Bejarano García JA 168
 Bejarano N 178
 Bel Minguez AM 107
 Beléndez C 57, 142
 Bello J-L 140
 Bello Lopez J 297
 Bellón JM 145, 341
 Bellosillo B 58, 61, 92, 249, 281, 288
 Bellosino B 59
 Bellusci M 364
 Beltrán N 193, 194, 207
 Beltrán V 85
 Beltran-Serra N 423
 Belzunce Saldise M 135
 Benavente C 106
 Benavente Cuesta C 78, 300, 356, 370, 402
 Bendala M 319
 Bendaña López A 297
 Beneit P 55, 271
 Benítez A 62, 381, 441
 Beneitez D 463
 Beneitez Fernandez A 212, 227, 391
 Benítez Fernández Á 66, 150
 Benet C 1, 368
 Benet Campos C 128, 298
 Bengoechea Casado ML 468
 Benítez Carabante M 327
 Benítez MI 142
 Benítez-Ribas D 185
 Benito Parra L 396, 406, 418
 Benito R 106, 108, 275
 Benito Sánchez R 63, 87
 Bensmaine A 152
 Bento C 82
 Bento L 29, 286, 372, 387
 Benzaquén A 35, 45, 130, 336
 Benzo Callejo G 468
 Benzquen A 158
 Berastegui N 88
 Berbel Bonillo A 107
 Berberana Fernández de Murias M 468
 Berenguer Piqueras M 257, 307
 Bergua Burgues J 279
 Bergua Burgués JM 267
 Bergua J 55, 277
 Bergua JM 22, 49, 271
 Bermejo N 112, 350
 Bermejo Vega N 267, 279
 Bermúdez A 37, 39, 57, 209, 421
 Bermúdez Cortés M 446
 Bermúdez Rodríguez A 43, 318
 Bermudez Rodriguez MA 330
 Bernabé-Díaz JA 74, 103
 Bernadich Márquez O 462
 Bernal Castillo T 55
 Bernal Ruiz R 165, 390
 Bernal S 82
 Bernal T 1
 Bernardo Gutiérrez A 116, 125, 141
 Berruero Moreno R 105, 123
 Berruero MJ 361
 Besses C 58
 Besses C 61
 Bienert García A 187, 316, 444
 Bilbao Sieyro C 170, 246, 248, 283, 297, 309, 328
 Bilbao-Sieyro C 60
 Bilgin Y 397
 Bladé J 5, 7, 9, 17, 23, 138, 141, 149
 Blanch Llop A 324
 Blanchard MJ 7, 15
 Blanco A 54, 240, 241, 242, 290, 291
 Blanco Blanco AB 310
 Blanco Cabiellas A 366
 Blanco E 216
 Blanco G 89, 90, 91, 249, 281
 Blanco Gonzalez A 375
 Blanco Herrera OR 107
 Blanco JA 217
 Blanco L 13, 90
 Blanco Luquin I 135
 Blanco ML 241, 295
 Blanco MI 358

- Blanco Muñoz ÓJ 340
 Blanco Muñoz OL 27,33
 Blanco Ó 28, 69
 Blanquer A 108, 109
 Blanquer Blanquer M 42, 149, 233, 257, 262, 307, 310, 334, 442, 446
 Blas C 167
 Blas López B 435
 Blas López C 147
 Blasco Iturri Z 56
 Blasco M 151
 Blasco-Iturri Z 72, 110, 174, 249, 329
 Blazquez Goñi C 352
 Blázquez Maña C 307
 Bobes Fernandez AM 260
 Bobillo S 26, 101
 Bobillo Varela S 94
 Bocanegra A 62, 381
 Bocanegra AB 441
 Bocanegra Pérez-Vizcaino A 391
 Bocanegra Perez-Vizcaino AB 212
 Bocanegra Perez-Vizcaino AB 227
 Bocanegra Vizcaíno AB 66
 Bohdan N 59, 106, 113
 Bolaños Calderon E 1, 78, 300, 356, 370, 402
 Bolaños E 135, 350
 Boluda B 55
 Boluda Navarro M 74, 75
 Boluda Pascual B 68
 Boluda-Navarro M 68, 69, 70, 86, 236, 239
 Bombín Canal C 396, 403, 409, 410, 417, 440, 460
 Bonafonte Arruga E 299
 Bonafonte Arruga ME 201
 Bonanad Boix S 124
 Bonanad Boix Santiago 123
 Bonanad S 108, 109, 120, 122, 129, 136
 Bonanad Boix S 115
 Bonete Román MC 272
 Bonis Izquierdo E 228, 234, 324
 Boque C 170, 303, 367
 Boque Genovard C 146, 171
 Borges C 450
 Boronat Barado A 185
 Borrajo J 98
 Borrás J 17
 Borràs N 119
 Borràs Vives J1 378
 Borrás-Trias L 297
 Borrego JJ 455
 Borrero Borrego A 191, 229, 246, 342, 374, 382, 421, 447
 Bosch A 84
 Bosch Albareda F 88, 220, 284
 Bosch Benítez JM 278, 392, 431, 458
 Bosch F 26, 40, 54, 64, 89, 90, 91, 140, 163, 241, 291, 393
 Bosch Llobet A 81
 Bosch P 120, 122
 Bosch Vilaseca A 160
 Bosó V 354
 Boton Contreras E 219, 274, 398, 415
 Botta C 5, 149
 Bou Moreno M 181
 Bougeon S 90
 Boulvar Chollet XB 369
 Bourgeois García M 275, 396, 403, 409, 410, 4417, 440, 460
 Boyeras B 194
 Brainsky A 121, 124
 Brás Gil4, Leite L 277
 Bravo Barahona P 240
 Bravo C 74, 103
 Bravo de Laguna S 374
 Bravo Navas S 430
 Bravo P 276
 Bravo Sánchez J 284
 Bravo-Pérez C 2, 104, 129, 134
 Braza-Boils A 107
 Brea González A 227
 Bremejo N 135
 Breña Atienza J 328
 Breña J 424, 429
 Briones J 29, 160
 Briones Meijide J 95, 154, 332
 Browett P 31
 Bru Oroval N 404
 Bruguera M 82
 Brullet Benedi Enric E 230
 Brunet M 332
 Brunet Mas E 230
 Brunet S 160, 267
 Bruno P 7
 Buch J 248
 Buch Villa J 171, 310
 Buenasmañanas D 399
 Buenaventura Buendía B 201
 Buendía B 49, 445
 Buendía Ureña B 76, 115, 186, 187, 202, 243, 247, 316, 371, 372, 389, 394, 444, 448, 451
 Buendía Ureña V 376
 Buendia V 22
 Bueno Cabrera JL 227
 Bueno Codoñez M 107
 Bueno D 96
 Bueno JL 37
 Bueno Llarena M 263
 Buño I 27, 145, 166, 265, 338, 341
 Burgos L 5
 Bury L 113
 Busnego MT 424, 429
 Bussaglia E 295, 355
 Bustamante G 195, 199, 200
 Bustins Tarrats A 310
 Butta Coll N 100, 349
 Butta N 112
 Caba Molina M 367
 Caballero A 271
 Caballero Álvarez D 179, 375
 Caballero Barrigon D 461
 Caballero Barrigón MD 27, 33, 340, 346, 348, 408
 Caballero Berrocal JC 31, 96, 403, 409, 410, 417, 440, 460
 Caballero Gómez MM 458
 Caballero González AC 95
 Caballero MD 28, 69, 96
 Caballero Navarro G 139, 195, 435
 Caballero Vázquez A 376
 Caballero Velázquez T 165, 168, 390
 Caballero-Baños M 94, 185
 Cabañas Perianes V 149, 192, 216, 233, 257, 262, 310, 334, 442
 Cabañas Perianes V 446
 Cabañas V 12, 37
 Cabanillas Nuñez Y 261, 273
 Cabello A 424, 429
 Cabello S 210
 Cabero A 161, 421
 Cabero Becerra MA 454
 Cabero M 37
 Cabero Martínez A 43, 318
 Cabezón M 244
 Cabezon M 248
 Cabezón Marco M 169, 308
 Cabirta A 54
 Cabrera Brito D 14
 Cabrera de Olano V 459
 Cabrera JR 1, 37, 333, 441
 Cabrera Marín JR 34, 66, 227, 416
 Cabrera Marín R 62, 381
 Cabrera Ruiz FJ 190, 378, 423
 Cabrera Ruiz Francisco J 264
 Cabrera Silva C 199, 200, 267, 279

- Cabrero Calvo M 27, 33, 340, 348
 Cabrero M 96
 Cáceres García M 164
 Cáceres Hernandez S 267, 279
 Cáceres Sansaloni A 128
 Cadena MT 149
 Calabria I 85
 Calabuig M 130, 158, 271
 Calabuig Muñoz M 1, 181, 192, 361
 Calabuig S 385
 Calama Ruiz-Mateos V 214
 Calasanz M 110
 Calasanz M-J 13
 Calasanz MJ 5, 7, 19, 56, 72, 90, 110, 138, 174, 239, 249, 266, 329
 Calbacho M 323
 Calbacho Robles M 358, 371, 372, 389, 448, 451
 Cálidas C 143
 Caldeira M 430
 Calderón López MT 439
 Calderón-Cabrera C 182
 Calero R 211
 Callao Molina V 324, 411
 Calle C 399
 Callejas Charavía M 183, 320, 432, 440
 Calo A 106
 Calo Pérez A 300, 356, 402
 Calvet Calvo Xavier X 230
 Calviño Suárez M 388
 Calvo Gonzalez X 356
 Calvo Sánchez J 43
 Calvo Sánchez JA 318
 Calvo Villas JM 123
 Calvo X 58, 89, 91, 249, 281, 288, 290, 292, 380
 Calvo-Arnedo I 2
 Calvo-Sanchez J 39
 Calzado Mayo Em 366
 Camacho L 58, 61
 Cámara Montejano C 222, 225
 Caminero Ocaña V 386
 Caminos Altuna N 384
 Caminos N 385
 Camós Guijosa M 85, 237
 Camos M 275
 Camós M 57
 Campano García A 228, 324
 Campano Garcia A 234
 Campano Val F 261
 Campano Val Fj 263
 Campano Val FJ 406
 Campano Val J 273
 Campeny A 90
 Campeny Najara A 206, 369, 402, 405, 458
 Campilho F 277
 Campo E 19, 22, 23, 175, 185
 Campo Fernandez Rafel R 230
 Campo Loarte J 227
 Campos Júnior A 277
 Campos Montellano F 299
 Campos Montellano FJ 201
 Campos R 135, 350
 Campoy Castaño D 124, 126, 147, 231
 Campoy García F 251
 Campuzano Saavedra V 196, 211
 Canales Albendea M 375
 Canales Albendea MA 154, 321, 367, 395
 Canals Josep M 185
 Canals Pernas T 124, 126
 Cañamero E 30, 44, 67, 237
 Cañamero Giró E 9, 308, 323, 412
 Canaro Himyk M 123
 Canet M 17
 Cañigral Ferrando G 322
 Cañigral Ortiz C 322
 Cañizares Fernández T 467
 Cano Luis I 454
 Cantalapiedra Diez A 228, 234, 324
 Capel A 216
 Capella M 40
 Capote FJ 199, 200
 Capote Huelva F 375
 Carazo F 49
 Carballeira Seoane L 221
 Carballido JA 37
 Carboné A 57
 Carbonell D 27, 145, 166, 265, 341
 Carcel Corella P 404
 Cardesa Cabrera R 267, 279
 Cardos Gómez V 183, 296, 353, 432, 440
 Cardozo C 315
 Careño G 135
 Carmona Zabala I 1, 214, 218, 396, 406, 418, 456
 Carmona-Bayonas A 131, 133
 Carnicero González F 267, 279
 Caro Gomez A 116, 125
 Carpio C 26
 Carpio Martínez N 158, 224, 354
 Carpizo Jiménez N 228, 234, 324
 Carranco Falcon AR 400
 Carrasco A 19
 Carrásco Expósito M 141
 Carrasco-León A 11
 Carrasco-Rubio L 48
 Carrasposa Mastell P 1 322, 383
 Carreño A 399
 Carreño G 64, 240, 350
 Carreño Gómez-Tarragona G 76, 243, 247
 Carrera Lasfuentes P 229
 Carrera Merino M 128
 Carrera Merino MD 298
 Carreras MJ 140
 Carrero-Lérida M^aJ 263
 Carricondo M 295
 Carrillo Checa J 252
 Carrillo Cruz E 168
 Carrillo E 182, 414
 Carrillo Molina A 257, 307
 Carrillo Molina AM 192
 Carrión A 282
 Carrión C 27
 Carvalho Marta J 262
 Casacuberta N 385
 Casado Calderón M^aS 273
 Casado Calderon MS 261, 263, 406
 Casado F 135, 172
 Casado F1 350
 Casado LF 170
 Casado Montero F 219, 398
 Casado Montero LF 240
 Casanova Espinosa M 175, 255
 Casanova Galan E 1, 192, 411, 437
 Casanova M 12, 15, 199, 200, 237
 Casas Avilés I 279
 Casas-Hidalgo P 263
 Casaus García A 397
 Casco Amarilla C 288
 Casquero Hernández C 414
 Castaman G 118
 Castaño T 420
 Castaño-Diez S 82, 293
 Castellà Castellà M 185
 Castella M 94
 Castellanos Alonso M 366, 389
 Castellanos G 216
 Castellot A 438, 439
 Castellví J 26, 393
 Castilla MA 319
 Castilla-Llorente C 159
 Castillo A 32, 57, 162

- Castillo Bazán E 25, 378
 Castrejón de Anta N 22, 175
 Castro Álvarez Y 183, 440
 Castro C 93, 184, 460
 Castro E 313, 334
 Castro L 88
 Castro P 94, 151, 315
 Castro Quismondo N 115
 Castro-Labrador L 11
 Català A 57, 94, 315
 Catala E 54, 163
 Català Temprano A 85, 105
 Caurín Adánez P 250
 Cavero L 385
 Cavo M 397
 Cebanu T 100, 349
 Cebeira Moro MJ 396, 403, 409, 410, 417, 440, 460
 Ceberio I 22, 49
 Cebolla JJ 102, 363, 364
 Cebollero MA 50, 51, 52, 272
 Cedena MT 5, 7, 12, 15
 Cedena Romero MT 251, 314, 358
 Cedena T 87, 97, 164
 Cejalvo Andújar MJ 18
 Cejalvo MJ 195
 Cela E 83, 142
 Centeno MC 40
 Cenzano-Armendariz I 2
 Cepeda-Piorno FJ 209
 Cerdà Gordillo N 173
 Cérda Gordillo N 80
 Cerda N 254
 Cerezo Manchado JJ 307
 Cerezuela Martínez P 407, 416
 Cervantes F 35
 Cervera Calvo M 192, 411, 437
 Cervera J 85, 86, 236, 239
 Cervera JV 70, 108
 Cervera M 49, 271, 276, 277
 Cervera Zamora J 68, 74, 75
 Cervera-Zamora JV 69
 Cerveró A 305, 438, 439
 Cerveró Martí A 290
 Cervero Santiago C 141
 Céspedes López R 178, 257
 Cervera Calvo M 411
 Chacim S 93, 184, 395, 460
 Chacon Mayor A 258
 Chakraborty S 87
 Chamorro C 209
 Chamorro Chamorro P 152, 190, 260
 Chamorro P 285
 Chapaprieta V 19
 Chaparro A 414, 417
 Charry P 293, 345
 Chaves Martínez Fj 174
 Chaves Martínez J 250
 Chávez Parada C 256
 Checa L 65
 Chen Liang T 65, 368
 Chen-Liang TH 1, 85, 144, 159
 Chiarella M 50, 51, 52, 272
 Chica Gullón E 214, 218, 396
 Chicano M 27, 145, 166, 181, 265, 341
 Chillón C 69, 138
 Chillón MC 110, 266
 Chillón Santos C 252
 China A 37
 China Rodríguez A 162
 China Rodríguez A 99, 225, 336
 Chiorazzi N 89, 91
 Chiu PY 89, 91
 Chorão M 213
 Chowdary P 112
 Chumillas Calzada S 364
 Churruca de Arrospide M 342
 Churruca J 153, 282
 Cibeira MT 16, 17, 141
 Cid AR 108, 112, 120, 122, 129
 Cid Haro A 115
 Cid Haro AR 123
 Cid J 185, 344, 345
 Cid P 244
 Cidoncha Morcillo B 228, 234, 324
 Cifuentes R 59, 85, 106, 113
 Cifuentes Riquelme R 32
 Cigudosa JC 174
 Cisneros A 237
 Civeira Marín M 195, 360, 407, 435, 436
 Cladera A 17, 49, 277
 Cladera Serra A 259, 264, 378
 Clapes Puig V 12
 Clarós Barrachina N 322
 Clavel Pia J 322, 383
 Clavero E 14
 Clavijos Bautista S 198
 Climent Esteller F 437
 Climent F 30
 Clot G 19, 90
 Cobas Freire Á 388
 Cobo F 157
 Cobo MT 5 367
 Cobo Rodríguez MT 207
 Cobos Gonzalez E 261, 406
 Codinach M 216
 Coelho D 213
 Coello de Portugal C 219
 Coello De Portugal Casana C 218, 398
 Cohen JB 21
 Coiras M 65
 Colás B 106
 Colás Lahuerta B 300, 402, 356
 Colina I 144
 Coll Jorda R 55, 268, 310, 319
 Coll R 44, 241, 267, 276, 303
 Collado M 231
 Collado Nieto R 290
 Collado R 90, 282, 305, 438
 Colomer D 141
 Colomo L 92
 Colomo Saperas L 356
 Colorado Araujo M 43
 Colorado M 39, 421
 Comai A 124, 126, 157
 Combalia Soriano N 307
 Comes Escoda M 9, 308, 323, 412
 Comes M 22, 30, 44, 67, 237
 Comino García AM 190
 Compán Fernández O 346
 Compañón Herce A 468
 Conde Royo D 183, 296, 353, 432, 440
 Condori Arenas M 398
 Conesa V 172
 Constans Cots M 462
 Constanzo A 96
 Contento Gonzalo A 381, 424
 Corbizi G 61
 Corchete L 204
 Corchete LA 98
 Corchete Luis 9
 Cordero J 161
 Cordero R 233
 Córdoba L 47
 Córdoba Mascuñano R 25, 369, 357, 378
 Córdoba R 140
 Cordón L 5, 236
 Cornago Delgado I 106
 Cornago Navascués J 331

- Corral J 2, 59, 103, 104, 129, 134
 Corrales I 114, 119, 131
 Correa Alonso MA 352
 Correa Alonso M^aÁ 215, 223, 234
 Correa J 22, 146, 175
 Correa JG 35
 Corrochano Fatule M 236
 Corrochano M 29
 Corso A 152
 Corte Buelga Jose R 116
 Cortes JE 50, 51, 52, 272
 Cortés M 39, 421
 Cortes Sansa M 169, 211
 Cortés Vázquez M 43
 Cortés Vidal A 297
 Cortés-Sansa M 297
 Cortesão E 277
 Cortti Ferrari MJ 369
 Cósme-Sánchez A 263
 Costa D 90, 282
 Costa M 117
 Costa S 290, 305, 438, 439
 Costán B 281
 Costan B 288
 Costilla Barriga L 360
 Coucelo M 306
 Couselo JM 57
 Couto C 277
 Couto Caro C 214, 455
 Couto M 93, 184, 460
 Couto ME 213
 Crespo Nuñez C 261, 263, 273, 406
 Crespo-García C 48
 Criado Casas V 79, 173, 255
 Criado V 82, 84, 254
 Cruz Cruz N 330, 374, 421
 Cruz D 44
 Cruz Garcia D 12, 268, 310
 Cruz-Jentoff A 367
 Cubillas D 106
 Cubillas García D 402
 Cubillas García de la Torre D 370
 Cubillas García de la Torre D 78, 300, 356, 370
 Cucchiari D 151
 Cuéllar C 15
 Cuellar Marin LP 227
 Cuéllar Monreal MJ 124
 Cuéllar Pérez-Ávila C 201, 202, 207, 358
 Cuello García R 396, 403, 417, 440, 460
 Cuello Garcia R 409, 410
 Cuenca I 7
 Cuenca-Zamora EJ 59
 Cuesta Casas MA 424
 Cuesta I 136
 Cuesta Martínez R 324
 Cuesta Tovar J 218, 219, 253, 274, 398, 415
 Cuevas B 127, 140
 Cuevas M^a V 127
 Cuevas MV 172
 Cuevas Ruiz B 139, 240
 Cuneo A 90
- Da Silva Castro M 384
 Da Silva M 385
 Da-Via M 7
 Daorta M 78, 356, 370
 Daorta MA 300
 Daorta Melisa A 177, 180
 Daorta Null M 402
 Dapena Díaz JL 85
 Dapena JL 57
 Dávalos C 285
 Dávalos CA 152, 190, 209
- Dávila J 8, 275
 Davila Valls J 55
 Daza Pozo S 218, 219, 253, 274, 398, 415
 De Aguirre I 244
 De Andrés A 135, 350
 De Andres y Jakob A 297
 De Arriba de la Fuente F 210
 De Arriba F 15, 159, 198
 De Brabandere C 285
 De Brabandere Capuccio CC 152, 190
 De Cabo E 28
 De Castro Orós I 364
 De Diego Vazquez Me 274
 De Diego Vazquez ME2 415
 De Haro N 1
 De la Calva C 111
 De la Cámara RI 44
 De la Cruz Benito B 321, 375
 De La Cruz Benito B 367
 De la Cruz Vicente Maria F 390
 De la Fuente A 55, 271
 De la Fuente Burguera A 157, 239
 De la Fuente C 158
 De la Fuente Graciani I 324, 396, 403, 409, 410, 417, 440, 460
 De la Fuente I 275
 De La Fuente Montes C 9
 De la Iglesia A 271
 De La Iglesia Iñigo S 60
 De la Maya Retamar M^aD 273
 De la Maya Retamar MD 261, 263, 406
 De la Morena-Barrio B 2, 74, 103, 104, 129, 134
 De la Morena-Barrio ME 2, 59, 74, 103, 104, 129, 134
 De la Nuez Melián H 191, 229, 246, 342, 374, 382, 421, 447
 De la Plaza Rodríguez R 147
 De la Puente A 232
 De la Puerta Paula R 158, 224, 354
 De la Puerta R 35, 115, 124, 290
 De la Rubia Comos FJ 198, 203
 De la Rubia Comos J 18, 157, 294, 383
 De la Rubia J 7, 37, 101, 195
 De la Serna Francisco J 358
 De la Serna J 87
 De la Torre Corona L 272
 De la Vega Bueno Á 364
 De Laiglesia A 37, 441
 De las Heras N 170, 275
 De Las Heras Rodríguez N 366, 389
 De Leon Marcano Emil 437
 De Llobet N 345
 De los Reyes-Garcia AM 4, 99, 132
 De Miguel C 37, 333
 De Miguel D 1, 244, 365, 457
 De Miguel Jiménez C 34
 De Miguel Llorente D 194, 245, 435
 De Miguel Lorente D 235, 413
 De Moya JR 130
 De Nicolás Sol N 243
 De Nicolás Sol R 76, 115, 186, 201, 202, 247, 371, 372, 376, 389, 394, 444, 451
 De Pablos Romero P 251
 De Paz R 96
 De Poo Rodríguez MV 201
 De Poo Rodríguez V 229, 299, 434, 461, 467
 De Ramón C 9
 De Ramon Sanchez CC 461
 De Rueda Ciller B 360
 De Soto Álvarez T 321, 375, 395
 De Soto T 367
 De Stefano V 397
 Deben Ariznavarreta G 1, 270, 433, 469
 Del Campo García R 1, 259, 378
 Del Campo R 17, 24
 Del Campo Rincón JF 204
 Del Castillo FJ 59

- Del Castillo TB 72
 Del Fante C 32
 Del Orbe Barreto RA 178, 179
 Del Orbe Barreto Rafael A 257
 Del Orbe R 1, 13
 Del Pozo Hernández M 87
 Del Rey González M 87
 Del Rey Luján AD 429, 454
 Del Río Garma J 101
 Del Río J 74
 Del Valle S 323
 Delgado Acosta F 138
 Delgado Beltrán P 195, 360, 407, 435, 436, 441
 Delgado Criado M 348
 Delgado García A 187, 376
 Delgado J 22, 23, 94, 175, 185, 282, 315
 Delgado M 27, 33
 Delgado Mateos F 397
 Delgado Serrano J 165, 188, 390
 Delgado Trillo I 456
 Di Micco A 200, 397
 Di Nicolantonio R 347
 Di Raimondo F 200
 Días-Crespo FJ 27
 Díaz -Roldán B 428
 Díaz A 290
 Diaz Aizpun C 360
 Díaz Aizpún CL 455
 Díaz Angulo R 441
 Díaz Arias J 297
 Diaz Beya M 271
 Díaz Crespo F 156
 Díaz Crespo Fco J 181
 Diaz de Heredia C 2, 85, 140, 142, 242, 327
 Díaz de la Guardia R 417
 Diaz del Pino S 77
 Díaz Domínguez J 233
 Díaz Gallardo SM 222
 Díaz García MJ 224
 Díaz Goizueta MM 468
 Díaz Gómez M 14
 Díaz González A 217
 Díaz González LG 27
 Díaz J 44
 Díaz Jordán B 467
 Diaz Lagares C 140
 Díaz LG 69
 Díaz López A 55, 271
 Díaz M 17
 Díaz MA 162, 312
 Diaz Miguel A 32
 Díaz Mogollón A 260
 Díaz Mogollón AA 433
 Diaz Morfa M 194
 Díaz Ricart M 105
 Díaz Roldán B 319, 362, 400
 Díaz Rueda T 218
 Díaz Sánchez O 172
 Diaz Santa J 171, 268, 310, 319
 Diaz Suarez MF 350
 Diaz T 141
 Díaz Tejedor A 204
 Díaz Varela N 297
 Díaz-Aizpun C 381, 424
 Díaz-Beyá M 94, 269, 293, 315, 325
 Díaz-Feijoo R 374
 Díaz-Lozano P 99
 Díaz-Morfa M 457
 Díaz-Ricart M 151
 Díez Campelo M 87, 96, 252
 Díez Gallarreta Z 375
 Díez Gonzalez LG 33
 Díez Martín JL 156, 181, 280, 288, 316, 317
 Díez Zubia H 306
 Díez-Campelo M 1, 47, 88, 98, 144, 185, 314
 Díez-Díez M 166
 Díez-Feijoo Varela R 356
 Díez-Martín JL 27, 41, 83, 145, 166, 265, 338, 341, 351, 377
 Dimopoulos M 152
 Dios Loureiro A 221
 Dios Loureiro AM 446
 Djambas Khayat C 124
 Dlouhy I 22, 23, 175
 Do Nascimento Ferreira J 1, 192, 411
 Do Nascimento J 437
 Doarta M 106
 Doblas Marquez A 360, 381, 424, 455
 Doger De Speville Uribe B 357
 Domenech A 345
 Domínguez Esteve J 205
 Domingo A 156, 288, 351
 Domingo Garcia A 203, 211
 Domingo González A 377
 Domingo-Doménech E 21, 35
 Domingues N 93, 184, 395, 460
 Domínguez Acosta L 215, 223, 234
 Dominguez D 248
 Dominguez F 209
 Domínguez Hernández L 158, 224, 354
 Domínguez JF 123
 Dominguez L 399
 Domínguez Muñiz Ó 78, 335
 Domínguez Muñoz MA 214
 Dominguez Ortega C 196, 207
 Dominguez Rodriguez JF 362, 428
 Domínguez Velasco N 390
 Dominietto A 31
 DoNascimento Ferreira J 411
 Doñate Bertolín L 107
 Donato Martín E 18, 157, 294, 383
 Donoso MC 208
 Dorado FJ 71
 Dorado Herrero N 316, 317, 338
 Dorado N 41, 145, 161, 265
 Dorado Pardo FJ 155
 Dorado R 341
 Dos Santos Ortas A 395
 Dourdil Sahún M° V 467
 Dourdil Sahun MV 201
 Dourdil Sahún V 299, 461
 Dourdil V 16
 Duarte R 441
 Duarte RF 34, 37, 333
 Dueñas Perez AB 196, 207
 Duran MA 205, 426
 Duran MS 199, 200
 Duran Pastor MA 210
 Duran-Ferrer M 19
 Dürig J 152
 Echarri P 312
 Eizagirre Ubegun M 384
 Ellison Misoo C 31
 Encinas C 37
 Encinas J 97, 164
 Encinas Rodríguez C 280
 Ene G 124
 Ene GS 126, 147
 Engelhardt M 152
 Engl W 112
 Enjuahes A 22, 175
 Enrich E 114
 Enrique T 1, 103, 111, 129
 Entrena Ureña L 123, 127
 Escalante Barrigón F 366
 Escalante Barrigón F 389, 401
 Escalante F 8, 16, 20, 138

- Escoda L 241, 267, 268
 Escoda Teigell L 1, 12, 192, 411, 437
 Escolano Escobar C 214, 218, 396, 406, 418, 456
 Escribà-Garcia L 95
 Escrivá A 305
 Escudero López E 95
 Esesúмага A 450
 España F 103, 109, 111, 129, 136
 Español Morales I 149, 216, 233, 310
 Espasa A 30, 44, 67, 237
 Espasa Pérez A 9, 308, 323, 412
 Espedo de Haro M 404
 Esperanza Cebollada E 237
 Espeso de Haro M1, 381, 455
 Espigado I 161, 182
 Espigado Tocino I 188, 349
 Espín S 131, 133
 Espina García M 267, 279
 Espinas Olvera L 193
 Espinet B 89, 90, 91, 241, 249, 281, 282, 288, 292
 Espino MJ 240
 Espinosa-Hevia L 416
 Espinosa-Lara N 47, 98, 185, 314
 Espíritu Santo A 93, 184, 395, 460
 Esquirol A 160
 Esquirol Sanfeliu A 332
 Esteban A 426
 Esteban D 269, 293, 325
 Esteban Figueroa A 206, 369, 402, 405, 458
 Esteban-Gil A 74, 103, 113
 Esteve J 57, 94, 239, 267, 268, 269, 271, 277, 293, 315, 325, 422
 Estíbaliz M 19
 Estrada Barreras N 169, 308
 Estrada N 67, 171, 172, 303
 Ewenstein B 113
 Ezponda T 11, 19, 88
- Facal Malvar A 221
 Faderl S 50, 51
 Falantes González JF 188, 293
 Falantes JF 182, 308
 Falcón Rodríguez M 431
 Falero C 83, 316, 317
 Fallo DV 367
 Farfan G 402, 426, 458
 Farfan Quiroga G 206, 369, 405
 Farriols A 140, 163, 319
 Fautrad P 129
 Fe Bitaube R 29
 Feijoó Valencia EM 446
 Feldman T 21
 Feliu J 3, 206, 402, 405
 Feliu Sanchez J 369, 458
 Fernández-Sojo J 220
 Fernández A 171, 236, 260
 Fernández Alonso L 137
 Fernández Álvarez C 152, 190, 260
 Fernández Álvarez R 152, 190
 Fernández Avilés F 333, 346
 Fernández Avilés F 346
 Fernandez B 232
 Fernández Bello I 100, 349
 Fernandez C 123
 Fernández C 158, 161, 233, 285
 Fernández C 232
 Fernández Caballero M 169
 Fernández Caballero R 340
 Fernandez Canal C 260
 Fernández de la Mata M 71, 284
 Fernández de Larrea C 17, 141
 Fernandez Dominguez E 461
 Fernández Domper L 137
 Fernández Eito J 1, 409
- Fernández Fernández A 335, 425
 Fernández Fernández E 228, 234, 324
 Fernández Ferrero S 366, 389
 Fernandez Fontecha E 228, 234
 Fernandez Fuertes F 309
 Fernández Galán MA 211, 363, 365
 Fernández García PL 231
 Fernández García S 43, 318
 Fernández Gómez A 441
 Fernández González A 152
 Fernández González A 190
 Fernández González B 78, 106
 Fernández González FA 356
 Fernández González M 14, 368
 Fernández González MP 439
 Fernández Guijarro M 251
 Fernandez J 140
 Fernández Jiménez D 127, 221, 367, 434
 Fernández JM 57
 Fernández L 61
 Fernández Llavador MJ 18, 157, 294, 383
 Fernandez Luis S 330
 Fernández M 392
 Fernández Martín RC 458
 Fernández Martínez C 43, 318
 Fernandez ME 316, 317
 Fernández Mellid E 297
 Fernandez Mercado M 56
 Fernández Monsteirin N 141
 Fernández Moreno F 362, 400, 428
 Fernández Navarro JM 237
 Fernández Navas M 251
 Fernández P 94, 143
 Fernández Poveda E 149, 192, 233, 257, 262, 307, 310, 334, 442
 Fernández R 55, 285
 Fernández Rico P 353
 Fernandez Rueda JI 41
 Fernandez Ruiz A 169
 Fernandez S 151
 Fernández S 94, 315
 Fernández Sánchez de la Mora MC 141
 Fernández Sánchez F 255
 Fernández Sojo J 324
 Fernández Zarzoso M 18, 157, 294, 383
 Fernández-Abellán P 140
 Fernandez-Alvarez CR 209
 Fernandez-Alvarez R 209
 Fernández-Avilés F 325, 344, 345, 422
 Fernández-Breis JT 74, 103
 Fernández-Caballero M 65
 Fernández-Caldas Glez P 229
 Fernández-Caldas González P 191, 246, 278, 342, 374, 382, 421, 447
 Fernández-Cuevas Lominchar B 416
 Fernández-Delgado Momparler M 322, 383
 Fernández-García M 314
 Fernandez-García S 39
 Fernandez-Ibarrondo L 58
 Fernández-Infante C 108
 Fernández-Luis S 39, 43, 318, 421
 Fernández-Maqueda C 37
 Fernandez-Martinez C 421
 Fernández-Mercado M 72, 110, 174, 249, 266, 329
 Fernández-Montero A 144
 Fernández-Mosteirin N 112
 Fernández-Pardo A 103, 109, 111, 129, 136
 Fernández-Pardo Á 136
 Fernández-Pérez MP 4
 Fernandez-Perez MP 99
 Fernandez-Rodriguez C 58, 61, 92, 288, 380
 Fernandez-Sojo J 327
 Ferra C 37, 248
 Ferrà C 44, 67
 Ferra Coll C 287, 323, 326, 412, 463
 Ferrando F 108, 109, 129, 136

- Ferraro Mariana P 271
 Ferre Bermejo Ó 267, 279
 Ferreira R 277
 Ferreiro Fernández L 297
 Ferreiro Ferro R 297, 302
 Ferreiro JV 385
 Ferreiro Martínez J1, 384
 Ferrer A 89, 91, 249, 281, 380
 Ferrer B 393
 Ferrer del Álamo A 288, 290, 292
 Ferrer F 170
 Ferrer G 89, 91, 216
 Ferrer Lores B 174, 250
 Ferrer-Marín F 59, 63, 64, 65, 106, 134, 139, 240
 Ferrero A 114
 Ferrero Díaz S 388
 Ferrés L 57, 426
 Ferrusquía JA 134
 Fiallo Suárez D 60, 246, 278, 382
 Fiallo Suárez Dolly V 330
 Fidalgo T 117
 Figaredo García-Mina G 218, , 219, 253, 274, 398, 415
 Figuera Álvarez A 331, 342, 344, 429, 452
 Figueroa A 424, 429
 Figueroa I 282
 Figueroa Mora R 136
 Florensa L 290, 292
 Flores Aparco K 124, 126
 Flores Ballester E 183, 320, 432
 Flores Moreno 352
 Flores Royo M 324
 Flores Sanz V 218
 Flores-Montero J 5, 13
 Florido Ojeda Y 60
 Florido Ortega Y 246, 248, 283, 297, 309
 Foncillas MA 153, 282
 Foncillas MA 170
 Fonseca M 8, 20
 Fonseca Santos M 16, 27, 33, 340, 408, 414, 461
 Font Font R 192
 Font L 385
 Font Lopez P 288
 Font P 265
 Fontane Miret M 211
 Fonte Feal C 78
 Forero M 275
 Fores Cachón R 227, 391
 Forés R 441
 Fornet Ruiz I 227
 Försti A 14
 Fox L 64, 163, 319
 Fox ML 40, 54
 Frances Aracil E 18, 157, 294, 383
 Franch F 44
 Franch M 67, 237
 Franch Sarto M 9, 308, 323, 412
 Franco C 140
 Franganillo Suárez A 357, 369
 Freitas J 184, 460
 Fuentes Socorro C 237
 Fuentes Trillo A 174, 250
 Fuertes M 111
 Fuertes Núñez M 401
 Funes Vera C 216, 310
 Funes Vera F 233
 Furundarena JR 385
 Fuster JL 57, 142, 275, 446
- Gaafar Eleraky A 306
 Gabarrós-Subirà M 240, 241, 242
 Galán Vega J 214, 218, 396, 406, 418
 Galan Vega J 456
 Galera A 446
- Galera Miñarro A 85
 Galicia Flores T 287, 325
 Gallach Montero M 230
 Gallardo D 44, 67, 145, 303
 Gallardo Giralt D 12, 268, 310
 Gallardo M 7, 10, 48, 87, 142
 Gallardo-Escudero J 93
 Gallego C 345
 Gallur Cuenca L 88
 Gallur L 54, 240, 241, 242, 291
 Galvez De La Villa E 95
 Gálvez E 32, 312
 Gálvez Martínez J 210
 Gamberi B 200, 397
 Gámez Jiménez EM 452
 Garate L 11, 49, 242
 Gárate L,
 Garate S 13, 149
 Garayoa M 204
 Garbayo Peralta R 409
 Garcés JJ 13
 García A 140, 195, 267, 268, 314
 García A 444
 García Alonso L 456
 García Arroba J 411
 García Avila S 330
 García Ávila S 43
 García B 243
 García Bacelar A 396, 403, 409, 410, 417, 440, 460
 García Ballesteros C 298
 García Barbera N 32
 García Barcenilla S 100, 114, 349
 García Bautista J 221
 García Belmonte D 24, 157
 García Blázquez M 340
 García Boyero R 55, 322
 García Bueno MJ 301
 García C 69
 García Cabrera I 367
 García Cadenas I 332
 García Calduch O 169
 García Canale S 390
 García Candel F 101, 141, 233, 307, 442
 García Carulla A 178
 García Cereijo P 335
 García Cereijo PA 78
 García de Coca A 8, 20, 199, 200, 396, 403, 409, 410, 417, 440, 460
 García Delgado R 62, 190, 264, 303, 423
 García E 185, 216
 García Erce JA 228
 García Espeso J 468
 García F 242
 García Feria A 18, 157, 294, 383
 García Fernández E 395
 García Fernández G 437
 García Fortes M 271, 423
 García Frade Uria LJ 234
 García Garay MC 192, 216, 257, 307
 García García I 24, 99, 101, 143, 162, 220, 225, 251, 336, 420
 García Gémar GM 222, 224, 226
 García Gisbert N 61
 García González E 102
 García Guiñon A 203, 271, 319
 García Gutierrez Jose V 162
 García Gutierrez JV 225
 García Gutiérrez V 59, 64, 99, 139, 170, 172, 220, 336
 García Hernández A 310, 446
 García Hernández AM 149, 307
 García Hernández C 65, 139
 García I 161
 Garcia Iglesias P 230
 García Jiménez I 364
 García JL 28
 García L 312

- García Lázaro S 468
 García León N 439
 García López A 147
 García Malo MD 198
 García Marco JA 284, 416
 García Márquez M 120, 122
 García Martín P 367
 García Mateo A 8
 García Morato MB 353
 García Morín M 83
 García Muñoz I 62, 303
 García Muñoz N 343
 García Muñoz R 3, 206, 369, 402, 405, 458
 García Navarro I 128
 García O 22, 30, 67, 140
 García Orad A 373
 García Ormeña N 170, 240
 García Ortego A 360, 407, 435, 436, 441
 García Pallarols F 61
 García Pérez E 395
 García Pérez MJ 442
 García Quintana A 297
 García R 76, 195, 199, 200
 García Ramírez P 194, 235, 413
 García Raso A 147
 García Rey E4 81
 García Roa M 301
 García Rodríguez B 102
 García Ruiz C 74, 75
 García Ruiz JC 373
 García Ruiz Juan C 178, 257
 García Ruiz MA 217
 García Sánchez C 187, 316, 444, 451
 García Sánchez F 227
 García Sánchez R 190, 378
 García Sanz R 24
 García Suárez J 183, 296, 320, 353, 432, 440
 García T 26, 30
 García Vela J 456
 García-Álvarez M 9, 28, 69, 138
 García-Arroba J 411
 García-Arroba Peinado J 324
 García-Ávila S 39, 421
 García-Barberá N 4, 99, 132
 García-Belmonte D 49, 276
 García-Bueno MJ 208
 García-Cadenas I 44, 49, 160, 276, 277
 García-Calduch O 49, 57, 276
 García-Carulla A 82
 García-Cosío Piqueras M 24, 435
 García-de Coca A 275
 García-Díaz C 127
 García-Erce JA 101
 García-Erce JA 409
 García-Fernández M^aP 263
 García-Frade LJ 228, 363
 García-Frade Uria LJ 324
 García-Gala JM 101
 García-Gisbert N 58, 288
 García-Guinón A 22
 García-Guiñón A 49
 García-Gutierrez V 35, 65, 146, 240, 302
 García-Hernández JL 74, 103
 García-Hernández R 4
 García-Marco JA 34
 García-Martín RM 10
 García-Martínez I 114, 119, 131
 García-Mateo A 20
 García-Mouriz A 136
 García-Noblejas A 101
 García-Ortiz A 97, 164
 García-Pagán JC 134
 García-Pallarols F 92, 372, 374
 García-Pallarols F, 29
 García-Pérez Maria José 71
 García-Ramírez P 53, 244, 245, 365, 457
 García-Recio M 286, 387, 426
 García-Rey E 94
 García-Roa M 208
 García-Ruiz C 68, 70, 86, 236, 239
 García-Ruiz JC 306
 García-Sanz R 5, 8, 9, 16, 20, 28, 57, 69, 110, 138, 266, 408
 García-Serra R 305
 García-Tuñón I 108
 García-Vidal C 315
 Garitano Trojaola A 7
 Garrastazu Sanchez MP 270
 Garrido A 267, 271
 Garrido Collado MP 217
 Garrido Diaz A 332
 Garrido P 14
 Garrido Paniagua S 66, 150, 212, 227, 391
 Garrido S 62, 381
 Garrido S1 441
 Garrido V 10, 97, 164
 Garrote M 64, 94, 422
 Garzón López S 29, 203, 337
 Garzón S 195
 Garzon S 399
 Gascón Buj A 322
 Gasior Kabat M 96, 321, 367, 375, 395
 Gasior M 64
 Gassiot Riu S 105
 Gaya A 422
 Gazdova J 69
 Gener G 44, 67, 237
 Gener Ricós G 9, 308, 323, 412
 Genre-Volot F 117
 Geraldès C 203, 405, 450
 Giavedoni P 346
 Gibert J 58, 61
 Gil C 55, 276, 277
 Gil E 167
 Gil Espárraga E 428
 Gil Fernández JJ 183, 296, 320
 Gil JV 76
 Gil Ortí J 68
 Gil Pérez A 194, 235, 245, 413
 Gil-Espárraga E 449
 Gil-Fernández JJ 432
 Gil-Pérez A 244, 365, 457
 Giménez A 231
 Gimenez Mesa E 207
 Giménez Mesa E 382, 454
 Giménez Pérez T 192, 411, 437
 Giménez Quiles E 361
 Gimenez-Camino N 242
 Gimeno Brosel M 18, 157, 294, 383
 Gimeno E 22, 29, 49, 89, 90, 91, 92, 249, 281, 372, 374, 380
 Gimeno Vazquez E 356
 Giné E 22, 23, 175
 Ginés J 286, 387, 423
 Giovanni Uriol M 210
 Giraldo P 3, 102, 302, 363, 364, 431
 Giraldo P por el GEEDL 363
 Girón Moreno R 342
 Gironella M 12, 16, 93, 138, 199, 200
 Gironella Mesa M 123, 198
 Godoy Molías A 195, 407
 Godoy Molías AC 431
 Goicoechea I 5, 149
 Golbano Lopez N 194
 Golbano López N 235, 245, 413
 Golbano N 244, 365, 457
 Golvano E 84
 Golvano Guerrero EM 275, 396, 403, 409, 410, 417, 440, 460
 Gómez Álvarez M 300, 356, 402
 Gómez Arbonés X 256

- Gómez Beltrán E 157, 294
 Gomez Beltrán E 383
 Gomez Calafat M1 42
 Gómez Casares M 172, 191
 Gómez Casares MT 20, 139, 146, 170, 246, 248, 283, 297, 309, 328, 392
 Gomez Catalan I 55, 311, 369, 464
 Gomez Centurion I 288
 Gomez Cornejo Diaz F 234
 Gomez de la Torre A 98, 314
 Gómez Espuch J 216, 233, 310
 Gómez García L 396, 403, 417, 440, 460
 Gomez Garcia LM 409
 Gómez Hernando M 16
 Gómez Lamas D 43, 318, 330
 Gómez M 106, 232
 Gómez Marquez A 388
 Gómez Martínez A 360, 407, 435, 436, 441
 Gómez MJ 101
 Gómez Nuñez M 353, 386, 435
 Gómez Nuñez MR 442
 Gomez P 24
 Gómez Pérez D 259, 264, 378
 Gómez Prieto P 321, 367, 375, 395
 Gómez Rodríguez MJ 251
 Gómez Rojas S 76, 251, 469
 Gómez Roncero MI 219, 274, 398, 415
 Gómez Rosa M 214
 Gómez Salazar A 412
 Gómez Seguí I 158, 217, 224, 354
 Gómez Talavera S 25
 Gómez Vázquez MJ 260, 364, 410
 Gómez-Barrera M 93
 Gómez-Casares MT 60, 239
 Gómez-Cornejo Diaz F 228, 324
 Gomez-De La Torre A 47, 185
 Gómez-Lamas D 39, 421
 Gómez-Lechón Quirós L1 346
 Gómez-Llonín A 249, 281
 Gomez-marzo P 248
 Gómez-Notario CJ 431
 Gómez-Pérez L 82, 84, 254
 Gómez-Seguí I 74
 Gómez-Toboso D 298
 Goñi MA 170
 González AJ 37
 González B 57, 84, 177, 180
 Gonzalez Bachs E 259, 264
 González Bachs I 378
 González Beatriz 80
 González Briones S 63
 González Briones SA 87
 González Brun T 382
 González C 441
 González Campos J 188
 González Carmona P 233, 366, 389, 401
 González Conejero R 4, 32
 González D 69
 González de la Calle V 69, 204, 252, 408, 461
 González de Pablo J 312
 González de Villambrosia S 43
 González del Castillo LM 229
 González del Castillo Luz M 330, 447
 González Díaz B 412
 Gonzalez Díaz M 284
 González Díaz M 414
 González E 195, 285
 González FA 177, 180
 González Fernández F 402
 Gonzalez Fernández FA 77, 78, 106, 300, 370
 González Fernando A 80, 84, 180
 González Forster E 85
 González García E 152, 190
 González García ME 16
 González Gascón y Marín I 367
 González Gómez E 360, 407, 435, 436
 González González MA 366
 González H 424, 429
 Gonzalez Huerta AJ 453
 González Hurtado JA 211, 365
 Gonzalez I 153
 González J 308
 González José R 135
 González JR 350
 González M 9, 28, 69, 138, 142, 143, 282
 González Martínez T 252
 Gonzalez ME 12
 González Medina J 394
 Gonzalez Medina J 7, 201, 202, 371, 372
 Gonzalez Montes Y 12, 310
 González MS 195
 Gonzalez Murillo A 95
 González Navarro P 221, 434
 Gonzalez P 232
 González Pardo M 203
 González Pérez E 20, 60, 246, 248, 283, 297, 309
 González Pérez MS 16
 Gonzalez Perez S 396
 González Pinedo L 229, 246, 283, 342, 374, 382, 421, 447, 450
 González Porras JR 108
 González Prieto A 252
 González R 101
 González Rilo D 364
 González Romero E 74, 75
 González Romero Y 43, 318, 421
 González S 37
 González Salinas A 78, 300, 356, 370, 402
 González Salinas AM 84
 González San Miguel JD 170, 246, 392, 431, 458
 González San Miguel Jose D 297
 González Santillana C 333, 391
 Gonzalez Santillana CI 212
 González Santillana CI 62, 66, 227, 381
 González Sema AD 407, 416
 González Sierra P 14, 51, 187, 427
 González Sierra PA 452
 González T 275
 González TJ 350
 González Tomás J 135
 González V 8, 20
 González Vallejo I 106
 Gonzalez Vicent M 32, 162
 González-Barca E 94
 González-Barca EM 30
 González-Briones S 108
 González-Calle V 16, 138, 266
 González-Campos J 57, 167, 277
 González-Conejero R 99, 132
 González-Díaz M 266
 González-Farré B 23
 González-Garcia ME 209
 González-Gascón y Marín I 282
 González-González B 419
 González-Irazabal Y 102
 González-López TJ 136
 González-Martínez T 266
 González-Méndez L 204
 González-Navarro Europa A 185
 Gonzalez-Porras JR 106, 107, 112, 114, 136
 González-Rodriguez AP 209
 Gonzalez-Rodriguez S 209
 González-Romero E 68, 69, 70, 86, 236, 239
 González-Romero Y 39
 González-Vicent M 312
 González Fernández J 342, 382, 447
 González Fernández JA 191, 229, 246, 374, 421
 González J 20
 GóraTybor J 146
 Gordillo Azorín V 229

- Gordillo M 170
 Gordillo Martín M 459
 Gostkorzewicz J 347
 Goterris R 74, 232, 334
 Goterris Viciedo R 42
 Gracia Escudero A 442
 Granada Font I 12, 169, 287
 Granada I 237, 241, 248, 282
 Grañana-Castillo S 297
 Grande C 3, 22
 Grande García C 358, 371, 372
 Granell Gorrochategui M 332
 Grau Cat J 287, 308
 Grau J 237
 Graus Rivas F 94
 Grifols Ronda JR 412
 Groba Marco MV 297
 Groiss Buiza J 261, 263, 273, 406
 Growkova K 13
 Grzybowska-Izydorczyk O 146
 Guedes C 450
 Guedes Mesa S 392, 458
 Guerra Domínguez L 229, 330, 342, 447, 450
 Guerra Hernando JM 259, 264, 378
 Guerra L 20
 Guerra Prio S 171
 Guerrero C 108
 Guerrero L 84, 254
 Guerrero López L 173
 Guevara-Hoyer K 157
 Guijarro F 269, 293, 325, 344
 Guilherme R 306
 Guillén García H 235, 245, 413
 Guillen H 244, 457
 Guillén López H 194
 Guillén M 312
 Guillen Sarmiento C 261, 263, 273, 406
 Guillén-García H 365
 Guinot Martínez M 322
 Guinot Segarra M 404
 Guruceaga E 11
 Gustavo T 30
 Gut I 19
 Gutiérrez A 29, 194, 286, 372, 387
 Gutiérrez Alvarinho M 114, 120
 Gutiérrez G 325
 Gutiérrez García G 333, 346
 Gutierrez Gutierrez N 461
 Gutiérrez Gutiérrez NC 27
 Gutiérrez Jomarrón I 183, 432
 Gutierrez Jomarrón II 320
 Gutiérrez López de Ocariz X 76, 115, 186, 187, 201, 202, 243, 247, 316, 371, 372, 376, 389, 394, 448, 451
 Gutiérrez N 28
 Gutierrez N 8, 20
 Gutiérrez NC 5, 9, 69, 138, 204, 266
 Gutiérrez Pérez O 228
 Gutierrez Perez ON 234, 324
 Gutiérrez V 9
 Gutiérrez-Adán A 236
 Gutiérrez-García G 344, 345
 Guzmán López K 147
 Guzmán M 334
- Haertle L 7
 Haferlach C 90
 Hajek R 13
 Haro Marcos E 348
 Haslam S 349
 Haya Guaita S 115, 123, 404
 Haya S 108, 120, 122
 Hemminki K 14
 Henrique R 93, 184, 460
- Heras Fernando I 210
 Heras I 32, 159, 165, 268
 Heredia Cambra T 107
 Hermenegildo López Y 214, 227
 Hermosilla Fernández M 369
 Hermosilla Fernández M 206, 405
 Hermosilla M 402, 458
 Hermosín L 1
 Hermosín Ramos L 465
 Hernandez-Boluda JC 302
 Hernandez Agustin 71
 Hernandez B 399
 Hernández Boluda JC 42, 63, 64, 139, 361
 Hernández F 1, 305, 438
 Hernández García MT 14, 172
 Hernandez Guerrero T1 357
 Hernández J-Á 282
 Hernández JA 282
 Hernandez JM 41, 88
 Hernandez M 140
 Hernández Mata C 195, 407, 435, 436, 441
 Hernández Mata CF 360
 Hernández Mohedo F 187
 Hernández MT 7, 138
 Hernandez Muñoz F 290
 Hernández P 424
 Hernández Pérez PM 206, 369, 402, 405, 426, 458
 Hernández R 8, 20
 Hernández Rivas JA 240
 Hernández Rivas Jesús M 87
 Hernández Rivas JM 63, 252
 Hernández Rodríguez I 287
 Hernandez Sanchez E 263, 273, 389, 406
 Hernández Sánchez JM 63
 Hernandez Sanchez L 230
 Hernández Santamaría T 384
 Hernandez T 385
 Hernández Vázquez L 375
 Hernández Vidaña A 221
 Hernández-Antolín R 4, 132
 Hernandez-Boluda JC 35, 45, 130, 146, 158, 336
 Hernández-Cano L 108
 Hernández-Egido S 263
 Hernández-García Miguel T 419
 Hernández-Gea V 134
 Hernández-Rivas J-Á 140, 282
 Hernández-Rivas JÁ 432
 Hernández-Rivas JM 49, 74, 103, 106, 108, 275, 276, 282, 363, 414
 Hernandez-Rivás Jose A 153
 Hernández-Rodríguez I 237
 Hernández-Sánchez J 275
 Hernández-Sánchez Jesús M 87
 Hernández-Sánchez M 282
 Hernando MA 345
 Hernani Morales R 361
 Hernani R 35, 45, 130, 158, 336
 Hernanz N 424
 Herráez Albendea MM 240
 Herráez Balanzat I 264, 378
 Herráez García MR 382, 454
 Herráez García R 207
 Herráez I 387
 Herraez Rodríguez S 375
 Herráez-Albendea M^aM 263
 Herranz Arriero L 263
 Herranz N 170
 Herranz R 103, 111, 129
 Herrera De Pablo E 128
 Herrera de Pablos E 298
 Herrera F 214, 218, 396, 406, 418, 456
 Herrera I 37
 Herrera P 49, 271
 Herrera Pérez P 206, 369, 402, 405, 458
 Herrera Puente P 24, 55, 99, 101, 162, 220, 225, 336, 420

- Herrero Martín S 194, 235, 413
 Herrero Nieto C 348
 Herrero S 136, 244, 365, 457
 Herrero Sierra V 227
 Herrero-García M 108
 Herruzo Delgado B 390
 Herruzo Delgado BI 272
 Hervás D 103, 111, 129
 Hervas R 314
 Hevilla Carmona A 270, 433, 469
 Hidalgo Calleja C 346
 Hidalgo FJ 168
 Hidalgo Soto M 76, 115, 186, 187, 201, 202, 243, 247, 316, 371, 372, 376, 389, 394, 444, 448, 451, 469
 Hidalgo-Gómez G 240, 241, 242
 Higuero Saavedra V 414
 Higuero V 8, 20
 Higuero-Saavedra V 16
 Hillebrand P 424, 429
 Hinojosa C 399
 Hinojosa Orantos C 29, 337, 352
 Hogge D 50, 52
 hojnowski K 113
 Holgado del Aguila P 388
 Homs M 312
 Hormaechea Bolado L 227
 Hormigo AI 367
 Homero F 107
 Hoyos Brea AM 270
 Hueso Espinosa J 467
 Huguet Mas M 9
 Humala Barbier K 321, 375
 Humala K 367
 Hurtado AM 1, 144, 159
 Hurtado López AM 85
- Iacoboni G 26, 140
 Ibañez Alis F 290
 Ibañez Cabeza B 25
 Ibañez Company M 68, 74, 75
 Ibañez Espacio F 267, 279
 Ibañez F 136, 305
 Ibañez F 439
 Ibañez Garcia A 311
 Ibañez M 69, 70, 86, 236, 239
 Ibañez-Costa A 138
 Ibarra Fernández G 9, 323, 326, 463
 Ibarra G 237
 Ibarra Morales M 78, 356, 370
 Ibarra Morales Mariana M 180
 Ibarra Morales MM 177, 300
 Ibarretxe D 363
 Iborra Muñoz A 441
 idán Estévez J 233
 idriales Vicente MB 414
 Iglesias Fernández M 141
 Iglesias J 426
 Iglesias Sánchez JM 287
 Iglesias Varela R 251, 388, 439
 Infante M 282, 432
 Infante MS 16, 207, 282
 Infante MSt 153
 Infantes Forte V 227
 Iñigo Rodríguez B 300
 Iñigo Rodríguez B 356
 Iñigo Rodríguez B 370
 Iñigo Rodríguez B 370, 402
 Íñiguez García R 376
 Íñiguez García R 76, 115, 201, 202, 243, 247, 394, 448, 451
 Inogés S 3
 Insua Vilas C 78, 335
 Insunza A 39, 421
 Insunza Gaminde A 318
 Insunza Garminde A 330
 Insunza Oleaga L 178, 257
 Iranzo Molina A 416
 Irigoyen-Barranco A 174
 Iriondo J 385
 Iruin G 136
 Irún P 102, 364
 Iserte L 30
 Isidro I 9
 Isola I 17, 105, 141
 Itälä-Remes M 31
 Iturrate Basaran I 300, 429
 Ivars Santacreu D 157, 294, 383
 ives Polo S 412
 Ivorra C 174
 Izuzquiza M 26
 Jacinto F 430
 Janusz K 87
 Jara-Acevedo M 143
 Jarilla-Fernández M^aC 263
 Jarque I 93, 135, 195, 350
 Jauregui A 329
 Javier González K 55, 311
 Javier K 305
 Jelinek T 13
 Jenner M 152
 Jerez A 1, 14, 85, 144, 159
 Jerez Cayuela A 368
 Jiang Y 98
 Jiménez -Juliá SA 426
 Jiménez A 323
 Jiménez Almonacid J 394
 Jimenez Balarezo M 88, 220
 Jiménez Bárcenas R 349, 352
 Jiménez Barral E 147
 Jiménez Bravo de Laguna S 20, 55, 328, 330, 342, 421, 447, 450
 Jiménez C 138, 374
 Jimenez Castillo M 18, 157, 294, 383
 Jiménez E 107
 Jiménez García MT 275
 Jiménez Juliá SA 423
 Jiménez López O 68, 237
 Jimenez Lorenzo M José 326
 Jiménez Lorenzo MJ 287, 463
 Jiménez M 291, 393
 Jiménez Martín A 99, 143
 Jiménez Martinez C 356
 Jiménez MM 54
 Jiménez Moya M 272
 Jiménez O 73
 Jiménez Prieto C 99
 Jiménez R 293
 Jiménez Romero O 310
 Jiménez S 29, 161
 Jiménez Segura R 17
 Jimenez Somoano K 124
 Jimenez T 88
 Jiménez Ubieto A 7, 371, 372
 Jimenez Velasco A 146, 239, 302
 Jiménez Yuste V 96, 100, 114, 118, 120, 321, 349, 367, 375
 Jimenez-Arranz Alvaro 71
 Jiménez-Juliá SA 205, 210, 286, 387
 Jimenez-Lorenzo MJ 1
 Jiménez-Ubieto A 28
 Joga Herranz J 143
 Johansson E 126
 Jordan I 94, 315
 Joshi A 31
 Jou Josep M 463
 Juan M 94
 Juan Marco ML 157, 294, 383
 Juan Otero M 185
 Juárez Rufián A 164
 Juarez Salcedo L 288

- Junca J 176, 248
 Junquera Flores F 230
 Jurado Chacón M 51, 127, 187, 217, 376, 427, 452, 465, 466
 Jurado Del Campo M 143, 227
 Jurado Herrera S 442
 Jurado M 37
 Justo Sanz R 100, 114, 349
- Kamaso J 249, 281
 Karube K 22
 Kavakli K 117
 Kelleher N 140, 310
 Kerber A 98
 Kerguelen Fuentes AE 227
 Kersten MJ 98
 Kieso Y 89, 91
 Klamroth R 118
 Know M 161
 Kortüm M 7
 Krmisk I 7
 Krsnik Castelló I 150
 Krsnik I 12, 16, 37
 Kueenburg E 199, 200, 397
 Kulis M 11, 19
 Kumar A 399
 Kumar Seri A 29, 337
 Kwon M 41, 145, 166, 265, 316, 317, 338, 341
 Kyriakou C 200
- Labbadia F 307
 Labrador G 161
 Labrador J 8, 12, 20, 271
 Lacalle Aicua L 461
 Lacalzada C 419
 Lado Cives T 366, 389
 Lahoz C 102, 364
 Lahuerta JJ 5, 7, 12, 15, 138, 149, 323
 Lahuerta Juan J 9
 Lahuerta Palacios JJ 201, 202, 251, 358, 371, 372, 389
 Laiglesia Lorenzo A 391
 Laios C8, 367
 Lakhwani Lakhwani S 14, 170, 172
 Lakhwani S 16, 419
 Lamarca Eraso L 127
 Lancet JE 50, 52
 Lancharro Amchel A 322
 Landeta Callejo E 306
 Landete E 351
 Lara-Astiaso D 5, 88, 149, 174
 Laría Campaña C 426
 Lario Arribas A 24
 Larrayoz M 110
 Larrayoz MJ 56, 72, 110, 266
 Larráyoiz MJ 90, 174, 249
 Larrayoz MJ4 329
 Larrea L 313
 Larreina J 206, 369, 402, 405
 Larreina Pérez J 458
 Larrodé Leciñena I 123
 Lavilla E 276, 367
 Lavilla Rubira E 200, 388
 Lázaro del Campo P 120, 321, 375
 Lazaro P 367
 Lçopez-Guillermo A 140
 Leal JD 446
 Leal Rubio J 216, 233, 310
 Leal Rubio JD 149, 192, 257, 262, 307, 334, 442
 Leavitt R 46
 Leavitt Randi Y 31
 Lecumberri R 12, 16, 136
 Lee DA 47
 Lee Hun J 21
- Leebeek FWG 117
 Legarda Campo M 18, 79, 80, 157, 383
 Legarda Campos M 294
 Legaz-García M del Carmen 113
 Leiva Farre C 203
 Leivas A 47, 87, 97
 Leivas Aldea A 314, 444
 Lemes A 20
 Lemes Castellano A 60, 382
 Lemes Castellano MA 246
 Lemes Quintana C 278, 392, 431, 458
 Lencero Pantoja E 324
 León A 424, 429
 Leoz Allegretti MP 414
 Leoz Allegretti P 252, 408
 Leóz P 8, 20
 Lepe Balsalobre E 214
 Lerma A 323
 Lerma Verdejo A 294, 416, 429
 Ley Martos M 364
 Leyva Ferrer RN 434
 Li Y 14, 121
 Liébana M 24, 62, 381, 441
 Liebana Villela M 227
 Liebana Villela M 66, 212, 391
 Lilla Rubira E 199
 Limão L 465
 Limón M 161
 Lin TL 50
 Linares Alberich M 220
 Linares García M 290
 Linares Latorre MD 322
 Linares M 10, 305, 438, 439
 Liquori A 68, 69, 70, 74, 75, 86, 236, 239
 Lira Aguliar A 230
 Liria González I 400
 Lis MJ 290, 305, 438
 Lizandro Ruiz VJ 300
 Lizoasain Hernández M 187
 Lizuain Lasa M 384
 Lizuain M 385
 Llamas P 420
 Llamas Sillero P 25, 41, 147, 155, 167, 196, 369, 378, 386
 Llavador Ros M 85
 Llinares Riestra E 446
 Llop García M 68, 75, 237
 Llop M 69, 70, 86, 236, 239
 Llopis Calatayud I 404
 Llopis Puigmartí F 12
 Llopis Puigmartí MF 171
 Llorens S 107
 Llorente Gonzalez L 321
 Llorente L 24, 151
 Llorente Prados S 196
 Lloveras Guelque N 310
 Lloveras Guelquee N 268
 Lloveras N 44
 Lluch García R 141
 Lo Riso L 205, 210, 426
 Lombardi C 385
 Lombardi Iglesias C 384
 Longaron R 58, 61
 Loópez Andreu MJ 106
 López A 26, 143
 López Andrade B 205, 210, 423, 426
 López Ansoar E 135, 350
 López Brunsó M 171, 310
 López Cadenas F 87, 252, 414
 Lopez Chulia F 128, 298
 López Corral L 27, 33, 42, 96, 340, 346, 348, 414
 López de Frutos L 102, 363, 364
 López de Guzmán A 359
 López de la Guía A 203, 321, 375
 López Díez de Cerio A 3

- Lopez F 88
 López Fernández E 14, 51, 187, 427, 433, 452
 Lopez Fernandez MF 270, 469
 López García A 25, 78, 106, 300, 356, 370, 402
 López Godino O 32, 210
 López Gonzalez L 388
 López González S 99, 143, 220, 225
 Lopez Guerra M 141
 López J 140
 Lopez JA 167
 López Jiménez E 175, 255
 Lopez Jimenez F 211
 López Jiménez FJ 225, 251, 420
 Lopez Jiménez Francisco J 101, 162
 López Jiménez J 24, 42, 59, 99, 143, 154, 157, 220, 336, 368
 Lopez Juan A 71
 López López E 373
 López López JA 256
 López López Ja 437
 López López RM 211, 365
 López Lorenzo JL 167, 420
 López M 17, 99, 293
 López Márquez TJ 256
 López Márquez Tj 437
 López Martin JC 214
 López Martínez A 128, 199, 200, 298
 López Menargues P 290
 López MF 135, 350
 López MT 438
 López Muñoz MN 187, 316, 444
 López Muñoz N 76, 115, 186, 201, 202, 243, 247, 371, 376, 389, 394, 448, 451, 469
 Lopez Oliver S 199, 200
 López P 73, 99, 305, 438, 439
 Lopez Pardo J 332
 López Parra M 27, 33, 96, 348
 López Pavia ME 290
 Lopez Pedrera R 138
 López Pereira P 204, 222, 225, 331, 342, 344, 429, 452
 López Prieto C 214, 218, 396, 406, 418, 456
 López R 8, 20, 195
 López Ríos F 151
 López Rodríguez JF 191
 López Rodríguez JF 60, 170, 172, 229, 246, 297, 342, 374, 382, 421, 447
 López Romero L 147
 López Rubio M 183, 296, 320, 432, 440
 Lopez S 131
 López Sánchez A 149
 López Sánchez R 462
 Lopez Santamaria Castro C 263, 406
 López Santillán M 373
 López Torija I 252
 Lopez Ugarriza P 453
 López Viaplana L 323
 López Villar O 42 348
 López Zambrano M 437
 López-Brunso M 303
 López-Cadenas F 1, 144
 López-Duarte M 39, 421
 López-Dupla M 363
 López-Fernández MF 112, 136
 López-García A 414
 López-García A 84
 López-García P 417
 López-Godino O 159, 165
 López-Guerra M 269
 López-Guillermo A 22, 23, 28, 94, 175
 Lopez-Jaime F 167, 276
 López-Jaime FJ 424
 López-Jaime Fj1 381
 López-Jiménez J 44
 López-Lerma I 393
 López-Martínez A 276
 López-Parra M 185
 López-Pavía M 305
 López-Pereira P 300
 Lopez-Rodriguez M 142
 López-Royo MP 363
 López-Santamaria Castro C 261, 273
 Lopez-viaplana L 248
 Lorente Alegre P 128, 298
 Lorenzo Barreto P 14
 Lorenzo Pérez M 191
 Lorenzo Vizcaya Á1 388
 Lorenzo Y 429
 Lorite M 426
 Loro Ferrer JF 248
 Lorza Gil L 187
 Los Arcos I 140
 Losa A 441
 Losa Maroto A 391
 Lostanau G 195
 Lozano Almela ML 135, 350
 Lozano D 314
 Lozano E 141
 Lozano M 94, 112, 185, 344, 345
 Lozano ML 32, 99, 106, 108, 112, 113, 159, 446
 Lucas J 430
 Lucas S 124
 Lucea Gallego I 214, 218, 227
 Luch García R 404
 Luengo-Gil G 131, 133
 Lugtenburg Pieternella J 98
 Luis-Hidalgo M 334
 Luíz E 430
 Lumbreras E 41, 144, 275
 Luna de Abia A 24, 65, 101, 143, 162, 220, 225, 251, 302, 336, 420
 Luna I 290
 Luque Catena MA 409
 Luque Romero MM 388
 Luque Tevar M 138
 Luts I 294
 Luts I 323
 Luts Khoroz I 429
 Luzardo Henríquez H 20, 170, 330, 374, 382, 421
 M Begoña Balsera G 256
 M Nieto J 177, 180
 Machado M 41
 Machado P 419
 Machlab Machlab S 230
 Macho A 232
 Macia Palafox E 25
 Macorigh L 211
 Madero L 312
 Madrigal Toscano Md 337
 Maestro de la Calle G 187
 Magaz M 134
 Magnano L 22, 23, 28, 141, 175, 269
 Magro E 64
 Magro Mazo E 183, 240, 320, 432, 440
 Mahlangu J 124
 Maia T 82
 Maiques JM 374, 380
 Maiso P 13
 Malaney P 48
 Maldonado R 28
 Maluquer Artigal C 35
 Mancha-Molina F 263
 Manchado-Perdiguero C 34
 Manco L 82
 Manel J 315
 Mansilla C 53
 Manso Mercado F 311
 Manso Mercado JF 55
 Mañu A 56
 Mañú A 72, 110, 174, 249

- Marcé S 244, 248
 Marcé Torra S 287, 308
 Marchante Cepillo I 270
 Marchante I 167
 Marco Amigot J 461
 Marco Ayala J 75, 217, 290
 Marco Betes V 461
 Marco Buades JE 18, 157, 388
 Marco Buades P 294
 Marco de Lucas F 170
 Marco M 107
 Marco P 112, 136
 Marco V 313
 Marco Vera P 141
 Marcos A1 96
 Marcos F 172
 Marcos Jubilar M 144
 Marcos M 110, 136
 Marcos Neira P 463
 Mares F 57
 Marí Jiménez P 151, 321
 Marí-Alexandre J, 107
 Marín A 26
 Marín Domínguez E 467
 Marín Jiménez M 290
 Marín K 153, 282
 Marín M 305, 438, 439
 Marín P 345
 Marín Sánchez A 74
 Marín-Niebla A 140, 393
 Marín-Quilez A 59, 106, 108
 MarínArbizu M 249
 Mariz J 184, 460
 Mariz Jose M 93
 Mariz M 184, 395
 Maroto-Martín E 97, 164
 Marques A 184, 395
 Marqués MR 120, 122
 Marquet Palomanes J 24, 99, 101, 143, 162, 225, 420
 Márquez Navarro JA 375
 Márquez-Maraver F 161
 Marrero C 424, 429
 Marrero Quintana MT 392
 Marta Enguita J 135
 Martell L 117
 Marti De Talavera J 128, 298
 Martí E 130, 136, 232
 Martí Fàbregas J 79
 Martí JM 17, 195
 Martí Saez E 192
 Martí-Chillón GJ 47, 98, 185, 314
 Martiarena Andueza MA 409
 Martín A 28, 140, 368
 Martín AA 96
 Martín Antorán José M 141
 Martín Batista S 192, 411, 437
 Martín C 41
 Martín Chacon E 337, 465
 Martín E 361
 Martín García-Sancho A 27, 33, 69, 414
 Martín Guerrero I 373
 Martín Guerrero Y 183, 296, 320, 432
 Martín Herrero S 147
 Martín Izquierdo M 63
 Martín J 5, 7
 Martín L 7, 26, 54, 291
 Martín López A 27
 Martín López AA 33, 340, 348, 414
 Martín M 275
 Martín Martín A 172
 Martín Moro F 24, 99, 101, 143, 162, 220, 225, 251, 336, 420
 Martín Palanco V 284
 Martín Ramos ML 251
 Martín Ríos D 386
 Martín Ríos MD 379
 Martín Rodríguez E 228
 Martín Rodríguez L 220
 Martín Rojas R 377
 Martín Rubio I 456
 Martín S 123, 175
 Martín Salces M 100, 114, 120, 349
 Martín Sanchez G 43, 330
 Martín Sanchez J 101
 Martín Sancho A 461
 Martín Santos T 368
 Martín T 150
 Martín Téllez S 360, 455
 Martín-Antonio B 97
 Martín-Chacon E 167
 Martín-Consuegra Ramos S 360, 407, 435, 436, 441
 Martín-Fernandez L 114, 131
 Martín-Fontecha M 142
 Martín-Izquierdo M 106, 108
 Martín-Martín A 419
 Martín-Ramos ML 5
 Martín-Ramos N 142
 Martín-Rufino JD 47, 98, 185, 314
 Martín-Sanchez G 39, 421
 Martín-Sánchez M 204
 Martín-Santos T 419
 Martín-Subero JI 11, 19
 Martín-Téllez S 381, 424
 Martina Â 184
 Martina C 176
 Martínez A 22, 345
 Martínez AB 368
 Martínez AJ 446
 Martínez Badás MP 141
 Martínez Bauer E 230
 Martínez Becerra MJ 147
 Martínez Bilbao C 16
 Martínez C 4, 32, 44, 99, 132, 295, 325, 344, 345, 355, 358
 Martínez Calle N 3
 Martínez Cañabate S 311
 Martínez Carballeira D 116, 125
 Martínez Chamorro MC 198
 Martínez de Sola M 353, 386, 435
 Martínez Díaz EO 412
 Martínez Dolz L 107
 Martínez E 74, 103
 Martínez Fernández R 434
 Martínez García AB 407, 416
 Martínez García F 123
 Martínez García G 417, 440
 Martínez Gaspar T 322
 Martínez Gomez C 270, 469
 Martínez Gómez C 433
 Martínez J 63, 275, 323
 Martínez L Joaquín 444
 Martínez Laperche C 280
 Martínez Lázaro B 229, 299, 461
 Martínez Llinás D 347
 Martínez López J 7, 14, 59, 76, 115, 164, 186, 187, 201, 202, 243, 247, 314, 358, 371, 372, 376, 389, 394, 445, 451
 Martínez Losada Mc 155
 Martínez M 216
 Martínez Marcos F 428
 Martínez Marín A 149, 233, 257, 307, 310, 442
 Martínez Martínez R 25, 78, 356, 370, 402
 Martínez Martínez RB 300
 Martínez MD 323
 Martínez Mellado AJ 257, 307, 442
 Martínez Mellado AJ1 192
 Martínez Montesinos L 65, 198
 Martínez Montseny AF 105
 Martínez Morcillo M 311
 Martínez Moya MD 294, 429, 454
 Martínez Muñoz C 346, 347

- Martínez Muñoz I 192, 257, 307
 Martínez Muñoz ME 34
 Martínez Nieto J 78, 106
 Martínez P 57
 Martínez Pérez C 417, 440
 Martínez R 5, 245
 Martínez R 7, 84
 Martínez Rafael B 80
 Martínez RB 177, 180
 Martínez Redondo C 407, 416
 Martínez Revuelta E 74
 Martínez Robles V 401
 Martínez Roca A 333, 346
 Martínez Sánchez P 55, 358, 376
 Martínez Señaris D 270, 433, 469
 Martínez Valiente C 74, 75
 Martínez Vergara A 342
 Martínez-Aguilar E 137
 Martínez-Banaclocha H 144
 Martínez-Barranco P 208, 301
 Martínez-Caballería D 277
 Martínez-Carballeira D 276
 Martínez-Chamorro C 15
 Martínez-Cuadron D 55, 68
 Martínez-Laperche C 27, 145, 166, 265, 338, 341
 Martínez-López J 5, 9, 10, 12, 13, 15, 47, 48, 87, 97, 138, 149, 240, 251, 316, 444, 448, 469
 Martínez-Manzanal R 263
 Martínez-Martínez I 131, 133
 Martínez-Monseny AF 85
 Martínez-Montesinos L 59
 Martínez-Morgado N 240, 241, 242
 Martínez-Muñoz ME 37, 333
 Martínez-Nieto J 84
 Martínez-Peinado Antonio 71
 Martínez-Perez A 131
 Martínez-Pérez V 254
 Martínez-Roca A 151, 315
 Martínez-Sancho I 127
 Martínez-Sesmero JM 93
 Martínez-Valiente C 68, 69, 70, 86, 236, 239
 Martínez-Velandia A 263
 Martínez-Verbo L 308
 Martinho P 117
 Martino Bofarull R 332
 Martino Galiana ML 188
 Martino R 160
 Martins Â 184, 460
 Martins A 93, 395
 Martorell C 194
 Martorell M 119
 Martos L 109, 136
 Marty Francisco M 31
 Marull Arnall A 171
 Maruri Machado N 178
 Marzal B 185
 Marzo C 114
 Mas Esteve E 322
 Mas Esteve M 322
 Mas Ochoa C 128, 298
 Mascaró Jose M 346
 Mascaró M 17
 Mascaró Riera M 259, 264, 378
 Masquefa S 313
 Mata MI 64, 139
 Mata R 420
 Mata Vázquez MI 175, 255
 Mateo Arranz J 123, 173, 254, 255
 Mateo Guerrero MS 274, 415
 Mateo M 232
 Mateo Morales M 300, 370, 402
 Mateos I 99
 Mateos JM 62, 381, 441
 Mateos M 110
 Mateos Manteca MV 203, 408
 Mateos MC 53, 56, 329
 Mateos MV 5, 7, 8, 9, 12, 15, 20, 138, 149, 204
 Mateos Pérez JM 227
 Mateos Pérez JM 66, 212
 Mateos Pérez M 150
 Mateos Pérez MC 287
 Mateos Pérez, JM 391
 Mateos Rodríguez M^aC 325
 Mateos-Manteca M-V 16
 Mateu Esquerda G 171
 Mateu G 30
 Matilla García A 439
 Mayani K 309, 419
 Mayani Mayani K 328
 Mayor Pérez L 299, 461, 467
 Mayorals A 399
 Medina A 69, 138
 Medina L 84, 216
 Medina Marrero L 81
 Medina P 103, 109, 111, 129, 136
 Medina Pérez A 175, 255
 Medina Salazar F 370
 Medina Salazar S 78, 370, 402
 Medina Salazar SF 300, 356
 Medrano Domínguez M 168
 Medrano-Engay B 363, 431
 Megias D 48
 Megías Vericat JE 120, 122, 123, 124
 Megías-Vericat JE 119
 Meier O 118
 Meireles F 213, 465
 Mejía Abril G 169
 Mejías Juan E 354
 Mel Olano A 287
 Melcarne L 230
 Melero C 249
 Melero López D 400
 Melero Valentín P 297, 302
 Mellado Gázquez A 442
 Mellgård B 113, 117
 Melnick A 11
 Melón Fernández A 401
 Mena A 305, 439
 Mena Durán A 290
 Mena Miguel S 280
 Menarguez FJ 27
 Menárguez Palanca Fco J 181
 Menárguez Palanca FJ 156, 377
 Mendez A 330
 Méndez de Paz G 151, 321
 Méndez-Sánchez L 108
 Mendoza C 263
 Menéndez Cuevas M 78, 106, 300, 356, 370, 402
 Menéndez P 417
 Mercadal S 140, 276
 Mercadal Vilchez S 94, 241
 Merchán Muñoz B 235, 245, 413
 Merino A 463
 Merino E 312
 Merino J 149
 Mesa MC 424, 429
 Mesa Morales Z 187, 376, 427, 452
 Mesegué Medea M 123
 Meydan C 11
 Mezquita Romero L 390
 Michael Fernández B 24, 99, 143, 220, 336
 Michael Fernandez Berta M 101, 162, 251, 420
 Michael Fernández BM 225
 Miesbach W 117
 Miguel C 275
 Miguel García C 63, 87
 Millacoy P 13
 Millán JM 69

- Millán L 185
 Miñano A 2, 74, 103, 104, 129, 134
 Mingot Castellano ME 123, 135, 141, 350
 Mínguez Mínguez D 147
 Minnema Monique C 98
 Minnucci G 73, 76
 Mirabet V 313
 Miralles Whitehead A 181
 Miranda Castillo C 386
 Miranda E 11, 49, 242
 Mirás Calvo F 448
 Misiewicz-Krzeminska I 9
 Mitjavila F 114
 Moereno Gámiz M 178
 Mogollón P 204
 Mohamed Abdelfatah S 392
 Moiraghi B 146
 Molares D 244
 Molero A 26, 54, 88, 291
 Molero Labarta MT 60, 246, 248, 283, 309
 Molero Labarta T 20, 191, 229, 246, 297, 328, 330, 342, 374, 382, 421, 447
 Molero Yordi A 88
 Molina B 32, 162, 312
 Molina Borrás Á 463
 Molina P 107
 Molinés Honrubia A 57, 431
 Molinos A 167
 Molinos Quintana A 165
 Mollejo Villanueva M 398
 Molloy B 31
 Moncho J 231
 Monclus M 313
 Monegal A 333
 Montreal S 40
 Monsalvo S 41, 83, 277, 351
 Monserrat Coll J 149, 216, 233, 310, 446
 Monserrat Coll JL 334
 Montaña A 275
 Monte-Boquet E 120, 124, 122
 Monteagudo Saiz MD 240
 Monter-Rovira A 358
 Montero Argudo JA 107
 Montero Benítez J 272, 390
 Montero Cuadrado MI 188, 308, 414
 Montero Martín L 260, 364, 410
 Montero ML 433
 Montesdeoca S 288, 290, 292
 Monteserín Monteserín M 214, 218, 418
 Montesinos Fernández P 68, 75, 237
 Montesinos P 55, 57, 69, 70, 239, 277
 Montoliu L 236
 Monton-Bueno J 130
 Montori L 144
 Montoro Gomez MJ 88
 Montoro J 35, 88, 291
 Montoro MJ 54
 Montoya Morcillo C 369
 Montoya Morcillo MC 55, 464
 Monserrat Torres R 95
 Montserrat Vallverdú V 256
 Monzó Cataluña C 174
 Monzón Manzano E 100, 349
 Mora Barrios J 43, 318
 Mora Casado A 300, 402
 Mora E 35, 70, 172
 Mora Hernández E 364
 Mora J 39, 421
 Morado Arias M 367
 Moragón S 232
 Moral P 385
 Moraleda Jimenez J 233, 310
 Moraleda Jiménez JM 149, 192, 216, 257, 262, 307, 334, 442, 446
 Moraleda JM 7
 Morales Camacho R 165
 Morales Camacho RM 390
 Morales D 457
 Morales de la Plaza A 359
 Morales M^a L 10
 Morales MD 365
 Morales ML 47
 Morales Ruiz Y 278, 392, 431, 458
 Morales Sanz D 194
 Morales Sanz MD 235, 413
 Morales-Conejo M 363
 Morales-Indiano C 176
 Morán Jiménez MJ 260, 261
 Morán-Alcala M 209
 Morán-Molano L-G 16
 Morange P 129
 Moratalla López L 452
 Moratalla Molina L 14, 51
 Moreau P 152
 Moreira C 93, 184, 395, 460
 Moreira I 93, 184, 395, 460
 Moreira Pais T 400
 Morello Gonzalez D 181
 Moreno Ana B 344
 Moreno Atanasio C 332
 Moreno Belmonte M 233, 310
 Moreno Belmonte MJ 149, 192, 257, 307, 334, 446
 Moreno Beltrán Me 175, 255
 Moreno C 90
 Moreno Carbonell M 195, 360, 407, 435, 436
 Moreno Carrasco G 62, 264, 303, 425
 Moreno Carretero C 261
 Moreno Castaño A 333, 346
 Moreno Chulilla J 229, 299
 Moreno D 158
 Moreno DF 17, 23, 141, 422
 Moreno Gámiz M 179, 257, 306
 Moreno García V 357
 Moreno Ibarra D 224
 Moreno JA 74
 Moreno Jiménez G 42, 99, 143, 220, 225
 Moreno M 31, 44, 67
 Moreno María J 49
 Moreno MJ 22, 57
 Moreno N 106
 Moreno Paredes N 78, 300, 356, 370, 402
 Moreno Paredes Nahir D 177, 180
 Moreno Ramírez S 218, 219, 253, 274, 398, 415
 Moreno Risco B 261, 263, 406
 Moreno Risco M^aB 273
 Moreno S 27
 Moreno Sanz L 164
 Moreno Velázquez M 323, 326, 463, 412
 Moreno-Castaño A 325
 Morente Constantín E 217, 465, 466
 Moret A 74, 108
 Moret C 44
 Moret Peiró G 157, 294, 383
 Moret Puig C 171, 241, 268
 Moretó Quintana A 139, 306
 Morgades de la Fe M 287, 326, 412, 463
 Morgades De La Fe M 323
 Morgades M 44, 277
 Moriano Palacios B 267, 279
 Morillo Giles D 196, 357
 Morillo I 107
 Morón G 216
 Morote-Faubel M 68, 44, 75, 69, 70, 86, 236, 239
 Mostacedo Marasovic SZ 310
 Mostacedo S-Z 248
 Motlló Borrella C 462
 Motlló C 195
 Moya Arnao M 149, 257, 307, 442
 Moya Arnao M 233, 293, 310

- Moyano C 47
 Mozas P 22, 23, 28, 140, 175, 344, 422
 Mozo Y 96
 Mozos A 355, 358
 Mozos Rocafort A 154
 Mt-Isa S 46
 Muiña B 1, 85
 Muiña Juarez B 392
 Mullins E 112
 Munawar U 7
 Muncunill J 205
 Muñoz P 145, 166, 265, 341
 Muñoz-Lobato S 209
 Muñoz AC 263
 Muñoz Arrondo R 135
 Muñoz Ballester J 427
 Muñoz C 153, 280, 282, 316, 317
 Muñoz Gama A 141, 398
 Muñoz García MC 272
 Muñoz J 242
 Muñoz Linares C 204
 Muñoz Lopez D 360
 Muñoz López FD 455
 Muñoz M 404
 Muñoz Marín L 307, 353
 Muñoz Marín ML 304
 Muñoz Martín G 59
 Muñoz Mellado A 441
 Muñoz Núñez F 340
 Muñoz Perez MI 381, 424
 Muñoz Santa A 256
 Muñoz Tirado L 181
 Muñoz-Ballester J 159
 Muñoz-García N 143
 Muñoz-López FD 381, 424
 Muñoz-Novas C 282
 Muntañola A 17, 140
 Muntañola Prat A 94
 Muntión Olave S 47, 314
 Muntión S 96, 98, 185
 Murillo Florez I 461
 Murillo Florez IM 139
 Murillo I 64
 Muro M 85
 Mussetti A 35, 339, 343
- Nacarino Garcia I 412
 Nadeu F 22, 23, 175
 Najera Irazu MJ 206, 369, 402, 405, 426, 458
 Nartínez Muñoz C 333
 Nascimento T 405
 Navajas Laguna C 455
 Navarrete M 54, 291
 Navarrete MJ 312
 Navarrete Mora M 88
 Navarro Almenzar B 149, 192, 233, 257, 307, 310, 334, 416, 442
 Navarro B 1, 24, 37
 Navarro Bailón A 27, 33, 340, 348, 461
 Navarro Castro A 392
 Navarro Cubells B 174, 192, 250, 284
 Navarro Cuenca L 224
 Navarro Fernández J 210
 Navarro Ferrando José T 287
 Navarro Ferrando JT 169
 Navarro García I 298
 Navarro JT 44, 176, 237, 248
 Navarro L 158
 Navarro M 199
 Navarro Matilla B 375, 381, 391
 Navarro Matilla MB 316, 444
 Navarro Ortega D 361
 Navarro Oviedo M 135
 Navarro P 313
- Navarro R 281, 288
 Navarro S 103, 109, 111, 129, 136
 Navarro Vidal M 200
 Navarro-Almenzar B 262
 Navarro-Villamor N 85
 Naya D 62, 333, 381, 441
 Naya Errea D 66, 212, 227, 391
 Nebot Muro L 307
 Nebro M 399
 Negrín López M 431
 Neta MG 14
 Neves D 213
 Newell LF 52
 Nguyen TV 152
 Nicolás de Sol R 448
 Nicolas Sol R 187, 316
 Nieto J 44
 Nieto Jc 140
 Nieto Jorge N 80
 Noguera-Julian A 315
 Noguerado Mellado B 288
 Nomdedéu J 236, 295
 Nomdedéu JF 267, 355
 Nomdedeu M 82
 Nonell L 89, 91
 Noriega Concepcion V 270, 433, 469
 Notario C 424, 429
 Nova Gurumeta S 416
 Noveli Canales S 154, 332
 Novelli S 29, 135, 350
 Novo A 423
 Novo Garcia A 146
 Noya MS 170, 363
 Noya Pereira MS 139
 Nuevo I 244, 457
 Nuevo López I 194, 245, 435
 Nuevo López MI 235, 413
 Nuevo-López MI 365
 Núñez Céspedes J 43
 Núñez García A 465
 Núñez J 3
 Núñez L 62, 381, 441
 Núñez Martín-Buitrago L 212, 227, 391
 Núñez Martín-Buitrago L 34, 66, 150
 Nuñez R 119, 123
 Nuñez Torrón C 59
 Núñez Vázquez R 349, 352
 Nuñez-Torrón Stock C 162, 225, 251
 Núñez-Torrón Stock C 24, 101, 143, 220, 336, 420
 ný M 21
- Oancea R 414
 Oarbeascoa G 27
 Oarbeascoa R 41
 Oarbeascoa Royuela G 181
 Obrador A 207
 Ochoa Sepulveda JJ 138
 Ocio EM 12, 39, 204, 421
 Ocio San Miguel EM 43, 198, 318, 330
 Oiartzabal I 140
 Oiz Eugui M 409
 Ojeda E 62
 Ojeda Gutierrez E 212, 227
 Ojeda Gutiérrez E 66
 Ojinaga Begoña Mj 306
 Olave M 72
 Olave Rubio T 434
 Olave T 3
 Olazabal J 275
 Oldenburg J 124
 Oliva A 74, 101, 424, 429
 Oliva E 420
 Oliva Morera JC 307

- Olivares-Salaverri M 72
 Oliveira Â 184
 Oliveira A 93
 Oliveira C 117
 Oliveira I 93, 184, 395, 460
 Olivencia Plaza V 337, 465
 Olivencia V 361, 399
 Oliver A 17, 141
 Oliver-Caldés A 269, 344
 Olivera Sumie P 147
 Olivera Sumire P 124, 126, 231
 Olivier C 275
 Olmedilla Arregui G 395
 olosa Muñoz A 18
 Oña Compán F 214, 218, 396, 406, 418, 456
 Oña Compan F1 456
 Oña F 136
 Oña R 1
 Oñate G 267
 Ondarra L 385
 Ondarra Seguro L 384
 Onecha E 87
 Ong J 124
 Ongay Y 249
 Orbe J 144
 Orbe Lopategui J 135
 Ordoñez García M 260
 Ordoñez García M 410
 Ordóñez García M 433
 Ordoñez JL 108
 Ordóñez R 11
 Ordoñez R 19
 Ordóñez Vahí S 223
 Ordóñez Vahí Sofía 215
 Orellana Miguel MA 187
 Orellana R 358
 Orero Castelló MT 290
 Orero M 305, 438
 Orfao A 5, 13, 143
 Oriol A 5, 7, 9, 12, 138, 149, 237
 Oriol Rocafiguera A 9, 12, 323, 326, 463
 Oristrell Salva J 353
 Orna E 135, 176, 237, 244, 350
 Orna Montero E 287, 308
 Ortega Blanco M 88
 Ortega Cerrato A 366
 Ortega L 308, 414
 Ortega M 54, 90, 240, 241, 242, 291
 Ortega R 98, 185, 314
 Ortega Sánchez S 343
 Ortega-Gutierrez S 142
 Ortega-Sabater C 131, 133
 Orti G 40, 319
 Ortí G 54, 163, 172
 Orti Pascua G 146
 Ortín X 271, 385
 Ortin X 276
 Ortiz A 130, 232
 Ortiz de Salazar M 231
 Ortiz De Salazar Maria I 313
 Ortiz J 338
 Ortiz Pérez L 421
 Ortiz-Maldonado V 94, 185, 315
 Ortiz-Ruiz A 10
 Orts MI 135, 350
 Orts-Cortés MI 231
 Ortuño A 205, 372
 Ortuño F 165
 Ortuño Francisco J 1
 Ortuño JF 368
 Ortuzar A 351
 Osca G 303
 Osca Gelis G 268, 310
 Osca Gelis GA 12
 Osorio Prendes S 146, 288
 Osorio S 170, 280
 Osugui L 47, 98, 185, 314
 Osuna M 175
 Otero Longo I 179
 Otero Martínez MJ 439
 Otero Martínez-Fornes MJ 207
 Oteros Fernandez R 138
 Oto J 103, 109, 111, 129, 136
 Oubiña Hermida P 446
 Ouwenhand WH 103
 Oyagüez I 93, 198
 Oyarzabal J 242
 Oyonarte S 221
 Ozelo M 118
 Özen G 117

 Pabinger I 121, 124
 Pachón J 161
 Pachón-Ibañez M 161
 Paciello Coronel M 316, 444
 Paciello Coronel ML 186, 314, 444, 445
 Paciello M 164
 Paciello Mari L 97
 Padilla Barrio I 251
 Padilla Conejo I 233, 263, 366, 389, 401
 Padilla I 232
 Padilla J 2, 74, 103, 104, 106, 129, 134
 Paño T 204
 Paiva B 5, 11, 12, 13, 15, 19, 88, 149
 Paixão P 213, 465
 Pajares Herraiz Á 218
 Pajares Herraiz A 219
 Palacio C 240, 241, 242, 291, 393
 Palacios Frago M 251, 388, 439
 Palacios M 110
 Palacios Torres C 55, 115, 311, 369, 464
 Palacios-Berraquero ML 276
 Palanques T 354
 Palma Vallengano A 319, 400, 428
 Palma-Barqueros V 106, 108, 113
 Palmero MF 94
 Palomera Bernal L 198, 299, 461, 467
 Palomera BL 201
 Palomera L 7, 12, 13
 Palomero-Massanet A 123
 Palomino D 16
 Palomino Echeverria S 56
 Palomino Mendoza D 461
 Palomino Mosquera A 139
 Palomino TJ 399
 Palomino-Echeverria S 72, 110, 174, 249
 Palomo Bravo A 123
 Palomo L 1, 144
 Palomo M 151
 Palomo S 83
 Panadero J 85
 Paniagua A 151
 Panizo A 3
 Panizo C 3, 136, 276
 Panizo Echaui I 395
 Papadopoulos P 106
 Páramo FJA 135
 Páramo JA 136, 144
 Páramo José A 137
 Pardal de la Mano E 211, 365
 Pardal E 28
 Pardina Echevarría M 172
 Pardina M 419
 Pardos Gea J 141
 Pardos-Gea J 114
 Paredes Y 445
 Pariente A 254

- Pariente Cano A 255
 Parody Porras R 35, 339, 343
 Parra Gabilondo R 198
 Parra López R 81, 220
 Parra R 119
 Parraga I 29, 372
 Párraga I 292
 Parraga Leon I 356
 Parreño-González M 113
 Parrilla Navamuel L 218, 219, 253, 274, 398, 415
 Parrondo-García FJ 107
 Pascual A 167
 Pascual C 83, 101, 280, 316, 317, 351
 Pascual Cascón MJ 347
 Pascual M 11
 Pascual MJ 37
 Pasi J 113
 Pastor Galán I 139, 181
 Pastoriza Cruz MC 251
 Pastrana Juan C 144
 Patiño Trives Alejandra M 138
 Patkowska E 146
 Paumard E 71
 Paumard Rodríguez E 284
 Paumard Rodriguez E 71
 Pavão C 395
 Pavic M 152
 Pavlovsky C 146
 Payán Pernía S 81, 82, 84, 254
 Payán-Pernía S 79, 80
 Pedraza A 345
 Pedraza Navarrete A 333, 346
 Pedregosa J 385
 Pedreño M 305
 Pedro C 292
 Pedrosa C 277
 Pedrote B 182
 Pedrote B 414
 Peggs K 31
 Pelegrín P 144
 Peleteiro Raindo A 297
 Pellitero JM 412
 Peluso T 152
 Peña A 428
 Pena Carbó E 3
 Peña Cortijo A 300, 370, 402
 Peña Domingo M 169, 287, 308, 326, 412, 463
 Peña F 101
 Peña M 44
 Peña Muñoz F 16, 461
 Penalva Moreno MJ 207, 382, 454
 Peñalver FJ 208
 Peñalver Parraga F 301
 Peñarrubia Ponce MJ 275, 324, 396, 403, 409, 410, 417, 440, 460
 Peñas-Martínez 131
 Peñas-Martínez J 133
 Perales Amengual J 378
 Peralta Benitez R 369
 Peralta Benitez RS 206, 405
 Peralta R 402
 Peralta RS 458
 Peralta-Benitez R 426
 Perea D 178
 Perea Durán G 307
 Perea Duran G 353
 Pereda Vicandi Á 412
 Pereira A 82, 101, 178
 Pereira Coelho D 306
 Pereira D 93, 184, 395, 460
 Pereira I 184
 Pereira MI 203
 Pereiro M 271
 Perera Álvarez M 191, 283, 328, 330, 342, 374, 421, 447, 450
 Perera M 20, 135, 350
 Pérez - Hurtado JM 142
 Pérez -León S 426
 Pérez A 15, 26, 35, 37, 45, 54, 130, 161, 291, 336, 463
 Perez A 40, 158, 210
 Pérez Alejandre JM 454
 Pérez Balsera G 316, 317
 Pérez Cases A 80, 254
 Pérez Ceballos E 368
 Pérez Corral A 280, 316, 317
 Pérez de León 363
 Pérez de Nanclares G 179
 Perez de Oteiza J 24
 Pérez de Oteiza J 151, 321
 Pérez de Soto I 165
 Perez E 96, 232, 385
 Pérez Encinas M 64, 146, 170, 297
 Pérez F 74, 113
 Pérez G 180, 251
 Pérez González A 88, 220
 Pérez González JA 367, 434
 Pérez González S 297, 403, 409, 410, 417, 460
 Perez Guillem M 107
 Perez Gutiérrez E 221
 Pérez Gutierrez EM 434
 Pérez Huertas P 124
 Pérez Hurtado de Mendoza JM 165
 Pérez Hurtado JM 57
 Pérez JJ 204
 Pérez L 20
 Pérez León S 205, 286, 387
 Pérez López C 300, 370, 402
 Pérez López E 27, 33, 340, 346, 347, 348, 414
 Pérez López O 165
 Pérez López R 146, 149, 172, 192, 233, 257, 262, 307, 310, 442
 Pérez Maroto F 312
 Pérez Martínez A 420, 96, 192, 316, 317, 361
 Pérez Martínez C 275, 396, 403, 460
 Perez Martinez C 409, 410
 Perez Martinez J 211, 366
 Pérez Martínez S 440
 Pérez Montaña A 207
 Pérez Montero P 151
 Pérez Montes R 141
 Pérez Ortega A 106, 194, 235, 245, 413, 435
 Pérez Ortega L 293
 Pérez Ortiz L 191, 229, 246, 328, 342, 374, 382, 447, 450
 Perez P 439
 Perez Persona E 199, 200
 Pérez PL 305
 Perez Rodríguez G 219, 274, 398, 415
 Pérez Rodríguez PL 290
 Pérez Rojo B 14, 51
 Pérez Ruíz C 149
 Pérez Rus G 83, 351
 Perez S 372
 Pérez Sánchez I 83, 181, 280
 Perez Sánchez M 141
 Perez Santaolalla E 384
 Pérez Sanz N 416
 Pérez Segura G 469
 Pérez Simón JA 165, 168, 293, 308, 347, 349, 352
 Pérez Simón Jose A 390
 Perez TP 445
 Pérez-Alenda S 120, 122
 Pérez-Ceballos E 165
 Pérez-Corral AM 83, 351
 Pérez-Encinas M 302
 Perez-Fernández E 301
 Pérez-Losada J 108
 Pérez-Montaña A 12,13, 193, 194, 205
 Pérez-Ortega A 244, 365, 457
 Pérez-Persona E 195
 Pérez-Quirós Maria Á 297
 Pérez-Romasanta LA 98

- Perez-Sanchez C 138
 Pérez-Simón J 44, 161
 Pérez-Simón JA 182
 Peri VL 278, 431
 Periago Peralta A 392
 Periañez M 178
 Perona Blazquez A 211, 366
 Perotti C 32
 Perpiña U 185
 Pethema G 275
 Peyvandi F 117
 Picallo Lombardía P 251, 388, 439
 Picazo L 313
 Pico Rico L 429
 Picó Rico L 454
 Piedra Sánchez J 386
 Piedra Sanchez J1 435
 Piernas Pontanilla S 386, 435
 Piernas Pontanillas S 353
 Pimentel Feliciano A 229, 434, 461, 467
 Pimentel Feliciano AI 201, 299
 Pimentel Villar MA 256
 Pimentel Villar MA 437
 Piñana JL 35
 Pineda Morón A 308
 Pinho-Vaz C 277
 Pinillos Echeverría MA 409
 Pinzón Mariño S 195, 360, 407, 435, 436, 441
 Pipaón González C 430
 Piquer G 92
 Piris M 37
 Piris Villaescusa M 435
 Piris Villaespesa M 24, 59, 146, 251
 Piris-Villaespesa M 172
 Plaks V 98
 Plana E 103, 109, 111, 129, 136
 Planas Giner A 211, 297
 Planelles-Silvestre D 334
 Platero J, 372
 Plensa Alberca ME 169, 308
 Plensa E 248
 Plesner T 200
 Poch D 151
 Polo Zarzuela M 300, 370, 402
 Ponce Verdugo L 224, 226
 Pons Escoll V 220
 Popa O 270
 Portero F 37
 Post S 48
 Poveda AJL 120, 122, 123, 124
 Poveda Ganga C 65, 198
 Poveda JL 93, 354
 Powell D 97
 Powell DJ 47
 Poza Sanaella M 202
 Poza Santaella M 76, 115, 201, 243, 247, 376, 394, 448, 451, 469
 Pozas Mañas MA 228, 234, 324
 Pozzi S 397
 Pradillo Fernández V 377
 Pradillo V 16
 Prat S 178
 Pratcorona M 239, 267, 268, 295, 355, 358
 Prats Martín C 165, 390
 Preciado Perez S 314
 Preciado S 47, 98, 185
 Presa D 8, 20
 Presa Morales D 16, 252, 414
 Prieto Conde I 252
 Prieto Cuadra JD 62, 303
 Prieto Fernández J 267
 Prieto García L 27, 33, 348
 Prieto M 151
 Prieto R 57
 Prieto T 9
 Prieto-Conde I 69
 Prieto-Conde MI 110, 266
 Primo D 47
 Prósper F 11, 19, 49, 110, 174, 242, 249
 Prosper F 2, 12, 56, 72, 88, 110, 329
 Provencio M 21
 Provencio Rincón A 207
 Puerta Fonollá P 400
 Puerta Puerta JM 187
 Puerta-Alcalde P 315
 Puig Divi V 230
 Puig Moron N 408, 414
 Puig N 5, 7, 8, 12, 15, 20, 138, 143, 149, 204
 Puig-Morón N 16
 Puigdecamet E 89, 91
 Puiggros A 89, 90, 91, 241, 249, 281, 282, 288, 292
 Queipo de Llano MP 267
 Queipo de Llano Temboury MP 423
 Querol F 120, 122
 Querol Giner S 324
 Querol L 79
 Querol S 216, 327
 Quesada Sanz M 397
 Quijada Fraile P 364
 Quijada-Álamo M 108
 Quiles F 313
 Quiñones Rocas MT 171
 Quiñones T 268, 303
 Quintana LF 151
 Quintana Plaza J 198
 Quinteiro Garcia C 302
 Quintela Vílchez D 9
 Quiroz Cervantes K 260
 Quiroz Cervantes Keina S 433
 Quispe Cuba I 325
 Rabal O 242
 Rabitsch W 31
 Rabuñal Martínez M 297
 Rai KR 89, 91
 Ramchandren R 21
 Rámila Herrero E 353, 386, 435
 Ramila Herrero ME 169
 Ramilla E 172
 Ramírez A 140, 195, 367
 Ramírez A 162
 Ramírez JL 244
 Ramírez L 119
 Ramírez Lillo N1 382
 Ramírez López A 120, 321, 375
 Ramírez M 32
 Ramirez MJ 302
 Rámirez N 145
 Ramírez N 53
 Ramírez P 37
 Ramírez Paye A 146
 Ramírez Payer A 16
 Ramírez Payer A 170, 199, 200, 397
 Ramírez Vilariño G 426
 Ramírez-Orellana M 57
 Ramirez-Payer A 209
 Ramiro Infante L 324, 411
 Ramos C 345
 Ramos de León Y 459
 Ramos F 1
 Ramos Fernandez de Soria R 261
 Ramos Fernández Soria R 263, 273, 406
 Ramos ML 7
 Ramos Oliva ML 225
 Ramos Oliva P 225
 Ramos Ortega F 366, 389, 401

- Ramos Rojas R 280
 Ramos S 249, 281
 Ramos T 184
 Ramos TL 98
 Ramos-Acosta C 414, 417
 Ramos-Campoy S 90
 Ranera L 254
 Ranera Novellón L 254
 Ranhel D 213, 465
 Rapado I 76, 87, 164, 247
 Rapado Martínez I 243
 Raposo Puglia JA 270
 Rasche L 7
 Raventós Estellé A 192
 Raya J 368
 Raya JM 278, 419
 Raya M 176, 248
 Raya Sánchez JM 14, 172, 309
 Recasens V 180
 Redondo A 96, 185
 Redondo E 8, 20
 Redondo Guijo A 414
 Redondo Guijo AM 365, 408
 Redondo Izal M 287, 325
 Redondo M 329
 Redondo Velao S 316, 371, 372, 389, 451
 Regalado Artamendi I 181, 280
 Regalado-Artamendi I 83, 351
 Regidor C 37
 Reguilón Gallego L 368
 Reinoso M 308, 414
 Reinoso Segura M 165
 Reis A 213, 465
 Relvas L 82
 Remacha AF 358
 Remacha Ángel F 82, 84, 254
 Remacha Sevilla A 79, 80
 Remacha Sevilla Ángel F 81
 Remigia MJ 232
 Remigia Pellicer MJ 192
 Requena Rodríguez MJ 468
 Restrepo Correa J 263, 273, 406
 Restrepo Correa JC 261
 Revelles Peña M 425
 Revelles Peñas M 264
 Reverter JC 134, 463
 Revilla N 159
 Revilla Sánchez E 376
 Rey B 8, 20
 Rey Búa B 27, 33, 340
 Rey J 207
 Rey M 384
 Rey Zamora D 435
 Rey-Bua B 16
 Reyes Rodríguez V 228, 234, 324
 Rezusta López A 360
 Riaza Grau R 240, 468
 Ribas García P 18, 157, 294, 383
 Ribeiro L 306
 Ribeiro ML 82, 117, 203, 213, 405
 Ribeiro T 184, 213, 395
 Ribera J 241, 242
 Ribera JM 22, 30, 44, 67, 241, 277
 Ribera Santasusana JM 9, 49, 57, 169, 276, 287, 308, 323, 326, 412, 463
 Ricard P 208, 301
 Ricart Martí P 463
 Richardson P 152
 Richart López A 227
 Rico A 98, 185
 Rico Sorlí A 47
 Rico Villora M 211
 Riego V 72, 110, 136
 Riego-Repullo V 276
 Riera-Sans L 124
 Riesco Riesco S 252
 Riesco S 96
 rieto-Conde I 138
 Rifón J 110, 136, 174, 249
 Rifon JJ 2, 276
 Rifon Roca J 56
 Rifón-Roca J 72, 110
 Rincón Ferrari R 273
 Rincón L 399
 Rio P 47, 97
 Rios Herranz E 214, 455
 Ríos M 424, 429
 Ríos P 424, 429
 Ríos R 5, 149
 Ríos R 7, 13
 Rios Rull P 199, 200
 Ríos Tamayo R 14, 51, 203
 Risco Galves I 128, 298
 Rita Claudia G 251
 Rito LC 203, 405
 Rivas Delgado AI 175
 Rivas Luque M 466
 Rivas Pollmar I 349
 Rivas Pollmar MI 100, 114, 120
 Rivas-Delgado A 22, 23, 28
 Rivera Delgado D 414
 Rivera Ginés AB 221, 465, 466
 Rivera J 4, 106, 108, 112, 113
 Rivera Pozo J 210
 Rivero A 23, 422
 Rivero-García M 419
 Rives S 57, 94, 185, 315
 Robles Marinas V 152, 190
 Robles V 285
 Robles- Marinas V 209
 Roboz GJ 50
 Robredo Rodríguez B 397
 Roca M 109
 Roca-Espiau M 363
 Ródenas MC 131, 133
 Ródenas Quiñonero I 165
 Rodil R 144
 Rodrigo Álvarez E 321
 Rodrigo E 151
 Rodrigues A 93
 Rodrigues JR 121
 Rodrigues MF2 117
 Rodríguez -Segura E 409
 Rodríguez Alén A 398
 Rodríguez Alén JA 253, 274, 415
 Rodríguez Alén José A 141
 Rodríguez Aquino Y 220
 Rodríguez C 49, 98, 185, 314
 Rodríguez Calvillo M 3
 Rodríguez de Castro B 190
 Rodríguez E 414
 Rodríguez Encinas C 288
 Rodríguez Fernández A 272, 390
 Rodriguez Gambarte J 214, 218
 Rodríguez Gambarte JD 227
 Rodríguez García G 390
 Rodríguez García JA 135, 233, 263, 366, 389, 401
 Rodríguez González M 62, 264, 303
 Rodriguez González R 141, 468
 Rodríguez Hidalgo A 218, 219, 398
 Rodríguez Iglesias I 63, 87
 Rodríguez Iñiguez R 469
 Rodríguez Izquierdo A 358, 371, 372, 376, 389
 Rodriguez JA 144, 232
 Rodriguez JF 465
 Rodríguez Lobato LG 17, 141, 346
 Rodríguez Lobato Luis G 333
 Rodríguez López Á 267, 279
 Rodríguez López M 123

- Rodríguez Lorenzo L 116, 125
 Rodríguez M 367, 385
 Rodríguez Macías G 280, 288
 Rodríguez Martín E 24, 251, 435
 Rodríguez Martorell FJ 349, 352
 Rodríguez Medina C 374
 Rodríguez Medina C 421
 Rodríguez N 161
 Rodríguez Núñez R 78, 335
 Rodríguez Pena R 353
 Rodríguez Pinilla SM 369
 Rodríguez Rodríguez M 115
 Rodríguez Romanos R 12, 268
 Rodríguez Sevilla J 356
 Rodríguez Torres N 188
 Rodríguez Vicente AE 87
 Rodríguez Wilhelmi P 228
 Rodríguez Y 26, 40, 291
 Rodríguez YM 54
 Rodríguez-Alen A 103, 112
 Rodríguez-Gil MA 427
 Rodríguez-Lobato LG 151
 Rodríguez-Macías G 166, 265
 Rodríguez-Mauriz R 297
 Rodríguez-Monsalve M 37
 Rodríguez-Muñoz D 414
 Rodríguez-Otero P 15, 152
 Rodríguez-Rivera M 89, 91, 249
 Rodríguez-Romanos R 44
 Rodríguez-Salazar M-J 140
 Rodríguez-Siverio P 419
 Rodríguez-Veiga R 68
 Rodríguez-Vicente AE 63, 282
 Roig M 305, 439
 Roig Martínez I 353, 386, 435
 Roig Pellicer M 290
 Rojas E 9, 82
 Rojas J 308
 Rojas MJA 188
 Rojas-Perez P 288
 Rojo J 414
 Roldán E 40, 54, 163
 Roldán Galiacho V 306
 Roldán Pérez A 207, 382, 454
 Roldán Santiago E 251, 435
 Roldán V 136
 Roldán-Etcheverry JJ 107, 414, 417
 Rollón Simón N 253, 274, 415
 Román Barbero A 219, 274, 398, 415
 Román Bravo D 356
 Román Curto C 346
 Roman D 374, 380
 Roman Molano L 461
 Román-Bravo D 290, 292
 Romera I 62, 333, 381, 441
 Romera Martínez I 66, 212, 227, 391
 Romero A 14
 Romero AB 96
 Romero Aguilar A 51, 187, 427, 452
 Romero Candel G 211, 366
 Romero Domínguez S 375
 Romero Esteban D 392
 Romero Fernández E 154
 Romero Fernández P 384
 Romero JP 88
 Romero Khoury C 278, 392, 431, 458
 Romero Macías J 311
 Romero Macías JR 55, 369, 464
 Romero Orcajada MJ 392
 Romero P 385
 Romo Collada MA 146
 Romo Navarro Á 398
 Romón Alonso Í 430
 Romon I 101
 Roncal C 137, 144
 Roncero JM 30
 Roncero Vidal JM 310
 Roncon S 277
 Ropero Gradilla P 78, 80, 106
 Ropero P 84, 177, 180
 Roque A 203, 405, 450
 Ros Celis S 462
 Ros J 216
 Ros T 194, 207
 Ros-Matheu T 423
 Rosado Jiménez L 257
 Rosado Sierra B 386
 Roselló Palmer E 141
 Rosettani B 199, 200, 397
 Rosiñol L 5, 7, 17, 23, 37, 141, 149, 151, 333, 344, 345, 346
 Rosón-Burgo B 74, 75, 69, 70, 86, 236, 239
 Rosso C 161
 Rotger A 156
 Roué G 54, 88, 291
 Rovira J 22, 23, 175
 Rovira M 35, 94, 269, 315, 325, 333, 344, 345, 346
 Royuela Vicente A 34
 Rozman M 23, 269, 293, 463
 Ruano A 170
 Rubio A 49
 Rubio Batles M 311
 Rubio Escuin R 461
 Rubio Lacambra L 224, 226
 Rubio Lopes-Garcia L 157, 383
 Rubio Lopes-García L 18, 294
 Rubio M 114
 Rubio Martínez A 195
 Rubio Sanchez V 337
 Rubio V 361
 Rudi-Sola N 297
 Rudilla F 216
 Rueda A 21
 Rufián Vázquez L 164
 Ruiz Calderón A 214
 Ruiz de Gracia S 124, 126, 147, 231
 Ruiz J 32
 Ruiz L 92
 Ruiz Llobet A 81, 85, 105
 Ruiz Maldonado V 14, 51
 Ruiz Marcos F 311
 Ruiz Marcos FM 55
 Ruiz Medina A 300
 Ruiz Mercado M 175, 255
 Ruiz Pato J 312
 Ruíz Sainz E 240
 Ruiz Xivillé N 287
 Ruiz-Camps I 40, 140
 Ruiz-Heredia Y 10
 Ruiz-Pividal JF 59, 113
 Ruíz-Pividal Juan F 106
 Ruíz-Xivillé N 237, 248, 282
 Russiñol N 19
 Ryan DH 52
 Ryan RJ 50, 51, 52, 272
 Saavedra Gerona S 332
 Saavedra S 160, 355
 Sabater E 198
 Sacchi M 21
 Sacha T 146
 Saez B 2
 Saez Bruguera M 81
 Saez M 216
 Sáez Marín A 24, 143, 220, 336
 Saez Marín Adolfo J 101, 162, 251, 420
 Saéz Marín AJ 225
 Saez Martin A 59

- Sáez Perdomo María N 283
 Sáez Perdomo MN 20, 60, 170, 191, 248, 297, 309, 447, 450
 Saez Perdomo MN 246, 328, 330
 Saez Serrano M 300
 Sáez-Marín A 35
 Sagalés-Torra M 297
 Sagüés M 34, 67, 170, 172, 277, 303
 Sagüés Serrano M 169, 171, 308, 310
 Sainz J 14
 Sainz Pérez J 51
 Salamanca Cuenca A 337, 352
 Salamero García O 88
 Salamero O 40, 54, 163, 267, 268, 271, 291
 Salar A 29, 58, 61, 92, 368, 372, 374, 380
 Salar Silvestre A 356
 Saldaña Moreno R 337
 Sales García X 79, 173
 Sales X 82, 254
 Salgado R 90
 Salgado Sánchez R 167
 Salido E 1, 85
 Salido E 446
 Salido Fierrez E 216, 257, 262, 307, 310
 Salido Fierrez E 233
 Salido M 249, 281, 288, 292
 Salinas Argente R 124, 126, 147, 157, 231
 Salinas JA 426
 Salomo M 152
 Salvado R 117
 Salvador González E 364
 Salvador Rupérez E 435, 436, 441
 Salvatierra Calderón G 386
 Salvatierra Calderón MG 379
 Sampol A 44, 194, 195, 199, 200, 205, 207, 210, 268, 271, 286, 387, 423, 426
 Sampol Mayol A 55, 193, 198, 347
 San Jose-Eneriz E 49, 242
 San Martín J 216
 San Martin P 88
 San Martín-Uriz P 174
 San Miguel J 7, 9, 11, 12, 19, 88, 152
 San Miguel JF 5, 13, 15, 138, 149
 San-Segundo L 204
 Sánchez A 414, 424, 429
 Sanchez Alarcon F 263
 Sánchez Argüello D 152
 Sánchez Bermúdez AI 416
 Sánchez Blanco JJ 368
 Sánchez de Toledo J 240, 242
 Sánchez Escamilla M 43, 318, 330
 Sánchez Fuentes A 198
 Sanchez García J 41, 155, 255
 Sanchez García J 71, 80
 Sánchez García MI 397
 Sanchez Godoy P 198, 468
 Sánchez Hernández JG 340
 Sánchez Iglesias JM 325
 Sanchez Jaen M 464
 Sanchez Jaen M 55, 369, 464
 Sánchez Maldonado JM 14, 51
 Sánchez Matías S 152, 190, 285
 Sanchez Matias S 260
 Sánchez Moreno G 367, 434
 Sánchez Peral A 34
 Sanchez Perez R 240
 Sánchez Pina JM 172, 186, 201, 202, 314, 316, 358, 371, 372, 389, 444, 451
 Sánchez PL 47
 Sánchez Prieto I 183, 320, 353, 440
 Sanchez Prieto I 296, 432
 Sánchez Quiñones B 434
 Sanchez R 59
 Sánchez Raga JM 205, 207, 210
 Sanchez Ramírez JM 157
 Sánchez Romero I 333, 455
 Sanchez S 101
 Sánchez Salinas A 149, 216, 334, 446
 Sánchez Sánchez MJ 388
 Sánchez Sosa S 60, 246, 248, 283, 297, 309
 Sánchez Vadillo I 321
 Sánchez Vadillo I 375
 Sánchez Villalobos M 149, 192, 233, 257, 262, 307, 310, 334, 442
 Sanchez- Matias S 209
 Sánchez-Blanco J-J 140
 Sánchez-Calero Guilarte J 240
 Sanchez-Calero J 260
 Sanchez-Escamilla M 39
 Sánchez-García J 71, 167
 Sanchez-Gonzalez B 29, 92, 372, 380
 Sanchez-Gonzalez B 374
 Sánchez-Guijo F 27, 33, 47, 96, 98, 146, 170, 185, 314, 348
 Sánchez-Jiménez P 174
 Sánchez-Majano Suarez-Llanos JL 203
 Sánchez-Martín M 108
 Sánchez-Ortega I 35, 343
 Sánchez-Ortega Sánchez I 339
 Sánchez-Pina JM 164
 Sánchez-Raga JM 193, 194
 Sánchez-Salinas MA 45, 130, 158, 336
 Sánchez-Vega L 87
 Sanchis-Juan A 103
 Sancho Cia JM 94, 326, 463
 Sancho Cía Juan M 323, 412
 Sancho JM 22, 30, 44, 49, 67, 140, 176, 248
 Sancho Ponce E 211
 Sandoval Barreto E 439
 Sanjuan-Pla A 68, 69, 70, 74, 75, 86, 236, 239
 Sanoja-Flores L 13
 Sans T 385
 Sant Masoliver F 462
 Santafé E 237
 Santagostino E 118, 121
 Santaliestra M 216, 355
 Santaliestra Tomas M 81
 Santamaría A 123
 Santamaría A 64
 Santana Santana G 248, 297, 328
 Santero García M 359
 Santero M 24
 Santiago Alonso R 462
 Santiago M 70
 Santos A 244, 457
 Santos Carvajal Nazly Y 310
 Santos Diaz P 446
 Santos Gómez M 9, 308, 323, 412
 Santos M 44, 67, 176, 237
 Santos Mínguez S 63, 87
 Santos Montero AB 194, 235
 Santos Montero AB1 413
 Santos P 213
 Santos S 275
 Santos Simarro F 364
 Santos-Montero AB 365
 Sanz Alonso MA 68, 74, 75
 Sanz C 82, 178
 Sanz Caballer J 224
 Sanz Caballero J 347
 Sanz G 1, 69, 70, 86, 236, 239, 290
 Sanz J 35
 Sanz Linares G 35, 343
 Sanz MA 69, 86, 239
 Sanz Miguel Á 236, 239
 Sanz Miguel A 70
 Sanz Rupérez A 99, 143, 368
 Sanz Santillana G 68, 74, 75, 158, 217, 354
 Sarasa M 285
 Sarasa Valdes M 116, 152, 260
 Sarasa Valdés M 190

- Sarasqueta C 3, 384, 385
 Sarasquete ME 69, 138, 266
 Sardà Vidal M 79, 80
 Sargas C 69, 70, 73, 76, 86, 236, 239
 Sargas Simarro C 68, 75, 237
 Sarra Escarre J 12, 192, 411, 437
 Sarrá J 7, 16
 Sarrate E 237
 Sarvide S 149
 Sastre Moral JL 251, 388, 439
 Saumell S 54, 241, 290, 291
 Saumell Tutusaus S 88
 Saus Carreres A 192
 Savage KJ 21
 Savchuk Strutynska A 300
 Sayas Lloris MJ 18, 157, 294, 383
 Sayas Lloris MJ 55
 Schelfhout J 46
 Schiller GJ 51, 52
 Schoumans J 90
 Sebastián E 312
 Sebastian E 32
 Sebastian Perez E 95
 Sebrango A 49
 Sebrango Sadia A 141, 359
 Segovia JC 314
 Segues Merino N 384
 Segues N 385
 Seguí-Solanes C 297
 Segura de la Torre L 304, 307, 353, 386
 Segura De La Torre L 435
 Segura Díaz A 246, 297, 309
 Segura Díaz A1 328
 Segura V 11
 Segura-Díaz A 60
 Segurana A 463
 Sehop G 275
 Seifert W 121
 Sempere A 57
 Sempere Talens A 237
 Senent L 1, 368
 Senent Peris L 85
 Senent Peris ML 237, 290
 Senin A 64
 Senin Magan A 139, 353, 386
 Serí Merino C 240, 439
 Serna A 26, 54, 64, 291
 Serna JV 216
 Serna Muñoz MJ 392
 Serna Pareja A 220
 Serra M 82, 84, 254
 Serrando Querol M 310
 Serrano A 22, 49
 Serrano Alcalá A 174, 250, 284
 Serrano C 420
 Serrano Casado Ab 211, 366
 Serrano del Castillo C 167, 369
 Serrano Guimare M 105
 Serrano J 22, 41, 49, 71, 155, 167, 239, 271, 276, 420
 Serrano Lopez J 41, 55, 155
 Serrano Maestro A 151, 321
 Serrano Martinez A 55, 369, 464
 Serrano Martinez C 366
 Serrano Martínez JL 376
 Serrano Picazo L 322
 Serrano-Lopez J 71
 Serrano-Torres P 121
 Sevil Puras F 196, 207
 Sevilla J 32, 180, 312
 Sevilla Navarro J 95, 240
 Sevivas T 112
 Shah N 150
 Shapiro A 117
 Sherry B 89, 91
 Sierra Aisa C 306
 Sierra C 112
 Sierra Gil 332
 Sierra Gil J 95, 154
 Sierra J 160, 239, 267, 268, 271
 Sierra M 275
 Sierra Salinasa C 364
 Signes Fort B 287, 325
 Sillaber C 21
 Silva C 213, 465
 Silva Carreas G 469
 Silva de Tena P 181
 Silva Pinto C 117
 Silveira MP 213
 Sime Loayza IM 149
 Simicek M 13
 Simó Jordà RM 364
 Simón Pilo I 214
 Sirvent Auzmendi M 384
 Sirvent M 15, 16, 385
 Sisini L 142
 Sisinni L 96
 Sitges Arriaga M 308, 412, 463
 Sitges Arriagas M 326
 Sitges M 44
 Sobejano Fuertes E 8, 20, 408, 414
 Sobejano-Fuertes E 16
 Sola Aparicio E 222, 225, 300, 331, 342, 344, 452
 Solà Fernández M 192, 411, 437
 Sola M 32, 159, 165
 Sola Soto M 210
 Solán L 145, 341
 Solanich X 114
 Solano C 35, 37, 44, 45, 130, 158, 161, 232, 336
 Solano C2, Pérez A 334
 Solano F 323, 429
 Solano MT 345
 Solano Ramos F 294
 Solano T 333, 346
 Solano Vercet C 42, 181, 192, 347, 361
 Solé F 1, 144
 Solé Magdalena A 116, 125
 Solé Rodríguez M 188, 362, 428
 Solé-Rodríguez M 449
 Soler Campos A 353
 Soler Campos JA 203, 386
 Soler Campos Juan A 435
 Soler JA 17
 Soler Sendra A 211
 Soley Garasa A 324
 Solmoirago MJ 103, 109, 111, 129, 136
 Solomon SR 52
 Solves Alcaína P 158, 217, 224, 354
 Somolinos De Marcos N 214, 218, 396, 406
 Song Kevin W 98
 Sonneveld P 152
 Soria Cadena A 230
 Soria E 53, 145
 Soria JM 131
 Soriano Gutierrez L 435
 Sorigue M 176, 248
 Sorigué M 44, 67, 237
 Sorigué TM 412
 Sorigué Tomás M 287
 Soto de Ozaeta C 369
 Soto Ortega I 116, 125
 Souto JC 131
 Stasyshyn O 112
 Steegman JL 146, 240
 Steegmann JL 65, 170, 172
 Steegmann Olmedillas JL 300
 Stewart P 69
 Stone RM 52
 Strickland SA 52

- Stuart RK 52
 Stuckey R 246, 248, 297, 309
 Stühmer T 7
 Suárez Cabrera A 191
 Suárez Cabrera A 20, 283, 342, 374, 382, 447, 450
 Suarez Cabrera A 330, 421
 Suarez E 232
 Suarez Fernandez N 453
 Suarez Ordoñez S 55
 Suárez-González J 27, 145, 166, 265, 341
 Suárez-Lledó M 325, 333, 344, 345, 346
 Suárez-Varela Pineda S 267, 279
 Subirá Caselles M 124, 126, 147, 231
 Subirá D 244, 245, 365, 457
 Subirá Pérez D 194
 Subirá Ríos J 229
 Such E 1, 70, 86, 236, 239, 290
 Such Taboada E 68, 74, 75, 237
 Sumbul A 21
 Suñé G 97, 185
 Surallés J 82
 Sureda A 138
 Sureda AM 30
 Sureda Balari A 12, 35, 339, 343
 Szczepanek S 146
- Tabera J 185
 Taboada F 209
 Talam C 319
 Talam Forcadell C 192, 324, 411, 437
 Talavera E 241
 Talavera Yagüez M 435
 Tamariz E 110, 136
 Tamariz LE 16
 Tamariz-Amador LE 276
 Tamayo Alonso P 27, 33
 Tamayo Arroyo PC 453
 Tamayo P 69
 Tamayo Velasco A 396, 403, 409, 410, 417, 440, 460
 Tangada S 112
 Tapia G 176, 248
 Tapia M 246
 Tapia Torres M 309
 Tarazona Casany MV 124
 Tàssies D 136
 Tassies D2 463
 Tasso M 57
 Tavares M 184, 395, 460
 Tazón Vega B 54, 88, 284, 291
 Teal V 46
 Tebar Boti E 231
 Teixidó Amorós M 256
 Tejada Chaves C 128, 298
 Tejedor Díaz C 400
 Tejerina Fontaina P 171
 Tejero F 247
 Tellechea García I 409
 Téllez Pérez R 147
 Tello Santos S 173, 255
 Tenorio Núñez M 99, 143, 220
 Tenorio Núñez Maria C 225
 Ter Horst R 14
 Teresa Simões A 306
 Terol Castera M 174
 Terol Casterà MJ 192, 250, 284
 Terol MJ 22
 Terry Ollero B 214, 455
 Teruel A 368
 Teruel AI 37
 Teruel Casasús A 192
 Teruel Montoya R 32
 Teruel R 85, 104
 Teruel-Montoya R 59, 65, 106
- Thieblemont C 98
 Thuissard-Vasallo IJ 207
 Timofeeva M 117
 Tintore M 140
 Toledo Ruiz Mc 274
 Toledo Ruiz MC 415
 Tolosa Muñoz A 157, 294, 383
 Tomás-Menor L 112
 Tomaz J 450
 Topp Max S 98
 Toral Ibarra Dennisse S 227
 Torcal Baz M 467
 Tormo Díaz M 181, 361
 Tormo Diaz MM 192
 Tormo M 1, 55, 130, 158, 249, 268, 271, 277, 281
 Tomero Molina P 288
 Torralba M 245, 457
 Torre A 312
 Torreadell M 57, 315
 Torregrosa Puerta S 107
 Torregrosa Sala B 149
 Torregrosa Salas B 262
 Torrens D 19
 Torrent A 44, 67
 Torrent Catarineu A 323, 326, 412, 463
 Torrent Español M5, 81
 Torrent M 84, 216
 Torrent M1 295
 Torres Aranaz S 324
 Torres B 158
 Torres Carrete JP 270, 433, 469
 Torres E 372
 Torres Iglesias C 433
 Torres L 286
 Torres Lopez A 228, 287
 Torres López A 325
 Torres M 20
 Torres Miñana L 458
 Torres Ochando M 328, 342, 382, 447, 450
 Torres Ochando MC 374
 Torres Sanabria M 150
 Torres Varona J 152, 190, 260, 285
 Torres-Varona J 209
 Tovar N 17, 141, 293
 Trabazo M 216
 Trastoy López A 221
 Treceño C 232
 Trejos Carvajal DM 322
 Trelles Martínez R 300, 402
 Trelles Martinez R 78, 356, 370
 Trelles Martinez RO 77
 Trelles R 106
 Trelles RO 370
 Trelles Salazar O 77
 Trelles-Martínez Roberto 84
 Trias E 185
 Triguero A 293
 Triviño JC 145, 341
 Trně 21
 Truong Berthoz F 113
 tuckey R 60
 Tugues A 319
 Tugues Peiró A 256
 Turon F 134
 Tuset Andujar E 268
 Tuset Andújar E 310
 Tuset E 30, 44, 303
- Ugalde L 97
 Uranga A 385
 Uranga Aguirregomezorta A 384
 Urbano Ispizua Á 333, 346
 Urbano-Ispizúa Á 185, 344

- Urbano-Ispizua Á 325, 345
 Urbano-Izpizua A 94, 315
 Urbina Prieto R 386
 Uría L 142
 Uria Oficiadegui ML 327
 Uría Oficialdegui ML 85
 Uriare Elguezabal J 375
 Uribe Barrientos M 141, 290
 Uribe L 424, 429
 Uribe M 282, 305, 438, 439
 Urquia Plazaola A 179
 Urribarri Marin A 56
 Urrutia A 110
 Urrutia Rodríguez S 401
 Usero Ruiz A 181
 Ustáriz MI 294, 323
 Ustariz Moneo MI 429
- Vaamonde Torres N 347
 Vagace JM 167
 Vagace Valero JM 261, 273, 406
 Vagace Valero Jm 263
 Vahí Sánchez de Medina M 214
 Valcarcel D 40, 88, 140, 163, 319
 Valcárcel D 54, 135, 291, 350
 Valcárcel Ferreiras D 88, 347
 Valcarcel LV 11
 Valdemoro M 312
 Valdes Valiña V 270, 469
 Valdez Fernández N 311
 Vale López A 433
 Valenciano Martínez S 183, 296, 320, 353, 432, 440
 Valentin M 140
 Valeri A 10, 47, 97, 164, 314
 Valero M 277
 Valero Montoro M 157, 383
 Valero Nuñez M 128, 298
 Valery A 444
 Valiente A 90
 Vall-Ilovera F 17, 22, 49, 271, 277
 Vallansot R 146, 171, 192, 303, 411, 437
 Valle Rosado I 168
 Vallejo Llamas C 347
 Vallejo M 145
 Vallés Carboneras A 220, 225
 Valverde Moyano R 138
 Valverde Templado A 467
 Van Meerten T 98
 Vanegas R 180, 399
 Vanegas Uribe R 240
 Vangioni Álvarez M 157
 Vaquero M 112
 Varea Diaz S 321
 Varea S 151
 Varela Gomez MR 270, 469
 Varela Gómez R 433
 Varela Pérez M 388
 Vargas de los Montero MT 308, 414
 Varo MJ 112
 Vaya María J 313
 Vaz C 37
 Vázquez A 244
 Vazquez Aller S 116, 125
 Vázquez Diaz MS 284
 Vázquez Díaz MS 71
 Vázquez Fernández I 264
 Vázquez Fernández I1 378
 Vazquez I 56, 92
 Vázquez I 72, 110, 174, 249, 266, 329
 Vazquez L 161
 Vázquez L 96
 Vázquez López L 340, 348
- Vázquez López ML 27, 33
 Vazquez Paganini JA 207, 382, 454
 Vázquez Ramo A 194, 235, 245, 413
 Vázquez-Álvarez J 195
 Vazquez-Benitez G 333
 Vázquez-Manrique R 69
 Vázquez-Ramo A 365
 Vázquez-Ramos A 457
 Vecina F 211
 Vega García N 237
 Vega N 275
 Vegas Sánchez MC 147
 Veiga A 96, 229
 Veiga Vaz A 191, 414
 Vekemans MC 200
 Vela Payan MD 211
 Velarde López de Ayala P 400, 428
 Velasco F 103, 136
 Velasco F 112
 Velasco Fargas R 94
 Velasco Fargas R2 339
 Velasco Gimena F 138
 Velasco P 240, 242
 Velasco Rodríguez D 147
 Velásquez Escandon C 124, 126
 Vélez P 17, 170
 Velez Tenza P 302
 Veloza L 23
 Vera B 313
 Vera Guerrero E 76, 115, 186, 187, 201, 202, 243, 247, 316, 371, 372, 376, 389, 394, 444, 448, 451, 469
 Vera-Mendoza I 333
 Vercher J 205
 Verdaguer-Dot N 19
 Verdesoto Cozzarelli S 35, 339, 343
 Verdugo Cabeza de Vaca MV 29, 352
 Verdugo V 361
 Vergara S 176, 248
 Viana JF 213, 465
 Vicario Jose L 32
 Vicent A 241
 Vicent Castelló A 192, 411, 437
 Vicent Castello A1 411
 Vicente A 1
 Vicente AI 290
 Vicente García V 210
 Vicente Pascual Eva P 81
 Vicente V 2, 4, 32, 59, 65, 74, 85, 99, 103, 104, 106, 113, 129, 131, 132, 133, 134, 135, 144, 159, 165, 198, 350
 Víclhez Aguilera JA 416
 Vicuña Andrés I 204, 222, 225
 Vidal E 305, 438, 439
 Vidal F 74, 103, 114, 119, 131
 Vidal García M 360
 Vidal I 113, 117
 Vidal Lartitegi L 375
 Vidal Lartitegui L 179
 Vidal Laso R 147
 Vidal Manceñido MJ 366, 389
 Vidal MJ 24
 Vidal-Jordana A 140
 Vidales Mancha IM 222
 Vidán Estévez J 263
 Vidan J 101
 Vidán J 232
 Vidriales MB 5, 57, 69
 Vidriales Vicente B 252
 Viejo A 101
 Viejo Llorente A 227
 Vigón L 65
 Viguria Alegría M^aC 325
 Viguria M 110
 Viguria MC 37, 56, 329
 vila Álvarez JR 397

- Vila G 140
 Vilalta Setó N 123, 173, 254, 255
 Vilardell F 30
 Vilariño López D 297
 Villarrasa-Blasi R 19
 Vilas A 88
 Vilas-Zornoza A 11, 174
 Vilaseca Creus X 304, 307, 353, 386, 435
 Vilches Moreno AS 207, 382, 454
 Villacampa G 54
 Villafuerte Gutiérrez P 183, 432
 Villafuertes Gutierrez P 320
 Villagrasa T 207
 Villalba Montaner M 435, 436, 441
 Villalobos MT 17
 Villalobos T 94
 Villalón Blanco L 240
 Villalón L 208, 301
 Villalon L 363
 Villamor N 22, 23, 143, 175
 Villanueva Jiménez P 397
 Villar Fernandez S 56
 Villar S 110, 136
 Villarón EM 185
 Villarón EM 96
 Villarrubia Espinosa J 24
 Villarrubia J 59
 Villarubia Espinosa J 251, 435
 Villaverde S 205
 Villegas A 80, 84 106, 177, 180
 Villena MC 237
 Villergas A 198
 Viñado-Solanas A 2
 Viterbo L 93, 184, 395, 460
 Vives Moreno J 230
 Vives Polo S 55, 323, 326, 463
 Vives S 44, 67, 267, 268, 271
 Vlagea A 344
 Vogt C 7
- Walter W 63
 Wasilewska E 146
 Weisel K 152
 Wermke M 98
 White D 152
 Wieduwilt MJ 52
 Wiesholzer M 397
 Willenbacher W 21
 Windyga J 113
 Wolf J 150
 Wong S 150
- Xandri MS 237
 Xicoy B 1, 44, 67, 144, 170, 244, 303
- Xicoy Cirici B 169, 171, 308, 323, 326, 412, 463
- Y Park C 87
 Yacoubi S 263, 366, 389, 401
 Yagüe J 94, 185, 315
 Yáñez L 39, 421
 Yáñez R 185, 314
 Yáñez San Segundo L 43, 318, 330, 430
 Ybarra Morales M 402
 Yébenes M 71, 167
 Yébenes Ramírez M 71
 Yeguas Bermejo A 414
 Yeh Wendy W 31
 Yelo M 103, 109, 111, 129
 Young K 48
 Yu X 152
 Yuste P 46
- Zabaleta A 149
 Zabalza A 53
 Zagrean D 395
 Zaki M 152
 Zalba Marcos S 228
 Zamanillo Herrero I 76, 115, 201, 202, 243, 247, 376, 394, 448, 451
 Zamanillo Torres I 469
 Zambrano Marquez Walter J 453
 Zamora C 350
 Zamora J 59
 Zamora L 67, 144, 244, 248, 303
 Zamora Plana L 171, 308
 Zamora R 68
 Zamora-Plana L 59
 Zanabili J 408
 Zapata Bautista R 319, 362, 400, 428
 Zapata L 83
 Zapata-Bautista R 449
 Zapico Muñoz E 79, 80
 Zeberio Etxetxipia I 384
 Zeberio I 385
 Zhang J 112
 Zhang X 48
 Zhou K 150
 Ziske C 397
 Zorio E 107
 Zubicaray J 32, 312
 Zubicaray Salegui J 95
 Zudaire M 110
 Zudaire MT 56, 329
 Zudaire Ripa M^aT 325
 Zúñiga A 70, 74, 108
 Zurdo M 1, 85, 144, 159, 171