

ISSN 0390-6078

Volume 105

OCTOBER
2020 - S3



 **haematologica**

Journal of the Ferrata Storti Foundation

**LXII Congreso Nacional de la SEHH
XXXVI Congreso Nacional de la SETH
Virtual, 26-30 de octubre, 2020**

ABSTRACT BOOK

www.haematologica.org

LXII Congreso Nacional de la SEHH
XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

COMITÉ ORGANIZADOR

PRESIDENTES

Dr. Felipe Prósper Cardoso
Dr. José A. Páramo Fernández

VOCALES

Dra. Ana Alfonso Piérola
Dr. Enrique Andreu Oltra
Dra. M.^a Luisa Antelo Caamaño
Dra. M.^a José Calasanz Abinzano
Dra. Itziar Ezpeletea Iraizoz
Dra. Rocío Figueroa Mora
Dr. José A. García Erce
Dr. Carlos Grande García
Dra. Carolina Guillén Rienda
Dr. Ramón Lecumberri Villamediana
Dra. Andrea Manubens Guarch
Dra. M.^a Carmen Mateos Rodríguez
Dra. Josune Orbe Lopategui
Dr. Bruno Paiva
Dra. M.^a José Paloma Mora
Dr. Carlos Panizo Santos
Dra. Esther Pena Carbó
Dra. Ana Margarita Redondo Izal
Dr. José Rifón Roca
Dra. Paula Rodríguez Otero
Dr. Jesús San Miguel Izquierdo
Dra. Sara Villar Fernández

ABSTRACT BOOK

LXII Congreso Nacional de la SEHH
XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

COMITÉ CIENTÍFICO

PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SEHH

Dr. José María Moraleda Jiménez

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SEHH

Dra. Ana Alfonso Piérola

Dr. Rafael Duarte Palomino

(coordinador del Programa Educativo)

Dr. Jordi Esteve Reyner

Dr. Jesús María Hernández Rivas

Dra. Rosario Morales Camacho

Dra. Gemma Moreno Jiménez

Dr. José Tomás Navarro Ferrando

Dr. José Manuel Puerta Puerta

Dr. José María Raya Sánchez

Dra. Paula Rodríguez Otero

Dr. Eduardo Salido Fierrez

Dr. Pedro Sánchez Godoy

Dr. Juan Carlos Vallejo Llamas

Dra. Lucrecia Yáñez Sansegundo

PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SETH

Dr. José Ramón González Porras

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SETH

Dra. M.ª Teresa Álvarez Román

(coordinador del Programa Educativo)

Dr. Saturnino Haya Guaita

Dra. Mónica Martín Salces

Dra. Josune Orbe Lopategui

Dra. Vanessa Roldán Schilling

Dra. Dolors Tàssies Penella

ABSTRACT BOOK

LXII Congreso Nacional de la SEHH

XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEHH

PRESIDENTE

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 Izquierdo

CONTADOR

Dr. Raúl Córdoba Mascuñano

VOCALES

Dra. M.^a Teresa Molero Labarta

Dra. Cristina Arbona Castaño

Dra. Sara Alonso Álvarez

Dra. Gemma Azaceta Reinares

Dra. Marta Morado Arias

Dra. Elvira Mora Casterá

Dr. Ramón Lecumberri Villamediana

Dra. María Luz Amigo Lozano

EXPRESIDENTES DE LA SEHH

Dr. Jorge Sierra Gil

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 Giralt 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. Dr. Jerónimo Forteza Bover

Dr. Pedro Farreras Valentí

Dr. Agustín Aznar Gerner

LXII Congreso Nacional de la SEHH
XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

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. Franciso Javier Batlle Fonrodona

Dr. Antonio López Borrasca

Dr. Fernando Martínez Brotons

Dr. Carlos Villaverde Grote

Dr. Miquel Rutllant Bañeres

LXII Congreso Nacional de la SEHH

XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

SESIÓN PLENARIA

.....	1
-------	---

PRESENTACIÓN ORAL

session 1.	CO-001-CO-012	Gammapatías Monoclonales	7
session 2.	CO-013-CO-026	Banco de Sangre y Práctica Transfusional	15
session 3.	CO-027-CO-038	Biología Hematológica, Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular	24
session 4.	CO-039-CO-057	Eritropatología	32
session 5.	CO-058-CO-080	Leucemias Agudas	43
session 6.	CO-081-CO-090	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	60
session 7.	CO-091-CO-104	Síndromes Mielodisplásicos	69
session 8.	CO-105-CO-109	Terapia Celular	80
session 9.	CO-110-CO-128	Linfomas	84
session 10.	CO-129-CO-141	Hematología / Covid-19	98
session 11.	CO-142-CO-147	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune	107
session 12.	CO-148-CO-159	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	112
session 13.	CO-160	Insuficiencia Medular	122
session 14.	CO-161	Laboratorio Básico y Automatización en Hematología	123
session 15.	CO-162	Insuficiencia Medular	124
session 16.	CO-163-CO-172	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	125
session 17.	CO-173-CO-176	Miscelánea	132

PÓSTER

session 1.	PO-001-PO-028	Gammapatías Monoclonales	135
session 2.	PO-029-PO-030	Gestión y Organización	153
session 3.	PO-031-PO-052	Banco de Sangre y Práctica Transfusional	154
session 4.	PO-053-PO-077	Biología Hematológica, Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular	166
session 5.	PO-078-PO-96	Eritropatología	183
session 6.	PO-097-PO-102	Insuficiencia Medular	194
session 7.	PO-103-PO-113	Laboratorio Básico y Automatización en Hematología	198
session 8.	PO-114-PO-146	Leucemias Agudas	204
session 9.	PO-147-PO-158	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	226
session 10.	PO-159-PO-165	Síndromes Mielodisplásicos	234
session 11.	PO-166-PO-184	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	238
session 12.	PO-185-PO-189	Terapia Celular	249
session 13.	PO-190-PO-229	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	253
session 14.	PO-230-PO-240	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune	283
session 15.	PO-241-PO-276	Linfomas	289
session 16.	PO-277-PO-301	Miscelánea	314
session 17.	PO-302-PO-346	Hematología / Covid-19	331

LXII Congreso Nacional de la SEHH

XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

PUBLICACIÓN

session 1.	PB-001-PB-015	Gammapatías Monoclonales	361
session 2.	PB-016	Gestión y Organización	370
session 3.	PB-017-PB-029	Banco de Sangre y Práctica Transfusional	371
session 4.	PB-030-PB-038	Biología Hematológica, Cultivos, Citometría,	378
		Citogenética, Biología Molecular	
session 5.	PB-039-PB-047	Leucemias Agudas	383
session 6.	PB-048-PB-056	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	389
session 7.	PB-057	Síndromes Mielodisplásicos	394
session 8.	PB-058-PB-066	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	394
session 9.	PB-067-PB-074	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	400
session 10.	PB-075	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune	406
session 11.	PB-76-PB-85	Linfomas	407
session 12.	PB-86-PB-91	Miscelánea	413
session 13.	PB-92-PB-107	Hematología / Covid-19	417

ÍNDICE

.....i

LXII Congreso Nacional de la SEHH

XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

SESIÓN PLENARIA

SP-001

LA CARACTERIZACIÓN A NIVEL DE CÉLULA ÚNICA DEL MICROMEDIOAMBIENTE INMUNE DEL MIELOMA MÚLTIPLE IDENTIFICA A LOS LINFOCITOS T CD27 NEGATIVOS COMO ESPECÍFICOS DE TUMOR

Pérez Cristina¹, Botta Cirino², Puig Noemí³, Cedena María-Teresa⁴, Cordon Lourdes⁵, Rosiñol Laura⁶, Oriol Albert⁷, Blanchard María-Jesús⁸, Ríos Rafael⁹, Sureda Anna¹⁰, Martínez Rafael¹¹, Martín Jesús¹², Bargay Joan¹³, De la Rubia Javier⁵, Orfao Alberto¹⁴, María-Victoria Mateos¹⁵, Juan-José Lahuerta⁴, Bladé Joan⁶, San Miguel Jesús F¹, Paiva Bruno¹

¹Clínica Universidad de Navarra; ²Annunziata Hospital Cosenza; ³Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁵Instituto de Investigación Sanitaria La Fe; ⁶Hospital Clinic i Provincial; ⁷Institut Català d'Oncologia; ⁸Hospital Ramón y Cajal; ⁹Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; ¹⁰Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ¹¹Hospital Clínico San Carlos; ¹²Hospital Universitario Virgen del Rocío; ¹³Hospital Son Llatzer; ¹⁴Universidad de Salamanca; ¹⁵Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: El uso estandarizado de fármacos inmunomoduladores y el avance de nuevas inmunoterapias en mieloma múltiple (MM), instan a optimizar las estrategias de inmunomonitorización para que puedan contribuir a individualizar el tratamiento de los pacientes en base a su estado inmunológico. Sin embargo, sigue sin conocerse el fenotipo de subpoblaciones celulares clínicamente relevantes para una monitorización inmunológica eficaz, como es el caso de los linfocitos T.

Métodos: Se ha realizado un análisis detallado de linfocitos T infiltrantes de tumor mediante secuenciación combinada de ARN y TCR de célula-única (scRNA/TCRseq) y citometría de flujo multidimensional (CFM) de 17 colores. Para determinar el significado clínico de subpoblaciones T con distinto fenotipo, se ha estudiado el micromedioambiente inmune utilizando un método de análisis semiautomatizado a partir de datos de CFM en pacientes con MM de nuevo diagnóstico incluidos en el ensayo clínico PETHEMA/GEM2012MENOS65 (n=231).

Resultados: Se estudiaron 56,522 linfocitos T de 9 pacientes con MM mediante scRNA/TCRseq. Este análisis reveló 90 clonotipos diferentes (mediana de 12 por paciente), la mayoría en linfocitos T CD27- (74/90). La base de datos VDJB predijo que las secuencias CDR3 de los clonotipos efectores/exhaustos de linfocitos T CD27- reconocían epítomos relacionados con MM. En pacientes seleccionados, realizamos la secuenciación del exoma y del ARN de células tumorales y analizamos su perfil HLA. Utilizando la herramienta *T-Cell Epitopes – MHC Binding Prediction* encontramos que las proteínas expresadas por genes mutados en las células plasmáticas podían unirse a moléculas de HLA I y potencialmente ser reconocidas por linfocitos T CD27- clonotípicos. Por otro lado, el análisis de genes diferencialmente expresados desveló que los linfocitos T CD27- eran principalmente CD8 e incluían subpoblaciones senescentes, efectoras y exhaustas, mientras que las células T CD27+ eran principalmente CD4 y las CD8 restantes tenían un fenotipo inmunosupresor. Estos resultados se validaron por CFM de 17 colores, y se observó una mayor reactividad para PD1, TIGIT, BTLA y TIM3 en linfocitos T CD27+. El significado clínico de la expresión de CD27 en células T se estudió mediante el análisis masivo de datos inmunofenotípicos que permitía la monitorización de 25 subpoblacio-

nes celulares en el micromedioambiente inmune del MM. El ISS y la ratio entre las células T CD27-/CD27+ (HR:.09, P=.04) surgieron como factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de progresión (SLP). Las tasas de SLP a 3 años de pacientes con ratios T CD27-/CD27+ elevados vs bajos fueron 94% vs 71% (P=.02), respectivamente. Además, observamos que combinando la ratio de células T CD27-/CD27+ (HR:.21, P=.013) y el ISS (HR:1.41, P=.015) se obtiene una puntuación pronóstica mejor que la de cada parámetro por separado (HR:.06, P=.007).

Conclusión: Mostramos por primera vez que los linfocitos T potencialmente específicos de tumor son CD27- y que su abundancia en el micromedioambiente inmune tiene valor pronóstico. Debido a que este marcador es estándar en la caracterización inmunofenotípica del MM, estos resultados son fácilmente aplicables para una inmunomonitorización eficaz de los linfocitos T en estos pacientes.

SP-002

NIVELES DE FXI COMO NUEVO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: DESARROLLO DE UNA NUEVA ESCALA PREDICTIVA: APS-FXI

De la Morena-Barrio ME¹, Pagán-Escribano J², Roldán V¹, López-Arribas A³, Lozano J¹, Hernández-Vidal MJ², De la Morena-Barrio I⁴, Vicente V¹, Herranz MT², Corral J¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia, España; ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, España; ³Werfen, Valencia, España; ⁴Servicio de Reumatología, Hospital Clínico, Valencia, España

Introducción: Los eventos trombóticos son la principal complicación y responsables de la alta morbimortalidad en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Aunque se conoce que factores de riesgo cardiovascular o los propios anticuerpos están implicados en estas complicaciones, y se han desarrollado escalas predictivas como la aGAPSS, la identificación de nuevos predictores del desarrollo de eventos trombóticos en pacientes con aPL sigue siendo un objetivo prioritario. El FXI es un candidato excelente por dos razones: 1) Los niveles de FXI se relacionan con el desarrollo de eventos trombóticos en dos sentidos: el aumento de FXI (>150%) es factor de riesgo trombótico, y la deficiencia de FXI es un nuevo factor protector antitrombótico. 2) El FXI es una proteína que se une a fosfolípidos y por tanto podría ser diana de aPL. Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue analizar los niveles de FXI en pacientes con aPL.

Métodos: Incluimos 194 pacientes consecutivos con aPL: 112 con síndrome antifosfolípido primario (SAF) y 82 asintomáticos. El FXI se evaluó por western blot y por dos métodos coagulométricos (FXI:C) empleando sílica y ácido elágico como activadores. El gen *F11* se estudió por secuenciación masiva (Ion Torrent) y MLPA. Los estudios estadísticos incluyeron regresión logística binaria y curvas ROC.

Resultados: La Tabla 1 resume los datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, características de los APS y resultados de FXI en nuestra cohorte. Los valores de FXI:C fueron significativamente mayores en SAF que en asintomáticos. Los casos con valores elevados de FXI:C (>150%) fueron 15 veces superiores en SAF y, por el contrario, los casos con deficiencia (<70%) fueron 5 veces más frecuentes en el grupo de asintomáticos. Dos pacientes con aPL presentaban una deficiencia congénita de FXI CRM- causada por la mutación p.Glu135Ter, mutación fundadora y frecuente en judíos Askenazis. En los restantes pacientes con deficiencia de FXI, los estudios de western blot, no mostraron reducción de niveles antigénicos, y los ensayos de dilución confirmaron la presencia de un inhibidor. El estudio multivariado confirmó la dislipemia, el anticuerpo aB2GPI IgG, y el anticoagulante lúpico como factores de riesgo independientes para SAF, pero también demostró que los niveles de FXI, tanto exceso como deficiencia, son los factores predictivos más potentes de SAF: FXI:C>150% incrementando el riesgo (OR: 14.95; IC95%: 1.95-114.83) y FXI:C <70% protegiendo (OR: 0.20; IC95%: 0.05-0.76). Nuestro nuevo modelo predictivo, APS-FXI, basado en los coeficientes y que incluye por primera vez los niveles de FXI, se ajustó mucho mejor en la predicción de SAF que el modelo aGAPSS (Figura 1).

Conclusión: Nuestro estudio muestra por primera vez el valor pronóstico de los niveles de FXI en sujetos con aPL. Los niveles elevados de FXI (>150%) aumentan el riesgo de sufrir SAF y la deficiencia de FXI (<70%), bien sea congénita (un desorden subestimado en heterocigosis), o adquirida como consecuencia de los aPL, protege de sufrir eventos trombóticos y por tanto de SAF. Hemos desarrollado una nueva escala predictiva de SAF en sujetos con aPL con alta sensibilidad y especificidad que incluye los niveles de FXI. Todos estos resultados apoyan el uso de la nueva escala tras su validación correspondiente por otros grupos.

Tabla 1. Características de los sujetos con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) de nuestra cohorte. También se indican los potenciales factores de riesgo asociados con el síndrome antifosfolípido (SAF) identificados por el estudio univariante.

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

Gene	SNP ID	Chr.	Efecto alelo	Población Española (n=1381)		Población de replicación GWAS en alemanes (n=189)		Meta-análisis (n=1570)		P _{adj}
				OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	
ACE2	rs11676212	3	G	0.92 (0.75-1.13)	0.38	1.07 (0.98-1.17)	0.11	1.02 (0.88-1.17)	0.79	0.13
AKAP10	rs1702122	14	T	0.96 (0.70-1.05)	0.14	0.98 (0.90-1.07)	0.73	0.95 (0.85-1.05)	0.35	0.25
ADPGAD	rs7164727	10	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
ADRF1	rs255	11	A	0.95 (0.75-1.22)	0.73					
ADRA1E	rs1036874	16	A	1.07 (0.86-1.32)	0.55	1.08 (0.98-1.18)	0.13	1.08 (0.96-1.21)	0.042	0.04
ADRA2C	rs1336823	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
ADRA2D	rs1932487	13	G	1.00 (0.82-1.21)	0.96	0.96 (0.88-1.05)	0.39	0.97 (0.88-1.05)	0.41	0.71
ADRA2E	rs1421085	16	C	0.98 (0.73-1.24)	0.84	0.98 (0.91-1.04)	0.32	0.98 (0.89-1.05)	0.36	0.36
ADRA2F	rs1104482	16	A	1.28 (1.06-1.56)	0.013	1.02 (0.94-1.12)	0.61	1.12 (0.95-1.40)	0.30	0.036
ADRA2G	rs10288297	4	G	1.02 (0.84-1.23)	0.87	1.08 (0.99-1.17)	0.090	1.07 (0.96-1.15)	0.083	0.50
ADRA2H	rs12344879	16	T	1.22 (0.94-1.59)	0.14	1.00 (0.91-1.13)	0.99	1.07 (0.90-1.26)	0.49	0.18
ADRA2I	rs4847637	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
ADRA2J	rs11084759	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
ADRA2K	rs1792213	14	C	1.37 (1.18-1.71)	0.0044	1.04 (0.94-1.15)	0.42	1.17 (0.99-1.33)	0.26	0.004
ADRA2L	rs2629192	1	A	1.07 (0.86-1.33)	0.57	0.99 (0.91-1.08)	0.62	1.00 (0.92-1.09)	0.95	0.50
ADRA2M	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
ADRA2N	rs17700635	18	A	1.04 (0.86-1.21)	0.64	1.04 (0.95-1.14)	0.43	1.04 (0.96-1.13)	0.33	1.00
ADRA2O	rs225695	5	C	0.97 (0.80-1.16)	0.77	0.95 (0.87-1.03)	0.22	0.95 (0.86-1.03)	0.22	0.84
ADRA2P	rs3817334	11	T	0.95 (0.78-1.15)	0.58	0.99 (0.91-1.07)	0.010	0.99 (0.83-1.17)	0.012	0.05
ADRA2Q	rs215752	1	G	0.84 (0.68-1.04)	0.009	0.98 (0.90-1.07)	0.62	0.94 (0.82-1.08)	0.35	0.19
ADRA2R	rs1905661	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
ADRA2S	rs11191480	10	C	1.00 (0.72-1.37)	0.98	0.98 (0.91-1.13)	0.79	0.98 (0.90-1.12)	0.80	0.91
ADRA2T	rs2123487	5	G	1.01 (0.83-1.23)	0.90	1.06 (1.00-1.20)	0.060	1.06 (0.96-1.18)	0.075	0.011
ADRA2U	rs225	5	C	1.10 (0.89-1.38)	0.41	0.99 (0.89-1.08)	0.68	1.00 (0.91-1.09)	0.96	0.36
ADRA2V	rs243874	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
ADRA2W	rs7393887	16	T	0.89 (0.72-1.09)	0.24	0.98 (0.90-1.08)	0.73	0.97 (0.89-1.05)	0.40	0.41
ADRA2X	rs1036968	11	C	0.92 (0.76-1.10)	0.36	1.02 (0.93-1.11)	0.71	1.00 (0.90-1.08)	0.99	0.32
ADRA2Y	rs226277	6	T	0.89 (0.82-0.93)	0.011	1.07 (0.96-1.20)	0.22	0.99 (0.97-1.10)	0.03	0.004
ADRA2Z	rs264228	2	T	1.13 (0.88-1.44)	0.35	0.94 (0.84-1.05)	0.29	1.00 (0.94-1.10)	0.96	0.18
ADRA3	rs10133111	14	A	1.11 (0.87-1.41)	0.39	1.07 (0.96-1.20)	0.26	1.08 (0.97-1.20)	0.16	0.79
ADRA4	rs11755293	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
ADRA5	rs1781654	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 los 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 aditiva. P<0.05 en negrita.

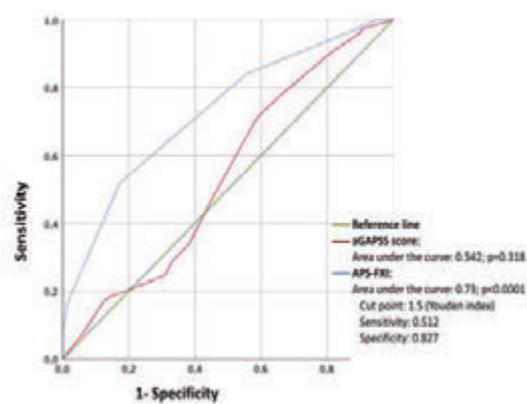


Figura 1. Curvas ROC de las escalas APS-FXI (azul) y aGAPSS (rojo) en la predicción de SAF en nuestra cohorte de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

SP-003

LA PRESENCIA DE LA DELECCIÓN 3' DE IGH SE ASOCIA CON MUTACIONES EN NOTCH1, VÍA DE RAS Y TRAF3 Y MENOR TIEMPO HASTA EL PRIMER TRATAMIENTO EN LLC

Pérez Carretero C¹, Hernández Sánchez M¹, Quijada Álamo M¹, González T¹, Martín Izquierdo M¹, Matías Martín J¹, Lumberras González E¹, González Briones S¹, Rodríguez Iglesias I¹, Ramos MA², Rodríguez JN³, Olazábal J⁴, García Coca A⁵, Rubio A⁶, Dávila J⁷, González Gascón y Marín I⁸, Hernández Rivas JA⁸, Benito Rocio¹, Rodríguez Vicente AE¹, Hernández Rivas JM¹

¹Universidad de Salamanca, IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer, IBMCC-CSIC, Salamanca, Spain.; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; ³Servicio de Hematología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain.; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Clínico, Valladolid, Spain.; ⁶Servicio de Hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain.; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Avila, Spain.; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid, Spain

Introducción: Los reordenamientos del gen IGH son un evento poco común en la Leucemia Linfática Crónica (LLC). Además de estas translocaciones, se han descrito deleciones intersticiales que incluyen este gen (localizado en la región 14q32.33). Sin embargo, no se conoce en profundidad su impacto clínico ni los mecanismos moleculares subyacentes a estas alteraciones. El objetivo de este estudio es analizar el perfil mutacional en enfermos de LLC con deleción parcial o intersticial de IGH para elucidar los mecanismos de patogenicidad y su impacto clínico.

Métodos: Un total de 2500 pacientes de LLC registrados en la base de datos de citogenética del Hospital Universitario de Salamanca se analizaron mediante FISH con una sonda 'break-apart' (Vysis) que cubre el gen IGH. Se consideró la presencia de microdeleción de IGH en aquellas muestras con una pérdida de un extremo de la sonda con un 'cut off' >20% de las células de sangre (microdel-IGH). Además, se utilizó el panel de 4 sondas de LLC para del(11)(q22)/ATM, del(13)(q14.3), del(17)(p13)/TP53 y +12. Se evaluó mediante un panel personalizado de NGS el estado mutacional de 54 genes relacionados con la patogénesis de la LLC en muestras no tratadas de 315 LLCs (50 con microdeleción de IGH y 265 controles), con la plataforma NextSeq (Illumina).

Resultados: Un total de 50 LLCs presentaban una deleción del extremo 3' de 300kb del gen IGH mediante FISH (microdel-IGH). La presencia de esta alteración se asociaba con un menor tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) respecto a las LLCs con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico (13q- o FISH normal) (mediana no alcanzada vs. 36 meses; p=0.0001), y similar al de aquellas con pronóstico intermedio (+12) (36 vs 50 meses; p>0.05).

En cuanto al perfil mutacional, el 93% de los pacientes microdel-IGH presentaban al menos una mutación en alguno de los genes analizados. Además, el 80% tenía dos mutaciones o más y la mediana de mutaciones por paciente fue 3 (0-6). El 43% tenían mutaciones en NOTCH1, el 23% en ATM, 20% en algún gen de la vía de RAS (BRAF, KRAS, NRAS y MAP2K1) y el 16.7% presentaba mutaciones en TRAF3. Las mutaciones en NOTCH1, vía de RAS y TRAF3 se asociaban con la presencia de microdel-IGH (p=0.004, p=0.008, p<0.0001 respectivamente). Los pacientes con TRAF3 mutado presentaban más de una mutación en dicho gen siendo al menos una mutación truncadora. De manera interesante, este gen se localiza en la región 14q32, una zona muy próxima al gen IGH, por lo que podría estar incluido en la deleción también sugiriendo una inactivación bialélica de TRAF3 en estos enfermos.

Los pacientes con microdel-IGH y mutaciones en TRAF3 presentaban un menor tiempo hasta primer tratamiento (5 vs. 53 meses, p=0.008), aunque no se observaba impacto en la supervivencia de los pacientes. Por otra parte, las mutaciones de la vía de RAS sí contribuían a una menor supervivencia global en este subgrupo. (58 vs. 164 meses, p=0.02).

Conclusiones: Los enfermos de LLC con microdeleción del extremo 3' de IGH presentaban un menor tiempo hasta el primer tratamiento que las LLCs con del(13q) o FISH normal. Los pacientes con esta alteración citogenética presentan un perfil mutacional característico con mayor frecuencia de mutaciones en NOTCH1, vía de RAS y TRAF3, cuya concurrencia podría agravar el pronóstico de los pacientes.

PI18/01500; FI19/00191-ISCIII (CPC); CD19/00222-ISCIII (MHS); JCyL (MQA, MMI); FEHH (AERV)

Conflictos de interés: no

SP-004

SIGNIFICADO CLÍNICO-BIOLÓGICO DE UNA HEMATOPOYESIS DISPLÁSICA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Maia Catarina¹, Puig Noemi², Cedena Maria-Teresa³, Goicoechea Ibai¹, Chillón Maria-Carmen³, González Marcos², Gutiérrez Norma C.¹, Martínez-López Joaquín², Orfao Alberto², Oriol Albert², De Arriba Felipe³, Hernández Miguel T.⁴, Palomera Luis⁵, Martínez Rafael⁶, Rosiñol Laura⁷, Mateos Maria-Victoria⁸, Lahuerta Juan José⁹, Bladé Joan¹⁰, San Miguel Jesús F.¹¹, Paiva Bruno²

¹Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), CIBER-ONC número CB16/12/00369 y CB16/12/00489, Pamplona; ²Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-USAL, CSIC), CIBER-ONC número CB16/12/00233 Salamanca; ³Hospital 12 de Octubre, CIBER-ONC número CB16/12/00369, Madrid; ⁴Cancer Research Center (IBMCC-CSIC/USAL-IBSAL); ⁵Servicio de Citometría (NUCLEUS) y Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca (USAL), CIBER-ONC número CB16/12/00400 Salamanca; ⁶Institut Català d'Oncologia i Institut Josép Carreras, Badalona; ⁷Hospital Morales Meseguer, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia; ⁸Hospital Universitario de Canarias, Tenerife; ⁹Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ¹⁰Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ¹¹Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

Introducción: Algunos pacientes con mieloma múltiple (MM) desarrollan un síndrome mielodisplásico (SMD). Si bien esto se ha asociado al tratamiento, cabe considerar que los individuos con una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) también tienen un riesgo incrementado de SMD, y que por tanto podría haber una hematopoyesis displásica de base previa al tratamiento. Sin embargo, se desconoce la incidencia y las consecuencias de una hematopoyesis displásica al diagnóstico en MM.

Métodos: En este estudio, hemos utilizado la citometría de flujo multidimensional para detectar prospectivamente la presencia de alteraciones fenotípicas asociadas a SMD (AF-SMD) en la médula ósea de 285 pacientes con MM incluidos en el ensayo clínico PETHEMA/GEM2012MENOS65. Los genes recurrentemente mutados en SMD fueran secuenciados en *bulk* y *single-cell* en progenitores CD34+ (y poblaciones displásicas) de 67 pacientes con MM. También hemos investigado la importancia clínica de las AF-SMD (en monocitos) en una serie más amplia de 1.252 pacientes incluidos en cuatro protocolos PETHEMA/GEM.

Resultados: Al diagnóstico, 33/285 (11.6%) casos mostraron AF-SMD. La secuenciación dirigida a los genes recurrentemente mutados en SMD reveló una hematopoyesis clonal en 13/26 (50%) casos con AF-SMD frente a 9/41 (22%) sin AF-SMD. Los genes *TET2* y *NRAS* fueron los más frecuentemente mutados. La dinámica de AF-SMD desde el diagnóstico hasta al día +100 tras trasplante autólogo en 86 pacientes, mostró que en la mayoría de los casos (69/86, 80%), las AF-SMD persistieron o permanecieron ausentes en pacientes con o sin AF-SMD al diagnóstico, respectivamente. Cabe destacar que raramente surgieron mutaciones asociadas a SMD después de altas dosis de quimioterapia. Basándonos en el análisis de citometría de flujo multidimensional, hemos observado que los pacientes con AF-SMD presentaban alteraciones en la hematopoyesis y en la distribución de células Treg en el microambiente tumoral. Cabe señalar que la presencia al diagnóstico de AF-SMD en monocitos se correlacionó con un mayor riesgo de toxicidad hematológica durante el tratamiento, y se asoció de forma independiente con una menor supervivencia libre de progresión (*hazard ratio*:1.5, *P*=.02) y supervivencia global (*hazard ratio*:1.7, *P*=.01).

Conclusiones: Este estudio revela la importancia clínico-biológica de una hematopoyesis displásica en pacientes con MM de nuevo diagnóstico, que se puede examinar con sensibilidad moderada utilizando citometría de flujo multidimensional.

SP-005

TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO AGUDO ASOCIADO A CÁNCER EN PACIENTES CON TROMBOPENIA: ANÁLISIS DEL REGISTRO RIETE

Lecumberri Ramón¹, Ruiz Artacho Pedro², Trujillo Santos Javier³, Brenner Benjamin⁴, Barillari Giovanni⁵, Ruiz Ruiz Justo⁶, Lorente Manuel A.⁷, Verhamme Peter⁸, Vázquez Fernando Javier⁹, Weinberg Ido¹⁰, Monreal Manuel e Investigadores RIETE¹¹

¹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.; ²Clínica Universidad de Navarra, Madrid; ³Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.; ⁴Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel.; ⁵Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine, Italia; ⁶Hospital Universitario de Fuenlabrada; ⁷Hospital Vega Baja de Orihuela; ⁸University of Leuven, Bélgica.; ⁹Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina; ¹⁰Massachusetts General Hospital, Boston, USA.; ¹¹Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Introducción: El tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer y trombocitopenia constituye un reto debido a la percepción de un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, existiendo discrepancias en las recomendaciones de diferentes guías clínicas.

Material y Métodos: Con los datos del Registro RIETE, hemos evaluado los resultados a 10 días y a 30 días en pacientes con cáncer activo y TEV agudo, en función del recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico del episodio trombótico.

Resultados: Se incluyeron 15.337 pacientes con TEV asociado a cáncer activo, registrados en RIETE hasta diciembre de 2018: 166 (1,1%) presentaban $<50 \times 10^9$ plaquetas/L (trombopenia grave), 711 (4,6%) $50-99 \times 10^9$ plaquetas/L (trombopenia leve) y 14.460 (94,3%) $\geq 100 \times 10^9$ plaquetas/L (recuento plaquetario normal). Los pacientes con trombopenia leve tenían con mayor frecuencia un tumor hematológico (31% vs 6%) o recibían tratamiento quimioterápico (69% vs 42%), y presentaban una menor probabilidad de presentación en forma de embolia de pulmón (44% vs 54%).

La mayoría de los pacientes en todos los subgrupos recibieron tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular (HBFPM), pero la dosis diaria fue significativamente menor en los pacientes con trombopenia grave (<150 UI/kg en el 62% de los pacientes y <100 UI/kg en el 42%) (Tabla 1).

Tabla 1. Estrategias de tratamiento.

	Trombopenia grave		Trombopenia leve	Recuento normal
	$<20000/\mu\text{L}$	20-49000/ μL	50-99000/ μL	$\geq 100000/\mu\text{L}$
Pacientes, N	28	138	711	14460
Días de tratamiento (mediana, IQR)	58 (14-144)	64 (16-134) [†]	109 (39-203) [†]	137 (84-256)
Terapia inicial				
Heparina no fraccionada	1 (3,6%)	14 (10%)	46 (6,5%)	703 (4,9%)
HBFPM	21 (75%)	109 (79%) [*]	620 (87%) [†]	13.140 (91%)
Dosis media de HBFPM (UI/kg/día)	95±56 [†]	130±62 [†]	163±48 [†]	172±44
- <100 UI/kg/día	15 (71%) [†]	40 (37%) [†]	69 (11%) [†]	885 (6,7%)
-100-150 UI/kg/día	2 (1,0%)	24 (22%)	145 (23%) [†]	2.509 (19%)
- >150 UI/kg/día	4 (19%) [†]	45 (41%) [†]	406 (65%) [†]	9.730 (74%)
Fondaparinux	0	3 (2,2%)	20 (2,8%) [†]	166 (1,1%)
ACOD	0	0	2 (0,3%)	73 (0,5%)
Trombolítico	0	2 (1,4%)	2 (0,3%)	103 (0,7%)
Filtro en vena cava	3 (11%) [†]	9 (6,5%) [†]	16 (2,3%)	238 (1,6%)
No anticoagulación	6 (21%) [†]	10 (7,2%) [*]	21 (3,0%)	286 (2,0%)

Referencia, pacientes con recuento normal: ^{*}*p* <0,05; [†]*p* <0,01; [‡]*p* <0,001.

La mortalidad global decrecía de forma progresiva conforme aumentaba el recuento plaquetario (12%, 9,4% y 3,3% respectivamente a 10 días; 27%, 18% y 9,4% a 30 días). Sin embargo, la tasa de hemorragia mayor era similar (1,2%, 2,5% y 1,3% respectivamente a 10 días; 2,4%, 4,4% y 2,2% a 30 días). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de recurrencia trombembólica a 10 o 30 días (Tabla 2).

En el análisis multivariante los pacientes con trombopenia grave, en comparación con aquellos con recuento plaquetario normal, mostraban un riesgo similar de hemorragia mayor a 10 días (OR 0,84; IC95% 0,20-3,49) y a 30 días (OR 0,90; IC95% 0,32-2,49), mientras que los pacientes con trombopenia leve presentaban un riesgo incrementado, tanto a 10 (OR 2,11; IC95% 1,27-3,49) como a 30 días (OR 1,91; IC95% 1,29-2,84).

Conclusiones. La existencia de una trombopenia en el momento del

diagnóstico de un TEV asociado a cáncer no es inusual. En la serie prospectiva de pacientes con TEV agudo asociado a cáncer y trombopenia grave más numerosa hasta la fecha, el uso inicial de HBPM a dosis inferiores a las recomendadas parece una estrategia segura. Sin embargo, existe una correlación inversa entre recuento plaquetario basal y mortalidad.

Tabla 2. Eventos a 10 y 30 días, según el recuento basal de plaquetas.

	Trombopenia grave		Trombopenia leve	Recuento normal
	<20,000/ μ L	20-49,000/ μ L	50-99,000/ μ L	\geq 100,000/ μ L
Pacientes, N	28	138	711	14,460
Eventos a 10 días				
Hemorragia mayor	0	2 (1,4%)	18 (2,5%)*	192 (1,3%)
TEV recurrente	0	0	9 (1,2%)	89 (0,6%)
Muerte	2 (7,1%)	18 (13%) [†]	67 (9,4%) [†]	479 (3,3%)
- por hemorragia	0	1 (0,7%)	3 (0,4%)	25 (0,2%)
- por EP	0	3 (2,2%)	20 (2,8%)	171 (1,2%)
Eventos a 30 días				
Hemorragia mayor	0	4 (2,9%)	31 (4,4%) [†]	322 (2,2%)
TEV recurrente	1 (3,6%)	3 (2,1%)	15 (2,1%)	239 (1,6%)
Muerte	4 (14%)	41 (30%) [†]	127 (18%) [†]	1,360 (9,4%)
- por hemorragia	0	3 (2,2%)	5 (0,7%)	61 (0,4%)
- por EP	0	4 (2,9%)	22 (3,1%)	193 (1,3%)

Referencia, pacientes con recuento normal: *p <0,05; †p <0,01; ‡p <0,001

SP-006

IMPACTO DEL ESTADO ALÉLICO DE LAS MUTACIONES DE TP53 EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

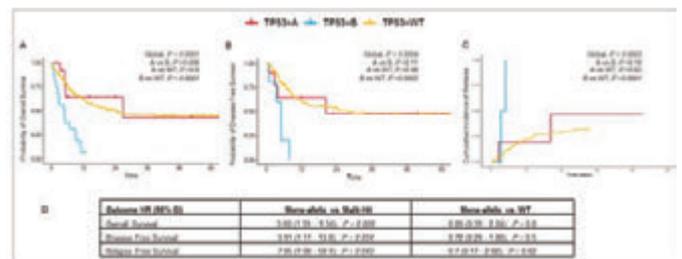
Ibáñez Mariam¹, Barragán Eva², Rosón-Burgo Beatriz, Such Esperanza¹, Avetisya Gayane, Mora Elvira³, Liquori Alessandro, Sargas Claudia, Llop Marta², Senent Leonor, Vicente Ana, Luna Irene, Sempere Amparo¹, Andreu Rafa, Montesinos Pau¹, Cervera José⁴, Sanz Guillermo¹

¹Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁴Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ⁴Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

Introducción: Como en otras neoplasias, las mutaciones somáticas de TP53 en LMA son consideradas de muy mal pronóstico (2017 ELN recommendations). Están presentes en el 5-10% de LMA *de novo* y con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (70%) y LMA secundaria (30%) y se asocian a la presencia de cariotipo complejo. Las mutaciones de TP53 pueden aparecer en estado mono o bi-alélico. En síndromes mielodisplásicos las mutaciones mono-alélicas tienen el mismo pronóstico que la ausencia de mutaciones de TP53 (Bernard E, et al. Nat Medicine 2020). El significado del estado alélico mutacional de TP53 en LMA es desconocido.

Métodos: Analizamos el estado alélico de las mutaciones de TP53 en 231 pacientes con LMA *de novo* de un único centro tratados homogéneamente siguiendo protocolos vigentes de PETHEMA y su impacto en los resultados. La citogenética convencional, FISH y el panel de genes por NGS se realizó mediante métodos estándar al diagnóstico a partir de ADN genómico de médula ósea. Todas las muestras procedían del Biobanco La Fe. El estado alélico se definió siguiendo la clasificación descrita por Bernard et al. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando la plataforma estadística R.

Figura 1. Resultados a largo plazo de pacientes con LMA *de novo* según el estado alélico de TP53. Supervivencia global (A), supervivencia libre de enfermedad (B) e incidencia acumulada de recaída (C) según el estado alélico mutacional de TP53. En las gráficas A indica grupo monoalélico, B bialélico y C Wild-Type (WT). En (D) se muestran los resultados del análisis de regresión de riesgos proporcionales para supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de recaída comparando los 3 grupos de estado alélico.



Resultados: La mediana de edad fue de 57 años (intervalo, 17-88) y 136 (59%) eran hombres. Según el cariotipo los pacientes se estratificaron en riesgo favorable (7%), intermedio (68%) y adverso (26%). Los genes mutados más frecuentemente fueron NPM1 (34%), DNMT3A (26%), FLT3-ITD (23%), TET2 (19%), RUNX1 (17%), SRSF2 (14%), IDH2 (12%), ASXL1 (12%) y NRAS (11%). En 29 pacientes (13%), detectamos 35 variantes missense en TP53 (9 en los hot-spots más comunes; R273, R248, Y220 y R175). Además, 10 pacientes (4,3%) presentaron alteraciones citogenéticas que afectaban al gen TP53. Los pacientes se agruparon en: 1. Mutación mono-alélica (n = 13); 2. Mutaciones múltiples sin afección del locus TP53 (n = 5); 3. Mutación y delección simultánea (n=11). Además, 6 pacientes presentaron alteraciones en el chr17 sin mutaciones en el gen TP53. Finalmente, considerando el número de mutaciones y la presencia de delecciones concomitantes que afectaban a TP53 los pacientes se clasificaron en 3 grupos: monoalélico (n=13), multi-hit (bialélico; n=16) y wild-type (WT; n=202). La tasa de remisión

completa fue similar en WT y monoalélico ($P = 0,5$) y muy inferior a ambos en bialélico ($P = 0,003$ y $0,015$ respectivamente). La supervivencia global del grupo bialélico fue más corta que la del monoalélico ($P = 0,006$) y WT ($P < 0,0001$) mientras que fue similar en monoalélico y WT ($P = 0,79$) (Figura 1). El riesgo de recaída (RR) del grupo WT y monoalélico fue similar ($P = 0,63$).

Conclusiones: Estos datos muestran que el estado alélico de *TP53* es de gran importancia pronóstica en LMA y debería ser tenido en cuenta para la estratificación pronóstica y planificación del tratamiento. Los pacientes con mutaciones monoalélicas no deberían considerarse de alto riesgo. De confirmarse estos resultados en series más amplias, el estudio del estado alélico de *TP53* debería ser obligatorio en la LMA e incluido en futuras actualizaciones de las 2017 ELN *recommendations*.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Financiación: CB16/12/00284, FEHH; ISCIII: PI16/011113, PI16/00665, PI18/01472, PI18/01340 PI19/0730 y PI19/00812; Comisión Europea; IMI2 Exp.116026 y GVA/2018/004.

LXII Congreso Nacional de la SEHH

XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

PRESENTACIÓN ORAL

Gammapatías Monoclonales

CO-001

IMPACTO DE LA EXPRESIÓN DE LAS ISOFORMAS DE TP53 EN EL PRONÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Rojas R Elizabetha de los A¹, Corchete LA¹, De Ramón C², Quwaider D¹, Krzeminski P³, Martínez-López J⁴, García-Sanz R², Bladé J⁵, Lahuerta JJ⁶, San Miguel J⁶, Rosiñol L⁷, Mateos MV², Misiewicz-Krzeminska I¹, Gutiérrez NC⁵

¹Centro de Investigación del Cáncer (CIC)-Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC) (Universidad de Salamanca –USAL–/Consejo Superior de Investigaciones Científicas –CSIC–); ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁴Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas; ⁵Hospital Clínic de Barcelona; ⁶Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁷Centro de Investigaciones Médicas Aplicadas, Pamplona

Introducción: Se han descrito al menos 9 isoformas de mRNA del gen TP53, como resultado de la combinación del splicing alternativo, el uso de promotores y/o sitios de inicio de transcripción alternativos. Estas isoformas de p53 pueden agruparse en 5 subclases dependiendo del mecanismo que dio lugar a su formación: subclase α , subclase β , subclase γ , subclase TA/ Δ 40, y subclase Δ 133. Aunque la desregulación de la expresión de las isoformas de p53 se ha asociado con el pronóstico en varios tipos de cáncer, hasta ahora no hay estudios que evalúen la expresión de estas en el mieloma múltiple (MM).

Objetivo: Analizar la expresión relativa de las isoformas de p53 a nivel de mRNA en muestras de pacientes con MM y evaluar su impacto en la supervivencia.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 127 muestras de pacientes diagnosticados de MM que recibieron tratamiento según el ensayo GEM2012MENOS65 (inducción con VRD, trasplante autólogo y consolidación con VRD). Se purificó el RNA total a partir de células plasmáticas purificadas CD138+ de aspirados medulares, y se obtuvo el cDNA. La expresión del gen y de las isoformas de p53 fue analizada mediante real-time qPCR (RT-qPCR) (Khoury MP *et al.*, 2013). La estimación de las curvas de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y su comparación con la prueba de log-rank. La prueba de chi-cuadrado y test de Fisher se utilizó para el análisis de asociación entre las variables categóricas. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando SPSS v.22.0 y Simfit v.7.5.1.

Resultados: La RT-qPCR mostró expresión del gen TP53 en todas las muestras analizadas. Las subclases α y TA/ Δ 40 fueron las más expresadas, en el 100% y 99% de las muestras, respectivamente. La subclase β fue detectada en 109/127 de los MM, la Δ 133 en 87/127, y la subclase γ sólo fue detectada en 56/127 pacientes. Nuestros resultados mostraron que una baja expresión de las isoformas α , β y γ se asoció con la ganancia de 1q ($p=0.015$, $p=0.009$ y $p=0.003$, respectivamente). Además, los pacientes con alto riesgo citogenético ($t(4;14)$, $t(14;16)$, y Δ 17p) tuvieron más frecuentemente baja expresión de la isoforma γ ($p=0.0001$). La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia

global (SG) fueron significativamente menores en los pacientes con baja expresión del gen TP53, y de las subclases α y Δ 133 ($p<0.05$) (Figura 1). Cuando se analizaron de forma independiente los pacientes con riesgo citogenético estándar, se distinguió un grupo de pacientes con baja expresión de las isoformas α y γ , que tenía una SLP significativamente menor. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con alto riesgo citogenético basado en la expresión de las isoformas α y γ .

Conclusiones: 1) Los bajos niveles de expresión del gen TP53 y de las subclases de isoformas α y Δ 133, se asociaron con pronóstico desfavorable en los pacientes con MM con menos de 65 años. 2) La evaluación de los niveles de expresión de las isoformas α y γ permite distinguir dentro de los pacientes con riesgo citogenético estándar un grupo de pacientes con una SLP más corta. 3) La cuantificación de las isoformas de p53 puede ayudar a refinar la clasificación de riesgo citogenético en los pacientes con MM.

Financiación: Proyectos: PI16/01074, GRS1344/A16. EARR: Consejería de Educación de Cyl-fondos FEDER; IMK: FEHH; CDR: AECC

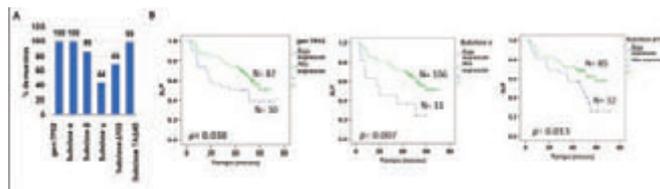


Figura 1. (A) Porcentaje de muestras de pacientes con MM que expresan a nivel de mRNA cada subclase de isoformas de p53. (B) Curvas de SLP de los pacientes con MM basado en la expresión del gen TP53 y de las subclases de isoformas α y Δ 133.

CO-002

LA CÉLULA TUMORAL CIRCULANTE PARA UNA CARACTERIZACIÓN NO INVASIVA Y MULTIREGIONAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Garcés Juan José¹, Bretones Gabriel², Burgos Leire¹, Valdes-Mas Rafael², Puig Noemi³, Cedena Maria-Teresa⁴, Alignani Diego¹, Álvarez Puente Diana², Rios Rafael⁵, Martínez-López Joaquín⁴, Millacoy Pamela⁶, Palomera Luis⁷, Del Orbe Rafael⁸, Pérez-Montaña Albert⁹, Bladé Joan, Lahuerta Juan-José⁴, Orfao Alberto³, López-Otin Carlos², San Miguel Jesús F.¹, Paiva Bruno¹

¹Clínica Universidad de Navarra - CIMA; ²Universidad de Oviedo; ³Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Hospital 12 de Octubre; ⁵Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ⁶Complejo Hospitalario de Navarra; ⁷Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; ⁸Hospital Universitario de Cruces; ⁹Hospital Universitario Son Espases

Introducción: La caracterización genómica es importante para predecir el riesgo de progresión del mieloma múltiple (MM) quiescente y es un factor pronóstico fundamental en la estratificación de pacientes con MM activo. Por este motivo, los pacientes están sometidos a reiterados aspirados de médula ósea (MO) que, además de incómodos, pueden aportar información genética limitada debido a la compleja heterogeneidad espacial de la enfermedad. Ante esto, la introducción de nuevas

técnicas no invasivas como el ADN circulante en sangre periférica (SP) han demostrado una alta concordancia con los aspirados medulares pero baja aplicabilidad. La célula tumoral circulante (CTC) es detectable en la inmensa mayoría de pacientes con MM y su número absoluto es pronóstico per-se. Sin embargo, su utilidad como biopsia líquida en la caracterización genética multirregional del MM está por dilucidarse.

como el 95% de las CNA de tamaño de brazo cromosómico. En el caso de las translocaciones, posiblemente por limitaciones de la propia técnica, la concordancia fue del 42%, aunque casi siempre manteniéndose aquellas con relevancia pronóstica [exceptuando una t(4;14)]. A través de la plataforma Cytoscan HD pudimos corroborar también una concordancia del 100% a nivel de brazo cromosómico.

Conclusiones: Los resultados de este trabajo sugieren que la cuantificación, aislamiento y caracterización genómica de las CTC (mediante técnicas con potencial para ser estandarizadas) podría ser una aproximación complementaria para la estratificación de los pacientes con MM, tanto a nivel medular como extramedular.

CO-003

FACTORES PREDICTIVOS DE PROGRESIÓN EN UNA SERIE DE PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO CON CASI 20 AÑOS DE SEGUIMIENTO. RELEVANCIA DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS PATOLÓGICAS

García-Alaejos Ramón¹, Puig Noemí¹, Escalante Fernando², García de Coca Alfonso³, Aguilera Carmen⁴, López Rosa⁵, Báñez Abelardo⁶, Alonso José María⁷, Hernández Roberto⁸, García-Mateo Aránzazu⁹, Leoz Pilar¹, González-Calle Verónica¹, Gutiérrez Norma C.¹, San Miguel Jesús F¹⁰, Mateos María Victoria¹, González Marcos¹, García Sanz Ramón¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Complejo Asistencial Universitario de León; ³Hospital Clínico de Valladolid; ⁴Hospital General del Bierzo; ⁵Hospital Virgen del Puerto de Plasencia; ⁶Hospital Suestra Señora de Sonsoles de Ávila; ⁷Hospital Río Carrión de Palencia; ⁸Hospital General de Zamora; ⁹Hospital General de Segovia; ¹⁰Clínica Universidad de Navarra

Introducción: La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es muy frecuente, con una incidencia anual del 5% a partir de los 70 años. Se descubre por azar, pero puede evolucionar a mieloma múltiple (MM). Por ello, requiere seguimiento indefinido y supone un problema de salud de gran magnitud, que precisa de atención primaria para su control. Ello obliga disponer de herramientas sencillas que permitan predecir con exactitud qué pacientes tienen riesgo alto o bajo de evolución maligna y por ello precisan un control intensivo o relajado, respectivamente. También se necesita conocer el impacto de la GMSI sobre la supervivencia global en estudios de largo seguimiento.

Objetivos: 1) Identificar pacientes con GMSI que progresan a MM y evaluar las características clínico-biológicas con mayor riesgo de progresión en una serie de largo seguimiento. 2) Analizar la mortalidad y las causas de muerte para evaluar la posible relación con la gammapatía. Con ello se pretende ayudar a plantear estrategias de diagnóstico y monitorización que supongan mejoras en salud y aumenten la eficiencia del sistema sanitario.

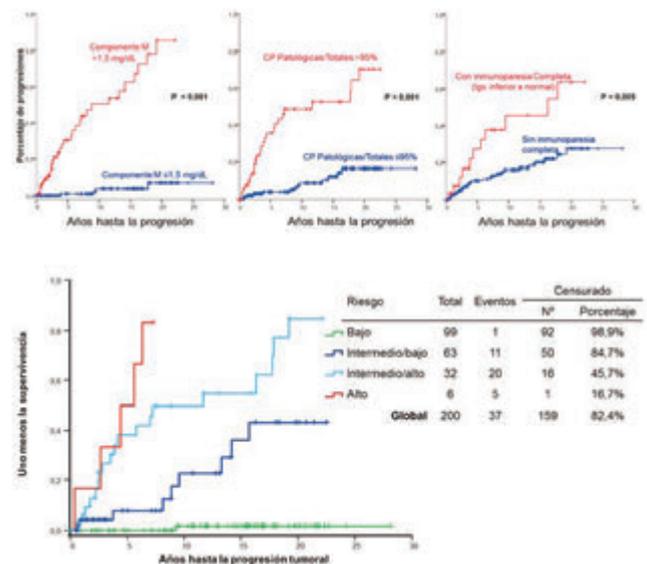


Figura 1.

Figura 1.

Objetivo: Comparar el perfil genético de las CTC frente a las células plasmáticas (CP) clonales en la MO y en plasmocitomas extramedulares (EM), y evaluar el rendimiento de distintas técnicas para la caracterización genética no invasiva del MM.

Métodos: Usamos separación celular mediante FACS para aislar CTCs y CP clonales de muestras pareadas de MO y SP de un total de 53 pacientes. En 8 casos adicionales también separamos CP de plasmocitomas EM. En estos 8 casos con los tres clones disponibles realizamos secuenciación de exomas (WES) adaptada a poco material de partida, en otros 10 casos con CPs pareadas de MO y SP usamos una tecnología comercial de marcaje molecular (10X Genomics), y en los restantes 35 muestras pareadas obtuvimos los perfiles de alteraciones en el número de copias (CNA) mediante la plataforma Cytoscan HD (Affymetrix).

Resultados: Globalmente, el número y tipo de mutaciones no cambiaba significativamente entre los tres clones secuenciados (CPs de MO, SP y EM) y las muestras tendían a agruparse a nivel de paciente en lugar de a nivel de localización. De todas ellas, el 68% de estaba compartido simultáneamente por todos los clones y, comparando a nivel de la enfermedad localizada, la CTC era capaz de recoger el 86 y 87% de las alteraciones detectadas en MO y EM, respectivamente. Por el contrario, aunque a frecuencias inferiores al 4%, la presencia de mutaciones específicas (no recurrentes en ningún caso y con un perfil altamente específico de paciente) aportaba una nueva evidencia de la heterogeneidad de la enfermedad y la capacidad de la CTC para capturarla parcialmente. Mediante el uso de técnicas más estandarizadas, los resultados del WES tras marcaje molecular confirmaron el potencial de la CTC al mostrar el 82% de las mutaciones detectadas en MO, así

Pacientes y Métodos: En el servicio de hematología del Hospital Universitario de Salamanca se seleccionaron pacientes con las siguientes características: diagnóstico de GMSI entre 1988 y 2006; disponibilidad de dato clínicos, incluyendo nivel de inmunoglobulinas y estudio de médula ósea; seguimiento largo en el tiempo. Los datos fueron actualizados y se hizo un análisis estadístico de características clínicas, evolución de la GMSI y supervivencia.

Resultados: Se seleccionaron 200 pacientes: con mediana de edad de 69 años, ligero predominio de varones (58/42) y buen estado general (95% con ECOG =1). El seguimiento medio fue de 18 años, con 32 progresiones. No se alcanzó la mediana de tiempo hasta la progresión, y el porcentaje pacientes libres de progresión tumoral fue del 87%, 80%, 76%, 69% y 67% a los 5, 10, 15, 20 y 25 años, respectivamente. La progresión fue más probable en pacientes con i) inmunoparesia completa, ii) células plasmáticas patológicas en médula ósea >95% sobre el total de células plasmáticas y iii) componente monoclonal >1,5 g/dL. Hubo 80 fallecimientos (58 sin progresión tumoral) con mediana de supervivencia de 17 años desde el diagnóstico y mediana de edad al morir de 83 años. Las causas de muerte fueron: MM (n=17), infecciones (n=17), neoplasias (n=16), cardiopatía (n=14), otras causas vasculares (N=5), insuficiencia renal (n=4) y otras (N=7).

Conclusiones: La probabilidad de transformación de las GMSI en MM en nuestra serie fue del 1,24% anual y empeoró con componente-M elevado, CP patológicas elevadas o inmunoparesia. La supervivencia global fue de 17 años y la gammopatía tuvo poca influencia en ella.

CO-004

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA CARDIOPATÍA Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO. UN ESTUDIO DE BASE POBLACIONAL

Ríos-Tamayo Rafael¹, Chang-Chan Daysis-Yoe-Ling², Rodríguez-Baranco Miguel², Salas Camacho Gemma¹, Garrido Collado Pilar¹, Sainz Pérez Juan¹, Sánchez Pérez María José²

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ²Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública

Introducción: El mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND) es una neoplasia heterogénea considerada incurable cuya edad mediana al diagnóstico es alrededor de 70 años. La presencia de determinadas comorbilidades tiene impacto pronóstico y su incidencia aumenta con la edad. La cardiopatía (CP) es una de las comorbilidades más relevantes y puede condicionar la estrategia terapéutica. La supervivencia global (SG) del MM va aumentando progresivamente, por lo que la existencia de factores de riesgo cardiovascular (FRC) adquiere especial relevancia en esta población en la que la mortalidad cardiovascular es alta.

Métodos: Todos los pacientes (pc) con MMND incluidos, de forma prospectiva, en el Registro de MM clínico-epidemiológico de nuestro centro, desde 1993 a 2019, con registro de comorbilidades, han sido analizados. La CP se ha dividido en los siguientes subtipos: arritmia (AM), enfermedad valvular (EV), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), enfermedad coronaria (EC), cardiopatía-otra (CO), cardiopatía mixta (CM), y cardiopatía hipertensiva (CH). Hemos estudiado la presencia en pacientes con/sin CP de 4 FRC: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad (OB) e hipercolesterolemia (HC). La OB se definió como un índice de masa corporal (IMC) >=30 Kg/m².

La SG ha sido calculada por el método de Kaplan-Meier, hasta el fin de seguimiento (31 de diciembre de 2019), indicando en meses (m) la mediana y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las diferencias en las curvas se estimaron mediante la prueba log-rank. Se usaron las pruebas T y chi-cuadrado para valorar las diferencias en las medias y la comparación entre variables categóricas, respectivamente.

Resultados: 601 pc con MMND han sido incluidos, 303 hombres (50,4%) y 298 mujeres, edad mediana 68 (12-93). 127 (21,1%) pc presentan CP de forma basal: 35 AM, 8 EV, 35 ICC, 26 EC, 8 CO, 10 CM y 5 CH. La edad media fue 72,1 versus (vs) 65,0 años (p<,000) y el IMC 28,8 vs 27,8 (p=,047) en pc con/sin CP. La mediana de SG fue 31,3 m (IC95%, 32,5-45,8) vs 42,7 m (33,9-51,4) en pc con/sin CP, respectivamente (p=,011) (Figura 1). Existen diferencias significativas (p=,025) por subtipo de CP: la EC se asocia con la mayor SG (mediana 38,8 m) y la EV con la menor (mediana 12,7 m). La presencia de los FRC en pc con/sin CP fue: HTA 67,7% vs 43,6% (p<,000), DM 31,5% vs 15,6% (p<,000), OB 38,2% vs 25% (p=0,009), y HC 23,6% vs 16,9% (p=0,083).

Analizando los FRC de forma independiente a la presencia de CP, sólo la HTA se asocia significativamente a una menor SG (p=,009).

Conclusión: Al menos 1 de cada 5 pc con MMND presenta CP en el momento del diagnóstico. La presencia de CP en MMND se asocia de forma significativa a mayor edad, mayor IMC y menor SG. El subtipo de CP con mejor SG es la EC. Todos los FRC analizados se asocian significativamente con el grupo de CP, salvo la HL que sólo alcanza significación marginal. El esfuerzo de los grupos de Cardio-Onco-Hematología por disminuir la morbimortalidad de estos pc está plenamente justificado.

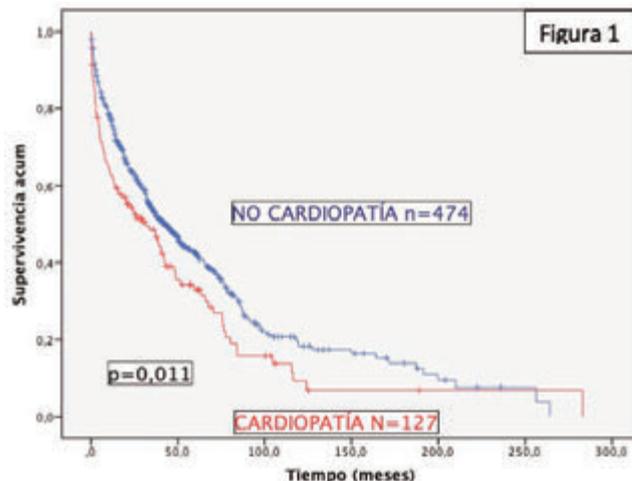


Figura 1, Supervivencia global.

CO-005

ESTUDIO DE LA TIGECICLINA Y SU EFECTO EN LA FOSFOTILACIÓN OXIDATIVA, NUEVA ALTERNATIVA TERAPEÚTICA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Ortiz-Ruiz A^{1,2}, Ruiz-Heredia Y^{1,2}, Mehmet S³, Aguilar-Garrido P^{1,2}, Morales ML^{1,2}, García-Ortiz A^{1,2}, Valeri A^{1,2}, Bárcena C⁴, García-Martin RM⁴, Garrido V², Moreno L², Navarro-Aguadero MA¹, Velasco M^{1,2}, Cedena MT¹, Barrio S^{1,2}, Giménez A², Fulciniti MT³, Martínez-López J^{1,2}, Linares M^{1,2}, Gallardo M^{1,2}

¹Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H12O-Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid; ²Departamento de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ³Instituto Dana Farber, Boston, MA, USA; ⁴Departamento de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Resultados previos (Ortiz-Ruiz et al, ASH 2019) han demostrado que en el origen y progresión del Mieloma Múltiple (MM) se produce un aumento de la actividad mitocondrial implicada en la patogénesis y en su respuesta a los tratamientos. El objetivo de este estudio fue evaluar el potencial de la actividad mitocondrial como diana funcional en la terapia del MM y desvelar su mecanismo molecular implicado.

Métodos: Se estudió el efecto de la tigeciclina (TIG), como inhibidor mitocondrial en dos líneas celulares de MM sensibles y resistentes a BTZ (JIN3 S y JIN3 R). Se evaluó su potencial inhibitorio en combinación con bortezomib (BTZ) y en formato “pretratamiento” TIG 48h/BTZ. Para validar la implicación de la actividad mitocondrial se analizó la expresión de OXPHOS (complejos de la fosforilación oxidativa) y MYC por WB; se hicieron estudios de histoenzimática de cox (HE-cox), análisis de mitotracker rojo por citometría y de respiración celular por Seahorse. El mecanismo molecular de TIG sobre MYC y CD38 se estudió sobre una línea CD38+ (RPMI). Por citometría se analizó su expresión, con/sin efectoras, y se comparó con el efecto del daratumumab (inhibidor de CD38). Por WB se miró la expresión de MYC y se comparó con el JQ1 (inhibidor indirecto de MYC). Además, se estudió la lisis que provocan células efectoras en presencia de TIG. Por ello, se analizó por citometría la inhibición de los ligandos PD-L1 y PD-L2 en la célula mielomatosa tras el tratamiento con TIG. Finalmente, se llevó a cabo un experimento *in vivo* con 20 ratones NSG injertados IV

con la línea celular JJN3 S-GFP y tratados con TIG.

Resultados: La TIG mostró efectos citotóxicos en las líneas celulares testadas. La JJN3 S en combinación con BTZ mostró sinergia (CI<0,5) y el pretratamiento con TIG sensibilizaba las células a BTZ (Figura 1A). Los estudios realizados para verificar la implicación de la actividad mitocondrial han revelado que la TIG disminuye la expresión de proteínas de la cadena respiratoria y MYC, así como la actividad de cox, el potencial de membrana mitocondrial y la respiración celular (Figura 1B-E). La línea RPMI también mostró sensibilidad a la TIG (Figura 2A) pero no disminuía los niveles de CD38 como sí hacía el daratumumab, no correlacionándose la bajada de CD38 con la muerte de las células mielomatosas tratadas con TIG. Sin embargo, la inhibición de MYC si produce la muerte de estas células como muestra el uso del inhibidor indirecto de MYC, JQ1 (Figura 2B). Además, se vio un aumento de la lisis de las células tumorales producida por células efectoras de SP en presencia de TIG (Figura 2C). Se ha visto la disminución de los ligandos inhibitorios PD-L1 y PD-L2 en las células mielomatosas al tratar con tige, siendo uno de los mecanismos de aumento de citotoxicidad de las efectoras con TIG (Figura 2D). Finalmente, los grupos de ratones tratados con la TIG mostraron una mayor supervivencia y una menor infiltración de la JJN3 S-GFP (Figura 2E).

Conclusiones: La tigeciclina permite disminuir la actividad mitocondrial, regulando negativamente moléculas como MYC y propiciando la muerte de la célula mielomatosas. Además, posee un efecto represor en los ligandos de inhibición PD-L1 y 2 en la célula de mieloma, promoviendo una mayor citotoxicidad de las células inmunitarias sobre ellas. Todo ello hace de la tigeciclina una nueva oportunidad terapéutica en el mieloma múltiple.

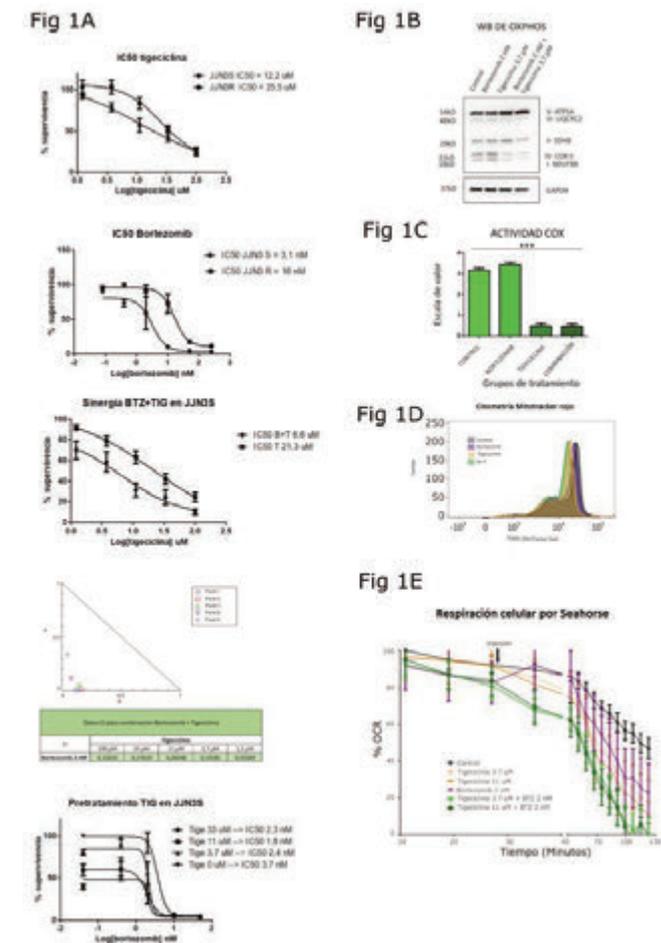


Figura 1.

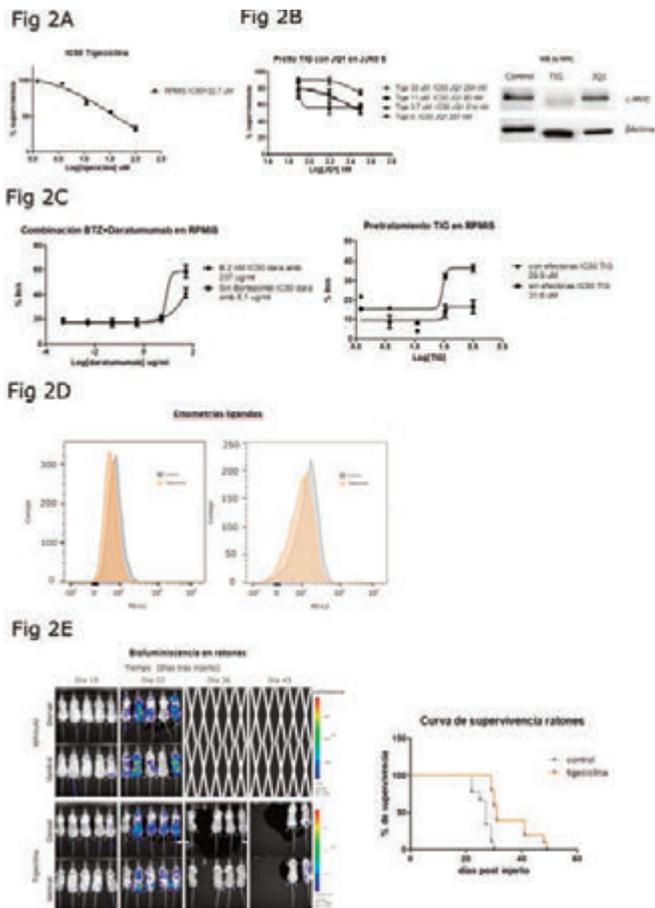


Figura 2.

CO-006
PREVALENCIA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES CON MM

Tenorio Feixas P¹, Ríos-Rull P¹, Breña Atienza J¹, Busnego Barreto MT¹, Uribe Morales L¹, Hillebrand P¹, Marín Saucedo A¹, Sánchez Quintana A¹, Mesa Lorenzo MC¹

¹HUNSC

Introducción: El MM induce un estado de hipercoagulabilidad que aumenta la incidencia de enfermedad tromboembólica (ET). La generalización del uso de inmunomoduladores (IMiDs) ha mejorado el pronóstico del MM pero supone un factor de riesgo para el desarrollo de ET, a lo que se añade el tratamiento con corticoides a dosis altas, el uso de dispositivos de acceso venoso central y múltiples comorbilidades que suelen ser frecuentes a la edad habitual de debut de la enfermedad, como la diabetes, la hipertensión, la obesidad, la dislipemia o la coexistencia de otras neoplasias.

Objetivos: Describir la incidencia de ET en pacientes con MM en nuestra institución.

Métodos: Analizamos a 277 pacientes con MM diagnosticados entre 2014-2020. Se recogen factores de riesgo adicionales, líneas de tratamiento y profilaxis utilizada.

Resultados: Del total de pacientes analizados (277), 21 presentaron ET (7.58%) Figura 1. De los eventos registrados, 10 ocurrieron durante el primer año tras el diagnóstico (47.61%). Del total de casos, 16 (76.19%) presentaban más de un factor de riesgo adicional - Figura 2. Además, 18 (85.71%) habían recibido tratamiento con IMiDs - Figura 3. Los eventos más frecuentes fueron el TEP (8 - 38.09%), TVP (6 - 28.57%), ACV/AIT (3 - 14.28%) y TVY (2 - 9.52%), seguidos de otros (2 - 9.52%).

Aparte, el 9.52% de pacientes registrados (2/21) no estaban recibiendo profilaxis antitrombótica de ningún tipo.

Conclusión: la prevalencia de ET en pacientes con MM en nuestro centro es de 7.58%, siendo llamativa la proporción de pacientes tratados con IMiDs (85.71%) y de eventos en el primer año tras el diagnóstico (47.61%). La mayoría de eventos se desarrollaron a pesar de recibir tratamiento profiláctico, por lo que la profilaxis antitrombótica de alto riesgo debe ser obligada en pacientes con MM tratados con IMiDs.

Declaración de conflictos de interés: en el presente estudio no media ningún conflicto de interés por parte de los autores.

Paciente	Edad	Sexo	Dx-evento	Evento	IMiD	Lineas	FR	Profilaxis
1	37a 5m	H	6m	TEP	Sí	1	2	AAS
2	68a 11m	H	39m	TVP	Sí	1	3	Sintrom
3	77a 5m	H	40m	TEP	Sí	6	2	HBPM
4	51a 9m	H	3m	TVP	Sí	1	2	HBPM
5	69a 4m	M	54m	TEP	Sí	1	3	Sintrom
6	72a 1m	H	53m	ACV	Sí	1	3	AAS
7	62a 3m	H	11m	TVP	Sí	1	2	No
8	63a	M	6m	TEP	Sí	2	1	HBPM
9	70a 9m	M	1m	TEP	No	1	2	Sintrom
10	63a 5m	H	4m	TVY	Sí	1	2	AAS
11	79a 7m	M	20m	TEP	Sí	1	2	ACOs
12	59a 9m	H	4m	Isquemia arterial	Sí	1	1	AAS
13	79a 1m	M	16m	TVP	Sí	1	2	AAS
14	56a 7m	H	2m	Trombosis retiniana	Sí	1	2	HBPM
15	75a	M	15m	TVP	Sí	1	2	AAS
16	70a 5m	M	21m	ACV	No	Ninguna	2	AAS
17	69a 9m	H	19m	TVP	Sí	1	3	HBPM
18	56a 1m	H	6m	TVY	Sí	1	1	HBPM
19	65a 11m	H	0m	TEP	No	No	1	No
20	60a 4m	H	15m	TEP	Sí	1	3	HBPM
21	56a 8m	M	1m	AIT	Sí	1	1	Sintrom

Figura 1.

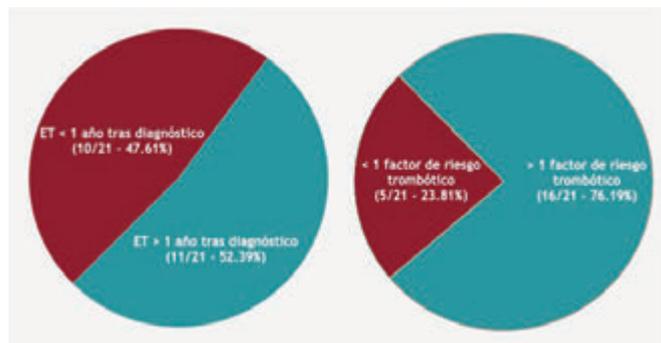


Figura 2.

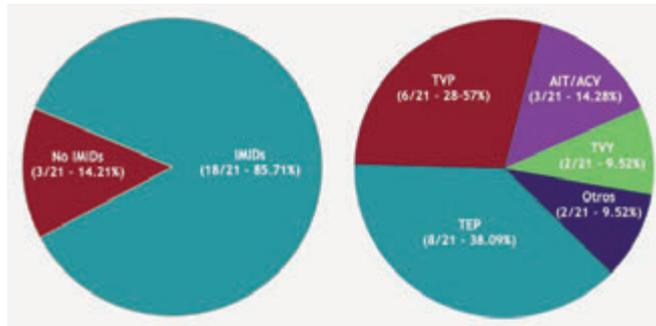


Figura 3.

CO-007

MUTACIONES SOMÁTICAS EN LA LINFOPOYESIS B PRECEDEN LA PATOGENESIS DEL MIELOMA MÚLTIPLE (MM) Y PERSISTEN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL (EMR) NEGATIVA

Rodríguez Escobar Sara del Mar¹, Puig Noemí², Gemenetzi Katerina³, Goicoechea Ibai¹, Botta Cirino⁴, Cedena María Teresa⁵, Pérez José J.², Calasanz María José¹, Prosper Felipe¹, Martínez Climent José Angel¹, Orfao Alberto², García Sanz Ramón², Martínez López Joaquín⁵, Lahuerta Juan José⁶, Rosiñol Laura⁶, Bladé Joan⁶, Mateos María Victoria², Chatzidimitriou Anastasia³, San Miguel Jesús¹, Paiva Bruno¹

¹Clínica Universidad de Navarra; ²Hospital Universitario de Salamanca; ³Centre for Research and Technology Hellas (CERTH); ⁴Annunziata Hospital Cosenza; ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁶Hospital Clínica de Barcelona

Introducción: Alcanzar EMR negativa (EMR-) es un factor pronóstico determinante en MM, y por ello es importante investigar el origen de las discordancias entre los métodos recomendados para los estudios de EMR. La citometría de flujo de nueva generación (NGF) se centra en el compartimento de células plasmáticas (CPs) mientras que la secuenciación masiva de nueva generación (NGS) estudia todos los linfocitos B y CPs. Por ello, algunas discordancias podrían deberse a la presencia de células clonotípicas más inmaduras.

Métodos: Se estudiaron 8 pacientes con EMR- por NGF tras tratamiento (GEM2012), y mediante FACS se separaron las siguientes poblaciones: CPs patológicas de médula ósea (MO) y linfocitos T (control germinal) de sangre periférica al diagnóstico; progenitores CD34, precursores B, células B maduras y CPs normales de MO pre y pos trasplante. Seleccionamos pacientes con EMR- para evitar contaminación con células tumorales. En todas estas poblaciones se secuenciaron exomas y se evaluó la presencia de reordenamientos VDJ clonales mediante NGS. Como control, estudiamos 14 pacientes con EMR+ (en los que se aislaron CPs patológicas quimio-resistentes) y 3 donantes sanos (poblaciones B normales de MO). En otros 10 pacientes que aún no habían sido tratados, se estudiaron los perfiles de expresión génica conjuntamente con la secuencia VDJ (scRNA/BCR) en el total de 52,735 linfocitos B y CPs individuales de MO.

Resultados: El reordenamiento clonal de las CPs patológicas se detectó en linfocitos B y CPs normales de 4 de los 8 pacientes que habían alcanzado EMR- por NGF. Así mismo, el estudio pareado RNA/BCR en células individuales reveló que no todas las células clonotípicas estaban confinadas en el compartimento de CPs. De un total de 231 mutaciones somáticas presentes en las CPs patológicas estudiadas al diagnóstico, 13 de ellas estaban presentes en la linfopoyesis B de pacientes que habían alcanzado EMR- pre y pos trasplante. Las mutaciones somáticas recurrentes de MM y las alteraciones cromosómicas solo se encontraron en las CPs patológicas, nunca en poblaciones normales. Por el contrario, el 40% de las mutaciones y el 72% de las alteraciones cromosómicas presentes al diagnóstico se encontraron en el clon quimio-resistente que persistía tras tratamiento en los pacientes con EMR+. Estos hallazgos, conjuntamente a que la separación celular se hizo en pacientes con EMR- (es decir, <0.0002% CPs patológicas), sugieren que las mutaciones somáticas detectadas en poblaciones B normales no se deben a contaminación con células tumorales.

Conclusiones: Este estudio pone de manifiesto que la presencia de células B y CPs clonotípicas podría explicar algunas discordancias entre NGF y NGS. Sin embargo, estas células únicamente comparten algunas mutaciones somáticas no-recurrentes y no presentan ninguna de las alteraciones cromosómicas de las CPs patológicas, lo que excluye su implicación en las recaídas pos EMR-. Además, estos resultados sugieren que la adquisición de mutaciones driver y alteraciones cromosómicas serían determinantes para el desarrollo del MM, y que podrían estar precedidas por una linfopoyesis B oligoclonal y mutada. Así mismo, donantes sanos de edad avanzada también presentaron mutaciones somáticas no-recurrentes en la linfopoyesis B.

CO-008
RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS LNCRNAs QUE PARTICIPAN EN TRANSCRITOS DE FUSIÓN EXPRESADOS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Amundarain Ane¹, Valcárcel Luis V², Ordoñez Raquel¹, Garate Leire³, Miranda Estibaliz¹, Cendoya Xabier³, Carrasco-Leon Arantxa¹, Calasanz María José⁴, Paiva Bruno⁵, Meydan Cem⁶, Mason Christopher E⁶, Melnick Ari⁷, Rodríguez-Otero Paula⁸, San Miguel Jesús⁸, Planes Francisco J⁹, Prósper Felipe³, Agirre Xabier¹

¹Programa de Hemato-Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Universidad de Navarra, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC).; ²Programa de Hemato-Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Universidad de Navarra, Pamplona, España. Tecnun Escuela de Ingenieros, Universidad de Navarra, San Sebastián, España.; ³Programa de Hemato-Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Universidad de Navarra, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC). Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.; ⁴CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra, Pamplona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC).; ⁵Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra, Pamplona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC).; ⁶The Bin Talal Bin Abdulaziz Alsaud Institute for Computational Biomedicine, Weill Cornell Medicine, New York, USA.; ⁷Division of Hematology/Oncology, Dept. of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA.; ⁸Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC).

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por una gran heterogeneidad clínica y genética, siendo frecuentes las translocaciones cromosómicas con los genes de las Inmunoglobulinas (IG), en muchos de los cuales no se conoce el gen compañero implicado en dichas translocaciones. Estudios recientes muestran que en un contexto patológico, los RNAs largos no-codificantes (lncRNAs), genes que no dan lugar a proteína, sufren las mismas alteraciones genéticas que los genes codificantes. Aun así, todavía no se ha estudiado la implicación de los lncRNAs en dichas alteraciones genéticas centrales en el MM. En este trabajo hemos estudiado la presencia de lncRNAs en los transcritos de fusión (TF) que ocurren en el MM, con el fin de identificar nuevos marcadores pronósticos para una mejor estratificación de los pacientes con MM.

Métodos: En este estudio, analizamos los datos de RNA-seq de 33 muestras de células plasmáticas (CPs) de pacientes con MM, 32 muestras de distintas subpoblaciones de células B y 3 líneas celulares de MM. Los datos de RNA-seq se alinearon con el genoma de referencia Genode v27, y los TF se identificaron utilizando STAR-Fusion. Finalmente, analizamos los datos de RNA-seq de 615 pacientes de MM del estudio CoMMpass para evaluar el potencial pronóstico de los TF con lncRNAs detectados.

Resultados: El análisis realizado reveló 214 TF en las muestras de las distintas subpoblaciones de células B y MM, siendo los MM la subpoblación con mayor número de TF por muestra. Asimismo, tras filtrar los TF presentes en las células B, identificamos 81 TF presentes únicamente en las muestras de MM. De ellos, el 21,7% ocurrían con genes de las IG, mientras que el 78,3% restante no comprendían genes IG ni HLA. Los lncRNAs se detectaron en el 28,3% de los TF expresados en el MM, asociándose en algunos casos con un incremento en la expresión de dichos lncRNAs. Además, estos TF con lncRNAs incluyen read-throughs transcripcionales que ocurren entre dos genes adyacentes en

la misma hebra genómica, asociándose también con una sobreexpresión del lncRNA implicado. Finalmente, el análisis de los 615 pacientes de MM, mostró que la expresión de TF con lncRNAs recurrentes, junto con las alteraciones genéticas de alto riesgo, se asociaban con una supervivencia libre de enfermedad y global significativamente menor de los pacientes con MM.

Conclusiones: Este estudio muestra por primera vez la caracterización completa de TF con lncRNAs expresados en el MM, demostrando que estos se detectan tanto en subpoblaciones B normales y tumorales, y que la expresión de TF específicos recurrentes con lncRNAs tiene un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes de MM.

CO-009
MORBIMORTALIDAD DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN ESPAÑA. ESTUDIO POBLACIONAL 1994-2016

Chang-Chan Daisys Yoe-Ling¹, Ríos-Tamayo Rafael², Rodríguez-Baranco Miguel³, Redondo-Sánchez Daniel³, González Yolanda⁴, Marcos-Gragera Rafael⁵, Sánchez Pérez María José³

¹Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública; ²Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ³Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública; ⁴Hospital Universitario Josép Trueta. Instituto Catalán de Oncología. Girona; ⁵Registro de Cáncer de Girona. Instituto Catalán de Oncología. Girona

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es un tumor maligno heterogéneo y complejo que representa el 1% de todos los tumores y el 10% de las enfermedades hematológicas malignas. Tanto la incidencia como la supervivencia son muy variables. La tasa de incidencia estandarizada por edad (AIR) y la tasa de mortalidad (AMR) son 2.1/100,000 hab. y 1.39/100,000 hab., respectivamente (International Agency for Research on Cancer). Hasta donde conocemos, no existe ningún estudio de base poblacional en España que estudie íntegramente la incidencia, mortalidad y supervivencia del MM. El objetivo es analizar las tendencias de la incidencia, mortalidad y supervivencia del MM en los registros de cáncer de base poblacional (RCBP) de Granada y Girona.

Tabla 1. Morbimortalidad del mieloma múltiple en España, 1994-2016.

Categoría	1994-2001			2002-2009			2010-2016		
	casos	Rate	95% CI	casos	Rate	95% CI	casos	Rate	95% CI
Incidentes	100	1.46	1.27-1.67	133	1.76	1.58-1.96	158	2.05	1.85-2.28
Muertes	26	0.36	0.27-0.47	33	0.43	0.34-0.54	38	0.49	0.4-0.6
Grupos de edad									
15-49 años	28	0.38	0.29-0.5	31	0.41	0.32-0.52	34	0.44	0.35-0.55
50-69 años	37	0.5	0.41-0.6	45	0.59	0.5-0.7	51	0.66	0.57-0.76
70-99 años	35	0.48	0.39-0.58	57	0.75	0.66-0.85	73	0.95	0.86-1.05
Sexo									
Hombres	126	1.71	1.53-1.91	158	2.05	1.85-2.28	189	2.43	2.23-2.65
Mujeres	74	1.01	0.88-1.15	75	0.98	0.87-1.1	69	0.89	0.8-0.99
Grupos de edad									
15-49 años	13	0.17	0.12-0.23	17	0.22	0.16-0.29	17	0.22	0.16-0.29
50-69 años	23	0.31	0.24-0.39	28	0.37	0.3-0.45	31	0.4	0.33-0.48
70-99 años	19	0.26	0.2-0.33	26	0.34	0.27-0.41	31	0.4	0.33-0.48
Morbimortalidad									
Rate	0.25	0.21-0.29	0.21-0.29	0.25	0.21-0.29	0.21-0.29	0.25	0.21-0.29	0.21-0.29
95% CI	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29
Rate	0.25	0.21-0.29	0.21-0.29	0.25	0.21-0.29	0.21-0.29	0.25	0.21-0.29	0.21-0.29
95% CI	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29	0.21-0.29

Métodos: Estudio descriptivo-transversal de base poblacional, incluye casos incidentes de MM (C90.0 según CIE-10), residentes en las provincias de Granada y Girona, diagnosticados entre 1994 y 2016, y con seguimiento hasta el 31/12/2018. Fuente de información: RCBP de Granada y Girona. Variables: edad (15-49, 50-69 y 70-99 años), sexo, año diagnóstico. Se analiza el número de casos incidentes, las tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad usando como población de referencia la estándar europea (AIR-E y AMR-E), por sexo y edad. Se estudió también la mortalidad precoz a los 6 meses (MP6). Las tendencias se estimaron mediante el porcentaje de cambio anual (PCA) con IC-95%, a través del análisis de regresión joinpoint. La supervivencia observada (OS) se estimó con el método de Kaplan-Meier para los períodos: 1994-2001, 2002-2009 y 2010-2016 y la supervivencia neta estandarizada por edad (ASNS) con el método de Pohar-Perme. Se excluyeron los casos diagnosticados sólo con certificado de

defunción/autopsias.

Resultados: Se diagnosticaron 1,957 nuevos casos de MM (51% hombres), de los cuales 1,133 (57.9%) corresponden a >70 años, siendo la mediana de edad 72 años. Los datos sobre AIR-E y AMR-E según sexo, grupo de edad y periodo de estudio se presentan en la Tabla 1. La ASNS a los 5 años (ASNS-5) mejora considerablemente entre los <50 con respecto a los >70 en todos los periodos, siendo más alta en 2010-2016 (78.5 vs 26.3). En 1994-2001, los hombres >70 presentan peores tasas de supervivencia que las mujeres (20.7 vs 28.0). Sin embargo, en 2010-2016, la supervivencia de las mujeres >70 es menor que la de los hombres (23.7 vs 29.4).

Conclusiones: - La AIR-E del MM en nuestro medio es >4/100,000 personas/año y presenta una tendencia estable, con ligera tendencia al aumento en hombres. - La mortalidad, incluida la MP6, muestra una disminución progresiva. - La ASNS depende de la edad, con una tendencia progresiva a la mejoría muy notable en pacientes menores de 70 años, pero con un beneficio mucho menor en mayores de 70 (que representan más de la mitad de todos los pacientes). - La atención actual del MM requiere un enfoque multidisciplinario y eficiente, con integración permanente de los avances clínicos provenientes de los ensayos clínicos (pacientes seleccionados), junto con los datos epidemiológicos de alta calidad derivados de los RCBP (pacientes de la vida real).

CO-010

ALTA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CONTINUADO ADAPTADO A LA RESPUESTA, GUIADO POR LA ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL E IMAGEN (EMR-I), EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

De la Puerta Rueda JE¹, Burgos Rodríguez L², Letamendi Madariaga G¹, Velado Rodríguez C¹, Carrascosa Vallejo T¹, Gómez Pérez C¹, Casado Díez A¹, Martínez Bilbao C¹, Ojanguren Bergaz J¹, Etxeguren Urkixo I¹, Olivares Salaverri M¹, Gainza González E¹, Sancho Garaizabal B³, Uriarte I⁴, Vicente Olabarria I⁵, Pérez Garay R⁶, Bustos Martínez M⁷, Arana Berganza P⁸, Paiva B⁹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Galdakao, Galdakao, Spain; ²Centro de Investigación Médica Aplicada, University of Navarra, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain; ³Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Galdakao, Galdakao, Spain; ⁴Radiología Clínica Vizcaya, Bilbao, Spain; ⁵Centro Diagnóstico de RMN del Hospital de Galdakao, Osatek, Galdakao, Spain; ⁶Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Spain; ⁷Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Galdakao, Galdakao, Spain; ⁸Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Spain; ⁹Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

Introducción: Alcanzar una EMR negativa es el estándar de eficacia terapéutica según los criterios de respuesta del International Myeloma Working Group. Sin embargo y pese a que numerosos autores consideran la EMR negativa como el objetivo terapéutico, aún persiste la estrategia de tratamiento convencional (TC) que consiste en administrar una pauta fija, sin modificarla, se alcance o no el **Objetivo:** En el 61nd ASH Annual Meeting se comunicaron los resultados del tratamiento adaptado a la respuesta (TAR) frente al TC, en pacientes candidatos.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento adaptado a la respuesta, guiado por la negativización de EMR por NGF y PET y RMN (EMR-I), en pacientes recién diagnosticados de mieloma no candidatos, frente a los candidatos.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 68 pacientes (45 candidatos y 23 no candidatos) de un único hospital, diagnosticados desde el 1 de julio de 2014 al 30 de junio 2020. Se excluyeron los pacientes frágiles, en los que el objetivo terapéutico fuera exclusivamente paliativo. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de entrar en el estudio, y se les dio la opción de elegir entre la estrategia TC, o la estrategia de terapia adaptada a la respuesta (TAR) en la cual la persistencia de EMR o imagen positiva por PET o RMN tras una línea terapéutica se consideró como respuesta insuficiente, cambiando de línea sucesivamente hasta lograr una EMR-I negativa. Los esquemas más frecuentemente utilizados 1^a, 2^a, y 3^a línea en los candidatos fueron: VBMCP/VBAD, VCD, y DRd o KRd; y en los no candidatos VCD o MPV, Rd, y DRd. La EMR fue valorada en los pacientes en remisión completa mediante EuroFlow NGF (sensibilidad 2x10⁻⁶). La imagen negativa fue valorada por PET/TAC y RMN de columna y pelvis.

Resultados: De los no candidatos el 88.6% (IC 95%: 67.4-100%) alcanzó EMR-I negativa a los 26.0 meses (IC 95%: 22.3 - 29.7), y de los candidatos el 91.6% (IC 95%: 76.4-100%) a los 24.7 meses (IC 95%: 15.1 - 34.3) (p= 0.816), tras una media de 2.8 y 2.4 líneas para no candidatos y candidatos, respectivamente. Con un seguimiento medio de 43,5 y 50,2 meses para no candidatos y candidatos respectivamente, la SLP fue "no alcanzada" y de 53.9 meses respectivamente (p=0.655). La mediana para la SG no se ha alcanzado en ninguno de los grupos (p=0.721). La SG estimada a los 45 meses es igual para ambos grupos: candidatos 90.2% (IC 95%: 77.0-100%) y no candidatos 90.2% (IC 95%: 80.8-99.6%). A los 5 años, en los pacientes que han alcanzado una EMR-I negativa, la SLP es del 75% (IC 95%: 56.2-93.8%) y la SG (todas las causas de fallecimiento) del 88.7% (IC 95%: 73.5-100%). La incidencia de efectos adversos (= grado 3) por paciente y año de exposición es menor en no candidatos (0.97 EAs/pac/año) que en candidatos (1.55 EAs/pac/año) pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Conclusiones: El tratamiento adaptado a la respuesta, guiado por la EMR-I negativa, es altamente efectivo y seguro en los pacientes no candidatos a trasplante.

Declaración de conflicto de intereses: Paiva B.: Consultoría, Honorarios, Financiación de investigación, Ponencias. Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen, Merck, Novartis, Roche, y Sanofi; subvenciones sin restricciones Celgene, EngMab, Sanofi, y Takeda; consultoría para Celgene, Janssen, y Sanofi

Resto de autores: sin conflicto de intereses.

CO-011

POMALIDOMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO/REFRACTARIO (MMRR) PREVIAMENTE TRATADOS CON LENALIDOMIDA

Gómez Hernando Marta¹, Gironella Mercè², Abella Eugenia³, Cabezudo Elena⁴, Motló Cristina⁵, García Antoni⁶, Sarrà Josép⁷, Mostacedo Silvia⁸, Granell Miquel⁹, Rosiñol Laura¹

¹Hospital Clínic Barcelona; ²Hospital Vall d'Hebron; ³Hospital del Mar; ⁴Hospital Moisès Broggi/ICO-Hospitalet; ⁵Fundació Althaia; ⁶Hospital Arnau de Vilanova; ⁷Hospital Joan XXIII; ⁸Hospital Josép Trueta; ⁹Hospital Sant Pau

Introducción: Pomalidomida es un fármaco inmunomodulador aprobado para el tratamiento del MMRR tras dos líneas de tratamiento (incluyendo bortezomib y lenalidomida). En la actualidad disponemos de fármacos con mecanismos de acción diferentes a los IMiDs para el tratamiento del MMRR. Por otra parte, actualmente casi todos los pacientes reciben tratamiento con lenalidomida en primera o segunda línea, a menudo hasta progresión de la enfermedad. En este contexto se plantea la utilidad de rescatar a estos pacientes con un fármaco con el mismo mecanismo de acción.

Métodos: Se analizó de manera retrospectiva la respuesta en pacientes con MMRR tratados con pomalidomida/dexametasona (PD) o pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona (PoCyDex) y que previamente habían recibido tratamiento con lenalidomida en 9 hospitales de Cataluña.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes (H 46%) con una edad mediana de 63 años (rango 32-82). Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1. El 81% de los pacientes eran refractarios a lenalidomida y en el 47% de los casos lenalidomida era la última línea. La mediana de ciclos recibidos de lenalidomida fue de 9 (1-52) con una tasa global de respuestas (TGR) del 65% (RC 11%, VGPR 28%, RP 26%). El motivo de finalización del tratamiento con lenalidomida fue progresión 76%, toxicidad 13% y otros (10%). El 76% de los pacientes realizaron tratamiento con PD y el 24% con PoCyDex. La mediana de ciclos de tratamiento con pomalidomida fue 3 (1-36) con una TGR del 35% (RC 1%, VGPR 11%, RP 23%). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) a pomalidomida fue de 3,8 meses y 10,7 meses, respectivamente (Figura 1). Los pacientes tratados con PoCyDex respondieron mejor que los tratados con PD (TGR 57% vs 28%, p=0,004), pero no hubo diferencias significativas en SLP o SG. Los pacientes que habían respondido a lenalidomida alcanzaron una mejor respuesta con pomalidomida comparado con los pacientes que no respondieron a la lenalidomida (TGR 45% vs 22%, p=0,04), si bien no se observaron diferencias en SLP o SG. Se observaron diferencias significativas según la duración del tratamiento con lenalidomida, pre-

sentando mejores respuestas aquellos que habían recibido 12 ciclos o más (TGR 61% vs 25%, $p=0.02$), con tendencia a una mayor SLP (figura 2). No hubo diferencias en la respuesta a la pomalidomida entre los pacientes que recibieron lenalidomida en la última línea comparado con los que la recibieron en líneas anteriores (29% vs 40%, $p=0.2$) ni tampoco en PFS (3,7 vs 4 meses, $p=0.9$), pero se observó una tendencia a una SG más prolongada en los pacientes que recibieron lenalidomida en la última línea (15,4 vs 7,5 meses, $p=0.08$). No obstante, cuando lenalidomida era la última línea los pacientes habían recibido un menor número de líneas previas (<3) que cuando lenalidomida no era la última línea (>3). Los pacientes que discontinuaron la lenalidomida por toxicidad ($n=12$) tuvieron una SLP superior (12,7 vs 3,7 meses, $p=0.02$) y una tendencia a una SLP mayor (21,9 vs 8,4 meses, $p=0.08$) comparado con los pacientes que finalizaron por progression (figura 2).

Conclusiones: Pomalidomida es una buena opción de tratamiento en pacientes que han tenido una buena respuesta a lenalidomida. La calidad y duración de la respuesta a lenalidomida predice una mejor respuesta a pomalidomida y es independiente de que ésta sea la última línea.

Conflicto de intereses: L. Rosiñol ha recibido honorarios de Janssen, Celgene, Amgen y Takeda

Tabla 1. Tabla de características de los pacientes y del tratamiento recibido con lenalidomida y pomalidomida.

CARACTERÍSTICAS (n=89)	n (%)
Edad, mediana (extremos)	63,5 (32-82)
Sexo (%)	46,1/53,9
TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA	
Refractario a lenalidomida	72 (80,9)
Última línea	42 (47,2)
Número de ciclos, mediana (extremos)	9 (1-52)
Respuesta máxima	
RC	10 (11,2)
VGPR	25 (28,1)
RP	23 (25,8)
TGR	58 (65)
TRATAMIENTO CON POMALIDOMIDA	
Tipo de tratamiento	
Pomalidomida/dexametasona	68 (76,4)
Pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona	21 (23,6)
Número de ciclos, mediana (extremos)	3 (1-36)
Respuesta máxima	
RC	1 (1,1)
VGPR	10 (11,2)
RP	20 (22,5)
TGR	31 (35)

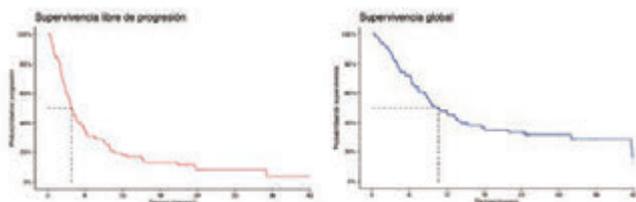


Figura 1. Representación mediante curvas Kaplan-Meier de la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en todos los pacientes.

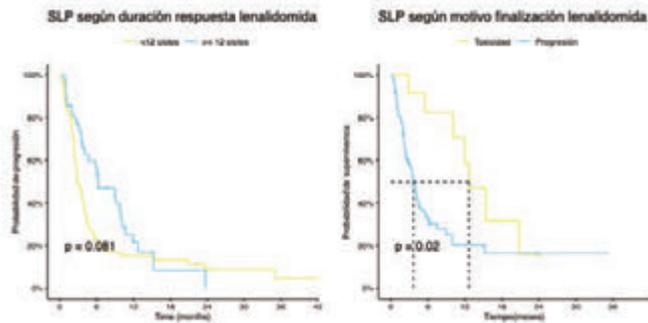


Figura 2. Representación mediante curvas Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según la duración del tratamiento y el motivo de finalización de lenalidomida.

CO-012

LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM (MW) ES PRECEDIDA POR UNA LINFOPOYESIS CLONAL QUE INCLUYE EN ALGUNOS CASOS LA MUTACIÓN MYD88^{L265P} EN CÉLULAS B PROGENITORAS

Rodríguez Escobar Sara del Mar¹, Botta Cirino², Celay Ion¹, Goicoechea Ibai¹, Jimenez Cristina³, García Barchino José¹, Carrasco Yolanda⁴, Garcés Juan José¹, Larrayoz Marta¹, Pérez Cristina¹, Reinhard Hans Christian⁵, Sánchez García Isidro³, Larrayoz María José¹, Calasanz María José¹, Prosper Felipe¹, García Sanz Ramón³, San Miguel Jesús¹, Martínez Climent José Angel¹, Paiva Bruno¹

¹Clínica Universidad de Navarra; ²Annunziata Hospital Cosenza; ³Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Centro Nacional De Biotecnología; ⁵Center of Integrated Oncology Cologne-Bonn

Introducción: La mayoría de pacientes con MW presentan la mutación MYD88^{L265P} y esta se considera un evento definitorio, pero no suficiente para explicar la patogénesis de la enfermedad dado que también se encuentra en estadios previos como la GMSI-IgM. Estudios recientes describen la presencia de mutaciones somáticas en tejidos normales o en células progenitoras hematopoyéticas mucho antes de desarrollar un tumor sólido o hematológico. Sin embargo, jamás se ha investigado si la MW pasa por un proceso patogénico similar, y si la mutación MYD88^{L265P} está presente en células normales.

Métodos: En este trabajo se estudiaron poblaciones celulares (separadas por FACS) de médula ósea (MO) de 9 pacientes con MW: progenitores CD34+, precursores B, linfocitos B normales (si había), linfocitos B patológicos, células plasmáticas (CPs) y linfocitos T (control germinal). Se secuenciaron exomas mediante CHROMIUM Exome-Solution. También realizamos un estudio transcriptómico a nivel "single-cell" mediante CHROMIUM scRNA/BCR en un total de $n=32,720$ células B de MO, de un total de 3 pacientes con GMSI-IgM y 2 con MW. Simultáneamente, se estudió *in vivo* la expresión de la mutación MYD88^{L265P} (posición ortóloga en ratones) en progenitores CD34, precursores B y células B de centro germinal. En cada una de las cohortes de ratones se realizaron necropsias a los 5, 10 y 15 meses.

Resultados: Todos los pacientes con MW presentaron la mutación MYD88^{L265P} y 3 presentaron CXCR4 mutado. La mutación MYD88^{L265P} también estaba presente en precursores B ($n=1/9$) y células B normales ($n=4/9$); estos resultados fueron confirmados por ASO-PCR y ddPCR. CXCR4 también estaba simultáneamente mutado en los precursores B de un paciente. Encontramos mutaciones somáticas no-recurrentes presentes en poblaciones normales y patológicas, algunas de ellas compartidas durante la hematopoyesis B. Sin embargo, los linfocitos B patológicos tienen mutaciones clonales exclusivas (rango, 2-19; VAF media, 0.39) y este hallazgo indica que las mutaciones compartidas entre células normales y tumorales no se deben a contaminación durante la separación, porque las poblaciones normales no presentan estas mutaciones clonales y si otras con menor VAF. El perfil mutacional de los linfocitos B patológicos y de las CPs no es exactamente igual; comparten el 85% de las mutaciones (rango, 25%-100%) y esto sugiere que no todos los linfocitos B patológicos se diferencian a CPs. Las alteraciones cromosómicas sólo se encontraron en las células B patológicas. Los estudios transcriptómicos revelaron que en pacientes con GMSI-IgM, las células clonotípicas estaban confinadas a células B maduras y CPs, mientras que en pacientes con MW, algunas células clonotípicas presentaban un perfil transcripcional más inmaduro. Los experimentos *in vivo* mostraron que la expresión de MYD88 mutado provoca un incremento en el número de plasmablastos B220+CD138+ y CPs B220-CD138+ en tejidos linfoides y MO, siendo este incremento más significativo cuando la inducción de la mutación se produjo en estadios previos que cuando se produjo en células B de centro germinal. Sin embargo, en ninguna de las condiciones observamos clonalidad o enfermedad hematológica.

Conclusiones: Nuestros resultados ponen de manifiesto que los pacientes con MW presentan mutaciones somáticas, entre ellas la MYD88^{L265P}, en estadios más inmaduros. Estos resultados sugieren que la MW podría resultar de una linfopoyesis clonal que, en determinados individuos, afecta al gen MYD88. Sin embargo, es la acumulación de otros eventos genéticos (presentes en las células tumorales y ausentes en células B normales) la que condiciona la patogénesis de la MW.

Banco de Sangre y Práctica Transfusional

CO-013

MATURITY ASSESSMENT IN PATIENT BLOOD MANAGEMENT (MAPBM) MAPBM 2016, 2017, 2018, 2019 A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO

Pérez Martínez Carmen¹, De La Fuente Graciani Ignacio¹, Ruíz López Nuria¹, Díaz Gálvez Francisco Javier², Pérez González Sonia¹, Bourgeois Gracia Monique¹, Golvano Guerrero Eva María¹, Caballero Berrocal Juan Carlos¹, Gómez García Lara María¹, Cuello García Rebeca¹, García de Coca Alfonso¹, Bombín Canal Carolina¹, Cebeira Moro María José¹, Acevedo García Rosa María¹, García Bacelar Ana¹, Tamayo Velasco Álvaro¹, Peñarrubia Ponce María Jesús¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid; ²Hospital Clínico Universitario Burgos

Introducción: Patient Blood Management (PBM) es una estrategia multimodal centrada en el paciente para minimizar la transfusión innecesaria, mejorar la evolución clínica del paciente, reducir los costes de la asistencia sanitaria y preservar un bien escaso como son los hemoderivados.

Métodos: Con el objetivo de identificar la variabilidad en la práctica transfusional por procedimientos y comparar los datos de los diferentes hospitales, desde el año 2016 nuestro centro comienza a participar en el programa MAPBM con un total de 4 ediciones: MAPBM 2016, 2017, 2018 y 2019, recogiendo en cada una de ellas datos de los años anteriores: 2015, 2016, 2017 y 2018. Los servicios participantes en nuestro centro fueron hematología y anestesiología, con pacientes de traumatología, cirugía general, cirugía cardíaca y cirugía general. El programa analiza todos aquellos pacientes que durante un periodo de estudio habían sido ingresados en el hospital por 6 procesos con gran impacto en la práctica transfusional (Gráfico 1) siguiendo la premisa de “transfundir el componente sanguíneo más adecuado al paciente adecuado y en el momento adecuado”.

Resultados: Se apreció un aumento de participación de hospitales (MAPBM 2016: 21 centros; MAPBM 2017: 31 centros; MAPBM 2018: 43 centros; MAPBM 2019: 42 centros) y pacientes de nuestro centro (MAPBM 2016: 1065 pacientes; MAPBM 2017: 1096 pacientes; MAPBM 2018: 1077 pacientes; MAPBM 2019: 1142 pacientes). En total se han evaluado 4380 pacientes con procesos quirúrgicos durante 4 años. Se experimentó una reducción progresiva y muy importante en la tasa transfusional por procedimiento hasta ser menor que la estándar (a excepción de las válvulas cardíacas, en la que es similar). Respecto a las tasas iniciales de la edición MAPBM 2016 se obtienen las siguientes conclusiones (Figura 1):

- PTC: 38% vs 13,3% (reducción del 65%).
- PTR: 21% vs 4,1% (reducción del 80%).
- Colon. lap.: 25% vs 10% (reducción del 60%).
- Válvula: tasa transfusional similar (57,5% vs 58,5%).
- Fr. Fémur: 49% vs 37,4% (reducción del 25%).
- H. dig: 53% vs 49,6% (reducción del 7%).

El umbral transfusional (valor medio de hemoglobina previo a la transfusión) ha continuado reduciéndose (de 9,3gr/dl en 2015 a 8,1gr/dl en 2018), y se mantiene por debajo del estándar (Figura 2). El índice de transfusión total (número de concentrados que se administra por cada 1000 pacientes ingresados), ha pasado de 1,58 concentrados por cada 1000 pacientes ingresados por los procesos que se evalúan en MAPBM 2016 a 1,1 en MAPBM 2019. Globalmente, esto ha supuesto una reducción de transfusión de 550 concentrados de hematíes (la diferencia entre lo que se hubiera transfundido con las tasas previas respecto a las tasas actuales en los 1142 pacientes de nuestro centro de la última edición MAPBM 2019), con el consiguiente ahorro en costes (estimando los costes directos de la transfusión con un precio estimado de 105 euros por cada concentrado de hematíes, un ahorro 2-3 veces superior teniendo en cuenta el proceso global de la transfusión que incluye personal sanitario y material).

En cuanto a los resultados finales (morbimortalidad, estancia media), la estancia global (8,17) ha sido menor a la esperada (corregida por el índice de comorbilidad de Elixhauser: 9,47), y ha disminuido 2 días respecto a la de MAPBM 2016 (10,22). La mortalidad no ha aumentado, y ha sido menor que el estándar.

Conclusiones: Existe una evidencia creciente en que los programas PBM reducen de manera eficaz la transfusión innecesaria evitable y me-

yoran la evolución postoperatoria y los costes.

Sin embargo la puesta en marcha de un programa PBM es transversal a toda la organización y supone una transformación de cultura organizativa en cada centro hospitalario.

No declaración de conflicto de interés.

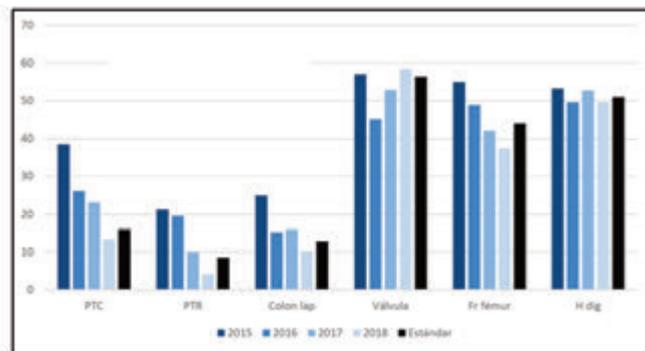


Figura 1. Procesos con impacto en la práctica transfusional: Prótesis de cadera (PTC), Prótesis de rodilla (PTR), Cirugía de cáncer colorrectal (Colon. lap.), Cirugía cardíaca valvular (Válvula), Fractura de cadera (Fr. Fémur), Hemorragia digestiva (H. dig). Tasa transfusional: porcentaje de episodios a los que se les transfunde al menos una unidad de concentrado de hematíes (eje de ordenadas).

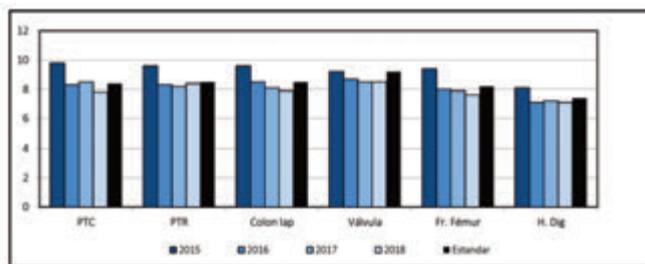


Figura 2. Umbral transfusional: nivel de hemoglobina (gr/dl) previo a la transfusión (eje de ordenadas).

Bibliografía

1. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(2):283-92.
2. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change. *Transfusion*. 2014;54(10 Pt 2):2646-57.
3. Anthes E. Evidence-based medicine: Save blood, save lives. *Nature*. 2015;520(7545):24-6.
4. Bisbe E. Abstracts of the 18th Annual NATA Symposium on Patient Blood Management. *Transfusión Medicina*. 2017;27(Suppl. 1):22-71.
5. Most Frequent Procedures Performed in U.S. H.s., 2010, Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). February 2013. Agency for Healthcare Research and Quality.
6. Shander et al. Appropriateness of Allogeneic Red Blood Cell Transfusion: The International Consensus Conference on Transfusion Outcomes. *Transfusion Medicine Reviews*, Vol 25, No 3, 2011: 232-246
7. Australia NBA. Patient Blood Management Guidelines. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>.
8. Leal-Naval SR, Muñoz M, Asuero M, et al; Spanish Expert Panel on Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the “Seville Document”. *Blood Transfus.* 2013 Oct; 11(4): 585-610.

CO-014

COMPARACIÓN DE RENDIMIENTO TRANSFUSIONAL E IMPACTO CLÍNICO ENTRE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS IRRADIADOS E INACTIVADOS

Gómez Catalán I¹, Montoya Morcillo MC¹, Sánchez Jaén M¹, Marín Sánchez A¹, Serrano Martínez A¹, Rubio Batlles M¹, Ruiz Marcos FM¹, Hernández de León de Castro N¹, Andrés Pretel F¹, Algarra Algarra L¹, Romero Macías JR¹

¹Hospital General Albacete

Introducción: Los avances en el tratamiento y el incremento de la incidencia de neoplasias hematológicas han conducido a un incremento en la necesidad transfusional de plaquetas. La inactivación de patógenos mediante sistemas como *Intercept Blood System* (tratamiento fotoquímico con Amotosaleno y luz UVA) presenta ventajas en cuanto a prolongación de su duración y seguridad, ya que inactivan entre otros microorganismos, coronavirus como MERS-COV y SARS-COV.

Material y Métodos: Comparar el rendimiento entre concentrados de plaquetas (CP) inactivados e irradiados, mediante un estudio retrospectivo, multicéntrico, desde noviembre de 2019 hasta marzo 2020, de pacientes hematológicos que han recibido transfusión de CP inactivados o irradiados de forma profiláctica o ante un procedimiento invasivo. El rendimiento post transfusional a las 24h se ha calculado según la fórmula del cálculo del recuento corregido: CCI = [(Recuento post-transfusional - Recuento pre-transfusional) (x10⁹/L) x Superficie corporal (m²)]/Plaquetas transfundidas (x10¹¹). Se han descrito las características más destacadas de cada grupo. Se han medido el volumen y la cantidad de plaquetas de cada uno de los CP inactivados y de los CP irradiados. El análisis se ha realizado mediante IBM SPSS Statistics 21.

Tabla 1. Tabla de características de los pacientes y del tratamiento recibido con lenalidomida y pomalidomida.

		CP IRRADIADOS	CP INACTIVADOS	P
DIAGNÓSTICO DEL RECEPTOR	LMA	18 (54,5%)	14 (35%)	0,043
	LNH	12 (36,4%)	12 (30%)	
	INSUFICIENCIAS MEDULARES	0	6 (15%)	
	DGP	3 (9,1%)	5 (12,5%)	
	LH	0	3 (7,5%)	
TRATAMIENTO DEL RECEPTOR	Quimioterapia intensiva	20 (60,6%)	25 (64,1%)	0,061
	Auto-TPH	13 (34,9%)	9 (23,1%)	
	TIS	0	5 (12,8%)	
INCIDENCIA SANGRADO POSTERIOR	Sí	5 (15,2%)	7 (17,5%)	0,78
	No	28 (84,8%)	33 (88,5%)	
FIEBRE	Sí	15 (45,5%)	18 (45,5%)	0,3
	No	28 (84,5%)	27 (67,5%)	

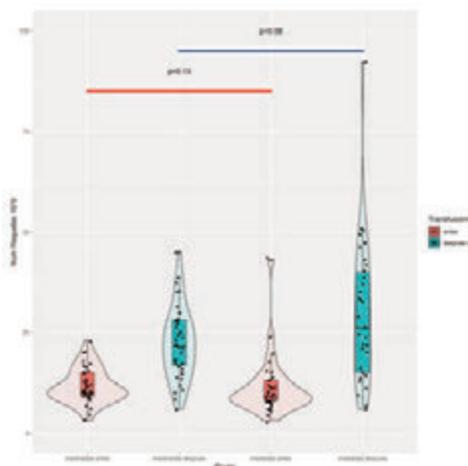


Figura 1.

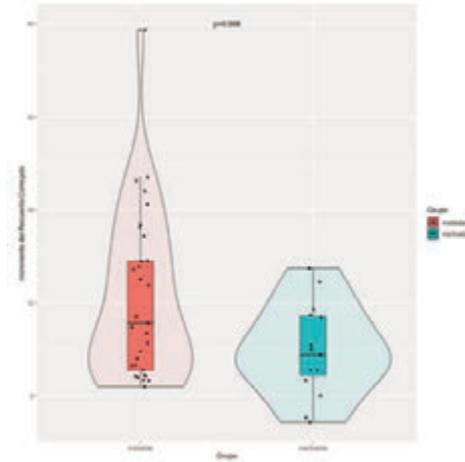


Figura 2.

Resultados: La media de volumen y cantidad de plaquetas de cada uno de los CP inactivados, fue de 294ml y 2,94x10¹¹ y de los CP irradiados fue de 339ml y 3,34x10¹¹. La distribución del contejo de plaquetas previo se muestra en la Figura 1. La mayoría de pacientes en ambos grupos fueron oncohematológicos (Tabla 1). Se analizaron 73 transfusiones de plaquetas, de los cuales 33 fueron CP irradiados y 40 CP inactivados. El análisis de la media de la CCI y del incremento post transfusional a las 24h según el tipo de CP transfundido fue para los CP irradiados de 10,34 (±8,86) y 18, 42 (±15,63) para los CP inactivados de 4,91 (±4,89) y 10,40 (±8,6), con resultados estadísticamente significativos (p 0,009) y p (0,04), respectivamente (Figura 2). Los días desde la transfusión hasta el alta sí mostraron diferencias significativas, la media de los pacientes que recibieron CP irradiados de 14 (±8) y de CP inactivados de 10 (±8) (p 0,03), siendo un probable factor de confusión la indicación clínica de la transfusión en función del diagnóstico. No hubo diferencias respecto a la incidencia de sangrado leve (epistaxis) posterior a la transfusión (Tabla 1) Ningún paciente presentó infección transmitida mediante la transfusión, reacciones adversas relacionadas con la transfusión ni episodios de sangrado graves posteriores a la transfusión.

Conclusiones: La transfusión de CP inactivados presenta menor rendimiento post transfusional a las 24h comparada con la transfusión de CP irradiados, sin mostrar diferencias en el perfil de seguridad ni en el riesgo de sangrado. Además, presenta ventajas en relación a la gestión de almacenaje y probablemente en cuanto a la seguridad transfusional, asegurando la no transmisión de Covid-19, factores de especial interés en periodos ante brotes emergentes como en la actual pandemia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CO-015

EL PAPEL DEL RITUXIMAB EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y EN LA ACTIVIDAD DE ADAMTS13 EN PACIENTES CON PTT: UNA SERIE DE 11 CASOS

Gutiérrez Pastor Natalia¹, Campos Davó Elia¹, Garzo Moreno Ana¹, López Marin Javier¹, Morillas Franco Marina¹, Pérez Sala Maria¹, Marco Vera Pascual¹, Hernández Mateo Luis¹, Sarmiento Palao Hector¹

¹Hospital General Universitario De Alicante

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTT) es una enfermedad mediada por autoanticuerpos contra ADAMTS13 que condiciona un déficit en la actividad del mismo. El tratamiento convencional se basa en plasmaféresis y corticoterapia. Rituximab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20, se ha introducido en el manejo de la PTT con el fin de reducir la incidencia de recaídas. En este estudio, se evalúa la respuesta al tratamiento con rituximab en cuanto a la recuperación de la actividad de ADAMTS13 y su seguimiento a largo plazo.

Material y Métodos: Se trata de una serie de 11 casos diagnosticados de PTT adquirida desde 1982 hasta 2019, ingresados en el servicio de Hematología. Se ha realizado un seguimiento desde 2015 hasta 2020, con controles de la actividad de ADAMTS13 con una periodicidad va-

riable según situación clínica. En este periodo de tiempo, todos los pacientes han recibido al menos 4 dosis semanales de rituximab en algún momento de la evolución de la enfermedad, 7 de ellos tras 1 o más recaídas clínicas y/o biológicas y 4 de ellos en el momento inicial tras el diagnóstico.

Resultados: Al mes de completar el tratamiento con rituximab, se objetiva una recuperación del ADAMTS13 mayor al 50% en 10 de los pacientes, con una media del 70% (rango 51.7%-95.8%). Esta respuesta se ha mantenido durante una media de 30 meses sin objetivar recaídas (rango 24-40 meses). Tras este periodo de tiempo, al menos en 5 pacientes fue necesario un segundo ciclo de rituximab por descensos asintomáticos de la actividad de ADAMTS13, salvo en 1 de los casos que cursó en forma de recaída clínica. No obstante, 1 de los pacientes de nuestra muestra inicial fue refractario al tratamiento con rituximab, precisando posteriormente del uso de otros fármacos como bortezomid y caplacizumab.

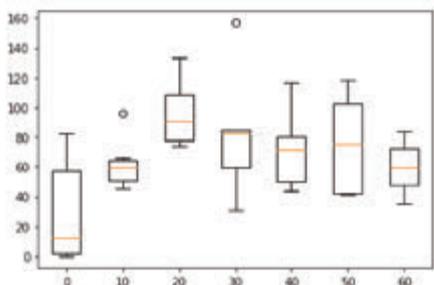
Conclusiones: En nuestro centro, la tendencia de incluir rituximab en el manejo inicial del paciente se ha introducido en los últimos años. En este grupo de pacientes solo se incluyen aquellos que han sido diagnosticados más tardíamente de PTT (2017-2019). Con estos datos no podemos valorar si existen diferencias significativas en cuanto al uso precoz de rituximab en los nuevos diagnósticos de PTT en términos de respuesta a largo plazo por el tiempo estudiado. Con el uso de rituximab se ha conseguido una respuesta rápida y mantenida en términos de recuperación de la actividad de ADAMTS13 a lo largo del tiempo.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla 1. Características Clínicas y Analíticas de Los Pacientes.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Características clínicas											
Año de	1987	2004	2008	2009	2011	2014	2015	2017	2018	2019	2019
Edad de	23	30	33	35	35	35	35	38	40	51	19
Sexo	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Grupos	O-	O-	A	B-	O-	O-	O-	A	B-	O+	O+
Estado	Recido	Inicio	Inicio	Inicio	Inicio						
Terapias previas	No	No	Yes	Yes	No						
Analíticas											
Hb (g/dl)	105	-	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Hct (%)	30	-	31	34	34	34	34	34	34	34	34
Pre-B	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Post-B	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ADAMTS13											
Pre-B	1.58	11.8	11	2.4	4.9	0	1.08	0.21	2.3	0.84	0
Post-B	55.2	68.8	87.5	68.75	85.3	82.5	82.75	78.1	95.8	51.75	8
Responde*											
Meses	22	28	34	40	30	38	48	28	27	15	0
NI valores	2	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1

Grupos sanguíneos: "O" grupo sanguíneo, "M" hemoglobina, "Yes" sí, "No" no, "NI" no informado, "V" valor, "VGA" virgula.
 * Todos los pacientes han recibido plasmaféresis y tratamiento con corticoides con anterioridad y/o de manera concomitante.
 † Los pacientes 2 y 5 recibieron 4 dosis de rituximab en 2009 y 2011, respectivamente, tras una o más recaídas clínicas.
 ‡ El término "recido" hace referencia a disminución de la actividad de ADAMTS13 asintomática, esto es, recidos biológicos, e inclusión de pacientes número 2, que cursó con recaída clínica post-B.
 § Respuesta en meses que ha transcurrido desde rituximab hasta descendencia de ADAMTS13 > 50% asintomático, recido clínico o última consulta reciente.



Box plot en el que se representa la variación de la actividad de ADAMTS13 (%) en el tiempo tras el primer ciclo de rituximab en las primeras 60 semanas de seguimiento. La mediana más alta de actividad de ADAMTS13 se alcanza en las primeras 20 semanas tras el tratamiento, descendiendo posteriormente de manera paulatina con medianas sobre el 60% de actividad en la semana 60. No podemos cuantificar el número exacto de pacientes que presentan un valor determinado de actividad en un momento puntual del seguimiento.

Gráfica 1. Variación De La Actividad De Adamts13 Tras Rituximab

CO-016

MANEJO TRANSFUSIONAL EN ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE EN PACIENTES MENORES DE TRES MESES. DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS Y PROPUESTA DE ALGORITMO DE TRANSFUSIÓN

Zamanillo Herreros Irene¹, Zafra Torres Denis¹, López Muñoz María de las Nieves¹, Ñíguez García Rodrigo¹, Poza Santaella María¹, Vera Guerrero Elena¹, Hidalgo Soto Marta¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, Gutiérrez López de Ocariz Xabier¹, De Nicolás Sol Rodrigo¹, Gil Manso Rodrigo¹, Colmenares Gil Rafael¹, Gil Alós Daniel¹, Montejano Ortega Laura¹, Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una enfermedad poco frecuente en niños. La prevalencia exacta es desconocida, pero se sabe que aumenta con la edad y en niños menores de 3 meses es un proceso excepcional, debido principalmente a la inmadurez del sistema inmune. Las transfusiones en estos pacientes resultan frecuentemente problemáticas por el alto requerimiento, la reactividad cruzada con autoanticuerpos que dificulta la interpretación de las pruebas cruzadas y la disponibilidad limitada de muestra para su estudio. En este trabajo se describen tres pacientes, dos varones y una mujer, con edades comprendidas entre los 6 días y los dos meses, con anemia hemolítica inmune no producida por aloanticuerpos. Se propone un algoritmo de actuación para realizar transfusiones de forma segura.

Métodos: Revisión de las historias clínicas de los pacientes, programa de transfusión eProgesa y la literatura disponible sobre el tema.

Resultados: Los tres pacientes se presentaron con anemia normocítica severa (Hb 3.5-5.3 g/dl), datos de hemólisis con LDH y bilirrubina elevadas, test de Coombs directo IgG y C3 positivo y presencia de panaglutinina en la identificación de anticuerpos irregulares. En los tres casos las madres habían realizado seguimiento durante el embarazo sin datos de aloinmunización, repitiéndose el estudio con escrutinio de anticuerpos irregulares negativos. No existía incompatibilidad ABO ni Rh. Se envió muestra al centro de referencia de inmunohematología que descartó de forma razonable la presencia de anticuerpos de baja incidencia. Todos ellos precisaron transfusión, con una media de 10 concentrados de hematíes (CH). Ante la imposibilidad de obtener pruebas cruzadas negativas se decidió transfusión de CH irradiados compatibles con fenotipo del niño y cruzando con el plasma materno. No hubo ninguna reacción hemolítica transfusional (Tabla 1).

Tabla 1. Características y evolución de los pacientes.

	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
	Día 1	Día 30	Día 1	Día 20	Día 1	Día 20
Evolución analítica						
Hb (g/dl)	5,3	8,4	4,8	9,2	5,6	8,8
Reticulocitos x1000/ μ l	-	254,4	6	58,6	14,5	84,3
Bilirrubina (mg/dl)	7,8	1,3	17	1,3	11,7	0,4
LDH (U/l)	580	260	572	221	827	-
Coombs directo	Positivo (1+)	-	Positivo (4+)	Positivo (4+)	Positivo (2+)	Positivo (1+)
Edad al diagnóstico	2 meses		6 días		1 mes	
Independencia transfusional	10 días		8 meses		1 mes	
Tratamiento	- Corticoides - Inmunoglobulinas (1 dosis) - Rituximab (4 dosis) - Micofenolato		- Exanguinotransfusión - Corticoides - Inmunoglobulinas (1 dosis) - Micofenolato		- Corticoides (seguimiento corto)	
Causa posible	No identificada		No identificada		Infección por CMV	

Conclusiones: Para el manejo transfusional de la AHAI en pacientes menores de 3 meses se debe tener en cuenta la posibilidad de un aloanticuerpo procedente de la madre, ya que los niños no presentan exposiciones previas. La posibilidad de reacción transfusional se puede minimizar transfundiendo CH compatibles con el fenotipo del paciente que crucen con el plasma materno y así también se reduce el riesgo de aloinmunización en pacientes que pueden requerir transfusiones repetidas. Además, se debe considerar la transfusión de componentes irradiados ante la posibilidad de inmunodeficiencia

subyacente. En la medida de lo posible se recomienda ampliar estudio con determinación del genotipo eritrocitario y presencia de anticuerpos de baja incidencia (Figura 2).

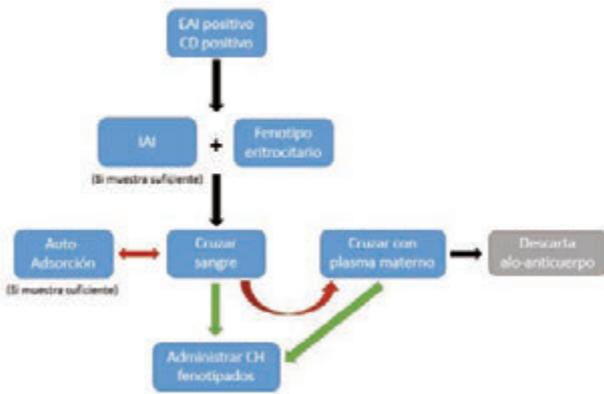


Figura 2. Algoritmo propuesto de actuación ante una sospecha de AHA en pacientes menores de tres meses.

CO-017

REVISIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALBÚMINA EN DISTINTAS INDICACIONES

Gutiérrez Valencia M¹, Leache Alegria Leire², Saiz Fernandez Luis Carlos³, Erviti López Juan¹, García Erce José Antonio⁴

¹Servicios Centrales. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; ²Investigación Biomédica. SNS-O; ³Complejo Hospitalario de Navarra; ⁴Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

Introducción: La albúmina tiene muy diversos usos en distintos ámbitos médicos. Sin embargo, no todas las indicaciones están respaldadas por una evidencia sólida. El objetivo fue revisar de forma sistemática la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de albúmina en distintas indicaciones. España no es autosuficiente en hemoderivados. Según el informe del Ministerio de Sanidad de 2018 apenas el 70% del consumo de albúmina es de producto nacional. La pandemia de la COVID puede conllevar problemas futuros de abastecimiento. Es fundamental promover su uso óptimo basado en la evidencia clínica.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en diciembre de 2019 en Medline y The Cochrane Library. Se priorizaron las revisiones sistemáticas, seguidas de los ensayos clínicos aleatorizados y posteriormente los estudios observacionales. La pregunta PICO se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Pregunta PICO.

P (población)		<p>Principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hepatopatías descompensadas Críticos Quirúrgicos Quemados Hipoalbuminemia Síndrome nefrótico <p>Secundarias:</p> <p>Se distinguen subgrupos en cada población</p>
I (intervención) y C (comparación)		<p>Albúmina vs. No albúmina vs. otros fluidos vs. vasoconstrictor</p>
O (outcomes)	Claves	<ul style="list-style-type: none"> -Mortalidad -Insuficiencia renal (IR) o terapia reemplazo renal -Pérdida sanguínea, requerimiento de transfusión -Disfunción orgánica -Eventos adversos graves
	Importantes	<ul style="list-style-type: none"> -Requerimiento y duración ventilación mecánica (VM) -Duración estancia en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y estancia hospitalaria -Reintervenciones -Ingreso / Reingreso -Otras complicaciones

Resultados

Tabla 2. Resumen de Resultados:

Situación	Albúmina vs. cristaloideas	Otras comparaciones
Críticos	Sepsis/shock séptico	NS
	Neurológicos	Mortalidad: desfavorable a albúmina
Quirúrgicos	Cualquier cirugía	Hemorragia: desfavorable a albúmina
	Cirugía cardíaca	Transfusión: desfavorable a albúmina Mortalidad, reemplazo renal, duración estancia, VM, reintervenciones: NS
Quemados	Mortalidad: NS o desfavorable a albúmina (baja, muy baja calidad)	-
Hipoalbuminemia	-	Disfunción albúmina vs. desfavorable a albúmina , VM: NS -Estancia hospitalaria, reingreso: S a favor de albúmina
Síndrome nefrótico	-	No evidencia en adultos
Situación		
Albúmina vs. Otros fluidos		
Hepatopatías descompensadas	Paracentesis	DOP: favorable a albúmina Resto de variables: NS
	PBE	Mejora supervivencia e IR vs alternativa (no albúmina o HEA) Muy baja incidencia en pacientes de bajo riesgo
	Hiponatremia hipervolémica	Muy escasa evidencia de beneficio con albúmina
	SHR	Evidencia indirecta. Posible efecto dosis-dependiente de albúmina
	Paciente ingresado con edemas	Mejoría con albúmina solo en tiempo de hospitalización
	Situación	
Albúmina vs no albúmina		
Hepatopatías descompensadas	Tratamiento crónico	Podrían esperarse beneficios con albúmina en pacientes seleccionados
	EH	No está claro el efecto de la albúmina sobre control de EH y supervivencia

DOP: disfunción circulatoria inducida por paracentesis; EH: encefalopatía hepática; HEA: hidroxietil almidón; IR: insuficiencia renal; NS: no diferencias estadísticamente significativas; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; S: diferencias estadísticamente significativas; SHR: síndrome hepatorenal; VM: ventilación mecánica

Conclusiones: La albúmina se emplea en ocasiones para indicaciones en las que no existe evidencia de beneficio. La revisión sistematizada de la evidencia y su análisis crítico son herramientas fundamentales para establecer protocolos que permitan optimizar el uso de hemoderivados.

Financiación: Sin financiación

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al trabajo presentado.

Área temática: Banco de sangre y práctica transfusional

CO-018

EFICIENCIA EN LA RECOLECCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA

García García Irene¹, Tenorio Nuñez¹, Moreno Jiménez María Gemma¹, María Concepción¹, Cid Vidal Joan², Velázquez Kennedy Kyra¹, Jiménez Marín Ana¹, Vallés Carboneras Ana¹, Luna de Abia Alejandro¹, Martín Moro Fernando¹, Michael Fernández Berta¹, Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Saéz Marín Adolfo¹, Sánchez Tornero Adrian¹, López Jiménez Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Hospital Clinic de Barcelona

Introducción: La aféresis de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) es un procedimiento seguro pero no exento de riesgos. Por ello, su optimización es fundamental para obtener la dosis celular objetivo (CD34/Kg) realizando el menor número de procedimientos, con el menor volumen de procesamiento en el menor tiempo posible.

Una forma de optimizar el procedimiento es conocer el coeficiente de eficiencia CE2 ((CD34+ totales en el producto x volumen del producto) / (CD34+ pre-aféresis x volumen procesado)) que permite calcular la volemia a procesar en función del objetivo CD34/Kg a conseguir. Sin embargo, la CE2 no es la misma en todos los pacientes y donantes. El objetivo de este trabajo es establecer qué variables afectan a la CE2 para identificar áreas de mejora en la estrategia de recolección.

Métodos: Se analizó la CE2 de 405 aféresis de PHSP realizadas en nuestro centro desde enero/2015 hasta marzo/2020 teniendo en cuenta las variables: edad, sexo, patología de base o donante alogénico, día de

la aféresis (+4 vs sucesivos), movilización o no con plerixafor y factores de riesgo de mala movilización (haber recibido =3 líneas de quimioterapia, fármacos alquilantes, lenalidomida y radioterapia). Para el análisis de resultados utilizamos las pruebas T de Student y ANOVA para la comparación de medias cuándo las variables seguían una distribución normal, y la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis en el caso de variables de distribución no normal (IBM SPSS Statistics 25).

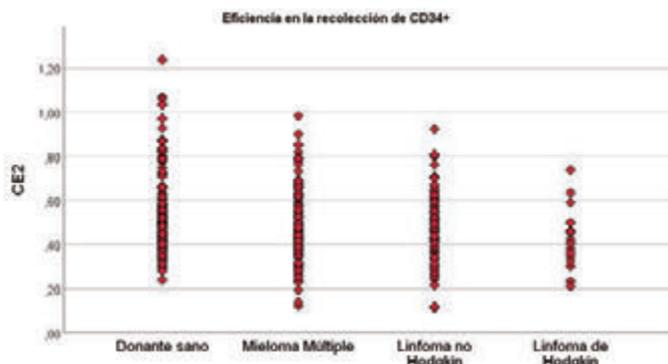
Resultados: La CE2 fue mayor en donantes alogénicos (53 ±17%) que en pacientes (47 ±15%; p=0,008). Dentro del grupo de donantes alogénicos, hubo una mayor CE2 en las aféresis realizadas en el día +4 respecto a las realizadas en el día +5 o sucesivos, con una mediana de eficiencia de 54% (28%-106%) vs 44% (24%-107%) (p <0.001) respectivamente (Tabla 1).

En el grupo de pacientes autólogos encontramos además diferencias en la CE2 en función de la patología de base: 48 ±15% en Mieloma Múltiple, 48 ±16% en Linfoma no Hodgkin y 39 ±17% en Linfoma de Hodgkin (p=0,008) (Gráfica 1). Los pacientes con MM que se movilizaron sin plerixafor (n=107) presentaron una CE2 media (±DE) superior a aquellos que por ser malos movilizadores requirieron el uso de plerixafor (n= 28) (49% ±14% vs 41% ±17% respectivamente) (p=0,002) (Tabla 1). No encontramos diferencias en el resto de las variables analizadas (edad, sexo y factores de mala movilización) en los diferentes grupos analizados.

Conclusiones: El conocimiento de la CE2 en la recolección de PHSP en una unidad de aféresis puede tener impacto en la estrategia de planificación. Nuestra experiencia nos ha permitido planificar la aféresis de PHSP de los donantes sanos en el día +4 dado que proporciona mayor eficiencia que días sucesivos. La disminución de la eficiencia en los MM malos movilizadores y en los LH es también considerada a la hora de planificar la obtención en estos pacientes y las volemias a procesar.

Tabla 1. Características de los donantes alogénicos y pacientes autólogos. Eficiencias (CE2%) diferenciales en función de las variables analizadas.

Patología de base	N	Sexo (hombre:mujer)	Edad (media ±DE)	Eficiencia (media ±DE o mediana y rango)
Donante alogénico (todas)	161	1:1	43 ±13	53% ±17%
Donante alogénico día +4	76	1:1	40 ±14	54% (28%-106%)
Donante alogénico día >4	85	1:1	44 ±13	44% (24%-107%)
Pacientes autólogos (todas)	223	1:1	56 ±12	47% ±15%
Mieloma múltiple	135	1:1	59 ±9	48% ±15%
Mieloma múltiple sin plerixafor	107	1:1	58 ±9	49% ±14%
Mieloma múltiple con plerixafor	28	1:2	62 ±7	41% ±17%
Linfoma no Hodgkin	71	1:1	54 ±12	48% ±16%
Linfoma de Hodgkin	17	1:2	40 ±17	39% ±17%



Gráfica 1. Distribución de las eficiencias CE2 encontradas en donantes sanos y en pacientes autólogos en función de la patología de base.

CO-019

COMPARACIÓN DEL SOPORTE TRANSFUSIONAL DURANTE LOS 100 PRIMEROS DÍAS DE UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS HAPLOIDÉNTICO VERSUS ALOGÉNICO DE DONANTE EMPARENTADO O NO EMPARENTADO

Santos Gómez Mireia¹, Ancochea Serra Águeda¹, Alonso Nogués Eva¹, Grifols Ronda Joan Ramon¹, Millán Álvarez Anna¹, Morgades De la Fe Mireia², Comes Escoda Martina², Espasa Pérez Andrea², Cañamero Giró Eloi², Ferrà Coll Christelle², Vives Polo Susana², Torrent Catarineu Anna², Moreno Velázquez Miriam², Batlle Massana Montserrat², Xicoy Cirici Blanca², Abril Sabater Laura², Ibarra Fernández Gladys², Senín Magán Alicia², Ribera Santasusana Josép Maria², Sancho Cia Juan Manuel²

¹Banc de Sang i Teixits; ²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Introducción: los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) habitualmente precisan de un alto soporte transfusional. En los últimos años se ha observado un incremento importante de los TPH haploidénticos (haploTPH), por tratarse de una opción viable ante pacientes sin hermano o donante no emparentado compatible. Se cree que el requerimiento transfusional en los haploTPH podría ser superior debido a su mayor disparidad genética y retraso de injerto. El objetivo de este estudio fue comparar el soporte transfusional (pool de plaquetas [PP] y concentrados de hematies [CCHH]) durante los primeros 100 días (a los 30 días y entre los 31-100 días) después de un haploTPH frente a un TPH alogénico de donante emparentado (DE) o no emparentado (DNE).

Métodos: estudio retrospectivo unicéntrico de una serie de 33 receptores de un haploTPH entre los años 2013 y 2019. Se excluyeron los casos de fallo de injerto primario (n=4). Los pacientes receptores de un TPH alogénico de DE o DNE (grupo aloTPH) realizados entre 2004 y 2019 fueron utilizados como controles. La fuente de obtención de los progenitores hematopoyéticos fue sangre periférica o médula ósea, no se incluyó cordón umbilical. Se descartaron 8 receptores de un haploTPH por ausencia de controles con características similares. Las plaquetas transfundidas eran de pool de 6 unidades de sangre obtenidas mediante el sistema de fraccionamiento REVEOS™. Todas las unidades de CCHH y PP transfundidas fueron leucodeplecionadas e irradiadas.

Tabla 1. Características clínicas basales y relacionadas con el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de la serie de pacientes (n=50).

	TPH haploidéntico (n=23)	TPH alogénico DE/DNE (n=23)	P
Género, n (%)	Varones	13 (52%)	1.000
	Mujeres	12 (48%)	
Edad del paciente al TPH (años, mediana (rango))	31 (20 - 69)	36 (14 - 67)	0.399
Diagnóstico, n (%)	Leucemia aguda/SM/DP	14 (50%)	1.000
	Linfoma	8 (32%)	
	Otros*	3 (12%)	
Líneas de tratamiento recibidas, n (%)	0-2	15 (60%)	0.771
	≥2	10 (40%)	
Estado de la enfermedad al TPH, n (%)	1ª Remisión completa	7 (28%)	1.000
	Otros	18 (72%)	
Días de ingreso en el TPH, mediana (rango)	36 (14 - 92)	29 (10 - 133)	<0.001
Fuente de progenitores, n (%)	Sangre periférica	21 (84%)	1.000
	Médula ósea	4 (16%)	
Intensidad del acondicionamiento, n (%)	Mieloablativo	10 (40%)	1.000
	No mieloablativo	13 (60%)	
TPH autólogo previo, n (%)	No	20 (80%)	1.000
	Si	5 (20%)	
Incompatibilidad ABO, n (%)	No	18 (72%)	0.621
	Menor	4 (16%)	
	Bidireccional	0 (0%)	
	Mayor	3 (12%)	
Número de CD34+ x106/kg, mediana (rango)	5 (1.30 - 7.99)	4.14 (2 - 6.40)	0.296
Injante de plaquetas (días, mediana (rango))	>20x10 ⁹ /L	27 (11 - 66)	0.016
	>50x10 ⁹ /L	31.50 (16 - 66)	
Injante de neutrófilos (días, mediana (rango))	>0.5x10 ⁹ /L	18 (13 - 29)	0.062
	>1x10 ⁹ /L	19 (14 - 31)	

*D6: donante emparentado; DNE: donante no emparentado
¹Leucemia aguda mieloide (n=1); Leucemia aguda linfocítica (n=1)
²Linfoma mieloblastico (n=1)
³Linfoma de Hodgkin (n=2), Linfoma B de células grandes (n=1), Linfoma B de células del manto (n=1), Linfoma linfocítico (n=1), Linfoma T periférico (n=1), Leucemia linfocítica crónica (n=1), Leucemia mieloide crónica (n=1), Mieloma múltiple (n=1)

Resultados: Veinticinco casos de haploTPH fueron comparados con 25 receptores de un TPH DE (n=20) o TPH DNE (n=5) con características clínicas similares (Tabla 1). La mediana de estancia de ingreso, así como de implante plaquetar (>20x10⁹/L con independencia transfusional durante =7 días), fue mayor en el haploTPH (Tabla 1). Un 16% de los aloTPH (n=4) no recibió CCHH durante los 100 días post-TPH, mientras que ambos grupos recibieron PP (n=50). El porcentaje de pacientes transfundidos fue mayor a los 30 días que a los 100 días tanto en haploTPH (PP: 92% vs. 68%, CCHH: 92% vs 68%) como en aloTPH (PP: 96% vs 48%, CCHH: 72% vs 60%), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Entre los pacientes transfundidos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las unidades de PP o CCHH transfundidas a los 30 y 100 días en el grupo haploTPH respecto al aloTPH (Tabla 2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo haploTPH y aloTPH en supervivencia global (36% [95% IC, 18%-54%] vs. 38% [95% IC, 19%-57%], p=0.884), incidencia acumulada de recaída (24% [95% IC, 9%-42%] vs. 25% [95% IC, 10%-43%], p=0.956) e incidencia acumulada de mortalidad no debida a recaída (44% [95% IC, 24%-63%] vs. 41% [95% IC, 21%-60%], p=0.885) a los 2 años post-TPH.

Conclusión: Los hallazgos del presente estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas entre el soporte transfusional durante los primeros 100 días de un haploTPH y un TPH alogénico (DE o DNE), a pesar de observarse un implante plaquetar más tardío en el primer grupo.

Tabla 2. Unidades de pools de plaquetas (PP) y concentrado de hematíes (CCHH) transfundidas a los 30 y 100 días post-trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

	TPH haploalotípico	TPH alogénico DE/DNE ¹	p
Nº CCHH a día +30, mediana (extremos)	n=23 6 (1 - 15)	n=18 4 (1 - 17)	0.987
Nº CCHH entre día +31-100, mediana (extremos)	n=17 11 (1 - 27)	n=15 9 (2 - 38)	0.723
Nº total de CCHH transfundidos, mediana (extremos)	n=25 10 (1 - 35)	n=21 13 (1 - 51)	0.767
Nº PP a día +30, mediana (extremos)	n=23 9 (2 - 27)	n=24 4 (1 - 34)	0.191
Nº PP entre día +31-100, mediana (extremos)	n=17 16 (1 - 94)	n=12 16 (1 - 75)	1.000
Nº total de PP transfundidos, mediana (extremos)	n=23 14 (3 - 112)	n=23 8 (1 - 109)	0.777

sentaban riesgo de aloinmunización (Tabla 2). Se detectaron, por criterio 1: 25 D débiles y 1 D parcial (DARE), por criterio 2: 9 D Débiles y 1 D parcial (DAU-0), por criterio 3: 1 D parcial (DIIIc). Utilizando solo el criterio 1 no se habrían detectado 9 D débiles y 2 D parciales (un 29.7% del total). 2/3 D parciales aglutinaron 4+. La distribución por subtipos fue concordante con lo descrito en población caucásica: > 90% de subtipos D débiles con preponderancia de los tipos 1, 2 y 3, si bien destaca la elevada proporción relativa (21.6%) de los D débiles tipo 4 y 59, con prevalencia <2% en Europa. De los D var identificados el 86.5% pertenecen al "eurasian-cluster" de alelos RHD y 5 (13.5%) a clusters africanos: "weak D type 4-cluster" y "DAU-cluster" (Tabla 1), aunque 3 de estos 5 son de origen caucásico. Se objetivó en los D débil tipo 1, 2, 3, 4 y 59 una asociación del 100% con ciertos fenotipos RhCE (Tabla 3).

Conclusión: En 2 años se detectaron 37 D var con una distribución por subtipos similar a lo descrito en población caucásica, destacando una mayor prevalencia de tipos infrecuentes y/o pertenecientes a clusters africanos, sin justificación étnica a priori. Utilizar 2 métodos de tipaje Rh y la discrepancia entre ellos como criterio adicional de sospecha aumentó la detección de variantes. Se confirmó la asociación ya descrita de los D débiles 1, 2, 3 y 4 con ciertos haplotipos RhCE; se describe por primera vez la asociación del D Débil tipo 59 con el haplotipo RhCE. El fenotipo Rh completo podría tener un papel complementario en los protocolos de manejo transfusional del D var.

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

Tabla 1. Distribución de subtipos de D variante según genotipo y cluster filogenético.

D VARIANTE	N	%	CLUSTER
D débil	34	91.8	
Tipo 1	9	24.3	Eurasian D cluster
Tipo 2	14	37.8	Eurasian D cluster
Tipo 3	3	8.1	Eurasian D cluster
Tipo 4.0/4.3	3	8.1	Weak D type 4- cluster
Tipo 59	5	13.5	Eurasian D cluster
D parcial	3	8.1	
Tipo DIIIc	1	2.7	Eurasian D cluster
Tipo DAU-0	1	2.7	DAU-cluster
Tipo DARE (DAR 2)	1	2.7	Weak D type 4- cluster

Tabla 2. Distribución de subtipos de D variante según riesgo de aloinmunización anti-D.

SIN riesgo de aloinmunización anti-D		CON riesgo de aloinmunización anti-D			
N	%	N	%		
D débil tipo 1	9	24.3	D débil tipo 4.0/4.3	3	8.1
D débil tipo 2	14	37.8	D débil tipo 59	5	13.5
D débil tipo 3	3	8.1	D parcial tipo DIIIc	1	2.7
			D parcial tipo DAU-0	1	2.7
			D parcial tipo DARE (DAR 2)	1	2.7
TOTAL	26	70.2		11	29.7

Tabla 3. D variante y fenotipo RhCE asociado.

D variante	Fenotipo RhCE
D DÉBIL TIPO 1	Ccee
D DÉBIL TIPO 2	ccEe
D DÉBIL TIPO 3	Ccee
D DÉBIL TIPO 4.0/4.3	Ccee
D DÉBIL TIPO 59	Ccee

CO-020

D VARIANTE Y SUBTIPOS: DETECCIÓN Y ANÁLISIS DE CASOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Ortúzar Ariana¹, Pérez-Corral Ana María¹, Gómez-Centurión Ignacio¹, Lucea Irene², Benitez Pilar¹, Monsalvo Silvia¹, Díez-Martín José Luis¹, Anguita Javier¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

Introducción: Se han descrito más de 200 variantes del antígeno D (D var) entre subtipos D débiles y D parciales, con gran variabilidad inter-poblacional; algunos tienen riesgo de aloinmunización anti-D.

Objetivo: analizar los casos de D var detectados en el Servicio de Transfusión de un centro de tercer nivel entre 2018 y 2020.

Métodos: Se realiza tipaje ABO/Rh en tarjetas de aglutinación en columna de gel (Ortho BioVue®) y por aglutinación directa en tubo con reactivo Anti-D (RH1) TOTEM (Diagast®). Criterios de sospecha de D var: 1) resultado serológico =2+ o campo mixto en tarjeta, 2) discordancia entre el resultado tarjeta/tubo, 3) detección de anti-D en paciente D+. Se remite muestra al Centro de Transfusión de referencia para estudio mediante plataforma de genotipado Grifols® ID RHD XT y RBC-Verify Extend Innotrain®. Se realiza un análisis descriptivo retrospectivo unicéntrico.

Resultados: De 41 muestras estudiadas se confirmaron 37 casos de D var (34 [91.8%] D débiles y 3 [8.1%] D parciales; Tabla 1) con un valor predictivo positivo de los criterios de sospecha del 90.2%; 11/37 pre-

CO-021

USO DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN EL TRATAMIENTO DEL AGUJERO MACULAR DE MAL PRONÓSTICO

Pimentel Villar MA¹, Trujillo Pérez MM¹, Pimentel Pérez E¹, López Márquez TJ¹, Jiménez Moreno M¹, Almagro Torres F¹, López López JA¹

¹Hospital Universitario de Jaén

Introducción: El plasma rico en plaquetas (PRP) es un componente sanguíneo que contribuye a la reparación, curación y regeneración de los tejidos, al favorecer procesos celulares implicados en la misma mediante los factores de crecimiento (FC) y otros mediadores químicos liberados por las plaquetas. El PRP está siendo cada vez más utilizado en diversas especialidades, como en oftalmología para el tratamiento del agujero macular (AM). El AM consiste en la ruptura de todas las capas de la retina a nivel foveal, patología ligada al envejecimiento, que afecta predominantemente a mujeres (relación 2:1) hacia la séptima década de la vida, cuyo tratamiento estándar es la vitrectomía posterior por pars plana (VPP). Esta presenta una alta tasa de éxito, pero en casos complejos disminuye considerablemente. Por ello, se han descrito diversas modalidades de tratamiento complementario de la VPP en los casos de AM de peor pronóstico, como el colgajo/ trasplante de MLI o el uso de sustancias adherentes, principalmente hemoderivados, de los cuales el más extendido es el PRP, para favorecer la proliferación glial y su reparación (Tabla 1).

Objetivo: Evaluar la utilidad del uso del PRP asociado a VPP estándar en el tratamiento de los AM de mal pronóstico.

Material y Método: Se realiza un estudio observacional retrospectivo, de una serie de casos en el periodo de enero de 2018 a junio de 2020. La muestra consta de 16 casos (10 mujeres y 6 hombres), con edades entre 49 y 86 años, intervenidos en el Hospital Universitario de Jaén (HUJ) mediante VPP asociada a PRP, con periodo de seguimiento entre 1 y 22 meses. Método de obtención del PRP: (Figura 1). La concentración media de plaquetas en el PRP fue de 978.000/mL (rango 526.000-1.505.000/mL). Se indicó en los casos de mal pronóstico, encontrándose 11 casos de AM grandes, 2 recidivados, 1 recidivado y crónico, y 2 miópicos y grandes, todos en estadios 3 ó 4. Criterios de exclusión: Pacientes con marcadores positivos para VHC, VHB, VIH o sífilis, excepto con pruebas genómicas negativas, y aquellos con un proceso tumoral activo (RD1088/2005).

Tabla 1. Clasificación de Gass de los AM.

- Estado del AM	- García Arumí y otros encuentran que solo un 58% de AM en estadios 3-4 consiguen una AV final de 0,5 ó superior
- Tiempo de evolución	- Thomson señala que los pacientes intervenidos con una evolución crónica superior a dos años tienen peor índice de cierre anatómico y peor pronóstico visual
- Tamaño del AM	- Michael y otros encuentran un índice de cierre en AM menores 400 micras de un 92%, mientras que en AM mayores el porcentaje se reduce a un 56%
- AM miópico	- Alkaves y otros refieren tasas de cierre anatómico del AM en la miopía magna menores, entre el 62,5-87,5%
- AM refractario, persistente o recidivado	- D'Souza y otros refieren sólo un 46,7% de cierre tras una segunda VPP y uso de gas expansivo de larga duración. - Choukroun propuso la utilización de PRP y hasta la fecha hay pocos estudios que evalúen esta técnica

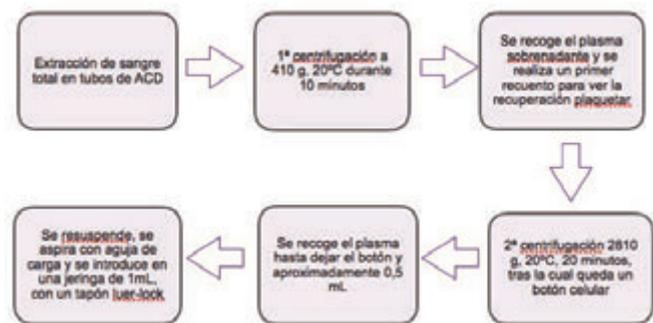


Figura 1.

Resultados: Se obtuvo cierre anatómico del AM en 14 pacientes (87,5%), con mejoría en la AV en 10 (62,50%), permaneciendo igual en 4 (25%) y empeorando en 2 pacientes (12,5%). En todos los casos de cierre anatómico se produjo mejoría de la sintomatología asociada, con disminución o desaparición de las metamorfopsias. Hay que dejar constancia de que en los dos casos no exitosos, ambos clasificados en estadio 4, uno de ellos corresponde al paciente de mayor edad de la serie, que presentaba un AM grande (>600micras) y crónico, y el otro caso corresponde al paciente con AM de mayor tamaño de la serie (>1.000micras). La tasa de cierres de AM complejos es similar a la descrita en el tratamiento de casos no complejos. Parece debido a que el PRP induce una proliferación fibrogliar localizada, favoreciendo el sellado del AM. Diversos autores establecen como factores de mal pronóstico predictivos de recuperación morfológica y visual los siguientes: (Tabla 2).

Conclusiones: Nuestros resultados avalan la utilización de PRP en casos complejos de AM, ya que fue efectivo logrando altas tasas de cierre. Estas preparaciones poseen el estándar de calidad de los componentes del banco de sangre y podrían ser de gran beneficio en otras patologías.

Tabla 2. Factores de mal pronóstico predictivos de recuperación morfológica y visual.

- Estado del AM	- García Arumí y otros encuentran que solo un 58% de AM en estadios 3-4 consiguen una AV final de 0,5 ó superior
- Tiempo de evolución	- Thomson señala que los pacientes intervenidos con una evolución crónica superior a dos años tienen peor índice de cierre anatómico y peor pronóstico visual
- Tamaño del AM	- Michael y otros encuentran un índice de cierre en AM menores 400 micras de un 92%, mientras que en AM mayores el porcentaje se reduce a un 56%
- AM miópico	- Alkaves y otros refieren tasas de cierre anatómico del AM en la miopía magna menores, entre el 62,5-87,5%
- AM refractario, persistente o recidivado	- D'Souza y otros refieren sólo un 46,7% de cierre tras una segunda VPP y uso de gas expansivo de larga duración. - Choukroun propuso la utilización de PRP y hasta la fecha hay pocos estudios que evalúen esta técnica

CO-022

IMPACTO DEL TRATAMIENTO DE LA APLASIA PURA DE LA SERIE ROJA; EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Marco Ayala Javier¹, Gomez Seguí Ines¹, Ortí M^a Del Buen Consejo¹, Blanco Juan Albert¹, Díaz González Álvaro¹, Carpio Nelly¹, Sanz Santillana Guillermo¹, Solves Alcaina Pilar¹

¹Huip La Fe

Introducción: La aplasia pura de la serie roja (APSR) es una complicación del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) con incompatibilidad ABO mayor o bidireccional. Se caracteriza por una anemia arregenerativa que origina un alto requerimiento transfusional. Se han empleado diferentes tratamientos para la APSR con resultados diversos. Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento de la APSR mejore la recuperación de la eritropoyesis o disminuya el requerimiento transfusional, dado que suele remitir espontáneamente en semanas o meses. El objetivo de este estudio es describir las características, requerimiento transfusional, eficacia del tratamiento y pronóstico de una serie de pacientes con APSR en nuestra Unidad.

Material y Método: Se incluyeron 109 pacientes en los que se realizó un alo-TPH con incompatibilidad ABO mayor o bidireccional entre 2006 y 2019. Se definió como APSR la presencia de menos del 1% de reticulocitos a los 60 días post-TPH en pacientes con un aspirado de médula compatible, tras haber descartado otras causas. Se registraron las transfusiones de CH recibidas en los días 30, 90, 180 y 365 post-TPH y posteriores. Se definió como independencia transfusional (IT) el día de la última transfusión de concentrados de hematies (CH) en pacientes con más del 1% de reticulocitos.

Resultados: Se diagnosticaron un total de 8 pacientes (7,3%) con APSR. Las características del trasplante y del tratamiento empleado para la APSR se resumen en la Tabla 1. 5 pacientes (63%) recibieron trata-

miento de la APSR, con una mediana de inicio en el día +185 post-TPH (rango, 91-220). De ellos, 4 pacientes (80%) respondieron al tratamiento. La mediana de IT fue en el día +236 (rango, 224-259) y en el +168 (rango, 113-308) en el grupo con tratamiento y sin tratamiento, respectivamente. La mediana de transfusiones de CH al año post-TPH fue de 27 CH (rango, 18-62) y 63,5 CH (rango, 56-71) en el grupo con tratamiento y sin tratamiento, respectivamente. La Figura 1 muestra la evolución del título de isoaglutininas del paciente n°8. Una paciente del grupo sin tratamiento falleció por recaída, mientras que el resto (87.5%) están vivos.

Conclusiones: En nuestro grupo, los pacientes que no recibieron tratamiento de la APSR tuvieron un mayor requerimiento transfusional, aunque, paradójicamente, alcanzaron una IT más temprana. Esto puede deberse a que los pacientes con APSR más duradera fueran elegidos para recibir tratamiento. Sin embargo, esto no parece haber tenido impacto en el pronóstico. En nuestro grupo, el tratamiento de la APSR fue efectivo en una alta proporción de casos. No obstante, se desconoce si se debe a un efecto del propio tratamiento o una remisión espontánea. Hasta donde sabemos, se han descrito 12 casos de pacientes tratados de forma exitosa con rituximab y un único caso tratado con progenitores CD34+. Las limitaciones de este estudio son las propias de un estudio retrospectivo, con un número bajo de pacientes, y con heterogeneidad en la indicación y tipo de tratamiento de la APSR. Parece razonable tratar a aquellos con una APSR más duradera, con aoinmunización o con sobrecarga férrica. Según las últimas publicaciones, daratumumab parece una opción prometedora. Cada paciente debe ser evaluado individualmente y el tratamiento debe ser elegido considerando los objetivos globales del trasplante.

Tabla 1. Características de los pacientes.

ID	Edad	ABO	Origen	Fonte	Acetaminofeno	Perfilado ERK	Tratamiento	Aspetos (días post-TPH)
1	2007	A/O	Hemotoma (S.A.-id)	SP	NA	CA + MTK	Rituximab 200mg (1 ^a dosis única) (+202)	IT (+214)
2	2007	A/O	Hemotoma (S.A.-id)	SP	NA	CA + MTK	Rituximab 200mg (1 ^a dosis única) (+211)	IT (+216)
3	2008	A/O	Hemotoma (S.A.-id)	SP	SI	CA + MTK	Rituximab 200mg (1 ^a dosis única) (+211)	IT (+216)
4	2010	A/O	Hemotoma (S.A.-id)	SP	NA	CA + MTK	Rituximab 200mg (1 ^a dosis única) (+181)	Falle (+133)
5	2010	B/O	SPH	SP	SI	CA + MTK	No	IT (+208)
6	2017	B/A	Hemotoma (S.A.-id)	SP	NA	CV 0F + acetaminof + MDT	No	IT (+113)
7	2017	A/O	Hemotoma (S.A.-id)	SP	NA	CV 0F + acetaminof + MDT	No	IT (+148)
8	2018	A/O	Hemotoma (S.A.-id)	SP	SI	CV 0F + acetaminof + MDT	Daratumumab 200mg semanal (+185) Daratumumab 800mg semanal (+245)	Falle (+141) IT (+259)

ABO = sistema sanguíneo; ERK = enfermedad de Kawasaki; SPH = síndrome de prolapso de la válvula aórtica; S.A.-id = síndrome de aplasia de médula; SP = síndrome de prolapso de la válvula aórtica; SI = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; CV = citotoxicidad por anticuerpos; MDT = metildotiazina; NA = normalidad; SE = intensidad reducida; CA = citopenias; A, MDT = autoanticuerpos; CV 0F = citotoxicidad por anticuerpos; IT = inmunodeficiencia transfusional.

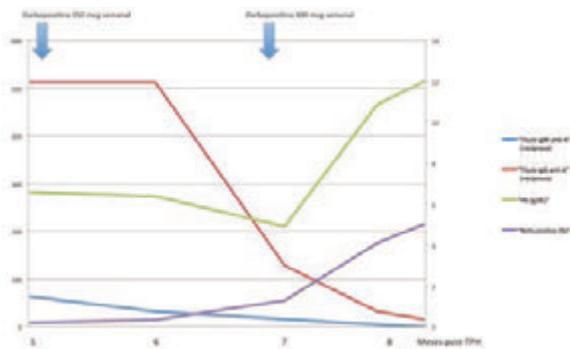


Figura 1. Evolución de isoaglutininas en el paciente n°8.

CO-023

INDICACIONES CLÍNICAS DEL TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS: COMPARACIÓN DE LA EXPERIENCIA DE UN CENTRO CON LA REPORTADA EN LA LITERATURA

Pérez-Alzola Ander¹, García-Erce José Antonio², Marcos-Jubilar María³, Páramo José Antonio³

¹Universidad de Navarra; ²Banco de Sangre y Tejidos de Navarra; ³Clínica universidad de Navarra

Introducción: En los últimos años ha aumentado considerablemente el empleo de inmunoglobulinas su administración tanto en indicaciones dentro de ficha técnica como fuera de ella. Las indicaciones recogidas dentro de ficha técnica son las siguientes: inmunodeficiencia primaria o secundaria, púrpura trombocitopénica inmunitaria, síndrome de Gui-

llain Barré, enfermedad de Kawasaki, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) y neuropatía motora multifocal (NMM) en paciente pediátrico y adulto.

Objetivos: Analizar las principales indicaciones de la administración de inmunoglobulinas (Flebogamma®) en un hospital terciario y comparar los resultados obtenidos con las indicaciones reportadas en la literatura.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo observacional que evaluó la administración de inmunoglobulinas inespecíficas en 280 pacientes entre 2010 y 2019 en la Clínica Universidad de Navarra: 57% varones, mediana de edad 55,4 años (rango: <1mes – 90 años). Revisión bibliográfica sobre las indicaciones de uso de inmunoglobulinas realizada en UNIKA, DynaMed Plus, Pubmed (término Mesh: “immunization, “passive”) y Google Scholar.

Resultados: Se realizó un total de 4698 administraciones, 16,8 administraciones/paciente; administrándose un total de 147.713 gramos, que supone una media de 527 g/paciente. Un 8,9% de los casos fueron pacientes pediátricos. Las indicaciones más frecuentes fueron: 47% patología neurológica, 24% inmunodeficiencia secundaria, 13% patología autoinmune, 6% inmunodeficiencias primarias, 2% tratamiento de infecciones y un 8% otras indicaciones; siendo un 55% de ellas fuera de ficha técnica. Se observaron 11,4% reacciones adversas, siendo un 87,5% leves: 39% cefalea y 36% febrícula; y un 12,5% graves (1 anafilaxia, 1 meningitis aséptica, 1 crisis convulsiva y 1 edema agudo de pulmón). Se revisaron 7 trabajos, que incluyeron en total 3600 pacientes. La edad mediana fue 53 años, siendo un 48% varones. En 4/6 trabajos analizados >50% de los pacientes recibieron inmunoglobulinas fuera de ficha técnica (Tabla 1).

Conclusiones: Tanto en nuestro centro como en la literatura, las indicaciones más frecuentes para la administración de inmunoglobulinas inespecíficas fueron las enfermedades neurológicas y las inmunodeficiencias. Un 55% de las administraciones se realizaron según indicaciones fuera de ficha técnica. Dado el bajo porcentaje de reacciones adversas se considera que constituyen un tratamiento seguro en diversas patologías.

Tabla 1. Resumen de trabajos publicados.

Estudio	Shemer, A.	Pendergrast, JM.	Rula-Antorán, B.	Constantine, M.	Chen, C.	Rocchio, M.A.	Rizala, N.
País	Israel	Canada	España	Canada	EELAU	EELAU	Irán
Nº centros	1	4	13	4	12	1	1
Periodo estudio	2000 - 2018	1995 - 2000	2004 - 2008	2003 - 2005		2013 - 2014	2017 - 2018
Nº pacientes	1117	429	504	712	251	418	119
Edad	55 ± 17	52 ± 16	52 ± 16	N/D	18-85	52 ± 16	37 ± 25
Sexo (% varón)	52	48	46	N/D	43	N/D	50
Dosis/pac	148,5	233,59	55,7	186,9	N/D	62,3	106,8
Nº admin / pac	1	3,9	2,3	N/D	N/D	N/D	N/D
% off-label	56	N/D	16	52,4	52	5,7	36,1

N/D: sin datos disponibles, pac: paciente, Nº: número, admin: administraciones

CO-024

LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES CON FENOTIPO RH Y KELL COMPATIBLES EN PACIENTES CON SMD Y SMD/NMPC REDUCE LA APARICIÓN DE ALOANTICUERPOS ANTIERITROCITARIOS

Paúl Vidaller Pedro José¹, Yus Cebrián Flor¹, Costilla Barriga Lissette¹, Romero Quezada Loris Lendy¹, Perella Arnal Matilde Inés¹

¹Hospital De Barbastro

Introducción: La transfusión de concentrados de hematíes (CH) sigue siendo uno de los pilares en el tratamiento de pacientes con SMD y SMD/NMPC. Una de las complicaciones asociadas a la transfusión más frecuentes es la aparición de aloanticuerpos antierytrocitarios (AE), que ha demostrado aumentar el riesgo de reacciones hemolíticas retardadas, dificultar el estudio inmunohematológico, aumentar el coste y tiempo de las determinaciones, conllevar retrasos en la administración de hemoderivados, mayor aparición de autoanticuerpos y aumento de requerimientos transfusionales. En estos pacientes un 70 – 80% de los AE detectados pertenecen al sistema Rh y/o Kell, habiéndose demostrado que la transfusión de hematíes con fenotipo Rh completo (D, C, c, E y e) y Kell compatibles reduce de manera significativa la aparición de AE.

En nuestro hospital se adoptó la política de transfusión de hematíes fenotipados (Rh y Kell) en el año 2015, por lo que realizamos un estudio comparativo entre pacientes transfundidos antes y después de dicho cambio.

Material y Métodos: Se han revisado los pacientes con diagnóstico de SMD o SMD/NMPC transfundidos en nuestro hospital desde 1999 hasta la actualidad y comparado con los transfundidos desde enero 2015 hasta abril 2020. Se ha utilizado el programa Jamovi v1.1.9.0 para la determinación de medianas, rangos y test χ^2 para muestras independientes.

Resultados: Entre 1999 y 2014 se transfundieron 78 pacientes con diagnóstico de SMD o SMD/NMPC, con una mediana de edad de 79 años (rango 53 - 97) y predominio masculino (42 pacientes, 53,8%). Se transfundieron un total de 3809 CH, con una mediana de 24 (rango 2 - 202) concentrados por paciente. Se detectaron un total de 15 AE en 9 de los pacientes (11,5% del total). Cinco de los nueve pacientes (55,6%) desarrollaron más de un AE (rango 2 - 3). El AE más frecuentemente detectado fue el anti E (5 casos), seguido de anti K (3), anti D (2), anti Fya (2), anti C (1), anti Lea (1), y anti Lua (1). En 5 (55,6%) de los 9 pacientes con aloinmunización sólo se vieron implicados los anticuerpos frente al sistema Rh y Kell. Desde enero de 2015 hasta abril de 2020 se han transfundido un total de 37 pacientes, con una mediana de edad de 82 años (rango 59 - 93) y predominio masculino (27 pacientes, 72,9%). Se han transfundido un total de 799 CH (mediana 13 concentrados por paciente; rango 1 - 129). En todos estos casos la transfusión se ha llevado a cabo con CH con fenotipo Rh completo y Kell compatibles. No se ha detectado ningún AE de nueva aparición. Tres de los 37 pacientes (8,1%) presentaban AE antes del diagnóstico de su patología hematológica, y ninguno ha desarrollado nuevos AE. La tasa de aloinmunización tras la implantación de concentrados de hematíes fenotipados se ha reducido de manera significativa (11,5% vs 0%, p=0,034).

Conclusiones: La tasa de aloinmunización en nuestros pacientes era similar a la encontrada en la bibliografía (11,5%). Se ha reducido, de manera significativa, la tasa de aloinmunización tras la implantación de la transfusión de concentrados de hematíes fenotipados. En pacientes con SMD y/o SMD/NMPC se debería institucionalizar la transfusión de CH fenotipados para Rh y Kell.

(TPH) es un tratamiento curativo para muchas enfermedades hematólogicas. Para elegir un donante para un paciente es necesaria la similitud HLA, pero no la compatibilidad ABO ni de otros antígenos eritrocitarios.

Objetivo: Determinar la incidencia y especificidad de los alo-anticuerpos (Alo-Ac) eritrocitarios no ABO en una serie de pacientes que han recibido trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de diferentes fuentes en nuestro hospital. Analizar los factores que influyen en la aloinmunización.

Material y Métodos: Se realiza un estudio retrospectivo de los trasplantes realizados desde enero de 2000 hasta enero de 2019. Evaluamos las características de los pacientes, y la ficha transfusional.

Resultados: Revisamos 1361 episodios de trasplante alogénico realizados a 1278 pacientes: 74 pacientes recibieron 2 trasplantes y 9 pacientes recibieron 3. De los pacientes analizados, 538 son mujeres y 822 varones (60,4%). Con una mediana de edad de 40 años (rango 0,5-70,9 años). Los progenitores hematopoyéticos se obtuvieron de sangre periférica en 904 casos, de cordón en 438 y de médula ósea en 18. Un total de 1178 fueron HLA idénticos y 183 haplo-idénticos. Un total de 40 pacientes tuvieron el escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) positivo para Alo-Ac eritrocitarios clínicamente significativos, 22 ya lo presentaban antes del TPH y 18 los desarrollaron después del TPH, siendo la prevalencia de alo-Ac postrasplante del 2,15% (teniendo en cuenta que se realizó seguimiento a 1198 pacientes postrasplante). La especificidad de los 22 alo-anticuerpos previos al trasplante fue: -Kell (6 pacientes), -E (4), -M (3), -D (2), -CW (1), -D pasivo (1), -Jka (1), -Lea (1), -Lua (1) y -N (1). Un paciente presentó dos anticuerpos que son frente a D+C. De los 18 alo-Ac desarrollados después del trasplante, se identificaron: -E (4), -Kell (2), -Cw (2) y -D (2), -c (1), -e (1), -Jkb (1), -Wra (1). Cuatro pacientes presentaron anticuerpos frente a dos antígenos eritrocitarios: -E más anticuerpo frío, -K más anticuerpo frío, -E+C, y por último -K+C. La mediana de tiempo entre el trasplante y la detección de anticuerpos fue de 272 días (rango 5-6641). En el análisis multivariante se estudió la relación entre presentar EAI antes del trasplante con el sexo, la edad, el peso del paciente y los concentrados de hematíes transfundidos. El único factor que tiene una influencia estadísticamente significativa en el desarrollo de alo-Ac antes del TPH son CH transfundidos (P: 0,015). En el análisis multivariante para el desarrollo de Alo-Ac post-TPH los factores que se estudiaron fueron la edad, el peso, CH transfundidos previo al TPH y en los 30 días posteriores, incompatibilidad ABO donante-receptor, presencia de EICH, número de trasplantes, y la fuente de progenitores. Las variables estadísticamente significativas que influyeron en desarrollar Alo-Ac post-TPH fueron el menor peso (P: 0,019) y la ausencia de EICH (P: 0,011).

Discusión: La incidencia de los alo-Ac no ABO en pacientes sometidos a TPH ha sido menor que en otras series, siendo de 2,5%. Los Ac más prevalentes han sido -K y -E, diferentes a otros estudios similares.

Los resultados obtenidos entre mayor número de transfusiones y la aparición de más Ac no ABO, son concordantes con la evidencia previa. La incompatibilidad ABO no se relacionó con el desarrollo de alo-Ac. Y a destacar la relación entre el desarrollo de Ac y la ausencia de EICH, que podría deberse a la mayor inmunosupresión que presentan los pacientes.

CO-026

INFLUENCIA DE LA CICLOFOSFAMIDA POST TPH EN LOS REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES E INDEPENDENCIA TRANSFUSIONAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TPH EMPARENTADO HLA IDENTICO

Navarro Vicente Irene¹, Solves Alcaina Pilar¹, Carpio Martínez Nelly¹, García Ruiz Raquel¹, Ortí Verdet M Consejo¹

¹Hospital La Fe

Introducción: La ciclofosfamida post-trasplante (CFMp) se utiliza habitualmente en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) haploidéntico como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). La CFMp produce una depleción selectiva de células T alorreactivas. Debido a los buenos resultados su uso se ha extendido a otras modalidades de TPH como el TPH familiar HLA-idéntico. El objetivo de este trabajo es comparar las necesidades transfusionales y la independencia transfusional (IT) de los pacientes receptores de trasplante HLA idéntico de donante emparentado que han recibido CFMp, con un grupo de pacientes control que no la recibieron.

Tabla 1. Características de los pacientes.

TOTAL DE PACIENTES	78	37
EDAD AL DIAGNÓSTICO (mediana, años)	79 (53-97)	82 (59-93)
SEXO masculino	42 (53,8%)	27 (72,9%)
GRUPO SANGUÍNEO		
A+	36 (46,3%)	15 (40,5%)
A-	4 (5,1%)	6 (16,2%)
B+	5 (6,4%)	1 (2,7%)
B-	3 (3,8%)	1 (2,7%)
AB+	1 (1,3%)	1 (2,7%)
AB-	1 (1,3%)	0 (0%)
O+	24 (30,8%)	10 (27%)
O-	4 (5,1%)	3 (8,1%)
DIAGNÓSTICO		
SMD-DU/SMD-DM/SMD-SA	42 (53,8%)	14 (37,8%)
SMD con exceso de blastos	22 (28,2%)	12 (32,4%)
SMD Sq-	2 (2,6%)	2 (5,4%)
SMD/NMPC	10 (12,8%)	7 (18,9%)
SMD sin clasificar/otros	2 (2,6%)	2 (5,4%)
Nº CONCENTRADOS TRANSFUNDIDOS		
Total	3809	799
Mediana (rango)	24 (2 - 202)	13 (1 - 129)
ALOANTICUERPOS		
Total	15	0
Especificidad		
- Anti E	5	
- Anti K	3	
- Anti D	2	
- Anti FyA	2	
- Anti C	1	
- Anti Lea	1	
- Anti Lua	1	

CO-025

ANTICUERPOS ERITROCITARIOS NO-ABO EN EL CURSO DE UN ALO-TRASPLANTE

Ortí Verdet M^aConsejo¹, Marco Ayala Javier¹, Garcia Ruiz Raquel¹, Navarro Irene¹, Solves Alcaina Pilar¹, Carpio Martinez Nelly¹

¹Hospital La Fe

Introducción: El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

Material y Método: Hemos revisado los datos de la historia transfusional y del TPH en aquellos pacientes sometidos a TPH de familiar HLA-id que reciben CFMp como profilaxis de EICH (grupo 1) y las hemos comparado con un grupo de pacientes que no recibió esta profilaxis (grupo 2).

Resultados: Revisamos los datos de 69 pacientes (45 hombres, 24 mujeres, mediana de edad de 57.7 años) que recibieron CFMp durante el periodo desde 2017 hasta 2019 (grupo 1). El grupo 2 consistió en 83 pacientes (49 hombres, 34 mujeres, mediana de edad de 46.5 años) que habían recibido TSP sin CFMp en el periodo de 2013 a 2017. La mediana de días hasta neutrófilos > de 1000/μl fue de 18 para el grupo 1 y de 13 para el grupo 2 (P<0.001) y hasta plaquetas > 20000/μl de 25 para el grupo 1 y de 16 para el grupo 2 (p<0.001). En el grupo 1, 31 pacientes desarrollaron cistitis hemorrágica, y solo 3 en el grupo 2 (p<0.001). Los resultados de los requerimientos transfusionales se muestran en la Tabla 1. En el grupo 1, 63 pacientes consiguieron la IT de hematíes (91,3%), mientras que en el grupo 2 la alcanzaron 78 pacientes (94%) p=0.755. En cuanto a la independencia de plaquetas, en el grupo 1 la alcanzaron 64 pacientes y en el grupo 2 80 pacientes (96,4%), p=0.469. La mediana de días hasta alcanzar la IT a hematíes fue de 19 para el grupo de 1 y 12 para el grupo 2 (p<0.001), y para la IT a PQ fue de 25 días para el grupo 1 y de 11.5 para el grupo 2 (p<0.001). En el análisis multivariante tres variables han demostrado de forma estadísticamente significativa estar relacionadas con la mayor necesidad transfusional de hematíes en el día 30 post-TPH HLA idénticos de donante emparentado con CFMp: la transfusión previa de concentrados de hematíes (p<0,01), los días necesarios para conseguir neutrófilos > 1.000/μl (p<0,001), y una menor cifra de Hb previa al TSP (p<0,001).

Conclusiones: La introducción de la CFMp en el TSP emparentado HLA idéntico aumenta de manera significativa las necesidades transfusionales de hematíes y plaquetas y retrasa la independencia transfusional de los pacientes. Este efecto adverso está asociado al retraso del prendimiento. Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de planificar el TSP.

Tabla 1.

	NO CFMp	SI CFMp	P
CH 30d	4 (0-22)	6 (0-14)	0,002
CH 90d	4 (0-47)	8 (0-32)	0,001
CP 30d	3 (0-67)	6 (1-33)	0,011
CP 90d	3 (0-47)	7 (1-89)	0,001

Biología Hematológica, Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

CO-027

RED NACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR AVANZADO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: PROYECTO PETHEMA NGS-LMA

Sargas Simarro Claudia¹, Ayala Díaz Rosa², Chillón Santos Carmén³, Larráyoz Ilundáin María José⁴, Carrillo Cruz Estrella⁵, Bilbao Sieyro Cristina⁶, García-Sanz Ramón³, Botella Prieto Carmen⁷, Serrano López Josefina⁸, Bergua Burgues Juan⁹, Amigo Lozano Mariluz¹⁰, Tormo Díaz Mar¹¹, Bernal del Castillo Teresa¹², Sánchez García Joaquín⁸, Gómez-Casares María Teresa⁶, Pérez-Simón José Antonio⁵, Calasanz Abinzano María José⁴, Martínez-López Joaquín¹³, *Barragán González Eva¹⁴, *Montesinos Fernández Pau¹⁵

¹Unidad de Biología Molecular. IIS La Fe, Valencia; ²Servicio de Hematología, HU 12 de Octubre, CNIO, Madrid; ³HU de Salamanca (HUS/IBSAL), USAL-CSIC, Salamanca; ⁴CIMA LAB Diagnostics-Universidad de Navarra, Pamplona; ⁵HU Virgen del Rocío, IBIS/CSIC/CIBERONC, Sevilla; ⁶HU de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ⁷Hospital General Universitario de Alicante; ⁸IMIBIC, HU Reina Sofía, UCO, Córdoba; ⁹HU San Pedro de Alcántara, Cáceres; ¹⁰HU Morales Messeguer, Murcia; ¹¹H Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia; ¹²HU Central de Asturias, Oviedo; ¹³Servicio de Hematología, HU 12 de Octubre, Madrid; ¹⁴Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología, CIBERONC; ¹⁵Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología, CIBERONC

Introducción: La secuenciación masiva (NGS) se ha implementado en los laboratorios a fin de abordar de manera eficiente y simultánea las alteraciones moleculares relevantes en la LMA. Sin embargo, la variabilidad de ensayos, equipos y plataformas disponibles ha derivado en una gran diversidad de estrategias y métodos de análisis e interpretación. Desde el grupo cooperativo PETHEMA, se ha promovido el desarrollo de la primera red de laboratorios con estudios de NGS estandarizados a fin de proporcionar resultados homogéneos a todos los pacientes diagnosticados de LMA en el territorio nacional.

Métodos: La red estaba constituida con 7 laboratorios entre los que se distribuyeron 10 muestras con 54 variantes en dos rondas de validación (RV). La validación clínica se realizó en 823 muestras de 751 pacientes diagnosticados de LMA (N=639), LMA resistente (N=82) o en recaída (N=102). El grupo consensuó 30 genes relevantes en la LMA: *ABL1, ASXL1, BRAF, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, GATA2, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, PTPN11, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1* y *WT1*. El estudio de *ASXL1, CEBPA, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1* y *TP53* fue obligatorio por su implicación en guías clínicas, terapia dirigida y estratificación pronóstica y recomendable la inclusión del mayor número de genes del consenso acorde a las necesidades de cada laboratorio. 4 centros trabajaron con Illumina (SOPHiA Genetics) y 3 Ion Torrent (OncoMineMyeloidResearch y panel custom).

Resultados: La primera RV mostró una tasa de error (TE) del 39,02%. Tras consensuar los parámetros de estandarización y métricas de calidad (uniformidad >85%; profundidad media 1000X), la TE se redujo al 14,43% alcanzando una concordancia de 85,57%. En ambas RV variantes con menor frecuencia alélica (VAF) mostraron las mayores TE. La TE entre plataformas no mostró diferencias significativas. El 90,81% de los pacientes mostró al menos 1 mutación con una media de 2,49 mutaciones/paciente. Los pacientes >65 años presentaron mayor número de mutaciones (2,74% vs. 2,18%). En la serie global los genes más frecuentemente mutados fueron *FLT3* (24,06%), *DNMT3A* (21,63%) y *NPM1* (21,51%) (Figura 1A). Sin embargo, se observó distinto perfil mutacional según la edad. Los pacientes >65 años presentaron menor incidencia de mutaciones en *FLT3* y *NPM1* y más mutaciones en *ASXL1, EZH2, IDH2, JAK2, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53*, y *U2AF1* (Figura 2). También observamos distinto perfil mutacional según el momento de la enfermedad destacando *RUNX1* y *SRSF2*, por su mayor prevalencia en la resistencia al tratamiento (Figura 1B).

Un 72,30% de los pacientes presentaron variantes en genes con implicación clínica. En este sentido, en el 26% de los casos *ASXL1, RUNX1* y *TP53* fue la única alteración clínicamente relevante por lo que la NGS fue crucial en la estratificación pronóstica. Los patrones de cooperación

entre genes mostraron que *FLT3*, *NPM1* y *DNMT3A* estaban co-mutados para todas las combinaciones ($p < 0.001$) y variantes en *PTPN11* también asociaban con estos genes (Figura 3). El análisis de la evolución clonal mostró que variantes en genes de las vías de señalización (*NRAS*, *FLT3*, *KIT*, *KRAS* y *PTPN11*) son eventos tardíos (VAF 21,90% vs. 41,10%) y poco estables. Este trabajo es el primero en el que se realiza una estrategia nacional de validación de los estudios de NGS con análisis centralizado en el contexto de un grupo cooperativo de LMA. La unificación de criterios de análisis e interpretación mejorará la aplicación de la medicina de precisión en el paciente con LMA y potenciará el desarrollo de ensayos clínicos basados en alteraciones moleculares accionables.

PI15/01706;PI16/00517;PI16/0665;PI16/01530;PI18/01340;PI18/01946;PI19/00730;PI19/01518;PI19/00059;Beca de investigación FEHH. Fundación CRIS contra el cáncer 2018/001; CIBERONC-CB16/12/00233;CEI-2010-1-0010

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

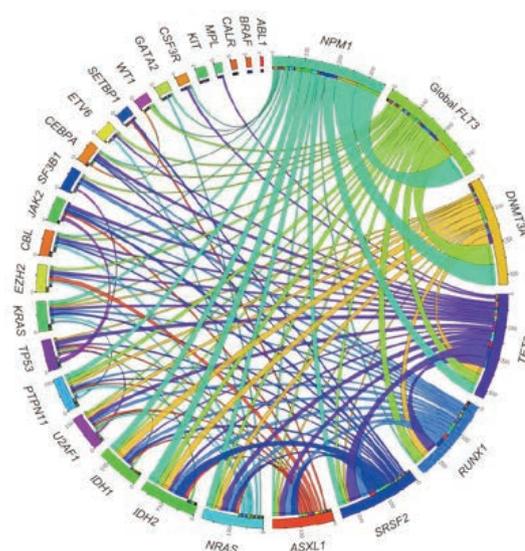


Figura 3. Diagrama de circos. Relaciones de asociación entre genes.

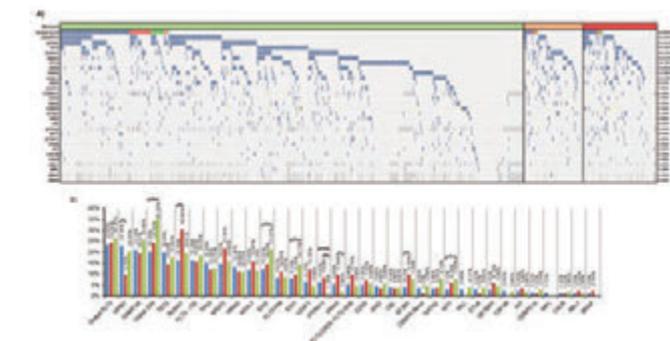


Figura 1. A) Gráfico Heatmap con la distribución de mutaciones. Barras horizontales: Verde-diagnóstico, naranja-resistencia, rojo-recaída. Barras verticales: Azul-positivo, rojo-*FLT3*-D835/1836, verde-otras mutaciones puntuales (MP) en *FLT3*, naranja-*FLT3*-ITD y D835/836, azul claro-*FLT3*-ITD y *FLT3*-MP, gris claro-negativo, gris oscuro-resultado no disponible, amarillo-variantes bialélicas en *CEBPA*. B) Perfil mutacional asociado al diagnóstico (azul), Resistencia (rojo) y recaída (verde).

CO-028

IDENTIFICACIÓN DE MECANISMOS DE REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO MEDIANTE SINGLE-CELL RNASEQ DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Ainciburu Marina¹, Ezponda Teresa¹, Berastegui Nerea¹, Vilas Zornoza Amaia¹, San Martín Uriz Patxi¹, Alignedi Diego¹, Jimenez Tamara², López Felix², Hernández Jesús M², Molero Antonieta³, Montoro Julia³, Tazón Bárbara³, Lasaga Miren⁴, Gomez Cabrero David⁴, Díez Campelo María², Valcárcel David³, Romero Juan Pablo¹, Prosper Felipe⁵

¹Centro de Investigación Médica Aplicada; ²Hospital Universitario de Salamanca; ³Hospital Universitario Vall d’Hebron; ⁴NavarraBiomed; ⁵Clínica Universidad de Navarra

Introducción: El envejecimiento se asocia con cambios en la hematopoyesis que dan lugar a un aumento en la incidencia de patologías mieloides. En concreto, un incremento en el número de células madre hematopoyéticas con un perfil menos funcional, pérdida en la producción de células linfoides y un sesgo hacia el compartimento mieloides son ejemplo de alteraciones ya descritas. A nivel molecular, el envejecimiento se relaciona con lesiones transcripcionales y un aumento en la tasa de mutaciones en los progenitores. Diversos estudios en ratón sugieren que estos cambios son el resultado de un enriquecimiento en subpoblaciones de células madre y en diversos progenitores, demostrando la necesidad de estudiar la heterogeneidad celular en este proceso. Por estos motivos, creemos que el estudio a resolución de una sola célula puede dar paso a describir las lesiones moleculares del envejecimiento.

Métodos: 28764 células CD34+ de la médula ósea de donantes jóvenes y mayores fueron aisladas mediante citometría de flujo. Se construyeron librerías de secuenciación de célula única con la plataforma Chromium de 10X Genomics. Los análisis computacionales se realizaron con los algoritmos Seurat, Palantir y Scenic implementados en R y Python.

Resultados: Hemos caracterizado subpoblaciones de células madre progenitoras mediante técnicas de clustering no supervisado. Las etiquetas de los clusters, en los donantes jóvenes, fueron asignadas por la expresión de marcadores celulares previamente descritos. Dentro de estas poblaciones encontramos tanto progenitores multipotentes, como células comprometidas a los linajes eritroide, mieloides y linfoides. Utilizando dichas subpoblaciones como referencia, creamos un clasificador basado en modelos lineales generalizados para clasificar las células de los donantes mayores. Hemos observado un incremento en las proporciones de células madre hematopoyéticas, una desaparición del linaje linfoides y de las poblaciones mieloides más diferenciadas. Mediante un análisis de expresión diferencial, encontramos una sobre expresión de genes asociados a rutas de hipoxia, p53 y respuesta a la inflamación en

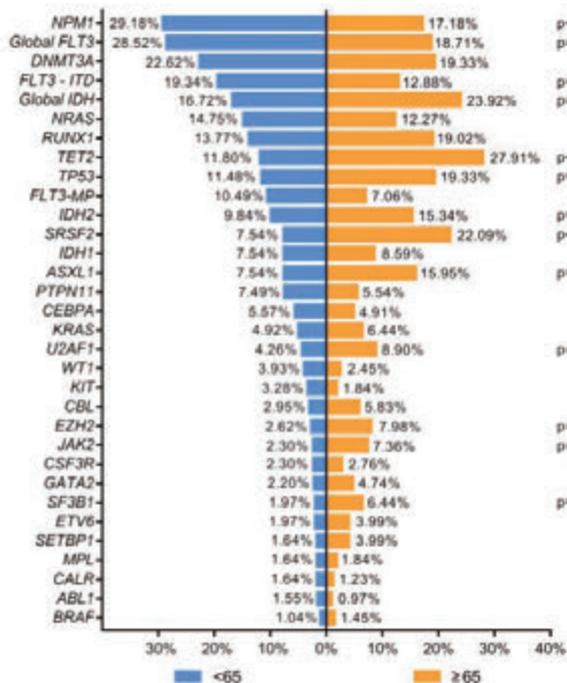


Figura 2. Perfil mutacional asociado a la edad.

la mayoría de las poblaciones de los donantes mayores. Estos resultados sugieren una respuesta molecular a un microambiente con mayor inflamación en dichos pacientes. En línea con una diferenciación menos eficiente durante el envejecimiento, los genes asociados a subpoblaciones más diferenciadas aparecen sub-expresados en los donantes mayores. Mediante análisis de trayectorias encontramos que los cambios más importantes debido a la edad aparecen en genes relacionados con la diferenciación hacia poblaciones linfoides y monocítica. Para estudiar los factores de transcripción que regulan dichos procesos, creamos redes de regulación génica. Nuestros resultados muestran que los donantes jóvenes presentan la activación de factores de transcripción específicos en cada una de las subpoblaciones, mientras que los donantes mayores demuestran una pérdida de activación de dichas redes de regulación, efecto que se asocia a una hematopoyesis menos eficiente de estos individuos.

Conclusiones: Este estudio aporta un nuevo enfoque en el estudio de la hematopoyesis durante el envejecimiento y da evidencia sobre los efectos adquiridos a una resolución de célula única. Nuestros resultados demuestran patrones de expresión aberrantes en la mayoría de los compartimientos celulares y los posibles factores de transcripción cuya activación aberrante regula la diferenciación hematopoyética característica del envejecimiento.

CO-029

APLICACIÓN DE UN PANEL DIAGNÓSTICO DE NGS PARA MEJORAR Y REFINAR LA ESTRATIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica B

Montaño A¹, Matorra-Miguel M¹, Forero-Castro M², Lumbreras E¹, Santos S¹, Miguel C¹, Fuster JL³, De las Heras N⁴, García-de Coca A⁵, Sierra M⁶, Dávila J⁷, De la Fuente I⁸, Olivier C⁹, Olazábal J¹⁰, Martínez J¹¹, Vega N¹², Camos M¹², González T⁷, Hernández-Rivas JM⁷, Benito R¹

¹IBSAL, IBMCC, Universidad de Salamanca, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer (CIC), Salamanca, España.; ²Escuela de Ciencias Biológicas (Grupo de investigación GICBUPTC), Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, 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 Río 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 Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.; ¹²Laboratorio de Hematología, Instituto de Investigación, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Introducción: La presencia de alteraciones genéticas recurrentes (detectadas por cariotipo/FISH) son clave, tanto en la definición de subtipos diagnósticos como en el pronóstico de la LAL-B. El uso de las técnicas de alto rendimiento como la NGS y aCGH ha permitido la detección de un amplio espectro de nuevas alteraciones que podrían establecerse como marcadores pronósticos, ayudando así en el manejo clínico de los enfermos. No obstante, la detección de estas alteraciones requiere la integración de varias metodologías, lo que se traduce en un gran tiempo-coste analítico. El desarrollo de una estrategia, que permita el análisis completo de las diferentes alteraciones genéticas asociadas con la enfermedad en un solo paso, podría ayudar a mejorar la estratificación y el pronóstico de los pacientes, así como en la identificación de dianas terapéuticas y predictores de la respuesta a tratamiento, acercándonos de esta manera a una medicina personalizada de precisión.

Objetivos: Aplicación de un panel de NGS personalizado en pacientes de LAL-B, que incluye el análisis simultáneo de mutaciones, SNPs farmacogenéticos, reordenamientos y CNVs, para mejorar su clasificación, estratificación e identificar nuevos biomarcadores.

Métodos: 200 muestras de médula ósea/sangre periférica de pacientes (pediátricos y adultos) con LAL-B fueron analizadas al diagnóstico. La secuenciación se llevó a cabo mediante un panel de NGS personalizado, que permite el estudio de 150 genes para la detección de: mutaciones somáticas; CNVs (ej. *IKZF1* del e *iAMP21*); reordenamientos génicos (ej. *CRLF2r*) y SNPs farmacogenéticos. A partir de ADN se realizó 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 reordenamientos se usó el software MANTA (Illumina).

Resultados: 1. La integración del panel de NGS-LAL B junto con las técnicas clásicas de diagnóstico (cariotipo/FISH) permitió mejorar la estratificación de los pacientes, logrando identificar alteraciones “de novo” y recurrentes (>80% y 12% de los pacientes respectivamente) que no fueron detectadas por técnicas convencionales. 2. El 81% de los pacientes presentó al menos una mutación en alguno de los genes estudiados, siendo *NRAS* el gen más recurrentemente mutado (30%), seguido de *KRAS*, *JAK2*, *PAX5* e *IKZF1*. Algunos de ellos fueron predictores de menor RFS como las mutaciones en *NRAS*, *JAK2* y *PAX5* en pacientes adultos ($P=0,03/0,05/0,026$). 3. El análisis de CNVs mostró la pérdida recurrente de *IKZF1* en el grupo Philadelphia y B-others ($P<0.001$) y se asoció con una menor EFS y EMR+33 positiva, acorde a lo descrito ($P=0,034/0,046$). Los pacientes con *IKZF1*del mostraron además una menor EFS cuando eran acompañadas de la pérdida de *BTG1* ($P=0,05$). Dentro del grupo B-others, la pérdida de *PAX5* se asoció con una menor RFS ($P=0,029$). 4. Se identificaron 12 pacientes con *CRLF2r* (6%), lo que permitió su adscripción al grupo Ph-like, asociándose con una menor OS, menor EFS y coocurrencia con mutaciones de *JAK2* ($P=0,014/0,030/<0,001$). 5. El estudio SNPs detectó la presencia de haplotipos en los genes *MTHFR*, *TPMT*, *SLCO1B1* o *SOD2* asociados con respuestas farmacológicas.

Conclusiones: El uso del panel de NGS-LAL B nos permite detectar eficazmente las principales alteraciones genéticas descritas en los pacientes con diagnóstico de LAL-B en un solo ensayo, mejorando su clasificación y estratificación pronóstica. El panel permite además la identificación de dianas terapéuticas, predictores de la respuesta al tratamiento, así como la de nuevos marcadores pronósticos, lo que mejoraría el manejo clínico de los pacientes.

Financiación: SA271P18, GRS 1847/A/18, GRS 2062/A/19, FUCALHH 2017, IBY17/00006 y beca predoctoral de la AECC por parte de la junta provincial de Salamanca.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

CO-030

EXOMA (WES) O PANEL DE NGS PARA CORRECTO DIAGNOSTICO DE NEOPLASIAS MIELOIDES. VENTAJAS E INCONVENIENTES

Aguilera Diaz Almudena¹, Ariceta Beñat¹, Vazquez Iria¹, Aguirre Paula¹, Mañu Amagoia¹, Larrayoz María José¹, Rifón-Roca José², Alfonso Pierola Ana², Prosper Felipe², Fernández-Mercado Marta¹, Calasanz María José¹

¹Universidad de Navarra; ²Clínica Universidad de Navarra

Los paneles de secuenciación masiva (NGS) interrogan un conjunto de genes clínicamente relevantes para una determinada patología y con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Sin embargo, cuando los resultados de un panel no son concluyentes, en ocasiones se plantea la secuenciación de exoma completo (WES). Se secuenció ADN de 24 muestras (16 de médula ósea, MO, y 8 de células T CD3⁺), correspondientes a 8 pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) que sufrieron transformación a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), empleando dos tecnologías de secuenciación masiva: el panel de NGS Pan-Mieloide sobre las muestras de MO (PMP, 48 genes relacionados con neoplasia mieloides (NM)), y exoma completo (WES) sobre las 24 muestras (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Con este diseño pretendimos estudiar la eficacia de detección de mutaciones de ambas técnicas en enfermedad mieloides con distintos niveles de infiltración. El panel PMP detectó un total de 58 variantes clínicamente relevantes, y los exomas detectaron un total de 211, 51 de ellas en genes incluidos en el diseño del panel. La profundidad media de secuenciación fue de 4500x para PMP y 250x para WES (Figura 1). Las variantes detectadas por ambas técnicas presentaban frecuencias alélicas (VAF) similares (Figura 2). Las 7 variantes detectadas por el panel que no fueron llamadas por el exoma se caracterizaron por tener VAF <5%. El análisis con PMP de las muestras SMD de los casos 4 y 7, detectó clones a una VAF del 1% de las variantes patogénicas *IDH1* p.Arg132His y *FLT3* p.Asp835Tyr respectivamente, que no fueron detectados por WES; en las muestras LMA las VAF aumentaron a 11% y 47% cada una (9% y 45% en WES). Además, en el caso 6, por PMP fue detectado un clon con la variante patogénica *NRAS* p.Gly60Val a una VAF de 3% en SMD y de 1% en LMA, que tampoco fueron detectados por WES. Por otro lado, WES de-

teció la variante patogénica *GNAS* p.Arg844Cys en SMD y LMA en el caso 4; *GNAS* está relacionado con NM, pero no está incluido en el diseño de PMP. Por último, 7 variantes detectadas por PMP a VAF~50% fueron descartadas por el análisis de WES por estar presentes en las células CD3+, señalando así la naturaleza germinal de las mismas.

En conclusión, (i) ambas técnicas demostraron su utilidad y son complementarias: WES para el descubrimiento de nuevas variantes, y los paneles NGS para la detección de clones emergentes, lo que da una imagen más precisa de la heterogeneidad clonal del tumor. (ii) Además, nuestro estudio resalta la necesidad de mantener los paneles actualizados con los descubrimientos más recientes de la enfermedad a estudio. (iii) Por último, conviene destacar la importancia de la secuenciación de muestra germinal para caracterizar la naturaleza de las variantes detectadas por panel, por su posible impacto en el consejo genético; así como habría que revisar críticamente los criterios de análisis de WES que, por su diseño, obvia las variantes germinales, de importancia creciente en neoplasias mieloides.

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto DIANA, 0011-1411-2017-000028, PI16/00159, PI17/00701 y AIO2014.

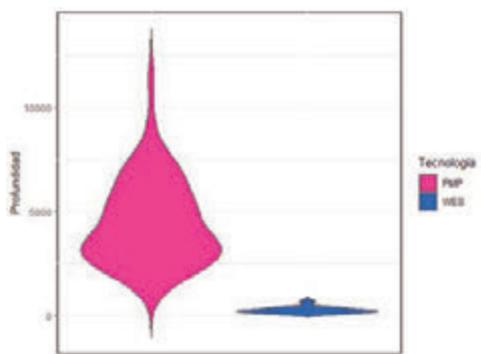


Figura 1. Profundidad de cobertura. La profundidad media de cobertura de PMP fue de 4500x, y de WES 250x.

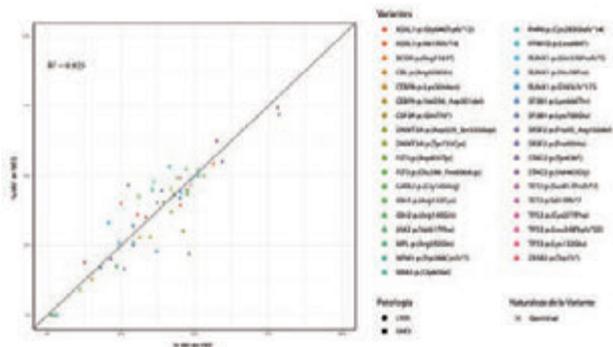


Figura 2. Frecuencias alélicas de las variantes (VAF) detectadas mediante el panel (PMP) y mediante exoma (WES). La correlación de VAFs fue alta ($R^2= 0,925$) para las variantes detectadas por ambas técnicas.

CO-031

ESTRATEGIA DE CITOMETRÍA MULTIDIMENSIONAL DE ALTA SENSIBILIDAD BASADA EN EL ENFOQUE INTEGRADO DfN/LAIP PARA EL DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACION DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Piñero Romero Paula¹, Breña Joaquín², Pérez Sala María¹, López Marin Javier¹, Garzo Ana¹, Campos Elia¹, Gil Cortés Cristina¹, Villarrubia Blanca¹, Botella Carmen¹, Fernández Abellán Pascual¹, Blázquez Laura¹, Ruiz Pilar¹, Cobo Juana¹, Mollá Maria Amparo¹, Prados Cristina¹, Antón Alicia¹, Mesa Mari Carmen¹, Lemes Angelina³, Marco Pascual¹, Tarín Fabián¹

¹HGUA; ²Hospital Virgen De La Candelaria; ³Hospital Doctor Negrin

Antecedentes: El estudio de enfermedad residual mínima/medible por citometría de flujo (EMR-CMF) es una herramienta esencial en la toma

de decisiones en leucemia mieloblástica aguda (LMA). Recientes documentos de consenso recomiendan potenciar el uso de estrategias multidimensionales automatizadas para la detección de inmunofenotipos asociados a leucemia (LAIPs) e identificación de aberrancias emergentes distintas a la normalidad (DfN)

Objetivos: Desarrollar una estrategia integrada y automatizada para identificar y caracterizar LAIPs y DfN de forma objetiva

Investigar el posible impacto de las DfN en los resultados de EMR-CMF.

Métodos: Pacientes y controles: 105 pacientes con LMA (Mayo de 2016 - Enero de 2020) y 20 muestras de médula ósea de pacientes no leucémicos. Estrategia de análisis: Evaluación de EMR-CMF en primera remisión completa post-inducción-1. Procesamiento de muestras y paneles de anticuerpos siguiendo el protocolo para LMA de EuroFlow. Se adquirieron =1 millón de células (3.6 IC 90% 1.0-6.3) en un citómetro FACSCANTO II (BD, CA). El análisis de los archivos se realizó en el software Infinicyt 2.0 (Cytognos, SL). Bases de datos normales: Basándonos en la combinación de los marcadores comunes, desarrollamos 7 bases de datos (tubos 1-7) incluyendo los compartimentos CD117 y CD34 (Figura 1A). Así mismo, se incorporaron grupos específicos en los tubos para linajes granulo-monocíticos (tubos 1 a 5), eritroide (tubo 3), megacariocítico (tubos 6, 7), dendrítico y basófilo (tubo 6) para analizar las poblaciones CD34 y CD117 negativas. Enfoque integrado DfN/LAIP: En el momento del diagnóstico, las poblaciones leucémicas se seleccionaron atendiendo a la expresión de CD117, CD34, HLA-DR y CD45 para luego compararlas con las bases de datos de normalidad. El análisis de EMR DfN/LAIP se realizó evaluando la persistencia del LAIP original, seguido de un examen de las poblaciones DfN. Los clústeres DfN se distinguieron claramente de las expansiones regenerativas (Figura 1B). Métodos estadísticos: El clúster mínimo considerado fue de 100 eventos. Los intervalos de confianza se establecieron mediante la distribución de Poisson. Las curvas de supervivencia se trazaron mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank (SPSS 22).

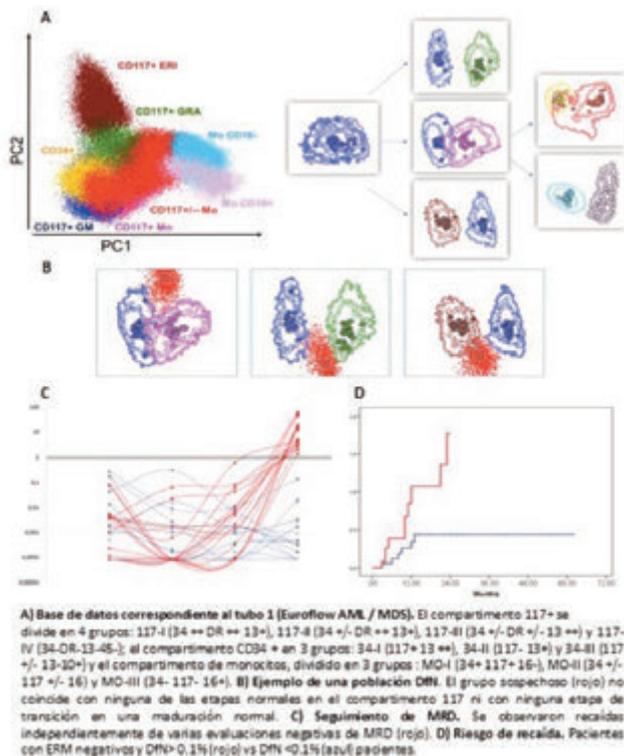


Figura 1.

Resultados: Todos los pacientes analizados presentaron al menos 1 LAIP de alta sensibilidad (0.1%>0.01%) (media 3.2 IC95% 1.3-5.2). La sensibilidad de los LAIPs varió desde 0.0023 a 0.1 (98.3% <0.1% y 78.3 <0.01%). La vista multidimensional de cada grupo leucémico individual resulta esencial para definir la sensibilidad. Los mejores LAIPs se detectaron en el compartimento CD117+ y consistieron en la expresión alterada de marcadores únicos (HLADR, CD38, CD123, CD15, CD64 y

CD7) y combinaciones como 71 + 105, 123 + 34, 13 + DR, DR + 34. La estrategia descrita permite detectar poblaciones DfN en el 40% (15/35) de pacientes previamente clasificados como EMR negativos mediante el enfoque LAIP clásico. Los pacientes con EMR-LAIP negativa mostraron una supervivencia libre de enfermedad (SLE) más larga (79,3% de SSE frente a 32,4%). Sin embargo, una proporción significativa de estos pacientes recayeron a pesar de varios estudios EMR-LAIP negativos (Figura 1C). El riesgo de recaída se asoció con la persistencia de una DfN > 0.1% (seguimiento 30 meses, H.Ratio 3.7; p < 0.01) (Figura 1D).

Conclusión: La estrategia descrita proporciona un enfoque reproducible de DfN/LAIP para estudiar EMR en cualquier paciente con AML con una sensibilidad significativamente mayor. Estudios adicionales habrán de establecer si las aberrancias emergentes deben considerarse en el seguimiento de rutina de EMR, especialmente en pacientes sin LAIP evidentes.

CO-032

ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS2814778 EN LA REGIÓN PROMOTORA DE DARC CON NEUTROPENIA CONSTITUCIONAL

González Álvarez Nuria¹, Payán-Pernía Salvador¹, Rodríguez-Santiago Benjamín¹, Pratcorona Canela Marta¹, Nomdedéu Guinot Josép F², Busaglia Petrillo E¹, Baena Gimeno M¹, Remacha Sevilla Ángel Francisco¹

¹Hospital de la Santa Creu y Sant Pau; ²Hospital de Sant Joan de Deu

Introducción: La neutropenia constitucional (NC) es una entidad muy prevalente en descendientes africanos, caribeños, de Oriente Medio y judíos yemenitas. Su diagnóstico es de exclusión: recuento de neutrófilos (RN) entre 1 y 1.5x10⁹/l sin otras alteraciones en el hemograma, ausencia de riesgo aumentado de infecciones y sin otros hallazgos que sugieran origen alternativo. Gracias al mapeo genético, la NC se ha asociado al polimorfismo de nucleótido único (rs2814778) en la caja GATA de la región promotora del gen *ACKR1/DARC*. Este gen codifica para la glicoproteína Duffy antigen receptor for chemokines (DARC), determinante del grupo eritrocitario Duffy. La homocigosis para este polimorfismo ocasiona fenotipo Duffy nulo. Igualmente, otros factores deben contribuir a la NC, porque no todos los sujetos homocigotos presentan neutropenia. Se desconoce el mecanismo de la NC.

Objetivo: Analizar la posible asociación entre homocigosis del polimorfismo rs214778 con RN persistentemente bajos.

Métodos y pacientes: De un total de 410 pacientes de nuestro centro con secuenciación del exoma clínico, realizada por sospecha de enfermedad hereditaria, seleccionamos aquellos homocigotos mutados para el polimorfismo rs214778(C/C) (n=11) y aquellos heterocigotos (T/C) (n=22). Al azar, e intentando homogeneizar ambos grupos, seleccionamos una n=32 de homocigotos no mutados (T/T), cuya indicación del exoma clínico no hubiese sido sospecha de fallo medular hereditario. Además, se sumaron 3 sujetos C/C con diagnóstico clínico de NC en quienes el polimorfismo se había estudiado por método de Sanger, con lo cual el grupo C/C quedó constituido por 14 individuos. Estudiamos el RN en los tres grupos de sujetos, en base a la mediana y el rango de los 5 últimos RN disponibles en situación basal (excluyendo las determinaciones durante procesos agudos). Comparamos los grupos mediante el ANOVA. También se recogió el lugar de origen cuando estaba disponible en la historia clínica.

Resultados: En 6 sujetos C/C se había solicitado exoma clínico por sospecha de neutropenia congénita, motivada por una cifra de neutrófilos <1 x10⁹/l en más de una ocasión; no se encontraron otras alteraciones genéticas que justificasen la neutropenia. En el grupo C/C, 7 sujetos procedían de África, 6 de América del Sur, y 1 de España. Se encontraron diferencias significativas entre los individuos homocigotos mutados respecto al resto, pero no entre los heterocigotos y los homocigotos normales (figura 1). La mediana del RN en los 3 grupos fue, respectivamente: 1.22, 3.21 y 3.70x10⁹/l (Figura 1).

Conclusión: A pesar de las posibles limitaciones del estudio, nuestro análisis muestra que el polimorfismo rs2814778 en homocigosis se asocia con RN más bajos, mientras que no se observan diferencias significativas entre heterocigotos y homocigotos no mutados. Por tanto, el estudio del polimorfismo rs2814778 podría ser utilizado como un dato adicional para reforzar el diagnóstico de NC en la práctica asistencial cuando otros datos son compatibles.

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses.

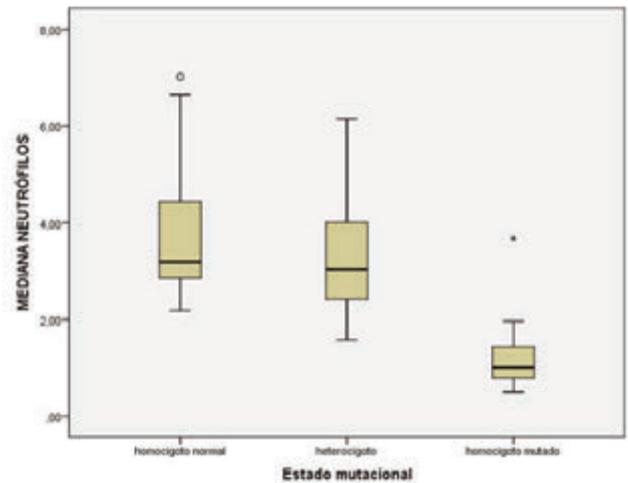


Figura 1. Gráfica box-and-whisker que representa la mediana de neutrófilos de los pacientes según su estado mutacional.

CO-033

ANÁLISIS DEL PERFIL GENÉTICO EN MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO: SUBESTUDIO MOLECULAR DEL ENSAYO CLÍNICO GEM CESAR

Medina A¹, Vázquez P², Cuenca F³, Ariceta B², Gutiérrez NC¹, Martín-Ramos ML³, Fernández-Guijarro L³, González-Calle V¹, Lahuerta JJ³, Mateos MV¹, San Miguel JF², Martínez-López J³, Calasanz MJ², García-Sanz R¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, (HUSA/IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (CSIC/USAL), CIBERONC; ²Clínica Universidad de Navarra (CUN), Centro de Investigación Médica Aplicada, IDISNA, CIBERONC; ³Hospital 12 de Octubre, i+12, CNIO, Universidad Complutense

Introducción: La caracterización genética del mieloma múltiple (MM) ha permitido determinar el conjunto de alteraciones responsables de su oncogénesis, sus interacciones y su impacto en la progresión de los pacientes. Sin embargo, hasta la fecha muy pocos estudios han caracterizado pacientes en fase asintomática (MMA). El objetivo del presente estudio es analizar el perfil mutacional de los pacientes con MMA.

Métodos: Se estudiaron pacientes con MMA incluidos para su posterior tratamiento en el ensayo clínico GEM CESAR. Tras el aspirado de médula ósea, se separaron las células CD138+. Posteriormente se caracterizaron las mutaciones (mutaciones de nucleótido único o SNVs e indels) presentes en 44 genes *driver* ya conocidos en el MM mediante un panel de secuenciación masiva dirigida, así como las principales alteraciones citogenéticas [del17p, t(4;14), t(14;16), ganancia de 1q y pérdida de 1p] mediante FISH.

Resultados: Se evaluaron 68 pacientes. Todos salvo uno presentaron al menos una alteración genética (SNV, indel y/o aberración citogenética). Se encontraron mutaciones en un total de 33/44 genes del panel (75%), con una profundidad de lectura media >4000x. La mediana de mutaciones por paciente fue 2 (rango: 0-9), no detectándose mutación alguna en 10 pacientes (14% del total). Por otro lado, hubo 25 pacientes (37%) sin ninguna de las alteraciones citogenéticas estudiadas por FISH. Los genes más frecuentemente mutados fueron KRAS (27.9%), NRAS (14.7%), DIS3 (14.7%), FGFR3 (13.2%) y FAM46C (11.8%). La mayoría de las mutaciones detectadas con el panel presentaron una frecuencia de alelo variante (VAF) inferior al 45%, probablemente subclonales, e incluso algunas pudieron detectarse con VAFs <5%, y que afectaron sobre todo a los genes FGFR3, NRAS, KRAS, BRAF y FAM46C. Un 7.4% de los casos presentó mutaciones en el gen TP53, nunca asociadas a pérdida de 17p. Hay que destacar que hubo 11 pacientes con dos o más mutaciones en el mismo gen, más frecuentes en KRAS, NRAS, FGFR3, TP53 y DUSP2. En cuanto a la coocurrencia de alteraciones genéticas, la presencia de la traslocación t(4;14) se asoció frecuentemente con la delección de 17p (p<0.001), así como con la presencia de mutaciones en FGFR3 (p<0.0001). Por el contrario, la presencia conjunta de t(4;14) y NRAS no se detectó en ningún caso, aunque sin alcanzar la

significación estadística ($p=0.1$). La presencia de mutaciones en NRAS se asoció de forma estadísticamente significativa a mutaciones en FAM46C ($p=0.003$), mientras que las mutaciones en KRAS fueron poco frecuentes junto a ganancias de 1q ($p=0.008$). BRAF mostró coocurrencia específica con KRAS ($p=0.007$).

Conclusión: Los pacientes con MM asintomático de alto riesgo presentan un perfil genético muy similar a los pacientes sintomáticos, con un evento citogenético iniciador (clonal) y similar número de mutaciones por paciente afectando los genes comúnmente considerados *driver*. No obstante, el porcentaje de células con estas anomalías es inferior al del MM sintomático, lo que sugiere la presencia de subclones que aún no proliferan y sobre los que aún no se ha ejercido un proceso de selección.

CO-034

CUANTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN NPM1 EN EL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON LMA: COMPARACIÓN DE Q-PCR VERSUS NGS Y MUESTRAS DE SANGRE VERSUS MEDULA ÓSEA

Stuckey Ruth¹, Bilbao Sieyro Cristina¹, Florido Ortega Yanira², Santana Santana Guillermo¹, González Martín Jesús María¹, Rodríguez Medina Carlos³, Sánchez Sosa Santiago¹, Sánchez Farías Nuria¹, Gómez Casares María Teresa¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas; ²Departamento de Morfología, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas; ³Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas

Introducción: Un 30% de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) presenta mutaciones en el exón 12 del gen *NPM1* llegando hasta un 50% en pacientes con cariotipo normal. La mayoría consiste en una inserción de 4 bases que altera el extremo C-terminal.

Hoy en día la PCR cuantitativa (Q-PCR) es el método "gold standard" para la cuantificación de mutaciones en *NPM1*. Sin embargo, cada vez más se utiliza la secuenciación masiva (NGS) para la detección y monitorización molecular de mutaciones en pacientes con LMA. Estudios previos han asociado un VAF alto de *NPM1* al diagnóstico a peor pronóstico. Que nosotros sepamos no hay estudios comparando la cuantificación de *NPM1* mutado al diagnóstico en SP versus MO, ni las técnicas de Q-PCR versus NGS.

Métodos: Se analizó de forma retrospectiva el ADN y ARN extraído al diagnóstico de muestras de SP/MO de 244 pacientes con LMA diagnosticados entre 2017 y agosto 2019, de los cuales 91 eran *NPM1* mutado. Se realizó multiplex Q-PCR partiendo de ARN total convertido a cADN, utilizando *ABL1* como gen control (normalizado a 10.000 copias) en un Light Cycler 480 (Roche). Se realizó NGS partiendo de 200 ng de ADN genómico con el sistema de secuenciación MiSeq (Illumina) y el panel mieloide SOPHiA Myeloid Solution™. Todas las variables siguieron una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov) y se consideraron significativos aquellos valores <0.05 . Se utilizó el programa estadístico R Core Team 2019 (versión 3.6.1).

Resultados: De los 47 pacientes con datos de Q-PCR disponible, el número medio de copias de *NPM1* por Q-PCR fue de 13.559 en MO y 4.746 en SP y se observó una buena concordancia entre ambos tipos de muestra (Figura 1). Se podría predecir el número de copias en MO a partir del resultado de Q-PCR en SP aplicando la siguiente fórmula: $1.1638 + 0.9437 * \text{LN}(\text{N}^\circ \text{ copias en SP})$, siendo LN el logaritmo neperiano. De los 39 pacientes con datos de NGS disponible, 69.2% tenían mutación tipo A, 7.7% tipo Nm, 5.1% tipos B y Z, 2.6% tipo J, y 10.3% tenían otro tipo. La frecuencia alélica media (VAF) de mutaciones en *NPM1* por NGS fue de 31.15%. Tras convertir la VAF a número de copias, la media en MO y SP fue de 1595.13 y 1688.8 copias, respectivamente no existiendo una diferencia significativa entre ambas ($p=0.775$, U-Mann-Whitney). Evaluando la concordancia entre la cuantificación con las dos técnicas, no observamos correlación entre los números de copias determinados por Q-PCR versus NGS ni en MO ni SP ($r=0.19$, $p=0.367$; $r=-0.1$ $p=0.95$, Spearman, respectivamente).

Conclusiones: Actualmente se recomienda, si es posible, la cuantificación por Q-PCR en MO y SP. No encontramos evidencia de una diferencia entre el número de copias de *NPM1* mutado cuantificado por Q-PCR en muestras de MO y SP. Respecto a las técnicas de cuantificación, no hubo correlación entre el número de copias determinado por

Q-PCR y por NGS. Estos resultados indican que no son comparables los resultados obtenidos por Q-PCR sobre ARN (niveles de expresión de la mutación) con la cuantificación de la mutación en ADN genómico. Sin embargo, el análisis de mutaciones por NGS tiene la ventaja de poder analizar numerosos genes de manera simultánea y de detectar variantes raras sin previo conocimiento.

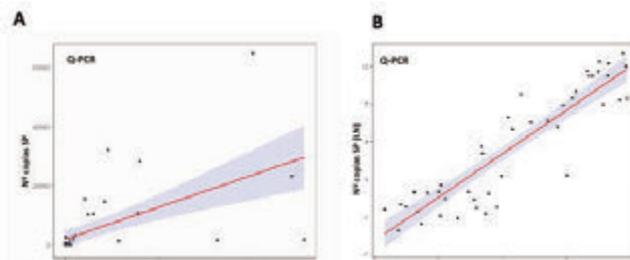


Figura 1. A. Concordancia entre el número de copias de NPM1 mutado determinado en MO y SP, Spearman coeficiente $r=0.58$, $p<0.001$. B. Concordancia aplicando el logaritmo neperiano, Spearman coeficiente $r=0.91$, $p<0.001$.

CO-035

IMPACTO DE LAS QUIMIOTERAPIAS EN LA HEMOPOYESIS MEDIDO POR WHOLE-GENOME SEQUENCING

Pich Oriol¹, Cortés Albert², Pratcorona Marta³, Muiños Ferran¹, González-Pérez Abel¹, López-Bigas Núria¹

¹Institute for Research in Biomedicine Barcelona, The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona, Spain.; ²Departament d'Hematologia Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona.; ³Laboratori d'Hematologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: Los tejidos somáticos se diferencian como consecuencia de la variación genética y los procesos de selección natural a los que están expuestos. Concretamente en los tumores sólidos, los agentes quimioterápicos eliminan las células neoplásicas, imponiendo una fuerte selección a estos tejido. Algunas células que sobreviven al efecto de la quimioterapia, luego pueden expandirse clonalmente para fundar una metástasis. Estas pueden presentar mutaciones específicas o *signatures* introducidas por el propio fármaco debido a su mecanismo de acción (Pich *et al.*, 2019). Este efecto se aprecia, en especial, en las células tumorales expuestas a fármacos basados en platino y fluorouracilo. En este artículo estudiamos dos fenómenos de expansión clonal, las leucemias agudas relacionadas con el tratamiento (*t-AML*) y la hematopoyesis clonal (*CH*) y su relación con el tratamiento quimioterápico previo mediante la detección de estas *signatures* anteriormente descritas. Nuestra hipótesis plantea que estas *signatures* podrían estar presentes en la nueva expansión clonal.

Métodos: Se han estudiado 32 pacientes con *t-AML* (de la Washington University y del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona) tratados previamente con cisplatino o fluorouracilo mediante la secuenciación del genoma completo (WGS) comparando una muestra de sangre medular al diagnóstico y una muestra correspondiente a la remisión. Para el estudio del fenómeno de la *CH*, se ha realizado la WGS de muestras de sangre de 4000 pacientes de la Hartwig Medical Foundation de Amsterdam con tumores sólidos, algunos tratados (3000) y otros no (1000), comparándolos con la WGS de su propia neoplasia metastásica.

Resultados: Comparando las muestras de pacientes con *t-AML* al diagnóstico y a la remisión podemos ver que aquellos tratados con esquemas basados en platinos presentan la huella mutacional característica de esta quimioterapia (8/8) Figura 1. En cambio, no se observa en ninguna leucemia el patrón mutacional causado por el fluorouracilo. Estas mutaciones se encuentran en todas las células de la leucemia sugiriendo que la expansión clonal de la *t-AML* ocurre durante el tratamiento o con posterioridad al mismo Figura 2. Estos pacientes presentan un incremento de mutaciones en TP53 e IDH1 en comparación con *AMLs* primarias. Otro fenómeno de expansión clonal en pacientes sanos es la *CH*. Hemos identificado nuevos genes cuyas mutaciones están relacionadas con la *CH*. Observamos que pacientes que han recibido trata-

miento citotóxico con anterioridad a la obtención de la muestra de sangre presentan más frecuentemente *CH*. Ciertos genes, como *PPM1D*, se encuentran más frecuentemente mutados en casos de *CH* posterior a tratamiento que entre donantes con *CH* no tratados. La huella mutacional del platino no se detecta en las muestras de *CH*, sugiriendo que el tratamiento selecciona la composición de la *CH* pero que durante el tratamiento ya existía una cierta heterogeneidad con una mínima estructura clonal.

Conclusiones: El efecto de las quimioterapias en la hematopoyesis clonal parece estar mediado fundamentalmente por la selección de clones preexistentes, aunque algunos fármacos contribuyen con mutaciones que no parecen ser causantes del *t-AML* ni de *CH*. Además, se ha descrito por primera vez en *t-AML* la repercusión a nivel genético del tratamiento quimioterápico previo.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

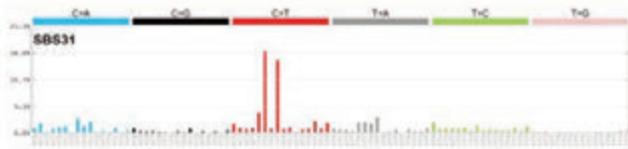


Figura 1. Signature de cisplatino.

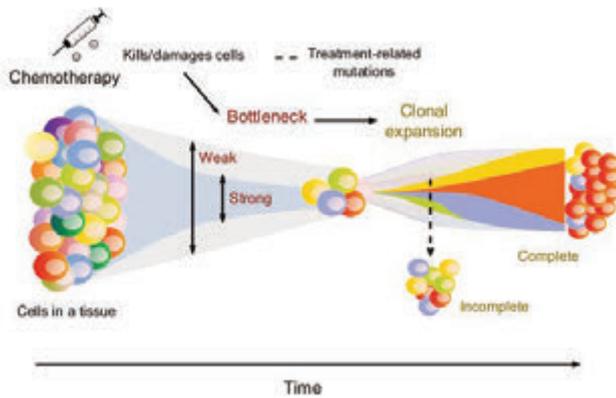


Figura 2.

CO-036
DETECCIÓN DE MUTACIONES RARAS DE LA LÍNEA GERMINAL EN GENES ASOCIADOS A CÁNCER EN PACIENTES CON NEOPLASIAS LINFÓIDES DE CÉLULAS B

Mosquera Orgueira A¹, Ferreiro Ferro R², Díaz Arias JA², Antelo Rodríguez B¹, Bao Pérez L², Alonso Vence N², Bendana López Á², Abuin Blanco A², Melero Valentín P², Peleteiro Raíndo A², Cid López M², Aliste Santos C², Fraga Martínez MF², Pérez Encinas M², Bello López JL¹

¹Universidad de Santiago de Compostela; ²Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela

Introducción: La variación genómica en la línea germinal constituye una fuente de heterogeneidad en el cáncer. Durante las últimas décadas, una evidencia cada vez mayor ha revelado la implicación de múltiples *loci* en la predisposición a cáncer y en su pronóstico. Recientemente, se ha incrementado el estudio de mutaciones raras en la línea germinal en genes relacionados con el cáncer, pero no se ha puesto una elevada atención en las neoplasias linfoides de serie B, las cuales son los tumores hematológicos más frecuentes.

Métodos: Procesamos datos de secuenciación de última generación de línea germinal obtenidos de 726 pacientes con neoplasias linfoides de línea B incluidos en el *International Cancer Genome Consortium*; 504 de los cuales tenían diagnóstico de leucemia linfática crónica (LLC) o linfoma linfocítico (incluidos 54 casos de linfocitosis B monoclonal), 97 casos de linfoma folicular, 85 de linfoma B difuso de célula grande

(LBDCG), 36 con linfoma de Burkitt y 4 casos de linfoma de célula B inclasificable.

Resultados: Detectamos 1.675 variantes afectando al 95.45% de los pacientes, de las cuales el 44.75% eran mutaciones no descritas y 132 (7.88%) eran variantes truncantes de proteína presentes en el 15.98% de los pacientes. Se detectaron 459 mutaciones en genes drivers de linfomagénesis y 225 mutaciones en genes implicados con cáncer hereditario. Los genes más frecuentemente mutados fueron *ATM*, *BIRC6*, *CLTCL1A* y *TSC1*. Curiosamente, se encontraron varios genes recurrentemente afectados por mutaciones truncantes de proteína, como *ATM*, *GLI1*, *POLQ*, *TET2* y *WRN*. Variantes raras homocigotas o heterocigotas compuestas fueron encontradas en 28 casos, observándose recurrentemente en *FAT1*, *GLI1*, *TET2*, *ZCCHC8* y *ZFH3*. La coexistencia de eventos somáticos junto a mutaciones de la línea germinal se observó en 17 pacientes. Además, mutaciones en la helicasa de RNA *WRN* y mutaciones modificadoras de proteína en *ATM* se asociaron significativamente con menor supervivencia global y con menor tiempo hasta primera línea de tratamiento en leucemia linfática crónica.

Conclusiones: En conclusión, describimos el panorama de variantes de línea germinal raras y probablemente funcionales en varios tipos de neoplasias linfoides de célula B. La asociación de algunas de estas variantes con supervivencia más corta, junto con la naturaleza disruptiva de otras nos lleva a nuevas implicaciones funcionales, pronósticas y terapéuticas. Por todo ello, cada vez se hace más necesario incrementar el enfoque en la validación funcional de variantes hereditarias raras y su asociación con eventos somáticos.

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

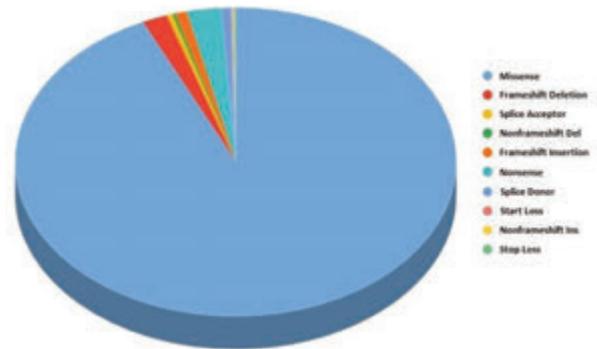


Figura 1. Distribución de los tipos de variantes seleccionadas presentes en la cohorte.

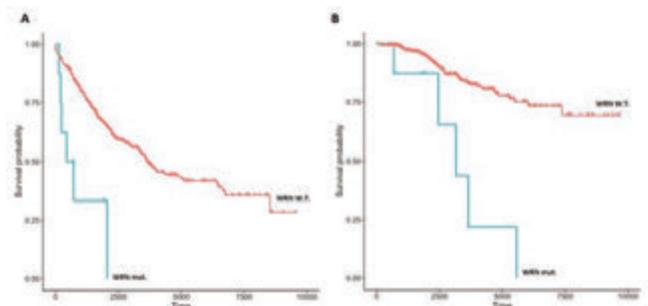


Figura 2. Curva Kaplan-Meier representando la asociación de variantes raras en *WRN* con el tiempo hasta el primer tratamiento (A) y la supervivencia global (B) en LLC.

CO-037

LA PRESENCIA DE CALR MUTANTE TIPO I MODIFICA EL PERFIL TRANSCRIPCIONAL DE LA LINEA ERITROIDE EN TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Guerrero-Carreño X¹, Smits S², Van de Werken H³, Devos T⁴, Van IJcken W³, Benavente-Cuesta C¹, Iborra FJ⁵, Vandenberg P⁴, Papadopoulos P¹

¹Hospital Clínico San Carlos; ²KU Leuven; ³ErasmusMC; ⁴UZ Leuven; ⁵CIPF

Introducción: La Trombocitemia Esencial (TE) es un tipo de Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) caracterizada por hiperplasia megacariocítica en la médula ósea y un elevado número de plaquetas en la circulación. Las mutaciones causantes (JAK2V617F, MPLW515K/L, CALR Tipo I y II) producen una hiperactivación en la vía JAK/STAT. Sin embargo, no se han estudiado en profundidad sus efectos en la diferenciación eritroide. Queremos caracterizar el papel que juega CALR en la diferenciación eritroide en pacientes con TE con el objetivo final de tener un mejor entendimiento del papel que juega CALR a nivel molecular y transcripcional en la patogénesis de la enfermedad.

Métodos: Las células progenitoras obtenidas de sangre periférica de pacientes con TE de diferentes genotipos (JAK2V617F, CALR Tipo I y II y triple negativos) junto con células WT han sido cultivadas mediante un protocolo de diferenciación establecido (Leberbauer, C. *et al.*, BLOOD 2005) en el que se utiliza SCF, DEX, EPO, con el que se producen pro-eritroblastos o eritrocitos maduros. Hemos realizado RNA-seq y hemos validado por qPCR varias dianas de interés. Además, hemos realizado un análisis de expresión de marcadores de superficie de estas células mediante citometría de flujo para caracterizar su diferenciación junto con los marcadores habituales de células eritroides como CD71, GPA y KIT, y hemos incluido marcadores como MPL y CALR, marcadores que a priori no deberían observarse en células eritroides. También, hemos determinado la distribución subcelular de CALR mediante microscopía confocal en estas células.

Resultados: El perfil de expresión analizado mediante RNA-seq del cultivo eritroide (ERYs) de pacientes con TE fue agrupado por los genotipos (JAK2 V617F, CALR Tipo I y TN) y comparado con WT (donantes sanos). El perfil de expresión de ERYs CALRmut fue caracterizado por una desregulación significativa de 60 genes, 56 de los cuales fueron up-regulados e incluían dianas no-eritroides (ej: MPL, VWF, PF4, GP5, GP6). No hubo diferencias significativas entre el perfil transcripcional de ERYs WT con ERYs JAK2 V617F o ERYs de TN. Por citometría de flujo hemos comprobado la expresión de MPL en la membrana de ERYs que fue más alta en pacientes con genotipo CALRmut comparados con JAK2 V617F y WT. También, hemos observado mediante microscopía confocal que CALR se distribuye no solo en el retículo endoplasmático donde es su ubicación habitual sino también en el núcleo de estas células, igual que en los megacariocitos (Iborra FJ and Papadopoulos P, Front. Oncol 2017).

Conclusiones: Estos resultados de citometría y microscopía confocal junto con los obtenidos en el RNA-seq y validados por qPCR indican que la presencia de CALR mutante podría estar jugando un papel transcripcional que desvía la diferenciación de los progenitores comprometidos de la línea eritroide hacia un fenotipo "megacariocítico".

No hay conflictos de interés comercial de ningún autor.

Financiación: Atracción de Talento, Modalidad I, Comunidad de Madrid (2016-T1/BMD-1051), PP Fonds Wetenschappelijk Onderzoek-Vlaanderen, FWO (G090815N), PV.

CO-038

LA CUANTIFICACIÓN DE BLASTOS CD34+ POR CMF MUESTRA UNA EXCELENTE CORRELACIÓN CON LA MORFOLOGÍA, LO QUE APOYA SU UTILIZACIÓN EN LA ESTRATIFICACIÓN DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA DE LOS SMD

Diez-Feijóo Varela Ramón¹, Ferrer Ana¹, Montesdeoca Sara¹, Florensa Lourdes¹, Costan Beatriz¹, Navarro Rosa¹, García Ávila Sara¹, Merchan Brayan¹, Andrade Campos Marcio¹, Rodríguez Juan José¹, Flores Marie Solange¹, Román David¹, Arenillas Leonor¹, Calvo Xavier¹

¹Hospital del Mar

Introducción: Actualmente el estudio morfológico de la médula ósea (MO) es el Gold Standard en el diagnóstico y clasificación de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias agudas mieloides (LAM). En concreto, la cuantificación morfológica de blastos en MO resulta

fundamental ya que define las categorías exceso de blastos 1 (EB1; =5% de blastos), exceso de blastos 2 (EB2; =10% de blastos) y LAM (=20% de blastos). Dado el impacto diagnóstico y pronóstico de dicha cuantificación, resulta necesario encontrar herramientas que complementen y refuercen a la morfología a la hora de determinar el porcentaje de blastos en MO. Hasta ahora el estudio inmunofenotípico por citometría de flujo (CMF) en pacientes con SMD se ha empleado como herramienta diagnóstica complementaria a la morfología. Una de las alteraciones más descritas en estos pacientes es el aumento de células CD34+ cuya medición se ha empleado principalmente, junto a otros marcadores, para establecer la probabilidad de un diagnóstico de SMD (e.g.: Ogata score). Diferentes trabajos han descrito una buena correlación entre la cuantificación morfológica de blastos y la cuantificación de células CD34+ por CMF. Sin embargo, la cuantificación de blastos por CMF no se ha estandarizado en el paciente con SMD/LAM ni se ha establecido su poder para discriminar las categorías EB1, EB2 y LAM.

Material y Métodos: Se han analizado 129 muestras de aspirados de MO de pacientes con el diagnóstico de SMD y LAM, comparando la cuantificación de blastos obtenida por morfología y CMF. Se ha calculado el coeficiente de correlación de Spearman entre ambas determinaciones. De acuerdo con la cuantificación morfológica de blastos en médula ósea: 51 muestras presentaban <5% de blastos; 28, 5-9% de blastos; 28, 10-19% de blastos y 22 = 20% de blastos. Para la cuantificación de blastos por CMF se determinó la expresión de los antígenos: CD10, CD33, CD45, CD34 y CD117. De este modo cuantificamos las células precursoras B CD34+ (CD34+, CD10+, CD33-, FSC/SSC bajo), los precursores monocíticos CD34+ (CD34+, CD33+++, CD10-, FSC/SSC elevado) y finalmente, los blastos mieloides (CD34++, CD33+, CD10-, CD117+, FSC/SSC intermedio) (Figura 1).

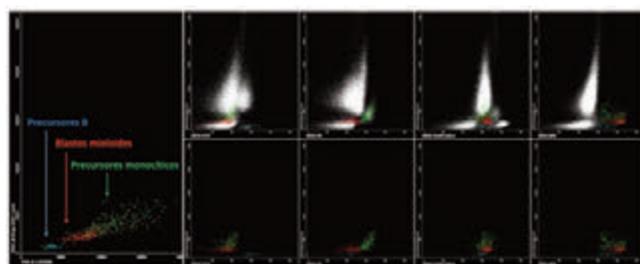


Figura 1. Estrategia de gateo utilizada por CMF. Se muestra la separación de las diferentes poblaciones CD34+ (precursoras linfoides B, precursores monocíticos y blastos mieloides) en base a su diferente FSC/SSC y diferente expresión de antígenos CD10, CD45, CD33 y CD34. La cuantificación de blastos mieloides se corresponde con la cuantificación de células con FSC/SSC intermedio, CD34++, CD33+, CD10-, CD117+.

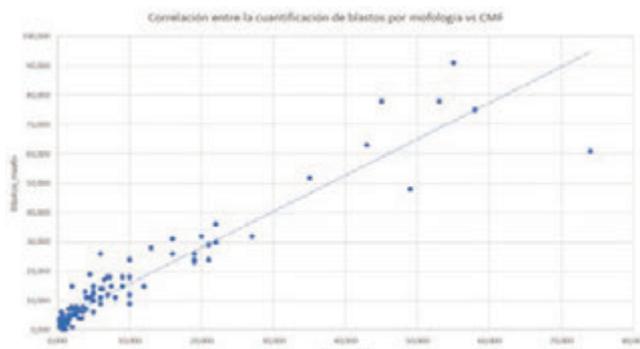


Figura 2. Correlación entre la cuantificación de blastos por morfología y CMF. Coeficiente de correlación de Spearman de 0,89 (p <0,01).

Se realizaron representaciones gráficas de la sensibilidad (S) versus especificidad (E) de la cuantificación de blastos mieloides por CMF a la hora de discriminar las categorías EB1, EB2 y LAM (curvas de ROC). En base a las curvas de ROC se calcularon los puntos de corte de por-

centaje de blastos mieloides por CMF con la mejor S y E para diferenciar dichas categorías.

Resultados: La correlación de la morfología y la CMF a la hora de cuantificar blastos fue excelente (rho Spearman de 0,89; p=0,01) (Figura 2). Los puntos de corte de porcentaje de blastos por CMF con mayor S y E para definir las categorías EB1, EB2 y LAM fueron respectivamente 1,5% (AUC de 0,956; S 95%; E 91%), 3,7% (AUC de 0,975; S 98%; E 94%) y 12,5% (AUC 0,992; S 91%; E 100%) (Figura 3).

Conclusión: La cuantificación de los blastos mieloides de MO por CMF en pacientes con SMD y LAM se correlaciona de manera excelente con su cuantificación morfológica. Su determinación es capaz de discriminar con muy buena S y E las categorías EB1, EB2 y LAM.

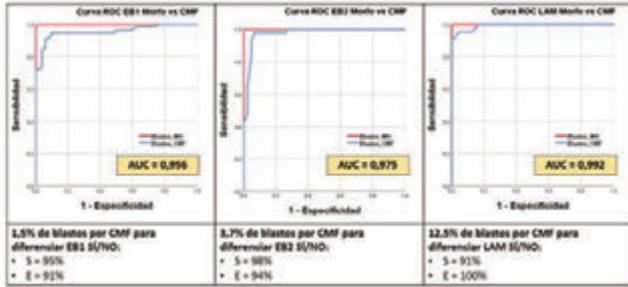


Figura 3. Curvas ROC comparando la cuantificación de blastos por morfología y CMF. Se han determinado los puntos de corte de porcentaje de blastos por CMF con mayor S y E para diferenciar las categorías EB1, EB2 y LAM. Abreviaciones: CMF, citometría de flujo; EB1, exceso de blastos tipo 1; EB2, exceso de blastos tipo 2; LAM, leucemia aguda mieloide; AUC, área bajo la curva; S, sensibilidad; E, especificidad.

Eritropatología

CO-039

PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE CATALUÑA. INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES Y SÍNDROMES TALASEMICOS MAYORES EN EL PERIODO 2015-2019

González de Aledo Castillo José Manuel¹, Pajares García Sonia¹, López Galera Rosa María¹, Argudo Ramírez Ana¹, Beneitez Pastor David², Blanco Álvarez Adoración², Ortuño Cabrero Ana², Tazón Vega Bárbara², Murciano Carrillo Thais², Murillo Sanjuan Laura², Velasco Puyo Pablo², Díaz de Heredia Rubio Cristina², Gutiérrez Valle Victoria³, Mañú Pereira Mar³, Fernández Bardón Rosa María⁴, Asso Ministeral Laia⁴, Prats Viedma Blanca⁴, Ribes Rubió Antonia¹, García Villoria Judit¹, Marín Soria José Luis¹

¹Sección Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic de Barcelona; ²Unidad Clínica de Referencia Diagnóstica Hemoglobinopatías. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ³EurobloodNet, Instituto de Investigación. Hospital Vall d'Hebron; ⁴Agencia de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

Introducción: La enfermedad de células falciformes (ECF) tiene como base la formación de HbS, debido a una mutación puntual en el gen HBB que modifica la estructura de la cadena globina β. Se puede encontrar en homocigosis o en doble heterocigosis compuesta en unión a HbC, HbD, HbE o β-Talasemia. La ECF fue incluida en la cartera común básica para los Programas Cribado Neonatal (PCN) del Sistema Nacional de Salud en el año 2013. Además de la ECF, las guías de consenso europeas recomiendan informar la beta-talasemia (β-tal) en los PCN. Cataluña, donde el cribado de ECF se inició en 2015, se ha convertido en los últimos años en la Comunidad Autónoma (CA) española con mayor población africana. El objetivo de este trabajo es el conocer la incidencia, genotipos y fenotipos de la ECF y de los síndromes talasémicos mayores de los recién nacidos (RN) en Cataluña entre 2015 y 2019, así como la procedencia de las madres de los RN afectados de ECF. Además, estimar la incidencia de portadores de HbS, HbC, HbD y HbE entre los RN nuestra población.

Métodos: Entre los años 2015 y 2019 se analizaron las muestras de sangre en papel de todos los RN en Cataluña mediante electroforesis capilar (Capillarys 2 Neofast, Sebia) en el Hospital Clínic de Barcelona. Los análisis de confirmación diagnóstica mediante HPLCy los estudios moleculares de los RN afectados se llevaron a cabo en el Hospital Vall d'Hebron.

Resultados: El número total de RN estudiados fue de 333.422. La Prevalencia de ECF global fue de 1/3.237. El 73.1% de los casos presentaron el fenotipo FS, siendo el 71.2% del genotipo β^s/β^s y el 1.9% genotipo β^s/β⁰. El 26.9% restante correspondieron al fenotipo FSC (β^s/β^c) en el 25% de los casos y en 2.9% al fenotipo FSa (β^s/β^a). Respecto al origen de las madres de afectados de ECF, el 71.9% procedían del África subsahariana, el 8.7% del norte de África, el 9.7% de Centroamérica, el 6.8% de España y el 2.9% de Sudamérica. La prevalencia de β-tal fue de 1/66.684 RN y alfa talasemia de 1/111.141. La incidencia global de portadores en estos cinco años es de 1/109 RN, siendo la Hb S la más frecuente (1/146), seguida de la Hb C (1/576), la Hb E (1/3.087) y la Hb D (1/3.585) (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de Enfermedad de Células Falciformes, síndromes talasémicos y portadores de Hb S, C, D y E en Cataluña entre 2015-2019

FENOTIPO	GENOTIPO	TOTAL	INCIDENCIA
FS	β ^s /β ^s	74	1/4.506
FS	β ^s /β ⁰	2	1/166.711
FSa	β ^s /β ^a	3	1/111.141
FSC	β ^s /β ^c	26	1/12.824
TOTAL ECF		104	1/3.237
F	β ⁰ /β ⁰	5	1/66.684
FA+Barts	B/B + --/α	3	1/111.141
TOTAL TALASEMIAS		8	1/41.678
FAS	B/B ^a	2280	1/146
FAC	B/B ^c	560	1/576
FAD	β/β ⁰	93	1/3.585
FAE	β/β ^e	108	1/3.087
TOTAL PORTADORES		3060	109

Conclusión: Los movimientos migratorios de las últimas décadas han propiciado que la ECF se convierta en la segunda enfermedad más detectada en nuestro PCN (por detrás del hipotiroidismo congénito) y tenga la incidencia más alta de España. Su introducción en los PCN ha permitido la detección precoz, la aplicación de medidas profilácticas y la disminución de la morbi-mortalidad en cientos de RN en nuestro país.

El autor primer firmante de la comunicación, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con la comunicación.

CO-040
UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y CARACTERIZACIÓN DEL DÉFICIT DE PIRUVATO QUINASA (DPK) EN ESPAÑA

Morado Arias Marta¹, Martínez Nieto Jorge², Del Orbe Barreto Rafael³, González Fernández Fernando Ataulfo², Arrizabalaga Amuchastegui Beatriz³, Villegas Martínez Ana²

¹H.U La Paz, Madrid; ²H.U. Clínico San Carlos, Madrid; ³H.U. Cruces, Baracaldo

Introducción: El DPK es la segunda enzimopatía más frecuente y la primera en producir anemia hemolítica crónica. Su incidencia esta subestimada debido a la escasa sospecha diagnóstica especialmente de los casos leves, la poca expresividad del frotis y las limitaciones de las técnicas enzimáticas. Las nuevas técnicas de secuenciación masiva (NGS) permiten el estudio simultáneo de múltiples genes en múltiples pacientes, facilitando el diagnóstico de las anemias hemolíticas congénitas.

Materiales: Durante un año, se han estudiado por NGS todos aquellos casos de anemia hemolítica crónica no filiada o sospechosos de DPK a nivel nacional. El ADN se analizó utilizando un panel de 40 genes relacionados con anemias congénitas, utilizando la plataforma Illumina (Truseq Custom Amplicon) en los Servicios de Hematología del Hospital Clínico San Carlos y el Hospital de Cruces. Se informaron las variantes patogénicas y de significado incierto, utilizando como referencia el genoma GRCh37/Hg19.

Resultados: Se estudiaron 81 pacientes con anemias congénitas procedentes de 23 centros nacionales. En 18 de 20 casos sospechosos de DPK se confirmó el diagnóstico (85%) o se detectó una variante, 3 casos confirmados estaban asociados además a una membranopatía, mientras que otros 2 casos sospechosos (10%) se diagnosticaron de finalmente de xerocitosis hereditaria (XH). La sospecha inicial fue distinta a DPK en 61 pacientes. El DPK fue la causa de un 3% de los casos de anemias no filiadas (1/37) y de un 6% de los casos (1/17) en el grupo sospechoso de membranopatía, asociando ambas enfermedades. Destaca el hecho de que el 66% (2/3) de los casos sospechosos de anemia diseritropoyética congénita (ADC) fueron DPK. No se identificó ningún caso de DPK en los pacientes con sospecha de déficit de G6PD o estomatocitosis. Se detectaron 24 variantes génicas distintas en los 21 casos totales diagnosticados de DPK. Las más frecuentes son la R486W (52% de los pacientes), R337Q (14%), E241X (14%), R510Q (9,5%), I378*(9,5%), R559X (9,5%). Se detectan otras 18 variantes patogénicas o probablemente patogénicas únicas, en su mayoría (72%) de sentido equivocado.

Conclusión: Las técnicas de NGS permiten la confirmación diagnóstica de los pacientes con sospecha clínica de DPK (85%), la detección de casos con alteraciones genéticas combinadas (DPK y membranopatías: 5%), el diagnóstico de DPK en la mayoría de casos sugestivos de ADC (66%) y en un escaso porcentaje de anemias no filiadas (3%), así como la correcta identificación de casos sospechosos de DPK que son debidos a XH (10%). Las variantes patogénicas detectadas en España concuerdan con lo previamente comunicado, a excepción de la menor frecuencia de la R510Q, pudiendo reflejar la persistencia de casos leves no diagnosticados en la población general.

CO-041
APLICACIÓN DEL EXOMA CLÍNICO "SANT PAU" PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS Y TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO HEREDITARIOS

Payán-Pernía Salvador¹, Rodríguez-Santiago Benjamín², Baena Gimeno Manel², Remacha Sevilla Ángel F.¹, Torrent Español Montserrat³, Badell Serra Isabel³, Surrallés Calonge Jordi⁴, Sierra Gil Jorge¹

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu - Hospital de la Santa

Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ³Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ⁴Servicio de Genética, Instituto de Investigaciones Biomédicas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona

Objetivos: Evaluar la capacidad diagnóstica del mendelioma "Sant Pau" en pacientes con diagnóstico clínico de anemia hemolítica hereditaria (AHH) y trastornos hereditarios del metabolismo del hierro (THMH).

Material y Métodos: El exoma clínico o mendelioma utilizado en el Hospital de Sant Pau ha sido diseñado por los facultativos del Servicio de Genética para el estudio de cualquier enfermedad con base genética. La versión empleada (V2.0) incluye 4.069 genes relacionados con enfermedades mendelianas, variantes intrónicas profundas clasificadas como patogénicas en ClinVar, y más de 6.000 SNPs repartidos por todo el genoma para ayudar en la detección de grandes deleciones y duplicaciones. Las muestras de ADN se preparan según protocolos estándar de fragmentación, reparación de extremos y ligación de adaptadores e índices; se hibridan con sondas dirigidas a las regiones de interés, y finalmente se secuencian para obtener secuencias tipo 'paired-end reads' de 2x150 nucleótidos. La profundidad de cobertura vertical promedio de los datos de secuenciación obtenidos fue de 93X. Mediante análisis bioinformático con la versión v2.0 del software *NGS_pipeline_Sant_Pau*, se analizaron en cada paciente 62 genes relacionados con AHH u 11 relacionados con THMH, según el fenotipo.

Resultados: Los 2 casos con sospecha de THMH resultaron positivos (10%); el diagnóstico en el caso número 2 permitió el diagnóstico en otros familiares afectos. El estudio resultó positivo en 9 de 12 pacientes con AHH (75%); los 3 restantes correspondían a esferocitosis hereditaria (EH), en 2 de ellos se detectó una mutación en único alelo, insuficiente para explicar el fenotipo. En todos los casos, el diagnóstico permitió discernir el patrón de herencia y realizar un consejo genético adecuado. El tiempo de entrega del resultado fue inferior a los 3 meses.

Conclusiones: El mendelioma "Sant Pau" presenta una alta rentabilidad en el diagnóstico de AHH y THMH.

*Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

Tabla 1.

Paciente	Enfermedad	Gen	Mutación (según transcritos canónicos)	Efecto según ACMGG	Declaro previamente (No/PMO y No/Yes)
1	Hemocromatosis hereditaria (tipo 2A)	HFE	C.285G>T (p.G120V)	Patogénica	1726400
2	Enfermedad de la ferroporfirina (o HH tipo-4A)	SLC6A3	c.238G>A (p.G80S)	Patogénica	2119650
3			c.282A>G (p.S97G)	Patogénica	No
4	Esferocitosis hereditaria	ANK1	c.438C>G (p.A146V) / c.454A>G (p.A151V)	Patogénica	No
5			c.338L>338I>G>A (p.F11699I>R11699L)	Patogénica	No
6		SLC41A1	c.823T>C (p.G274H>R)	Patogénica	894874
7	Erigonosis hereditaria	SPTAL	c.462_462dupTTG (p.L155dup)	Patogénica	267148
8		EPBA1	Delección gen completa	Patogénica	386581
9	Propionidurosis hereditaria	SPTAL	c.3872C>G (p.L1288F)	Patogénica (cuando se encuentra en homocigosis con una variante patogénica)	2775835
			c.462_462dupTTG (p.L155dup)	Patogénica	1353056
10	Déficit de glicosa-6-fosfato deshidrogenasa	G6PD	c.853C>T (p.S281F)	Patogénica	861176
11			c.393A>G (p.T131A)	Patogénica	26189236

ACMG®: American College of Medical Genetics and Genomics; PMO: Patient Identifier

CO-042
CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA ALFA-TALASEMIA NO DELECCIÓN Y HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES DE CADENA ALFA EN UNA GRAN COHORTE EN ESPAÑA

Ropero Paloma¹, López-García Alberto¹, Daorta Melisa A¹, Moreno-Paredes Nahir D¹, Alfayate-Lobo Ana¹, Menéndez-Fernández Marina¹, Cubillas García de la Torre Damián¹, González Fernández Fernando A¹, Nieto Jorge M¹, González-Fernández Beatriz¹, Villegas Ana¹, Grupo Español de Eritropatología¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia

Introducción: Las hemoglobinopatías son un grupo de alteraciones hereditarias en las que existe una producción o estructura anómala de la molécula de hemoglobina. Se encuentran entre las enfermedades hereditarias más comunes en todo el mundo. Aquellas que producen hemoglobina anómala se denominan hemoglobinopatías estructurales, mientras que la talasemia es causada por un defecto en la producción de genes de las cadenas de globina.

Objetivo: Resultados de un estudio ambispectivo que comprende 1623 pacientes con hemoglobinopatías anómalas (tanto talasemias como estructurales).

Métodos: Nuestro laboratorio es un centro de referencia en España para el estudio y diagnóstico molecular de hemoglobinopatías estructurales y talasemias, que recibe aproximadamente 850 muestras al año. Entre enero de 2009 a diciembre de 2014, se recibieron 8.250 muestras de las cuales 1,623 mostraron alguna alteración en los genes de la alfa globina. El screening de a-talasemia se realizó por la presencia de microcitosis e hipocromía en el estudio hematimétrico; los niveles de Hb A₂ y Hb F por HPLC; los estudios de hemoglobina mediante electroforesis capilar de zona; el cribado de la mutación a globina más frecuente se realizó mediante PCR multiplex (Alpha-Globin StripAssay); las grandes deleciones por Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) y el diagnóstico molecular mediante secuenciación según el método de Sanger.

Resultados: 153 sujetos mostraron alguna hemoglobina anómala y 1470 microcitosis e hipocromía. De estos 1470, 23 pacientes fueron estudiados por presentar simultáneamente a-talasemia y hemoglobinopatía estructural. Entre los casos de a-talasemia, 1282 casos (87,2%) presentaron una a-talasemia deleción, 172 casos (11,7%) correspondieron a una a-talasemia no deleción, y 16 casos (1,1%) fueron simultáneamente a-talasemia deleción y no deleción. Por lo tanto, la a-talasemia no deleción constituye, aproximadamente el 12% de los casos. En cuanto al diagnóstico de la a-talasemia, se registraron 19 casos graves (1 *hydrops fetalis* y 18 casos de enfermedad de Hb H), 1200 rasgo talasémico y 160 portadores silenciosos. Con respecto a las hemoglobinopatías estructurales, solo hubo 2 casos de hemoglobinopatías con baja afinidad por el oxígeno y 1 caso de Hb M; los 150 restantes fueron hemoglobinopatías silentes.

Conclusión: La a-talasemia no deleción representó el 12% de todas las a-talasemias en nuestra región; la deleción más común en nuestra área fue la 3.7 Kb, seguida de — (SEA) y — (FIL). Las alteraciones responsables de la a-talasemia no deleción están más representadas por Hph y Hb Groene Hart y, en el caso de las hemoglobinopatías estructurales, Hb Le Lamentin y Hb J-Paris.

CO-043

ASPECTOS TÉCNICOS, EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ERITROAFÉRESIS TERAPÉUTICA EN ANEMIA DREPANOCÍTICA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Ortúzar Ariana¹, Monsalvo Silvia¹, Cela Elena¹, Pérez-Corral Ana María¹, Regalado-Artamendi Isabel¹, García-Morín Marina¹, Granado Carmen¹, Pérez-Rus Gloria¹, Pascual Cristina¹, Díez Martín José Luis¹, Anguita Javier¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: La eritroaféresis terapéutica (ET) se ha convertido en una terapia estándar en pacientes con anemia drepanocítica tanto en complicaciones agudas como crónicas. Los objetivos de este estudio son revisar las indicaciones de la ET en nuestro centro y analizar aspectos técnicos, eficacia y seguridad.

Material Y Métodos: Se analizan retrospectivamente los procesos de ET realizados entre Enero-2016 y Junio-2020 mediante el dispositivo Spectra Optia® en pacientes con anemia drepanocítica en un hospital de tercer nivel. De forma general el objetivo en recambio agudo (RA) es lograr una hemoglobina S (HbS) postprocedimiento <30% (<20% en accidente cerebrovascular agudo) y en recambio crónico/electivo (RC) mantener una HbS <30-50% hasta la siguiente ET; estos objetivos se individualizan según las características del paciente. Se comparan variables cualitativas mediante test X²/test exacto de Fisher.

Resultados: Se realizaron 209 procesos de ET en 25 pacientes, 60% mujeres, mediana de edad de 11 años (6-21) al primer recambio. El 95,2% de los procesos (n=199) se realizaron en programa de RC en 22 pacientes y el 4,8% (n=10) en régimen de RA en 8 pacientes. Las indicaciones clínicas se describen en la Tabla 1; las características del re-

cambio en la Tabla 2. De forma global se cambiaron una mediana de 6 concentrados de hematíes (CH)/proceso (4-6), lográndose una mediana de depleción de HbS del 69% (58-76). El acceso vascular más utilizado fue el port-a-cath (PAC) bicameral en RC (65,3%, n=130) y el catéter venoso central temporal en RA (60%, n=6). El uso de vía venosa periférica para la ET se incrementa significativamente a partir de los 16 años (p<0.001). En la Tabla 3 se detallan aspectos clínicos/técnicos de los procesos de ET. La incidencia total de complicaciones fue del 19,1% (40/209), ninguna grave, 13,9% (29/209) a expensas de problemas de funcionamiento del acceso vascular. Estos fueron más frecuentes en procesos agudos frente a electivos (p= 0.035). La utilización de PAC bicameral en RC disminuye esta complicación (p=0.023) (Tabla 3). Durante el periodo en RC (mediana 3 meses, 1-24) no se ha documentado ninguna aloinmunización. No se ha visto variación significativa entre el valor de ferritina pre-RC y a fecha de último proceso, ni asociación estadística entre CH acumulados y variación de ferritina por paciente. 7 de 22 pacientes presentaban sobrecarga férrica pre-recambio por régimen hipertransfusional previo; 3 de estos 7 han podido discontinuar quelación durante el RC; ningún otro paciente ha desarrollado sobrecarga férrica. En el 93,3% de los procesos (195/209) se alcanzó una HbS postprocedimiento <30%. En RC se mantuvo una HbS <30% hasta el siguiente proceso en el 19,5% de los casos (39/199) y una HbS <50% en el 83,9% (167/199). En el periodo analizado ningún paciente ha presentado recurrencia de la indicación primaria de RC, durante el mismo solo ha ocurrido un evento agudo relacionado con anemia drepanocítica que requirió hospitalización.

Conclusiones: En nuestra experiencia la ET es un procedimiento eficaz y seguro con baja tasa de complicaciones, mayoritariamente relacionadas con el acceso vascular, destacando el buen funcionamiento del PAC bicameral en RC en nuestra cohorte. La carga transfusional acumulada en pacientes en RC no aumenta el riesgo de aloinmunización ni de sobrecarga férrica, pudiendo incluso mejorar esta última. Mantener crónicamente HbS<50% asocia una baja incidencia de eventos agudos. Estudios con mayor número de pacientes y periodo de seguimiento permitirán definir mejor estos resultados.

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

Tabla 1. Indicaciones de los procesos de eritroaféresis.

INDICACIÓN DE ERITROAFÉRESIS	Procesos (N=209)	Pacientes (N=25)*
1. Aguda (n, %)	10 (4,8)	8
Accidente cerebrovascular (n, %)	2 (1)	2
Síndrome torácico agudo (n, %)	7 (3,3)	3
Crisis vasooclusiva refractaria (n, %)	1 (0,5)	1
2. Electiva/crónica (n, %)	199 (95,2)	22
Síndrome torácico agudo recurrente (n, %)	25 (11,9)	1
Prevención 1ª Accidente cerebrovascular (n, %)	68 (32,5)	4
Prevención 2ª Accidente cerebrovascular (n, %)	78 (36,4)	3
Crisis vasooclusiva recurrente (n, %)	6 (2,8)	2
Insuficiencia renal (n, %)	11 (5,3)	1
Gestación (n, %)	1 (0,5)	1
Prequirúrgica (n, %)	1 (0,5)	1
Pre-trasplante de progenitores hematopoyéticos (n, %)	11 (5,3)	7

*5 pacientes están incluidos en indicación aguda y electiva/crónica pues entraron en programa de RC tras el RA.

Tabla 2. Características del recambio agudo y crónico/electivo.

RECAMBIO AGUDO	
Nº de procesos/paciente (mediana, RIC)	1 (1-1,3)
Días desde complicación aguda hasta proceso (mediana, RIC)	1 (1-1)
RECAMBIO CRÓNICO / ELECTIVO	
Nº de procesos/paciente (mediana, RIC)	3,5 (1-16,3)
Tiempo (meses) en programa de recambio (mediana, RIC)	3 (1-24)
Periodicidad (semanas entre recambios) (mediana, RIC)	8 (3-7)
Nº de concentrados de hematíes transfundidos acumulados/paciente (mediana, RIC)	13,5 (4-78)
Ferritina pre inicio de recambio crónico (ug/L) (mediana, RIC)	699 (465-1053)
Ferritina a fecha último recambio (ug/L) (mediana, RIC)	681 (260-1524)

Tabla 3. Aspectos técnicos y clínicos de los procesos de eritroaféresis.

	GLOBAL (n=208)	AGUDO (n=10)	CRÓNICO (n=198)
Nº concentrados de hematies/proceso (mediana, IIC)	6 (4-6)	5 (4-6)	6 (4-6)
Duración (min) del proceso (mediana, IIC)	112 (85-137)	87 (73-120)	113 (86-138)
HbS pre (%) (mediana, IIC)	42.2 (32.9-50)	60 (53.5-70.5)	42 (32.3-48.6)
HbS post (%) (mediana, IIC)	12.3 (9.2-18.3)	27.2 (20.7-33)	11.8 (9.2-17.7)
Depleción Hb S (%) (mediana, IIC)	69 (58-76)	54 (47-66)	69 (58-76)
Valores hematimétricos PRE y POST procedimiento (mediana, IIC)			
Hb pre (g/dl)	8.9 (7.3-10.1)	9.7 (8.7-10.4)	8.8 (7.3-10.1)
Hb post (g/dl)	11 (10.3-11.8)	9.9 (9.3-10.6)	11.1 (10.3-11.9)
Hto pre (%)	26.7 (21.4-30)	28 (25-30)	26.4 (21.4-30)
Hto post (%)	31.7 (29.3-34.8)	28.5 (27-30.6)	31.8 (29.5-34.8)
Leucocitos pre (x10 ⁹ /mm ³)	12.4 (9.6-14.7)	14.7 (12.4-19.6)	12.3 (9.3-14.6)
Leucocitos post (x10 ⁹ /mm ³)	8.5 (7.4-10.5)	12.2 (11.4-15.8)	8.5 (7.4-9.9)
Plaquetas pre (x10 ⁹ /mm ³)	288 (226-382)	318 (205-388)	288 (227-379)
Plaquetas post (x10 ⁹ /mm ³)	150 (107-193)	209 (116-337)	149 (107-187)
Acceso venoso extracción (n, %)			
Vía venosa periférica	29 (13.9%)	3 (30%)	26 (13.1%)
Catéter venoso central temporal: subclavia, yugular o femoral	21 (10%)	6 (60%)	15 (7.5%)
Port-a-cath simple	22 (10.5%)	1 (10%)	21 (10.6%)
Hickman	6 (2.9%)	0	6 (3%)
Fistula arteriovenosa	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Port-a-cath bicameral	130 (62.2%)	0	130 (65.3%)
Acceso venoso retorno (n, %)			
Vía venosa periférica	53 (25.4%)	7 (70%)	46 (23.1%)
Catéter venoso central temporal: subclavia, yugular o femoral	30 (6.6%)	3 (30%)	17 (8.5%)
Port-a-cath simple	4 (1.9%)	0	4 (2%)
Hickman	3 (1.4%)	0	3 (1.5%)
Port-a-cath doble bicameral	129 (61.7%)	0	129 (64.8%)
Complicaciones (n, %)			
Relacionados con acceso vascular	32 (15.3%)	4 (40%)	28 (14.1%)
- Infección	3 (1.4%)	0	3 (1.5%)
- Trombosis	0 (0%)	0	0
- Mal funcionamiento	29 (13.9%)	4 (40%)	25 (12.6%)
Clínicas			
- Presincope	4 (1.9%)	1 (10%)	3 (1.5%)
- Náuseas/vómitos	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
- Fiebre	2 (0.9%)	0	2 (1%)
- Reacción alérgica	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)

lisis multivariante (regresión logística) y se estudió el valor diagnóstico con la curva ROC. Luego se realizó un estudio de concordancia entre las variables significativas en el estudio diagnóstico. Como variable de referencia se usó sTfR/logFt (>2 en la AF y <1 en la ATC). Los resultados de la comparación entre AF y ATC se utilizaron para clasificar a los pacientes de un grupo (n=76) con características mixtas de AF y ATC (anemia, Ft entre 31 y 400 µg/l, e IST<15%).

Resultados: En los pacientes con AF y ATC no se observaron diferencias en relación a la presencia o no de IRC, por lo que se consideraron juntos (AF, n=33; ATC, n=69). Además de las diferencias esperadas en sTfR y sTfR/logFt, la HEP fue significativamente mayor en las ATC respecto al resto de grupos (AF, EF y NA), pero no se observaron diferencias entre AF, EF y NA. Al comparar en un análisis multivariante las ATC y las AF, resultaron significativos sTfR, sTfR/logFt, HEP y HEP/logFt; los puntos de corte fueron, respectivamente, 5,2 mg/l, 2,9, 10,6 mmol/l y 5,4; y el área bajo la curva ROC (valor diagnóstico) fue 87,5%, 99,1%, 97,4% y 95,3%, respectivamente (Figura 1). Los valores de HEP 12,7 mmol/l (sensibilidad: 94,2%; especificidad: 97%) y 19,5 mmol/l (sensibilidad: 92,8%; especificidad: 100%) constituyeron los mejores puntos de corte. El estudio de concordancia entre sTfR/logFt y HEP (HEP>12,7 mmol/l) demostró un acuerdo global del 93% (76 de 82 casos; índice Kappa = 0,849, p<0,0001). De 18 casos con ATC y sTfR/logFT entre 1 y 2 (valor indeterminado), en 16 la HEP era >12,7 mmol/l. sTfR/logFt y HEP se utilizaron para clasificar a los pacientes con características mixtas: sTfR/logFT fue >2 (AF) en 35 casos y en 31 de ellos la HEP fue compatible (<12,7 mmol/l); en 7, sTfR/logFt fue <1 (ATC) y en 5 la HEP fue compatible; en los 36 restantes, sTfR/logFt se situó entre 1 y 2, y usando la HEP se clasificaron 17 como AF y 19 como ATC.

Conclusiones: Se demuestra el valor diagnóstico y la buena concordancia entre la HEP y sTfR/logFt para diferenciar entre AF y ATC, aunque sTfR/logFt tiene un valor algo superior. La HEP es útil sobre todo cuando sTfR/logFt ofrece un valor indeterminado (entre 1 y 2). Por último, la falta de diferencia entre EF y NA (Hb normal en ambos casos) en cuanto a la HEP evidencia la controversia respecto a cuál debería ser el punto inferior de la normalidad de ferritina.

Referencias

1. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. Lab Hematol. 2005;11(1):14-23.
2. Ginzburg YZ. New diagnostic tools for delineating iron status. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019 (1):327-336.

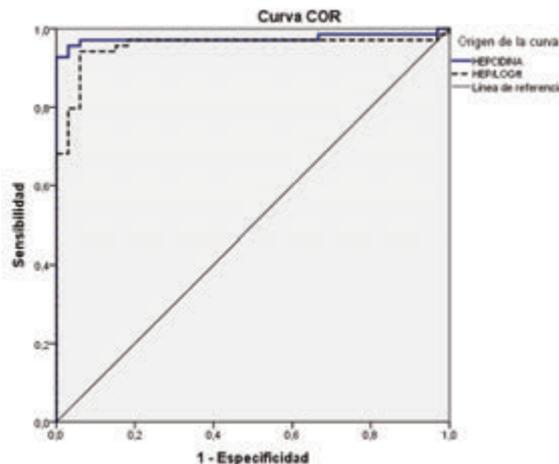


Figura 1. Curva ROC de hepcidina y ratio hepcidina logaritmo ferritina en el diagnóstico entre anemia ferropénica y anemia de tipo crónico.

CO-044

UTILIDAD DE LA HEPICIDINA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ANEMIAS FERROPÉNICAS Y DE TIPO CRÓNICO. COMPARACIÓN CON EL RECEPTOR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINA

Remacha Sevilla Angel F¹, Payán-Pernía Salvador¹, Serra Ferrer Marta¹, Cerdá Gordillo Natalia², Ranera Novellón Laura², Guerrero López Laura², Bufi Roig Paula²

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Introducción: Distinguir entre anemia ferropénica (AF) y anemia de tipo crónico (ATC) no siempre es sencillo, como tampoco el diagnóstico de AF si coexiste inflamación. La inflamación y, por tanto, la ATC, se asocian con un aumento de la ferritina (Ft). Como el receptor soluble de la transferrina (sTfR) no aumenta con la inflamación, pero sí en la ferropenia, la ratio sTfR/logFt es útil para el diagnóstico diferencial entre AF y ATC, y AF si existe inflamación, y se han desarrollado puntos de corte¹. La hepcidina (HEP), que está elevada en la inflamación/ATC, permanece normal o baja en la AF^{1,2}.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la HEP en el diagnóstico diferencial entre AF y ATC.

Metodología: Se evaluaron Ft, sideremia, capacidad total de transporte de hierro, índice de saturación de la transferrina (IST), sTfR, ratio sTfR/logFt, HEP y HEP/logFt. Se estudiaron 24 pacientes con AF (anemia y Ft<30 µg/l), 9 con AF e insuficiencia renal crónica (IRC; filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²), 53 con ATC (anemia, FT>400 µg/l e IST<15%), 16 con ATC más IRC, 24 con estado ferropénico (EF; no anemia y FT<15 µg/l) y 45 como grupo control (NA, sin anemia y Ft >15 µg/l). Se compararon los grupos con un ANOVA, se realizó un aná-

CO-045

“IRIDA ADQUIRIDO”: ANEMIA FERROPÉNICA REFRACTARIA AL HIERRO ORAL ASOCIADA A TUMORES. PAPEL DE LA DOSIFICACIÓN DE HEPICIDINA

Payán-Pernía Salvador¹, Serra Ferrer Marta¹, Sánchez García Jana¹, Criado Casas Vanesa¹, Pérez Cases Anna¹, Remacha Sevilla Ángel F¹

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona

Introducción: Mutaciones bialélicas en el gen de la matriptasa 2 producen una enfermedad hereditaria caracterizada por anemia ferropénica (AF) refractaria al tratamiento con hierro oral (*IRIDA*, *iron Refractory iron deficiency anemia*), resultado de una producción aumentada de hepcidina (HEP) que inhibe la absorción intestinal de hierro. Un aumento de HEP secundario a su producción por tumores benignos o malignos se ha relacionado con anemia adquirida de características similares a la *IRIDA*. Estos pacientes presentan un patrón mixto entre anemia de tipo crónico (ATC) y AF.

Objetivo: Evaluar las características clínicas y analíticas de pacientes con esta forma de anemia adquirida.

Metodología: A partir de los estudios de anemia solicitados entre mayo de 2019 y mayo de 2020 en un hospital terciario se seleccionaron los casos de anemia que presentaban microcitosis de reciente aparición y características de ATC (ferritina -Ft- y velocidad de sedimentación globular elevadas, índice de saturación de la transferrina -IST- y sideremia disminuidas), y se estudiaron el receptor soluble de la transferrina -sTfR-, el cociente sTfR/logFt y la HEP, esta última mediante un inmunoensayo comercial, así como datos clínicos.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Resumen	Nº	Med.	Med.	Med.	Med.	Nº	Med.	Med.	Med.	Med.	Nº	Med.	Med.	Med.	Med.	Med.	Med.	Med.										
1	14	71,09	52,97	93,25	0,25	7	5,61	1,50	3,70	0,00	3	3,12	3,03	2,73	8	71,09	52,97	93,25	0,25	7	5,61	1,50	3,70	0,00	3	3,12	3,03	2,73

Resultados: Se recogieron un total de 14 casos (Tabla 1). En 10 de ellos, la HEP estaba elevada (media: 71,09 ng/ml; rango: 52,97 - 93,25; rango de normalidad: 0,25 - 47,66). De estos 10 casos, el sTfR estaba elevado (tal como ocurre en la AF) en 7 (media: 5,61 mg/l; rango de normalidad: 1,50-3,70), aunque en los 3 restantes se situaba próximo al límite superior: 3,12, 3,03 y 2,73 mg/l. De estos 10 pacientes, 8 presentaban una neoplasia activa: carcinoma renal de células claras (n=3); neoplasia de vejiga en estudio actualmente (n=1); tumor urotelial en uréter (n=1); sarcoma pleomórfico de alto grado (n=2); y en 1 paciente se observaron lesiones hipermetabólicas en mama y colon y no se completó el estudio. En 3 de estos pacientes, el diagnóstico de la neoplasia estuvo motivado por el resultado del estudio de anemia y la recomendación de investigar un origen neoplásico. Los otros 2 pacientes presentaban úlceras necróticas por decúbito de larga evolución; en uno de ellos se realizó una PET-TAC que no objetivó otras lesiones hipermetabólicas; el otro, falleció sin ser estudiado. Sólo 1 de los pacientes con neoplasia ha recibido tratamiento, con corrección de la microcitosis posteriormente. De los 4 pacientes con HEP normal, en 2 de ellos el sTfR era también normal y se valoró que se trataba de ATC (en uno de los casos la HEP era de 37,1 ng/mL; en el otro, de 12,8 ng/ml, y probablemente presenta una alfa talasemia [el VCM previo era de 81 fl, respecto al del estudio, de 77,9 fl; el hemogramograma resultó normal; está pendiente el estudio molecular]). Los otros 2 pacientes con HEP normal presentaban un sTfR elevado; uno se valoró como probable ATC (el de mayor Ft y HEP, y menor elevación del sTfR) y el otro como probable AF con rasgos inflamatorios.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que un tipo de anemia adquirida de características similares a la *IRIDA* se relaciona frecuentemente con neoplasias, hecho compatible con la producción paraneoplásica de hepcidina. Este tipo de anemia, con características mixtas entre la ane-

mia de tipo crónico y la anemia ferropénica, debe por ello ser conocido y reconocido, y se propone el término de *IRIDA* adquirida. Cabe destacar cómo la dosificación de la HEP permitió orientar el diagnóstico de estos pacientes.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

CO-046

EL IMPACTO DEL CRIBADO NEONATAL EN LA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Velasco Pablo¹, Beneitez David², Murciano Thais¹, Murillo Laura¹, Diaz De Heredia Cristina¹, Moreno Lucas¹, Valero Lorena¹, Ortuño Ana², Blanco Adoración², Tazón Barbara², Bosch Francesc², Marin. José Luis³, López Rosa María³, Pajares Sonia³, Argudo Ana³, González De Aledo José Manuel³, Altimiras Lidia², Del Pino Sara², Prieto Montse², Gimbert Maria Dolors¹

¹Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Vall d’Hebron Hospital Universitari; ²Servicio de Hematología Clínica. Vall d’Hebron Hospital Universitari; ³Laboratorio Cribado Neonatal de Cataluña, Hospital Clinic de Barcelona

Introducción: El beneficio del cribado neonatal (CN) en la reducción de la mortalidad temprana ha sido ampliamente evidenciado en diversas series. La profilaxis antibiótica, la educación de los padres y probablemente la introducción a los 12 meses de vida de la hidroxiurea sean determinantes en el impacto del CN.

Métodos: Análisis retrospectivo de la evolución de los pacientes con drepanocitosis durante sus primeros 5 años de vida, incluyendo los genotipos de anemia (ACF) y enfermedad de células falciformes (ECF), entre un grupo de pacientes diagnosticados por CN y otros diagnosticados fuera del programa de CN (NoCN), entre enero de 2015 y julio de 2019.

Resultados: Durante este período se diagnosticaron 102 pacientes de drepanocitosis por CN, de los que el 67% eran ACF y 33% ECF. Para la comparativa seleccionamos los 46 pacientes de CN que tenían seguimiento en nuestro centro y 20 pacientes de NoCN, de los que teníamos datos sobre su evolución en los primeros 5 años de vida. En el grupo de CN el 95% comenzó la profilaxis antibiótica antes de los 2 meses de vida, y el 74% de los pacientes con ACF comenzó la hidroxiurea a los 14 meses de vida. En el grupo de NoCN el 80% recibió profilaxis antibiótica a los 17 meses y el 65% comenzaron hidroxiurea a los 3 años. Ningún grupo presentó mortalidad. El grupo de NoCN presentó más eventos promedio de transfusión, infección, crisis vasoclusiva (CVO), síndrome torácico agudo (STA), secuestro esplénico e ingreso relacionado con la drepanocitosis, siendo las diferencias mayores si seleccionamos a las ACF en ambos grupos (Figura 1).

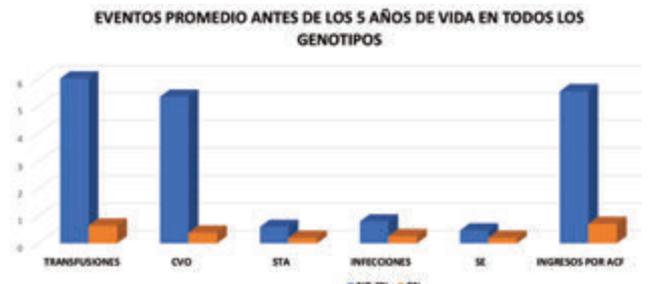


Figura 1.

Si analizamos la evolución tras la introducción de hidroxiurea, el 10% de CN y el 15% de NoCN presentaron neutropenia leve no relacionada con infecciones. Todos ellos presentaron menos CVO, STA, infecciones e ingresos tras la introducción de hidroxiurea. Sin embargo, presentaron más eventos de secuestro esplénico tras la misma (Figura 2).

Conclusiones: El CN podría disminuir las complicaciones agudas de la ACF gracias a la educación familiar, al control y tratamiento precoz con antibiótico e hidroxiurea. La introducción precoz de la hidroxiurea disminuye el número de CVO e ingresos, sin apenas efectos secundarios. Se ha visto un aumento de la incidencia de secuestros esplénicos tras el tratamiento con hidroxiurea que puede estar en relación con una mayor preservación de la función esplénica, tal y como concluyó el es-

tudio BABY HUG. El impacto sobre la mortalidad puede estar atenuado por la buena cobertura de los pacientes en nuestro medio.

Para confirmar el impacto del cribado neonatal es necesario establecer un programa de seguimiento de estos pacientes.

Conflicto de intereses: no



Figura 2.

CO-047

APLICACIÓN DE LA TÉCNICA NGS AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN PATOLOGÍA ERITROCITARIA. PRIMEROS RESULTADOS EN ANDALUCÍA OCCIDENTAL

Vargas de los Monteros Maria Teresa¹, Caro Marin Helena Rocio², Morales Camacho Rosario Maria², Herrera Díaz Aguado Ascension², Pérez de Soto Inmaculada³, Garcia Lozano José Raul²

¹HUV del Rocío; ²HUV Rocio; ³HUIV Rocio

Introducción: La secuenciación de genes candidatos supone una alternativa accesible y coste efectiva para realizar el abordaje diagnóstico de las enfermedades de origen genético. El análisis genético en la patología eritrocitaria mediante paneles de Next-Generation Sequencing (NGS) es una nueva herramienta que está permitiendo el diagnóstico confirmatorio de estas patologías. La puesta a punto de esta técnica en pacientes procedentes de Andalucía supone un avance diagnóstico, estableciéndose el primer centro de diagnóstico genético de eritropatología mediante NGS de nuestra Comunidad.

Objetivo: Diseñar y validar un panel de genes para la implementación de una técnica diagnóstica genética basada en secuenciación masiva para la detección de mutaciones de genes involucrados en la etiopatogenia de las eritropatologías.

Pacientes y Métodos: Posterior a realizar una revisión exhaustiva de la literatura publicada hasta la fecha, se diseñó un panel de 54 genes implicados en la patología eritroide incluyendo: enzimopatías eritrocitarias, anemias diseritropoyéticas congénitas, anemias microcíticas asociadas a defectos hereditarios del metabolismo del Fe, eritrocitosis congénitas y membranopatías. El panel utilizado para la preparación de la librería fue diseñado mediante la tecnología "Ion Ampliseq Designer" (ThermoFisher Scientific) para identificar variantes incluidas en regiones exónicas o regiones de splicing (al menos 10 pb). La secuenciación de la librería fue realizada en un secuenciador masivo de última generación "Ion GeneStudio S5 System" (ThermoFisher Scientific). Las secuencias obtenidas fueron alineadas frente al genoma de referencia (GRCh37/hg19) con el software "Ion Reporter" (versión 5.10.3.0). Las variantes identificadas fueron evaluadas con la información de bases de datos específicas para identificar variantes ya descritas en asociación a un fenotipo conocido (HGMD, ClinVar) y bases de datos de frecuencias poblacionales (dbSNP, gnomAD (Genome Aggregation Database), 1000 Genome Project, o NHLBI-ESP 6500 exomes) para anotar variantes que suelen existir en la población general (al menos en un 1%). La patogenicidad de las variantes se determinó utilizando los sistemas de predicción de SIFT, PolyPhen2, MutationTaster. Se incluyeron en el análisis un total de 50 muestras. Se estudiaron 40 pacientes, 22 con sospecha clínica de anemia hemolítica congénita, 15 de poliglobulia y 3 con IRIDA. Siete pacientes con diagnóstico genético previo y 3 controles sanos. El análisis de las variantes encontradas se realizó mediante la utilización del software *Ion Reporter - Life technologies*.

Resultados: En los pacientes con diagnóstico genético previo (n=7) se identificó la presencia de mutaciones en el 100%. En los 40 pacientes

con sospecha clínica se logró detectar la mutación causal de la enfermedad en 26 (81%). Se identificaron 22 mutaciones no descritas en la literatura, que al ser valoradas por diferentes herramientas informáticas (Polyphen, SIFT, Mutation Taster) predicen ser patogénicas.

Conclusiones: El empleo de esta tecnología supone una notable mejoría en el diagnóstico de las eritropatías ya que hemos podido identificar la alteración molecular en la mayoría de los casos analizados. Hemos de destacar que es el primer panel NGS de eritropatología diseñado en Andalucía, siendo actualmente uno de los más completos para el estudio de estas patologías.

CO-048

HISTORIA NATURAL DEL DÉFICIT DE PIRUVATO QUINASA (DPK) EN ESPAÑA

Morado Arias Marta¹, Salido Eduardo², Beneitez David³, Payán Salvador⁴, Abio María de la O⁵, Pérez de Soto Inmaculada⁶, Pérez Vazquez Germán⁷, Herrera Ascención⁶, Del Orbe Rafael⁸, González Fernández Fernando Ataulfo⁹, Muñoz Juan¹⁰, Ruiz Anna¹¹, Mendoza María del Carmen¹², Senet Leonor¹³, Gómez Sandra¹⁴, Cervera Áurea¹⁵, De la Iglesia Silvia¹⁶, Sevilla Julián¹⁷, Ropero Paloma⁹, Villegas Ana⁹

¹H.U. La Paz, Madrid; ²H.U. Virgen de Arrixaca Murcia; ³H.U. Vall d'Hebron, Barcelona; ⁴H.U. Sant Pau, Barcelona; ⁵H.U. Virgen de la Salud, Toledo; ⁶H.U. Virgen del Rocío, Sevilla; ⁷H.U. Marqués de Valdecilla; ⁸H.U. Cruces, Baracaldo; ⁹H.U. Clínico San Carlos, Madrid; ¹⁰H.U. Puerta del Mar, Cadiz; ¹¹H.U. Sant Joan de Deu, Barcelona; ¹²H.U. Salamanca, Salamanca; ¹³H.U. La Fe, Valencia; ¹⁴H.U. Doce de Octubre, Madrid; ¹⁵H.U. Mostoles, Madrid; ¹⁶H.U. Doctor Negrín, las Palmas de Gran Canaria; ¹⁷H.U. Niño Jesús, Madrid

Introducción: El DPK es la segunda enzimopatía más frecuente y la primera en producir anemia hemolítica crónica. Su prevalencia esta subestimada debido a la escasa sospecha diagnóstica, las limitaciones diagnósticas y la necesidad de confirmación genética. Al ser una enfermedad minoritaria de difícil diagnóstico, son pocos los datos sobre su prevalencia e historia natural. Presentamos los datos clínicos, diagnósticos y de tratamiento de pacientes diagnosticados de DPK recogidos por el Grupo español de Eritropatología de forma retrospectiva a nivel nacional.

Resultados: Se han recogido datos de 54 pacientes con DPK (estudios familiares no incluidos), procedentes de 18 centros, 33% menores de 14 años. Para el diagnóstico se utilizaron técnicas de cuantificación enzimática (63%) o genéticas (68,5%), combinando ambas técnicas en el 44% de los casos. Los valores de actividad enzimática variaban de 0,85-25,98U/gHb con una mediana de 2,2U/gHb, destacando 4 casos por encima de 7U/gHb (normal). Se han detectado 36 mutaciones distintas en 37 pacientes estudiados, siendo las más frecuentes: R486W (41% de los pacientes), E241X (24%), R337Q (13%), R510Q (11%). La mediana de valor de Hb era de 100g/L (rango 52-133), pero solo un 19% de los pacientes dependían de trasfusión. El 45% de los pacientes con datos completos, presentaban sobrecarga férrica: el 100% de los dependientes de trasfusión y el 32% de los no dependientes. El tratamiento quelante se realizó en el 81% los casos con Deferasirox, solo o en combinación con Deferiprona (n=1). La Deferoxamina (n=1) y las flebotomías (n=2) también se han utilizado. Casi la mitad de los enfermos (44%) fueron esplenectomizados y 2 pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico. Se ha registrado un fallecido.

Discusión: La historia clínica de los pacientes con déficit de PK en España es comparable a la descrita a nivel internacional, con valores de Hb muy variables, incluso normales, lo que dificulta el diagnóstico. La sobrecarga férrica aparece en todos los pacientes trasfundidos, como es esperable, pero también en un tercio de los no trasfundidos de forma regular, debido a eritropoyesis ineficaz, confirmando lo descrito a por otros grupos. Deferasirox es el tratamiento quelante de elección, aunque las flebotomías se utilizan en casos con Hb normal. Aunque el diagnóstico por método enzimático está ampliamente extendido, destaca el amplio rango de valores obtenidos, con un 8% de pacientes homocigotos con valores de actividad de PK normales, lo que confirma las limitaciones de esta técnica. El diagnóstico genético se realiza en mayor porcentaje que el enzimático y lo completa en casi la mitad de los pacientes. Las mutaciones más frecuentes en nuestro medio coinciden con las descritas previamente en España y para el sur de Europa, con escaso porcentaje de pacientes con la mutación R510Q, la más frecuente en el mundo. El tratamiento de los casos sintomáticos sigue basándose en

trasfusión. Las tasas de esplenectomía son similares a las descritas a nivel internacional. En nuestra serie destaca la presencia de dos pacientes sometidos a TPH, a valorar dados los pocos casos publicados.

CO-049

HEMOGLOBINOPATÍA S ASOCIADA A PERSISTENCIA HEREDITARIA DE HEMOGLOBINA FETAL

Menéndez Cuevas Marina¹, González Fernández Fernando Atáulfo¹, López Rubio Montserrat², Martínez Nieto Jorge¹, González Fernández Beatriz¹, Ropero Gradilla Paloma¹, Cubillas García de la Torre Damián¹, Alfayate Lobo Ana¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: La Anemia Falciforme (AF) se define por la presencia Hemoglobina S (HbS), a raíz de una mutación puntual en el gen de globina que le confiere una tendencia a polimerizar, distorsionando la forma del hematíe. Se manifiesta como anemia hemolítica y fenómenos de vasooclusión que determinan isquemia y daño orgánico. Presenta una gran heterogenidad clínica, existiendo pacientes asintomáticos y otros, en cambio, con complicaciones severas; esto depende del grado de polimerización de la HbS, condicionado por el grado de desoxigenación celular y la concentración intraeritocitaria de HbS y Hb Fetal (HbF).

Objetivos: Presentar la caracterización molecular de un paciente con AF de curso asintomático.

Material y Métodos: Paciente diabético de 46 años, natural de Brasil, remitido por hallazgo de aumento de HbF a raíz de determinación de HbA1c. Negaba sintomatología relacionada con fenómenos vasooclusivos y nunca había sido estudiado ni había requerido seguimiento por un servicio de Hematología. La separación y cuantificación de hemoglobinas (Hb) se realizó por High performance liquid chromatography (HPLC) Variant™ Biorad y Electroforesis capilar Minicap Sebia. El análisis molecular del clúster se realizó mediante secuenciación automática del gen (ABI Prism™ dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready) y por Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) (P102-B2 HBB, MRC-Holland). El análisis del gen se realizó mediante PCR multiplex (Alpha-Globin StripAssay kit).

Resultados: Los porcentajes de Hb, cuantificados mediante HPLC y electroforesis capilar, se resumen en la Figura 1.

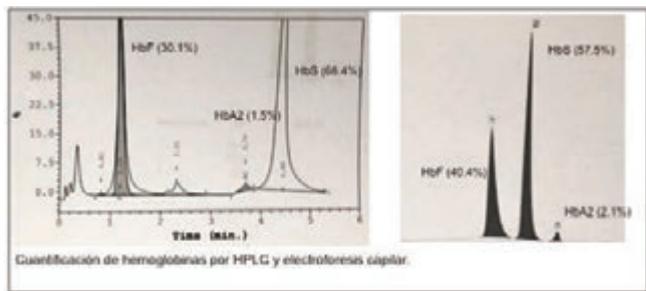


Figura 1.

En la secuenciación del gen se observa, en el nucleótido 20, la señal de una timina formando el GTG en la posición 6 de cadena de globina, que codifica una valina. Por MLPA existe una disminución a la mitad de la señal de las sondas 4-20, correspondiente a una delección de unas 105 kb 3' al 3er exón del gen, con la pérdida del gen y en un alelo. Con la sonda 21234-L29610 (específica para HBB:c.20A) no se halla ninguna señal y con la 21234-L29609 (específica para HBB:c.20T), una disminución a la mitad (Figura 2). No se detectaron alteraciones en el clúster. Así, el genotipo corresponde a una doble heterocigocia de HbS asociada a Persistencia hereditaria de HbF (HPPFH) tipo 2. En el estudio familiar, su padre y un hijo presentan HPPFH tipo 2 sin HbS y otro hijo la HbS en estado heterocigoto (Figura 3).

Discusión: En condiciones de baja oxigenación, se produce la polimerización de la HbS por un cambio conformacional en el que los residuos hidrofóbicos de valina interactúan con zonas hidrofóbicas complementarias en cadenas de globina adyacentes. La HbF inhibe la polimerización gracias a que los residuos de glutamina en posición 87 de la cadena impiden los contactos laterales hidrofóbicos de la estructura

primaria entre cadenas. Se estima que una HbF > 10-20 % disminuye lo suficiente la polimerización para mejorar la expresión fenotípica, aunque no la elimina. En caso de asociación de HPPFH y HbS, existe una persistencia de HbF entorno al 30%, que justifica el fenotipo asintomático de pacientes como el nuestro. El estudio molecular en estos casos permite confirmar el diagnóstico de HbS asociada a HPPFH y establecer un pronóstico y seguimiento adecuados.

No existen conflictos de interés.

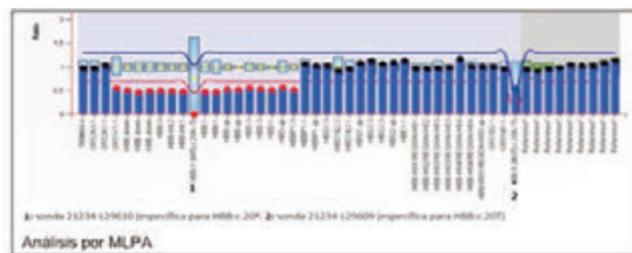


Figura 2.

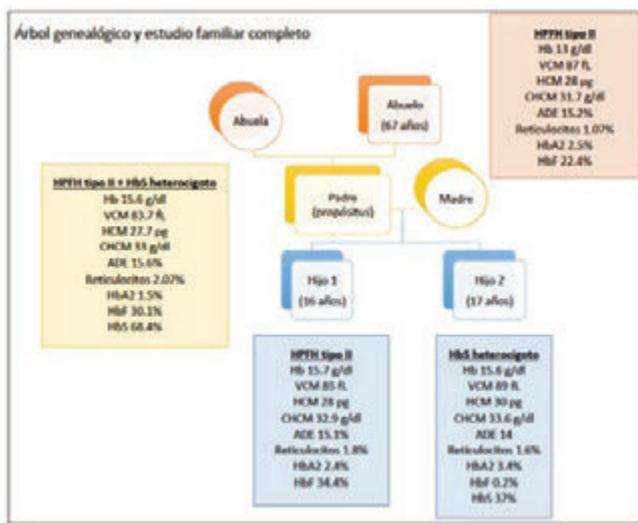


Figura 3.

CO-050

RECAMBIO ERITROCITARIO COMO TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES EN ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Prior Carmona Ana Victoria¹, Escamilla Gómez Virginia², Herrera Díaz Aguado Ascensión², Calama Ruiz-Mateos Virgilio³, Mingot Castellano Eva², Calderón Cabrera Cristina², Pérez-Simón José Antonio²

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), Sevilla, España; ²UGC Hematología y Hemoterapia, HUVR, Sevilla, España; ³UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

Introducción: Las complicaciones agudas y crónicas de los pacientes diagnosticados de anemia de células falciformes suponen una merma en la calidad de vida y un aumento en el gasto para el sistema de salud que podrían minimizarse mediante la búsqueda de alternativas de tratamiento más efectivas, como las sesiones de recambio eritrocitario.

Objetivos: Evaluar la efectividad clínica y analítica de las sesiones de recambio eritrocitario (RE) en la anemia falciforme (AF) y su impacto en las complicaciones a corto y medio plazo.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de pacientes con AF sometidos a RE entre los años 2017 y 2019. Se realizó una revisión detallada de las características demográficas, parámetros analíticos pre y post-recambio, tratamientos recibidos y estudio de complicaciones a un año posterior al primer recambio; y se comparó con la incidencia de las mismas el año previo al inicio.

Resultados: Se analizaron un total de 20 RE realizados en 4 pacientes diagnosticados de AF, de los cuales 3 eran hombres y 1 mujer, con una mediana de edad de 29 años (rango: 19-39). Todos se encontraban previamente bajo tratamiento con hidroxiurea y sistema reglado de transfusiones simples. La principal indicación fueron las crisis vasooclusivas dolorosas recurrentes, y sólo en un caso se realizó como tratamiento urgente por cuadro colestásico agudo. Se calcularon los valores medios de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), hemoglobina S (HbS) y ferritina pre y post RE para cada uno de los cuatro pacientes de la serie. Posteriormente, se calcularon las medias de medias para cada una de las características analíticas anteriormente referidas (datos resumidos en la Tabla 1). La media de las HbS medias pre y post RE fue de 63.9 y 21.7 %, respectivamente, para una HbS objetivo <30%. El volumen de recambio eritrocitario medio fue de 2475 ml, en función del peso. No hubo cambios en los niveles medios de Hb ni Hcto posterior al procedimiento como estrategia para evitar fenómenos de hiperviscosidad. Las características clínicas pre y post-aféresis se resumen en la tabla 2. El impacto más llamativo en la realización de los RE fue la reducción en el número de transfusiones y el número de hospitalizaciones. En cuanto a las complicaciones agudas, se redujo el número total de crisis vasooclusivas en el primer año (13 vs 1) y de crisis hemolíticas (7 vs 1). En cuanto a la incidencia de complicaciones crónicas, se redujo el número de complicaciones ulcerosas (1 vs 0). En un caso se produjo una aloinmunización posterior a los RE. No hubo ningún éxito en la serie analizada. El período de seguimiento fue de 2 años.

Conclusiones: El RE se muestra como una alternativa segura y eficaz en la prevención de las crisis vasooclusivas y hemolíticas mediante la reducción objetiva de los niveles de HbS. Una complicación es la aloinmunización por el contacto con eritrocitos alogénicos.

Tabla 1. Características analíticas previo y posterior a los RE.

Parámetros analíticos	Previo al RE (media de medias)	Posterior al RE (media de medias)
Hb (g/dl)	9,6	9,7
Hcto (%)	28,4	29
HbS (%)	63,9	21,7
Ferritina (ng/ml)	570	855

Tabla 2. Se describe la incidencia total de complicaciones agudas y crónicas en el año previo y el año posterior al inicio de los RE.

Complicaciones	Previo al RE	Posterior al RE
Necesidad de quelación	1	1
Nº transfusiones: total (mediana)	13 (3)	0 (0)
Nº hospitalizaciones (mediana)	13 (3)	1 (0)
Complicaciones agudas		
- Crisis vasooclusivas	13	1
- Crisis hemolítica	7	0
- Infecciones	5	0
- AVC	1	0
- Priapismo	1	0
- Sd torácico agudo	0	0
- Trombosis	0	0
Complicaciones crónicas		
- Aloinmunización	0	1
- Hemólisis	0	0
- Sobrecarga férrica	1	1
- Necrosis avascular	0	0
- Úlceras	1	0

CO-051

NUEVA MUTACIÓN TRNT1 CAUSANTE DE ANEMIA SIDEROBLÁSTICA CONGÉNITA, INMUNODEFICIENCIA CELULAR B, FIEBRE PERIÓDICA Y RETRASO EN EL DESARROLLO (SIFD)

Acosta Fleitas Cynthia¹, De la Iglesia Iñigo Silvia¹, Fernández-Fuertes Fernando², Pérez Peñate Maria del Carmen², Hernández-Brito Elisa³, Rodríguez-Gallego Carlos³, Lemes Castellano Angelina¹, Aróstegui Juan Ignacio⁴, Molero Labarta Teresa¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno infantil, Las Palmas de Gran Canaria; ³Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ⁴Department of Immunology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Introducción: Existe una forma sindrómica de anemia sideroblástica congénita (ASC) que se asocia a episodios febriles de repetición, inmunodeficiencia B (+/- hipogammaglobulinemia 2^a) y retraso en el desarrollo. Es el síndrome SIFD, resultado de mutaciones bialélicas a nivel del gen TRNT1, desembocando en defectos metabólicos a nivel mitocondrial y citosólico. Las mutaciones de TRNT1 causan un amplio y heterogéneo espectro de enfermedades de alta complejidad, que van desde episodios autoinflamatorios, alteraciones neurológicas, retinitis pigmentaria, hipoacusia neurosensorial, cardiomiopatía, sintomatología digestiva, visceromegalias, tubulopatía renal, pelo ralo y quebradizo.

Pacientes, material y método: se realizó la recogida de datos clínicos y analíticos, junto con la secuenciación (Sanger) de 4 pacientes de 2 familias relacionadas (4º grado) que debutaron en la infancia temprana con formas muy severas de ASC, episodios autoinflamatorios recurrentes, infecciones de repetición y pelo ralo-quebradizo.

Resultados: Una paciente (P2) murió a los 4 años de fallo multiorgánico durante un episodio febril con hemocultivos negativos. En el resto de los pacientes los episodios febriles y las infecciones disminuyeron drásticamente en severidad y frecuencia a partir de la adolescencia. En la tabla 1 se resumen de las características clínicas. Los pacientes P1 y P3, fueron homocigotos para una nueva mutación p.P292L. Los niveles de ADNC de TRNT1 fueron normales, pero solo se observaron trazas de TRNT1.

Discusión: Se han descrito 36 pacientes afectos de SIFD (29 niños y 6 adultos) con una gran heterogeneidad clínica e inmunológica. La mayoría de los casos (31) son graves, con cuadros sistémicos de naturaleza inflamatoria desde la infancia temprana que simulan procesos infecciosos y afectación multi-orgánica frecuentemente fatal (16 exitus). Únicamente 4 pacientes han sido diagnosticados en edad adulta, siendo en estos casos la retinitis pigmentaria y la microcitosis sin anemia las manifestaciones más frecuentes. Reportamos 4 pacientes con el extremo severo del espectro clínico de deficiencia de TRNT1. Se encontró una nueva mutación que causaba una expresión de TRNT1 severamente disminuida, pero que conlleva una mejora clínica después de la adolescencia

Este trabajo fue parcialmente subencionado por las becas FIS PI13/1456 y PI16/759; DISA 2018

Tabla 1.

Caso	Sexo	Edad (años)	Complicaciones	Estado genotípico	ADNC (ng/ml)	Hb (g/dl)	Hcto (%)	Transfusiones	Episodios febriles	Infecciones bacterianas	Retinitis pigmentaria	Otras manifestaciones
P1	M	19	ASC, SIFD	TRNT1 p.P292L	100	10	28	10	10	10	10	Episodios autoinflamatorios recurrentes
P2	M	4	ASC, SIFD	TRNT1 p.P292L	100	10	28	10	10	10	10	Episodios autoinflamatorios recurrentes, fallo multiorgánico
P3	M	19	ASC, SIFD	TRNT1 p.P292L	100	10	28	10	10	10	10	Episodios autoinflamatorios recurrentes
P4	M	19	ASC, SIFD	TRNT1 p.P292L	100	10	28	10	10	10	10	Episodios autoinflamatorios recurrentes

*P1-P4: 10 años; P2: 4 años; 100: niveles normales; 10: niveles disminuidos; 0: ausencia de TRNT1.

CO-052

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA JUVENIL MEDIANTE EXOMA CLÍNICO EN UN PACIENTE CON NECESIDAD DE TRASPLANTE CARDÍACO EMERGENTE

Ramil López Guillermo¹, Awol Rahinatu¹, Remacha Sevilla Ángel Francisco¹, Rodríguez-Santiago Benjamín¹, Baena Gimeno Manuel¹, Mozos Rocafort Ana¹, Payán Pernía Salvador¹

¹Hospital de Sant Pau

Introducción: La forma más frecuente (95%) de hemocromatosis hereditaria (HH) se relaciona con el gen *HFE* (HH tipo 1 o clásica). Mutaciones bialélicas en el gen *HJV*, que codifica para la hemojuvelina, son responsables de HH juvenil, concretamente la tipo 2A. A diferencia de la forma clásica, la HH juvenil produce sobrecarga férrica masiva y temprana, antes de los 30 años, que se manifiesta más frecuentemente como hipogonadismo y cardiopatía. La hemojuvelina participa en la activación de la transcripción de la hepcidina, cuyos niveles reducidos en la enfermedad conducen a un aumento de la absorción intestinal de hierro.

Caso clínico: Se trata de un varón natural de Rumanía, que en 2012, a la edad de 30 años, consultó por dolor precordial, fue diagnosticado de miocardiopatía dilatada con disfunción severa de la función sistólica (FEVI 31%) y sufrió un shock cardiogénico que requirió trasplante cardíaco urgente. Como único antecedente, estaba afecto de hipogonadismo hipogonadotropo por el que recibía tratamiento sustitutivo. En el estudio anatomopatológico, el corazón presentaba abundante depósito de hierro dentro de las fibras miocárdicas (Figura 1). Existían signos analíticos de atesoramiento férrico: ferritina (Ft) 1351 µg/L, IST 94%, sideremia 37,7 µmol/L; capacidad total de transporte del hierro (CTTH): 39,9 µmol/L. Se estudiaron las mutaciones H63 y C282Y en *HFE*, sin detectarse. No se profundizó en el estudio de la sobrecarga férrica hasta que en 2019 fue derivado a Hematología por anemia (Hb 97 g/l) y alteración del metabolismo férrico: Ft 3,096 µg/L, IST 90%, CTTH 43.2 µmol/L, sideremia 38,7 µmol/L, receptor de la transferrina 1,20 mg/L (1,5-3,7), hepcidina 0,66 ng/ml (0,25-47,66). Por resonancia magnética (RMN) se objetivó sobrecarga férrica elevada a nivel hepático (279 µmol de hierro/g), ligera-moderada a nivel cardíaco (15-20 ms), y hallazgos sugestivos de depósito férrico en los núcleos dentados y en la adenohipófisis. La radiografía de ambos hombros, realizada por dolor, objetivó signos de artropatía incipiente. Mediante secuenciación del exoma clínico según una versión diseñada en nuestro centro, se estudiaron 13 genes relacionados con HH mediante secuenciación del exoma clínico diseñado en nuestro centro, detectándose la variante de tipo missense c.281G>T (p.Gly320Val) en el gen *HJV* en homocigosis que se clasifica como patogénica según los criterios del 'American College of Medical Genetics and Genomics'. El cambio tiene como consecuencia probable el plegamiento incorrecto de la proteína, causando su retención en el retículo endoplasmático e impidiendo su incorporación a la membrana de las células en que se expresa. A causa de insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular de 32 ml/min/1.73m²), no se inició tratamiento quelante con deferasirox, sino con deferiprona, además de flebotomías tras inicio de análogos de la eritropoyetina. La Ft ha disminuido progresivamente, y es de 814 µg/L (IST: 88%) en la actualidad.

Conclusión: Aunque infrecuente, la HH no asociada a *HFE* debe considerarse cuando existen signos de sobrecarga férrica y el estudio de *HFE* es negativo; particularmente, la HH juvenil debe sospecharse en pacientes jóvenes con cardiopatía o alteraciones endocrinológicas como hipogonadismo. La secuenciación del exoma clínico es una herramienta de NGS de reciente implementación que permite estudiar en estos casos otros genes candidatos y llegar al diagnóstico cuando se sospecha HH

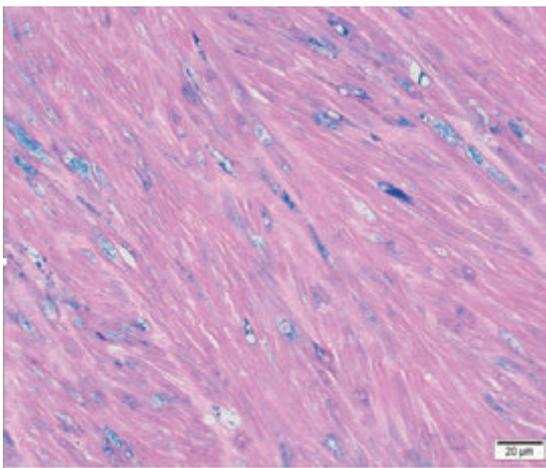


Figura 1. Tinción de Mallory. Depósito de hierro (azul) en el interior de las fibras miocárdicas del paciente.

CO-053

HB MARUCHI [165(E14)ALA>PRO; HBA1: C.196G>C] UNA NUEVA HEMOGLOBINOPATIA TALASÉMICA EN EL GEN LFA1 DE GLOBINA

Ropero Paloma¹, López-García Alberto¹, Daorta Melisa A¹, Moreno-Paredes Nahir D², Alfayate-Lobo Ana, Menéndez-Cuevas Marina, Cubillas García de la Torre Damián, González Fernández Fernando A, Nieto Jorge M, González-Fernández Beatriz, Villegas Ana, Benavente Cuesta Celina

¹Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital Clínico San Carlos. Servicio de

Antecedentes: En las talasemias existen variantes estructurales que, sin embargo, presentan un fenotipo de a-talasemia denominadas hemoglobinopatías talasémicas, se incluyen en la denominada a-talasemia no deleción. La talasemia no deleción representa el 12% de toda la a-talasemia en nuestro país y el 36% de debe a hemoglobinopatías talasémicas.

Objetivos: Presentamos una nueva mutación en CD65 del gen HBA1, donde el cambio AAG> TAG (Ala>Pro) genera una hemoglobinopatía talasémica.

Métodos: El propositus un varón de 37 años de edad y natural de Madrid, fue estudiado porque presentaba microcitosis mantenida 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. 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: El propositus presentó microcitosis (VCM 78,3 fL) con hipocromía (HCM 26,3 pg), sin anemia (Hb 14,1 g/dL) y reticulocitos normales (1,01 %). No se detectaron hemoglobinas anormales y los niveles de Hb A₂ y Hb F estuvieron dentro de la normalidad (2,6 % y 0,8 % respectivamente). La caracterización molecular del gen a1 de globina, por secuenciación automática, identificó una nueva mutación de transversión HBA1:c.196G>C, que dio como resultado un cambio de aminoácido de Ala>Pro en el codón 65 del exón 2 en el estado heterocigótico [a₁65(E14)Ala>Pro; HBA1: c.196G>C] a la cual hemos denominado Hb Maruchi.

Resumen/Conclusión: La unión del hemo a la globina implica un ajuste estereoquímico muy específico que ayuda a estabilizar la conformación terciaria de la subunidad. El grupo hemo se inserta en una hendidura entre las hélices E y F. Mientras que los grupos vinilo se sitúan asimétricamente en el interior hidrofóbico de la hendidura, los ácidos propiónicos de la profirina se orientan hacia la superficie hidrofílica, interactuando con ciertos aminoácidos no polares en las regiones CD, E, F y FG de las cadenas a y β globina. La mayoría de estos aminoácidos no polares son residuos invariables. Por lo tanto, no es sorprendente que las sustituciones de cualquiera de residuos ubicados en estas regiones puedan dar como resultado una disminución en la estabilidad del enlace hemo-globina y, posteriormente, de la cadena de globina. El CD65 del gen HBA1 codifica a una Ala correspondiente a la posición E14 de la cadena a1 globina, ubicada en el interior del bolsillo del grupo hemo. En la Hb Maruchi esta Ala es sustituida por una Pro, lo que provoca inestabilidad de la cadena a1 globina, potenciada dicha inestabilidad por el hecho de que la Pro es un aminoácido que no puede participar en la configuración de la hélice alfa de la estructura secundaria deformando dicha estructura. Esta nueva variante causa talasemia en lugar de hemólisis porque sus cadenas a son inestables, catabolizándose muy rápidamente antes de la formación de los dímeros ab. El gen a₁^{Maruchi} no produce cadenas a funcionales, de ahí el fenotipo de talasemia. Esta variante es tan inestable y se cataboliza tan rápido que es imposible su detección por métodos electroforéticos y cromatográficos. El diagnóstico de este tipo de mutaciones es importante porque la asociación con una a⁰-talasemia pueden dar lugar a formas más severas como la enfermedad de la Hb H o *hydrops fetalis*.

CO-054

SÍNDROME DE ALFA TALASEMIA CON DÉFICIT INTELLECTUAL LIGADO AL CROMOSOMA 16. DIAGNÓSTICO MOLECULAR. A PROPÓSITO DE UN CASO.

González Álvarez Nuria¹, Remacha Sevilla Ángel Francisco¹, Payán-Pernía Salvador¹, Serra Ferrer Marta¹, Espadaler Pare Montserrat¹, Rojas Rodríguez Esther¹, Bernal Noguera Sara¹, Hernando C², Alcalá A², Blanco María Laura¹

¹Hospital de la Santa Creu y Sant Pau; ²Hospital de Sant Joan de Deu

Introducción: El síndrome de alfa-talasemia/déficit intelectual ligado al cromosoma 16 (síndrome ATR-16, OMIM #141750) es una enfermedad congénita de herencia autosómica dominante provocada por una gran deleción en 16p13.3 que incluye los genes de la globina alfa, *HBA1* y *HBA2*, y otros genes adyacentes. El fenotipo es variable: alfa talasemia, discapacidad intelectual, anomalías esqueléticas, rasgos dismórficos, alteraciones genitales, microcefalia o talla baja.¹

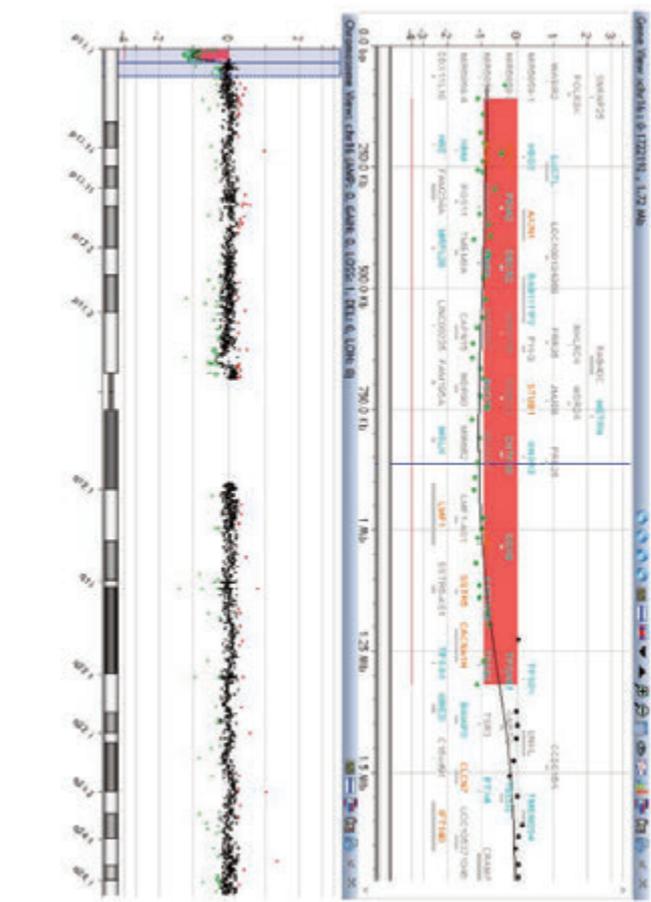


Figura 1. Detalle de la deleción terminal identificada en el brazo corto del cromosoma 16.

Caso clínico: Presentamos el caso de una paciente de 23 años, derivada para estudio de anemia microcítica hipocrómica (Hb 117 g/L, VCM 71fL, CCMH 314 g/L, HCM 22 pg y RDW 15,7%) detectada por primera vez a los 4 años. Como antecedentes destacaba retraso en la adquisición del lenguaje, dificultades de aprendizaje y reflujo vésicoureteral. El metabolismo férrico, los factores de maduración, los reticulocitos y la haptoglobina resultaron normales. El hemoglobino-grama mostraba HbA₂ 2,4% y HbF 1,4%. Al examen físico destacaba talla baja -interpretada como familiar-, ligero hipertelorismo, orejas de implantación baja y cuello corto. Se estudiaron los genes de las globinas alfa y beta mediante MLPA P140 HBA (Multiplex Ligation Probe Amplification). Se detectó una gran deleción en heterocigosis que afectaba a todo el cluster de las globinas alfa y genes colindantes, sin poder determinar los límites de la misma. No se encontraron alteraciones en el gen de la globina beta. El cariotipo constitucional fue normal. Se completó el análisis mediante microarray de oligonucleótidos de hibridación

genómica comparada (*qChip CM*, *qGenomics*) y los datos se analizaron con los softwares *Agilent CytoGenomics 4.0.3* y *qGenViewer v1.2.4 (qGenomics)*. Esto permitió delimitar la deleción patológica, probablemente terminal, de 1.3 Mb en el brazo corto del cromosoma 16, que incluía *HBA1* y *HBA2* y otros genes adyacentes (*NPRL3*, *AXIN1*, *STUB1*, *CCDC78*, *LMF1*, *SSTR5* y *CACNA1H*). Asimismo, se observó el solapamiento parcial de la región monosómica del cromosoma 16 de la paciente con la descrita en el síndrome ATR-16.

El estudio de padres y hermana fue normal.

Discusión y Conclusiones: En la alfa-talasemia es más frecuente la deleción del gen/es de la globina que su mutación. En ocasiones, dichas deleciones no afectan sólo a *HBA1* o *HBA2*, sino que abarcan otros genes. Aunque de baja frecuencia, nuestro caso pone de manifiesto la importancia de una valoración clínica completa para poder dirigir los estudios diagnósticos y cómo las patologías (talasemia en esta ocasión) que derivan de deleciones de una porción del genoma pueden ser parte de un cuadro más amplio que requiera de un abordaje multidisciplinar.

Los autores no declararon ningún conflicto de interés.

CO-055

MISSENSE O NO MISSENSE: ES ESA LA CUESTIÓN?

González Fernández Beatriz¹, Cubillas García Damián¹, Estival Pablo¹, Escribano Silvia¹, Gulino Horacio¹, Alfayate Lobo Ana¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Calo Pérez Aida¹, Colás Lahuerta Blanca¹, Gómez Álvarez Miguel¹, González Fernández Fernando Ataúlfo¹, Villegas Ana¹, Benavente Cuesta Celina¹, Roperio Gradilla Paloma¹, Martínez Nieto Jorge¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: AG-348 es un fármaco en investigación para la anemia por déficit de piruvato kinasa (PK), con herencia autosómica recesiva. Las mutaciones en PK se suelen agrupar como missense (M), si se altera la secuencia de aminoácidos (aa), o no missense (NM), donde se incluyen el resto. Estudios in vitro demostraron que AG-348 puede unirse a varios mutantes missense, restableciendo su actividad enzimática. Esto indicaba que el fármaco podría reducir la hemólisis en pacientes con al menos una mutación missense (genotipos M/M o M/NM). No obstante, en el ensayo clínico publicado la mitad de pacientes M/M o M/NM no respondían al fármaco.

Objetivos: Evaluar las mutaciones de los pacientes para identificar las que puedan responder más fácilmente a AG-348.

Métodos: Las 32 mutaciones distintas estudiadas (52 pacientes) y la respuesta a AG-348 provienen de la publicación del ensayo fase II con AG-348 (respuesta definida como aumento >1g/dL Hb en ≥50% de visitas). Hemos evaluado a nivel estadístico la asociación de cada mutación con la respuesta (χ²/test de Fisher). Las mutaciones con significación estadística se han clasificado como respondedoras (R) o no respondedoras (NR). La estadística no valora el efecto en la respuesta de la mutación en TRANS y algunas mutaciones solo están presentes con una *n* muy baja. Por este motivo, hemos ampliado el análisis valorando el genotipo (ambos alelos) de los pacientes (Tabla 1).

Para confirmar/descartar la hipótesis planteada para cada mutación hemos evaluado la presencia de mecanismos que puedan interferir con la acción del fármaco (efecto del cambio de aa y análisis de splicing (Figuras 1&2)). Hemos clasificado las mutaciones sin significación estadística como probablemente respondedoras (PR; si la hipótesis es de respuesta y no hay mecanismo de interferencia con el fármaco) o como probablemente no respondedoras (si la hipótesis es de no respuesta y se ha detectado mecanismo molecular que lo justifique). Se han considerado como no evaluables el resto de mutaciones.

Resultados: Las mutaciones missense respondedoras son R486W, T384M, A495V, S130Y, T408I y R498H mientras que G222R, A31V, G165V, G358R, V496G, R532W, V134D, R510Q y R479H se asocian con ausencia de respuesta por distintos mecanismos (Figura 2). Las mutaciones más comunes a nivel mundial se pueden clasificar con evidencia estadística a respuesta (R486W, T384M) o no respuesta (R479H y 721G>T [Truncation]).

Discusión: Previamente, se había asumido que toda mutación missense se asociaría con respuesta al fármaco. Aquí describimos como algunas de éstas se asocian con ausencia de respuesta. De hecho, solo un 48% de los pacientes con al menos 1 missense respondieron en el en-

CO-057

ENFERMEDAD DE LA HEMOGLOBINA H ASOCIADA A HB Q-THAILAND

Cubillas García de la Torre Damián¹, González Fernández Fernando Ataulfo¹, Alfayate Lobo Ana¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Ropero Gradilla Paloma¹, Martínez Nieto Jorge¹, González Fernández Beatriz¹, Cella de Julian M. Elena², Bardón Cancho Eduardo Jesús², García Morín Marina², Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: La Hb Q-Thailand (α₁74(EF3)Asp>His) es una variante de cadena α originada por una mutación puntual G>C en el codon 74 del segundo exón de α₁ que causa una hemoglobinopatía frecuente en el sudeste asiático. Las talasemias y hemoglobinopatías son muy comunes en esta zona, por lo que suelen encontrarse diferentes combinaciones que originan fenotipos talasémicos complejos.

Objetivo: Presentamos la caracterización molecular de una familia con dos hijos con enfermedad de la Hb H asociada a una Hb Q-Thailand.

Material y Métodos: El 1º hijo III₁ fue estudiado por presentar una variante de Hb en el cribado neonatal y el III₂ por anemia microcítica. La separación y cuantificación de Hbs se realizó por HPLC Variant™ Biorad y EEF capilar Minicab Sebia. Las deleciones y mutaciones puntuales más frecuentes del cluster α fueron estudiadas mediante α-globin StripAssay y la caracterización molecular de los genes α se hizo por secuenciación automática de ADN con BigDye v1.1, específico para ambos genes α.

Resultados: Los datos hematimétricos y los % de Hbs se resumen en la Tabla 1. En el III₁ por HPLC se separan Hb H, Hb Bart, Hb A residual de arrastre del ensayo previo, HbF^{Q-Thai} (en el tiempo de retención de la Hb A2) y Hb Q-Thai (en el tiempo de retención de la Hb S) y por EEFc Hb H, Hb Bart, Hb Q-Thai. En el III₂ por HPLC se separan Hb H y Hb Q-Thai (en el tiempo de retención de la Hb S) y por EEFc Hb H, Hb Q-Thai y Hb A2^{OT}. En el I y en III₃ por HPLC se separan Hb A, Hb A2 y Hb Q-Thai (en el tiempo de retención de la Hb S) y por EEFc Hb A, Hb Q-Thai, Hb A2 y Hb A2^{OT}. En el estudio molecular III₁ y III₂ presentaban en un alelo la deleción -SEA, que comprende 20 KB desde el segmento 3' al Ψζ hasta el segmento 3' al gen θ heredado de la madre (II), y en el otro alelo la deleción de 4.2 Kb, con lo que solo presentaban un gen α1 funcional que presentaba la mutación GAC → CAC en el nucleótido 223 que corresponde al codon 74 y que determina el cambio de aminoácido aspártico por histidina heredado del padre (I).

Discusión: La Hb Q-Thailand es una variante de la cadena α que resulta de una mutación puntual del gen α1 en el cromosoma 16p que invariablemente presenta una deleción de 4.2 Kb (hacia la izquierda) con la pérdida del gen α². Su herencia en doble heterocigocia con un α⁰ da lugar a una enfermedad de la Hb H (Hb Q-H) superponible fenotípicamente a la enfermedad de la Hb H delecional causada por el genotipo (-/-α^{4,2}), aunque con la particularidad de que no existe Hb A y prácticamente la mayoría de la Hb corresponde a la Hb Q-Thai, la cual es estable y funcionalmente normal. Nuestro estudio de los casos de la enfermedad Q-H, al realizarse en diferentes edades (2 meses y 3 años), nos ha permitido, tanto por HPLC como por EEFc, caracterizar la diferencia de los tetrámeros (α^{OT2}, γ2) y (α^{OT2}, β^{A2}) correspondientes a la Hb FQ^{Thai} y a la Hb Q-Thailand respectivamente. En los casos de Q-Thailand heterocigotos también hemos podido caracterizar, por HPLC y EEFc, las diferencias de los tetrámeros (α^{A2}, δ2) y (α^{OT2}, δ2) correspondientes a la Hb A2 y al Hb A2^{OT} respectivamente.

No existe conflicto de intereses.

Tabla 1.

Datos hematimétricos y cuantificación de hemoglobinas													
	Hb	Hb	Hb	Hb	Hb	Hb							
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
I	5.56	16.2	40.8	87.6	29	33.2	18.1	74	1.8	0.5	23.7		
II	5.90	12.2	40	67.8	20.8	30.6	18.7	97.9	2.1				
III	4.80	8.4	28.1	95.4	17.5	30	21.8			37.1	27.5	1	14.4
IV	6.70	8.4	13	17.9	16.4	28.4	22.4			0.7	18	1.1	13.2
V	5.87	14.3	44.4	75.6	24.4	32.3	13.2	89.4	1.7	0.7	28		

Leucemias Agudas

CO-058

ESTUDIO DEL CD45RA COMO MARCADOR DE LA CÉLULA MADRE LEUCÉMICA Y CARACTERIZACIÓN DE SU QUIESCENCIA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Lainez González Daniel¹, Serrano López Juana¹, Blas López Carlos¹, Castaño Bonilla Tamara¹, Salgado Sánchez Rocio Nieves¹, Llamas Sillero Pilar¹, Alonso Domínguez Juan Manuel¹

¹Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La célula madre leucémica (CML) parece ser el origen del resto de la clona de leucemia mieloide aguda y, por lo tanto, de la recaída de estos pacientes. La mayor parte de las CML se caracterizan citométricamente por ser CD45^{dim}/CD34⁺/CD38⁻. Fisiológicamente, la célula madre hematopoyética (CMH) se va diferenciando en células progenitoras a medida que va adquiriendo otros marcadores, como el CD45RA. Se ha descrito que la CML expresa CD45RA en la mayoría de los pacientes lo que indicaría un mayor nivel de diferenciación del progenitor afecto. Por otro lado la quiescencia parece ocasionar la quimiorresistencia de la CML pero no hay datos sólidos sobre su importancia pronóstica.

Métodos: Se analizaron 15 pacientes diagnosticados con LMA CD34⁺ (células CD34⁺ > 10%). Las muestras provenían de un aspirado de médula ósea al diagnóstico. Se realizó un análisis por citometría de flujo sobre la población con el fenotipo CD45^{dim}/CD34⁺/CD38⁻. Todos los pacientes se analizaron para ver la expresión de CD45RA. Aquellos pacientes con un tratamiento de inducción intensivo (n = 8) fueron seleccionados para estudiar su población en ciclo celular mediante la proteína Ki67, estableciéndose un umbral del 10% de células Ki67⁺ respecto al total. La mediana de edad de estos pacientes era de 63,5 años (rango, 38-81). Se utilizó GraphPad Prism 8.0.1 para calcular el test Log-Rank y trazar la curva de Kaplan-Meier.

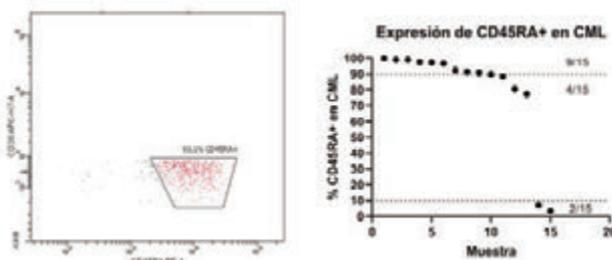


Figura 1. Expresión de CD45RA+ en células madre leucémicas (CML). Estudio de la expresión de CD45RA sobre la población CD45^{dim}/CD34⁺/CD38^{low}/-.

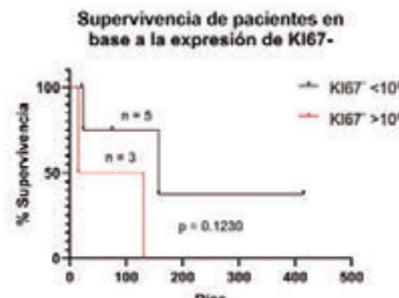


Figura 2. Supervivencia de pacientes en base a la expresión de Ki67-. Estudio de la expresión de Ki67- sobre el total de las células en la población CD45^{dim}/CD34⁺/CD38^{low}/- / CD45RA⁺.

Resultados: Se ha comprobado que el 60% de los pacientes (n = 15) tienen una LMA con CML más diferenciadas al expresar el marcador CD45RA⁺ en más del 90% de las células con fenotipo CD34⁺/CD38^{low}/. El análisis de supervivencia realizado sobre los 8 pacientes que tenían un tratamiento de inducción intensivo muestra una tendencia sobre

cómo aquellos pacientes con una población menor quiescente de CML (KI67- < 10%, n = 5) tienen una mayor esperanza de vida (probabilidad de supervivencia al año del 37,5% vs 0% en el otro grupo).

Conclusiones: Nuestro estudio describe que el 60% de los pacientes tienen una expresión de CD45RA mayor del 90%, mientras que el 13% tiene baja expresión de este marcador, menos del 10%. Estudios previos han demostrado que el 61% de los pacientes tiene un alto porcentaje de CD45RA, el 19% de los pacientes tiene una baja expresión del marcador y el resto está entre ambos valores. Por lo tanto nuestros resultados validan los hallazgos previos. Quizás CD45RA pueda indicar el nivel de maduración de la CML y tener importancia en un futuro. Los pacientes que tienen más CML en quiescencia muestran una tendencia hacia una mayor mortalidad. Aunque este hallazgo necesita ser corroborado en una muestra mayor, parece demostrar la validez de la reducción de la quiescencia como una innovadora posibilidad terapéutica en la LMA.

Este estudio ha sido financiado por Pfizer, Inc.

CO-059

LA MAYOR CARGA MUTACIONAL (VAF) DE LAS VARIANTES DETECTADAS EN LOS GENES TP53, EZH2, U2AF1, WT1, FLT3, Y SF3B1 SE IDENTIFICA COMO MARCADOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE PARA SG O SLR EN UNA COHORTE DE 497 CASOS CON LMA

Álvarez N¹, Morales ML¹, Gutiérrez X², Pozas M², Colmenares R², Moreno L¹, Rufián L¹, Giménez A¹, Martínez P², Rapado I¹, Linares M¹, Barrio S¹, Martínez-López J³, Ayala R¹

¹Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12) Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H12O-CNIO, CIBERONC, Madrid, España; ²Departamento de Hematología Traslacional, Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de pacientes viejos es una enfermedad diferente de la que presentan los jóvenes, con distintos mecanismos patogénicos como lo muestra el diferente perfil mutacional. La clasificación pronóstica de la LMA propuesta por la European Leukemia Net (2017) se basa en la presencia de mutaciones en FLT3 (ITD), NPM1, CEBPA, RUNX1, ASXL1 y TP53. Además de la presencia o ausencia de estas mutaciones, tanto para el análisis de SG como para la SLR, se ha observado que tiene un gran impacto la carga mutacional (VAF).

Objetivo: Identificación de marcadores pronósticos en una cohorte de pacientes con LMA a los que se les ha realizado el estudio por NGS de un panel custom de genes en el Hospital 12 de Octubre de Madrid en función del tipo de tratamiento recibido (esquemas intensivos, hipometilantes o esquemas con citarabina a baja dosis).

Métodos: El estudio se llevó a cabo en una serie de 535 pacientes diagnosticados de LMA, cuya media de edad es 67 años. Pacientes evaluados para SG y SLE fueron 497 casos: 238 casos han recibido un tratamiento intensivo (3+7 o similar), 113 han recibido hipometilantes (azacitidina o decitabina) y 146 con esquemas de citarabina a bajas dosis. 38 pacientes recibieron tratamiento de soporte y fueron excluidos de los análisis. Se identificó el perfil mutacional al diagnóstico mediante la técnica NGS (Ion Torrent System), usando un panel de 41 genes implicados en patologías mieloides: ASXL1, BCOR, BCORL1, CALR, CBL, CEBPA, DNMT3A, EPAS1, EPOR, ETV6, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KDM6A, KIT, KMT2A, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PRPF40B, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SRSF2, STAG2, TET2, THPO, TP53, U2AF1, VHL, WT1 y ZRSR2. La asociación entre variables categóricas se realizó utilizando el test Chi2 y para la diferencia de medias de leucocitos, Hb, Plaquetas, blastos en MO, media de SG y SLE en los 3 grupos de tratamiento se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Se ha incluido la edad, el score pronóstico de alto o bajo riesgo (alto riesgo definido por la presencia de mutaciones en TP53 o NRAS), así como la carga mutacional (VAF) por genes, y la presencia o ausencia de genes mutados, en los modelos multivariantes de COX (método LR hacia delante) para SG y SLR.

Resultados: La mediana de SG y SLR de la serie es 10.8 meses y 6.9 meses respectivamente. En el análisis multivariante de Cox, se ha observado que en los pacientes con tratamiento intensivo, las variables asociadas con peor SG son la edad o mayor U2AF1_VAF, y con una peor

SLR encontramos una mayor TP53_VAF o la presencia de EZH2-mutado. Considerando los pacientes que recibieron hipometilantes, las variables asociadas con una menor SG son una mayor TP53_VAF y WT1_VAF, y con una peor SLR encontramos la presencia mutaciones en los genes BCOR, KIT o ETV6. Por último, en los pacientes tratados con Citarabina a bajas dosis, TP53 está asociado con una peor SG y una mayor carga mutacional de TP53 o mutaciones en el gen BCOR se relacionan con una peor SLR.

Conclusiones: Se han identificado como marcadores pronósticos independientes las altas cargas mutacionales (VAF) de variantes en los genes TP53, EZH2, U2AF1, WT1, FLT3, y SF3B1 para SG o SLR en esta cohorte de pacientes.

Tabla 1.

A. Grupo 1: Tratamiento intensivo (esquema 3+7 o similares)				
	SG		SLR	
	HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor
Edad	1,026 (1,010 - 1,04)	0,001	-	-
EZH2_VAF	4,97 (1,48 - 16,71)	0,009	-	-
TP53_VAF	13,79 (4,86 - 39,13)	p < 0,001	12,45 (2,9 - 52,97)	p < 0,001
U2AF1_VAF	598 (57 - 8.6273)	p < 0,001	-	-
EZH2	-	-	3,54 (1,76 - 7,12)	0,002
SF3B1_VAF	-	-	54,46 (4,6 - 647,6)	0,001

B. Grupo 2: Tratamiento con hipometilantes (Azacitidina, Decitabina...)				
	SG		SLR	
	HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor
TP53_VAF	3,48 (1,89 - 6,38)	p < 0,001	-	-
WT1_VAF	17,9 (1,5 - 203,4)	0,02	-	-
BCOR	-	-	4,58 (1,56 - 13,41)	0,005
BCORL1	-	-	6,15 (1,7 - 21,9)	0,005
ETV6	-	-	3,19 (1,3 - 7,6)	0,009
KIT	-	-	3,94 (1,49 - 10,45)	0,006
FLT3_VAF	-	-	5,97 (1,3 - 26,9)	0,02
NF1_VAF	-	-	16,49 (4,1 - 65,9)	p < 0,001

C. Grupo 3: Tratamientos con esquemas que incluyen Citarabina a bajas dosis.				
	SG		SLR	
	HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor
TP53	3,024 (1,89 - 4,8)	p < 0,001	-	-
TP53_VAF	-	-	2,63 (1,36 - 5,10)	0,004
BCOR	-	-	3,4 (1,6 - 7,2)	0,001

CO-060

DIFERENCIAS MOLECULARES ENTRE LAS NEOPLASIAS DE ESTIRPE MIELOIDE (LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS) Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA

González A¹, Álvarez N¹, Morales ML¹, Carreño G², Onecha E¹, Sánchez R¹, Espino MJ², Tejero F², Linares M², Martínez P¹, Cedena T³, Rapado I², Martínez-López J², Ayala R¹

¹Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H12O-CNIO, CIBERONC, Madrid, España; ² Departamento de Hematología Traslacional, Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; ³ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España

Introducción: Las neoplasias de estirpe mieloides incluyen a las neoplasias mieloproliferativas (NMP), los síndromes mielodisplásicos (SMD) y las leucemias mieloides agudas (LMA), todas ellas desórdenes clonales de las células stem hematopoyéticas. En sus patogenias se han descrito mecanismos comunes, como mutaciones en genes implicados en *splicing*, modificadores epigenéticos, factores de transcripción, vías de señalización y/o en genes supresores de tumor. Y dichos mecanismos también se han asociado al riesgo de progresión de NMP y SMD a LMA. El objetivo de este estudio es identificar las diferencias en el perfil mutacional (categorizado por genes, vías funcionales y por impacto pronóstico de presencia/ausencia de cada mutación) entre estas neoplasias mieloides mediante NGS.

Métodos: Se han incluido 430 pacientes diagnosticados en el Hospital 12 de Octubre con LMA (n=209), SMD (n=106) o NMP Philadelphia

negativo (n=86) cuyo perfil mutacional al diagnóstico se estudió por secuenciación masiva usando un panel mieloide custom que incluye 32 genes. También se incluyeron 29 casos remitidos por sospecha de NMP o poliglobulias congénitas con diagnóstico final de patología benigna.

Resultados: Se detecta un mayor número de mutaciones en las patologías más agresivas, SMD y LMA (Figura 1A). Las mutaciones afectan principalmente a genes de las vías epigenética (31%) y señalización (24%) en la serie global (Figura 1B). Estas últimas, están especialmente mutadas en NMP (70.9%) y en LMA (52%).

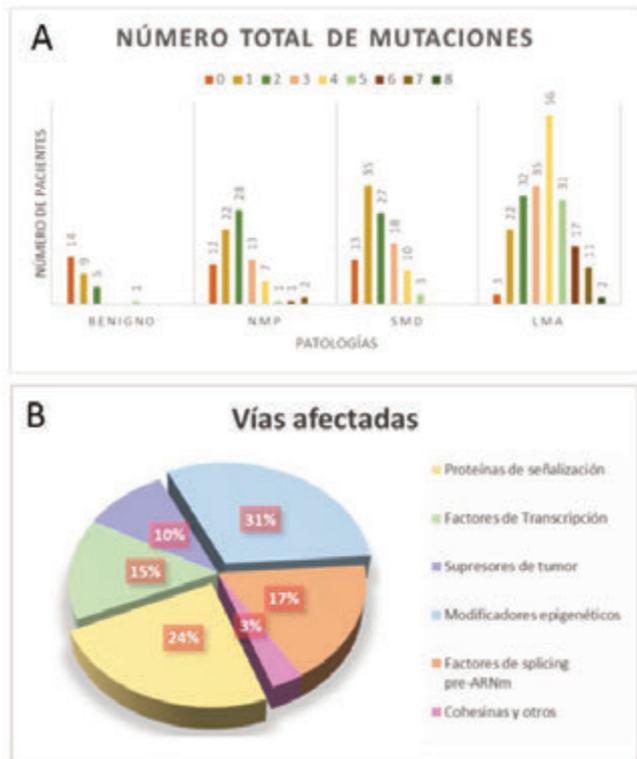


Figura 1. (A) Número total de mutaciones de cada paciente en función de su patología. Genes estudiados: CALR, ASXL1, EZH2, PHF6, DNMT3A 2, TET2, IDH1, IDH2, KDM6A, KMT2A, SF1, SF3A1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, PRPF40B, EPOR, FLT3, JAK2, KIT, SH2B3, MPL, CBL, HRAS, NRAS, KRAS, ETV6, RUNX1, VHL, TP53, PTEN. (B) Gráfico de sectores del porcentaje de pacientes que presentan una mutación en los genes pertenecientes a las diferentes vías que pueden verse afectadas.

Los factores de transcripción, genes supresores de tumor, modificadores epigenéticos y los factores de *splicing* están más afectados en LMA (40%, 32%, 78% y 44%) y en SMD (22%, 13%, 60% y 32%). Específicamente, se detectan las siguientes diferencias: - Por vías de señalización: en LMA; FLT3, KIT, NRAS, KRAS Y SH2B3 están más afectados (25%, 5%, 11%, 5% y 4%), mientras que en NMP, JAK2, MPL y CALR (38%, 6% y 15%). - Factores de transcripción: RUNX1, ETV6, PHF6, CEBPA y WT1 se muestran más afectados en LMA (21%, 6%, 6%, 6% Y 5%); mientras que GATA1 en SMD (3.8%). - Genes supresores de tumor: TP53 se muestra más afectado en LMA (21%) y SMD (11%). - Modificadores epigenéticos: TET2 se presenta más afectado en SMD (32%), mientras que ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1 e IDH2 en LMA (21.5%, 8.6%, 21.2%, 16.3%, 17.2%). - Factores de *splicing*: SF3B1 está más afectado en SMD (18%) respecto a LMA (7.2%); SRSF2 en LMA (23%); U2AF1 en NMP (9.3%). Respecto a la influencia en la supervivencia, se ha observado que la ausencia de mutaciones en vías de señalización y la presencia de mutaciones en genes de *splicing*, sobre todo en U2AF1 confiere pronóstico adverso para SG en NMP. La presencia de mutaciones en factores de transcripción, genes supresores de tumor, sobre todo TP53, o la presencia de mutaciones en U2AF1 confiere pronóstico adverso en SMD. En esta serie de pacientes con LMA sólo se identifica la presencia de mutaciones en NPM1 como un factor favorable para la SG.

Conclusiones: La presencia de un número mayor de mutaciones en

LMA muestra que la adquisición de nuevas mutaciones desde NMP o SMD está implicado en la transformación leucémica. Se objetivan diferencias entre las distintas patologías en las vías más afectadas por mutaciones, lo que nos puede ayudar para el diagnóstico de las mismas y también en la selección de tratamientos idóneos. Además la presencia de estas mutaciones tiene diferente impacto pronóstico en ellas.

ML.M. disfruta de una ayuda de investigación de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Este estudio ha sido financiado por el proyecto PI19/01518.

CO-061

LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO (LAFM): DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN COHORTE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN CASTILLA Y LEÓN (CYL)

Avendaño Pita Alejandro¹, Yeguas Bermejo Ana¹, Cortés Rodríguez María¹, Pérez López Estefanía¹, Martín López Ana A.¹, Cabrero Calvo Mónica¹, Padilla Conejo Irene², Dávila Valls Júlío³, Pérez Martínez Carmen⁴, García Martín Luis⁵, Labrador Gómez Jorge⁶, Torres Tienza Ana⁷, Higuero Saavedra Víctor⁸, Redondo Guijo Alba⁹, López Torrija Ivan¹⁰, Guerrero Fernandez Lucia¹¹, Díez Campelo María¹, González Martienz Teresa¹, Chillón Santos Carmen¹, Vidriales Vicente Belén¹

¹H. Universitario de Salamanca / IBSAL; ²Complejo asistencial de León; ³Hospital Nuestra Señora de Sonsoloes Ávila; ⁴Hospital Clínico Valladolid; ⁵Complejo asistencial de Zamora; ⁶Complejo asistencial de Burgos; ⁷Hospital General de Segovia; ⁸Hospital San Pedro de Alcantara Cáceres; ⁹Hospital Virgen del Puerto Plasencia; ¹⁰Complejo Asistencial de Palencia; ¹¹Hospital Universitario Niño Jesús

Introducción: La LAFM se define por la expresión fenotípica multilineal en los blastos. Los requisitos para asignar más de un linaje a una población leucémica se basa en la vigente clasificación OMS que ha reducido la incidencia reportada en comparación con el *EGIL scoring system*. La rareza de esta entidad así como la heterogeneidad de las clasificaciones diagnósticas han impedido el desarrollo de ensayos aleatorizados que permitan definir la mejor aproximación terapéutica. Nuestro objetivo es evaluar retrospectivamente el impacto de las características clínico-biológicas a nivel de la supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE) de nuestra serie.

Métodos: Análisis retrospectivo multicéntrico de 27 pacientes diagnosticados de LAFM por inmunofenotipo (EGIL/OMS 2016) entre los años 2000-2020, excluyéndose 8 por cumplir criterios de otras entidades OMS. Las características clínico-biológicas y de la expresión inmunofenotípica de los casos evaluables al diagnóstico se resumen en la Tabla 1 y 2. El análisis estadístico fue realizado mediante *IBM SPSS versión 26* y *Graphpad Prism 7* para estimación de SG y SLE mediante curvas de Kaplan-Meier y análisis univariante según método Log-rank (Mantel-Cox) test.

Resultados: Del total de la cohorte (n=19), 9 pacientes (47,4%) recibieron esquemas de quimioterapia (QT) tipo Leucemia linfoblástica aguda (LLA), 8 (42,1%) QT tipo Leucemia mieloblástica aguda (LMA) y 2 (10,5%) tratamiento de soporte. De los pacientes tratados con intención curativa, 8 (42,1%) fueron refractarios primarios y 9 (47,4%) se sometieron a trasplante alogénico (mediana de edad 38, 12-52) de los cuales 6 (54,5%) en situación de Respuesta Completa (RC) con Enfermedad Mínima Residual negativa (EMR-). La respuesta a las estrategias de tratamiento en los pacientes evaluables fue: 10 pacientes (71,4%) alcanzaron RC, 2 (14,3%) no y otros 2 recayeron o progresaron (10,5%). En el momento del análisis 13 pacientes habían fallecido (68,4%) siendo la mortalidad relacionada con el tratamiento del 23,5%, la relacionada con el trasplante del 22% y el resto de otras causas. La mediana de seguimiento para la SG y SLE fue de 14 y 12 meses. La SG al año y a los 3 años fue de 52,63% y 39,47% y la SLE de 55,11% y 25,78% respectivamente. El análisis univariante mostró ventaja de forma significativa en términos de SG recibir esquemas de QT tipo LLA, el trasplante alogénico como estrategia de consolidación y alcanzar RC con EMR – pre trasplante. En cambio, presentó SLE desfavorable la refractariedad primaria al tratamiento (Figura 1).

Conclusiones: Los resultados de nuestro análisis confirman el mal pronóstico de esta entidad en la que la mejor estrategia terapéutica la ofrece el trasplante alogénico. El estudio inmunofenotípico sigue siendo esencial para identificar este tipo de leucemia. No obstante, los criterios diagnósticos aplicados según la clasificación OMS no identifican la to-

alidad de los casos del *EGIL scoring system*. Nos planteamos el análisis de secuenciación de nueva generación (*NGS*) en la misma dirección de publicaciones recientes donde se promueve una mejor caracterización genético-molecular con el objetivo de identificar nuevos factores pronósticos y potenciales dianas terapéuticas.

Tabla 1. Características clínicas y biológicas. NA: no aplica

n = 19	N (%)	Mediana (rango)	
Sexo masculino	11 (57,9%)		
Edad		45 (12 - 86)	
Hiperleucocitosis	4 (21,1%)		
Leucocitos (/L x 10 ⁹)		7.0 (0.7 - 83)	
Hemoglobina (g/dL)		8.9 (5,6 - 16,5)	
Plaquetas (/L x 10 ³)		95 (10 - 292)	
LDH (U/L)		724 (159 - 3752)	
Blastos sangre periférica (%)		36 (0 - 82)	
Blastos médula ósea (%)		82 (38 - 99)	
Enfermedad extramedular	6 (31,6%)		
Clasificación OMS 2016	Total	EGIL	OMS
t(9;22) BCR/ABL	2	2 (100%)	1 (50%)
KTM2A	1	1 (100%)	1 (100%)
8/Mielóide NOS	8	7 (87,5%)	5 (62,5%)
7/Mielóide NOS	3	3 (100%)	2 (66,7%)
NOS	5	NA	NA
Citogenética			
Normal	7 (36,8%)		
Alterada	8 (42,1%)		
No metafases	4 (21,1%)		

Tabla 2. Distribución de la expresión inmunofenotípica según EGIL scoring system y clasificación OMS. NA: No aplica X: No realizado.

	LAS M B/M NOS		LAS M T/M NOS		LAS M t(9;22)		LAS M KTM2A	
	EGIL	WHO	EGIL	WHO	EGIL	WHO	EGIL	WHO
LÍNEA MIELOIDE								
MP0cy	7/8	7/8	2/2	2/2	2/2	2/2	1/1	1/1
Lisozima cy	NA	X	NA	X	NA	X	NA	X
CD117	5/8	5/8	2/2	2/2	1/2	1/2	0/1	0/1
CD13	7/8	NA	1/2	NA	2/2	NA	0/1	NA
CD33	5/8	NA	1/2	NA	2/2	NA	0/1	NA
CD65	0/1	NA	X	NA	X	NA	X	NA
CD11c	NA	X	NA	X	NA	X	NA	X
CD14	1/6	2/6	0/2	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1
CD15	3/8	NA	2/2	NA	1/2	NA	1/1	NA
CD64	1/6	2/6	0/2	0/2	0/2	0/2	0/1	0/1
NES	NA	X	NA	X	NA	X	NA	X
LÍNEA B								
CD79acy	6/8	7/8	0/2	0/2	2/2	2/2	1/1	1/1
CD22cy	X	X	X	X	X	X	X	X
IgMcy	0/3	NA	X	NA	X	NA	X	NA
CD19	6/8	6/8	0/2	0/2	2/2	2/2	1/1	1/1
CD20	1/4	NA	X	NA	X	NA	X	NA
CD10	1/8	2/8	1/2	1/2	2/2	2/2	0/1	0/1
TdTcy	7/8	7/8	1/2	1/2	2/2	2/2	1/1	1/1
CD24	0/2	NA	X	NA	1/2	NA	1/1	1/1
LÍNEA T								
CD3m	0/8	0/8	1/2	1/2	0/2	0/2	0/1	0/1
CD8cy	0/8	0/8	2/2	2/2	0/2	0/2	0/1	0/1
CD5	1/1	NA	0/1	NA	X	NA	X	NA
CD6	X	NA	0/1	NA	X	NA	X	NA
CD10	1/8	7/8	1/2	1/2	2/2	2/2	0/1	0/1
TdTcy	7/8	7/8	1/2	1/2	2/2	2/2	1/1	1/1
CD7	3/8	NA	2/2	NA	1/2	NA	0/1	NA
CD1a	0/2	NA	1/1	NA	X	NA	X	NA

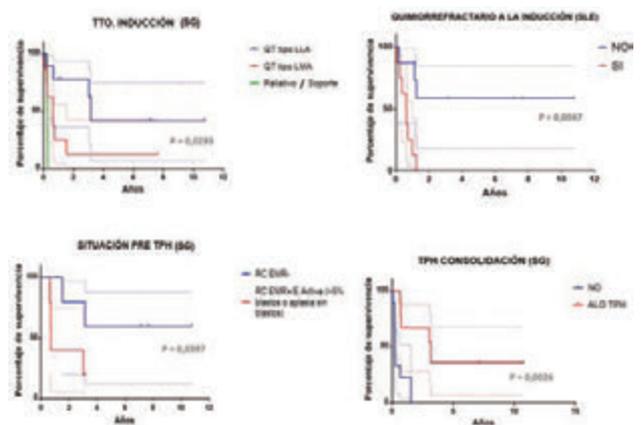


Figura 1. Curvas supervivencia Kaplan-Meier.

CO-062

IMPACTO DE LA CLASIFICACIÓN DE LA EUROPEAN LEUKEMIA NET 2017 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) MENORES DE 70 AÑOS TRATADOS SEGÚN EL PROTOCOLO CETLAM 2012: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Ortiz Algarra Alfonso¹, Fernandez Pérez Beatriz¹, Carretero Carlos¹, Rafael Hernani¹, Paula Amat¹, Remigia M.José¹, Villamón Eva¹, Martín Ivan¹, Blanca Ferrer¹, Calabuig Marisa¹, Tormo Mar¹

¹Hospital Clínico Valencia

La *European Leukemia Net* (ELN) de 2017 clasifica las LMA según las características genéticas al diagnóstico en tres grupos de riesgo: favorable, intermedio y adverso. El protocolo de tratamiento de las LMA del Grupo para el Estudio y Tratamiento de Leucemias Agudas y Síndromes Mielodisplásicos (CETLAM) de 2012 establece tres grupos de riesgo en función de la genética según la clasificación *Medical Research Council* (MRC) 2010, la ELN 2010 y de la persistencia de enfermedad residual tras la quimioterapia de consolidación.

Objetivo: El objetivo del estudio fue analizar el impacto pronóstico de la clasificación genética ELN 2017 en los pacientes incluidos en el protocolo CETLAM-12 y compararlo con las otras clasificaciones pronósticas.

Pacientes Y Métodos: Se analizaron los pacientes diagnosticados de LMA e incluidos en el protocolo CETLAM-12 entre Febrero/2013 y Marzo/2020. Los pacientes de riesgo favorable recibían quimioterapia de consolidación con altas dosis de citarabina, mientras que la mayoría de los de riesgo intermedio y alto, recibían un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se evaluó la supervivencia de los pacientes según los grupos de riesgo por protocolo y según la clasificación ELN 2017. El análisis estadístico se realizó con el programa R versión 4.0.0.

Resultados: Se analizaron 88 pacientes (45 varones y 43 mujeres) con edad mediana de 57 años [23-69]. Según MRC, 24% tenían una citogenética favorable, 10% intermedia y 52% desfavorable. El 28,4% presentaban FLT3-ITD (60% con ratio >0,5), 41% NPM1, 1,1% CEBPA, 3,4% MLL-PTD, 8% ASXL1 y 2,3% TP53. El estudio por NGS se realizó en 26 de los 28 pacientes incluidos a partir de 2018. Setenta y cuatro pacientes (84%) alcanzaron remisión completa, 80,7% (71) tras un ciclo de inducción, 9,1% (8) fueron refractarios y 6,8% (6) fallecieron durante la aplasia post-quimioterapia. Según la asignación de tratamiento por protocolo, 64 pacientes recibieron un TPH: 10 del grupo de riesgo intermedio (2 autólogos y 8 alogénicos) y 37 del grupo desfavorable (1 autólogo y 36 alogénicos). Con una mediana de seguimiento de 28 meses, la mediana de supervivencia no se ha alcanzado. La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue del 59% (48-70) y 53% (41-66) y a los 4 años de un 53% (41-65) y 43% (29-58), respectivamente. Según los grupos de riesgo, la clasificación ELN2017 fue la que mostró una mejor estratificación pronóstica (tabla 1 y Figura 1). Treinta y tres pacientes recayeron con una incidencia acumulada de recaída a 2 años de un 33% (21-44), 17% para el grupo favorable, 22% para el grupo intermedio y 71% para el grupo desfavorable según la ELN2017. Con una mediana de seguimiento de

26,3 meses desde la respuesta [61-206], 40 pacientes están vivos sin recaída y 38 pacientes (43,2%) han fallecido: 15 por progresión (39,5%), 17 por infección (44,7%), 3 por mortalidad relacionada con el trasplante (7,9%; todos por enfermedad injerto contra receptor) y 3 por otras causas.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes con LMA tratados con el protocolo CETLAM-12, la clasificación pronóstica ELN 2017 estratificó mejor a los pacientes que la utilizada en el protocolo CETLAM y la ELN2010. Los resultados de los pacientes del grupo adverso, independientemente de la clasificación utilizada y a pesar de que la mayoría recibió un TPH alogénico, nos indican que se deberían utilizar estrategias de tratamiento post-TPH para disminuir las recaídas.

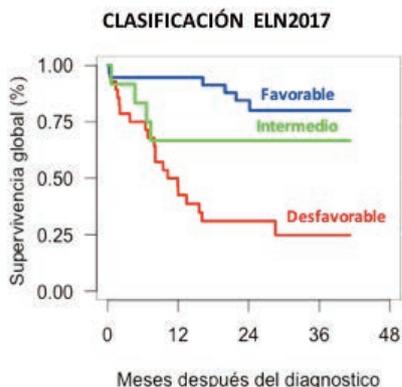


Figura 1. Supervivencia global según los grupos pronósticos de la ELN2017.

Tabla 1. Supervivencia global a los 2 años y a los 4 años.

	SG a 2 años	SG 4 años	P
ELN10 (N= 85)			0.00237
Favorable (29)	83% (70-99)	77% (62-98)	
Intermedio-I (32)	64% (48-84)	53% (36-77)	
Intermedio-II (2)	50% (13-100)	50% (13-100)	
Desfavorable (22)	35% (19-63)	26% (12-59)	
Inclasificables (3)	33% (7-100)	33% (7-100)	
ELN17 (N= 77)			< 0.001 / < 0.001*
Favorable (37)	85% (73-98)	80% (67-96)	
Intermedio (12)	67% (45-99)	67% (45-99)	
Desfavorable (28)	31% (18-54)	25% (12-51)	
Inclasificables (11)	64% (41-99)	46% (24-87)	
CETLAM (N= 86)			0.00219
Favorable (34)	83% (70-98)	78% (63-96)	
Intermedio (13)	67% (45-100)	48% (26-89)	
Desfavorable (38)	43% (29-62)	38% (24-59)	
Inclasificables (3)	33% (7-100)	33% (7-100)	

*Sin contar inclasificables

(VIALE-A), ha demostrado superioridad frente a azacitidina en monoterapia (DiNardo CD, *et al.*, <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/>). El papel y potencial valor de esta combinación en LMA refractaria o recaída (LMA R/R) o en el tratamiento de primera línea de pacientes con LMA de riesgo genético alto y probable quimio-resistencia es menos conocido. Ante la mala evolución de pacientes de similares características con hipometilantes en monoterapia o con tratamiento paliativo, introdujimos el régimen VenH para el tratamiento de pacientes con LMA en nuestro centro en 2019. En este trabajo, analizamos la respuesta y el pronóstico de pacientes tratados con VenH.

Pacientes y métodos: Se ha analizado la respuesta y el seguimiento de 39 pacientes con diagnóstico de LMA que han recibido tratamiento con venetoclax (400mg/día, con ramp-up 3 días, 100-200-400mg; reducción al 50% en pacientes tratados con azoles) asociado a azacitidina o decitabina a dosis estándar de marzo de 2019 a julio de 2020, con uso fuera de indicación. La respuesta al tratamiento se ha evaluado según los criterios de la European LeukemiaNet 2017 (Döhner H, *et al.*, Blood 2017). El efecto de la respuesta en la supervivencia se analizó como variable tiempo-dependiente (test de Mantel-Byar, representación gráfica de Simon-Makuch).

Resultados: Las características y el seguimiento se detallan en las figuras 1 y 2. La edad mediana fue 65 (extremos 22-80): la mayoría recibieron el tratamiento por enfermedad R/R (n=29). La mediana de ciclos recibidos fue 2 (extremos 1-9). La tasa de muerte precoz a los 30 días fue del 2.7% (1 paciente). La tasa de remisión completa/remisión completa sin recuperación hemoperiférica fue del 30,8% (1L: 50%, LMA R/R: 22%), con una mediana de 2 ciclos de tratamiento para alcanzar la respuesta (extremos 1-6). Dos pacientes tratados en primera línea consolidaron su respuesta con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La mediana de supervivencia fue 5,7 meses (IC 95%:3,36-8,98/ 1L=10, LMA R/R=5). A los 6 meses, la tasa de supervivencia era del 47% (±9,3) y la supervivencia libre de evento, definiéndolo como muerte, progresión de la enfermedad o ausencia de respuesta tras dos ciclos, fue del 39% (±9,1). Además, la respuesta al tratamiento en los primeros dos ciclos segregó dos grupos de pacientes, con una mediana de supervivencia de 10.1 meses en aquellos que alcanzan RC/RCi, frente a 2 meses (p = <0.0001) (Figura 3). No se encontraron otras variables clínicas o biológicas predictivas de la respuesta o supervivencia en esta serie.

Conclusiones: El tratamiento con VenH es una opción terapéutica adicional en los pacientes con LMA R/R, con un perfil de toxicidad ventajoso frente a quimioterapia intensiva, sin estar establecido el subgrupo de pacientes con más probabilidad de respuesta. La rápida respuesta, tras 1-2 ciclos, permite identificar rápidamente aquellos que puedan beneficiarse del mismo.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés en este trabajo

Características	Número (n-39)	%
Edad, mediana (extremos)	65 (22-80)	
Sexo		
Hombre	25	64,1
Mujer	14	35,9
Diagnóstico		
Leucemia mieloide aguda	36	92,3
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	15	38,5
LMA con mutación NPM1	7	17,9
LMA con mutación RUNX1	2	5,1
LMA con inv(16)(p13.1q23.3); t(8;21)(p11.21;q22.3); t(9;22)(p11.21;q11.23)	2	5,1
Neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento	3	7,7
LMA con mutaciones bialélicas en CEBPA	2	5,1
LMA NOS	2	5,1
LMA con t(10;11)(p12;q13.3); MLLT10-KMT2A	1	2,5
Leucemia bifenotípica T/mielóide	2	5,1
Neoplasia mieloide asociada con síndrome de fallo medular	1	2,5
Situación previa a tratamiento		
Número de líneas previas, mediana (extremos)	1 (0-4)	
Primera línea de tratamiento	12	30,8
LMA R/R	27	69,2
Pronóstico según ELN		
Favorable	4	10,3
Intermedio	5	12,8
Adverso	24	60,7
Hipometilante asociado al tratamiento		
Azacitidina	31	79,5
Decitabina	8	20,5
Mejor respuesta al tratamiento		
Respuesta completa	12	30,8
Respuesta parcial	1	2,5
Enfermedad estable	18	46,1
Progresión de la enfermedad	4	10,3
Desconocido	4	10,3
Causa de discontinuación		
Progresión de la enfermedad	14	35,9
Ausencia de respuesta terapéutica	0	0,0
Consolidación con alogTPH	2	5,1
Mielotoxicidad	1	2,5
Fin de seguimiento	1	2,5

Tabla 1. Tabla de características de los pacientes analizados.

CO-063

EXPERIENCIA PRELIMINAR DE TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON VENETOCLAX ASOCIADO A HIPOMETILANTES EN PRIMERA LÍNEA O EN ENFERMEDAD RECAÍDA/REFRACTARIA

Jiménez Vicente C¹, Bataller A¹, Castaño Díez S¹, Guijarro F¹, Esteban D¹, Gómez Hernando M¹, Castillo Girón CM¹, Charry P¹, Palomino A¹, Garrote M¹, Rivero A¹, Moreno DF¹, Martínez Roca AP¹, Álvarez Larrán A¹, Socoró Yuste N¹, Riu G¹, Monge I¹, Carcelero E¹, Diaz Beyá M¹, Esteve J¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La combinación de hipometilantes (HMT) con venetoclax, inhibidor específico de BCL-2, ha mostrado una actividad antileucémica remarcable en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no candidatos a quimioterapia intensiva (*unfit*) sin tratamiento previo (1L), con una tasa de respuesta superior al 60% y baja mortalidad precoz (DiNardo CD, *et al.* Blood, 2019). Un estudio aleatorizado fase III

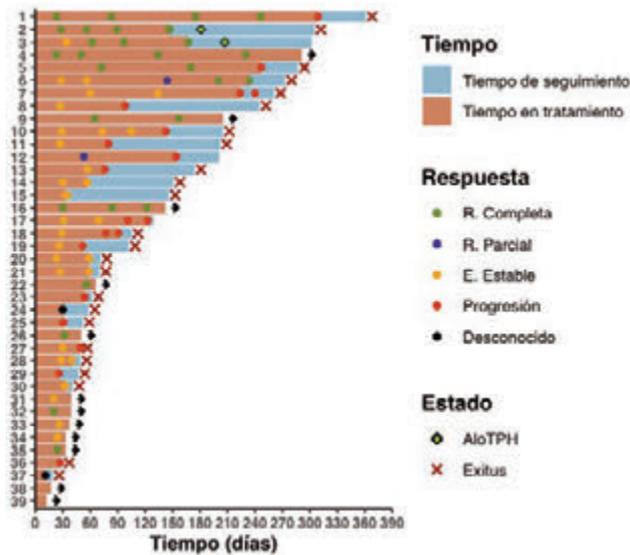


Figura 2. Swimmer plot representativo del seguimiento de los pacientes desde el inicio de tratamiento.

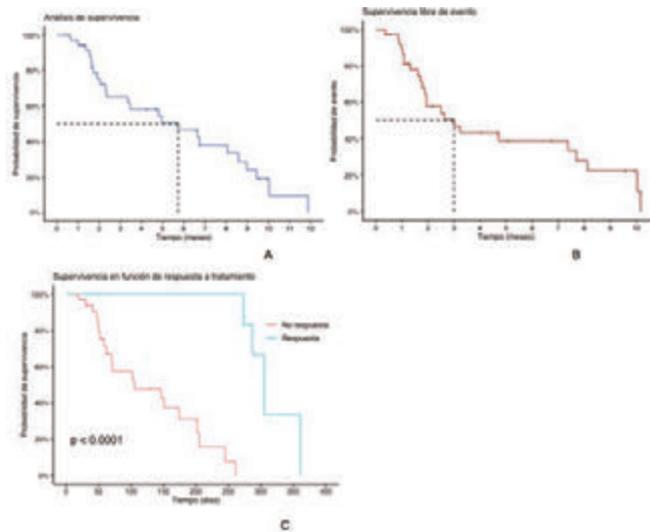


Figura 3. Representación mediante curvas Kaplan-Meier de la supervivencia global (A) y de la supervivencia libre de evento (B) de los pacientes del estudio. Representación gráfica mediante curvas de Simon-Makuch de la supervivencia global en función de la respuesta al tratamiento (C).

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

Método. 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 aloTPH. Se analizó la respuesta (remisión completa [RC], respuesta molecular completa [RMC] o mayor [RMM]) tras la inducción y antes del aloTPH, duración de la RC, supervivencia global [SG] y la toxicidad.

Resultados: La edad mediana fue 50 (20-59) años y 14 pacientes eran mujeres. Un paciente presentaba infiltración del SNC. El estado general al diagnóstico era bueno (ECOG<2) en el 86% de pacientes. Medianas de leucocitos 6,4 (0,6-359,3) x10⁹/L, Hb 90 (63-145) g/L, plaquetas 38 (11-206) x10⁹/L, fenotipo LAL común en 26 casos, isoforma p190 en 22 pacientes (56%), p210 en 6 (38%) (pendiente en 2 pacientes). Se obtuvo RC en todos los pacientes (25/25, en tratamiento los 5 restantes), RMC en 8/24 pacientes (33%) y RMM en 7/24 (29%). No se observó respuesta molecular en 9 pacientes (37%). Siete se hallan en consolidación, uno esta pendiente de aloTPH y 18 se han trasplantado (10 en RMC, 4 en RMM, 2 en falta de respuesta molecular y 2 pendiente de resultado molecular). No hubo mortalidad relacionada con el trasplante hasta el momento. El estudio molecular post-TPH demostró RMC (n=7), RMM (n=1) y pérdida de respuesta molecular(n=1). Con una mediana de seguimiento de 4,5 meses (0,5-26,2) todos los pacientes se hallan vivos en primera RC. Se registraron 102 acontecimientos adversos (AA) en 20 pacientes, de los que 25 fueron graves y motivaron el abandono del ensayo en 3 enfermos (trombosis de la arteria central de la retina, infección abdominal grave y EICH grave, respectivamente) y se dieron en 14 pacientes. Los AA más frecuentes fueron hematológicos (26%), infecciosos (10%), gastrointestinales (15%), hepáticos (8%) y cutáneos (5%). Solo se registraron eventos cardiovasculares en 2 pacientes (angina de pecho y trombosis retiniana, respectivamente).

Conclusiones: Los resultados preliminares del ensayo PONALFIL, una vez completado el reclutamiento de pacientes, indican una alta eficacia antileucémica a corto plazo, con toxicidad aceptable.

Financiado en parte con 2017 SGR288 (GRC) Generalitat de Catalunya y Fundación “la Caixa”.

Los autores no declaran tener conflicto de intereses.

CO-065

HNRNPK ESTÁ IMPLICADO EN LA ONCOGÉNESIS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Aguilar-Garrido P¹, Ortiz-Ruiz A², Navarro-Aguadero MA¹, Velasco-Estévez M¹, Hernández-Sánchez M¹, Garrido V², Giménez A², Mata G³, Pérez-Martínez M³, Gómez J³, Megías D³, Aitken M⁴, Malaney P⁴, Zhang X⁴, Post SM⁴, Martínez-López J², Gallardo M¹

¹Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H12O-CNIO, Madrid, España.; ²Departamento de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.; ³Unidad de Microscopía Confocal CNIO, Madrid, España.; ⁴Leukemia, MD Anderson, Houston, Estados Unidos

Introducción: hnRNP K es una heterorribonucleoproteína con capacidad de unión a RNA, DNA y proteínas, permitiéndole intervenir en la regulación de múltiples vías de señalización. Una de sus principales funciones es el transporte de pre-mRNAs desde el núcleo al citoplasma para su maduración, gracias a que hnRNP K puede moverse entre ambos compartimentos subcelulares. En estudios previos, observamos que la sobreexpresión de HNRNPK es un marcador de mal pronóstico en leucemia mieloide aguda (LMA) (Gallardo *et al*, ASH 2012). Por ello, el objetivo de este trabajo es estudiar los mecanismos moleculares por los que hnRNP K influye en el mal pronóstico de esta enfermedad.

Hipotesis: La sobreexpresión de HNRNPK tiene un impacto en el po-

CO-064

PONATINIB Y QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS JOVENES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOLÁSTICA CON CROMOSOMA FILADELFIA. RESULTADOS ENSAYO CLÍNICO PONALFIL CON RECLUTAMIENTO COMPLETO

Ribera JM¹, García-Calduch O¹, Martínez P², Montesinos P³, Esteve J⁴, Torrent A¹, Moreno MJ⁵, Alonso N⁶, González-Campos J⁷, Bermúdez A⁸, Mercadal S⁹, García-Sanz R¹⁰

¹ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras (IJC) (Badalona); ²Hospital 12 de Octubre (Madrid); ³Hospital Universitario La Fe (Valencia); ⁴Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona); ⁵Hospital Virgen de la Victoria (Málaga); ⁶Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela (Santiago de Compostela); ⁷Hospital Virgen del Rocío (Sevilla); ⁸Hospital Marqués de Valdecilla (Santander); ⁹ICO- Hospital Duran i Reynals (Bellvitge); ¹⁰Hospital Universitario de Salamanca

tencial proliferativo de células malignas y/o en la resistencia a las terapias empleadas en LMA.

Métodos: Se analizó la expresión de la proteína hnRNP K mediante RPPA en muestras CD34+ de médula ósea de LMA con alta y baja expresión de hnRNP K (N=415). Para validar los resultados obtenidos en pacientes, se utilizó un modelo murino de sobreexpresión constitutivo de hnRNP K (hnRNPK^{Tg/wt}/EIIa-Cre). Fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs) derivados de este modelo fueron analizados por WB y microscopía confocal para las moléculas hnRNP K, c-Myc, nucleolina (C23) y ensayo de síntesis proteica (OPP). Se realizaron ensayos de viabilidad, farmacológicos e irradiación mediante el uso de trypan blue y WST-1.

Resultados: La sobreexpresión de HNRNPK se correlaciona con un mal pronóstico en la LMA (Figura 1A). En MEFs derivados de modelos transgénicos murinos observamos cómo la sobreexpresión de hnRNP K induce un aumento en la proliferación (Figura 1B), pudiendo estar motivada por un aumento global del proceso de traducción (Figura 1C). A nivel molecular, la sobreexpresión de hnRNP K se correlaciona con una sobreexpresión de c-Myc y nucleolina (C23) (Figura 1D). Además, las células que sobreexpresan hnRNP K muestran resistencia frente a diferentes tipos de estrés: 1. Daño de doble cadena en el ADN producido por irradiación (Figura 1E) y agentes genotóxicos, como la citarabina (Figura 1F). 2. Estrés nucleolar (Actinomomicina D) (Figuras 1G y 1H).

cemia Mieloide Aguda (LMA) contemplan la presencia/ausencia de mutaciones sin tener en cuenta su frecuencia alélica. Las variantes con baja frecuencia alélica podrían tener el mismo valor pronóstico que las que se encuentran en frecuencias mayores. El objetivo de este estudio fue comparar el valor pronóstico de las variantes a baja frecuencia con aquellas que tienen una mayor frecuencia.

Tabla 1. Genes secuenciados y genes tenidos en cuenta en las variables Regulación de la transcripción epigenética, *splicing*, señalización por citoquinas, hematopoyesis y proliferación celular.

Genes secuenciados	ASXL1, BCOR, BCORL1, CALR, CBL, CEBPA, DNMT3A, EPAS1, EPOR, ETV6, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KDM6A, KIT, KMT2A, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PRPF40B, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SRSF2, STAG2, TET2, THPO, TP53, U2AF1, VHL, WT1, ZRSR2
Regulación de la transcripción	ASXL1, BCOR, BCORL1, CALR, CEBPA, DNMT3A, EPAS1, ETV6, EZH2, KMT2A, NPM1, PHF6, RUNX1, SETBP1, TP53, WT1
Epigenética	BCOR, BCORL1, DNMT3A, EZH2, KDM6A, KMT2A, TET2, WT1
Splicing	PRPF40B, SF3A1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, WT1, ZRSR2
Señalización por citoquinas	CBL, EPOR, FLT3, JAK2, KIT, KRAS, MPL, THPO
Hematopoyesis	ASXL1, EPAS1, CEBPA, ETV6, FLT3, JAK2, KIT, KMT2A, MPL, NF1, RUNX1, SH2B3, TET2, THPO, TP53
Proliferación celular	CALR, CEBPA, ETV6, EZH2, FLT3, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, RUNX1, SH2B3, THPO, TP53, WT1

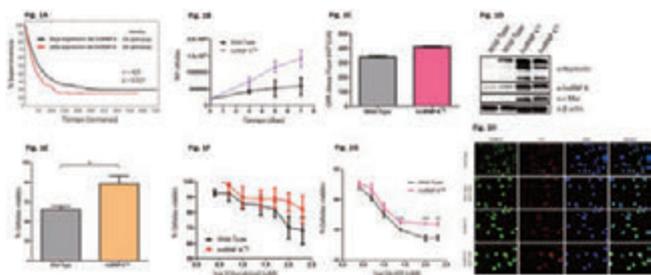


Figura 1. Análisis de la expresión de hnRNP K en células de LMA con alta y baja expresión de hnRNP K (n=415). **Fig. 1A** Estudio de la capacidad de crecer genético global. El crecimiento celular se midió a los 1, 3, 5 y 7 días mediante un ensayo de trypan blue. **Fig. 1B** Estudio de la capacidad de crecer genético global. La colonización de la médula ósea por células de LMA con alta y baja expresión de hnRNP K se midió mediante un ensayo de trypan blue. **Fig. 1C** Estudio de la capacidad de crecer genético global. Se midió la síntesis proteica global en células de LMA con alta y baja expresión de hnRNP K mediante un ensayo de OPP. **Fig. 1D** Estudio de la expresión de c-Myc y nucleolina (C23) en células de LMA con alta y baja expresión de hnRNP K mediante un ensayo de WB. **Fig. 1E** Estudio del daño al ADN por radiación gamma (20 Gy) en MEFs con los genotipos de interés tras 48 horas. El porcentaje de células viables se determinó mediante trypan blue. **Fig. 1F** Estudio del daño al ADN por citarabina (200 μg/ml) en MEFs con los genotipos de interés. El porcentaje de células viables se determinó mediante trypan blue. **Fig. 1G** Estudio del estrés nucleolar inducido por actinomomicina (10 μg/ml) en MEFs con los genotipos de interés. El porcentaje de células viables se determinó mediante trypan blue. **Fig. 1H** Estudio del estrés nucleolar inducido por actinomomicina (10 μg/ml) en MEFs con los genotipos de interés. El porcentaje de células viables se determinó mediante trypan blue.

Figura 1.

Conclusiones: hnRNP K es una molécula que se expresa aberrantemente y actúa como oncogén en linfomas, (Gallardo *et al*, JNCI 2020). Los resultados sugieren que hnRNP K también está implicado en la oncogénesis de la LMA y/o su respuesta al tratamiento. El aumento en los niveles de esta proteína conlleva un aumento en la expresión de proteínas como c-Myc, oncogén prototípico, lo que conduce a una mayor proliferación celular y por tanto a una ventaja oncogénica. La inducción de la expresión de nucleolina (C23) por hnRNP K, marcador de nucléolo, conlleva un aumento de funcionalidad de este compartimento celular, que se traduce en un aumento de la síntesis proteica global. Esta sobreactivación del nucléolo favorece mecanismos de resistencia frente a daños de doble cadena producidos en el DNA debidos tanto a irradiación como a agentes genotóxicos como la citarabina. Por ello, es posible que pacientes de LMA que presenten altos niveles de hnRNP K no respondan bien a tratamientos de primera línea, siendo necesario el desarrollo de nuevos compuestos que permitan una inhibición específica de hnRNP K o compuestos que exploten el exceso de síntesis proteica, como son los inhibidores de proteasoma. Este trabajo ha tenido el apoyo económico de los siguientes proyectos: CRIS Contra el Cáncer-CNIO Agreement, Miguel Servet CP19/00140 y PI18/00295.

CO-066

ESTUDIO DEL IMPACTO DE LAS VARIANTES SUBCLONALES EN EL PRONÓSTICO DE LA LMA

Arenas Alicia¹, Álvarez Noemí¹, Onecha Esther¹, Morales Mari Luz¹, Iñiguez Rodrigo¹, García Paloma¹, González Inés¹, Garrido Vanesa¹, Serrano Sandra¹, Rapado Inmaculada¹, Ayala Rosa¹, Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La mayoría de los estudios de perfil mutacional en Leu-

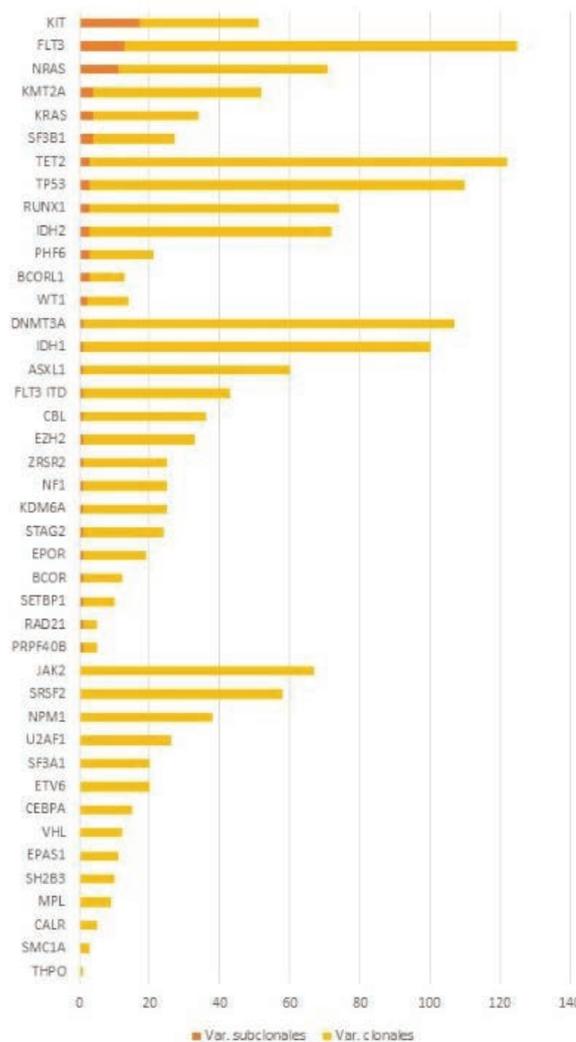


Figura 1. Frecuencia poblacional de las variantes clonales y subclonales por gen.

Métodos: Se analizaron muestras de médula ósea o sangre periférica al diagnóstico de 467 pacientes de LMA. La frecuencia de las variantes se estudió mediante NGS (Ion Torrent: Proton y S5) con un panel de 41 genes relacionados con la patología mielóide (Tabla1). El análisis de NGS se realizó con Ion Reporter. Se consideró variante subclonal si su frecuencia era menor del 5%. En el caso de haber más de una variante por gen, se priorizó la variante clonal. Se agruparon genes relacionados con la señalización por citoquinas, regulación de la transcripción, *splincing*, hematopoyesis y proliferación celular (Tabla1). El análisis de supervivencia se llevó a cabo con el método de Kaplan Meier, test log rank y regresión de Cox. En la comparación de medias se utilizó el test de Wilcoxon.

Resultados: La frecuencia de las variantes subclonales (mediana=0 (rango: 0-3) en la población estudiada fue menor que las clonales (mediana=3 (rango: 0-18) (P=0,000). Los genes con mayor número de variantes en subclonalidad fueron KIT (n=17), FLT3 (n=13) y NRAS (n=11) (Figura 1). 39 genes tuvieron menos de 5 casos con variantes subclonales, de los cuales, 3 genes tuvieron 4 casos con variantes subclonales, 6 tuvieron 3, 1 tuvo 2, 15 tuvieron 1 y 14 no tuvieron ninguna. De los tres genes estudiados con más de 5 variantes subclónicas, la presencia de variantes subclonales en FLT3 y KIT no presentó impacto en la supervivencia global (SG) ni en la supervivencia libre de progresión (SLP) (Tabla2). En cambio, la subclonalidad en NRAS mostró una tendencia protectora para SLP, tener variantes subclonales en NRAS disminuye el riesgo de progresión de la enfermedad frente a no presentar mutación (HR=0,29; P=0,0822) (Tabla 2), y no mostró impacto para SG.

Conclusiones: Con los datos actuales no podemos concluir que las variantes subclonales tengan impacto en el curso de la enfermedad. Debido a su baja frecuencia poblacional, para demostrar su impacto, habría que aumentar considerablemente el tamaño muestral.

Tabla 2. Análisis de riesgo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Nmuto: no mutado; SC: variante subclonal; HR: Hazard ratio. La variable subclón tiene en cuenta la subclonalidad

GEN	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN			SUPERVIVENCIA GLOBAL		
	HR (IC95%)	P	n	HR (IC95%)	P	n
BCOR (Nmuto vs SC)	2.80 (0.96-82.09)	0.0462	HOXC1 K1	-	0.9884	HOXC1 K1
BCORL1 (Nmuto vs SC)	4.3 (1.05-17.13)	0.0455	HOXC1 K3	1.9 (0.55-6.53)	0.3046	HOXC1 K3
CBX1 (Nmuto vs SC)	-	0.9919	HOXC1 K1	1.47 (0.23-10.51)	0.7002	HOXC1 K1
DNMT3A (Nmuto vs SC)	-	0.9949	HOXC1 K1	8.24 (1.19-59.12)	0.0377	HOXC1 K1
DNMT3B (Nmuto vs SC)	-	0.9934	HOXC1 K1	-	0.9924	HOXC1 K1
FLT3 (Nmuto vs SC)	0.65 (0.25-1.89)	0.3970	HOXC1 K12	0.94 (0.44-1.99)	0.8849	HOXC1 K12
HOXC1 (Nmuto vs SC)	-	0.9944	HOXC1 K1	0.88 (0.54-1.41)	0.5794	HOXC1 K1
HOXC12 (Nmuto vs SC)	4.89 (0.94-26.79)	0.0649	HOXC1 K8	0.89 (0.79-1.07)	0.2052	HOXC1 K8
HOXC14 (Nmuto vs SC)	-	0.9829	HOXC1 K1	1.79 (0.58-5.87)	0.3187	HOXC1 K1
KIT (Nmuto vs SC)	0.44 (0.24-0.87)	0.1374	HOXC1 K10	0.98 (0.27-3.39)	0.9247	HOXC1 K10
KMT2A (Nmuto vs SC)	-	0.9915	HOXC1 K9	1.37 (0.16-11.22)	0.8077	HOXC1 K9
KMT2B (Nmuto vs SC)	-	0.9929	HOXC1 K9	2.29 (0.79-7.51)	0.1543	HOXC1 K9
NF1 (Nmuto vs SC)	0.96 (0.13-6.83)	0.9635	HOXC1 K1	0.85 (0.12-6.09)	0.875	HOXC1 K1
NRAS (Nmuto vs SC)	0.29 (0.07-1.17)	0.0822	HOXC1 K10	0.76 (0.34-1.71)	0.5025	HOXC1 K10
PNP1 (Nmuto vs SC)	2.51 (0.62-10.18)	0.1958	HOXC1 K2	0.58 (0.08-4.54)	0.5872	HOXC1 K2
PPP1R12B (Nmuto vs SC)	-	0.9947	HOXC1 K1	2.99 (1.19-102.09)	0.0296	HOXC1 K1
RARG1 (Nmuto vs SC)	-	0.9968	HOXC1 K1	-	0.9985	HOXC1 K1
RARG2 (Nmuto vs SC)	1.49 (0.71-30.86)	0.0818	HOXC1 K1	4.88 (0.88-26.1)	0.1153	HOXC1 K1
SETBP1 (Nmuto vs SC)	-	0.9934	HOXC1 K1	-	0.9988	HOXC1 K1
SPR1 (Nmuto vs SC)	0.40 (0.08-2.87)	0.2839	HOXC1 K8	0.48 (0.07-6.43)	0.6168	HOXC1 K8
STAG2 (Nmuto vs SC)	0.99 (0.59-28.44)	0.1729	HOXC1 K1	1.72 (0.29-12.8)	0.5874	HOXC1 K1
TET2 (Nmuto vs SC)	0.79 (0.11-5.81)	0.2106	HOXC1 K9	0.79 (0.11-5.81)	0.8549	HOXC1 K9
TP53 (Nmuto vs SC)	0.99 (0.24-3.89)	0.9712	HOXC1 K9	0.91 (0.29-2.87)	0.8978	HOXC1 K9
WT1 (Nmuto vs SC)	-	0.9929	HOXC1 K1	0.73 (0.1-6.23)	0.7566	HOXC1 K1
ZNF301 (Nmuto vs SC)	1.11 (0.19-7.91)	0.9197	HOXC1 K1	0.82 (0.13-5.87)	0.8439	HOXC1 K1
ZNF302 (Nmuto vs SC)	-	0.9854	HOXC1 K8	0.71 (0.08-5.76)	0.7969	HOXC1 K8
Regulador de la transcripción (Nmuto vs SC)	0.81 (0.19-3.56)	0.2468	HOXC1 K8	0.79 (0.18-3.56)	0.6928	HOXC1 K8
Regulador de la transcripción (Nmuto vs SC)	0.92 (0.23-3.77)	0.9081	HOXC1 K8	1.11 (0.44-2.9)	0.7131	HOXC1 K8
Splincing (Nmuto vs SC)	0.89 (0.09-2.83)	0.2493	HOXC1 K4	0.39 (0.09-1.5)	0.2959	HOXC1 K4
Señalización de la transcripción (Nmuto vs SC)	0.49 (0.18-1.32)	0.1394	HOXC1 K15	1.14 (0.42-3.1)	0.8006	HOXC1 K15
Hematopoyesis (Nmuto vs SC)	-	0.9944	HOXC1 K3	-	0.991	HOXC1 K3
Proliferación celular (Nmuto vs SC)	1.39 (0.38-4.3)	0.6762	HOXC1 K6	1.54 (0.61-3.91)	0.3645	HOXC1 K6

CO-067

UTILIDAD DE ALTERACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS DETECTADAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

Janusz K¹, Yébenes Ramírez M¹, Serrano J², Dorado J¹, Guler I¹, López-López JA³, Barrios M⁴, Hernández-Sánchez A⁴, Martínez-Losada MC², García-Pérez MJ⁵, Jiménez Arranz A¹, Benito R⁶, Casaño FJ², Paumard E⁷, González T⁸, Hernández Rivas J⁸, Sánchez García J²

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica Córdoba, UCO; ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica Córdoba, UCO; ³UGC de Hematología, Hospital U. Reina Sofía, Córdoba; ⁴Complejo Hospitalario de Jaén; ⁵Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga; ⁶Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga; ⁷Centro de Investigación, Salamanca; ⁸Hospital Quirón. Málaga; ⁸Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción: El análisis de las alteraciones cromosómicas mediante cariotipo convencional es una de las herramientas de diagnóstico más importantes para determinar el pronóstico de los pacientes con leucemia aguda mielóide (LAM), donde más de 50% de los casos se ven afectados. Sin embargo, la sensibilidad de la técnica podría no detectar alteraciones en el número de copias (Copy Number Variation, CNV) que podrían influir en la fisiopatología de la enfermedad significativamente.

Objetivo: Analizar las alteraciones en el número de copias (Copy Number Variation, CNV) de genes relacionados con LAM mediante el uso de la secuenciación masiva (Next Generation Sequencing, NGS) y evaluar su relación con el perfil mutacional y su posible influencia en el fenotipo clínico-biológico y pronóstico de la enfermedad.

Materiales y Métodos: Se analizó el CNV y perfil mutacional en un total de 68 muestras obtenidas de pacientes afectados de LAM al diagnóstico, mediante secuenciación de última generación con un panel de 30 genes (154 regiones) relacionados con neoplasias mieloides Sophia Myeloid Solution en plataforma Illumina MySeq.

Resultados: La secuenciación masiva detectó 67 CNV afectando los 22 genes en 21 pacientes con LAM (30,88%). Al comparar con la información del cariotipo, CNV aportó información adicional de alteraciones cromosómicas en 75% de los casos. El cromosoma más afectado fue el 11 y el 7, en 9 y 7 pacientes respectivamente (42,8%; 33,3%). CNV ha registrado pérdidas en los genes *EZH2* y *BRAF* ocurridas mutuamente. Las ganancias del material genético en el gen *CBL* han presentado 5 casos, mientras solo uno, la pérdida. Además, NGS detectó pérdidas en 3 y ganancias en otros 3 pacientes en los genes *HRAS* y *WT1*. Ganancias de los 3 genes secuenciados localizados en el cromosoma 7 aparecieron juntas en 3 casos. La mediana de genes afectados por CNV en los 21 pacientes fue 2 (1-8). NGS detectó además en los 21 LAM con CNV, 103 mutaciones distribuidos en los 25 genes. La distribución y frecuencia de genes afectados por CNV y por mutaciones fue distinta, lo que está representado en la Figura 1. Todos los casos con CNV tenían por lo menos 2, con una mediana de 5 mutaciones (2-9), (Figura 2). No se ha detectado correlación de CNV con presencia de ninguna mutación en concreto.

Conclusiones: El CNV de los genes relacionados con neoplasias mieloides son frecuentes en pacientes con LAM (30,88%). NGS con posibilidad de CNV análisis proporciona una gran información de alteraciones de número de copias de los genes no detectadas por el cariotipo, que podrían influir de manera significativa en la fisiopatología de LAM.



Figura 1. La frecuencia de CNV y mutaciones en los genes de los 21 LAM.

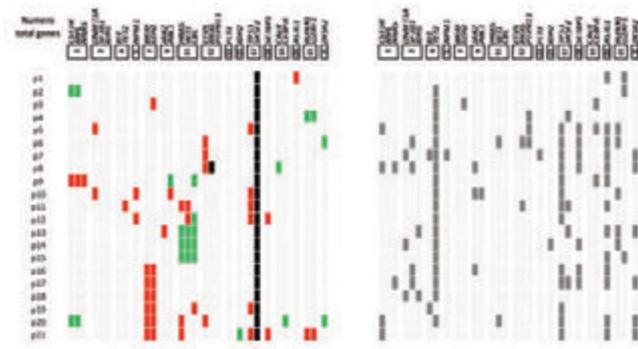


Figura 2. La distribución de los 67 CNV (izquierda) y las 103 mutaciones (derecha) detectados en los 21 pacientes.

CO-068

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE RIESGO ADVERSO (EUROPEAN LEUKEMIANET): IDENTIFICACIÓN DE UN SUBGRUPO DE PACIENTES DE PRONÓSTICO MUY DESFAVORABLE

Bataller Alex¹, Garrido Ana², Guijarro Francesca¹, Díaz-Beyá Marina¹, Oñate Guadalupe², Tormo Mar³, Arnan Montse⁴, Vives Susana⁵, Salameo Olga⁶, Coll Rosa⁷, Vall-Llovera Ferran⁸, Merchan Brayan M⁹, López-Guerra Mónica¹, Zamora Lurdes¹, Colomer Dolors¹, Nomdedéu Josép², Pratcorona Marta², Sierra Jorge², Esteve Jordi¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ³Hospital Clínic de Valencia; ⁴ICO - Duran i Reynals; ⁵ICO - Germans Trias i Pujol; ⁶Hospital Vall d'Hebron; ⁷ICO - Dr. Josép Trueta; ⁸Hospital Mútua de Terrassa; ⁹Hospital del Mar

Introducción: La categoría de riesgo adverso según la *European LeukemiaNet* (ELN) 2017 para la leucemia mieloide aguda (LMA) (Döhner H, et al. Blood 2017) está constituida por un grupo genéticamente heterogéneo de pacientes. Esta clasificación constituye, además, una guía del tratamiento post-remisión; así, en los pacientes de riesgo adverso (ELNadv), el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) en primera respuesta completa (RC1) es la opción preferencial. En este contexto, analizamos los distintos subtipos genéticos de LMA ELNadv tratados con el protocolo de tratamiento adaptado al riesgo CETLAM-12 para pacientes candidatas a quimioterapia intensiva.

Pacientes y Métodos: Se analizaron los pacientes con diagnóstico de LMA incluidos en el protocolo terapéutico CETLAM-12 categorizados dentro del grupo ELNadv. Este protocolo propone una inducción con citarabina e idarubicina seguido de quimioterapia de consolidación con dosis altas de citarabina, seguido de aloTPH.

Resultados: De un total de 627 pacientes incluidos en el protocolo CETLAM-12, se identificaron 183 pacientes (mediana de edad 58 años; 89 mujeres [49%]) con LMA ELNadv. En la Figura 1, se muestra la distribución de los enfermos entre las distintas categorías genéticas; la categoría de citogenética compleja y/o mutación de TP53 constituyó el grupo más numeroso (n=69, 38%). La mediana de seguimiento de este subgrupo de pacientes fue de 18 meses (1-92). La tasa de remisión completa (RC) fue del 75% (n=136), con un solo ciclo de inducción en el 84% de casos (n=115); 16 pacientes fallecieron durante la inducción (9%). Entre los pacientes que alcanzaron RC, 31 presentaron una recaída previa al TPH (23%). En total, 117 pacientes recibieron un aloTPH (64%), de los cuales 101 lo hicieron en RC1 (55% del total ELNadv y 74% de los pacientes que alcanzaron la RC1) y los 16 restantes en fase más avanzada (RC2, n=2; con enfermedad activa, n=14). Tras el aloTPH, se detectaron 40 recaídas (IA recaída a los 2 años 35%) y 27 fallecieron por una causa no relacionada con la LMA, lo que resultó en una SG al año post aloTPH del 54±5%. Por otra parte, la supervivencia mediana del global del grupo fue de 12 meses, con una supervivencia a los 2 y 5 años del 33±4% y 25±4%, respectivamente (Tabla 1 y Figura 2). Entre los grupos genéticos definitorios de la categoría ELNadv, se han identificado dos con un pronóstico significativamente muy desfavorable: la LMA asociada a cariotipo complejo +/- mutación TP53 y LMA con inversión o translocación del cromosoma 3q26/MECOM-GATA2. Este subgrupo (ELNadv+) presenta una tasa de RC significativamente menor, una menor proporción de pacientes que realizan un aloTPH (51 frente a 75%) y una incidencia acumulada de recaída significativamente mayor. Todo ello se traduce en una menor supervivencia global y libre de evento, del 16±6% y 5±3%, respectivamente (ver tabla 1 y Figura 2). El análisis multivariado confirmó el valor pronóstico independiente del grupo ELNadv+.

Conclusiones: La categoría de riesgo de la ELN desfavorable es genética y clínicamente diversa, dentro de la cual los pacientes con cariotipo complejo o inversión/translocación del cromosoma 3 constituyen un subgrupo con pronóstico muy desfavorable. El tratamiento actual de estos pacientes es una verdadera necesidad médica no atendida, necesitada de nuevas estrategias para aumentar la tasa inicial de respuestas, la proporción de pacientes que alcanzan el aloTPH y una mejor prevención de la recaída post-alloTPH.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

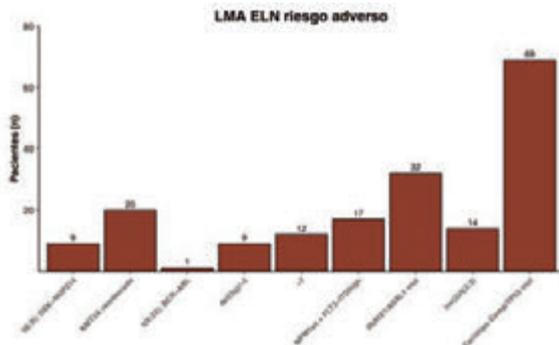


Figura 1. Distribución de los pacientes en los distintos grupos genéticos de LAM ELN Adv.

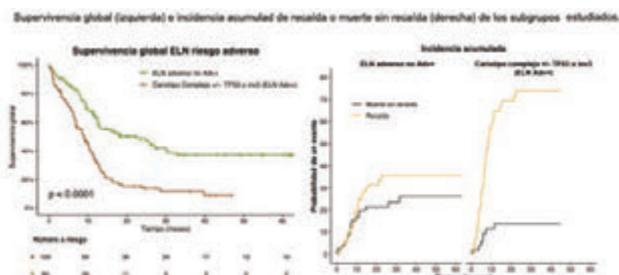


Figura 2.

Tabla 1. Características pronósticas y de respuesta de los pacientes estudiados.

	SG 2 y 5 años % (EE)	SLE 2 y 5 años % (EE)	RC1 n (%)	IA recaída % (EE) a los 2 años	IA muerte sin recaída % (EE) a los 2 años	aloTPH n (%)	IA recaída Post-TPH % (EE) a los 2 años	IA muerte sin recaída post-TPH % (EE) a los 2 años
ELN Adverso (183)	33 (3,7) 24 (3,7)	20 (3,3) 17 (3,3)	136 (74)	52 (4,7)	16 (3,5)	117 (64)	35 (4,8)	23 (4,2)
ELNadv+ (83)	16 (5,7)	5 (2,5)	54 (64)	72 (6,7)	13 (4,8)	43 (51)	60 (5,2)	19 (6,9)
ELN adverso otros (100)	46 (4,2) 35 (5,9)	31 (5,5) 26 (5,7)	82 (83)	36 (6,1)	22 (4,9)	74 (75)	21 (8,2)	26 (5,3)
P valor*	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,29	<0,01	<0,01	0,23

SG: Supervivencia global; SLE: Supervivencia libre de evento; IA: Incidencia Acumulada; EE: Error estándar. * Calculado con la prueba de Log Rank en el análisis de supervivencia, χ^2 en variables categóricas y test de Gray en la incidencia acumulada.

CO-069

ANÁLISIS CLÍNICO-BIOLÓGICO Y DE SUPERVIVENCIA EN LAM SECUNDARIA: LAM CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA Y LAM RELACIONADAS CON TERAPIA

Fernández Camacho Inmaculada¹, Salas Hernández Francisco¹, Paumard Rodríguez Elena¹, Martínez Losada Carmen¹, Serrano López Josefina¹, Sánchez García Joaquín¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Introducción: Según la clasificación WHO-2016, la LAM con cambios relacionados con mielodisplasia (LAM-CRM) incluye un grupo heterogéneo de neoplasias que pueden clasificarse en 3 subgrupos: LAM precedido de SMD (Grupo 1); LAM con anomalías citogenéticas relacionadas con displasia (Grupo 2); LAM con displasia morfológica multilinea (Grupo 3). Por otro lado, las LAM relacionadas con terapia (t-LAM) (Grupo 4) incluyen un grupo de entidades secundarias a tratamiento quimio-radioterápico.

Objetivos: Describir las características clínico-biológicas de los pacien-

tes diagnosticados en nuestro centro y establecer si existen diferencias en la respuesta terapéutica y/o la supervivencia entre subgrupos.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con LAM-CRM o t-LAM diagnosticados en nuestro centro entre 2013 y 2019. Los grupos de riesgo genético y respuesta al tratamiento se definieron según la European Leukemia Net (ELN-2017) y la supervivencia global (SG) como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de último seguimiento. Se empleó el método de Kaplan-Meier para la estimación de las curvas de supervivencia y su comparación se llevó a cabo mediante long rank (SPSS-v21).

Tabla 1.

Características basales 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	Grupo 4 LMA relacionada con terapia	P -valor
Número de pacientes	14	30	15	17	
Género, v/m	11/3	16/14	13/2	6/11	0.01
Edad, mediana (rango)	68 (56-90)	73 (30-88)	77 (43-89)	59 (19-88)	0.007*
Leucocitos x 10 ⁹ /L, mediana (rango)	10.87 (2.26-104.90)	3.08 (0.53-93.71)	5.60 (1.10-36.00)	6.50 (1.20-12.10)	0.079
Hemoglobina g/dl, mediana (rango)	8.6 (6.4-10.2)	8.7 (6.0-11.0)	9.0 (5.9-14.1)	9.3 (6.1-12.2)	0.069
Plaquetas x 10 ⁹ /L, mediana (rango)	37 (8-236)	99 (9-466)	64 (9-140)	58 (9-460)	0.136
Blastos MO (%), mediana (rango)	36 (20-73)	54 (23-94)	38 (20-65)	51 (21-89)	0.117
Riesgo genético					
Favorable	0	0	0	4	
Intermedio	9	0	14	7	<0.001 [†]
Adverso	5	30	0	6	
Tratamiento					
Intensivo (%)	28.57	33.33	33.33	58.82	
No intensivo (%)	21.43	23.33	26.67	23.53	0.517
Soporte (%)	50	43.33	40	17.65	

* La media de edad del grupo t-LAM es significativamente inferior al resto de grupos (p: 0.007).
[†] Existen diferencias significativas en la distribución del riesgo genético en los distintos grupos (p<0.001).

Resultados: De los 232 pacientes diagnosticados de LAM, se incluyeron un total de 76 pacientes en el estudio (32%), de los cuales 59 reunían criterios de LAM-CRM y 17 pertenecían a la categoría de t-LAM (Tabla 1). La mediana de edad de los pacientes fue 69 años (74% son >60 años), siendo significativamente menor en el grupo 4 (p=0.007). Todos los pacientes del grupo 2 presentaron citogenética adversa frente a un 36% del grupo 1 y 4 y ninguno del grupo 3. El 58% de los pacientes del grupo 4 recibieron tratamiento intensivo frente a un 30% en los otros grupos, siendo sometidos a Alo-TPH un 52% (n=15) del total de pacientes con tratamiento intensivo. Con una mediana de seguimiento de 28 meses, la SG de la serie fue del 15.8 +/- 4.7%. En los grupos 3 y 4 se obtuvo una mayor SG (26.7% y 35.3%, p=0.131) (Figura 1). En función del riesgo citogenético, se observó una SG del 50% en los pacientes con genética de riesgo favorable, mientras que en los de riesgo adverso fue <4%. En los pacientes que recibieron QT intensiva, la SG fue del 100% en el grupo de riesgo favorable, 42% en el intermedio y un 17% en el de riesgo desfavorable, p:0.371 (Figura 2). El 65,9% de los pacientes con tratamiento intensivo alcanzaron RC/RCi, aunque el 37% de ellos fue tras Alo-TPH (7 de ellos secuencial). Los grupos 3 y 4 obtuvieron una mayor tasa de RC/RCi, (80%, p=0.47), con una supervivencia global >60% en ambos grupos y significativamente superior a los otros 2 grupos.

Conclusiones: En nuestra experiencia el subgrupo de LAM-CRM con displasia morfológica y las t-LAM constituyen un grupo de mejor pronóstico en términos de supervivencia y respuesta a tratamiento respecto al resto de LAM secundarias, siendo el pronóstico de las t-LAM en pacientes candidatas a QT intensiva comparable al de las leucemias de novo.

Supervivencia global por grupos.

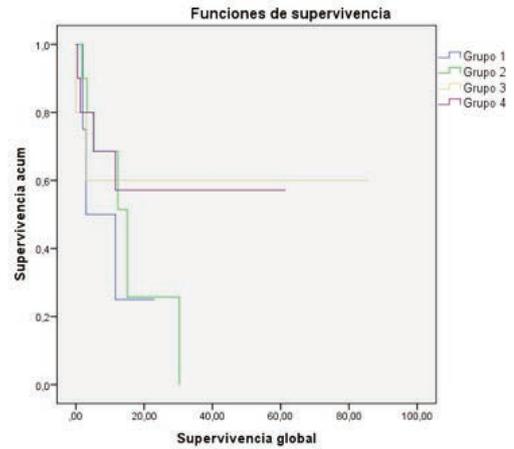


Figura 1.

Supervivencia con QT intensiva en función de riesgo genético.

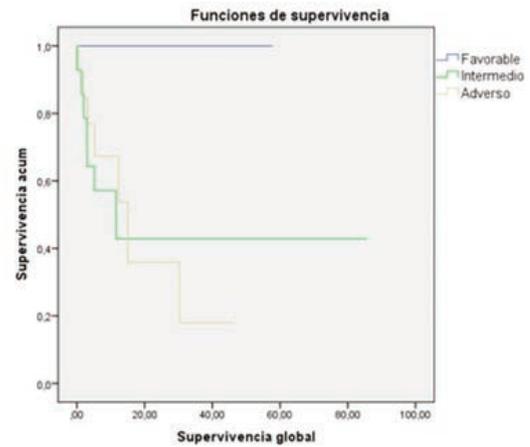


Figura 2.

CO-070

ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) DE EDAD AVANZADA: RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO FASE III PETHEMA-FLUGAZA

Simoes Catia¹, Paiva Bruno¹, Martínez-Cuadrón David², Bergua Juan-Miguel³, Vives Susana⁴, Algarrá Lorenzo⁵, Tormo Mar⁶, Martínez Pilar⁷, Serrano Josefina⁸, Herrera Pilar⁹, Ramos Fernando¹⁰, Salamero Olga¹¹, Lavilla Esperanza¹², Gil Cristina¹³, José-Luis López¹⁴, Vidriales Maria-Belen¹⁵, Labrador Jorge¹⁶, San-Miguel Jesús¹⁷, Sanz Miguel Ángel², Montesinos Pau²

¹Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISN; ²Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ³Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁴Hospital Germans Trias i Pujol; ⁵Hospital General de Albacete; ⁶Hospital Clínico Universitario de Valencia; ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁸Hospital Reina Sofía; ⁹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ¹⁰Hospital Universitario de León; ¹¹Hospital Universitario Vall d'Hebrón; ¹²Hospital Lucus Augusti; ¹³Hospital General Universitario de Alicante; ¹⁴Fundación Jiménez Díaz; ¹⁵Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ¹⁶Hospital Universitario de Burgos; ¹⁷Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA

Introducción: El valor de la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con LMA de edad avanzada es incierto. Si por un lado se ha demostrado que alcanzar EMR negativa tiene valor pronóstico en pacientes tratados con terapia intensiva, hay resultados preliminares

que sugieren lo contrario con agentes hipometilantes, y todavía no hay datos sobre el valor de la EMR tras tratamiento semi-intensivo.

Métodos: En este estudio, hemos investigado la importancia de la EMR en redefinir la remisión completa (RC) y la duración del tratamiento en el ensayo clínico fase III PETHEMA-FLUGAZA. En este ensayo, 283 pacientes de edad avanzada con LMA fueron aleatorizados: 141 recibieron 3 ciclos de inducción seguidos de 6 ciclos de consolidación con fludarabina y citarabina (FLUGA), mientras 142 recibieron el mismo número de ciclos pero con 5-azacitidina (AZA). Tras consolidación, los pacientes siguieron con el mismo tratamiento si la EMR =0.01% o lo interrumpieron si la EMR era <0.01%, evaluada por citometría de flujo multidimensional (CFM).

Resultados: En un análisis multivariante sobre los pacientes que alcanzaron RC (n=72) que incluya el riesgo genético y el tipo de tratamiento, la EMR fue el único factor pronóstico independiente para la incidencia acumulada de recaída (HR: 2.95; P=.002) y supervivencia libre de recaída (HR: 3.45; P=.002). De los 13 pacientes con EMR negativa al ciclo 9 y consecuente interrupción del tratamiento, tan solo 2 no habían recaído o fallecido tras la última actualización del seguimiento. Para entender mejor los falsos-negativos de la CFM, investigamos el nivel de divergencia/superposición fenotípica entre las células leucémicas frente a su contrapartida normal en adultos sanos, a través de un algoritmo de puntuación imparcial. Mediante análisis de componentes principales de datos fusionados, observamos que las células leucémicas de la mayoría de los pacientes con LMA de edad avanzada mostraron fenotipos aberrantes (N=258/265). Por ello, nos hemos planteado que en pacientes con EMR negativa, los progenitores CD34 fenotípicamente normales contendrían células con potencial leucémico que podrían identificarse genéticamente. Tras la secuenciación de exomas, identificamos numerosas anomalías genéticas en los progenitores CD34 de pacientes con EMR negativa por CFM. También detectamos un aumento significativo en el número de alteraciones genéticas del diagnóstico a EMR, en pacientes tratados con FLUGA vs AZA (P=.002), que podría estar relacionado con el potencial mutagénico de los anti-metabolitos.

Conclusión: Este trabajo apoya la monitorización de EMR para redefinir la RC en pacientes tratados con terapia semi-intensiva o con agentes hipometilantes. Sin embargo, nuestros resultados también revelan que es necesario mejorar la sensibilidad de los estudios de EMR para individualizar el tratamiento y prolongar la supervivencia de los pacientes de edad avanzada con LMA.

Conflicto de intereses: B.P. informa honorarios por conferencias y membresías en consejos asesores con Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen, Merck, Novartis, Roche y Sanofi, y consultoría para Celgene, Janssen, Sanofi and Takeda. P.M.: Consejo asesor, oficina de oradores, apoyo a la investigación: AbbVie; Celgene; Daiichi Sankyo; Janssen; Novartis; Pfizer; Teva. Apoyo a la investigación, consultor, oficina de oradores, junta asesora: Astellas; Oficina de oradores, junta asesora: Incyte; Consultor: Agios; Tolero Pharmaceutical; Glycomimetics; Forma Therapeutics. Los autores restantes declaran que no hay intereses financieros competidores.

CO-071

LA COMBINACIÓN DE VENETOCLAX Y FTY720 TIENE UN EFECTO PRO-APOPTÓTICO SINÉRGICO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Peris Irene¹, Martínez-Balsalobre Elena², Arriazu Elena³, Romero-Murillo Silvia¹, Marco Javier¹, Marcotegui Nerea⁴, Torres-López Andrea⁵, Mateos M Carmen⁵, Cayuela M Luisa², Otero M Dolores¹, Vicente Carmen¹

¹Universidad de Navarra, ²Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, ³Instituto de Salud Carlos III, ⁴CIMA Universidad de Navarra, ⁵Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad muy agresiva causada por alteraciones genéticas y epigenéticas en las células madre/progenitoras hematopoyéticas. La mayoría de los pacientes con LMA tienen más de 60 años, y en esta cohorte de edad la supervivencia a los cinco años es del 5-15% (Döhner, H. et al. N. Engl. J. Med. 2015). Recientemente, la FDA aprobó el uso de venetoclax en combinación con agentes hipometilantes o citarabina a dosis bajas para el tratamiento de pacientes mayores con LMA. Las respuestas iniciales han sido prometedoras, pero ya se han identificado factores que determinan resistencia primaria y/o adaptativa a dichas terapias combinadas

basadas en venetoclax (DiNardo, CD. et al. Blood 2020). Por lo tanto, es necesario el estudio de nuevas combinaciones terapéuticas.

Nuestro grupo mostró que el 70% de los pacientes con LMA presentan inactivación de la proteína supresora tumoral PP2A (Proteína Fosfatasa 2A) y que su activación farmacológica mediante FTY720 tiene efectos anti-leucémicos, inhibiendo la proliferación y promoviendo la apoptosis (Pippa, R. et al. Leukemia 2014). Dado que uno de los factores que promueven la resistencia a venetoclax es la presencia de defectos en miembros de las vías apoptóticas reguladas por PP2A, planteamos la hipótesis de que la inhibición de BCL-2 combinada con la activación de PP2A podría inducir efectos anti-leucémicos sinérgicos en LMA.

Métodos: Experimentos in vitro: utilizamos 6 líneas celulares humanas de LMA. Modelos de xenotransplante en pez cebra: las células fueron tratadas durante 24 h con venetoclax, FTY720 y su combinación. A continuación, las células se tiñeron con un marcador fluorescente y se inyectaron en el saco vitelino de embriones de pez cebra. Los índices de colonización y proliferación celular fueron calculados a las 2 y a las 72 h post-inyección mediante la medición y análisis de la señal fluorescente. Ensayos de formación de colonias: se realizaron en medio semi-sólido con muestras primarias aisladas de pacientes con LMA al diagnóstico.

Resultados: Los valores de GI50 obtenidos para venetoclax y FTY720 mostraron que la sensibilidad de las líneas celulares de LMA a estos fármacos es variable. A pesar de expresar BCL-2, observamos que las células OCI-AML3 son resistentes a venetoclax (GI50 mayor a 10µM). A continuación, analizamos el efecto sinérgico de la combinación de venetoclax y FTY720 a distintas concentraciones mediante ensayos de supervivencia en nuestras líneas celulares. Los datos resultantes se analizaron (CompuSyn) para determinar el Índice de Combinación (IC). Los datos mostraron que la combinación de venetoclax y FTY720 tiene un potente efecto sinérgico anti-leucémico, incluso en las células OCI-AML3. Esta combinación farmacológica induce una actividad pro-apoptótica sinérgica incrementando significativamente el número de células positivas para Anexina/Ioduro de Propidio, la actividad de las Caspasas 3 y 7 y la escisión de PARP. Comparado con los tratamientos individuales, observamos que la combinación de ambos fármacos reduce significativamente la proliferación celular y el potencial invasor de las líneas celulares de LMA en modelos de xenotransplante en pez cebra. Además, demostramos que la combinación de venetoclax y FTY720 disminuye significativamente tanto el número como el tamaño de las colonias obtenidas en ensayos de formación de colonias.

Conclusión: La combinación de venetoclax y FTY720 demuestra un potente efecto sinérgico en LMA tanto *in vitro* en líneas celulares y muestras primarias de pacientes, como *in vivo* en modelos de xenotransplante de pez cebra.

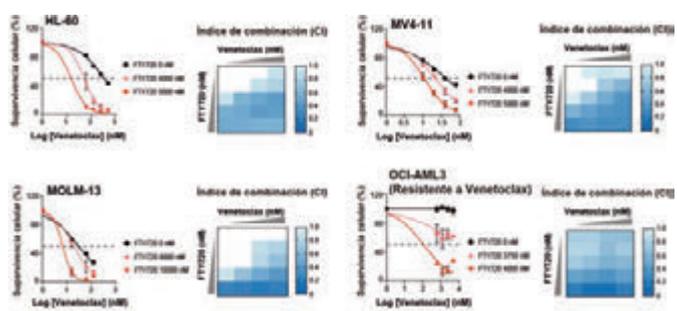


Figura 1. La combinación de venetoclax y FTY720 resulta en un efecto sinérgico anti-leucémico en líneas celulares de LMA. La gráfica de líneas representa el porcentaje de viabilidad celular después de 48 h de tratamiento con diferentes concentraciones de los fármacos, solos o en combinación. La tabla representa los valores del índice de combinación (IC) calculados para cada combinación de drogas. Una combinación tiene efecto sinérgico cuando el IC es menor que 1.

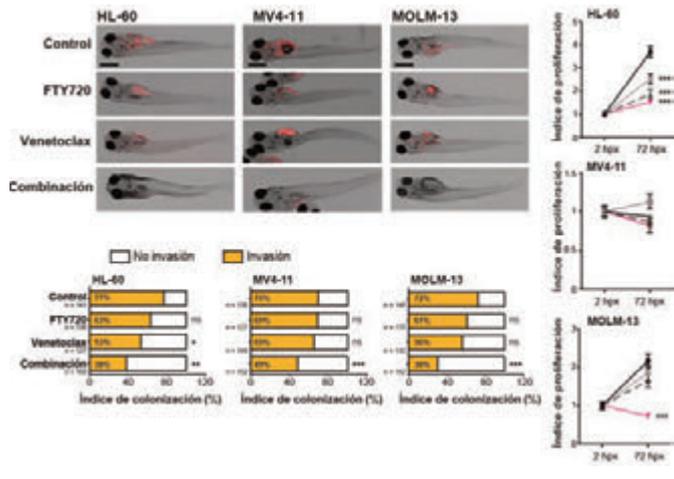


Figura 2. La combinación de venetoclax y FTY720 demuestra efectos sinérgicos *in vivo*. Se muestran imágenes representativas de xenotransplantes en pez cebra con las células HL-60, MV4-11 y MOLM-13 a las 72 horas post-inyección (hpx). La barra de escala representa 1mm. Las gráficas de barra muestran los índices de colonización a las 72 hpx y las gráficas lineales la cuantificación mediante fluorescencia de la proliferación *in vivo* de las líneas celulares de LMA. La significación estadística se ha calculado utilizando el test de Chi2: * equivale a $p < 0.05$, ** equivale a $p < 0.01$, *** equivale a $p < 0.001$.

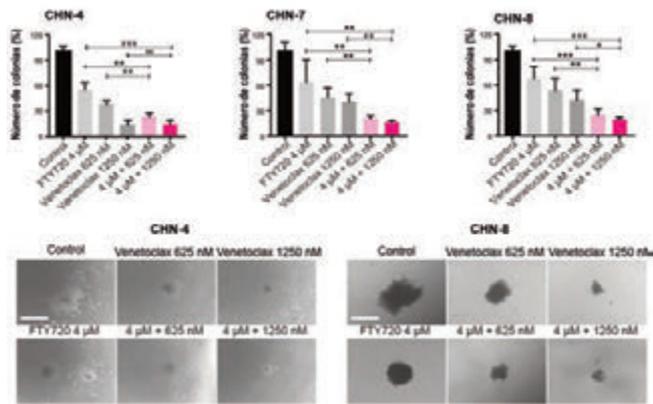


Figura 3. La combinación de venetoclax y FTY720 inhibe sinérgicamente el crecimiento de colonias derivadas de muestras primarias con LMA. Las gráficas de barras muestran el análisis cuantitativo del número de colonias después de 12 días de tratamiento con Venetoclax, FTY720 o su combinación. La significación estadística se ha calculado utilizando el test de ANOVA: * equivale a $p < 0.05$, ** equivale a $p < 0.01$, *** equivale a $p < 0.001$. Se muestran imágenes representativas tomadas al microscopio después de 12 días de tratamiento con Venetoclax, FTY720 y su combinación. Todas las imágenes tienen la misma escala y la barra de escala representa 400 μ m.

CO-072

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO Y TRANSCRIPTÓMICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) DEL SUBGRUPO “CROMATINA-ESPLICEOSOMA”

Liquori Alessandro¹, Morote Faubel Mireya¹, Ibáñez Company Mariam², Panadero Romero Joaquín³, Sargas Simarro Claudia¹, Boluda Navarro Mireia¹, González Romero Elisa¹, Martínez Valiente Cristina¹, García Ruiz Cristian¹, Santiago Balsera Marta¹, Llop García Marta⁴, Sanjuán-Pla Alejandra¹, Such Taboada Esperanza², Montesinos Fernández Pau², Sanz Alonso Miguel Angel⁵, Sanz Santillana Guillermo², Barragán González Eva⁴, Cervera Zamora José⁶

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ²Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³Igenomix S.L, Valencia; 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); ⁶Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).

Introducción: Estudios recientes han evidenciado la posibilidad de clasificar a los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en 14 grupos con pronóstico diferente en base a las alteraciones genómicas. Entre ellos, destaca el grupo definido “cromatina-esplíceosoma” (CE), el segundo por frecuencia (~20%) y caracterizado por la presencia de mutaciones en genes implicados en la ruta del *splicing*, de regulación de la cromatina y en el factor de transcripción *RUNX1*. Sin embargo, la amplia heterogeneidad genética descrita no explica un comportamiento clínico similar. Para llevar a cabo una caracterización molecular exhaustiva de este grupo de pacientes, en este estudio se ha realizado un análisis de 274 pacientes con LMA *de novo*, para los que disponíamos de datos de secuenciación de exoma y transcriptoma.

Métodos: Para este estudio, se utilizaron los datos de secuenciación masiva publicados de la cohorte del BeatAML (n=562 pacientes). Se seleccionaron los pacientes con LMA *de novo*, excluyendo aquellos con leucemia promielocítica aguda (n=274). Se clasificaron dentro del grupo CE a los pacientes con al menos dos mutaciones en una lista de 53 genes (n=62). Esta incluía 9 genes que, de acuerdo con el estudio de Papaemanuil *et al.*, definen el grupo (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *ASXL1*, *EZH2*, *STAG2*, *MLL^{PTD}*, *RUNX1*) y otros 44 genes implicados en las mismas rutas y mutados en la cohorte de LMA del TCGA. La herramienta cBioportal (<https://www.cbioportal.org/>) se utilizó para realizar los análisis estadísticos sobre los datos genómicos y clínicos. Los valores de RPKM (*Reads Per Kilobase of transcript*), obtenidos a partir de la secuenciación del transcriptoma (n=222 muestras), se utilizaron para realizar un análisis de expresión diferencial (limma) y de enriquecimiento de expresión génica (GSEA), para comparar los pacientes del grupo CE (n=48) con el resto de LMA (n=174).

Resultados: Se observó una diferencia significativa en la presentación clínica y supervivencia global (OS) entre los pacientes del grupo CE y el resto de LMA. La mayoría de los pacientes del grupo CE eran de riesgo adverso, de acuerdo con la clasificación ELN 2017 (47,8% vs 22,6%, $padj = 4,492e^{-5}$), tenían una edad más avanzada al diagnóstico (62 vs 55 años, $padj = 4,492e^{-5}$) y una supervivencia global reducida (12,7 vs 24,3 meses, $p = 3,854e^{-3}$). Además, el grupo CE tenía un número de mutaciones más alto (12,5 vs 8, $padj = 5,575e^{-3}$), siendo el gen *FLT3* el más mutado (42,4% vs 27%, $p = 0,015$). El análisis de expresión diferencial identificó genes sobre- (n = 4) o infra-expresados (n = 7) en el grupo CE. Además, el análisis de enriquecimiento funcional permitió identificar 68 procesos biológicos alterados ($padj < 0,05$). Entre otros, los procesos de desregulación del *nonsense-mediated decay* (GO:0000184) y del transporte de proteínas a las membranas mediado por partículas SRP (*signal-recognition particle*, GO:0006614) estaban sobre-regulados; mientras que los de des-granulación de las plaquetas (GO:0002576) y de los neutrófilos (GO:0043312) estaban infra-regulados.

Conclusiones: A falta de una validación experimental con una cohorte independiente, este estudio confirma que el grupo cromatina-esplíceosoma tiene un espectro mutacional propio y demuestra, por primera vez, que se caracteriza también por un perfil transcriptómico distinto a otras LMA. Además, este estudio destaca varios procesos biológicos que podrían utilizarse como potenciales dianas terapéuticas.

Financiación: CB16/12/00284, FEHH 2018-2020; GV/2019/084; ISCIII: PI16/01113, PI16/00665, PI18/01472, PI18/01340, PI19/0730 y PI19/00812; IMI2 Exp.116026.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CO-073

ANÁLISIS DE MUTACIONES EN TP53EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Yébenes Ramírez Manuel¹, Janusz Kamila¹, Serrano Josefina², Dorado Javier¹, Tabares Salvador, Aparicio Clara, Martín Calvo Carmen, Arqueros Víctor, López-López Juan Antonio³, Barrios Manuel⁴, Hernández-Sánchez A.⁴, García Pérez MJ⁴, González T.⁵, Sánchez-García Joaquín

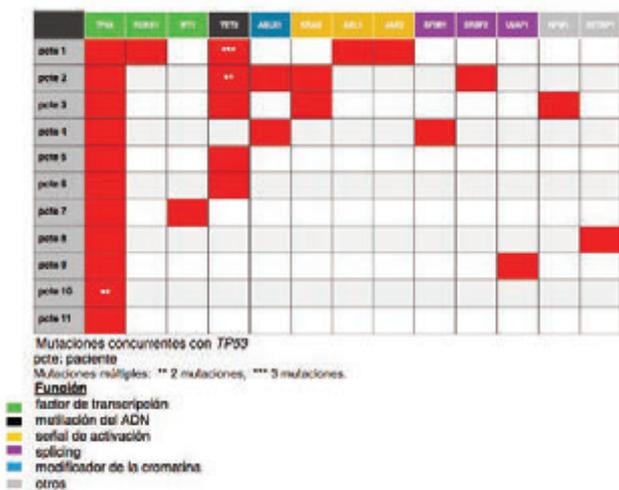
¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica Córdoba, UCO; ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica Córdoba, UCO. UGC de Hematología, Hospital U. Reina Sofía, Córdoba.; ³Complejo Hospitalario de Jaén; ⁴Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga; ⁵Hospital Torrecárdenas, Almería

Introducción: Gracias al avance en las técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (Next Generation Sequencing, NGS) podemos conocer mejor el comportamiento biológico de la leucemia aguda mielooblástica (LAM). Además, el conocimiento del perfil mutacional aporta información pronóstica de estos pacientes, con especial interés en las mutaciones de pronóstico adverso como las detectadas en el gen *TP53*, mutado en 5-10% de los casos de LAM y que se asocia a resistencia al tratamiento con quimioterapia convencional. Es el gen más frecuentemente mutado en todos los tumores malignos de la especie humana. Codifica una fosfoproteína de 393 aminoácidos y funciona como un factor de transcripción de supresión tumoral. La mayoría de sus mutaciones se localizan en la zona de unión con el ADN o residuos localizados en el dominio central. Existen diversos fármacos en desarrollo como tratamiento específico de LAM con mutaciones de *TP53*. Uno de ellos, APR-246 que permite a *TP53*-mutante reinstaurar su función supresora tumoral, presenta resultados prometedores. Realizamos un estudio de las mutaciones de *TP53* y su conformación proteica susceptible de ser diana terapéutica de APR-246 en pacientes con LAM.

femenino. La frecuencia de la variante alélica (VAF) presentaba una mediana del 55.50% (7,40-88,50). *TP53* como único gen mutado estaba presente en 2 pacientes, con la mutación doble en uno de ellos [p.(Val122Aspfs*26); p.Ser241Cys/ p.Asn239Ser, respectivamente]. En los 9 pacientes restantes se observó la concurrencia de mutaciones en *TP53* con otros genes, con una mediana de 1 mutación adicional (1-6). El gen más frecuentemente mutado con *TP53* fue *TET2* (Tabla 1). En todos los casos las mutaciones fueron distintas (Tabla 2), configurando una estructura proteica anómala diferente en cada caso. Y tan sólo en una ocasión se afectada la diana terapéutica del fármaco en fase experimental APR-246, cambiando p.Arg175His.

Conclusiones: En nuestra serie se observa una incidencia de mutaciones del gen *TP53* levemente superior a la descrita previamente. El *TP53* demuestra una amplia heterogeneidad mutacional en pacientes con LAM, lo que dificulta el desarrollo de agentes terapéuticos dirigidos a dianas moleculares.

Tabla 1.



CO-074

EMERGENCIA DE NEOPLASIAS MIELOIDES NPM1WILD-TYPE DIVERSAS TRAS QUIMIOTERAPIA INTENSIVA POR LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MUTACIÓN DE NPM1: MECANISMOS DE EVOLUCIÓN CLONAL PROPUESTOS

Castaño-Díez Sandra¹, López-Guerra Mónica¹, Guijarro Francesca¹, Bataller Álex¹, Esteban Daniel¹, Castillo-Girón Carlos¹, Charry Paola¹, Jiménez-Vicente Carlos¹, Rozman María¹, Colomer Dolors¹, Esteve Jordi¹, Díaz-Beyá Marina¹

¹Hospital Clínic Barcelona

Introducción. La mutación de *NPM1* es fundadora de la LMA *NPM1*mutada (LMA *NPM1*mut), en muchos casos precedida por una hematopoyesis clonal (HC). La mayoría de pacientes (pc) que recaen lo hacen con *NPM1*mut (LMA *NPM1*mut R), pero una pequeña proporción recaen sin dicha mutación (LMA *NPM1*wt R). Algunos pc desarrollan otras formas de neoplasia mieloide (NM) resultado de una evolución clonal (EC) diversa. Los estudios genómicos (NGS) secuenciales pueden permitir dilucidar los mecanismos que subyacen a estas diversas formas de EC.

Objetivo. Analizar la incidencia y características clínico-biológicas, incluyendo EC, de los pc que desarrollan una NM sin *NPM1*mut tras quimioterapia intensiva por una LMA *NPM1*mut.

Métodos: Incluimos pc con LMA *NPM1*mut de un solo centro que recibieron quimioterapia intensiva (CETLAM-2003 y 2012) desde 2005 hasta mayo 2019. Análisis con R y SPSS. NGS en 19 pc, con Ion Ampliseq AML Research (n=12) y OncoPrint Myeloid Research Assay (n=7)

Resultados: Se incluyeron 62 pc LMA *NPM1*mut (característica en Tabla 1). Tras la inducción, 58 alcanzaron la remisión completa (RC); posteriormente 21(36%) presentaron una recaída LMA *NPM1*mut R y 9 (15%) una NM *NPM1*wt, sea LMA *NPM1*wt R (n=4) u otra NM no LMA *NPM1*wt (NM *NPM1*wt, n=5): LMMC (n=2), SMD (n=1), leucemia mieloide crónica atípica (n=1) y policitemia vera (n=1). Cuando se compararon las características al diagnóstico entre los 3 grupos (Tabla 1) se observó una tendencia a ser más jóvenes en el grupo LMA *NPM1*mut R (48 vs 69 vs 60, p=0.056), un menor recuento de leucocitos en el grupo NM *NPM1*wt (5.5 vs 29 vs 50 x10⁹/L, p=0.065) y un mayor intervalo entre la RC y la emergencia de NM *NPM1*wt en comparación con el intervalo RC-recaída como LMA (24 vs 8 meses; p=0.016). DNMT3A mutado predominó en los casos de LMA *NPM1*mut R frente a LMA *NPM1*wt R y NM *NPM1*wt (71% vs 0% vs 40%, p=0.034). *SRSF2* mutado se observó más frecuentemente en NM *NPM1*wt (60% vs. 0, p=0.01). Respecto a la evolución en forma de LMA no se observaron diferencias en la supervivencia a los 5 años, dependiendo del estado mutacional de *NPM1* a la recaída (75±40% vs 60±20%; p=0.48). Se comparó el perfil genómico diagnóstico-evolución en muestra pareadas de pc con pérdida de *NPM1*mut y en todos los casos pudo demostrarse un mismo origen clonal. En los pc con LMA *NPM1*wt R, se observó el mantenimiento de mutaciones de genes relacionados con metilación (*TET2*, *IDH1* e *IDH2*), adquisición de *TP53* y *PTPN11*, y pérdida de *NRAS*. Los pc con NM *NPM1*wt, conservaron mutaciones de genes relacionados con metilación (*DNMT3A*, *TET2*, *IDH1* e *IDH2*) así como *SRSF2* en los 3 casos con dicha mutación, mientras que *FLT3-TKD* se perdió en los 2 casos presentes al diagnóstico. De manera interesante, la adquisición de mutaciones *JAK2*, *SETBP1* y *ASXL1* coincidió con el desarrollo de

Tabla 2.

	Sexo	Edad (años)	VAF (%)	Coordenada	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido
pcte 1	M	66	56.6	7578467	del. GGG	p.(Thr155Glyfs*26)
pcte 2	V	73	61.6	7578406	G > A	p.(Arg175His)
pcte 3	M	90	41.6	7578526	G > A	p.(Cys135Tyr)
pcte 4	V	81	45.3	7577094	C > G	p.Arg282Gly
pcte 5	V	67	69.0	7578413	G > T	p.(Val173Leu)
pcte 8	M	31	41.8	7578546	del. G	p.(Pro128Leufs*42)
pcte 7	M	72	88.5	7578212	C > T	p.Arg213*
pcte 8	M	53	7.4	7573982	del. GG	p.Leu348Phefs*22
pcte 9	V	72	55.5	7577141	G > T	p.(Gly266Val)
pcte 10	M	95	81.6/ 3.4	7577559/ 7577565	C>G / A>G	p.Ser241Cys/ p.Asn239Ser
pcte 11	V	73	46.9	7579320	del. T	p.(Val122Aspfs*26)

Características de las mutaciones de *TP53* en 11 pacientes LAM.
del. delección
Sexo: V varón. M mujer.

Materiales Y Metodos: Se incluyeron muestras de médula ósea de pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda, no promielocítica, procedentes de diversos hospitales de Córdoba, Jaén, Málaga y Almería. Se ha analizado el perfil mutacional mediante NGS, con un panel de 30 genes relacionados con LAM (*SOPHiA MYELOID SOLUTION*). Los resultados fueron analizados con el software *SOPHiA Genetics* y posteriormente evaluados estadísticamente con SPSS versión 25.

Resultados: De un total de 68 pacientes analizados, *TP53* se encontraba mutado en 11 (16%) presentando un rango de edad entre los 31-95 años, con un 63,64 % mayores de 70 años, y el 54.4% del sexo

una PV (*JAK2*), LMCa (*SETBP1* y *ASXL1*) y SMD (*SETBP1*)

Conclusión. Una proporción de pc con LMA *NPM1mut* desarrollarán una recaída u otra neoplasia mielóide con pérdida de mutación *NPM1*. Aunque dichos eventos no pueden anticiparse mediante el seguimiento de la enfermedad residual mesurable basada en *NPM1mut*, un análisis genómico secuencial mediante NGS permite establecer el origen clonal en estos casos.

No hay conflictos de interés.

Financiación: PI16/01027 (JE; MDB) PI19/01476 (JE; MDB).

Tabla 1. Características al diagnóstico de los pacientes incluidos según evolución (LMA *NPM1mut* R, LMA *NPM1wt* R, NM *NPM1wt*).

Características al diagnóstico	LMA <i>NPM1mut</i> R (n=21)	LMA <i>NPM1wt</i> R (n=4)	NM <i>NPM1wt</i> (n=5)	p
Edad mediana (rango)	48(25-72)	69(49-73)	60(49-71)	0.056
Género (masculino) n (%)	6(29%)	2 (50%)	4(80%)	0.098
Leucocitos mediana (rango)x10 ⁹ /L	50(3-172)	29(4-78)	5(08-77)	0.065
Plaquetas mediana (rango)x10 ⁹ /L	56(11-203)	129(77-151)	49(13-140)	0.078
Hemoglobina mediana (rango)g/dl	91(66-126)	118(79-129)	86(59-105)	0.178
Blastos médula ósea mediana % (rango)	72(33-95)	75(64-90)	74(31-82)	0.83
Anomalías citogenéticas añadidas n (%)	2(10%)	1(25%)	2(40%)	0.23
Categoría de riesgo ELN n(%)				
Favorable	16(76%)	3(75%)	4(80%)	0.59
Intermedio	4(19%)	1(25%)	0	
Desfavorable	1(5%)	0	1(20%)	
Mutación % (n mutados/n disponibles)				
FLT3-ITD	6/18 (33%)	0/4 (0%)	1/5(20%)	0.36
FLT3-TKD	2/11 (18%)	0/3 (0%)	2/4(50%)	0.25
DNMT3A	10/14 (71%)	0/4(0%)	2/5(40%)	0.03
IDH1	4/11(36%)	1/3(33%)	1/5(20%)	0.8
IDH2	3/11(30%)	1/3 (33%)	1/5(20%)	0.8
Intervalo RC-"evolución" (meses) (rango)	8(2-29)	8(2-25)	24(15-76)	0.016



Figura 1. Análisis de mutaciones en muestras pareadas diagnóstico-recaída en los pacientes que presentaron una recaída u otra NM con pérdida de *NPM1mut*.

CO-075

EXPERIENCIA NACIONAL DEL USO DE VENETOCLAX EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN RECAÍDA O REFRACTARIA

Labrador J¹, Saiz-Rodríguez M², De Miguel D³, Vidriales MB⁴, Pérez-Encinas M⁵, Sánchez-Sánchez MJ⁶, Cuello R⁷, Roldan-Pérez A⁸, Vives S⁹, Benzo-Callejo G¹⁰, Colorado M¹¹, García-Fortes M¹², Sayas MJ¹³, Olivier C¹⁴, Recio I¹⁵, Seri-Merino C¹⁶, Tormo M¹⁷, Vall-Ilovera F¹⁸, Foncillas MA¹⁹, Montesinos P²⁰

¹Hospital Universitario de Burgos, Burgos; ²Fundación Burgos por la Investigación de la Salud (FBIS) - Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Burgos, Burgos; ³Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara; ⁴Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ⁵Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.; ⁶Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; ⁷Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid; ⁸Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid; ⁹Hospital Germans Trias i Pujol-ICO, Badalona; ¹⁰Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; ¹¹Hos-

pital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ¹²Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ¹³Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia; ¹⁴Hospital General de Segovia, Segovia; ¹⁵Complejo Asistencial de Ávila, Ávila; ¹⁶Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid; ¹⁷Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ¹⁸Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona; ²⁰Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; ²⁰Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Introducción: El pronóstico de los pacientes con leucemia mielóide aguda en recidiva o refractaria (LMA-RR) es muy malo, especialmente si no son candidatos para recibir un trasplante alogénico (Alo-TPH) tras una segunda respuesta completa (RC). Venetoclax, un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2, ha sido aprobado por la FDA en combinación con agentes hipometilantes (AHM) o con dosis bajas de citarabina (LDAC) en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico de edad = 75 años, o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensiva. Sin embargo, hay muy poca información acerca de su uso en LMA-RR. Por este motivo, el objetivo de nuestro estudio es analizar de manera retrospectiva la efectividad del uso fuera de indicación de venetoclax en pacientes con LMA-RR.

Material Y Métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo, multicéntrico, de una cohorte de pacientes con LMA-RR que recibieron tratamiento con venetoclax en los hospitales del grupo PETHEMA. Evaluamos la efectividad, tasa de RC/RCi y la supervivencia global (SG). Hicimos un análisis descriptivo y la supervivencia se calculó mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron un total de 41 pacientes, 25 hombres y 16 mujeres, con una mediana de edad de 68 años (25 – 82 años) y un ECOG = 2 al inicio del tratamiento con venetoclax en el 52% de los casos. El 75% de los pacientes presentaban una LMA con cambios relacionados con mielodisplasia. 25 pacientes (61%) eran de alto riesgo según la European LeukemiaNet 2017. 66% habían recibido =2 líneas previas (rango, 1-4), 29 pacientes (71%) recibieron quimioterapia intensiva en primera línea, 10 (25%) habían recibido un trasplante previo y 18 (44%) habían recibido tratamiento previo con AHM. La duración del tratamiento con venetoclax fue de 40 días. Venetoclax se administró en un 54% con azacitidina, en un 34% con decitabina y en un 12% con LDAC. El 11% de los pacientes alcanzaron RC/RCi. Solo el 10% de los pacientes recibieron tratamiento de rescate posterior. Con una mediana de tiempo seguimiento de 166 días (rango, 21 – 311), el 65% de los pacientes fallecieron. En cuanto a la SG, la mediana desde el diagnóstico fue de 15 meses (1 – 67 meses) y la mediana desde el inicio de venetoclax fue de 78 días (2 – 311 días). Aquellos pacientes que alcanzaron RC/RCi presentaron una mayor SG (mediana no alcanzada vs. 78 días, p= 0,048). En cuanto a la toxicidad, fue la esperable en estos pacientes. El 28% de los pacientes precisaron la suspensión del tratamiento por toxicidad. El 60% de los pacientes ingresaron en alguna ocasión durante el tratamiento con venetoclax, principalmente por infecciones (53%), el 12% debido a hemorragia y otras causas en un 15%.

Conclusiones: Presentamos una de las mayores series descritas de pacientes con LMA-RR tratados con venetoclax. Aunque nuestra serie refleja una población envejecida, con mal estado general, y muy tratada previamente, el tratamiento con venetoclax en combinación podría ser una opción en estos pacientes con tan mal pronóstico, con una tasa de RC/RCi del 11% (similar a otras series) y una SG > 2 meses, aún no alcanzada en los pacientes que alcanzaron RC/RCi.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no hay conflictos de intereses. No ha habido fuentes de financiación en el diseño del estudio; en el registro, análisis e interpretación de los datos; en la redacción del informe; o en la decisión de presentar los resultados para su publicación.

CO-076

COMPARATIVA DE AZACITIDINA Y DECITABINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NUEVO DIAGNÓSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

Saiz-Rodríguez M¹, Cuevas B², Martínez-Cuadrón D³, Campuzano V², Cuevas MV², Hermida G², Alvarez R², González-López TJ², Díaz-Gálvez FJ², De Vicente P², Montesinos P³, Labrador J²

¹Fundación Burgos por la Investigación de la Salud (FBIS), Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Burgos (HUBU), Burgos; ²Hospital Universitario de Burgos, Burgos; ³Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Introducción: Los agentes hipometilantes (decitabina y azacitidina) son una de las opciones terapéuticas, cada vez más utilizadas, en el tratamiento de los pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda (LMA). A pesar de su uso generalizado, no hay consenso en cuanto a su eficacia, con una notable variabilidad entre estudios, y todavía no disponemos de los resultados publicados de ningún ensayo clínico aleatorizado que los compare directamente. Nuestro objetivo fue analizar y comparar la eficacia de azacitidina (AZA) y decitabina (DEC) en 1ª línea de tratamiento de la LMA del anciano.

Métodos: Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados y estudios retrospectivos que reclutaron adultos diagnosticados con LMA de nuevo diagnóstico tratados con AZA o DEC, no aptos para quimioterapia intensiva. Sólo se incluyeron los datos de los brazos de monoterapia con AZA o DEC. Se incluyeron estudios que informaran de al menos de uno de los siguientes **Resultados:** mortalidad a 1 año, supervivencia global (SG), remisión completa (RC), RC con recuperación hematológica incompleta (RCi), respuesta parcial (RP).

Resultados: La estrategia de búsqueda mostró 681 citas, antes de eliminar los duplicados. Finalmente, se incluyeron 20 artículos tras el análisis de resúmenes y texto completo. En total, se analizaron 23 cohortes de pacientes (12 de AZA y 11 de DEC). En la Tabla 1 se muestran los resultados de respuesta, SG y mortalidad. La tasa de respuesta global (RC + RCi + RP) en el caso de AZA (75 mg/m², 7d) fue del 30% (IC 95% 23%-37%) y en el caso de la DEC (20 mg/m², 5d) fue del 46% (IC 95% 42%-50%), p<0,001. Los estudios incluidos en la rama de AZA mostraron una alta heterogeneidad (I²=87.7%). En el caso de la mortalidad a 1 año, ambos regímenes mostraron alta heterogeneidad entre estudios (>95%), aunque el resultado no fue significativamente diferente entre AZA (mortalidad del 60%) y DEC (mortalidad del 61%). En cuanto a la SG fue de 9,2 meses en el caso de AZA y de 8,8 meses con DEC, p=0,744. Comparando el régimen de DEC durante 5 días vs 10 días, se observó una tasa de respuesta global del 46 % (IC 95% 42-50) y del 40 % (IC 95% 25-56), respectivamente (p=0,420). No hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta, mortalidad y SG. En cuanto al tratamiento con AZA durante 5 días vs 7 días, se observó una tasa de respuesta global del 36% (IC 95% 13-60) y del 30 % (IC 95% 23-37), respectivamente (p=0,613). La mortalidad fue mayor cuando se administró durante 5 días (82% IC 73-91%) frente a 7 días (57% IC 95% 40-73%), p=0.008. La SG fue menor en la administración durante 5 días (6,2 meses IC 95% 3,9-8,4 meses) frente a 7 días (9,2 meses IC 95% 7,2-11,1 meses), p=0.004.

Conclusiones: Existe mucha heterogeneidad entre los distintos estudios. A pesar de ello, se observa que, aunque la tasa de respuesta global es superior en el caso de DEC frente a AZA, no existen diferencias significativas en la RC/RCi, mortalidad a 1 año y en la SG, que tanto para AZA como para DEC se sitúa cercana a los 9 meses. Además, este estudio permite ver que no existen diferencias significativas en la administración de DEC durante 5 o 10 días, pero sí en la administración de AZA, a favor del esquema autorizado de 7 días.

Tabla 1. Resumen de resultados de respuesta, supervivencia global y mortalidad durante el tratamiento con azacitidina y decitabina en monoterapia.

Fármaco	RC %, IC 95%	RC + RCi %, IC 95%	RC + RCi + RP %, IC 95%	Mortalidad (1 año) %, IC 95%	SG (meses), IC95%
Azacitidina (75 mg/m ² , 7d)	18%, (15-22) I ² =0%	26%, (21-31) I ² =33,4%	30%, (23-37) I ² =87,7%	60%, (46-74) I ² =96,6%	9,2 (7,2-11,1)
Decitabina (20mg/m ² , 5d)	26%, (20-32) I ² =79,6%	26%, (16-37) I ² =94,2%	46%, (42-50) I ² =0%	61%, (46-77) I ² =95,4%	8,8 (7,4-10,1)
p-valor	0,026	0,939	<0,001	0,905	0,744

Abreviaturas: RC, remisión completa; RCi, remisión completa con recuperación hematológica incompleta; RP, respuesta parcial; SG, supervivencia global. El coeficiente I²>0,5 sugiere una heterogeneidad sustancial.

CO-077

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE IDH2 MUTADA TRATADA CON ENASIDENIB: ESTUDIO VIDA REAL MULTICÉNTRICO EN CENTROS ESPAÑOLES

Díaz-Beyá M¹, Beneit Villena P², Cano Ferri I³, Merchán Ruiz BM⁴, Aman Sangerman M⁵, García Guiñón A⁶, Martínez Bilbao C⁷, Alfonso Piérola A⁸, Martínez Sánchez P⁹, Alonso Domínguez JM¹⁰, López-Godino O¹¹, Esteve Reyner J¹, De la Fuente Burguera A¹²

¹Hospital Clinic Barcelona; ²Hospital San Juan Alicante; ³Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia; ⁴Hospital del Mar - Parc de Salut Mar; ⁵Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Hospitalet; ⁶Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida); ⁷Hospital Galdakao Usansolo, Vizcaya; ⁸Clínica Universidad de Navarra; ⁹Hospital 12 de Octubre Madrid; ¹⁰Fundación Jiménez Díaz Madrid; ¹¹Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro de Hemodonación. IMIB-Arixaca. Murcia.; ¹²MD Anderson, Madrid

Introducción: Enasidenib (ENA), un inhibidor oral de IDH2 mutado (IDH2mut), ha sido aprobado recientemente por la FDA en monoterapia en base a un ensayo clínico (EC) fase 2 en pacientes (pc) con leucemia aguda mieloide (LMA) en recaída/refractaria (R/R) (Stein *et al* Blood 2019). Hasta la fecha no existe ningún estudio que analice la eficacia y toxicidad de este tratamiento fuera de EC

Objetivo: Analizar las características de la población que ha recibido este tratamiento y la efectividad y tolerancia de ENA utilizado fuera de EC

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico que incluye pc con LMA y SMD IDH2-mut tratados en España (2017-2020) con ENA fuera de EC (uso compasivo).

Tabla 1.

Características basales de los pacientes incluidos que han recibido al menos un ciclo de ENA	
Edad mediana (rango) años	71(44-89)
Género (masculino) n (%)	10(53%)
ECOG n (%)	
0	1(5%)
1	14(74%)
2	4(21%)
Leucocitos mediana (rango)x10 ⁹ /L	2.4 (0.65-25)
Plaquetas mediana (rango) x10 ⁹ /L	40 (9-244)
Hemoglobina mediana (rango) g/dl	8.8 (7.8-110)
Blastos en médula ósea mediana % (rango)	25 (0-77)
Dependencia transfusional n(%)	13(68%)
Clasificación OMS n (%)	
LMA cambios relacionados con mielodisplasia	9(47%)
LMA NOS	6(32%)
LMA NPM1 mut	1(5%)
Sarcoma mieloide	1(5%)
AREB II	1(5%)
Leucemia mielomonocítica crónica	1(5%)
MRC n(%)	
Favorable	0
Intermedio	15(79%)
Desfavorable	2(10.5%)
Información no disponible n	2(10.5%)
Categoría de riesgo ELN (%)	
Favorable	1(6%)
Intermedio	8(47%)
Desfavorable	6(35%)
Información no disponible n	2(12%)
Mutación IDH2 n (%)	
R140	13(68%)
R172	6(32%)
Número de tratamientos previos n(%)	
0	3(16%)
1	11(58%)
2	3(16%)
3	2(10%)
Fase de la enfermedad n (%)	
Refractario a tratamiento intensivo	4(21%)
Refractario tras tratamiento no intensivo	3(16%)
Recaído después de cualquier tratamiento	9(47%)
Primera línea	3(16%)
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio Enasidenib. mediana (rango) meses	8.9 (1.4-86.7)

Resultados: Se solicitó ENA para 25 pc en 11 centros españoles. Tres pcs fallecieron antes de comenzar ENA por progresión de la enferme-

dad. De los 22 restantes 3 no completaron el primer ciclo de ENA por progresión. Analizamos para efectividad y toxicidad 19 pc, 17 eran LMAs, 1 AREB II y 1 LMMC. Edad mediana fue de 71 años (44-89) resto de características basales detalladas en Tabla 1. La fase de la enfermedad y el tratamiento recibido previo a ENA fueron: 4 pc eran refractarios a tratamiento intensivo (TI), 3 refractarios tras tratamiento no intensivo (TNI), 9 recaídos [5 tras TNI y 4 tras TI (3 de ellos post alotrasplante)] y 3 pc recibieron ENA en primera línea (1L). La mayoría (11 pc) habían recibido una línea de tratamiento previo, 5 pc = 2 líneas. La tasa de respuesta global (RG) fue 47% (9 pc), 6 (31%) alcanzaron respuesta completa (RC). Un pc realizó un alotrasplante posterior (TPH). El número mediano de ciclos hasta la mejor respuesta fue de 3 (extremos 1-8). No hubo diferencias en la RG según características de la enfermedad ni del paciente. Cuatro (30%) de los 13 pc con dependencia transfusional consiguieron independencia transfusional. Con un seguimiento mediano de 10.3 meses (m) (3.4-19.8), la supervivencia global (SG) mediana fue de 8.7m, con una SG al año (SG-1a) de 47%±24%. Si excluimos los 3 pc tratados en 1L no hubo diferencias en SG dependiendo del estado de la enfermedad/tratamiento previo. La SG-1a fue significativamente mejor en los pc que alcanzaron RG (83%±30% vs 12%±22%; p<0.001). Asimismo fue más larga la SG-1a de los 6 pc que alcanzaron RC frente a los demás (100% vs 16%±26%, p=0.002) La supervivencia libre de evento (SLE) mediana fue de 6.9 m (IC95% 2.01-11.78) siendo significativamente mejor el grupo que consigue RG frente al resto (SG-1a: 74%±32% vs 10%±18%; p<0.001) y mejor en los que alcanzaron RC (SG-1a: 100% vs 11%±20%; p=0.001). De manera destacable los tres pacientes que fueron tratados en recaída post TPH se encuentran en vivos y libres de enfermedad. No hubo ninguna muerte relacionada con el tratamiento, en cuanto a las toxicidades específicas del ENA 4(21%) casos presentaron leucocitosis, 3 (15%) sdr de diferenciación, 6 (31%) hiperbilirrubinemia. Se produjeron 3 ingresos por toxicidad y en 2 pacientes se suspendió definitivamente ENA por toxicidad

Conclusión: Los resultados de este estudio confirman tanto la efectividad como la toxicidad reportadas con ENA en el estudio fase II

Financiación: PI16/01027 (JE; MDB) y PI19/01476 (JE; MDB) CI MDB Advisor for Novartis, Celgene, Jazz Pharmaceuticals, Astellas.

WHO, tratamiento con Midos en combinación con QI iniciado entre 01/06/2016-31/12/2019. Evaluamos efectividad según criterios ELN-2010, toxicidad según CTCAE v4.0 y supervivencia global (OS) y supervivencia libre de evento (EFS) mediante Kaplan-Meier. El análisis estadístico de realizo utilizando el programa SPSS versión 20.0. **Resultados:** Un total de 111 pacientes han sido incluidos (tabla 1). Hemos analizado 423 ciclos de Midos, mediana 2 (1-16), 77p (69.4%) recibieron Midos durante Inducción1, 24p (21.6%) durante la Inducción2, 80p (72.1%) durante la Consolidacion1, 45p (40.5%) durante la Consolidacion2, 24p (21.6%) durante la Consolidacion3 y 23p (20.7%) realizaron mantenimiento. Efectividad: Alcanzaron RC un total de 94p (84.7%) de los 110 pacientes evaluados. Los pacientes que recibieron Midos desde Inducion1 (77p vs 34p) alcanzaron RC tras Inducion1 en un 87% vs 79.4% (p 0.39). Con una mediana de seguimiento de 10,1 meses (0,7-71,1), 27p (24.3%) ha resultado exitus y la mediana de OS no se ha alcanzado. La OS estimada al año y a los dos años es del 74.2% (95% CI 63,3-82,3%) y del 66,9% (95% CI 54,7-76,5%) respectivamente. La mediana de EFS es de 37.9 meses con una estimación de EFS al año y a los dos años del 68.1% (95% CI 56.3-77.4%) y del 61.9% (95% CI 49.1-72.4%). Un total de 43p (38.7%) fueron consolidados con alloSCT en RC1 obteniendo una mediana de OS de 39 meses. Toxicidad: De los 111p incluidos recibieron tratamiento concomitante con ondansetron 105p (94,6%), con una quinolona 82 (73,9%) y con posaconazol o voriconazol 92 (82,9%). Un total de 98p (88,3%) sufrieron neutropenia febril y 11p (9,9%) alargamiento del QT. En 7p (6,3%) fue preciso ajuste de dosis de Midos y en 15p (13,5%) Midos fue suspendida. No hubo exitus relacionados con Midos. En este estudio ECOG (p 0.043) y la estratificación del riesgo según la ELN2017 (p 0.01) resultan en diferencias significativas para OS. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio confirman en práctica diaria la efectividad y seguridad del uso de Midos-taurina asociada a QI como tratamiento de primera línea en los pacientes con LMA FLT3+.

Sin conflictos de interes.

Tabla 1.

Genero M/F	54/57
Edad mediana	55 (23-78)
ECOG 0-1/2-4	79(71.1)/20(18)
Leucos mediana	44 ml/microl. (0.4-395)
LMA secundaria	6 (5.4)
Citogenetica	
Favorable	4(3.6)
Intermedia	91(81.9)
Desfavorable	6(5.4)
desconocida	10(9)
NPM1 mutado	72(64.9)
FLT3-ITD/TKD	82(73.9)/29(26.1)
FLT3-ITD ratio n/6)	
<=0.5	26(23.4)
>0.5	50(45)
ELN 2017 n107	
Favorable	30(34.2)
Intermedio	49(44.1)
Desfavorable	20(18)

CO-078

MIDOSTAURINA EN PRACTICA DIARIA VERSUS RESULTADOS DEL RATIFY

De la Fuente Adolfo¹, Diaz Beya Marina², Beneit Paola³, Fernandez Ainhoa⁴, Arnan Monserrat⁵, Garrido Ana⁶, Vives Polo Susana⁷, Garcia Fortes Maria⁸, Sampol Antonia⁹, Labrador Jorge¹⁰, Garcia Guinon Antoni¹¹, Gil Cristina¹², Vall-Llovera Ferran¹³, Olave Mayte¹⁴, Ortin Xavier¹⁵, Salameo Olga¹⁶, Cervera Marta¹⁷, Garcia Boyero Raimundo¹⁸, Serrano Joséfina¹⁹, Tormo Mar²⁰

¹MD Anderson CC Madrid; ²H. Clinic Universitari IDIBAPS Barcelona; ³Hospital Universitario San Juan de Alicante; ⁴H. U. Central de Asturias; ⁵ICO Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat; ⁶Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Instituto de investigación José Carreras; ⁷ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, José Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona; ⁸Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ⁹Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca; ¹⁰Hospital Universitario, Burgos; ¹¹Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; ¹²Hospital General Universitario, Alicante; ¹³Hospital Universitario Mutua de Tarrasa; ¹⁴Hematology, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ¹⁵Hospital Universitari Verge de la cinta. Instituto de investigación sanitaria Pere Virgili, Tortosa; ¹⁶Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; ¹⁷Institiut Català d'Oncologia. Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona; ¹⁸Hospital General Universitario de Castellón; ¹⁹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ²⁰Hospital Clínico Universitario. Instituto de investigación sanitaria INCLIVA, Valencia

Introducción: Midostaurina (Midos) en combinación con QI ha sido aprobado por la EMA en combinación con QI para LAM FLT3+ en base a los resultados del estudio fase 3 RATIFY (Stone et al N Engl J Med 2017). La validación de resultados mediante estudios de "vida real" se considera una necesidad (Hutchinson Lisa Nat Rev Clin Oncol 2015). **Objetivo:** El objetivo del presente estudio es analizar efectividad y tolerancia en práctica diaria de Midos en combinación con QI en pacientes con LAM FLT3+ positiva no tratados previamente. **Métodos:** Hemos llevado a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo (MDA-AML-2018-06) en 27 centros. **Criterios inclusión:** edad >18 años, diagnostico LAM FLT3+ según

CO-079

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (LAL) QUE RECAEN TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO. EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR (GETH)

Ferrà Christelle¹, Morgades Mireia¹, Cabrero Mónica², Campos Antonio³, Heras María Inmaculada⁴, Bailén Rebeca⁵, García-Cárdenas Irene⁶, Torrent Anna¹, López-Godino Oriana⁴, Martino Rodrigo⁶, Kwon MI⁵, Vaz Carlos³, Caballero Dolores², Ribera Josép-Maria¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucèmia José Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ²Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ³Servicio de trasplante de médula ósea, Instituto Português de Oncologia – Porto, Portugal; ⁴Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia.; ⁵Servicio de Hematología Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid; ⁶Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Fundamento y objetivos: El trasplante de progenitores hematopoyéticos

alotrópico (alo-TPH) mejora el pronóstico de pacientes afectados de LAL de alto riesgo. Sin embargo, el pronóstico es pobre cuando la LAL recaer tras el mismo. Existen relativamente pocos datos reportados en este contexto. Se presentan los resultados preliminares de la evaluación retrospectiva del tratamiento y pronóstico de los pacientes con LAL tratados dentro de protocolos específicos y que han recaído tras un alo-TPH

Pacientes y Métodos: Se han identificado 88 pacientes (pts) con LAL recaídos tras un primer alo-TPH realizado entre marzo 1998 y febrero 2019, en 6 centros pertenecientes al Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH).

Resultados: La mediana de tiempo [extremos] transcurrida entre el alo-TPH y la recaída fue 7,5 meses [0,93-116,5]. Las características de los pacientes y del alo-TPH figuran en la Tabla 1. La mayoría habían recibido un acondicionamiento mieloablativo y progenitores movilizados de sangre periférica. Treinta de 66 pts (45%) presentaban quimera completa a la recaída y 36 pts mixta. En 15 pts (17%) se adoptó de entrada tratamiento paliativo, 62 pts (70%) recibieron una línea de tratamiento de rescate y en 11 pts (13%) se usó más de una estrategia. La mayoría recibieron de entrada quimioterapia o inhibidor de tirosinasa (17 pacientes, todos ellos con cromosoma Filadelfia). Nueve pts recibieron inmunoterapia como puente a terapia celular (5 blinatumumab, 5 inotuzumab). La terapia celular consistió en: infusiones retardadas de linfocitos del donante (15 pts), segundo alo-TPH (26 pts) y terapia CAR (11 pts). Las causas de muerte fueron la propia LAL (54 pts), toxicidad del tratamiento de rescate (4 pts), TRM en el segundo alo-TPH (8 pts, 7 en remisión completa [RC]). 48/73 pacientes tratados (66%) consiguieron una nueva RC con el tratamiento de rescate, pero 27 (56%) recayeron de nuevo. La probabilidad de supervivencia a 1 y 5 años fue 44% (IC95%: 34%; 54%) y 22% (IC95%: 13%; 31%) respectivamente (Figura 1). El estado de la enfermedad al primer alo-TPH, el tiempo transcurrido entre el primer alo-TPH y la recaída, el periodo en que se realizó el alo-TPH y la intensidad del acondicionamiento mostraron impacto significativo o tendencia en la supervivencia global desde la recaída post-alo-TPH en el análisis univariante. Esta relación se confirmó en el análisis multivariante (Tabla 2).

Conclusiones: Si bien los pacientes con LAL que han recaído tras un primer alo-TPH tienen un pronóstico desfavorable, con las estrategias actuales de rescate una cuarta parte consiguen supervivencia prolongada, especialmente si la recaída ha sido tardía.

Financiado en parte con las becas 2014 SGR225(GRE), Programa CERCA Generalitat de Catalunya, España, y por la Fundación "La Caixa"

Tabla 1. Características de los pacientes en el momento de la recaída.

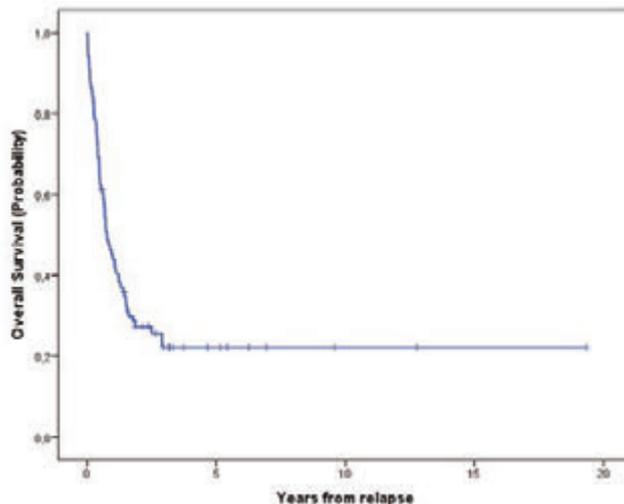
N= 88 (%)	
Variables demográficas	
Edad (años) Mediana [extremos]	30 [14 ;64]
Sexo Varón/Mujer	52 (59) / 36 (41)
Variables leucemia	
Fenotipo B / T	72 (82) / 16 (18)
LAL Ph +	24 (27)
Variables primer trasplante alotrópico	
- Tipo (DE / DNE / SCU / Haplo-TPH)	(53 (60) / 24 (27) / 6 (7) / 5 (6))
- Fuente de progenitores (SP/MO/SCU)	(79 (90) / 3 (3) / 6 (7))
- Acondicionamiento (MA / NMA)	73 (83) / 15 (17)
Variables a la recaída	
Tipo de recaída	
Citológica	64 (73)
EMR + (citometría de flujo o PCR)	10 (11)
Extramedular	14 (16)
Afectación SNC a la recaída	
Inmunodepresión	60/87 (69%)
Tratamiento EICR	22/60 (37)
Profilaxis EICR	30/60 (50)
En pauta de retirada	8/60 (13)
EICR en el momento de la recaída	
Aguda (I/II/III/IV)	5 / 1 / 0 / 0
Crónica (Leve / Moderada / Grave)	5 / 6 / 0

LAL: leucemia aguda linfoblástica, Ph: Filadelfia; SCU: sangre de cordón umbilical; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica movilizada; MO: médula ósea; MA: mieloablativo; NMA: no mieloablativo; EMR: enfermedad mínima residual; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SNC: sistema nervioso central; EICR: enfermedad del injerto contra receptor.

Tabla 2. Estudio univariante y multivariante de los factores que tienen impacto en la supervivencia global de la recaída de leucemia aguda linfoblástica tras trasplante alotrópico según modelo de Cox.

Factor	N	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
		HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	≤30 años	45	1,428 (0,880; 2,317)	0,149	
	>30 años	43			
LAL	Ph+	24	1,332 (0,765; 2,319)	0,310	
	Ph-	64			
Fenotipo	LAL-B	72	1,604 (0,887; 2,900)	0,118	
	LAL-T	16			
Protocolo 1ª línea tratamiento LAL	PETHEMA	63	1,138 (0,667; 1,942)	0,636	
	Otros	25			
Periodo TPH	2012-2019	42	1,508 (0,928; 2,451)	0,097	2,429 (1,435; 4,114)
	1998-2011	46			0,001
Tiempo entre TPH y recaída	>12 meses	28	2,747 (1,534; 4,919)	0,001	3,096 (1,692; 5,663)
	≤12 meses	60			<0,001
Fase de la enfermedad al 1er TPH	1ªRC	59	1,661 (1,002; 2,752)	0,049	1,881 (1,105; 3,203)
	>1ªRC	29			0,020
Acondicionamiento	Mieloablativo	73	2,270 (1,228; 4,197)	0,009	3,125 (1,638; 5,961)
	No mieloablativo	15			0,001
Donante	Estándar (HLA idéntico)	77	1,486 (0,734; 3,006)	0,271	
	Alternativo	11			
Donante	DNE (no SCU)	24	1,238 (0,694; 2,207)	0,470	
	DE idéntico	53			
Disparidad HLA	No	75	1,563 (0,817; 2,991)	0,177	
	Si	13			
EICR activa en la recaída	No	49	1,291 (0,796; 2,093)	0,801	
	Si	39			
EICR activa en la recaída	Si	26	1,313 (0,764; 2,256)	0,325	
	No	58			

Figura 1: Supervivencia global de pacientes con LAL recaída tras un primer trasplante alotrópico (Probabilidad a los 5 años de la recaída [IC 95%]: 22% [13% ; 31%]).



CO-080

MECANISMO DE ACCIÓN (MDA) DEL ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD38 ISATUXIMAB EN PACIENTES ANCIANOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Zabaleta Aintzane¹, Jelinek Tomas², Simoes Catia¹, Pérez Cristina¹, Prosper Felipe³, Martínez-Cuadron D⁴, Bergua J.M.⁵, Vives S⁶, Algarra L⁷, Tormo M⁸, Martínez P⁹, Serrano J¹⁰, Herrera P¹¹, Ramos F¹², Salameo O¹³, Lavilla E¹⁴, Sanz M.A.⁴, Montesinos P⁴, San Miguel J.F.³, Paiva Bruno¹

¹CIMA-IDISNA; ²Facultad de medicina de Ostrava, Universidad de Ostrava; ³CUN-IDISNA; ⁴Hospital Universitario la Fe; ⁵Hospital San Pedro de Alcantara; ⁶Hospital Germans Trias i Pujol; ⁷Hospital General de Albacete; ⁸Hospital Clínico Universitario de Valencia; ⁹Hospital Universitario 12 de Octubre; ¹⁰Hospital Reina Sofía; ¹¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ¹²Hospital Universitario de León; ¹³Hospital Universitario Vall d Hebrón; ¹⁴Hospital Lucus Augusti

Introducción: Los pacientes con LMA no candidatos a tratamiento con quimioterapia intensiva presentan un pronóstico adverso, siendo necesario identificar nuevos tratamientos. Por ello, investigamos si CD38 podría ser una diana terapéutica en pacientes ancianos con LMA, así como si el anticuerpo anti-CD38 isatuximab tendría actividad anti-leucémica y su MdA.

Métodos: Se evaluó la expresión de CD38 en médula ósea (MO) de 241 pacientes con LMA de nuevo diagnóstico incluidos en el ensayo clínico fase III PETHEMA-FLUGAZA. Como control se emplearon 10 MO de donantes sanos. Los estudios *ex vivo* y la secuenciación de ARN de célula única (scRNAseq) se realizaron en aspirados de MO de 18 pacientes de LMA (mediana de edad 69.5, rango: 34-81). Las líneas celulares KG-1, EOL-1, MOLM13 y OCI-AML3 y la cepa de ratón NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ (NGS) se emplearon para evaluar el MdA de isatuximab.

Resultados: Se observó expresión de CD38 en 239 pacientes ancianos con LMA (el 55,4% mostró un patrón homogéneo). La clasificación por FAB y WHO no mostró diferencias en el patrón de expresión de CD38, aunque pacientes con una citogenética favorable/intermedia presentaron mayor porcentaje de blastos CD38+ respecto a pacientes con citogenética adversa. La expresión de CD38 no afectó a la supervivencia. La expresión de CD38 son significativamente superior en las células leucémicas que persisten en la EMR tras inducción en comparación a lo observado en los blastos al diagnóstico (P=.002), y es estable en muestras pareadas al diagnóstico y en recaída. CD38 se internalizó parcialmente tras el tratamiento con isatuximab, sin afectar a la viabilidad y expresión génica de líneas celulares de LMA. La ADCC mediada por células NK indujo muerte de blastos con niveles altos de CD38. Isatuximab mostró un efecto modesto en ratones NSG inoculados con OCI-AML3 y células NK. Observamos una muerte significativa de células leucémicas *ex vivo* (n=17), que fue superior en pacientes con expresión homogénea de CD38 con respecto a aquellos con expresión bimodal (mediana de 19% y 4,5%, respectivamente) y que mejoró ligeramente con la combinación de isatuximab y ATRA. Los análisis de scRNAseq en muestras de LMA tratadas con isatuximab, mostraron incremento de la expresión de genes asociados con funciones efectoras de células NK junto con la depleción de blastos. Se observó células NK tolerogénicas CD11b- así como citotóxicas CD11b+ en el micromedioambiente tumoral del 89% y 99% de los pacientes respectivamente. La terapia combinada con isatuximab y quimioterapia convencional mostró un efecto aditivo del efecto terapéutico con respecto a la monoterapia. La combinación de isatuximab y ATRA con venetoclax, indujo mayor muerte de células leucémicas con dosis más bajas de venetoclax.

Conclusiones: CD38 es una diana terapéutica en pacientes ancianos con LMA, existiendo una asociación directa entre la densidad de CD38 y los MdA desencadenados por isatuximab que, al ser inferior a la observada en mieloma múltiple, se restringe a ADCC en LMA. Nuestros resultados apoyan la evaluación de la expresión de CD38 en blastos para el tratamiento personalizado con anticuerpos anti-CD38.

Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

CO-081

VENTAJAS PROLIFERATIVAS DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON MUTACIONES EN NOTCH1 A NIVEL CLÍNICO, INMUNOFENOTÍPICO Y EN GENES MODULADORES DEL CICLO CELULAR

Carrillo-Tornel S¹, Hurtado AM¹, Chen-Liang TH¹, Puiggros A², Gómez-Llonín A², García-Malo MD¹, Ortuño FJ¹, Vicente V¹, Espinet B², Jerez A¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. CRH-IMIB. Universidad de Murcia; ²Laboratori de Citogenètica Molecular, Servei de Patologia. Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain.

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia incurable con considerable heterogeneidad clínica. Esto plantea un desafío en la elección de un tratamiento efectivo, ya que las respuestas a nuevas terapias pueden variar según el subtipo biológico de la enfermedad. NOTCH1 se ha mostrado como el gen mutado más comúnmente en la LLC al momento del diagnóstico, su frecuencia aumenta con la progresión y se ha relacionado con una mayor tasa de progresión a linfoma de alto grado. Nuestro objetivo fue buscar diferencias en la clínica, en la presencia de mutaciones y alteraciones cromosómicas, inmunofenotipo y en la expresión de genes que rigen la entrada del ciclo celular en un subgrupo mutado para NOTCH1 dentro de una amplia cohorte de pacientes con LLC.

Materiales y métodos: Realizamos secuenciación de nueva generación en 378 casos. De ellos, 235 pacientes disponían de una caracterización por citometría de flujo con un panel fijo de 14 monoclonales. Finalmente, en 95 pacientes, incluyendo 27 casos con mutación en NOTCH1, disponíamos de ARN de la fracción CD19+ que usamos para la determinación de la expresión por RT-qPCR de 11 genes determinantes de las fases G₀-G₁ del ciclo celular. Además, utilizamos células CD19+ de 7 pacientes NOTCH1^{WT} y 2 NOTCH1^{mut} para ensayos de estimulación de entrada en ciclo celular y silenciamiento mediante siRNAs y electroporación de genes diana.

Resultados: La cohorte global (n=378) presentaba una edad media de 67 años, con predominio del género masculino (63%). Un 15% de los pacientes presentaban al diagnóstico un estadio Rai=2 (Tabla 1). NOTCH1 se encontró mutado en el 9,8% de los casos en nuestra cohorte, siendo la variable canónica P2514fs*4(delCT) la más frecuente, en el 78% de los pacientes. Encontramos, de manera significativa, una mayor concentración linfocitaria, una mayor asociación con la trisomía 12, junto con una menor frecuencia de la del(13q) en aquellos pacientes con NOTCH1 mutado. A través de un estudio citométrico completo, determinamos que la expresión débil del marcador CD25, subunidad alfa del receptor de IL-2, era una característica específica del subgrupo de pacientes con mutaciones en NOTCH1; junto con una mayor expresión de la cadena monoclonal (Tabla 2). Sin embargo, no encontramos una menor expresión de CD20 en los pacientes mutados para NOTCH1, dato que algunos autores asocian a una peor respuesta a las combinaciones con anti-CD20. Finalmente, el ensayo de expresión génica del ciclo celular en la LLC NOTCH1^{mut} reveló una sobreexpresión de los efectores de la fase G₀-G₁ temprana (CDK4, CDK6, CCND1, CCND2, CCND3) y una represión del inhibidor p27 en estado basal comparados con LLC NOTCH1^{wt}. El ensayo competitivo de estimulación celular *in vitro* mostró un patrón de expresión diferencial respecto al estado basal, rotando la s diferencias significativas a la expresión de los efectores de la fase G₁ tardía (CDK2, CCNE1, CCNE2), aumentados en LLC NOTCH1^{mut} vs. LLC NOTCH1^{wt} (Figura 1).

Conclusiones: Describimos, por vez primera, una relación entre una menor expresión del marcador CD25 y mutaciones en NOTCH1 en el contexto de la LLC, lo que podría ser indicativo de la hiporreactividad linfocitaria en este subgrupo de pacientes. También definimos un patrón “especial” de expresión de los moduladores del ciclo celular en células LLC, en función del estado basal o estimulado. Estas características específicas podrían explicar, en parte, las peculiaridades clínicas propias de los pacientes con mutaciones en NOTCH1 y ayudar a definir estrategias terapéuticas específicas.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiación: GILD17/00232 (GILEAD Sciences Inc.), PI13/02099 IS-CIII.

CO-082

EL PRONÓSTICO ADVERSO DE LOS PACIENTES CON LLC Y CROMOTRIPSIS SE ASOCIA A LA PRESENCIA DE MAYOR COMPLEJIDAD GENÓMICA Y ALTERACIONES EN TP53

Ramos-Campoy Silvia^{1,2}, Puiggros Anna^{1,2}, Beà Sílvia³, Bougeon Sandrine⁴, Larrayoz María José⁵, Costa Dolores³, Ortega Margarita⁶, Blanco Laura⁷, Salgado Rocío⁸, Collado Rosa⁹, Ancín Idoya¹⁰, Moro Marco¹¹, Gimeno Eva¹, Calasanz María José⁵, Nguyen-Khac Florence¹², Cuneo Antonio¹³, Oscier David¹⁴, Haferlach Claudia¹⁵, Schoumans Jacqueline⁴, Espinet Blanca^{1,2}

¹Laboratori de Citogenètica 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), CIBERONC, Barcelona; ⁴Oncogenomic laboratory, Hematology service, Lausanne University Hospital, Lausanne, Suïça; ⁵Servicio de Citogenètica 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; ⁸Laboratori de Citogenètica, Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁹Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia; ¹⁰Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Cruces, Bilbao; ¹¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ¹²Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, Francia; ¹³Hematology Section, St. Anna University Hospital, Ferrara, Italia; ¹⁴Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth, Reino Unido; ¹⁵MLL Munich Leukemia Laboratory, Munich, Alemania

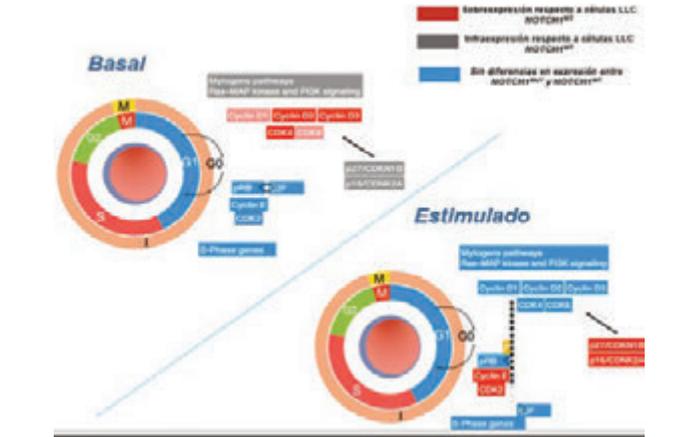


Figura 1. Abstract gráfico mostrando la sobreexpresión génica "opuesta o especular", en función del estado, en reposo o estimulado de células LLC NOTCH1mut vs. LLC NOTCH1wt, de los genes que gobiernan las fases G0-G1 del ciclo celular.

Tabla 1. Análisis de las variables clínicas en la cohorte global del estudio (n=378) (perfil diferencial entre pacientes NOTCH1mut vs. NOTCH1wt).

Variables clínicas del estudio	Total (n=378)	(A) NOTCH1 ^{mut} (n=37)	(B) NOTCH1 ^{wt} (n=341)	p (A vs. B)	
Edad (media±DE)	66,8 ± 12,1	68,7 ± 10,4	66,8 ± 12,2	0,314	
Género, masculino/femenino, (%)	239/139 (63,2/36,8)	23/14 (62,2/37,8)	216/125 (63,3/36,7)	0,887	
Estado RA (%)	0	269 (86,5)	27 (7,9)	232 (68)	0,179
	I	68 (17,2)	2 (5,4)	63 (18,5)	
	II	35 (7,8)	6 (16,2)	24 (7)	
	III	8 (2,1)	1 (2,7)	7 (2,1)	
	IV	16 (4,2)	1 (2,7)	15 (4,4)	
Leucocitos, x10 ⁹ /L (mediana, RQ)	15 (11,2-28,3)	22,3 (12,9-48,7)	14,9 (11,2-27,6)	0,074	
Linfocitos, x10 ⁹ /L (mediana, RQ)	10 (7,5-21,8)	17,2 (8,5-38,2)	9,7 (6,8-21)	0,042	
Plaquetas, x10 ⁹ /L (mediana, RQ)	177 ± 56	183 ± 48	177 ± 56	0,650	
Hemoglobina, g/L (mediana, RQ)	13,4 ± 1,90	13,7 ± 1,8	13,4 ± 1,9	0,517	
LDH, U/L (mediana, RQ)	336 (290-492)	330 (276-366)	338 (293-426)	0,310	
β2-microglobulina, mg/L (mediana, RQ)	2,2 (1,7-3)	2,1 (1,6-3,2)	2,2 (1,7-3)	0,906	
Linfocitos clonales (%) (mediana, RQ)	41,8 ± 22,9	50,3 ± 24,8	41,2 ± 22,8	0,114	
ZAP70+, (%)	120 (55,8)	6 (35,3)	114 (57,8)	0,076	
CD38+, (%)	79 (35,7)	7 (41,2)	72 (35,5)	0,627	
IGH (%)	Del(11q)	28 (8,7)	3 (8,3)	25 (8,7)	0,940
	Del(17p)	21 (6,5)	4 (11,1)	17 (5,9)	0,234
	Del(13q)	149 (46,1)	10 (27,8)	139 (48,4)	0,019
	Tfomía 12	62 (13,8)	13 (38,1)	39 (11,4)	<0,001

Tabla 2.

Análisis citogenético de regiones de inestabilidad cromosómica de LLC (n=237) que sí/diferenciaban entre pacientes NOTCH1^{mut} vs NOTCH1^{wt}.

Variables clínicas del estudio	Total (n=235)	(A) NOTCH1 ^{mut} (n=17)	(B) NOTCH1 ^{wt} (n=218)	p (A vs. B)
ZNF71+, (%)	129 (55,3)	4 (23,5)	114 (57,8)	0,276
CD38+, (%)	79 (33,5)	7 (41,2)	72 (35,5)	0,627
CD100 (F/M) (mediana, RQ)	171 (125-207)	233 (170)	171 (124-244)	0,465
CD117 (F/M) (mediana, RQ)	30 (20-45)	35 (20-57)	29 (19-45)	0,385
CD25 (F/M) (mediana, RQ)	199 (103-292)	205 (120-368)	197 (101-291)	0,412
PRF17 (F/M) (mediana, RQ)	12 (8-16)	12 (10-16)	11 (8-16)	0,749
CD79b (F/M) (mediana, RQ)	8 (8-24)	20 (17-26)	14 (8-23)	0,103
CD22 (F/M) (mediana, RQ)	88 (53-166)	66 (50-118)	102 (55-165)	0,223
CD5 (F/M) (mediana, RQ)	204 (122-261)	200 (117-278)	204 (122-267)	0,944
CD20 (F/M) (mediana, RQ)	100 (61-150)	96 (77-128)	101 (60-157)	0,893
CD25 (F/M) (mediana, RQ)	32 (21-56)	29 (21-52)	48 (30-56)	0,204
CD11c (F/M) (mediana, RQ)	28 (19-52)	15 (8-48)	30 (19-52)	0,557
Carátela monoclonal a 4 (F/M) (mediana, RQ)	48 (28-97)	30 (18-138)	48 (28-98)	0,943

Introducción: La cromotripsis es un evento catastrófico único caracterizado por la presencia de múltiples reordenamientos genómicos en un mismo cromosoma, generando patrones que oscilan entre 2-3 estados de número de copia cuando se analizan por microarrays genómicos o secuenciación (Stephens *et al*, 2011). Se encuentra en un 2-3% de todos los cánceres aunque según un estudio reciente en el que se han analizado muestras de 38 tumores diferentes, la cromotripsis es un evento más común de lo reportado anteriormente (Cortés-Ciriano *et al*, 2020). En la leucemia linfática crónica (LLC) se ha descrito en un 3-4% de pacientes y se ha asociado a factores de mal pronóstico y a menor supervivencia (Edelmann *et al*, 2012; Puente *et al*, 2015; Salaverria *et al*, 2015) pero son necesarios más estudios para esclarecer sus causas y su impacto en la evolución de la LLC.

Objetivos: 1. Analizar patrones sugestivos de cromotripsis en una cohorte de pacientes de LLC; 2. Determinar el impacto pronóstico de la cromotripsis en la evolución de la enfermedad.

Métodos: Se incluyeron 252 pacientes con LLC de 18 instituciones europeas con cariotipo disponible al diagnóstico o previo al tratamiento. La cohorte estaba enriquecida en pacientes con cariotipo complejo (CK; n=151; 60%). El ADN tumoral extraído de muestras de sangre periférica o médula ósea se hibridó en plataformas de CGH o SNP-arrays. Se utilizaron las definiciones actuales de *cromotripsis-like* (=7 cambios entre 2-3 estados de número de copia en un mismo cromosoma) y *cromotripsis* (=10 cambios) para identificar casos positivos. Se analizó el tiempo al primer tratamiento (TPT).

Resultados: Se identificaron 30 pacientes con patrones sugestivos de *cromotripsis-like* (n=10) y *cromotripsis* (n=20). Todos los casos presentaban una alta complejidad genómica (29 pacientes con CK y 1 con cinco alteraciones >10Mb por arrays). De ellos, 22 pacientes (73,3%) tenían delección/mutación en TP53 y 21/29 casos (72,4%) eran IGHV no mutado (IGHV-U). Se detectó *cromotripsis* en casi todos los cromosomas, siendo los más afectados el 3 (n=4), 5 (n=4), 6 (n=4) y 13 (n=4). Los pacientes con *cromotripsis* tenían un TPT más corto que los pacientes con CK sin *cromotripsis* y los pacientes sin CK (Figura 1). También presentaban una mayor frecuencia de alteraciones en TP53 que el grupo de CK sin *cromotripsis*, con similar detección de delección de ATM e IGHV-U (Tabla 1). Al agrupar a los pacientes según el estado de TP53, no se identificó una peor evolución de los casos con *cromotripsis* respecto a aquellos con CK sin *cromotripsis* (Figura 2). En el análisis multivariado incluyendo TP53, IGHV, complejidad genómica y *cromotripsis*, las variables con significancia estadística fueron TP53 (HR=1,8; p=0,007), IGHV (HR=0,5; p=0,006) y complejidad (HR=2,4; p=0,001).

Conclusiones: 1. La *cromotripsis* se asocia a la presencia de CK y alteraciones en TP53; 2. Los pacientes con *cromotripsis* presentan un menor

TPT que los casos sin cromotripsis, aunque dicha evolución se asocia a una mayor complejidad genómica y frecuencia de alteraciones en TP53.

Agradecimientos. 17SGR437, GLD17/00282, FPU17/00361

No se declaran conflictos de interés.

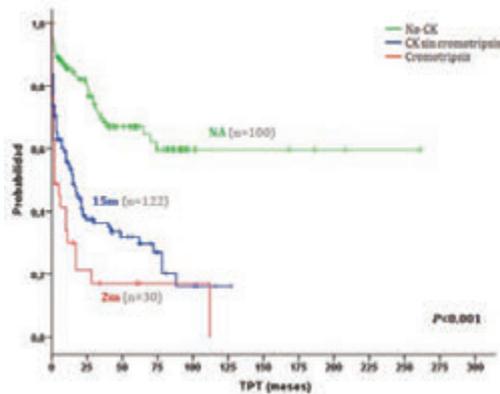


Figura 1. Estimación de Kaplan-Meier para el tiempo al primer tratamiento (TPT) en pacientes no-CK, CK sin cromotripsis y cromotripsis.

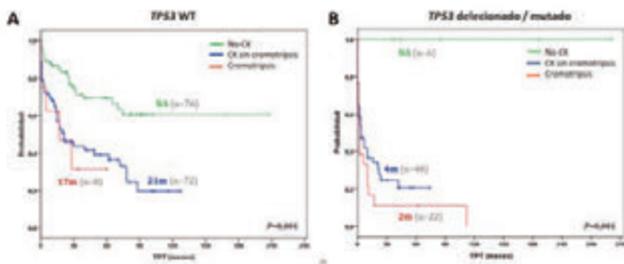


Figura 2. Estimación de Kaplan-Meier para el tiempo al primer tratamiento (TPT) en pacientes no-CK, CK sin cromotripsis y cromotripsis con TP53 WT (A) y con TP53 delecionado/mutado (B). No se observaron diferencias significativas entre los grupos cromotripsis y CK sin cromotripsis ni en A ($p=0,695$) ni en B ($p=0,231$).

Tabla 1. Proporción de casos con alteraciones en TP53, deleciones en ATM y presencia de IGHV no mutado en los grupos no-CK, CK sin cromotripsis y cromotripsis.

	No CK	CK sin cromotripsis	Cromotripsis	β no CK vs cromotripsis	β CK sin cromotripsis vs cromotripsis
Delección/mutación TP53	6/82 (7,3%)	48/120 (40%)	22/30 (73,3%)	<0,001	0,002
Delección ATM	11/100 (11%)	41/122 (33,6%)	8/30 (26,7%)	0,042	0,520
IGHV-U	25/88 (28,4%)	71/106 (67%)	21/29 (72,4%)	<0,001	0,657

CO-083

POLIMORFISMO DEL CODÓN 72 DEL TP53 RELACIONADO CON MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)

Cabero Becerra Martin Antonio¹, Garcia Vela José Antonio², Sanchez Godoy Pedro³, Pérez Sanz Nuria⁴, Nova Gurumeta Sara⁴, Fernandez Cuevas Belen⁴, Arias Arias Angel¹, Garcia Marco José Antonio⁵

¹Hospital General La Mancha Centro; ²Hospital Universitario De Getafe; ³Hospital Universitario Severo Ochoa; ⁴Hospital Universitario Puerta De Hierro - Majadahonda; ⁵Hospital Universitario Puerta De Hierro - Majadahonda

Introducción: La LLC es una enfermedad heterogénea, en las que se han identificado muchos factores de importancia para su pronóstico. El

normal funcionamiento de p53 es una potente barrera contra el cáncer, por tanto, si posee una delección y/o mutación, es un potente biomarcador de cara a la respuesta terapéutica en LLC. Debido a esto, se ha investigado mucho a cerca de la capacidad de los SNP de ocasionar perturbaciones de la función del p53 en muchos tipos de cáncer. Uno de los polimorfismos más estudiados es el codón 72 (R72P), debido a su potencial efecto sobre el riesgo de cáncer. Así como en muchos tipos de cáncer, en LLC, no deja clara su relación con un peor pronóstico. En este estudio, analizaremos la relación de los genotipos de los polimorfismos del codón 72 de TP53 en una gran cohorte de pacientes con LLC, para demostrar la asociación del codón 72 con la evolución de la enfermedad.

Métodos: Se incluyeron 558 pacientes con diagnóstico de LLC, de la Base de datos de pacientes del IDIPHIM, con datos clínicos desde el diagnóstico y que incluían estudios de inmunofenotipo, FISH, IgHV y cariotipo. Se analizaron los genotipos Arg/Arg, Arg/Pro y Pro/Pro del codón 72 del TP53, mediante las técnicas de RT-PCR y por secuenciación sanger.

Tabla 1.

Características	Global (N=558)	Codón 72			P	
		Arg/Arg (N=321)	Arg/Pro (N=202)	Pro/Pro (N=35)		
Edad	Mediana + años - % - Rango (29-99)	63,3	63,7 (11,3)	62,6 (12,4)	62,9 (11,7)	0,802
Género — no. de pacientes (%)	Masculino	320(58,8)	195(60,7)	114(56,4)	19(54,3)	0,932
	Femenino	230(41,2)	126(39,3)	88(43,6)	16(45,7)	
Estado de Binet — no. de pacientes (%)	A	419 (75,9)	242(76,6)	157(78,1)	20 (57,1)	0,002
	B	113 (20,4)	65 (20,6)	39 (19,4)	9 (25,7)	
	C	20 (3,6)	9 (2,8)	5 (2,5)	6 (17,1)	
Transformación Richter — no. de pacientes (%)	48 (8,7)	33 (10,4)	9 (4,5)	6 (17,1)	0,013	
Tiempo hasta el primer tratamiento - mediana de meses (rango 0,07 - 268,6) (%)	48,2 (51,2)	51,1 (54,2)	48,9 (47,9)	21,9 (34)	0,030	
Neoplasias secundarias	110(19,7)	74(23,1)	27(13,4)	9(25,7)	0,016	

Resultados: Se encontraron 321 pacientes con Arg/Arg, 202 con Arg/Pro, y 35 con Pro/Pro. Se observó, una asociación significativa del grupo Pro/Pro con el estadio de BINET, encontrando un mayor número con estadio B y C ($p=0,002$), una asociación significativa ($p=0,013$) con la transformación Richter, siendo el grupo Pro/Pro el que tenía una mayor incidencia, una asociación significativa ($p=0,030$) con el tiempo hasta el primer tratamiento, en el que el grupo de pacientes con genotipo Arg/Pro tenían un mayor tiempo, y el grupo de genotipo de los Pro/Pro recibían tratamiento bastante antes, y que el 19,7% ($n=110$) ha tenido una segunda neoplasia y evidenciando de manera significativa que el grupo Arg/Pro tenía menos segundas neoplasias ($p=0,016$) (ver Tabla 1). Un 14,5% de neoplasias vesicales, 14,5% de cutáneas y 14,5% de colon, seguido por 13,6% de próstata y un 12,7% de pulmón. No se encontraron asociaciones entre Codón 72 y CD38+, ZAP70+, cariotipo complejo, IgHV, NOTCH1-1, del 11q, 12+, p53, del 13q, Mutación TP53, pero al formar un grupo entre delección p53 + mutación TP53, si se encontró diferencias significativas ($p=0,023$), siendo el grupo Pro/Pro el de mayor porcentaje. La supervivencia global del total de pacientes fue de 156,32 meses (139,92 – 172,72) (ver Figura 1A), y cuando se distribuye a los pacientes por genotipos, se puede apreciar que los pacientes con el genotipo Arg/Pro, viven 40 meses más de manera significativa ($p=0,028$) (ver Figura 1B). Finalmente, en el análisis multivariante, la edad, el cariotipo complejo, la delección del 11q, del p53, la IgHV no mutada, y el genotipo Pro/Pro del codón 72, se identificaron como variables independientes asociadas a un mayor riesgo de muerte (ver Tabla 2).

Conclusiones: El genotipo Pro/Pro del codón 72 del TP53, puede tener un papel potencial en la progresión y en la mayor mortalidad de pacientes con LLC, y por el contrario el genotipo Arg/Pro se asoció a una menor incidencia de segundas neoplasias y a una mayor supervivencia global.

Declaro no tener conflicto de intereses.

Tabla 2.

Análisis multivariante (HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalo de confianza; p = regresión de Cox)

		HR (IC95%)	p
Edad (>65 años Vs <65 años)		3.333 (2.565 – 4.332)	<0.001
Cariotipo (Complejo Vs No complejo)		1.763 (1.248 – 2.489)	<0.001
Del 11q		1.607 (1.121 – 2.303)	0.010
Del p53		1.746 (1.228 – 2.484)	0.002
IgVH		2.086 (1.584 – 2.746)	<0.001
Binet	A	Ref	-
	B	1.836 (1.373 – 2.457)	<0.001
	C	2.897 (1.486 – 5.648)	0.002
Codon 72	Arg/Pro	Ref	-
	Arg/Arg	1.269 (0.976 – 1.651)	0.075
	Pro/Pro	1.720 (1.058 – 2.797)	0.029

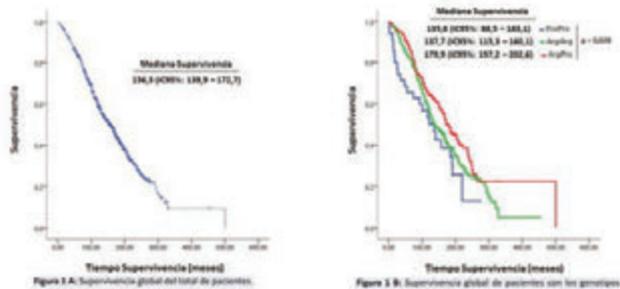


Figura 1.

CO-084

IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN DEL ESTADO MUTACIONAL DE IGHV AL DIAGNÓSTICO EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Suárez Cabrera Alexia¹, Fiallo Suárez Dolly¹, Uroz-de la Iglesia Luna¹, Perera Álvarez Miguel Ángel¹, Florido Ortega Yanira¹, Luzardo Hernández Hugo¹, De la Nuez Haridiana¹, Fernández Caldas Paula¹, Stuckey Ruth¹, Lemes-Castellano Angelina¹, De la Iglesia Iñigo Silvia¹, Molero-Labarta Teresa¹, Gómez Casares María Teresa¹, Bilbao-Sieyro Cristina²

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; ²Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, ULPGC (Departamento de Morfología)

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una patología con una evolución clínica variable, algunos pacientes permanecen indolentes durante años mientras que otros precisan tratamiento incluso al poco de ser diagnosticados. Aunque se han descrito marcadores moleculares y genéticos con valor pronóstico, actualmente las guías del grupo colaborativo internacional (iwCLL) únicamente recomiendan su análisis antes del inicio del tratamiento. En el presente trabajo hemos realizado un análisis retrospectivo sobre el impacto pronóstico de los marcadores moleculares y genéticos en nuestra serie de pacientes con LLC en el momento del diagnóstico.

Métodos: Se analizaron datos de una serie consecutiva de 217 pacientes con LLC diagnosticados entre el 2008-2018 en nuestro hospital. Se recogieron datos clínicos, moleculares (estado mutacional del IGHV y TP53) y genéticos (delección del 17p, 11q, 13q y trisomía del 12 por FISH) al diagnóstico y, cuando fue posible, se calculó el índice pronóstico internacional (CLL-IPI) de los pacientes.

Resultados: Los resultados de supervivencia global a 5 años fueron similares a los publicados por el iwCLL (Tabla 1), y muestran el valor pronóstico del índice CLL-IPI sobre la supervivencia global (SG, p= 0.003, Log-Rank test) y sobre el tiempo hasta el primer tratamiento (TTT, p<0.001). De acuerdo a lo descrito, en el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier la edad >65 (p<0.001), IGHV-no mutado (p<0.022) (Figura 1), niveles de β₂-microglobulina >3.5 mg/dL (p<0.001) y estadio clínico Binet/Rai avanzado (p= 0.001) se asociaron a peor SG y menor TTT (p=0.001). La presencia de mutación/delección en TP53 (p=0.001) y delección del 11q (p<0.001) también se asoció con TTT inferior. En el análisis multivariante (que incluyó las variables previas) el IGHV-no

mutado, estadio avanzado y marginalmente la edad, mostraron valor pronóstico independiente sobre la SG (p= 0.01, 0.033 y 0.072 respectivamente). Con respecto al TTT únicamente el IGHV-no mutado y marginalmente el estadio (p=0.001 y 0.081 respectivamente) tuvieron impacto pronóstico. Cabe destacar que el valor independiente del IGHV en el multivariante se mantuvo seleccionando exclusivamente estadios tempranos RAI 0-2/BINET A, tanto para SG (p=0.01/0.009) como para TTT (p=0.001/0.001). Respecto a la pérdida del valor pronóstico de los niveles de β₂-microglobulina en el multivariante, podría explicarse por la asociación estadísticamente significativa que hemos encontrado en nuestra serie entre los niveles >3.5 mg/dL con IGHV-no mutado (p=0.002, Pearson's χ²) y con la edad avanzada (p=0.024, Pearson's χ²). Entendemos que la baja incidencia de alteraciones como delección/mutación de TP53 y delección del 11q, requiere de series más extensas que la nuestra para evidenciar su impacto pronóstico en un análisis multivariante.

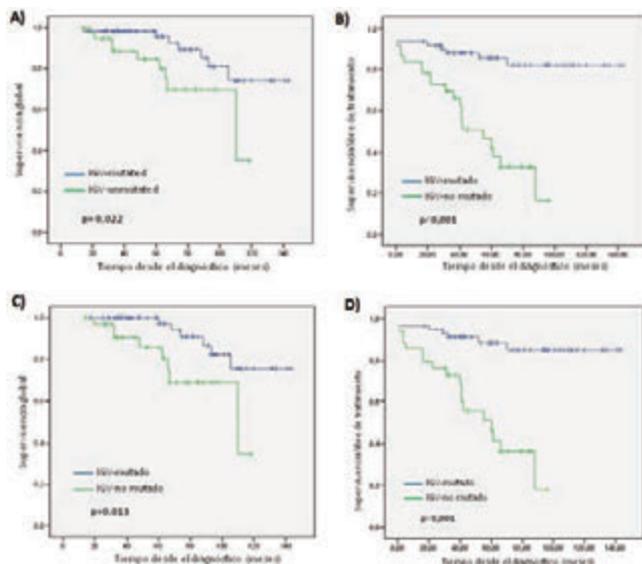


Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo al estado mutacional de IGHV. A) Supervivencia global (SG) en la serie completa, B) Tiempo hasta el primer tratamiento (TTT), C) SG en estadio RAI 0-2, D) TTT en estadio RAI 0-2.

Tabla 1. Probabilidad de supervivencia global a cinco años de las categorías CLL-IPI. Comparativa de la serie del grupo iwCLL versus nuestra serie de pacientes.

Categoría CLL-IPI	N= 1214	Supervivencia a 5 años iwCLL (%)	N=69	Supervivencia a 5 años de nuestra serie (%)
Bajo-riesgo	341	93,2	36	100,0
Riesgo-intermedio	474	79,3	19	94,0
Alto riesgo	337	63,3	12	74,0
Riesgo muy alto	62	23,3	2	-

Tabla 2. Análisis multivariante de supervivencia global (SG) y tiempo hasta el primer tratamiento (TTT) en la serie completa y en estadios tempranos.

	Factor adverso	SG			TTT		
		p value	Hazard ratio	95% CI	p value	Hazard ratio	95% CI
Serie completa	B2MG >3.5 mg/L	0,729	0,731	0,124 - 4,301	0,421	1,754	0,446 - 6,892
	IGHV Unmutated	0,01	6,156	1,555 - 24,368	0,001	13,576	2,912 - 63,288
	Age >65	0,072	3,57	0,891 - 14,312			
RAI 0-2	RAI 3-4	0,033	27,217	1,295 - 571,996	0,001	9,666	0,735 - 123,703
	B2MG >3.5 mg/L	0,721	0,724	0,123 - 4,261	0,421	1,754	0,446 - 6,892
	IGHV Unmutated	0,01	6,162	1,555 - 24,412	0,001	13,576	2,912 - 63,288
Binet A	Age >65	0,073	3,571	0,89 - 14,321			
	B2MG >3.5 mg/L	0,512	1,09	0,237 - 5,026	0,219	2,188	0,628 - 7,621
	IGHV Unmutated	0,009	5,957	1,562 - 22,718	0,001	14,083	3,038 - 65,279
	Age >65	0,066	3,586	0,918 - 14,014			

Conclusiones: De todos los marcadores pronóstico analizados en los estudios multivariante, el estado mutacional del *IGHV* presentó un sólido valor pronóstico independiente sobre SG y TTT tanto en la serie completa como en estadios tempranos. Estos resultados indican que realizar los análisis moleculares al diagnóstico permite estratificar a pacientes en riesgo incluso en estadios tempranos.

Financiación: Este estudio recibió financiación de la Fundación DISA (OA18/078) y de la Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (PIFUN 60/17).

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

CO-085

COMPONENTE MONOCLONAL SÉRICO EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: ASOCIACIÓN CON CARACTERÍSTICAS INICIALES E IMPACTO PRONÓSTICO

Piñeyroa Juan¹, Mozas Pablo¹, Nadeu Ferran², Magnano Laura¹, Rivero Andrea¹, Rivas-Delgado Alfredo¹, Fabregat Aleix³, Bataller Alex¹, Giné Eva¹, Baumann Tycho¹, Villamor Neus⁴, Arostegui Juan⁵, Aymerich Marta⁴, López-Guillermo Armando¹, Campo Elias⁴, Delgado Julio¹

¹Departamento Hematología, Hospital Clínic, Barcelona, España; ²Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España; ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Hospital Clínic, Barcelona; ⁴Unidad Hematopatología, Departamento de Patología, Hospital Clínic, Barcelona, España; ⁵Departamento de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona, España

Introducción: La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia de células B, indolente, pero incurable. Está descrita la presencia de un componente monoclonal sérico (CMs) en la mayoría de los subtipos de neoplasias linfoides de estirpe B, y se ha reconocido un valor pronóstico adverso en algunos de ellos. Sin embargo, la prevalencia y relevancia clínica de este hallazgo en LLC no se ha evaluado en grandes series de pacientes.

Métodos: Se seleccionaron 548 pacientes (324 hombres, 224 mujeres; mediana edad, 67 años) diagnosticados consecutivamente de LLC, linfocitosis B monoclonal (LBM) de tipo LLC o linfoma linfocítico (LL) en nuestro Hospital entre 1997 y 2018 que disponían de información sobre la inmunofijación sérica (IFs) al diagnóstico. Se recogieron retrospectivamente las características clínicas, bioquímicas, genéticas e inmunológicas, tratamiento, respuesta, tiempo hasta el primer tratamiento (THPT), supervivencia global (SG), riesgo de síndrome de Richter (RSR) y segundas neoplasias (RSN), y se compararon entre pacientes con una inmunofijación positiva (IFs+) y negativa (IFs-).

Resultados: La IFs fue positiva en 165 pacientes (30%), y los isotipos más frecuentes fueron IgM κ, IgG κ e IgG λ (25, 22 y 21%, respectivamente). La cadena ligera de la IFs fue concordante en un 72% con la restricción de la cadena ligera por citometría de flujo de sangre periférica o médula ósea. La IFs+ se asoció a una mayor edad, mayor carga tumoral y estadio más avanzado. Asimismo, el grupo con IFs+ presentaba marcadores inmunofenotípicos y genéticos de mal pronóstico. No hubo diferencias significativas en el tratamiento, THPT (mediana de 10 años) ni en la tasa de respuestas completas. Sin embargo, la IFs+ se asoció con una mediana de SG más corta (8,5 frente a 11,9 años, p = 0,003). El RSR y el RSN fueron comparables entre ambos grupos. En el modelo multivariado para SG, con 286 casos y 108 eventos (incluyendo edad, ECOG, B2M, Rai, estado mutacional de *IGHV*, del(17p), CD38 e IFs+), solo la edad, ECOG, B2M e *IGHV* conservaron el impacto pronóstico.

Conclusiones: Al diagnóstico, aproximadamente uno de cada tres pacientes con LLC presenta un CMs identificable por inmunofijación. Este hallazgo se asocia con características iniciales de mal pronóstico y una supervivencia más corta. Estos datos resaltan la potencial utilidad del CMs para avanzar en la comprensión de las neoplasias linfoides B, predecir los resultados de los pacientes y, finalmente, adaptar el tratamiento. Los autores declaran no tener conflicto de interés. El trabajo se realizó de acuerdo con el Comité de Ética del Hospital y la Declaración de Helsinki.

Financiado por Becas de Investigación de la FEHH e Instituto de Salud Carlos III.

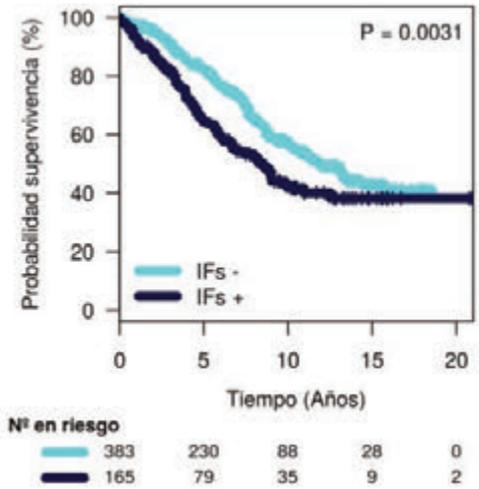


Figura 1. Supervivencia global según la inmunofijación sérica (IFs).

Tabla 1.

Característica	Inmunofijación sérica	
	Negativa n=383	Positiva n=165
Edad en años, mediana (extremos)	66 (30-92)*	70 (32-97)*
Sexo masculino, %	58	61
ECOG ≥1, %	5*	16*
Presencia de adenopatías, %	52*	70*
Síntomas B, %	4	5
Estadio Binet C, %	3*	9*
Estadio Rai III-IV, %	3*	11*
LDH elevada, %	8	13
B2m elevada, %	42*	62*
Alteraciones en FISH (n=493)	*	*
Normal, %	31	26
del(13q), %	43	37
+12, %	15	16
del(11q), %	9	13
del(17p), %	3	8
No mutado <i>IGHV</i> , % (n=333)	37*	53*
Alterado <i>ATM</i> , % (n=237)	6	9
Mutado <i>NOTCH1</i> , % (n=288)	9	15
Mutado <i>SF3B1</i> , % (n=276)	9	12
Alterado <i>TP53</i> , % (n=268)	7	8
Alterado <i>BIRC3</i> , % (n=102)	1	0
Mutado <i>MYD88</i> , % (n=102)	4	3
Necesidad de tratamiento a 10 años, %	48	52
Tasa de respuestas completas, %	55	58
Mediana SG, años	11,9*	8,5*
RSR a 10 años, %	3	3
RSN a 10 años, %	23	24

*valor p<0,05; IFs, inmunofijación sérica; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Estado Funcional; LDH, lactato deshidrogenasa; B2m, β₂-microglobulina; FISH, hibridación fluorescente in situ; SG, supervivencia global; RSR, riesgo de síndrome de Richter; RSN, riesgo de segundas neoplasias.

CO-086

UTILIDAD DE LA ESTIMACIÓN PRONÓSTICA DEL ÍNDICE CLL-IPI EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON IBRUTINIB

Pérez Lamas Lucía¹, Marquet Palomanes Juan¹, Nuñez-Torrón Claudia¹, Jiménez Chillón Carlos¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Piris Villaespesa Miguel¹, Martín Moro Fernando¹, Lario Arribas Ana¹, Herrera Puente Pilar¹, López Jiménez Javier¹

Ramón y Cajal

Introducción: El tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) ha presentado grandes cambios con la introducción de nuevas moléculas, entre ellas las dirigidas contra el BCR. El CLL-IPI es un índice pronóstico para la LLC que subdivide a los pacientes en cuatro categorías de riesgo en función de variables clínicas y biológicas. Dado que los nuevos fár-

macos parecen mejorar la supervivencia, se desconoce el impacto que tiene este índice pronóstico en los pacientes con LLC que están en tratamiento con estas moléculas.

Objetivos: 1. Determinar si el CLL-IPI tiene capacidad para predecir la supervivencia de los pacientes con LLC en tratamiento con ibrutinib. 2. Definir otras variables que puedan suponer un determinante pronóstico en el curso clínico de estos pacientes.

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva datos de 40 pacientes con diagnóstico de LLC que iniciaron tratamiento con ibrutinib entre 2015 y 2020 en nuestro centro. Se calculó el CLL-IPI previo al comienzo de tratamiento con ibrutinib y se determinaron variables genéticas y moleculares que se estimó, podrían tener impacto pronóstico. Tras un tiempo de seguimiento se determinó el estado del paciente en cuando a respuesta/progresión a fecha de última visita. Los criterios de respuesta se establecieron en base a las guías del iwCLL. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.25.

Resultados: Se construyeron las curvas de supervivencia de Kaplan Meier para las categorías de riesgo del CLL-IPI (bajo e intermedio/alto riesgo/muy alto riesgo) - Figura 1.

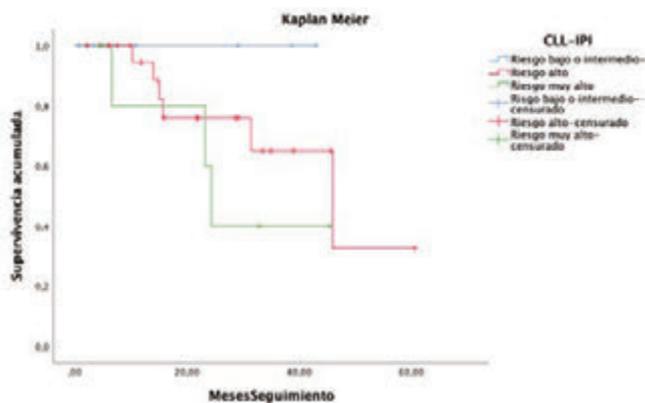


Figura 1. Análisis de supervivencia por subgrupos de riesgo predicho por CLL-IPI.

Tabla 1. Análisis comparativo entre los pacientes con LLC en tratamiento con ibrutinib con enfermedad controlada vs progresiva.

	Enfermedad controlada (n = 33)	Enfermedad progresiva (n = 7)	Total (n=40)
Edad al inicio de tratamiento, años (desviación estándar)	72 (9,5)	63 (15,3)	
Sexo, n (%)	Varón 23 (70,3) Mujer 8 (24,2)	3 (42,9) 4 (57,1)	28 (70) 12 (30)
Estadio Clínico Binet, n (%)	A 7 (21,2) B 14 (42,4) C 12 (36,4)	0 1 (14,3) 6 (85,7)	7 (17,5) 15 (37,5) 18 (45)
RAI, n (%)	0 5 (15,2) 1 7 (21,2) 2 8 (24,2) 3 4 (12,1) 4 9 (27,3)	0 0 1 (14,3) 2 (28,6) 4 (57,1)	5 (12,5) 7 (17,5) 9 (22,5) 6 (15) 13 (32,5)
Linias de tratamiento previas, n (%)	1ª línea 16 (48,5) 2ª línea 6 (18,2) ≥ 3ª línea 11 (33,3)	1 (14,3) 3 (42,9) 3 (42,9)	17 (42,5) 9 (22,5) 14 (35)
Tratamiento con idelalisib previo, n (%)	3 (9,1)	2 (28,6)	5 (12,5)
IGHV, n (%)	Mutado 6 (20) No mutado 24 (80)	2 (28,6) 5 (71,4)	8/37 (21,6) 29/37 (78,3)
Alteraciones genéticas y moleculares, n (%)	del 11q 10 (30,3) del 13q 11 (33,3) Tríplice del 12 0 (0) del 17p 4 (12,1) TP53 3 (9,1) del(17p)/TP53 6 (18,2)	1 (14,3) 4 (57,1) 0 (0) 3 (42,9) 3 (7,1) 4 (57,1)	11/39 (28,2) 15/40 (37,5) 0/40 (0) 7/40 (17,5) 6/21 (28,6) 10/40 (25)
Otros marcadores pronósticos, n (%)	CD38 + del(11) 11 (44) + 9 (36) ZAP70 + del(17) 9 (45) + 4 (16) β2 microglobulina >3,5 17 (51,5)	+ del(17) 1 (14,3) + 2 (28,6) + del(17) 2 (33,3) + 1 (14,3) 4 (57,1)	12/31 (38,7) 11/21 (52,4) 11/26 (42,3) 3/26 (11,5) 21/37 (56,7)
CLL-IPI, n (%)	Alto o muy alto riesgo 25 (75,8) Riesgo bajo 1 (3) Riesgo intermedio 7 (21,2) Riesgo alto 21 (63,7) Riesgo muy alto 4 (12,1)	7 (100) 0 0 4 (57,1) 3 (42,9)	32 (80) 1 (2,5) 7 (17,5) 25 (62,5) 7 (17,5)

Se unificaron las categorías de riesgo bajo e intermedio por el pequeño número de pacientes de riesgo bajo que incluía la muestra. El tiempo de seguimiento medio fue de 20 meses. No se observaron dife-

rencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global de los pacientes estratificados por las categorías del CLL-IPI. Se analizaron los pacientes construyendo 2 subgrupos en base a su respuesta (enfermedad controlada vs progresiva) - Tabla 1. Se analizaron las diferencias en cada grupo en cuanto a los principales marcadores pronósticos considerados en la era de la quimioinmunoterapia. Sólo la presencia de del17p/mutación de TP53 mostró diferencias relevantes entre los dos grupos. En cuanto al CLL-IPI, la totalidad de los pacientes que progresaron presentaban un grado de riesgo alto o muy alto, pero en el grupo de enfermedad controlada también un 84,8% se encontraban en esta categoría de alto/muy alto.

Conclusiones: El CLL-IPI parece perder su capacidad para predecir supervivencia en los pacientes tratados con ibrutinib. Fundamentalmente pierde la capacidad para diferenciar la supervivencia entre los pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo. A pesar de que el tratamiento con fármacos dirigidos mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con mutación de TP53 respecto a la quimioterapia, esta mutación sigue manteniendo efecto deletéreo en el pronóstico de los pacientes con LLC tratados con ibrutinib. El resto de las variables pronósticas estudiadas no mostraron diferencias significativas entre los grupos de enfermedad progresiva/controlada en esta serie.

Ningún autor de este estudio declara conflictos de interés.

CO-087

CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA DE LOS GRUPOS DE RIESGO PRONÓSTICO SEGÚN EL ÍNDICE IPS-E EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN ESTADIOS TEMPRANOS

García-Serra Rocío¹, Uribe Marisol, López-Menargues Patricia, Mompel Olga, Lis Maria José, Orero Maria Teresa, Hernández Fernando, Roig Mónica, López-Pavía María, Pérez Pedro Luis, Mena Armando, Ibáñez Francisco, Vidal Elena, Egea Mercedes, Cerveró Antonio, Linares Mariano, Collado Rosa

Fundación Hospital General Universitario de Valencia. ²Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia de curso clínico heterogéneo, por ello, la búsqueda de indicadores pronóstico resulta esencial para el manejo de los pacientes. Recientemente se ha desarrollado un nuevo índice pronóstico para pacientes en estadios tempranos (IPS-E) (Condoluci y cols., Blood 2020), basado en: linfocitosis >15x10⁹/l, presencia de adenopatías palpables y estado mutacional de IGHV. Dicho índice establece 3 grupos de riesgo con diferente probabilidad de requerimiento terapéutico. Los objetivos del presente trabajo son la validación del IPS-E en pacientes con LLC estadio A (Binet) y la caracterización citogenética de los grupos de riesgo.

Métodos: Se analizaron un total de 50 pacientes al diagnóstico, con una mediana de seguimiento de 73 meses. Se recogieron las características clínico-biológicas, así como la presencia de alteraciones cromosómicas detectadas mediante FISH [del(11q)/ATM, del(13q), del(17p)/TP53 y +12] y citogenética convencional, estado mutacional de IGHV y necesidad de tratamiento (Tabla 1).

Resultados: Tras aplicar el score IPS-E, 6 pacientes (12%) correspondieron al grupo de riesgo bajo, 19 (38%) al de riesgo intermedio y 25 (50%) a riesgo alto. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos, respecto a la supervivencia libre de tratamiento (SLT) (medianas de supervivencia: 181, 70 y 37 meses, respectivamente; P=0,003). El número total de casos con alteraciones detectadas por citogenética y/o FISH fue de 22/36 (61,1%). Se obtuvo una correlación del 80,6% entre ambas técnicas, existiendo 1 caso discrepante con citogenética alterada/FISH normal correspondiente a un paciente con del(12)(p12) y 6 casos con FISH alterado/citogenética normal por del(13q). Además, se observaron 4 pacientes con cariotipo complejo (11%) asociado a la presencia de alteraciones en 17p13. Cabe destacar que las alteraciones de mal pronóstico (del(11q), del(17p) y cariotipo complejo) se detectaron en los grupos de riesgo intermedio y alto, no observándose ningún caso en el grupo de riesgo bajo.

Conclusiones: 1. El nuevo índice IPS-E es de fácil implementación en la práctica clínica y resulta útil en la estimación de la SLT en pacientes con LLC en estadios tempranos. 2. En nuestro estudio, la presencia de alteraciones genéticas de mal pronóstico (del(11q), del(17p) y cariotipo complejo) está asociada únicamente a los grupos de riesgo intermedio

y alto, requiriendo la confirmación de estos resultados en series más amplias.

Agradecimientos: G-S,R. agradece al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad y al Fondo Social Europeo la ayuda recibida (PEJ2018-004520-A).

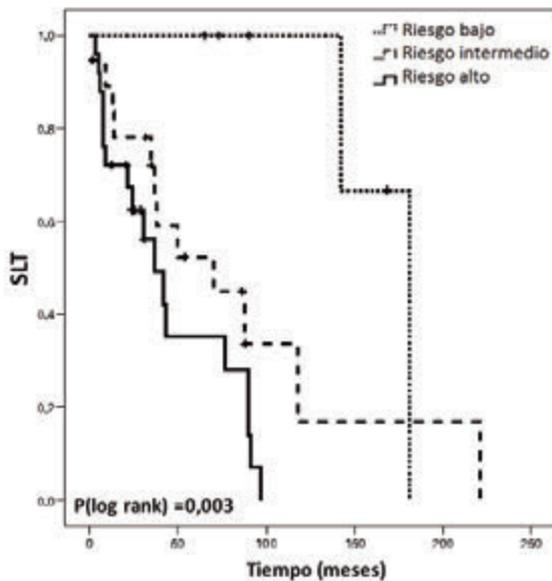
Conflicto de intereses: Abbvie, Janssen

Tabla 1.

Parámetros	n=50
Edad (años)	62 (42-90)
Hombres	27 (54%)
Hemoglobina (g/dl)	14,1 (10-17,5)
Leucocitos (x10 ⁹ /l)	20,2 (8,6-211,2)
Linfocitos (x10 ⁹ /l)	14,7 (5-196,8)
Plaquetas (x10 ⁹ /l)	207 (86-431)
LDH (U/L)	341,5 (200-2727)
B2-Microglobulina (g/l)	2,2 (0,2-8,3)
Adenopatías	22 (44%)
Hepatomegalia	4 (8%)
Esplenomegalia	8 (16%)
Alteraciones FISH	
- del(13q) aislada	15 (30%)
- del(11q)	6 (12%)
- del(17p)	6 (12%)
- Trisomía 12	6 (12%)
Citogenética alterada (n=36)	16 (44%)
Cariotipo complejo (n=36)	4 (11%)
IGHV no mutado	32 (64%)

* Resultados expresados como mediana (rango) o % (nº de casos)

Figura 1.



CO-088

LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR CD94/NKG2C ESTÁ REDUCIDA EN LAS CÉLULAS NK DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) Y LA LINFOCITOSIS B MONOCLONAL (LBM)

Puiggros Anna¹, Blanco Gonzalo², Muntasell Aura¹, Rodríguez-Rivera María², Nonell Lara³, Altadill Mireia¹, Puigdecant Eulàlia², Arnal Magdalena⁴, Calvo Xavier⁵, Gimeno Eva⁴, Abella Eugènia⁴, Abrisqueta Pau¹, Bosch Francesc², Yélamos José⁶, Ferrer Ana⁷, López-Botet Miguel⁶, Espinet Blanca⁷

¹Laboratori de Citogenètica Molecular i Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona; ²Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona; ³Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona; ⁴MARGenomics, IMIM, Barcelona; ⁵Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona; ⁶Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona; ⁷Grup de recerca clínica aplicada en neoplàsies hematològiques, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Antecedentes: Es conocido que la actividad de las células NK está alterada en leucemia linfática crónica (LLC) y contribuye a la evasión tumoral, pero se sabe poco de las células NK en linfocitosis B monoclonal (LBM). En individuos sanos, la infección viral por citomegalovirus (CMV) induce la expansión de células NK con altos niveles del receptor de células NK (NKR) CD94/NKG2C específico para HLA-E, que promueve la internalización de NKG2C en un proceso dependiente de HLA-G. El genotipo del gen NKG2C también su distribución. La expresión de NKG2C en LLC y LBM no ha sido caracterizada.

Objetivos: 1. Analizar la distribución de NKG2C y otros NKR en células NK de pacientes con LLC y LBM. 2. Relacionar la expresión de NKR con características clínicas y biológicas de los pacientes.

Métodos: Se estudiaron 24 pacientes con LBM y 37 LLC (Tabla). Se analizó la expresión de seis NKR (NKG2A, NKG2C, ILT2, KIR, CD161 y CD57) en las células NK de sangre periférica por citometría de flujo (CF). Se genotipó el gen NKG2C (N=105, con 81 LBM/LLC adicionales) y se evaluó la expresión génica de NKG2C en 26 casos. En ocho pacientes con LLC y alta linfocitosis (LLC-AL, =20x10⁹/L) se evaluó la expresión tumoral de HLA-E y HLA-G por CF.

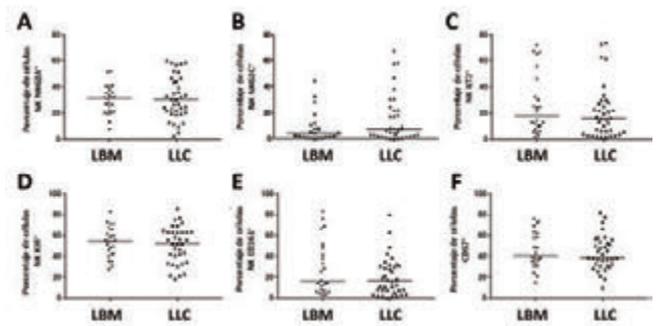


Figura 1. Comparación del porcentaje de células NK (CD56+CD3-) con expresión de NKG2A (A), NKG2C (B), ILT2 (C), KIR (D), CD161 (E) y CD57 (F) en los pacientes con LBM y LLC.

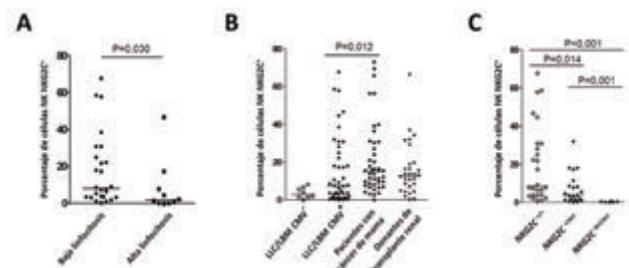


Figura 2. Comparación de la expresión de NKG2C en (A) LLC con alta linfocitosis (>=20x10⁹/L) y baja linfocitosis; (B) Pacientes LBM/LLC según la serología para CMV, y dos cohortes control CMV+ apareadas por edad; (C) Genotipo del gen NKG2C en pacientes LBM/LLC.

Resultados: El recuento de células NK fue mayor en LLC que en LBM (mediana: 0,85 vs 0,57x10⁹/L, P<0,01), aunque representaban un porcentaje menor de los linfocitos totales (5,5 vs 10%, P<0,01). La distribución de NKR en LLC y LBM no difirió significativamente (Figura 1). En ambas el porcentaje de células NK NKG2C⁺ fue bajo (3,6% en LBM vs 6,8%, en LLC), especialmente en las LLC-AL (1,8% vs 8,1%, P=0,03) (Figura 2). Aunque el rango de NKG2C fue mayor en los pacientes HCMV⁺, la mediana no difirió significativamente de los HCMV⁻ (7,3 vs 2,9%, P=0,18). Los niveles de NKG2C fueron inferiores a los de dos cohortes control no-LLC, y se constató el impacto de las deleciones NKG2C (Figura 2). El porcentaje de NKG2C no se asoció con otros factores pronósticos (CD38, ZAP-70, del(13q), +12 o IGHV). La baja expresión de NKG2C (<5,5%) en pacientes con LLC se asoció a tiempos hasta el primer tratamiento más cortos (supervivencia libre de tratamiento a los 5 años: 67% vs 95%, P=0,03), aunque perdía la significancia en el análisis multivariado junto a otros factores propios de la célula tumoral (CD38 y alta linfocitosis). Las células LLC estudiadas mostraron una alta expresión de HLA-E (>98%), y expresión variable de HLA-G (12,4%, rango: 0,5-56,4). Los niveles de NKG2C fueron menores en aquellos pacientes con mayor expresión tumoral de HLA-G (MFI relativa >1) (0,7% vs 6,1%, P=0,06).

Conclusiones: 1. Las células NK de LBM y LLC tienen una baja expresión de NKG2C, particularmente en pacientes con LLC y alta linfocitosis. 2. Este hallazgo puede estar relacionado con la exposición a las células B tumorales, en concreto al HLA-E:G tumoral. 3. La peor evolución en los pacientes con menor expresión de NKG2C se asocia a una mayor linfocitosis.

Agradecimientos. 17SGR437

No se declaran conflictos de interés.

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de los pacientes incluidos en el estudio de receptores NKR por citometría de flujo.

Característica	LBM (N=24)	LLC (N=37)	P-valor
Edad mediana (rango)	77 (50-89)	71 (43-89)	0,148
Hombres	15 (54,2%)	22 (59,5%)	0,793
Estado Binet avanzado (B o C)	NA	5/37 (13,5%)	NA
Leucocitosis (x10 ⁹ /L)	9,2 (4,9-16,4)	19,3 (11,5-90,0)	<0,001
Linfocitosis (x10 ⁹ /L)	4,8 (1,8-9,5)	12,8 (7,8-84,6)	<0,001
Células B clonales (x10 ⁹ /L)	2,4 (0,5-4,8)	9,6 (5,5-76,1)	<0,001
Serologías víricas			
CMV positivo	20/24 (83,3%)	27/31 (75,0%)	0,718
EBV positivo	10/22 (45,5%)	19/23 (78,3%)	1,000
VHC positivo	3/24 (12,5%)	1/35 (2,9%)	0,294
VHB positivo	4/24 (16,7%)	7/35 (18,9%)	1,000
VH1 positivo	0/24 (0%)	0/34 (0%)	1,000
ZAP-70 positivo	4/10 (40,0%)	6/28 (21,4%)	0,404
CD38 positivo	4/18 (22,2%)	8/32 (25,0%)	1,000
IGHV no mutado	2/18 (11,1%)	5/31 (16,1%)	1,000
FISH			
Deleción 13q	9/17 (52,9%)	15/33 (45,5%)	0,787
Trisomía 12	2/17 (11,8%)	7/33 (21,2%)	0,700
Deleción 11q (A7M)	1/17 (5,9%)	1/33 (3,0%)	1,000
Deleción 17p (TP53)	0/17 (0%)	2/33 (6,1%)	0,542

CO-089

IMPLICACIONES DE LA PÉRDIDA DE BIRC3 EN LA BIOLOGÍA, PROGRESIÓN Y RESPUESTA A TERAPIAS DIRIGIDAS EN LLC CON DELECCIÓN DE 11Q

Quijada Álamo Miguel¹, Hernández Sánchez María¹, Rodríguez Vicente Ana-Eugenia¹, Pérez Carretero Claudia¹, Martín Izquierdo Marta¹, Santos Mínguez Sandra¹, González Briones Sara¹, Miguel García Cristina¹, Rodríguez Iglesias Irene¹, Corral Filomena¹, Del Pozo María¹, Bastida José María¹, Vidal Manceñido María Jesús², Aguilar Carlos³, Queizán José Antonio⁴, González-Gascón y Marín Isabel⁵, Hernández Rivas José Ángel⁵, Benito Rocío¹, Ordóñez José Luis¹, Hernández Rivas Jesús María¹

¹Universidad de Salamanca, IBSAL, IBMCC, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer, Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.; ²Servicio de Hematología, Hospital Virgen Blanca, León, España.; ³Servicio de Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, Es-

paña.; ⁴Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, Segovia, España.; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Introducción: La pérdida de 11q22.3 (del(11q)) es una alteración citogenética frecuente en la leucemia linfática crónica (LLC). Uno de los genes involucrados en la patogénesis de esta deleción es *BIRC3*, que se encuentra perdido en un 80% de pacientes con del(11q). Asimismo, se ha reportado la presencia de mutaciones de pérdida de función en este gen en el 10% de casos con del(11q), lo que produce una pérdida bialélica de *BIRC3*. Los pacientes portadores de estas alteraciones presentan un pronóstico desfavorable y resistencia a quimioinmunoterapia, sin embargo, se desconoce el mecanismo biológico por el cual la pérdida de *BIRC3* contribuye a la progresión de la LLC, así como a la respuesta al tratamiento con nuevas terapias dirigidas.

Objetivos: Determinar el impacto funcional de la pérdida monoalélica y bialélica de *BIRC3* en la progresión, evolución clonal y respuesta al tratamiento en la LLC.

Métodos: Se realizó un análisis integrativo *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* de la implicación de la pérdida mono- o bialélica de *BIRC3* en la ruta de NF-κB, apoptosis, proliferación, competición clonal y respuesta a inhibidores de proteínas de la familia BCL2. *In vitro*, se generaron líneas celulares de LLC (HG3, MEC1) con del(11q) y/o mutación en *BIRC3* (*BIRC3*^{MUT}) mediante el sistema de edición genómica CRISPR/Cas9, reproduciendo las alteraciones observadas en pacientes. Para los experimentos *ex vivo* se emplearon células primarias de pacientes con o sin pérdida de *BIRC3* (n=22) en ausencia o presencia del microambiente tumoral (células estromales HS-5 + CpG+IL-2). En el modelo *in vivo* se generaron xenotrasplantes intravenosos en ratones inmunodeficientes NSG (n=20) a partir de los modelos celulares editados con del(11q) y/o *BIRC3*^{MUT}.

Resultados: Se evaluó la actividad nuclear de los componentes principales de la ruta de NF-κB mediante ELISA e inmunoblot en los modelos generados por CRISPR/Cas9. Estos ensayos revelaron que las células con pérdida mono- o bialélica de *BIRC3* presentaron mayores niveles de activación nuclear de los factores p52 y RelB (implicados en la señalización NF-κB no-canónica) con respecto a las células sin alteraciones en *BIRC3* (WT) (P<0.001; P<0.001). En pacientes de LLC con pérdida de *BIRC3* se observó también un incremento de la actividad de p52 y RelB en presencia del microambiente tumoral (P=0.01; P=0.07). Además, los pacientes con pérdida de *BIRC3* mostraron un incremento en los niveles de la proteína anti-apoptótica BCL2 y una correlación directa entre los niveles de BCL2 y p52 (P=0.01). En base a estos resultados, el uso de los inhibidores selectivos de proteínas de la familia BCL2 reveló que las células del(11q) *BIRC3*^{MUT} son especialmente sensibles a venetoclax y A-1331852 (inhibidores de BCL2 y BCL-xL, respectivamente, P=0.005; P=0.03), señalando las alteraciones de *BIRC3* como posible marcador predictor del tratamiento con estos fármacos. En concordancia con la disregulación en NF-κB y apoptosis, estudios de MTT y citometría de flujo demostraron que las células del(11q) *BIRC3*^{MUT} presentan mayor capacidad proliferativa y competitiva que las células del(11q) *BIRC3*^{WT} (P=0.009; P=0.006). Estos resultados se validaron en un modelo xenograft *in vivo*, donde se observó una aceleración de la progresión de la LLC en el bazo de ratones xenotrasplantados con células del(11q) *BIRC3*^{MUT} (P=0.015).

Conclusiones: Nuestro estudio aporta evidencia biológica que indica que los pacientes de LLC con del(11q) y mutaciones de *BIRC3* deberían ser considerados como una entidad de alto riesgo de progresión y podrían verse beneficiados del uso de regímenes basados en venetoclax.

Financiación: PI18/01500; JCYL-EDU/529/2017-(MQÁ).

Conflicto-de-intereses: No

CO-090

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ACALABRUTINIB EN MONOTERAPIA EN TUMORES DE CÉLULAS B MADURAS: ANÁLISIS AGRUPADO DE ENSAYOS CLÍNICOS

De la Serna Javier¹, Furman Richard R.², Byrd John C.³, Owen Roger G.⁴, O'Brien Susan M.⁵, Brown Jennifer R.⁶, Hillmen Peter⁴, Stephens Deborah M.⁷, Baek Marshall⁸, Christian Belth³, Dyer Martin J.S.⁹, Streetly Matthew J.¹⁰, Sun Clare¹¹, Rule Simon¹², Wang Michael¹³, Ghia Paolo¹⁴, Jurczak Wojciech¹⁵, Pagel John M.¹⁶, Sharman Jeff P.¹⁷

¹Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; ²Weill Cornell Medicine, New York Presbyterian Hospital, New York, NY, EEUU; ³The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH, EEUU; ⁴St. James's University Hospital, Leeds, Reino Unido; ⁵Chao Family Comprehensive Cancer Center, University of California-Irvine, Irvine, CA, EEUU; ⁶Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, EEUU; ⁷University of Utah Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City, UT, EEUU; ⁸Acerta Pharma, South San Francisco, CA, EEUU; ⁹The Ernest and Helen Scott Haematological Research Institute, University Hospitals of Leicester NHS Trust, Leicester, Reino Unido; ¹⁰Guy's Hospital, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, Reino Unido; ¹¹National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD, EEUU; ¹²Plymouth University Medical School, Plymouth, Reino Unido; ¹³The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, EEUU; ¹⁴Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia; ¹⁵Maria Skłodowska-Curie National Institute of Oncology, Krakow, Polonia; ¹⁶Swedish Cancer Institute, Seattle, WA, EEUU; ¹⁷Willamette Valley Cancer Institute/US Oncology, Eugene, OR, EEUU

Introducción: Acalabrutinib es un fármaco inhibidor covalente altamente selectivo de la tirosina quinasa de Bruton de nueva generación, aprobado en Estados Unidos para pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) y linfoma de células del manto (LCM) previamente tratados.

Objetivos: Se evaluó el perfil de seguridad del tratamiento con acalabrutinib en monoterapia en múltiples tumores de células B.

Métodos: Se agruparon los datos de pacientes tratados con =1 dosis de monoterapia con acalabrutinib en 9 estudios (ACE-CL-007: fase III, LLC, n = 224; ACE-CL-309: fase III, LLC, n = 190; ACE-CL-001: fase I/II, LLC/LLCP / síndrome de Richter / leucemia prolinfocítica, n = 301; 15-H-0016: fase II, LLC/LLCP, n = 48; ACE-LY-002: fase Ib, linfoma difuso de células B grandes activadas, n = 21; ACE-LY-003: fase II, linfoma folicular, n=14; ACE-LY-004: fase II, LCM, n = 124 ; ACE-MY-001: fase Ib, mieloma múltiple, n=13; ACE-WM-001: fase II, macroglobulinemia de Waldenström, n = 106). A la mayoría de los pacientes se les administró 100 mg/dos veces al día de acalabrutinib (100-400 mg dosis total diaria). Se evaluaron los eventos adversos (EAs). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Tabla 1. Incidencia de EAs, EAs graves, EAs más frecuentes (cualquier grado =15% de pacientes y grado =3 en =5% de pacientes).

	Cualquier grado, n (%)	Grado =3, n (%)
EAs	1001 (96)	563 (54)
EAs graves	405 (39)	360 (35)
EAs frecuentes		
Cefalea	393 (38)	11 (1)
Diarrea	382 (37)	27 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	229 (22)	8 (1)
Contusión	226 (22)	0
Náuseas	226 (22)	12 (1)
Fatiga	222 (21)	18 (2)
Tos	218 (21)	1 (<1)
Artralgia	119 (19)	7 (1)
Anemia	138 (13)	81 (8)
Neutropenia	128 (12)	116 (11)
Neumonía	90 (9)	53 (5)

Resultados: Fueron incluidos un total de 1040 pacientes (edad media: 67 años [intervalo: 32-90]; Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) =1: 93%; mediana de duración de la exposición: 24,6 m [rango: 0-58.5]). Un total de 360 pacientes (34%) interrumpió

el tratamiento con acalabrutinib, más frecuentemente debido a progresión de la enfermedad (PE; 17%). Los EAs conllevaron la interrupción del tratamiento en 97 pacientes (9%); de los cuales en > 2 pacientes fue por neumonía (n = 5) y trombocitopenia (n = 4). La incidencia de eventos adversos, incluyendo los más comunes (de cualquier grado y de grado =3), se muestran en la Tabla. Los eventos de interés clínico (EIC) incluyeron: fibrilación auricular de cualquier grado en 46 pacientes (4%) y de grado =3 en 13 pacientes; hemorragia mayor (cualquier grado) en 37 pacientes (4%); infecciones de grado =3 en 183 pacientes (18%); hipertensión (cualquier grado) en 79 pacientes (8%) y de grado =3 en 36 pacientes (4%); y segundas neoplasias (SN) excluyendo cáncer de piel no melanoma (CPNM, cualquier grado) en 68 pacientes (7%). La mediana de tiempo (rango) de inicio en días de cada EIC (cualquier grado) fueron las siguientes: fibrilación auricular 522 (8-1280); hemorragia mayor 293 (4-1327); infecciones 92 (1-1317); hipertensión 157 (2-1345); SN excluyendo CPNM, 339 (7-1499). Se informó de la muerte de 139 pacientes (13%), más comúnmente debida a PE (6%) y EAs (5%).

Conclusión: La monoterapia con acalabrutinib ha demostrado un perfil de tolerabilidad favorable en múltiples tumores de células B maduras. Análisis adicionales explorarán más a fondo las características longitudinales de los EAs.

Síndromes Mielodisplásicos

CO-091

PAPEL DE LAS ALTERACIONES TRANSCRIPCIONALES EN LA REGULACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS DURANTE EL ENVEJECIMIENTO Y EN LA PATOGENIA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Ezponda Teresa¹, Berastegui Nerea¹, Romero Juan Pablo¹, Ainciburu Marina¹, Alfonso Ana², Vilas-Zornoza Amaia¹, Vilas-ZornozaSan Martín Patxi¹, Castro Laura¹, Jimenez Tamara³, López Félix³, Hernández Jesús M.³, Molero Antonieta⁴, Montoro Julia⁴, Tazon Barbara⁴, Paiva Bruno¹, Rouault-Pierre Kevin⁵, Díez-Campelo María³, Valcárcel David⁴, Lara David¹, Prosper Felipe²

¹CIMA Universidad de Navarra; ²Clínica Universidad de Navarra; ³Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; ⁴Hospital Universitario Vall d'Hebron; ⁵Barts Cancer Institute

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 multilinea o unilínea sin tratamiento previo (mediana de 71 años). Los perfiles transcripcionales de las células se determinaron mediante MARSseq. Los ensayos de sobreexpresión de DDIT3 se realizaron en un sistema de diferenciación ex vivo y se analizaron mediante citometría, MARSseq y single-cell RNAseq.

Resultados: Analizamos los dinámismos transcripcionales a lo largo del eje envejecimiento-SMD, detectando diferentes patrones de expresión: algunos genes mostraron alteración exclusiva en el envejecimiento o en la progresión a SMD, otros presentaron una alteración continua a lo largo del eje, y algunos mostraron una regulación opuesta en el envejecimiento y en la transición a SMD. Un análisis de ontología funcional sugería que las alteraciones detectadas en el envejecimiento predisponían a las HSCs para una transformación mieloides. Además, entre los genes específicamente alterados en SMD se detectaron lesiones con posibles efectos en el desarrollo de SMD, como la sobreexpresión de DDIT3, un miembro de la familia de factores de transcripción (FT) C/EBPs. Para determinar sus posibles efectos en el desarrollo de SMD, DDIT3 se sobreexpresó exógenamente en HSC primarias sanas. La sobreexpresión de DDIT3 produjo un perfil transcripcional similar a SMD, sugiriendo que este factor podría ser clave en la adquisición de la enfermedad. Utilizando un sistema de diferenciación ex vivo, determinamos cómo la sobreexpresión de DDIT3 disminuía el número de colonias eritroides y mieloides y alteraba la diferenciación eritroide en cultivo líquido, produciendo una acumulación anormal de eritroblastos (CD71+CD235a+) e impidiendo la diferenciación terminal. Un estudio más profundo mediante scRNAseq demostró que DDIT3 impedía la diferenciación a eritroblastos ortocromáticos, provocando su acumulación entre los estadios de CFU y eritroblasto basófilo. El análisis transcripcional de estas células mostró como el defecto en la diferenciación se asociaba con alteraciones profundas en el transcriptoma de estas células, donde DDIT3 promovía un perfil transcripcional más inmaduro que el de las células control e impedía la activación de genes requeridos para una adecuada diferenciación eritroide, como genes implicados en el transporte de oxígeno, o FT encargados de guiar la eritropoyesis, tales como GATA1, TAL1, KLF1 o ATF1.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que las HSC experimentan cambios transcripcionales en el eje envejecimiento-SMD que podrían contribuir a la adquisición de la enfermedad. En particular, nuestros datos muestran que DDIT3 puede ser un potencial impulsor de la transformación a SMD.

CO-092

MODELOS IN VIVO PARA ESTUDIAR LA COOPERACIÓN ENTRE SPLICING Y METILACIÓN DE ADN EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Martínez-Valiente Cristina¹, Gutiérrez-Adán Alfonso², García-Ruiz Cristian¹, Rosón-Burgo Beatriz¹, González-Romero Elisa¹, Liquori Alessandro¹, Barragán Eva³, Cordon Lourdes⁴, Boluda-Navarro Mireia¹, Morote-Faubel Mireya¹, Ibañez Mariam^{1,4}, Sanz Miguel Ángel^{1,3}, Sanz Guillermo^{1,3}, Cervera José⁵, Sanjuan-Pla Alejandra¹

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia.; ²Dpto. Reproducción Animal, Instituto Nacional de Investigaciones agrarias (INIA), Madrid.; ³Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. Laboratorio de Biología Molecular. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.; ⁴Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. Unidad de Citómica, IIS La Fe, Valencia.; ⁵Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. Unidad de Genética. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Introducción: Las técnicas de secuenciación masiva han permitido identificar las mutaciones somáticas recurrentes en pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD). Las mutaciones más comunes ocurren en genes relacionados con el splicing del ARN (SF3B1, SRSF2, U2AF1, y ZRSR2) y con modificadores epigenéticos (TET2, ASXL1 y DNMT3A). Además, se ha observado que ambos tipos de mutaciones tienden a concurrir, sugiriendo que puede existir una cooperación entre ambos procesos en la patogénesis de la enfermedad. Nuestro objetivo es crear un modelo de ratón que presente alteraciones tanto en U2af1 como en Tet2 y caracterizar molecular y funcionalmente su sistema hematopoyético para observar si existe alguna alteración relacionada con los SMD.

Métodos: Nuestro modelo se originó mediante cruzamiento convencional entre dos líneas de ratón generadas previamente empleando el sistema CRISPR/Cas9. Los ratones presentaban una delección de 5 nucleótidos en heterocigosis en el exón 6 del gen U2af1 y de 11 nucleótidos en homocigosis en el exón 3 del gen Tet2. Mediante citometría de flujo se analizaron los diferentes linajes hematopoyéticos para detectar alteraciones inmunofenotípicas en sangre, médula ósea y bazo. Se llevó a cabo la tinción de May-Grünwald Giemsa en médula ósea para estudiar posibles cambios citomorfológicos. Además, para determinar la funcionalidad de las células madre y progenitores hematopoyéticos, se realizaron trasplantes competitivos en ratones receptores wild-type y ensayos de unidades formadoras de colonias. Por último, se elaboró un análisis del transcriptoma utilizando RNA-seq, para así detectar posibles cambios de expresión y alteraciones en el patrón de splicing.

Resultados: Mediante citometría de flujo, se observó un aumento de células LSK (Lin⁻ Sca-1⁺ c-kit⁺) en médula ósea de ratones U2af1/Tet2. En este tejido, también se encontraron alteraciones en progenitores mieloides y mega/eritroides. En sangre periférica se detectó un incremento de células mieloides (Mac-1⁺ Gr-1⁺), pero éste no se vio reflejado en el hemograma de los ratones U2af1/Tet2. Por otro lado, mediante el análisis transcriptómico entre LSK U2af1/Tet2 vs control se encontraron 556 genes diferencialmente expresados y 1242 eventos de splicing alternativo diferencialmente expresados en 998 genes, siendo el salto de exón el evento más representado.

Conclusiones: Para estudiar funcionalmente la cooperación de las rutas del splicing y de la metilación del ADN en los SMD, hemos creado un modelo de ratón modificado genéticamente en U2af1/Tet2. Este doble mutante muestra ciertas alteraciones hematológicas tanto a nivel de médula ósea como de sangre periférica. Sin embargo, a día de hoy, no se ha visto que enfermen ni desarrollen SMD/CMML, lo que podría significar que se requieren periodos de observación más largos.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos: Estudio financiado por las ayudas SAF2017-82171-R; ACIF/2018/255; CB16/12/00284, FEHH 2018-2020; GV/2019/084; IS-CIII: PI16/011113, PI16/00665, PI18/01472, PI18/01340 PI19/0730 y PI19/00812; IMI2 Exp.116026.

CO-093

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON DELECCIÓN 20Q: INCIDENCIA, VALOR PRONÓSTICO E IMPACTO TERAPÉUTICO DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS DEL GEN ASXL1 Y DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS

Martin Castillo I¹, Villamon Ribate E¹, Abellan Sanchez R², Calasanz Abinzano MJ³, Irigoyen Barranco A³, Such Taboada E⁴, Mora Castera E⁴, Gutiérrez Serrano M⁵, Collado Nieto R⁶, Vara Pampliega M⁷, Blanco ML⁸, Oartzabal Ormategi I⁹, Alvarez De Andres S¹⁰, Bernal Del Castillo T¹¹, Granada Font I¹², Xicoy Cirici B¹², Jerez Cayuela A¹³, Fernandez González R¹⁴, Tormo Díaz M¹, Grupo Español De Síndromes Mielodisplásicos Gesmd¹⁵

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.; ²Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.; ³CIMA LAB Diagnostics. Universidad de Navarra.; ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.; ⁵Departamento de Genética, Hospital Universitario Infanta Sofía.; ⁶Servicio de Hematología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.; ⁷Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Cruces.; ⁸Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.; ⁹Servicio de Hematología. Hospital de Txagorritxu.; ¹⁰NIMGenetics, Genómica y Medicina. Madrid.; ¹¹Servicio de Hematología. Hospital Universidad de Asturias, IISPA, IUOPA.; ¹²Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras. Universidad Autónoma de Barcelona.; ¹³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer.; ¹⁴Unidad de Citogenética Oncohematológica. Hospital Clínico Universitario de Santiago.; ¹⁵Asociación SEHH. Madrid

Introducción: En pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) la delección 20q [del(20q)] es una alteración cromosómica recurrente de pronóstico favorable cuando se presenta como alteración única. Sin embargo, el punto de ruptura de la del(20q) es muy variable y puede ocasionar la delección del gen ASXL1 (20q11.21). Este gen es un importante regulador epigenético de la hematopoyesis y sus alteraciones han sido asociadas a una menor supervivencia de los pacientes y a una baja respuesta a azacitidina (AZA).

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó una cohorte de 153 pacientes con SMD y del(20q): 93 pacientes (61%) con del(20q) como alteración única y 60 pacientes (39%) con otras alteraciones adicionales. El análisis cromosómico de ASXL1 se realizó mediante FISH (Empire Genomics probe). Las muestras con ASXL1 alterado fueron también analizadas con el array SurePrint G3 Human CGH Array kit 8x60K (Agilent). Se analizó en todos los pacientes por high resolution melting y secuenciación directa el estado mutacional de ASXL1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, DNMT3A, IDH1, IDH2, RUNX1, TP53 y SETBP1. Se realizó un ensayo *in vitro* de la respuesta a AZA en las líneas celulares leucémicas HAP1 y HAP1 ASXL1 knockout (Horizon). Se analizaron las características clínicas y su asociación con los hallazgos moleculares con el programa SPSS (v.17.0). Nivel de significación estadística, P<0,05.

Resultados: Las características generales de la serie se muestran en la Tabla 1. Mediante FISH se detectó ASXL1 alterado en 44 pacientes (29%; Figura 1): 34 pacientes (22%) con delección cromosómica de ASXL1 (ASXL1^{del}) y 10 casos (6,5%) con amplificación (ASXL1^{amp}). Se analizaron los 44 casos por array encontrándose también alterado en 24 pacientes (16%) el gen más centromérico KIF3B: 19 casos (12%) con delección (KIF3B^{del}) y 5 casos (3%) con amplificación (KIF3B^{amp}). Los pacientes ASXL1^{del} presentaron un menor nivel de plaquetas (68x10⁹/L vs. 103x10⁹/L, P=0,046) y una baja respuesta a AZA (9% vs. 43%, P=0,04). Los pacientes ASXL1^{amp} mostraron una mayor neutropenia (1,11 x10⁹/L vs. 1,92 x10⁹/L, P=0,047) y se asociaron con cariotipos complejos (80% vs. 23%, P<0,001) al igual que los pacientes KIF3B^{amp} (80% vs. 25%, P=0,011). En los casos con IPSS-R de bajo riesgo (n=84) la presencia de ASXL1^{del} se asoció con progresión a LMA (33% vs. 11%, P=0,029). Setenta pacientes (46%) de la serie presentaron =1 mutación genética (Figura 1). El 95% de las mutaciones de ASXL1 fueron de tipo frameshift o nonsense y se asociaron a una menor supervivencia global (SG, 22 vs. 62 meses, P=0,016). Las mutaciones en TP53 se asociaron a progresión a LMA (55% vs. 16%, P=0,005) y a una menor SG (24 vs. 57 meses, P=0,037). Los pacientes con ASXL1 alterado por delección cromosómica o por mutación presentaron una menor SG (32 vs. 70 meses, P=0,005; Figura 2). En el ensayo *in vitro*, a concentración 2 μM de AZA la línea HAP1 ASXL1 knockout mostró respecto a la HAP1 una menor inhibición al fármaco (26% vs. 46%, P=0,003), una menor apoptosis celular temprana (17% vs. 34%, P<0,001) y un menor bloqueo en la fase G₀/G₁ del ciclo celular (6% vs. 23%, P=0,009).

Conclusiones: En la serie de SMD con del(20q) las alteraciones cromosómicas de ASXL1 así como sus mutaciones genéticas se asociaron a características clínico-biológicas más adversas. Su detección al diagnóstico permitiría la rápida identificación de un subgrupo de pacientes con peor pronóstico en beneficio de terapias más tempranas y eficaces.

*Conflicto de interés: Los autores del presente trabajo declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

*Este trabajo ha sido financiado íntegramente por la 3ª BECA 2019 del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD).

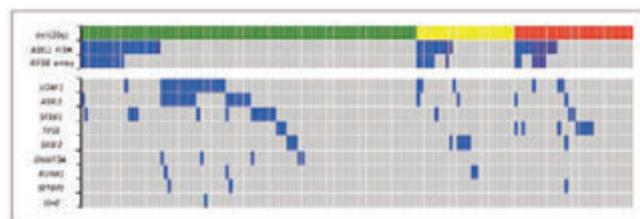


Figura 1. Alteraciones cromosómicas de ASXL1, de KIF3B y mutaciones genéticas encontradas en los 153 pacientes de la serie analizada. Cada columna representa un paciente. En verde los casos con del(20q) como alteración única, en amarillo los casos del(20q) con una alteración cromosómica adicional y en rojo los cariotipos complejos. Para ASXL1 y KIF3B en azul se muestra la presencia de delección y en morado de amplificación.

Tabla 1. Características principales de serie.

	Total	No=153	%	Total	No=153	%
Edad, mediana*		74 (45-93)				
< 65 años	31	20	65			
≥ 65 años	122	80	65			
Sexo						
Hombre	104	68	65			
Mujer	49	32	65			
Clasificación OMS 2016						
SMD-OU	25	16	64			
SMD-OM	64	42	66			
SMD-SA-OU	5	4	80			
SMD-SA-OM	14	9	64			
SMD-EB-1	20	13	65			
SMD-EB-2	20	13	65			
SMD no clasificable	4	3	75			
Hb (g/dL), mediana*		0,8 (0,2-14,0)				
Plaquetas (x10⁹/L), mediana*		92 (9-500)				
Leucos. (x10⁹/L), mediana*		3,8 (1,1-37,7)				
PMNbs (x10⁹/L), mediana*		1,6 (0,1-36,3)				
SA (%), mediana*		0 (0-80)				
Distos MO (%), mediana*		2 (0-10)				
LDH, mediana*		302 (112-1058)				
Ferritina, mediana*		312 (11-2017)				
IPSS-R						
< 65 años	31	20	65			
≥ 65 años	122	80	65			
Sexo						
Hombre	104	68	65			
Mujer	49	32	65			
Clasificación OMS 2016						
SMD-OU	25	16	64			
SMD-OM	64	42	66			
SMD-SA-OU	5	4	80			
SMD-SA-OM	14	9	64			
SMD-EB-1	20	13	65			
SMD-EB-2	20	13	65			
SMD no clasificable	4	3	75			
Hb (g/dL), mediana*		0,8 (0,2-14,0)				
Plaquetas (x10⁹/L), mediana*		92 (9-500)				
Leucos. (x10⁹/L), mediana*		3,8 (1,1-37,7)				
PMNbs (x10⁹/L), mediana*		1,6 (0,1-36,3)				
SA (%), mediana*		0 (0-80)				
Distos MO (%), mediana*		2 (0-10)				
LDH, mediana*		302 (112-1058)				
Ferritina, mediana*		312 (11-2017)				

OMS: Organización Mundial de la Salud; SMD: síndrome mielodisplásico; OU: displasia unilateral; OM: displasia multilineal; SA: sideroblastos en anillo; EB: exceso de blastos; MO: Hemoglobina M; EB: exceso de blastos; MO: médula ósea; IPSS-R: índice pronóstico internacional revisado; EPO: eritropoyetina; AZA: azacitidina; IHWG: criterios respuesta internacional Working Group 2016; LMA: leucemia mieloide aguda; AtoTPH: trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos.

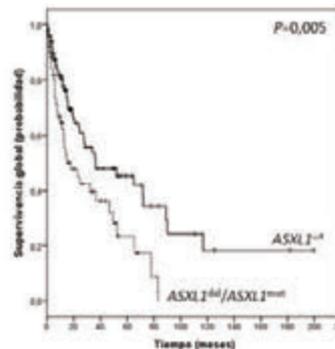


Figura 2. Curva de supervivencia global obtenida en los pacientes con ASXL1 alterado por delección cromosómica o por mutación genética respecto a los pacientes con ASXL1 sin alteraciones.

CO-094

PROPORCIÓN DE ERITROBLASTOS CD71+ EN MÉDULA ÓSEA COMO FACTOR PREDICTIVO DE LA RESPUESTA A DARBEPOETINA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Carrillo-Tornel S¹, Chen-Liang Tzu Hua¹, Hurtado AM¹, Casado-Prieto A¹, García-Malo MD¹, Nieto JB¹, Lozano ML¹, Vicente V¹, Ortuño FJ¹, Jerez A¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. CRH-IMIB. Universidad de Murcia

Introducción: CD71 (receptor de la transferrina) no se expresa en la membrana de los eritrocitos ni de los estadios más inmaduros de la serie eritroide, pero su presencia en eritroblastos comienza y se incrementa de manera paralela a la dependencia de éstos a eritropoyetina. Nuestro objetivo es determinar el valor predictivo de repuesta a darbeopoetina en el tratamiento de la anemia de los síndromes mielodisplásicos de diversos parámetros del compartimento de eritroblastos CD71+ en la médula ósea pretratamiento.

Pacientes y Métodos: Criterios de inclusión: i) disponer de estudio mediante citometría de flujo de la médula ósea con combinación CD71-FITC-A/CD45-PerCP-Cy5 en los tres meses previos a iniciar darbeopoetina (Figura 1). ii) sólo se incluyeron pacientes que recibieron darbeopoetina, a dosis inicial de 150 o 300 mcg por semana. Definimos la respuesta eritroide según los criterios del IWG 2006 y 2018, realizando regresión uni- y multivariante.

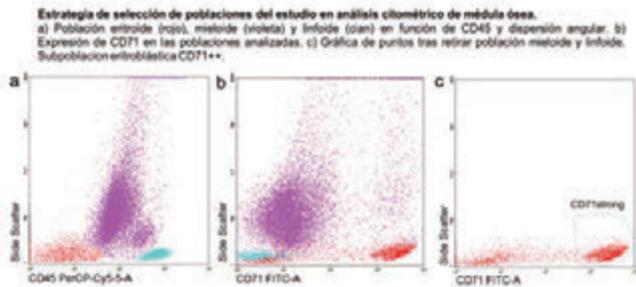


Figura 1.

Resultados: En los 107 pacientes incluidos, la edad mediana era de 78 años, con un ligero predominio del género femenino (55%). La cohorte incluía pacientes de riesgo bajo mayoritariamente, según IPSS-R: 11.2% de riesgo muy bajo, 44.9% bajo y 43.9% riesgo intermedio. El 23.5% de los pacientes presentaban requerimiento transfusionales altos, un 45.1% bajos y un 31.4% no había necesitado transfusiones antes de iniciar darbeopoetina. **Factores predictores de respuesta (Cheson 2006):** Cincuenta y ocho (54.7%) pacientes respondieron. En el análisis univariante obtuvieron la significación estadística, los niveles EPOs=135 UI/L (mejor punto de corte en nuestra serie), blastos en MO ≤ 5%, plaquetas >113.500/uL, leucocitos >2.500/uL, hemoglobina >8.25g/dL, CD34+ en MO ≤ 1%, compartimento eritroblastos CD71+ > 30%, intensidad de fluorescencia media (IFM) del compartimento eritroblastos CD71+ > 2233, la ratio mieloide/eritroide por citometria de flujo > 3.4, y no presentar altos requerimientos transfusionales. En el multivariante mantuvieron la independencia pronóstica unos niveles EPOs=135 UI/L (RR 5.6) y compartimento eritroblastos CD71+ > 30% (RR 4.8). **Factores predictores de respuesta (Fenaux 2018):** Sesenta y tres pacientes (59.4%) respondieron según los nuevos criterios. En el análisis univariante, niveles EPOs=100UI/L (mejor punto de corte en nuestra serie), blastos en MO ≤ 5%, leucocitos >4.600/uL, hemoglobina >8.25g/dL, CD34+ en MO ≤ 1%, compartimento eritroblastos CD71+ > 30%, IFM eritroblastos CD71+ > 2233, y el IPSS-R muy bajo o bajo. En el multivariante (Tabla 1) mantuvieron la independencia pronóstica unos niveles EPOs=100 UI/L (RR 5.7) y compartimento eritroblastos CD71+ > 30% (RR 5.1). La dosis de darbeopoetina (150/300) no influyó de manera significativa en la tasa de respuestas.

Conclusión: Comunicamos, por vez primera, el valor predictor independiente del tamaño del compartimento de eritroblastos dependientes de eritropoyetina (CD71+) en médula ósea para la respuesta a darbeopoetina en SMD.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Tabla 1. Regresión multivariante de potencial (p<0.05 en regresión univariante) factores predictores de respuesta, según criterios IWG 2018, a darbeopoetina en SMD.

Variable	Dicotomización	Punto de corte	Cox Multivariante		
			p	RR	IC95
Nivel EPO (mU/ml)	AUC=0,279 (S= 0,277; 1-E= 0,593)	100	0,01	5,735	(1,513 - 21,731)
Hemoglobina (g/dL)	AUC=0,680 (S= 0,793; 1-E= 0,476)	8,25	0,054	3,871	(0,980 - 15,295)
Blastos MO, (%)	AUC=0,363 (S= 0,274; 1-E= 0,512)	4,5	0,961	0,964	(0,221 - 4,208)
Leucocitos (x10 ⁹)	AUC=0,652 (S= 0,700; 1-E= 0,395)	4,65	0,456	0,594	(0,151 - 2,333)
CD45- CD71+, (%)	AUC=0,722 (S= 0,789; 1-E= 0,368)	29,58	0,012	5,166	(1,427 - 18,701)
CD45- CD71+, (IFM)	AUC=0,689 (S= 0,702; 1-E= 0,368)	2233,29	0,139	2,663	(0,728 - 9,744)
IPSS-R	1-2 vs. 3		0,635	1,435	(0,324 - 6,357)

CO-095

ESTUDIO FASE 2 DE PEVONEDISTAT+AZACITIDINA vs AZACITIDINA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) DE ALTO RIESGO, LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMCC) O LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) <30% DE BLASTOS (NCT02610777)

Diez Campelo María¹, Adès Lionel², Watts Justin³, Radinoff Atanas⁴, Aman Sangerman Montserrat⁵, Cerrano Marco⁶, Font López Patricia⁷, Zeidner Joshua⁸, Graux Carlos⁹, Liesveld Jane¹⁰, Selleslag Dominik¹¹, Tzvetkov Nikolay¹², Fram Robert J.¹³, Zhao Dan¹³, Bell Jill¹³, Friedlander Sharon¹³, Faller Douglas V.¹³, Sekeres Mikkael A.¹⁴

¹Departamento de hematología, Hospital Universitario de Salamanca (HUS/IBSAL), CIBERONC y Centro de investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, Spain; ²Hôpital Saint-Louis, Paris, France.; ³Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, USA; ⁴University Hospital Sveti Ivan Rilski, Sofia, Bulgaria; ⁵Institut Català d'Oncologia-Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Hospitalet, Barcelona, Spain.; ⁶Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, Division of Hematology, University of Turin, Turin, Italy; ⁷Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain; ⁸University of North Carolina, Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, NC, USA; ⁹Université Catholique de Louvain, Centre Hospitalier Universitaire, Namur, Yvoir, Belgium; ¹⁰The James P Wilmot Cancer Institute, University of Rochester, Rochester, NY, USA; ¹¹AZ Sint Jan Brugge-Oostende, Brugge, Belgium; ¹²MHAT Dr. Georgi Stranski, Clinic of Haematology, Pleven, Bulgaria; ¹³Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited; ¹⁴Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

Introducción: Pevonedistat (P), la primera molécula-pequeña inhibidora de la enzima activadora-NEDD8, interrumpe la degradación proteasómica de proteínas seleccionadas y ha demostrado una actividad clínica prometedora en combinación con azacitidina (A) en pacientes con LMA.

Métodos: Se incluyeron pacientes (pts) con SMD de alto riesgo/LMMC (Índice pronóstico internacional revisado, IPSS-R >3) o LMA <30% de blastos de nuevo diagnóstico, previamente no tratados con agentes hipometilantes, que fueron aleatorizados 1:1 a recibir de manera intravenosa (IV) P (20 mg/m² días 1/3/5) + A IV/subcutánea (75 mg/m² días 1-5/8/9) (n=58), o A en monoterapia (n=62), en ciclos de 28-días. El estudio fue diseñado con el objetivo principal de mejorar supervivencia libre de evento (SLE; tiempo desde la aleatorización hasta muerte/transformación a LMA). La supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG) y la seguridad también fueron evaluados. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) reportada por los pts y el estado de salud fueron evaluados mediante los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y el cuestionario EQ-5D-5L. Se realizó un perfil mutacional en el cribado de muestras de aspirado de médula ósea.

Resultados: En la población con intención de tratar (ITT) (n=120), la SLE presentó tendencia superior con P+A vs A (mediana 21.0 vs 16.6 meses; hazard ratio [HR]=0.67; 95% intervalo de confianza [CI], 0.42-1.05; P=.076) y fue superior en pacientes con SMD de alto riesgo (mediana 20.2 vs 14.8 meses; HR=0.54; 95% CI, 0.29-1.00; P=.045). La mediana de SG en la ITT fue de 21.8 vs 19.0 meses (HR=0.80; 95% CI, 0.51-1.26; P=.334), 23.9 vs 19.1 meses (HR=0.70; 95% CI, 0.39-1.27;

$P=.240$) en SMD de alto riesgo ($n=67$), y 23.6 vs 16.0 meses ($HR=0.49$; 95% CI, 0.22-1.11; $P=.081$) en LMA <30% de blastos ($n=36$) con P+A vs A, respectivamente. En pts evaluables para respuesta ($n=108$), la TRG con P+A vs A fue del 71% vs 60%; en SMD de alto riesgo ($n=59$), la TRG fue del 79% vs 57%, y la tasa de RC fue del 52% vs 27%. La mediana de intensidad de dosis de A fue del 97% (P+A) vs 98% (A). Los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 90% (P+A) vs 87% (A) de los pts (más comunes: neutropenia [33% vs 27%], neutropenia febril [26% vs 29%]). La CVRS reportada por los pts no difería entre ambos brazos; se mantuvieron puntuaciones medias similares (EORTC QLQ-C30) desde la entrada en el estudio y hasta final de tratamiento, y el índice medio EQ-5D y escalas visuales análogas no diferían entre ambos brazos durante el tratamiento. La actividad clínica también se observó en pts con SMD de alto riesgo o LMA <30% de blastos que presentaban mutaciones de mal pronóstico al tratarse con P+A.

Conclusiones: La combinación de P+A condujo a una SLE más prolongada vs A en SMD de alto riesgo, tuvo un perfil de seguridad comparable a A en monoterapia y se mantuvo la intensidad de la dosis de A. El estudio aleatorizado de fase 3 (NCT03268954) ha completado su reclutamiento para una mayor evaluación. Este estudio fue financiado por Millennium Pharmaceuticals, Inc, Cambridge, MA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

CO-096

IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES DE LOS GENES DE LA VÍA DE RAS EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Martín-Izquierdo Marta¹, López-Cadenas Félix², Jiménez-Aparicio Teresa³, Hernández-Sánchez Jesús¹, Lumbreras Eva², Ramos Fernando¹, Madinaveitia-Ochoa Andrés², Olivier Carmen¹, Aguilar Carlos², Rodríguez Juan Nicolás⁴, Rodríguez-Iglesias Irene⁵, González-Briones Sara⁶, Santos-Mínguez Sandra⁷, Miguel-García Cristina⁸, Gutiérrez Vanesa¹, Isidro Isabel M², Benito Rocío¹, Abáigar María², Díez-Campelo María¹, Hernández-Rivas Jesús María²

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC); ²Genética Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); ³Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Hematología, Hospital Universitario de León; ⁵Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ⁶Hematología, Hospital General de Segovia; ⁷Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria; ⁸Hematología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Introducción: En los últimos años, la aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación masiva en el estudio de los síndromes mielodisplásicos (SMD) ha generado importantes avances en su caracterización molecular. Sin embargo, debido a su gran heterogeneidad genética aún no se ha incorporado esta información a las clasificaciones pronósticas y el IPSS-R molecular está pendiente de publicación. En concreto, las mutaciones en la vía de Ras se han descrito en un 5-10% de los pacientes con SMD, pero su relevancia clínica está aún por determinar.

Objetivos: Identificar las mutaciones en la vía de Ras en pacientes con SMD mediante secuenciación masiva y analizar su relación con las características clínicas para determinar su valor clínico y pronóstico.

Métodos: Se han analizado un total de 441 muestras de neoplasias mieloides por secuenciación masiva mediante el uso de un panel personalizado de 117 genes relacionados con patología mieloides, entre los que se encontraban los genes de la vía de Ras: *NRAS*, *KRAS*, *FLT3*, *NF1*, *PTPN11*, *PTPN1*, *CBL*, *KIT* y *EGFR*.

Resultados: La mediana de edad fue de 74 años (p10-p90: 57.8-84.7), con un 59.5% de varones. Los diagnósticos OMS 2016 fueron: SMD-DM (26%), SMD-SA-DM (17%), SMD-EB-2 (15%), SMD-EB-1 (14%), SMD del(5q) (10%), y SMD-DU, SMD-SA-DU y SMD Inclasificable (<10% cada uno). En cuanto al IPSS-R, la mayoría de los pacientes pertenecían a las categorías de riesgo muy bajo (22%) y bajo (41%), mientras que el 19%, 8% y 5% eran intermedio, alto o muy alto, respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 2.3 años (rango 0.01-15.6), periodo en el que fallecieron el 49% de los pacientes y el 30% progresó a leucemia aguda mieloblástica (LAM). El estudio de secuenciación identificó 59 pacientes (13.4%) con mutaciones en los genes de la vía de Ras, siendo *NRAS* (4.1%), *NF1* (2.7%), *CBL* (2.3%) y

KRAS (2%) los genes más frecuentes, mientras que el gen *PTPN11* no se encontró mutado en ningún paciente. Además, se identificó que estas mutaciones suelen ser excluyentes entre sí. Por el contrario, con respecto al resto de vías que pueden verse alteradas en los SMD, se detectó una asociación entre mutaciones de esta vía y las de la vía del complejo cohesina ($p=0.001$).

El estudio del impacto clínico y pronóstico de las mutaciones en la vía de Ras reveló que las mutaciones en la vía de Ras se asociaron con el subtipo de la OMS 2016 SMD-EB-2 ($p<0.0001$), IPSS-R alto ($p<0.0001$), citogenética de riesgo intermedio ($p=0.028$) y una mayor tasa de recibir un tratamiento modificador de la enfermedad ($p<0.0001$). Así mismo, estas mutaciones se asociaron con un mayor recuento de blastos en médula ósea (1.4% vs. 5.5%, $p<0.0001$), un menor recuento de sideroblastos en anillo ($p=0.029$) y un menor recuento de plaquetas en sangre ($p=0.013$).

Además, los pacientes mutados en estos genes presentaron una mayor tasa de progresión a LAM ($p=0.005$), así como un menor tiempo hasta la progresión ($p=0.001$). Del mismo modo, se observó en los pacientes mutados una tendencia a una menor supervivencia global ($p=0.129$).

Conclusiones: Las mutaciones en los genes de la vía de Ras se asocian a características clínicas adversas de los SMD como son un mayor recuento de blastos en médula o a categorías diagnósticas/pronósticas de riesgo alto. Además, estas mutaciones tienen un impacto pronóstico adverso debido a una mayor tasa de progresión a LAM y a un menor tiempo hasta la progresión.

Nº306242-NGS-PTL;JCyL-EDU/556/2019-(MMI).

No existen conflictos de intereses.

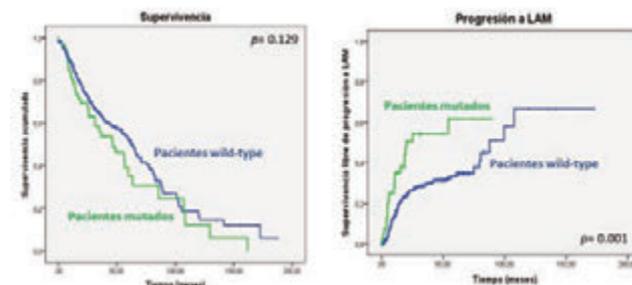


Figura 1. Curvas para la supervivencia global y libre de progresión de pacientes con SMD en función de la presencia o no de mutaciones en los genes de la vía de Ras.

CO-097

UN ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL REVISADO (IPSS-R) DE 3.5 PUNTOS ESTRATIFICA A LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) EN 2 GRUPOS DE RIESGO

Montoro Maria Julia¹, Ortega Margarita¹, Villacampa Guillermo², Bernal Teresa³, Pomares Helena⁴, Mora Elvira⁵, Molero Antonieta¹, Colado Enrique³, Tormo Mar⁶, Díaz Marina⁷, Merchán Brayan⁸, Jerez Andrés⁹, Rivero Eugenia¹⁰, Lis Maria José¹¹, Corcel Paula¹², Bargay Joan¹³, Ramos Fernando¹⁴, Xicoy Blanca¹⁵, Díez-Campelo María¹⁶, Valcárcel David¹

¹Hospital Val d'Hebron de Barcelona; ²Oncology Data Science, Instituto Vall d'Hebron de Oncologia (VHIO); ³Hospital Central de Asturias; ⁴Institut Catala d'Oncologia - Hospitalet; ⁵Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia; ⁶Hospital Clínico Universitario de Valencia; ⁷Hospital Clínic de Barcelona; ⁸Hospital del Mar, Barcelona; ⁹Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ¹⁰Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; ¹¹Hospital General de Universitario de Valencia; ¹²Hospital Público Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia; ¹³Hospital Universitario Son Llatzer, Mallorca; ¹⁴Complejo Asistencial Universitario de León; ¹⁵Institut Catala d'Oncologia - Badalona; ¹⁶Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: El IPSS-R estratifica a los pacientes con SMD en 5 grupos de riesgo e incorpora un grupo de riesgo intermedio. Las estrategias terapéuticas en los SMD se basan en la dicotomización de los pacientes en SMD de bajo riesgo (SMD-BR) y alto riesgo (SMD-AR). Sin embargo,

no está definido qué punto del IPSS-R divide los pacientes en SMD-BR vs. SMD-AR y en qué categoría se clasifican mejor los SMD con IPSS-R intermedio. El objetivo del presente estudio es determinar qué punto de corte del IPSS-R categoriza mejor a los pacientes en SMD-BR vs. SMD-AR y describir las características clínicas y pronósticas de los SMD de riesgo intermedio.

Métodos: Se incluyeron los SMD clasificados según la OMS 2008 del Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos. El pronóstico de los pacientes se estratificó según el IPSS-R. El punto de corte del IPSS-R se obtuvo a partir del valor que maximizó el estadístico del log-rank test en el análisis de supervivencia global (SG) y el índice de Youden. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier utilizando el test de log-rank para las comparaciones estadísticas. El modelo de Cox se utilizó para la obtención de las hazard ratio (HR) y el de riesgos competitivos para la evolución a leucemia mieloide aguda (LMA). El análisis estadístico se realizó mediante el software R.

Resultados: Se analizaron 4.103 SMD con una mediana de seguimiento de 52.7 meses (IC95% 49.9–56.5) para los pacientes vivos (50% en el último seguimiento). La mediana de SG fue de 52.9 meses (IC95% 50.2–56). Las características de los pacientes se detallan en la Tabla 1. El punto de IPSS-R que mejor estratificó a los pacientes en SMD-BR vs. SMD-AR fue el de ≥ 3.5 (75% de exactitud en la predicción de SG a los 30 meses). De acuerdo a este punto, 2581 (63%) y 1522 (37%) pacientes se clasificaron en SMD-BR y SMD-AR con una mediana de SG de 75 meses (IC95% 71.1–80.7) y 15.4 meses (IC95% 14.5–17.4), respectivamente; [HR= 3.68; 95%IC 3.37–4.02, $p < 0.001$] [Figura 1A]. La incidencia acumulada a los 3 años de evolución a LMA fue 5.4% (IC95% 4.5–5.4) y 26.8% (IC95% 24.2–29.5) en los SMD-BR y SMD-AR, respectivamente [HR= 6.1 (IC95% 4.9–7.5); $p < 0.001$]. Al estratificar toda la serie en SMD con IPSS-R bajo (IPSS-R ≤ 3), intermedio (IPSS-R 3.5–4.5) y alto (IPSS-R > 4.5), la SG fue de 79, 30.8 y 12.1 meses, respectivamente (Figura 1B).

Tabla 1. Características toda la serie de SMD y de los SMD de bajo y alto riesgo según el punto de corte del IPSS-R ≥ 3.5 .

	Total SMD	SMD Bajo riesgo (IPSS-R ≤ 3.5)	SMD Alto riesgo (IPSS-R ≥ 3.5)	p
N (%)	4103	2581 (63%)	1522 (37%)	
Edad mediana (rango)	73 (18–101)	74 (21–101)	71 (18–96)	<0.01
Género (Hombre)	2459 (60%)	1529 (59%)	930 (61%)	0.2
OMS 2008 (%)				<0.001
CRDQ	337 (7%)	319 (12%)	18 (1%)	
ARS	436 (11%)	418 (16%)	18 (1%)	
CRDM	1600 (44%)	1472 (57%)	328 (22%)	
AREB-1	697 (17%)	320 (12%)	377 (25%)	
AREB-2	561 (14%)	10 (0%)	551 (36%)	
SMD del(Sa)	249 (6%)	225 (9%)	24 (2%)	
SMD Inc	29 (1%)	17 (1%)	12 (1%)	
IPSS-R				<0.001
Muy bueno	1026 (25%)	1016 (40%)	0 (0%)	
Buena	1255 (31%)	1255 (50%)	0 (0%)	
Intermedia	706 (17%)	0 (0%)	706 (46%)	
Alta	417 (10%)	0 (0%)	417 (28%)	
Muy alta	399 (10%)	0 (0%)	399 (26%)	
Riesgo citogenético				<0.001
Muy bueno	218 (6%)	200 (8%)	18 (1%)	
Buena	2933 (71%)	2389 (93%)	744 (49%)	
Intermedia	487 (12%)	383 (15%)	304 (20%)	
Pobre	176 (4%)	9 (1%)	167 (11%)	
Muy pobre	289 (7%)	0 (0%)	289 (20%)	
Hemoglobina (g/L) (a25/p75)	99 (87–112)	104 (94–115)	91 (78–103)	<0.001
Leucocitos ($\times 10^9/L$) (a25/p75)	4 (2.8–5.9)	2.8 (1.4–3.7)	2 (0.6–2.3)	<0.001
CAN ($\times 10^9/L$) (a25/p75)	1.9 (1–3.3)	2.7 (0.9–13)	2 (0.1–19)	<0.001
Plaquetas ($\times 10^9/L$) (a25/p75)	147 (79–246)	213 (116–277)	120 (48–149)	<0.001
Blastos MD % (a25/p75)	2 (1–6)	2 (0–2)	8 (4–12)	<0.001

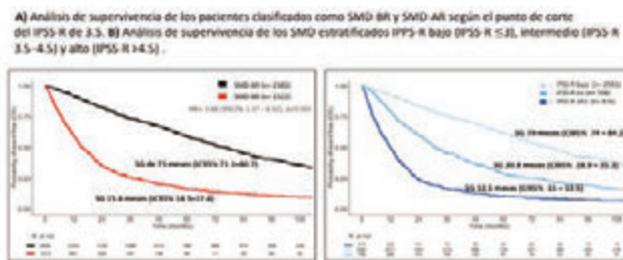
OMS: Organización Mundial de la Salud; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; CRDQ: citopenia refractaria con displasia unilineal; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineal; AREB-1: anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1; AREB-2: anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2; SMD Inc: síndrome mielodisplásico instaurado; CAN: conteo absoluto de neutrófilos; MD: médula ósea.

Tabla 2. Características de los SMD con IPSS-R de riesgo bajo (<3.5), intermedio (3.5–4.5) y alto (>4.5).

	SMD riesgo bajo (< 3.5)	SMD riesgo intermedio (3.5–4.5)	SMD riesgo alto (> 4.5)
N (%)	2381 (63%)	706 (17%)	916 (20%)
Edad mediana (rango)	74 (20–101)	71 (27–95)	70 (18–96)
Género (Hombre)	1529 (64%)	434 (61%)	494 (54%)
OMS 2008 (%)			
CRDQ	319 (13%)	18 (2%)	3 (0.3%)
ARS	418 (18%)	13 (2%)	3 (0.3%)
CRDM	1472 (62%)	213 (30%)	95 (10%)
AREB-1	320 (14%)	304 (43%)	273 (30%)
AREB-2	10 (0%)	113 (16%)	438 (48%)
SMD del(Sa)	225 (9%)	18 (3%)	0 (0%)
SMD Inc	17 (1%)	7 (1%)	3 (0.3%)
Riesgo citogenético			
Muy bueno	200 (8%)	14 (2%)	4 (0.4%)
Buena	2389 (100%)	509 (72%)	235 (26%)
Intermedia	383 (16%)	312 (44%)	173 (19%)
Pobre	9 (1%)	42 (6%)	145 (16%)
Muy pobre	0 (0%)	10 (1%)	279 (30%)
Hemoglobina (g/L) (a25/p75)	104 (94–115)	96 (81–112)	86 (76–97)
Leucocitos ($\times 10^9/L$) (a25/p75)	3.1 (1.6–4.4)	4.4 (2.5–6)	3.9 (1.9–4.2)
CAN ($\times 10^9/L$) (a25/p75)	2.9 (1.3–3.7)	2.3 (0.8–2.6)	1.8 (0.3–1.9)
Plaquetas ($\times 10^9/L$) (a25/p75)	213 (116–277)	143 (66–177)	100 (38–122)
Blastos MD % (a25/p75)	2 (0–2)	8 (3–11)	10 (8–14)

OMS: Organización Mundial de la Salud; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; CRDQ: citopenia refractaria con displasia unilineal; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineal; AREB-1: anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1; AREB-2: anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2; SMD Inc: síndrome mielodisplásico instaurado; CAN: conteo absoluto de neutrófilos; MD: médula ósea.

Figura 1.



Las características de los pacientes se detallan en la Tabla 2. De acuerdo al punto de 3.5, los pacientes con IPSS-R intermedio (n=706, 17%) quedan categorizados como SMD-AR. Además, los SMD con IPSS-R intermedio presentaron una SG y una incidencia acumulada a los 3 años de evolución a LMA [20.7% (IC95% 17.7 - 24.3)] próxima a los SMD con IPSS-R alto (Figura 1B).

Conclusiones: El punto de ≥ 3.5 del IPSS-R divide a los SMD en dos grupos de riesgo con diferencias pronósticas significativas. Este punto incluye a los SMD con IPSS-R intermedio, los cuales presentan una evolución mucho más parecida a los SMD con IPSS-R alto. Estos resultados tienen importantes implicaciones clínicas, ya que sugieren que los pacientes de riesgo intermedio deben abordarse como alto riesgo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CO-098

CARACTERIZACIÓN DE MUTACIONES SOMÁTICAS ASOCIADAS A HEMATOPOYESIS CLONAL EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Toribio-Castelló S¹, Martín-Izquierdo M¹, Hernández-Sánchez M¹, López-Cadenas F², Santos-Mínguez S¹, Miguel-García C¹, Díaz-Martín AB², Simón-Muñoz AM², Martín-Martín A², Dávila J³, Alonso JM⁴, Solana J⁴, Sánchez-Real J⁵, Ramos F⁵, Pardal E⁶, González T², Díez-Campelo M⁷, Hernández-Rivas JM⁸, Del Rey M¹

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación

del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC), Genética Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); ²Hospital Universitario de Salamanca; ³Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila; ⁴Hospital Río Carrión, Palencia; ⁵Hospital Universitario de León; ⁶Hospital Virgen del Puerto, Plasencia; ⁷Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Hospital Universitario de Salamanca; ⁸Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC), Genética Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de enfermedades clonales de la médula ósea cuya incidencia aumenta con la edad y cuya heterogeneidad deriva, en parte, de la acumulación de mutaciones somáticas. Estudios recientes en sujetos sanos ponen de manifiesto la presencia de mutaciones asociadas a patología mieloide revelando la existencia de una hematopoyesis clonal (CHIP) y sugiriendo una predisposición a padecer neoplasias mieloides como los SMD. Basado en todo lo anterior, el objetivo de este trabajo fue analizar en pacientes con SMD la prevalencia de las variantes CHIP reportadas previamente en individuos sanos.

Métodos: Se estudiaron 420 pacientes con SMD (Tabla 1) mediante secuenciación masiva con un panel de captura personalizado de 117 genes con implicación mieloide (Nextera Rapid Capture Custom Enrichment, Illumina). El análisis de los datos se realizó mediante un pipeline propio para realizar la evaluación de calidad, alineamiento, eliminación de duplicados de PCR, detección y anotación de las variantes. Se analizaron 1586 variantes somáticas reportadas en individuos sanos y localizadas en 12 genes: *ASXL1*, *DNMT3A*, *GNAS*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KRAS*, *NRAS*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2* y *TP53*.

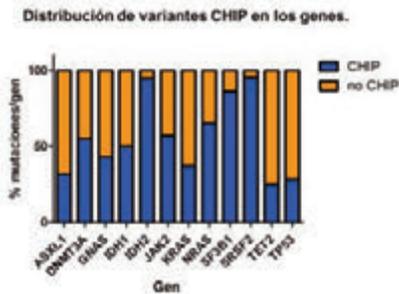


Figura 1.

Tabla 1.

Características clínicas de los pacientes.	
EDAD (%)	
Menores de 50	5,1
Mayores de 50	94,9
CLASIFICACIÓN OMS 2016 (%)	
SMD-DU	5,2
SMD-DM	30,2
SMD-SA	25,0
SMD-SQ	9,4
SMD-EB1	14,4
SMD-EB2	13,6
SMD-I	2,2
IPSS-R (%)	
Muy bajo / bajo	67,4
Intermedio	13,0
Alto / muy alto	19,6
RIESGO CITOGENÉTICO (IPSS-R) (%)	
Muy bajo / bajo	84,1
Intermedio	8,9
Alto / muy alto	7,0

*SMD-DU: SMD con displasia unilineal; SMD-DM: SMD con displasia multilineal; SMD-SA: SMD con sideroblastos en anillo; SMD-SQ: SMD con disgenesia atípica de SQ; SMD-EB1: SMD con exceso de blastos tipo 1; SMD-EB2: SMD con exceso de blastos tipo 2; SMD-I: SMD indiferenciado.

Resultados: Nuestro estudio mostró que los SMD presentaron un total de 361 mutaciones CHIP previamente descritas en individuos sanos, lo

que correspondía al 55% de los pacientes analizados. Se observaron diferencias significativas entre los VAF de los genes analizados, siendo *IDH1* y *DNMT3A* los genes con menor y mayor VAF respectivamente (5.56% y 35.79%). El 95% de las mutaciones en *SRSF2* eran variantes CHIP mientras que solo el 25% lo eran en *TET2* (Figura 1). Los genes *GNAS*, *JAK2* y *SRSF2* presentaron un VAF significativamente menor en las variantes CHIP que en las mutaciones exclusivas del SMD ($p < 0.01$). El 57% de los pacientes con más de 50 años presentaba variantes CHIP mientras que sólo estaban presentes en el 19% de los menores de 50 años. El número de mutaciones por paciente también incrementaba con la edad ($p < 0.0001$). Los pacientes con sideroblastos en anillo (SMD-SA) fue el grupo que presentó más variantes CHIP (81%) y mayor número de mutaciones por paciente ($p < 0.0001$) pudiendo deberse a que el hot-spot K700 en *SF3B1* reportado en individuos sanos estaba presente en la mayoría de estos pacientes. Casi el 60% de los pacientes con un riesgo citogenético bajo o intermedio presentaron variantes CHIP, mientras que sólo se detectaron en el 20% de los SMD con alto riesgo citogenético. Además, los pacientes con riesgo citogenético bajo o intermedio tenían un mayor número de variantes CHIP por paciente que aquellos con mayor riesgo citogenético ($p < 0.01$).

Conclusiones: Nuestro estudio muestra por primera vez que más de la mitad de los pacientes con SMD presentan mutaciones relacionadas con hematopoyesis clonal, lo que podría indicar, como sugieren otros estudios, una predisposición al desarrollo de un SMD en individuos sanos. Estas mutaciones CHIP se asocian con la edad y su presencia podría dar lugar a un SMD con citogenética de buen pronóstico.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos: Cofinanciación de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo, EDU/601/2020 (STC), EDU/556/2019 (MMI), SA271P18 (MDR), Instituto de Salud Carlos III, CD19/00222 (MHS). Proyecto FIS PI17/01741, ISCIII.

CO-099

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE VARIANTES QUE ALTERAN EL SPLICING (VAS) EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Boluda-Navarro M¹, Liquori A², Ibáñez M³, Morote-Faubel M¹, González-Romero E², Sanz MA³, Such E³, Sanz G³, Hutter S⁴, Haferlach T⁵, Cervera J⁶

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).; ⁴Munich Leukemia Laboratory (MLL), Munich, Alemania.; ⁵Munich Leukemia Laboratory (MLL), Munich, Alemania. (*Igual contribución); ⁶Unidad de Genética HUYP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).(*Igual contribución)

Introducción: En los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) casi 1/3 de los genes expresados sufren *splicing* aberrante. Variantes a lo largo del genoma pueden alterar el *splicing* (VAS) mediante distintos mecanismos: creación/activación de sitios de *splicing* (SS), inclusión de un pseudoejón(PE), entre otros. La identificación de este tipo de variantes podría tener implicaciones en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes. Este estudio pretende evaluar el impacto de las VAS en los SMD mediante el análisis integrado DNA/RNA de las variantes identificadas en una cohorte de 701 SMD diagnosticados en el *Münchener Leukämielabor* (MLL, Alemania).

Métodos: Se evaluaron para su efecto en el *splicing* 32.646 variantes únicas identificadas en 57 genes relevantes en neoplasias mieloides. El análisis se desarrolló en tres fases: 1) se utilizaron predictores *in silico* (HSE, MaxEnt y regSNP-intron) para al estudio de eventos que afectaran a los SS; 2) se desarrolló un *script* con el lenguaje R para obtener automáticamente desde el visor IGV, imágenes de las lecturas de RNA-Seq alineadas (.bam) de las potenciales VAS. Se corroboraron visualmente todas las variantes exónicas (VE) y las variantes intrónicas (VI) con al menos una predicción *in silico* de patogenicidad; 3) las variantes que mostraron tener un potencial impacto sobre el *splicing* se validaron por ensayos de *minigenes*.

Resultados: Se estudiaron 1.567 VE, incluyendo 209 sinónimas. En ninguna de estas últimas se observó un efecto sobre los SS. En cuanto al resto de VE (n = 1.358), tan sólo 6 (0,5%) se localizaron en el último nucleótido del exón, de las cuales, cuatro alteraban el reconocimiento

del donador canónico. Ninguna de las otras VE tuvo un efecto en el *splicing*. En cuanto a las VI, 5.703/31.079 (18%) fueron comprobadas visualmente. El 1,2% (n = 71) se localizaron en posición ±1 y ±2 de los SS. Sin embargo, en el 14% (n = 10) de éstas no hubo un número suficiente de lecturas para corroborar el efecto esperado, precisando de un estudio funcional para su validación. Del 98,8% (n = 5.632) de las VI restantes, 12 fueron seleccionadas para ensayos de *minigenes*, confirmando una alteración en el *splicing* en 3 de ellas (genes *CUX1*, *FLT3* y *TET2*). Las dos primeras determinaban la inclusión parcial de 11 y 48 pb de un intrón como consecuencia de la activación de un sitio aceptor y donador, respectivamente. La variante en *TET2*, presente en 5 (0,7%) pacientes, fue responsable de la inclusión de un pseudoexón (114pb) como consecuencia de la activación de un sitio aceptor críptico.

Conclusión. El análisis integrado de datos de DNA/RNA permite concluir: 1) el 67% (4/6) de las variantes en el último nucleótido de un exón producen un efecto deletéreo en el *splicing*; 2) las mutaciones intrónicas pueden alterar el *splicing* de genes involucrados en los SMD mediante eventos de retención parcial de una intrón o de inclusión de un PE.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Estudio financiado por las ayudas: CB16/12/00284, FEHH 2018-2020; GV/2019/084; ISCIII: PI16/01113, PI16/00665, PI18/01472, PI18/01340, PI19/0730 y PI19/00812; IMI2 Exp.116026. AECC: Becas predoctorales en Oncología. TORSTEN-HAFERLACH LEUKEMIA DIAGNOSTICS FOUNDATION.

CO-100

LAS MUTACIONES EN LOS GENES DEL COMPLEJO COHESINA ESTÁN ASOCIADAS A UN PEOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICOS DE BAJO RIESGO

Martín Izquierdo Marta¹, López-Cadenas Félix², Sánchez del Real Javier³, Hernández-Sánchez Alberto⁴, Hernández-Sánchez Jesús⁵, Janusz Kamila¹, Díez-Campelo María², Tormo Mar⁵, Megido Marta³, Olivier Carmen⁶, Madinaveitia-Ochoa Andrés⁷, Dávila Julio⁸, Sierra Magdalena⁹, Vargas Manuel¹⁰, Santos-Mínguez Sandra¹¹, Miguel-García Cristina¹², Benito Rocu¹, Hernández-Rivas Jesús María², Ramos Fernando¹, Abáigar María²

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC); ²Genética Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); ³Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Hematología, Hospital Universitario de León; ⁵Biología Celular en Hematología, Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba; ⁶Hematología, Hospital Clínico de Valencia, Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia; ⁷Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada; ⁸Hematología, Hospital General de Segovia; ⁹Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ¹⁰Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila; ¹¹Hematología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora; ¹²Hematología, Hospital de Jarrow, Asturias

Introducción: Las mutaciones en los genes del complejo cohesinas se han descrito en varios tipos de cánceres, entre ellos, las neoplasias mieloides. En concreto, se han descrito mutaciones en esta vía en un 8% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD). Sin embargo, su relevancia clínica está aún por determinar.

Objetivos: Identificar las mutaciones en la vía del complejo cohesina en pacientes con SMD mediante secuenciación masiva, así como sus posibles concurrencias con otras mutaciones, y analizar su relación con las características clínicas de la enfermedad para determinar su valor clínico y pronóstico.

Materiales y Métodos: Se han analizado un total de 441 muestras de neoplasias mieloides por secuenciación masiva mediante la estrategia de captura de secuencia con un panel personalizado de 117 genes mieloides, entre los que se encontraban los genes del complejo cohesina: *STAG1*, *STAG2*, *SMC1A*, *SMC3* y *RAD21*.

Resultados: La mediana de edad fue de 74 años (p10-p90: 57.8-84.7), con un 59.5% de varones. Los diagnósticos OMS 2016 fueron: SMD-DM (26%), SMD-SA-DM (17%), SMD-EB-2 (15%), SMD-EB-1 (14%), SMD del(5q) (10%), y SMD-DU, SMD-SA-DU y SMD Inclasificable (<10% cada uno). En cuanto al IPSS-R, la mayoría de los pacientes pertenecían a las categorías de riesgo muy bajo (22%) y bajo (41%), mientras que el 19%, 8% y 5% eran intermedio, alto o muy alto, respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 2.3 años (rango

0.01-15.6), periodo en el que fallecieron el 49% de los pacientes y el 30% progresó a leucemia aguda mieloblástica (LAM).

El estudio de secuenciación identificó 53 pacientes (12%) con mutaciones en los genes del complejo cohesina, siendo *STAG2* (8,6%) y *SMC3* (1,6%) los genes más frecuentemente mutados. En relación con el resto de vías que pueden verse afectadas, se ha detectado una fuerte concurrencia entre las mutaciones de las cohesinas y de las vías de *splicing* ($p < 0.0001$) y de Ras ($p = 0.001$).

En la serie global, las mutaciones en esta vía se asociaron con los subtipos SMD-EB-1/2 ($p < 0.0001$), IPSS-R bajo e intermedio ($p = 0.014$), citogenética de riesgo intermedio, con un mayor recuento de blastos en médula ósea ($p = 0.001$) y de neutrófilos en sangre ($p = 0.012$) y un menor recuento de plaquetas ($p = 0.001$). Además, los pacientes mutados en estos genes presentaron una mayor tasa de progresión a LAM ($p < 0.0001$) así como un menor tiempo hasta la progresión (1,4 vs. 8,3 años, $p < 0.0001$).

Para profundizar en el estudio del impacto negativo de estas mutaciones, se analizó su relevancia en cada grupo del IPSS-R. De manera interesante, estos análisis revelaron que en los pacientes con IPSS-R bajo las mutaciones en las cohesinas junto con los blastos eran los únicos factores que se asociaban significativamente con un menor tiempo de progresión a LAM ($p = 0.003$ y $p = 0.005$, respectivamente) (Tabla 1). Además, en el análisis multivariante, la presencia de mutaciones en las cohesinas también se asoció con un menor tiempo hasta la progresión a LAM (HR=4.15 (95% CI, 1.46-11.77); $p = 0.007$) (Figura 1).

Conclusiones: Las mutaciones en los genes de las cohesinas (principalmente *STAG2*) se asocian con un pronóstico adverso debido a una mayor tasa de evolución a LAM y a un menor tiempo hasta la progresión en la serie global y, de manera destacable, en el subgrupo de IPSS-R de riesgo bajo. Por tanto, la determinación de mutaciones en esta vía es altamente recomendable en los SMD y, especialmente, en este subgrupo de pacientes.

Nº306242-NGS-PTL; JCyL-EDU/556/2019 (MMI).

No existen conflictos de intereses.

Tabla 1. Análisis univariante y multivariante de la progresión a LAM en pacientes con IPSS-R de riesgo bajo.

Variable	Univariante	Multivariante
Mutaciones Cohesinas	$p=0.003$	$p=0.007$
Hemoglobina *	$p=0.272$	NA
Plaquetas *	$p=0.100$	NA
Neutrófilos *	$p=0.646$	NA
Blastos en médula *	$p=0.005$	$p=0.002$
Citogenética *	$p=0.648$	NA

* Categorías del IPSS-R

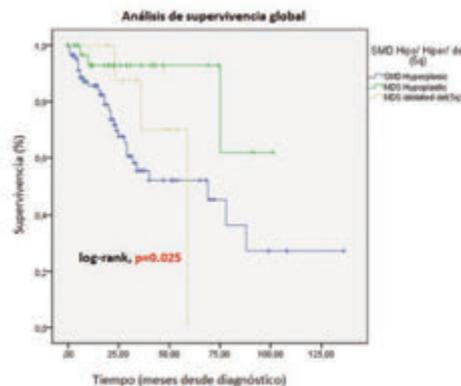


Figura 1. Curva para la supervivencia libre de progresión en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo en función de la presencia o no de mutaciones en los genes del complejo cohesina.

CO-101

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS HIPOPLÁSICOS, HIPERPLÁSICOS Y CON ANOMALÍA AISLADA DEL 5Q: DIFERENCIAS EN EL PERFIL CLÍNICO Y MUTACIONAL DE RIESGO

Rodríguez Gil Miguel Angel¹, Hernández Mohedo Francisca¹, Bernal Sanchez Monica¹, Hermosin Ramos Lourdes², Sanchez Garcia Joaquin³, Jerez Cayuela Andrés⁴, Muñoz Novas Carolina⁵, Sanchez De Puerta Maria Vahi⁶, Bernal Del Castillo Teresa⁷, Cornejo Calvo Maria Elena⁸, Cruz Diaz Antonio Jesús⁹, Palomo Sanchis Laura¹⁰, Exposito Ruiz Manuela¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen De Las Nieves Granada; ²Hospital Universitario De Jerez; ³Hospital Universitario Reina Sofía; ⁴Hospital Universitario Morales Meseguer; ⁵Hospital Infanta Leonor; ⁶Hospital Universitario Virgen De Valme; ⁷Hospital Universitario Central De Asturias; ⁸Hospital Clínico San Cecilio De Granada; ⁹Hospital Comarcal Santa Ana Motril; ¹⁰Institut De Recerca Contra La Leucemia José Carreras – Ijc

Introducción: Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de neoplasias clonales caracterizados por hematopoyesis ineficaz. Mayoritariamente muestran celularidad medular normal o aumentada (SMD-HN), mientras que un 10-20% son hipocelulares/hipoplásicos (SMD-h) (Tong, *et al.* Cancer 2014). Los SMD-h requieren un diagnóstico diferencial con otros síndromes de fallo medular adquirido (SFA), lo que es difícil basado en criterios morfológicos y citogenéticos. (Yao, *et al.* Oncotarget. 2016). A nivel pronóstico, es debatida la aplicabilidad de los sistemas IPSS e IPSS-R (Tong, *et al.* Cancer 2014) y existe controversia sobre perfil mutacional y arquitectura clonal de SMD-h respecto a SMD-HN (Nazka, *et al.* Haematologica 2015, Yao, *et al.* Oncotarget. 2016).

Objetivos: Determinar perfil de riesgo mutacional diferencial en SMD-h vs SMD-NH y SMD del(5q) asociado a superior SG en esta variante de SMD en la predomina un SFA.

Métodos: Estudio observacional prospectivo y multicéntrico, sobre una cohorte de 163 pacientes pertenecientes a registros Andaluz y Español de SMD (GASMD/GESMD), categorizados, según variable principal en SMD-NH, SMD del(5q) y SMD-h (<25% celularidad medular en BMO). Variables analizadas: edad, sexo, subtipo OMS-2017, dependencia transfusional (DT), % blastos en MO, riesgo citogenético, score IPSS-R y perfil mutacional. Análisis de perfil mutacional mediante secuenciación masiva (NGS panel de 30 genes; Sophia Genetics. Illumina Sequencing). Categorizamos según: presencia de mutaciones driver (DM), genes mutados, vías moleculares implicadas, número de mutaciones (Score DM), presencia de mutaciones de alto riesgo (HRM): TP53, RUNX1, ASXL1, EZH2, ETV6 y SRSF2, score HRM y carga mutacional alélica (VAF) (Bejar, *et al.* N Engl J Med 2011). El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS.19, test Chi-cuadrado y test de Fisher para variables cualitativas y test de Kruskal-Wallis, y Mann-Whitney para variables numéricas, análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y el test de Log-rank. Nivel de significación estadística p<0,05.

Resultados: Analizamos 163 pacientes con SMD (73 M/90 V). 142 SMD de novo y 13 secundarios. 43 SMD-h, 109 SMD-NH y 11 SMD del(5q). Sin diferencias entre los 3 subgrupos en SMD de novo en subtipos OMS-2017 (p=0.714) ni score de riesgo IPSS-R: Bajo Riesgo (=3,5) vs. Alto Riesgo (=3,5) (p=0.225). Edad inferior en SMD-h (62) vs. SMD-NH (71) y SMD del(5q) (72) (P<0.001). Inferior porcentaje de blastos medular en SMD-h vs SMD-NH (Mediana 2% vs. 3%; P<0.001) y predominio de riesgo citogenético intermedio en SMD-h vs. pobre/muy pobre en SMD-NH (P=0.034). El número total de mutaciones drivers fue de 370/124 pacientes, siendo el porcentaje de pacientes con mutaciones inferior en SMD-h vs. SMD-NH (50% vs. 91,5%; P<0.001), así como score mutacional (mediana 2,0 vs 3,0; P= 0.022). 110 pacientes presentaron mutaciones de alto riesgo (HRM), siendo mayor su frecuencia en SMD-NH (HRM 33,3% vs. 16,4%)(P=0.011), aunque sin diferencias en score HRM (media 1,6; P=0,500), ni en carga mutacional HRM (VAF 34,2%; p=0.286). En SMD-h observamos inferior frecuencia de mutaciones a nivel de maquinaria de splicing (9,8% vs. 31%), SF3B1(1,6% vs. 7,1%) (P=0.045) y en TP53 (0% vs. 9,9%; P=0.010). Por último la SG estimada a 5 años fue superior en SMD-h vs. SMD-NH(92,8% vs. 52%) (log-rank, p=0.025). (Figura 1).

Conclusiones: Perfil más favorable de riesgo citogenético e inferior riesgo mutacional, con menor presencia de mutaciones drivers, en maquinaria de splicing, inferior score mutacional y menor frecuencia mu-

taciones de alto riesgo, incluida TP53, lo que se traduce en ventajas en supervivencia en SMD-h.

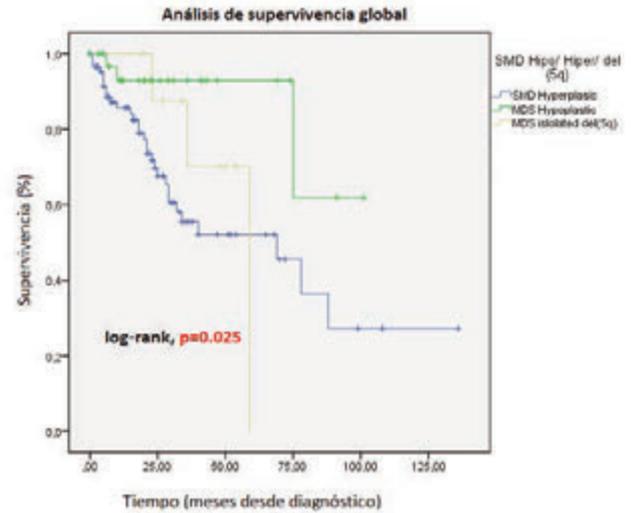


Figura 1.

CO-102

LOS SMD/SMP CON RECUENTO DE MONOCITOS ABSOLUTOS <1× 10⁹ /L PERO QUE CUMPLEN EL RESTO DE CRITERIOS DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA DEBERÍAN CLASIFICARSE COMO LMMC

Castaño-Díez Sandra¹, López-Guerra Mónica¹, Esteban Daniel¹, Guijarro Francesca¹, Bataller Álex¹, Charry Paola¹, Castillo-Girón Carlos¹, Jiménez-Vicente Carlos¹, Colomer Dolors¹, Rozman María¹, Esteve Jordi¹, Díaz-Beyá Marina¹

¹Hospital Clínic Barcelona

Introducción. En la actual clasificación de la OMS uno de los criterios indispensables para realizar el diagnóstico de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es presentar una cifra de monocitos absolutos > 1× 10⁹/L; si no, son clasificados como otros tipos de SMD o SMD/SMP. Recientemente se ha propuesto el término LMMC oligomonocítica (LMMC-OM) para aquellos pacientes (pc) que cumplen el resto criterios de LMMC pero presentan entre 0.5 y <1×10⁹ /L monocitos absolutos, ya que podrían ser entidades similares y sería clínicamente relevante clasificarlas como LMMC.

Objetivo: Analizar las características clínico-biológicas y pronósticas de una serie extensa y con largo seguimiento que cumple los propuestos criterios de LMMC-OM y compararlas con las de pc afectos de LMMC “clásica” (LMMC-c). Determinar así si merecen incluirse en la categoría de LMMC y tratarlas como tal, en vez de incluirse en otras categorías de otras neoplasias mieloides como ocurre en la actualidad

Métodos: Se incluyeron los pc diagnosticados con LMMC-c y aquellos que cumplen los propuestos criterios de LMMC-OM de un solo centro (1997-2019). Analizado con SPSS y R. Estudio de NGS: Ion Ampliseq AML Research y OncoPrint Cancer Research

Resultados: De una serie de 213 pc, 35 (16%) presentaban criterios de LMMC-OM. El seguimiento mediano fue de 42 meses. En el grupo LMMC-OM edad mediana 74 años (51-92). El grupo LMMC-OM presentó menor cifra de leucocitos, neutrófilos, monocitos y % monocitos al diagnóstico (tabla 1). En el grupo de CMML-OM un mayor porcentaje pertenecían al subgrupo FAB LMMC-MD (100%vs 62%; p<0.001). No presentaron diferencias en el resto de características clínicas (Tabla 1). Disponemos de NGS en 26 pc, sin diferencias significativas entre los grupos en mutaciones detectadas al diagnóstico. Al diagnóstico 17% presentaban dependencia transfusional y según el CPSS se clasificaron como: bajo (48%), int-1 (23%), int-2 (26%) y alto (3%) sin presentar diferencias entre los dos grupos (Tabla 1). Un 67% (24 pc) progresaron a LMMC-c con un tiempo mediano a la progresión de 7 m (extremos 1-149 m). No hubo diferencias en la tasa de transformación a LMA (T-LMA) entre ambos grupos: 10 (28.5%) en las LMMC-OM vs 44 (24.7%)

en LMMC-c, (p=0.6) ni en la incidencia acumulada de T-LMA entre los dos grupos (a 50 meses 35%±7 vs 21±12, p=0.3) (Figura 1). De los 10 pc que se transformaron a LMA, 8 (80%) pasaron previamente por fase de LMMC-c. El tiempo mediano de T-LMA fue mayor en los pc con LMMC-OM: 60m (extremos 3-219) vs 13.7m (0.8-124), p=0.011. No hubo diferencias en los dos grupos en cuanto al porcentaje de pc que recibieron tratamiento en el grupo de LMMC-OM frente al grupo de LMMC-c (28% vs 21%, p=0.37, respectivamente) y tampoco en la mediana hasta el inicio del tratamiento entre ambos grupos (15m (0.9-211m) vs 10m (0.1-112), p=0.5, respectivamente) No hubo diferencias en la supervivencia global a los 5 años (SG) (45% ±16% en LMMC-OM vs 30%±7% en LMMC-c; p=0.31, Figura 2).

Conclusión: Los pacientes con criterios de LMMC-OM no presentan diferencias clínico-biológicas ni pronósticas relevantes respecto a los afectos de LMMC-c, por ello deberían ser clasificados y manejados clínicamente como los pacientes con LMMC-c

No existen conflictos de interés.

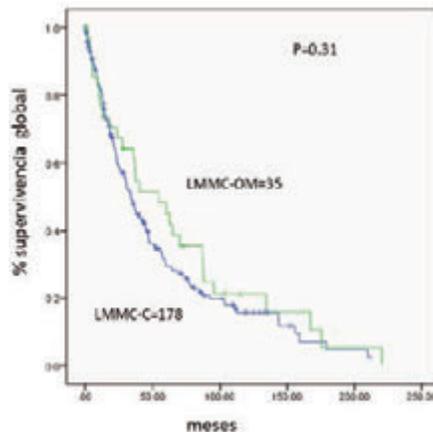


Figura 2. Supervivencia global en el grupo de LMMC-OM vs LMMC-c.

Tabla 1. Características basales y de evolución dependiendo del subgrupo (LMMC-OM y LMMC-c).

Características al diagnóstico	LMMC-OM (n=35, 16%)	LMMC-c (n=178, 84%)	p
Edad mediana (rango)	74 (51-82)	74 (27-98)	0.5
Género (masculino) n (%)	25 (71%)	117(66%)	0.5
Leucocitos mediana (rango)	4.4(2.2-7.5)x10 ⁹ /L	16(3-119)x10 ⁹ /L	p<0.001
Recuento neutrófilos mediana (rango)	3(0.7-5.7)x10 ⁹ /L	5 (1(0.5-57)x10 ⁹ /L	p<0.001
Recuento monocitos mediana (rango)	0.7(0.5-0.9)x10 ⁹ /L	1.8(0.8-32)x10 ⁹ /L	p<0.001
% monocitos mediana (rango)	15 (10-30)	20 (1.8-51)	p<0.001
Plaquetas mediana (rango)	132(33-309)x10 ³ /L	134(7-1037)x10 ³ /L	0.6
Hemoglobina mediana (rango)	10.9(7.5-15.5)g/dl	11.5(4.9-16.1)g/dl	0.2
% blastos médula ósea mediana (rango)	3(0-18)	2(0-19)	0.5
Aromas citogenéticas adicionales n (%)	8(23%)	41(23%)	1
Presentación therapy related n (%)	0	15 (11%)	0.08
Subtipo FAB n(%)			
mielodisplásico	35(100%)	111(62%)	p<0.001
mieloproliferativo	0	67	
Subtipo OMS n (%)			
LMMC-0	2(5.7%)	13(7.4%)	0.09
LMMC-1	8(23%)	30(16%)	
LMMC-2	7(20%)	17(10%)	
Subgrupo CPSS n (%)			
CPSS-1	17(48%)	60(34%)	0.24
CPSS-2	8(23%)	64(36%)	
CPSS-3	9(26%)	42(23%)	
CPSS-4	1(3%)	12(8%)	
Progresión	LMMC-OM (n=35, 16%)	LMA LMMC-c (n=178, 84%)	p
Progresión a LMMC clásica	24 (68.6%)	—	
Intervalo diagnóstico-LMMC clásica (mediana meses,rango)	6.55 (1-149)	—	
Transformación a LMA n (%)	10(28.5%)	44(24.7%)	0.67

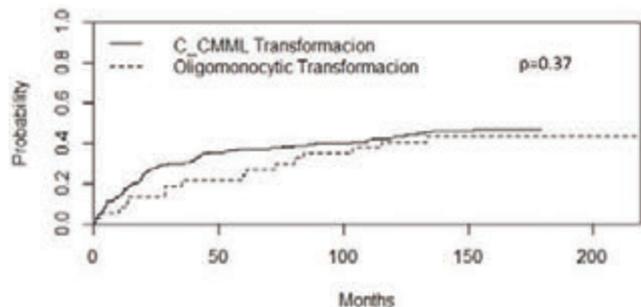


Figura 1. Incidencia acumulada de transformación a LMA en el grupo de LMMC-OM vs LMMC-c.

CO-103

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN ADULTO JOVEN SIN DISFUNCIÓN ORGÁNICA PREVIA: PREDOMINIO DE VARIANTES EN GENES DE REPARACIÓN DE ADN E IMPACTO CLÍNICO

Chen-Liang TH¹, Santiago M², Palomo L³, Jiménez MJ⁴, Del Orbe R⁴, Tormo M⁵, López-Cadenas F⁶, Hermosín L⁷, Bernal T⁸, Salido E⁹, Benet C¹⁰, Muiña B¹¹, Oña R¹², Ramos F¹³, Hernández F¹⁴, Tuset E¹⁵, Pomares H¹⁶, Martínez-Francés A¹⁷, Arquero T¹⁸, Jerez A¹

¹Hospital Morales Meseguer, CRH-IMIB, Murcia; ²Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ³Josép Carreras Leukaemia- Research Institute, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁴Hospital Universitario Cruces, Barakaldo; ⁵Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia; ⁶Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ⁷Hospital de Jerez, Cádiz; ⁸Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ⁹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ¹⁰Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; ¹¹Hospital Rafael Méndez, Lorca; ¹²MD Anderson Cancer Center, Madrid; ¹³Hospital de León; ¹⁴Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ¹⁵Hospital Josép Trueta, IDIBGi, Girona; ¹⁶Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet del Llobregat; ¹⁷Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena; ¹⁸Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción: En los síndromes mielodisplásicos (SMD) en el adulto joven sin disfunción orgánica previa, queda por definir el papel en su patogenia de la existencia de variantes germinales. De hecho, la OMS 2017 sólo incluye las alteraciones en un único gen, *DDX41*, como propias de este subgrupo de pacientes. El foco se ha puesto, hasta ahora, en genes con ya demostrada predisposición a SMD en el contexto de fallos medulares congénitos. Con el fin de aportar conocimiento en este grupo de pacientes, donde estrategias como el tipo de aloTPH pudieran verse modificadas por estos hallazgos, planteamos un exhaustivo análisis clínico, favorecido por la naturaleza prospectiva del estudio en una cohorte nacional de pacientes con secuenciación de exoma pareada tumoral-germinal.

Métodos: Reclutamiento prospectivo desde 2014 de 136 pacientes de 19 centros del GESMD con diagnóstico *de novo* de SMD entre 16-60 años, sin disfunción orgánica previa. Recogida de 107 variables clínicas en relación antecedentes familiares, personales, diagnóstico, tratamiento, aloTPH, evolución. Actualización datos en Junio de 2020. Exoma completo secuenciado mediante HiSeq4000-NovaSeq6000-Illumina en muestras pareadas tumor-germinal. Profundidad media 100x, 150 millones de lecturas por muestra y calidad Q30>95%. Análisis de las variantes mediante *pipeline* propio: eliminando intrónicas, sinónimas y aquellas con frecuencia en la población>1%. Las variantes germinales se categorizaron según criterios ACMG.

Resultados: En 136 pacientes, la edad mediana al diagnóstico fue de 49 años (16-60) con los diagnósticos OMS 2017: 11,5% SMD-displasia unilínea, 4,3% SMD-sideroblastos en anillo con displasia unilínea, 8% SMD-sideroblastos en anillo con displasia multilínea, 28,5% SMD con displasia multilínea, 16,9% SMD-exceso de blastos tipo-I, 12,3% SMD-exceso de blastos tipo-II, 6,2% SMD-delección aislada-5q, 2,3% SMD-

vicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Getafe; ¹¹Hospital General Santa Bárbara de Soria; ¹²Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; ¹³Servicio de Hematología, Hospital Central de Asturias, Oviedo; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital Central de Asturias, Oviedo. Instituto de investigación sanitaria del Principado de Asturias, ISPA. Grupo de investigación en Neoplasias Hematológicas. Instituto universitario de Oncología del Principado de Asturias, IUOPA. Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo

Introducción y Objetivos: La incidencia de eventos infecciosos (EI) durante el tratamiento con agentes hipometilantes (AHM), así como su impacto en la supervivencia global (SG) de los pacientes están insuficientemente estudiados.

Población: Pacientes con neoplasias mieloides con criterios de tratamiento con AHM: SMD de alto riesgo, LMMC con blastos en MO >10% procedentes del Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos y LAM. En SMD el grupo pronóstico fue categorizado con el IPSS-R al diagnóstico, mientras que en LAM con la clasificación de la European Leukemia Net 2017 (ELN 2017).

Análisis estadístico: Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico (RIC). Se utilizaron el test Chi cuadrado o de Wilcoxon para las comparaciones entre variables categóricas o continuas, respectivamente. La incidencia acumulada de infección (IAI) se calculó teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte. Los factores implicados en el desarrollo de EI se analizaron con un modelo multivariante de Cox (MC) de riesgos proporcionales. Para analizar diferencias en SG entre pacientes con o sin EI se desarrolló un modelo de regresión de Cox multivariante en el que la infección se incluyó como covariable tiempo-dependiente. Se utilizaron los paquetes estadísticos STATA y R_versión 3.2.1.

Resultados: se incluyeron 228 SMD, 20 LMMC y 54 LAM. De ellos, 292 fueron tratados con azacitidina y 10 con decitabina. Las características demográficas y clínicas se detallan en la tabla 1. El índice de comorbilidad (MDS-CI) fue inferior a 2 en 69 de 117 pacientes (58%), mientras que 111 de 136 (82%) presentaron un ECOG menor de 2. Se registraron 199 EI en 179 pacientes, de los cuales la mayoría (72%, 249/346) ocurrieron en los 4 primeros ciclos. La IAI en los 30 días desde el inicio de cada ciclo fue 20% (Figura 1). En comparación con los ciclos sin infección, los EI se asociaron a ingreso hospitalario (66 % de los pacientes con infección ingresaron vs 0.5%, de los que no tuvieron infección P=<0.001), más días de hospitalización (8.7 vs 2.5 días, P=0.002) y mayor probabilidad de retraso entre ciclos, OR 6.45 (05% IC 4.4-9.45), P<0.001. En el MC, los factores asociados a infección fueron: cariotipo adverso, RAN >1x10⁹/L y profilaxis con fluoroquinolonas (FQ) siendo los correspondientes HR, IC y P valor 1) 1.77 (1.4-2.23), P< 0.001, 2) 0.63 (0.49-0.82), P=0.005 3) 0.66 (0.45-0.98), P= 0.023. Adicionalmente se observó una interacción entre FQ y RAN: HR 1.88 (95% IC 1.08-3.2), P= 0.023. Los pacientes que sufrieron algún EI en los 6 primeros ciclos de tratamiento presentaron una menor SG en comparación con los que no, Log Rank P= 0.004. En el modelo multivariante de Cox para SG y considerando el grupo de riesgo genético y la infección, ambos factores se asociaron a menor SG: 1.38 (95%IC 1.19-1.60) P< 0.001 y HR 1.6 (95%IC 1.15-2.21) P=0.004, respectivamente.

Conclusiones: las infecciones que ocurren durante el tratamiento con AHM tienen un impacto negativo en la SG y probablemente en la calidad de vida de los pacientes. Un riesgo genético desfavorable se asocia a mayor probabilidad de infección, así como un menor recuento de neutrófilos y la no profilaxis con fluoroquinolonas.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

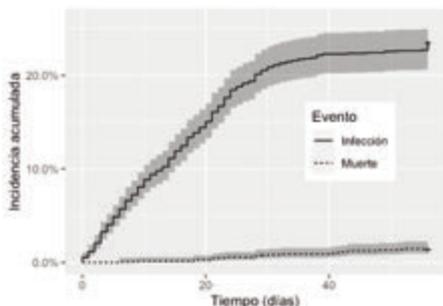


Figura 1.

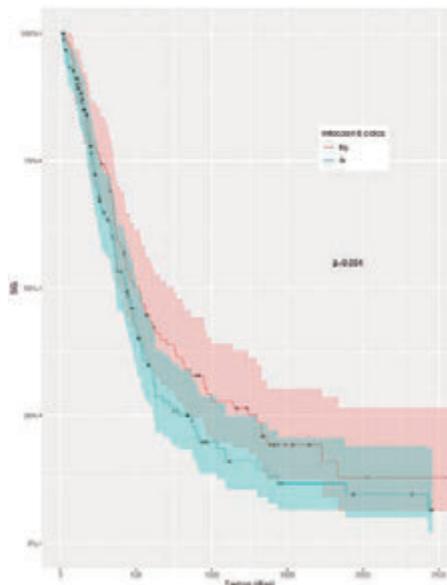


Figura 2.

Tabla 1.

Características demográficas y clínicas	
	N (%)
	302
Edad	70 (18-88)
Sexo	
Hombre	177 (58.6)
Mujer	125 (41.4)
Diagnóstico	
CRDM	46 (15.23)
CRDU	1 (0.33)
ARSA	12 (3.97)
AREB	150 (49.67)
SMD del(Sq)	6 (1.99)
LMMC	20 (6.62)
LMA	54 (17.88)
SMD inclasificable	11 (3.64)
No disponible	2 (0.66)
IPSSr	
Muy bajo	10 (4)
Bajo	27 (10.8)
Intermedio	56 (22.4)
Alto	72 (28.8)
Muy alto	85 (34)
Riesgo genético ELN2017	
Bueno	31 (38.89)
Intermedio	17 (31.48)
Pobre	34 (25.93)
No disponible	2 (3.7)
Hemoglobina(g/L)	91.5 (81.5-105)
Leucocitos(x10⁹/L)	3.1 (2.08-5)
PMN (x10⁹/L)	1.21 (0.64-2.5)
Monocitos(x10⁹/L)	0.16 (0.056-0.42)
Plaquetas(x10⁹/L)	74 (41-125)
Blastos MO %	8.15 (4-13)
LDH (U/L)	278 (199-410)
Ferritina(ng/ml)	370 (180-674)
Episodios de infección	
Sí	199(65.89)
No	103(34.11)

Terapia Celular

CO-105

RESULTADOS Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA ADOPTIVA POST-TRASPLANTE CON LINFOCITOS DE MEMORIA CD45RO+ A ALTAS DOSIS

Gasior Kabat M¹, Bueno D¹, De Paz R¹, Sisinni L¹, Mozo Y¹, Marcos A¹, Romero AB¹, Constanzo A¹, Jiménez Yuste V¹, Pérez Martínez A¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: La reconstitución inmune (RI) es esencial para el control de las infecciones graves que suceden en el post-trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La reconstitución de la inmunidad adaptativa puede tardar hasta 2 años en recuperar la cifra de linfocitos T (LT). El retraso en la recuperación temprana de los LT aumenta el riesgo de recaída, de infecciones virales y la mortalidad relacionada con el TPH. La infusión de una subpoblación de LT con bajo potencial de alorreactividad es una nueva estrategia para acelerar la RI. El purgado de LT naive CD45RA+, preservando los LT de memoria puede aportar linfocitos funcionales contra infecciones y recaída con un bajo riesgo de Enfermedad Injerto contra Receptor (EICR).

haploidéntico en 60%. El TPH fue manipulado con purgado de CD45RA+ (70%) o TCRaβ (17,5%) y 12,5% sin manipular. Las ILD se criopreservaron a partir de la fracción CD34- de una leucoaféresis movilizada en un 77,5%, o leucoaféresis no movilizada 22,5%. La celularidad de las ILD presentó una mediana de 1,7x10⁷/Kg de CD45RO+, 1x10⁷/Kg de CD3+CD45RO+ y 6x10⁶/Kg de CD3+CD45RA+. Todas las infusiones fueron bien toleradas, sólo se observó rash cutáneo (EICR grado 1) en un 6,5% o EICR grado 2 con afectación de piel y gastrointestinal en 0,7% de las infusiones. Las ILD lograron una mejoría del cuadro infeccioso en un 25,4%. Cuando la ILD fue indicada por una reactivación de CMV se observó una disminución de la carga viral después de la infusión (p=0.06). La carga viral de VEB presentó un pequeño descenso no significativo después de la ILD (p=0,3). La mediana del recuento de linfocitos mejoró ligeramente post-ILD, aunque el aumento no fue significativo (p=0,8). Las ILD profundizadas no han demostrado ser efectivas en revertir las situaciones de quimerismo mixto, fallo de injerto y recaída.

Conclusiones: Nuestros datos preliminares sugieren que la infusión de altas dosis de LT de memoria CD45RO+ es una estrategia de inmunoterapia adoptiva segura. Se ha observado eficacia en pacientes con linfopenia y reactivación de CMV y VEB.

Conflicto de interés: Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

CO-106

PAPEL DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DEL CAR EN LA EFICACIA ANTITUMORAL DE LAS CÉLULAS CART

Rodríguez-Márquez Paula¹, Calleja-Cervantes María Eréndira¹, San Martín-Úriz Patxi¹, Martín-Mallo Ángel¹, Calviño Sampedro Cristina², Inogés Sancho Susana³, López-Díaz de Cerio Ascensión³, Martínez-Turrillas Rebeca¹, Rodríguez-Díaz Saray¹, Rodríguez-Otero Paula⁴, Rifón Roca José⁴, Alfonso Piérola Ana⁴, Lasarte Sagastibeltza Juan José⁴, Ochoa Álvarez Idoia⁵, Peng Jianhao⁷, Hernáez Arrazola Mikel⁶, Rodríguez-Madoz Juan Roberto¹, Prósper Cardoso Felipe⁷

¹Programa Hemato-Oncología. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA.; ²Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA.; ³Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA. Departamento de Inmunología e Inmunoterapia, Clínica Universidad de Navarra.; ⁴Departamento de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA.; ⁵Departamento de Electrónica, Tecnun, Universidad de Navarra. Department of Electrical and Computer Engineering, University of Illinois.; ⁶Programa Biología Computacional. CIMA Universidad de Navarra. Carl R. Woese Institute for Genomic Biology, University of Illinois.; ⁷Programa Hemato-Oncología. CIMA Universidad de Navarra. Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA

Las células CART han revolucionado el campo de la inmunoterapia, mostrando resultados impactantes en pacientes con LLA y LNH. Sin embargo, todavía presentan limitaciones debido a la existencia de pacientes que presentan recaídas de la enfermedad o incluso que fracasan al tratamiento. La eficacia de estas terapias se ve influenciada tanto por factores extrínsecos como intrínsecos, los cuales dependen de la heterogeneidad de las células CART. En este trabajo hemos estudiado el papel que juega la heterogeneidad en los niveles de expresión del CAR, sobre el potencial antitumoral de las células CART, utilizando como modelo células CART frente a BCMA. Caracterizamos el fenotipo y la eficacia antitumoral *in vitro* de subpoblaciones de células CART aisladas mediante FACS, en función de la intensidad de fluorescencia del receptor CAR. Analizamos los subtipos de células T asociados a las diferentes subpoblaciones, observando que aquellas células con mayores niveles de CAR (CAR^{High}) presentaban una disminución de células con fenotipo de célula madre memoria (T_{SCM}), un aumento de células memoria central (T_{CM}) y un aumento de marcadores de activación. Además, estas células CAR^{High} produjeron una mayor activación de la ruta NFAT tras reconocer antígeno, lo que se tradujo en una mayor capacidad citotóxica y una mayor producción de IFNγ, IL2, y TNFα en respuesta a células tumorales. Para comprender los mecanismos que regulan estas diferencias realizamos estudios de secuenciación a nivel de célula individual (scRNAseq) utilizando técnicas de machine learning para el análisis computacional. Hemos analizado el perfil de expresión mediante scRNAseq de 10920 células CART de forma previa al reconocimiento

Tabla 1. Características de los pacientes y de las infusiones.

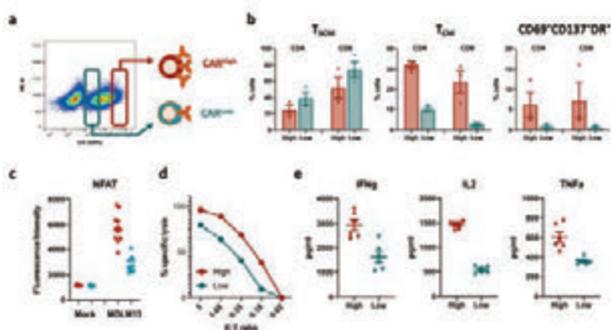
Pacientes		
Pacientes	40	
Mediana de edad (años)	10	(1-18)
Diagnóstico, n (%)	LLA	74 (53,6)
	LMA	35 (25,4)
	SMD	5 (3,6)
	No-malignas	24 (17,4)
ILD (LT CD45RO+)		
ILD CD45RO+ totales	138	
Donante	Familiar idéntico	15%
	No emparentado	25%
	Haploidéntico	60%
Obtención ILD, n (%)	Movilizada (fracción CD34-)	107 (77,5)
	Leucoaféresis no movilizada	31 (22,5)
Indicación ILD, n (%)	Profiláctica	48 (34,8)
	Quimerismo mixto	31 (22,5)
	Reactivación CMV	23 (16,7)
	Otras infecciones	15 (10,9)
	Fallo de injerto	1 (0,7)
	Recaída	6 (4,3)
	Retraso de la RI	14 (10,1)
Celularidad de la ILD (mediana)	CD45RO+/Kg CD3+CD45RO+/Kg CD3+/CD45RA+/Kg	1,7x10 ⁷ 3x10 ⁷ 6x10 ⁶
Resultados		
Toxicidad, n (%)	Reacción infusional	0
Eficacia, n (%)	EICR grado 1	9 (6,5)
	EICR grado 2	1 (0,7)
	Sin cambio	100 (72,5)
Infecciones	Mejoría	35 (25,4)
	Empeoramiento	2 (1,4)
	Reactivación viral (mediana)	Carga viral CMV pre-ILD Carga viral CMV post-ILD
Reconstitución inmune (mediana)	Carga viral VEB pre-ILD Carga viral VEB post-ILD	6,43x10 ⁶ 1,12x10 ⁶ p=0,3
	Linfocitos pre-ILD Linfocitos post-ILD	1,95x10 ⁶ 7,19x10 ⁶ p=0,8

Métodos: Se evaluaron un total de 138 infusiones de linfocitos de donante (ILD) de LT CD45RO+ post-TPH. Las indicaciones para la ILD fueron: profilácticas (34,8%), quimerismo mixto (22,5%), reactivación de CMV (16,7%), otras infecciones (10,9%), fallo de injerto (0,7%), recaída leucémica (4,3%) y mejoría de la RI (10,1%). Las ILD profilácticas se infundieron en los días +30, +60 y +90 post-TPH.

Resultados: Se realizaron 138 infusiones en 40 pacientes con una mediana de edad de 10 años (rango 1-18) con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) (53,6%), Leucemia mieloide aguda (LMA) (25,4%), enfermedades no malignas (17,4%) y síndrome mielodisplásico (SMD) (3,6%). Los pacientes recibieron TPH de donante emparentado idéntico en un 15%, donante no emparentado 25% y

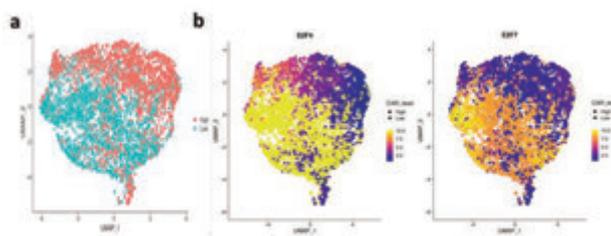
antigénico. Mediante SimiC, un método computacional que hemos desarrollado y que permite inferir redes reguladoras (regulones) para cada estado celular (CAR^{High} o CAR^{Low}), analizamos el papel de 100 regulones, identificando el regulón de E2F4 como un factor diferencial asociado a la heterogeneidad del nivel de expresión del CAR. E2F4 es un represor transcripcional crítico para mantener el ciclo celular en G₀, y para bloquear la diferenciación a T_{CM}, lo cual explicaría las observaciones previas a nivel fenotípico y funcional donde la subpoblación CAR^{High}, con una menor actividad del regulón, estaba enriquecida en células T_{CM} y era más funcional frente a células tumorales.

En resumen, nuestros datos demuestran que los niveles de expresión del CAR juegan un papel importante en la actividad de las células CART, donde unos altos niveles en la membrana favorecen la capacidad funcional y citotóxica. Asimismo, hemos identificado el regulón de E2F4 como un posible mecanismo regulador.



Caracterización del fenotipo y de la eficacia antitumoral *in vitro* de diferentes subpoblaciones de células CART en función de la expresión del receptor CAR. a) Estrategia de aislamiento y selección de las diferentes subpoblaciones de células CART mediante FACS de acuerdo a la intensidad de fluorescencia del receptor CAR (CAR^{High} y CAR^{Low}). b) Análisis de los subtipos de células T y estado de activación de las células asociadas a las diferentes subpoblaciones de CART. c) Análisis funcional de la activación de la ruta NFAT en las diferentes subpoblaciones tras reconocer antígeno. d) Análisis funcional de la capacidad citotóxica de las diferentes subpoblaciones frente a la línea tumoral MOLT3. e) Cuantificación de la producción de IFN γ , IL2, y TNF α de cada una de las diferentes subpoblaciones de CART seleccionadas en respuesta a células tumorales MOLT3.

Figura 1.



Análisis mediante SimiC de las redes reguladoras para cada estado celular (CAR^{High} o CAR^{Low}) a partir de datos de transcriptómicos a nivel de célula única (scRNAseq). a) Gráfico UMAP del scRNAseq de los CART en estado basal mostrando las diferentes subpoblaciones de CART. b) Proyección sobre el UMAP de los valores wAIC obtenidos mediante SimiC de los regulones de E2F4 y E3F7.

Figura 2.

CO-107

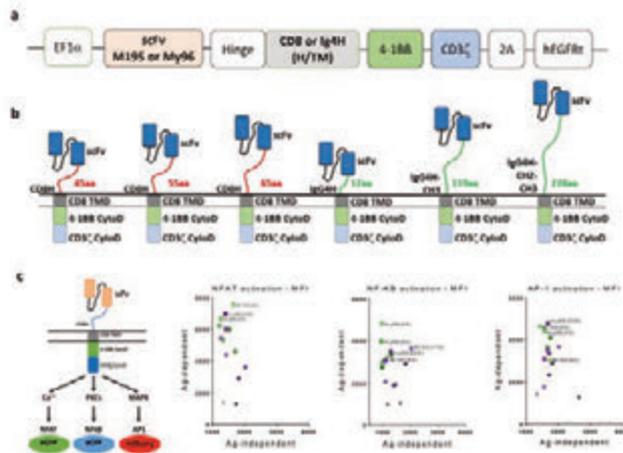
DESARROLLO, OPTIMIZACIÓN Y EVALUACIÓN FUNCIONAL DE CÉLULAS CART FRENTE A CD33 PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Calviño Cristina¹, Alfonso Ana², Inogés Susana³, López-Díaz de Cerio Ascensión³, Ceballos Candela⁴, Rodríguez-Márquez Paula⁵, Martín-Mallo Ángel⁵, Calleja-Cervantes María Eréndira⁵, San Martín-Úriz Patxi⁵, Rodríguez-Díaz Saray⁵, Martínez-Turillas Rebeca⁵, Viguria María Cruz⁴, Redondo Margarita⁴, Lasarte Juan José⁶, Rifon José², Rodríguez-Otero Paula², Rodríguez-Madoz Juan Roberto⁵, Prósper Felipe⁷

¹Área de Terapia Celular, Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA.; ²Departamento de Hematología y hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA.; ³Área de Terapia Celular, Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA. Departamento de inmunología e inmunoterapia, Clínica Universidad de Navarra.; ⁴Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra. IdiSNA.; ⁵Programa de Hemato-Oncología, CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA.; ⁶Programa de inmunología e inmunoterapia, CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA.; ⁷Departamento de Hematología y hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA. Área de Terapia Celular, Clínica Universidad

de Navarra. Programa de Hemato-Oncología, CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es la forma más común de leucemia aguda en adultos con tasas de curación de <40% para pacientes menores de 60 años y <15% para mayores de 60. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevas estrategias terapéuticas. Las células CART son una terapia muy prometedora que ha demostrado ser eficaz en ciertas neoplasias hematológicas. Sin embargo, la eficacia de las terapias CART en LMA se ha visto comprometida por varios factores como la falta de antígenos tumorales específicos o la toxicidad asociada al tratamiento. El objetivo de este trabajo es desarrollar células CART optimizadas que superen estos obstáculos y sean una opción terapéutica real. Para ello, hemos seleccionado como diana terapéutica CD33, un receptor de membrana expresado en todas las células mieloides, que se sobreexpresa en el 90-95% de los casos de LMA. En este trabajo hemos desarrollado diferentes estructuras de CAR combinando dominios scFv de dos anticuerpos antiCD33 (my96 y M195), con diferentes dominios extracelulares (derivados de CD8 o IgG4). Utilizando un sistema triple reportero NFAT/NFkB/AP1 en células Jurkat, de 12 constructos totales, hemos seleccionado las tres construcciones que mostraron una mayor respuesta específica en ausencia de señal tónica. De cada una de ellas se generaron células CART a partir de linfocitos T de donantes sanos y de pacientes con LMA, con diferentes dominios de coestimulo: 4-1BB (33BBzE) y CD28 (3328zE). Todos los CART fueron caracterizados fenotípicamente y funcionalmente frente a líneas celulares o blastos tumorales del propio paciente. Independientemente de su estructura, los CART de donantes sanos mostraron un fenotipo enriquecido en células memoria (T_{SCM}/T_{CM}), mientras que los CART de pacientes fueron principalmente efectores (T_E/T_{EM}). En todos los casos los CART fueron altamente citotóxicos frente a líneas celulares y blastos tumorales, produciendo IFN γ , IL2 y TNF α de forma específica en respuesta a CD33. Tras una reestimulación continua durante 28 días, las células CART tanto de donantes como de pacientes adquirieron un fenotipo T_{EM}, sin expresar marcadores asociados a un fenotipo exhausto y manteniendo su actividad citotóxica. Tras la integración de todos los resultados hemos seleccionado los constructos 33BBzE y 3328zE derivados de my96 con un dominio extracelular de 45aa, para continuar con su caracterización y evaluar su eficacia antitumoral en modelos tumorales *in vivo*. En resumen, tras un minucioso proceso de optimización, hemos seleccionado células CART altamente funcionales frente a CD33 que pueden representar una opción terapéutica para los pacientes con LMA.



Desarrollo y selección de células CART frente a CD33 optimizadas. a) Representación esquemática de la estructura del CAR. b) Representación esquemática de las diferentes estructuras de CAR combinando dominios scFv de dos anticuerpos antiCD33 (my96 y M195), con diferentes dominios extracelulares (derivados de CD8 o IgG4). c) Selección de los mejores CAR mediante un sistema triple reportero NFAT/NFkB/AP1 en células Jurkat.

Figura 1.

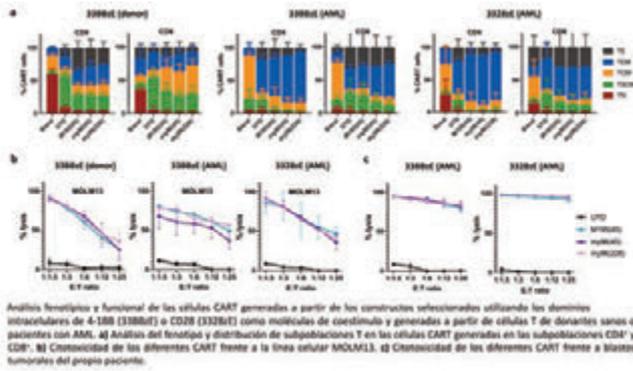


Figura 2.

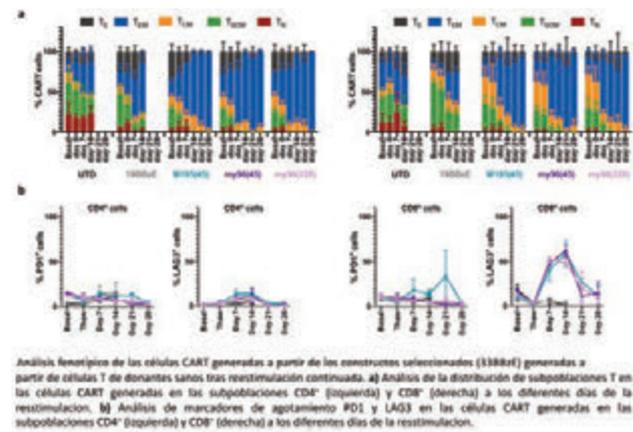


Figura 3.

CO-108

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA B AGRESIVO TRAS LA PROGRESIÓN A TERAPIA CELULAR CON LINFOCITOS T CON RECEPTOR ANTIGÉNICO QUIMÉRICO (T-CAR)

Iacoboni G¹, Bobillo Varela S¹, Catala Bardisa E¹, Iraola Truchuelo J², Carpio Segura C¹, Julia Arenas M¹, Marin Niebla A¹, Jimenez Balazero M¹, Arenas Santos P³, Garcia Cerecedo T⁴, Zeberio Etxetxia I⁵, Sancho Cia JM⁶, Lerma Verdejo A⁷, Grande Garcia C⁸, Ramirez Payer A⁹, Gutiérrez Garcia Am¹⁰, Amutio Diez E¹¹, Bosch Albareda F¹, Barba Suñol P¹, Abrisqueta Costa P¹

¹Servicio De Hematología, Hospital Vall D'hebron, Barcelona; ²Instituto De Oncología Vall D'hebron (Vhio), Barcelona; ³Servicio De Hematología, Hospital Quiron, Barcelona; ⁴Servicio De Hematología, Hospital Arnau De Vilanova, Lleida; ⁵Servicio De Hematología, Hospital Universitario Donostia; ⁶Servicio De Hematología, Ico-Ijc-Hospital Germans Trias I Pujol, Badalona; ⁷Servicio De Hematología, Hospital General Nuestra Señora Del Prado, Talavera De La Reina; ⁸Servicio De Hematología, Hospital Cun, Madrid; ⁹Servicio De Hematología, Hospital Universitario Central De Asturias; ¹⁰Servicio De Hematología, Hospital Universitario Son Espases/Idisba, Palma De Mallorca; ¹¹Servicio De Hematología, Hospital Universitario Cruces/Biocruces-Bizkaia Health Research Institute, Bizkaia

Introducción: La terapia con T-CAR anti-CD19 ha mostrado un 30-40% de remisiones en pacientes con linfoma B agresivo refractario o en recaída tras al menos 2 líneas de tratamiento. La información sobre la evolución y opciones de rescate de los pacientes que progresan tras este tratamiento es muy limitada. El objetivo del estudio fue analizar la evolución y tratamientos de rescate recibidos de los pacientes con linfoma B agresivo que progresaron tras terapia T-CAR en nuestro centro.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de linfoma B agresivo que recibieron una infusión de linfocitos T-CAR en nuestro

centro desde julio 2018 hasta junio 2020 y que tuvieran al menos una evaluación de respuesta. La enfermedad se valoró mediante PET/TC a los 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses post-infusión. En los enfermos que progresaron tras la infusión de linfocitos T-CAR se analizaron las características clínicas, la evolución y los tratamientos de rescate. Los pacientes se dividieron en progresión precoz o tardía en función de si ésta accedió antes o después del primer mes post-infusión, respectivamente. La supervivencia global (SG) se analizó desde el momento de la progresión.

Resultados: Durante el periodo de estudio 62 pacientes con linfoma B agresivo recibieron tratamiento con linfocitos T-CAR en nuestro centro. En el momento del análisis habían progresado 41 pacientes (66%) (Tabla 1). La mediana de edad fue de 62 años (extremos, 23-74 años), un 76% eran hombres y la histología más frecuente era linfoma difuso de células grandes (85%). La mayoría tenían un IPI >2 (59%) y un estadio avanzando al diagnóstico (90%) y eran refractarios a la última terapia recibida antes del T-CAR (95%). Diecisiete pacientes (41%) presentaron una progresión precoz, mientras que 24 pacientes (59%) se clasificaron como progresión tardía. No se observaron diferencias significativas entre las características pre-tratamiento de los pacientes con progresión precoz y tardía. Con una mediana de seguimiento de 4.5 meses (1.0-21.3 meses), la mediana de SG de los pacientes que progresaron fue de 5.3 meses; la SG de los pacientes con progresión precoz fue de 1.0 mes y la de los pacientes con progresión tardía de 7.6 meses (p=0.0034). Veintitrés pacientes (56%) recibieron tratamiento posterior, con una mediana de líneas de rescate de 1 (1-3) y una mediana de SG de 7.6 meses; los pacientes que no recibieron ningún tratamiento (n=18) presentaron una mediana de SG de 1.5 meses (p=0.001). Los tratamientos más frecuentes fueron esquemas que incluían quimioterapia (n=10, 43%), principalmente Rituximab-Polatumumab-Bendamustina (n=8), e inclusión en ensayo clínico con anticuerpos biespecíficos anti-CD20/CD3 (n=6, 26%). Un 71% de los pacientes con progresión tardía pudo recibir un tratamiento de rescate, mientras que sólo lo recibió el 35% de los pacientes con progresión precoz (p=0.02). La tasa de respuesta global al rescate tras terapia T-CAR fue del 38% y la de remisión completa del 10%.

Conclusiones: La evolución de los pacientes que progresan tras terapia T-CAR es muy desfavorable, particularmente en aquellos con progresión precoz tras la infusión. Es necesario el diseño específico de tratamientos de rescate para los pacientes que progresan tras haberlo recibido.

Los autores no declaran conflictos de interés para este trabajo.

Tabla 1. Características basales de los pacientes que progresaron a terapia CART.

CARACTERÍSTICA	TOTAL (n=62)	PROGRESIÓN PRECOZ (n=17)	PROGRESIÓN TARDÍA (n=24)	P-valor
Edad, número (n)				
- Media (SD)	62 (17)	58 (12)	67 (12)	0.09
- Rango	33 (24)-74	33 (24)-68	33 (24)-74	
Edad, mediana (rango)	62 (23-74)	58 (23-72)	62 (30-74)	0.38
Indicador de pronóstico, número (n)				
- IPI	32 (52%)	5 (29%)	7 (29%)	0.88
Histología, número (n)				
- DLBCL	35 (56%)	14 (82%)	21 (88%)	0.51
- DLBCL-CLL	8 (13%)	3 (18%)	3 (13%)	
- DLBCL-FL	19 (31%)	0 (0%)	0 (0%)	
Refractario a última terapia, número (n)	49 (79%)	22 (130%)	27 (113%)	0.88
Refractario a última terapia, número (n)				
- GCB	25 (40%)	8 (47%)	17 (71%)	0.45
- Non-GCB	24 (39%)	9 (53%)	15 (62%)	
- No clasificado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Estadio, número (n)				
- I-II	4 (6%)	1 (6%)	3 (13%)	0.48
- III-IV	58 (94%)	16 (94%)	21 (88%)	
IPI, número (n)				
- 0-1	18 (29%)	8 (47%)	7 (29%)	0.33
- 2-3	28 (45%)	8 (47%)	14 (58%)	
- 4-5	16 (26%)	1 (6%)	10 (42%)	0.37
Estadío de enfermedad, número (n)				
- I-II	11 (18%)	1 (6%)	5 (21%)	0.32
- III-IV	51 (82%)	16 (94%)	19 (79%)	
ECOG, mediana (rango)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.28
Líneas previas, mediana (rango)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	0.88
TARF previo, número (n)				
- 0	11 (18%)	6 (35%)	5 (21%)	0.76
- 1-2	51 (82%)	11 (65%)	19 (79%)	
ECOG al diagnóstico, número (n)				
- 0-1	11 (18%)	1 (6%)	5 (21%)	0.32
- 2-3	51 (82%)	16 (94%)	19 (79%)	
Tratamiento tras la progresión, número (n)				
- Sin	17 (29%)	14 (82%)	23 (96%)	0.16
- Quimio	4 (7%)	3 (18%)	1 (4%)	
- OTC	20 (33%)	4 (24%)	17 (71%)	0.88
Líneas tras la progresión, mediana (rango)	1 (0-3)	0 (0-2)	1 (0-3)	
Tipo de tratamiento tras la progresión, número (n)				
- Sin	18 (29%)	11 (65%)	7 (29%)	0.33
- Quimio	8 (13%)	3 (18%)	5 (21%)	
- Quimio + OTC	10 (16%)	3 (18%)	7 (29%)	0.33
- OTC	6 (10%)	1 (6%)	4 (17%)	0.21
- OTC + inmunomoduladores	6 (10%)	0 (0%)	4 (17%)	0.33
Tratamiento posterior dentro de 6 meses, número (n)				
- Sí	35 (56%)	11 (65%)	24 (100%)	0.05
- No	27 (44%)	6 (35%)	0 (0%)	

*PI no disponible en 2 pacientes. Abreviaturas: DLBCL (linfoma difuso de células grandes); DLBCL-CLL (linfoma difuso de células grandes con células pequeñas); DLBCL-FL (linfoma difuso de células grandes con células foliculares); IPI (Índice de Pronóstico Internacional); ECOG (escala de estado de salud); TARF (tratamiento antineoplásico); OTC (terapia con anticuerpos monoclonales); DL (diferencial leucocitario); SD (desviación estándar); IQR (cuartil superior de la normalidad)

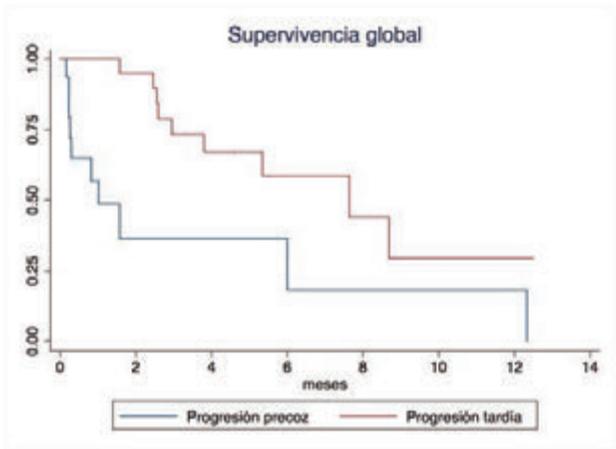


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes que progresaron de forma precoz y tardía tras terapia CART.

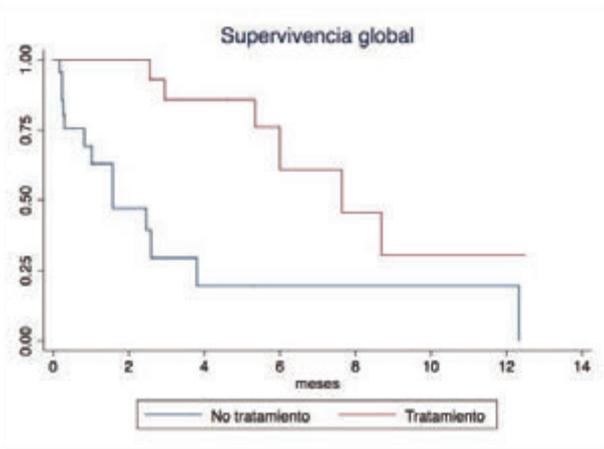


Figura 2. Supervivencia global de los pacientes que no recibieron tratamiento y que sí recibieron tratamiento tras la progresión a terapia CART.

CO-109

CART19-BE-01: UN ENSAYO ACADÉMICO EUROPEO SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE CÉLULAS ARI-0001 EN PACIENTES CON TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS CD19+

Ortiz-Maldonado Valentín¹, Rives Susana², Alonso-Saladrigues Anna², Castella Maria³, Benitez-Ribas Daniel³, González Azucena Europa³, Baumann Tycho¹, Díaz-Beyà Marina¹, Gine Eva¹, Torredadell Montserrat², Montoro-Lorite Mercedes¹, Garcia-Rey Enric⁴, Cid Joan⁵, Lozano Miquel⁵, Castro Pedro⁶, Jordan Iolanda⁷, Esteve Jordi¹, Urbano-Ispizua Alvaro¹, Juan Manel⁸, Delgado Julio¹

¹Hematología, Hospital Clínic, Barcelona; ²Hematología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ³Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona; ⁴Unidad de Aféresis, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁵Unidad de Aféresis, Hospital Clínic, Barcelona; ⁶Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínic, Barcelona; ⁷Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁸Plataforma de inmunoterapia Clínic-Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción: El pronóstico de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) y otras hemopatías CD19+ recaída/refractaria (R/R) es muy pobre, particularmente en recaídas luego de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Recientemente, numerosas terapias CAR-T anti CD19 han sido desarrolladas para pacientes R/R, dos de ellas (tisagenlecleucel y axicabtagene-ciloleucel) aprobados por la EMA en LAL y LDCGB R/R. Sin embargo, numerosos pacientes continúan sin terapias CAR-T disponibles.

Métodos: Desarrollamos un CAR-T de segunda generación incorpo-

rando el 4-1BB y la secuencia scFv de nuestro hibridoma anti-CD19 A3B1. Esto fue clonado en un vector lentiviral y los linfocitos T autólogos fueron transducidos (células ARI-0001) usando el sistema ClinMACS Prodigy. Se incluyeron pacientes con LAL (adultos y pediátricos), linfoma no Hodgkin (LNH) y leucemia linfocítica crónica (LLC) R/R a todas las terapias estándares. La linfodepleción incluía fludarabina (90 mg/m²) y ciclofosfamida (900 mg/m²) seguida de la infusión de 0.4-5 x10⁶ células ARI-0001/kg administradas de forma única (DU) o fraccionada (DF) en 3 alícuotas (10%, 30% y 60%), con las últimas 2 alícuotas dependientes de la ausencia del síndrome de liberación de citocinas (SLC).

Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados con células ARI-0001.

	Cohorte 1-2 (dosis única)	Cohorte 3 (dosis fraccionada)	Todos los pacientes
Leucemia aguda linfoblástica			
n	15	23	38
Edad (años), mediana (rango)	20 (3-35)	24 (4-47)	24.5 (3-67)
Padecimientos, n (%)	5 (33)	6 (26)	11 (29)
Sexo femenino, n (%)	4 (27)	10 (44)	14 (37)
ECOG PS \geq 1, n (%)	4 (27)	5 (22)	9 (24)
Regímenes previos, mediana (rango)	4 (3-10)	4 (2-8)	4 (2-10)
Blinatumomab previo, n (%)	3 (20)	6 (26)	9 (24)
Inotuzumab previo, n (%)	4 (27)	9 (39)	13 (34)
TPH autólogo/aloígeno previo, n (%)	11 (73)	22 (96)	33 (87)
Linfoma no Hodgkin			
n	3	5	8
Histología:			
- Linfoma difuso de células grandes B, n (%)	1 (33.3)	3 (60)	4 (50)
- Linfoma primario medular, n (%)	2 (66.6)	0	2 (25)
- Linfoma folicular, n (%)	0 (0)	2 (40)	2 (25)
Edad (años), mediana (rango)	25 (19-53)	50 (22-62)	47.5 (19-62)
Sexo femenino, n (%)	1 (33)	2 (40)	3 (37.5)
ECOG PS \geq 1, n (%)	1 (33)	3 (60)	4 (50)
Regímenes previos, mediana (rango)	6 (5-7)	6 (4-9)	6 (4-9)
TPH autólogo/aloígeno previo, n (%)	3 (100)	1 (20)	4 (50)

Tabla 2. Datos de seguridad de los pacientes tratados con células ARI-0001.

	Cohorte 1-2 (dosis única)	Cohorte 3 (dosis fraccionada)	Todos los pacientes
Leucemia aguda linfoblástica			
n	15	23	38
Severos adverse events, n (%)	8 (53.3)	9 (39.1)	17 (44.7)
SLC grado \geq 1, n (%)	11 (73.3)	10 (43.5)	21 (55.3)
SLC grado \geq 3, n (%)	4 (26.7)	1 (4.3)	5 (13.2)
Tacituzumab, n (%)	4 (27)	2 (8.7)	6 (15.8)
ICANS grado \geq 3, n (%)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Linfoma no Hodgkin			
n	3	5	8
Severos adverse events, n (%)	3 (100)	1 (20)	4 (50)
SLC grado \geq 1, n (%)	2 (67)	5 (100)	7 (87.5)
SLC grado \geq 3, n (%)	1 (33.3)	1 (20)	2 (25)
Tacituzumab, n (%)	1 (33)	2 (40)	3 (37.5)
ICANS grado \geq 3, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 3. Datos de eficacia en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

Subgrupo	n	Tasa ECR negativa, n (%)	SLC, mediana n (%)	Resolución completa, mediana n (%)	Supervivencia global, mediana n (%)
Total	38	71.9% (54/85)	12.8m (4.2-20.2) 40% (27-47) a 1 año	94.8m (8.0-99.0) 95% (54-93) a 1 año	20.2m (0.0-99.0) 40% (27-48) a 1 año
Cohorte 1-2 (dosis única)	15	66.7% (20/30)	17.8m (3.0-30.0) 51% (25-77) a 1 año	95.7m (3.0-99.0) 70% (40-90) a 1 año	20.2m (0.0-99.0) 45.5% (40-90) a 1 año
Cohorte 3 (dosis fraccionada)	23	78.3% (24/30)	9.4m (4.2-14.5) 28.3% (12-37) a 1 año	8.7m (2.0-99.0) 100% (100-100) a 1 año	14.5m (0.0-14.5) 61% (24-100) a 1 año
< 18 años	15	54.0% (22/40)	35.1m (14.5-50.0) 52% (39-100) a 1 año	94 (14.0-99.0) 100% (100-100) a 1 año	94 (7.0-99.0) 70% (50-100) a 1 año
> 18 años	23	77.0% (28/36)	9.4m (3.3-20.1) 34% (12-57) a 1 año	8.7m (3.0-99.0) 100% (100-100) a 1 año	20.2m (0.0-99.0) 44.5% (40-90) a 1 año
< 15 años	10	63.0% (20/32)	17.0m (4.2-30.1) 44% (40-90) a 1 año	14.0m (0.0-99.0) 70% (50-100) a 1 año	20.2m (0.0-99.0) 52% (40-100) a 1 año
> 15 años	13	79.0% (24/30)	7.2m (2.2-99.0) 28% (18-52) a 1 año	8.7m (2.0-99.0) 100% (100-100) a 1 año	94 (8.0-99.0) 58.5% (18-90) a 1 año

Resultados: Iniciamos el reclutamiento en julio/2017, completado en junio/2019. Reclutamos 54 pacientes, 47 (87%) recibieron las células ARI-0001. El resto no las recibieron por fallos de producción (3), decisión médica (2), muerte (1) y EICR (1). Los pacientes tratados (tabla 1) incluían LAL (38), LNH (8) y LLC (1). En pacientes con LAL, la mediana de edad fue 24.5 años, mediana de líneas previas 4, y 87% habían recaído tras aloTPH. Luego de 3 casos de toxicidad grado 5 en 19 pacien-

tes tratados con DU, se introdujo la enmienda que permitió tratar 28 pacientes con DF. En pacientes con LAL, se observó SLC grado 3 en 13.2% (26.7% DU vs 4.3% DF) y neurotoxicidad (ICANS) grado 3 en 2.6% (6.7% DU vs 0% DF), y la mortalidad relacionada al procedimiento al día +100 fue de 7.9% (15.8% DU vs 0% DF). Todos los pacientes evaluables desarrollaron aplasia de linfocitos B que duró una mediana de 100 días. La tasa de respuesta completas EMR-negativa al día +100 fue del 71.1%, la SLP al 1er año fue del 47% (95% IC 27-67%), la supervivencia global al 1er año fue del 68.6% (95% IC 49.2-88%) y la duración de la respuesta fue de 14.8 m (95% IC 6.0-NA) (tabla 1). Fecha de corte de seguimiento 05/11/2019.

Conclusiones: Es factible preparar células ARI-0001 en un ambiente académico usando el sistema CliniMACS Prodigy y vectores lentivirales de elaboración propia. Los datos de seguridad y eficacia obtenidos impresionan estar en línea con los publicados en otros CAR-T comerciales o en desarrollo. En febrero/2020 se solicitó la aprobación mediante Exención Hospitalaria del ARI-0001 para tratamiento de LAL R/R actualmente no cubiertos por tisagenlecleucel.

*Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a este trabajo.

Linfomas

CO-110

CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DEL LINFOMA DE HODKIN EN ADN CIRCULANTE TUMORAL A TRAVÉS DE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

García-Álvarez María¹, Alcoceba Miguel¹, Medina Alejandro¹, Jimenez Cristina¹, Chillón María Carmen¹, González-Calle Verónica¹, Díaz González Luis Gonzaga¹, Achury Carlos¹, Tamayo Pilar¹, Peñarrubia María Jesús², Vidal María Jesús³, Sierra Magdalena¹, Díaz-Galvez Francisco Javier⁴, González Marcos¹, García-Sanz Ramón¹, Sarasquete María Eugenia¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Hospital Universitario de Valladolid;

³Hospital Universitario de León; ⁴Hospital Universitario de Burgos

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia hematológica esencialmente ganglionar en la que la célula tumoral de Reed-Sternberg (RS) supone una mínima proporción (<1%) de la celularidad global, lo que dificulta considerablemente su estudio. La biopsia líquida es una técnica mínimamente invasiva, que permite abordar la caracterización molecular del tumor a través del ADN circulante tumoral (ADNct). La técnica de secuenciación masiva (SM) analiza simultáneamente un elevado número de genes, su empleo a altas profundidades y en combinación con identificadores de molécula única (UMIs) permite la detección de variantes en muestras de ADNct.

Objetivos: - Puesta a punto de un panel de secuenciación masiva (SM) para la determinación de variantes en muestras de ADNct de pacientes con LH en el momento del diagnóstico. - Valorar la aplicabilidad de dicho panel como herramienta para el seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR)

Material y Métodos: Pacientes diagnosticados de LH con muestra valorable de ADNct en el momento del diagnóstico (n=24) y tras dos ciclos de tratamiento con ABVD (n=9). 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 del ADNct se realizó mediante el kit QIAmp Circulating Nucleic acid (Qiagen). El panel de SM diseñado incluye un total de 42 genes relacionados con la patogenia del LH. La fabricación de librerías se llevó a cabo mediante Kapa Hyper prep kit (Roche) empleando identificadores de molécula única y la captura de las regiones diana con sondas (IDT, Leuven). La SM se llevó a cabo en un secuenciador Next Seq 500 (Illumina).

Resultados: La profundidad media de SM por muestra fue de 1037x al diagnóstico y se incrementó hasta 2126x para la muestra de EMR.

En el momento del diagnóstico, se detectaron un total 157 variantes en 31 genes en 18 de las 24 muestras de ADNct (75%). La media de variantes detectadas fue de 9±5 por paciente (media±sd). Los genes más frecuentemente afectados fueron: *IGLL5* (50%), *GNA13* (44%), *ARID1A* (39%), *SOCS1* (33%), *STAT6* (33%), *PTPN1* (28%), *B2M* (28%), *KMT2D* (28%), *CREBBP* (28%) y *EP300* (28%). El estudio de EMR mediante NGS obtuvo resultados valorables en 8 casos: 5 EMR(+) y 3 EMR(-). Los datos fueron concordantes con las técnicas de imagen en el 75% de los casos. Los casos discrepantes correspondieron a dos casos positivos por PET/TC que fueron negativos por NGS. Uno de ellos se mantiene en respuesta completa (seguimiento 18 meses) y otro ha progresado.

Conclusiones: - Nuestro panel de SM detecta marcadores moleculares en el 75% de los pacientes con LH a partir de muestra de ADNct en el momento del diagnóstico. - Su aplicación en muestras de seguimiento de pacientes con LH permite detectar EMR.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado por los proyectos GRS 2037/A/19 (Gerencia regional de Salud, Junta Castilla y León y GLD18/00063 (Gilead). MES financiada por Contrato Miguel Servet Tipo II (CP18/00018)

CO-111

ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL POR NEXT-GENERATION SEQUENCING EN BIOPSIA LIQUIDA EN LINFOMA FOLICULAR. VALOR COMPLEMENTARIO A LA PET/TC

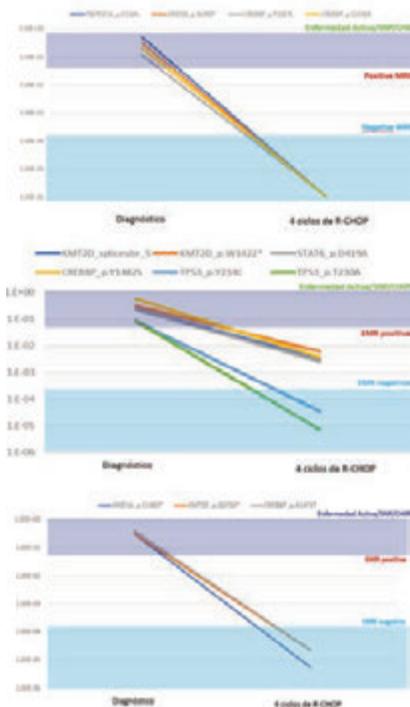
Poza Santaella María¹, Ruiz Heredia Yanira¹, Rufian Laura¹, Garrido Vanesa¹, Giménez Alicia¹, Moreno Laura¹, Bárcena Carmen¹, Ayala Díaz Rosa¹, Rodríguez izquierdo Antonia¹, Baumann Tycho Stephan¹, Grand Carlos¹, Martínez Sanchez M^a Pilar¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, Sol Nicolás Rodrigo¹, Sarandeses Pilar¹, Martínez López Joaquín¹, Rapado Matínez Inmaculada¹, Barrio Santiago¹, Gallardo Miguel², Jiménez Ubieta Ana¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²H120 CNIO Haematological Malignancies Clinical Research Unit

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el linfoma no Hodgkin indolente más frecuente y presenta un curso relativamente favorable. Sin embargo, alrededor del 20% de los pacientes no responden a la inmunoterapia de primera línea o recaen de manera precoz (< 2 años) presentando gran deterioro de la supervivencia. Por este motivo, la detección temprana de respuesta al tratamiento está cobrando gran interés como factor pronóstico y tanto la PET-TC como la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR) mediante PCR son capaces de definir grupos de pacientes con diferente pronóstico. Sin embargo, las técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS) no han sido estudiadas. Las NGS pueden identificar múltiples alteraciones moleculares diana, tanto reordenamientos específicos de las inmunoglobulinas como mutaciones, y por lo tanto son capaces de detectar mayor número de pacientes para seguimiento.

Métodos: En este estudio hemos aplicado la técnica desarrollada previamente por el grupo (Esther Onecha, Haematologica 2019), basada en la cuantificación de mutaciones puntuales o indels por NGS, pero aplicada en este caso a la cuantificación del DNA tumoral circulante (cfDNA) en sangre periférica. Entre 2018 y 2020, en un total de 53 pacientes con LF se ha aplicado un panel de 56 genes utilizando tanto el DNA del ganglio como el cfDNA del plasma al diagnóstico. Las alteraciones observadas al diagnóstico fueron monitorizadas en el cfDNA en varios puntos durante el seguimiento. En todos los enfermos se realizó PET/TC al diagnóstico y durante el seguimiento.

Figura 1.



Resultados: Presentamos los resultados de los 3 primeros pacientes secuenciados. En el estudio basal el cfDNA fue detectable en todos los pacientes, con una mediana de 8 mutaciones encontradas en plasma

y/o en ganglio (Figura 1). El límite de detección de la EMR es de 3E⁻⁴.

La edad al diagnóstico de los pacientes se comprendía entre 54-86 años, siendo 1 de ellos varón. Todos presentaban un estadio avanzado (III-IV) con FLIPI 2-5, con más de 4 regiones nodales afectadas. Sólo uno de ellos presentaba afectación extranodal y masa bulky y 2 de ellos afectación medular. El tratamiento recibido R-CHOP o R-mini CHOP (6 ciclos) seguido de mantenimiento con rituximab. Tras el cuarto ciclo, 2 de los pacientes alcanzaron una EMR <10⁻⁴, mientras que el otro caso únicamente disminuyó 2 logaritmos la carga tumoral (Figura 2). Por los criterios de Lugano 2014, este último paciente presentó una respuesta parcial (RP) (DS4) en el estudio por PET-TAC interino tras 4 ciclos y progresión en el final (DS 5). De los otros dos pacientes, uno de ellos presentó RP (DS4) en el estudio interino, con respuesta completa (RC) (DS 3) en el final y el tercer paciente alcanzó RC en el estudio interino que se mantuvo en el final de tratamiento.

Discusión: Nuestra técnica de NGS optimizada para EMR en LF es válida para la detección de las variables moleculares al diagnóstico y su seguimiento. Su aplicación podría ser complementaria a la de la PET-TC y su combinación podría ser útil para idear estrategias de tratamiento adaptadas al riesgo. Una caída de la EMR mayor a 4 logaritmos tras cuatro ciclos podría ser un subrogado de la SLP. Un mayor número de muestras están siendo analizadas y serán presentadas en el congreso.

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Tabla 1.

PACIENTE	MATERIAL	MUTACIÓN SOMÁTICA	CAMBIO DE NUCLEÓTIDO	
Paciente 1	Plasma	KMT2D	c.10192A>G	
		KMT2D	c.1909C>A	
		TNFRSF14	c.465_477delCGAGAGTCAGGAC	
		ARID1B	c.1470G>A	
	Ganglio	KMT2D	c.10192A>G	
		KMT2D	c.1909C>A	
		CREBBP	c.5450C>T	
		CREBBP	c.5375T>C	
Paciente 2	Plasma	CREBBP	c.4308T>G	
		GNA13	c.790C>T	
		CARD11	p.Q249P	
		NOTCH1	p.R912W	
		KMT2D	spliceite_5	
		KMT2D	p.W1422*	
		STAT6	p.D419A	
		CREBBP	p.Y1482S	
		TP53	p.Y234C	
		TP53	p.T230A	
Ganglio	TP53	p.C141Y		
	P2RY8	p.A259V		
Paciente 3	Ganglio	* No disponible		
		Plasma	KMT2D	c.11158C>T
		TNFRSF14	c.178G>A	
		ARID1A	c.5949T>A	
		CCND3	c.759G>T	
		KMT2D	c.11158C>T	
		CREBBP	c.4417G>A	
		EP300	c.6798_6800delGCA	

CO-112

IMPACTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN EL PERFIL DE MUTACIONES DEL LINFOMA FOLICULAR Y EN SU EVOLUCIÓN.

Rodríguez Sevilla Juan José¹, Fernández Rodríguez Concepción¹, Sánchez González Blanca¹, Bento de Miguel Leyre², Gibert Fernández Joan¹, Fernández Ibarrodo Liemi¹, Ferraro Rosset Mariana Paola¹, García Retortillo Montserrat¹, Díez Feijoo Ramón¹, Gimeno Vázquez Eva¹, García García Juan Fernando³, Ramos Asensio Rafael², Montalbán Sanz Carlos³, Colomo Saperas Luis¹, Gutiérrez García Antonio², Bellosillo Paricio Beatriz¹, Salar Silvestre Antonio¹

¹Hospital del Mar; ²Hospital Son Espases; ³MD Anderson

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente y su supervivencia mediana actualmente es superior a 10 años. La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial y su prevalencia en linfomas de células B es

mayor que en la población general. Nuestro objetivo fue determinar el comportamiento clínico de los pacientes (pts) con LF y VHB tratados con esquemas de inmuno o inmunoterapia y evaluar el perfil de mutaciones de estos pacientes.

Métodos: Se identificaron 191 pts diagnosticados de LF, grado 1-3a, tratados con esquemas con rituximab (R) procedentes de los 3 centros participantes. Se excluyeron pacientes con VIH. Tras revisión clínico-histológica se procedió a caracterización molecular mediante secuenciación masiva (NGS) en 158 utilizando un panel personalizado de 64 genes relacionados con LF QIAseq (QIAgen). Se observó fallo de secuenciación en 37, por lo que la muestra final fue de 121.

Resultados: La mediana de edad fue de 59,3 años (IQR: 48,6-69,1). VHB core (16 pts), antígeno de superficie VHB (0), VHC (5 pts). Tan solo 1 pts tenía elevación de transaminasas (x 1,5 veces). Ningún paciente mostró carga viral detectable previo inicio del tratamiento. Se inició profilaxis con tenofovir en 3 pts y entecavir en 2 pts. Se realizó monitorización de función hepática y carga viral VHB cada 3 meses hasta 1 año de finalizado el tratamiento. Los pts con VHB tenían mayor edad y Beta2-microglobulina más elevada, pero no presentaron otras características histológicas ni clínicas ni de laboratorio diferentes a los pts sin VHB. Tratamiento: R (9,1%), R-CHOP/CVP (R-QT) (66,1%) o R-Bendamustina (R-B) (24,8%). Respuesta global: 98,3% (respuestas completas: 81,8%). No existieron diferencias en respuestas según VHB. Se realizó mantenimiento con R en 81%. Ningún paciente presentó reactivación de VHB durante el tratamiento/mantenimiento ni en el año posterior. La mediana de seguimiento para los pacientes vivos fue de 94,3 meses (IQR: 59,5-139,2). La SLP a 10 años fue 49,3% (IC95% 40,0-60,4%). Los pts con VHB presentaron peor SLP a 10 años: 12,9% (IC95% 1,6-36,1%) vs 58,3% (IC95% 45,6-69,1%) ($p < 0,0001$). La SG a 10 años fue 75,0% (IC95% 63,6-83,2%). Los pts con VHB presentaron peor SG a 10 años: 22,0% (IC95% 4,9-46,8%) vs 86,2% (IC95% 75,8-92,5%) ($p < 0,0001$). La presencia de VHB core mantuvo su impacto negativo en el análisis multivariante. Con respecto al perfil mutacional, todos los pacientes presentaron mutaciones en alguno de los genes analizados, con una mediana de 6 genes mutados por paciente (1-14) y una mediana de 8 mutaciones (2-23). Todos los pacientes presentaron alteración de algún gen implicado en regulación epigenética y transcripcional. Los pts con LF y VHB presentaron más frecuencia de mutaciones en ARID1A (37,5% vs 12,4%, $p = 0,02$) y menos en EP300 (0% vs 21,9%, $p = 0,04$).

Conclusiones: Los pts con LF portadores del VHB presentan una peor supervivencia tanto libre de progresión como global. La infección crónica por VHB podría influenciar el perfil de mutaciones del LF y potencialmente en una evolución diferencial de la enfermedad. Nuevos fármacos que regulen genes relacionados con epigenética y transcripción podrían ser de especial interés en pts con LF e infección por VHB.

Financiado en parte por: FIS PI15/0459; FIS PI19/00034, GILEAD GLD18/00117.

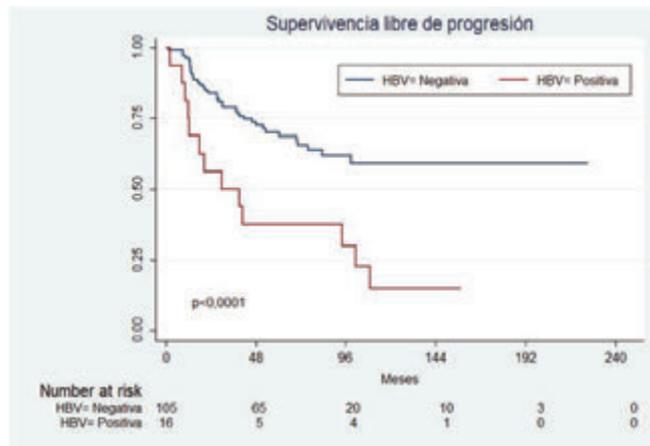


Figura 1.

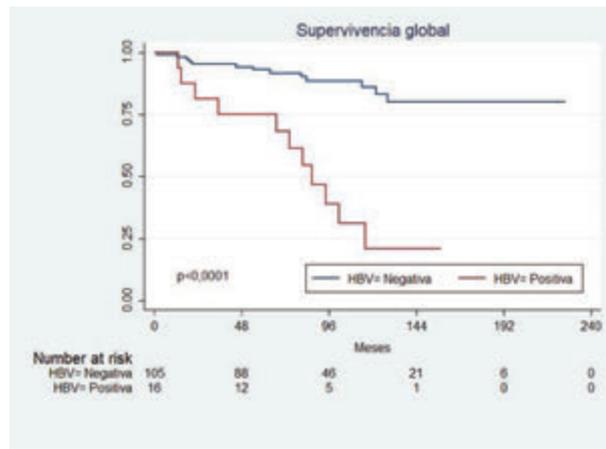


Figura 2.

CO-113

VOLUMEN METABÓLICO TUMORAL Y GLUCÓLISIS TOTAL DE LA LESIÓN EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE DE CÉLULAS GRANDES B: CORRELACIÓN CLÍNICA Y VALOR PRONÓSTICO

Rivas-Delgado Alfredo¹, Casanueva-Eliceiry Sebastián², Nadeu Prat Ferran³, Enjuanes Guardiola Anna³, Mozas Fernández Pablo¹, Magnano Mayer Laura¹, Castillo Giron Carlos¹, Rivero Arango Andrea¹, Balague Ponz Olga⁴, Rodríguez Gómez Sonia⁵, Baumann Tycho¹, Delgado González Julio¹, Villamor Casas Neus⁴, Campo Guerri Elías⁴, Giné Soca Eva¹, Setoain Perego Xavier², López-Guillermo Armando¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. CIBERONC, España; ²Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. CIBER-BBN, España; ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). CIBERONC, España; ⁴Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. CIBERONC, España; ⁵Servicio de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, España

Introducción: El ¹⁸F-DG-PET/CT es la prueba de imagen estándar para el estadiaje y la evaluación de la respuesta al tratamiento en el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). El volumen metabólico tumoral (VMT) y la glucólisis total de la lesión (GTL) son nuevas métricas derivadas del análisis del PET/CT, que permiten una estimación de la carga tumoral y del metabolismo. Estudios retrospectivos han demostrado que un VMT alto se asocia con una peor supervivencia libre de progresión (SLP) y/o supervivencia global (SG). El objetivo de este estudio fue valorar la utilidad del PET/CT para determinar el VMT y la GTL para evaluar la carga tumoral y estimar su impacto en la respuesta y la supervivencia de los pacientes con LDCGB.

Métodos: Se incluyeron 56 pacientes (H/M 27/29; edad mediana 62 años) diagnosticados de LDCGB en un solo centro entre 2016 y 2019 según los criterios de la OMS. El VMT y la GTL se determinó utilizando el software MIM versión 6.7 que permite el cálculo automático de volúmenes tumorales utilizando el umbral de corte de SUV =2.5. El punto de corte óptimo para la SLP del VMT y la GTL se determinó utilizando el paquete maxstat (R software).

Resultados: La mediana de VMT pre-tratamiento fue de 231 cm³ (extremos: 0 a 4171 cm³), mientras que la mediana de GTL fue de 1,836 (extremos: 0 – 24367). Se utilizaron los puntos de corte para VMT y GTL de 543 cm³ y 7898 respectivamente, clasificando a cada paciente como “bajo” o “alto” según estuvieran por debajo o por encima del punto de corte. El VMT y la GTL se correlacionaron de forma significativa con la enfermedad voluminosa, presencia de síntomas B, niveles séricos elevados de LDH y β2-microglobulina, estadio avanzado e IPI de alto riesgo ($p < 0.05$ en todos los casos, Tabla). En 50 casos se disponía la concentración de DNA circulante (cfDNA) al diagnóstico que también se correlacionó significativamente con el VMT ($R = 0.57$, $p < 0.001$) En el grupo de pacientes tratados con intención curativa, aquellos con

VMT elevado pre-tratamiento tuvieron una tasa de RC, SLP y SG significativamente más bajas que aquellos con VMT bajo (tasa de RC, 41% frente a 97%, $p < 0.001$; SLP a los 24 meses de 41 vs. 84%, $p < 0.01$; y SG a 24 meses de 64 vs. 94%, $p < 0.001$) (Figura). En el caso de la GTL elevada, esta diferencia solo se observó para la tasa de RC y la SLP (tasa RC, 39% vs. 93%, $p < 0.001$; SLP a los 24 meses, 38 vs. 81% $p < 0.001$). En el análisis multivariado que se incluyó IPI, niveles de $\beta 2$ -microglobulina, cDNA y VMT, solo el VMT (HR 4.29; $P = 0.017$) y la $\beta 2$ -microglobulina (HR 8.0; $P = 0.048$) retuvieron su valor pronóstico independiente para SLP en el modelo final con 46 pacientes.

Conclusiones: El VMT y la GTL constituyen una herramienta útil y accesible para calcular la carga tumoral de los pacientes con LDCGB, así como para predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

El presente trabajo se realizó con la financiación del Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Ciencia e Innovación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional "Una manera de hacer Europa" PI16/00420 y PI19/00887.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Tabla 1. Correlación del VMT y GTL con las principales variables clínicas.

	VMT		GTL	
	Bajo N=32 (%)	Alto n=17 (%)	Bajo n=43 (26)	Alto n=13 (%)
Síntomas B	10 (26)	9(53)*	11/43 (26)	8 (62)*
LDH >normal	14 (30)	10(94)*	17 (40)	13 (100)*
$\beta 2$ -microglobulina >normal (n=54)	17 (46)	14(82)*	19 (46)	12 (92)*
Bulky (≥ 7 cm)	6 (15)	6(35)*	6 (14)	6(46)*
Afectación primaria extranodal	18 (48)	6(35)	20 (47)	4 (31)
Estadio IV Ann Arbor	15 (38)	17(100)*	19 (44)	13 (100)*
IPI alto riesgo	6 (15)	9(53)*	8 (19)	7 (54)*

* $p < 0.05$

el grupo correcto o incorrecto, basado en un test chi-cuadrado de la bondad de ajuste para cada categoría reclasificada dentro de cada índice. En este contexto, un valor de $p > 0,05$ indica un buen ajuste.

Resultados: Se analizaron los datos de 87 pacientes. Setenta y siete recibieron tratamiento activo, 27 (36%) de ellos con regímenes que incluían L-asparaginasa. La tasa de remisión completa y de supervivencia global a los 3 años (SG) fue del 50% y 38% (95% IC 27-49), respectivamente. Ni el KPS y el GPS pudieron diferenciar grupos pronósticos en esta población. El IPI identificó 3 grupos pronósticos (alto riesgo [AR]: 15% de pacientes - SG estimada a los 3 años 0%; riesgo intermedio [RI]: 39% - SG 33%; bajo riesgo [BR]: 46% - SG 44%). El PIT identificó 3 grupos (AR: 17% - SG 0%; RI: 21% - SG 32%; BR 62% - SG 40%), y el PINK también identificó 3 grupos de riesgo (AR: 42% - SG 16%; RI: 22% - SG 54%; BR 36% - SG 53 %). Cuando se compara el IPI con el PIT, el test para el IPI ($2 = 3.602$; $p = 0.8911$) y para el PIT ($2 = 2.474$; $p = 0.9629$) indican un buen ajuste, pero el índice PIT discrimina mejor los grupos de BR (tabla 1). En la comparación del IPI y el PINK, el test para el IPI ($2 = 9.413$; $p = 0.3087$) y para el PINK ($2 = 2.688$; $p = 0.9524$) indican un buen ajuste, pero el PINK discrimina mejor los grupos de AR (tabla 2). Comparando el PIT ($2 = 4.196$; $p = 0.839$) y el PINK ($2 = 1.743$; $p = 0.9879$), ambos indican un buen ajuste, pero el PINK discrimina mejor los grupos de AR (tabla 3).

Conclusión: a pesar de que el LTNK-TN es un linfoma de mal pronóstico, se pueden identificar subgrupos de pacientes con diferente supervivencia. El PINK es el índice que mejor se ajusta e identifica mejor los pacientes con linfoma de muy alto riesgo.

Tabla 1. Reclasificación de los pacientes por el IPI (filas) y por el PIT (columnas).

IPI (SG 3 años)	PIT (SG 3 años)			TOTAL
	0-1	2	3-4	
0-1	32 (41.6%)	0	0	32(43.6%)
2-3	11 (37.4%)	13 (38.1%)	4 (0.0%)	38(32.6%)
4-5	0	2 (0.0%)	8 (22.2%)	10 (18.2%)
TOTAL	43(40.2%)	15 (31.7%)	12 (15.4%)	70

CO-114

COMPARACIÓN ENTRE CINCO ÍNDICES PRONÓSTICOS EN UNA SERIE DE 87 PACIENTES CON LINFOMA T/NK TIPO NASAL

González Barca Eva¹, Martín Alejandro², Bello José Luis³, Bergua Juan Miguel⁴, Panizo Carlos⁵, Encuentra Maite⁶, Monter Anna⁷, Córdoba Raul⁸, Bastos Mariana⁹, Sánchez Blanco José Javier¹⁰, Gómez Pilar¹¹, Marin-Niebla Ana¹², González de Vilambrosia Sonia¹³, Sayas M José¹⁴, Luzardo Henriquez Hugo Daniel¹⁵, Viguri M Cruz¹⁶, Sánchez-González Blanca¹⁷, Roig Mónica¹⁸, Pérez de Oteiza Jaime¹⁹, López Andres¹²

¹Institut Català d'Oncologia Hospitalet, IDIBELL, Universitat de Barcelona; ²Hospital Universitario de Salamanca/IBSAL; ³Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela; ⁴Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁵Clinica Universitaria de Navarra, Pamplona; ⁶Institut Català d'Oncologia Hospitalet, IDIBELL; ⁷Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona; ⁸Fundación Jimenez Díaz, Madrid; ⁹Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ¹⁰Hospital Morales Messeguer, Murcia; ¹¹Hospital Universitario La Paz, Madrid; ¹²Hospital Valle de Hebron, Barcelona; ¹³Hospital de Valdecilla, Santander; ¹⁴Hospital Dr Peset, Valencia; ¹⁵Hospital Dr Negrin, Las Palmas; ¹⁶Complejo Hospitalario de Navarra; ¹⁷Hospital del Mar, Barcelona; ¹⁸Hospital General de Valencia; ¹⁹Hospital de Sanchinarro, Madrid

Introducción: El linfoma T/NK tipo nasal (LTNK-TN) es muy poco frecuente en occidente, y la mayoría de los datos publicados provienen de países asiáticos. Es un linfoma con mal pronóstico. El objetivo de este trabajo es comparar la utilidad de 5 índices pronósticos en una serie de pacientes españoles recogidos en el seno del grupo GELTAMO.

Métodos: Se calcularon los siguientes índices pronósticos según se definen en las referencias originales: Índice Pronóstico Internacional (IPI), Índice Pronóstico para Linfoma T (PIT), Índice Pronóstico Coreano (KPS), Índice Pronóstico de Glasgow (GPS), e Índice Pronóstico de linfoma de células NK (PINK). La SG a los 3 años se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. Los índices pronósticos se han comparado mediante el test estadístico de reclasificación de la calibración de Hosmer-Lemeshow, aplicado a las categorías reclasificadas. Este método compara la proporción de pacientes cuyo riesgo estimado varía hacia

Tabla 2. Reclasificación de los pacientes por el IPI (filas) y por el PINK (columnas).

IPI (SG 3 años)	PINK (SG 3 años)			TOTAL
	0	1	2-4	
0-1	21 (46.4%)	7 (42.9%)	3	31 (43.6%)
2-3	1	7 (53.6%)	19 (28.2%)	27 (32.6%)
4-5	0	1	10 (18.2%)	11 (16.7%)
TOTAL	22 (53.6%)	15(54.2%)	32 (16.5%)	69

Tabla 3. Reclasificación de los pacientes por el PIT (filas) y por el PINK (columnas).

PIT (SG 3 años)	PINK (SG 3 años)			TOTAL
	0	1	2-4	
0-1	22 (44.3%)	6 (33.3%)	13 (31.6%)	41 (40.2%)
2	1	6 (62.5%)	8 (14.3%)	15 (31.7%)
3-4	0	2	10 (18.2%)	12 (15.4%)
TOTAL	23 (53.6%)	14 (54.2%)	31 (16.5)	68

CO-115

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANEJO Y PRONÓSTICO SEGÚN SCORE HPILLS/ABC EN PACIENTES CON LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA (LZME): EXPERIENCIA EN VIDA REAL DEL GRUPO GELTAMO

Muntañola Prat Ana¹, Villalobos Prego M^a Teresa², González-Villambrosia Pellón Sonia³, Rodríguez Salazar M^a José⁴, Jiménez-Ubieto Ana⁵, Bastidas Gabriela⁶, Córdoba Mascañano Raúl⁷, Infante María Stefania⁸, Vidal Manceñido M^a Jesús⁹, Baile González Mónica¹⁰, Bastos Oreiro Mariana¹¹, Sancho Cía Juan-Manuel¹², Navarro Matilla Belén¹³, García Cerecedo Tomás¹⁴, Escoda Teigell Lourdes¹⁵, Abrisqueta Costa Pau¹⁶,

López-Guillermo Armando¹⁷, Abraira Santos Víctor¹⁸, Salar Silvestre Antonio¹⁹, Montalbán Sanz Carlos²⁰

¹Hospital Universitari Mútua Terrassa; ²Hospital Universitario Mútua Terrassa; ³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ⁴Hospital Universitario de Tenerife; ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁶Hospital Sagrat Cor de Barcelona-BST; ⁷Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ⁸Hospital Universitario Infanta Leonor; ⁹Hospital Universitario de León; ¹⁰Hospital Universitario de Salamanca; ¹¹Hospital Universitario Gregorio Marañón; ¹²Hospital Germans Trias i Pujol-ICO Badalona; ¹³Hospital Universitario Puerta de Hierro; ¹⁴Hospital Arnau de Vilanova; ¹⁵Hospital Joan XXIII-ICO Tarragona; ¹⁶Hospital Universitari Vall d'Hebrón; ¹⁷Hospital Clínic de Barcelona; ¹⁸Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Ramón y Cajal; ¹⁹Hospital del Mar; ²⁰Hospital MD Anderson Madrid

Introducción: El LZME es un linfoma infrecuente sin criterios estrictos de diagnóstico y tratamiento. Para facilitar el abordaje de estos pacientes y su manejo clínico, el grupo GELTAMO estableció en 2014 una Guía Clínica Asistencial (GEL-LZME-2014-14). El objetivo del estudio es analizar el manejo y pronóstico del LZME en España.

Métodos: Estudio multicéntrico observacional de pacientes diagnosticados de LZME entre 2014 y 2019 incluidos prospectivamente en el registro RELINF por centros españoles del GELTAMO. Se recogieron datos clínicos al diagnóstico, el tratamiento y el score HPLLs/ABC. Se incluyeron todos los pacientes, hubieran seguido o no la Guía Asistencial en cuanto a diagnóstico (basado en los criterios del SMZLSG, sin requerir esplenectomía), estratificación (en 3 grupos A, B y C basado en el sistema HPLLs/ABC) y tratamiento [no tratamiento para el grupo A, rituximab para el grupo B y rituximab-quimioterapia (R-QMT) para el C]. El objetivo principal fue la Supervivencia Específica por Linfoma (SEL) y también se analizaron datos de respuesta al tratamiento según el grupo de riesgo.

Tabla 1. Características clínicas y Score HPLLs/ABC de la serie global (N = 166).

Variable (N = 166)	n (%)	Score HPLLs/ABC	n (%)
Sexo	M 86 (51) // H 80 (49)	Hb < 9.5 g/L	28 (17)
Edad mediana (extremos)	71 años (41-93)	Plaquetas < 80 x 10 ⁹ /L	16 (10)
ECOG ≥ 2	22 (13)	LDH elevada	50 (30)
Síntomas B	36 (24)	ADP extrahilares	49 (31)
Linfocitos > 5 x 10 ⁹ /L	73 (44)		
Linfocitos clonales s.p.	182 (80)	SCORE ABC	
Componente M	44 (28)	A	76 (46)
PET inicial	22 (14)	B	79 (48)
Esplenomegalia	127 (79)	C	11 (7)
VHC	8 (5)	Tto. según Score	55 (33)
Enfermedad autoinmune	20 (12)	Tto. al dx	69 (46)
Transformación histológica	11 (7)	Esplenectomía diagnóstica	16 (10)

Resultados: Se incluyeron 166 pacientes con diagnóstico de LZME en 20 centros españoles. La mediana de edad fue 71 años. Sólo se hizo esplenectomía diagnóstica en 16 casos (10%). Las principales características clínicas y analíticas se muestran en la Tabla 1. 76 (46%), 79 (48%) y 11 (7%) pacientes se clasificaban en los grupos de riesgo A, B y C, respectivamente. Sólo 55 pacientes (33%) siguieron la recomendación de las Guías para el tratamiento inicial. En el momento del diagnóstico 100 pacientes (63%) recibieron tratamiento mientras que 59 pacientes (37%) se mantuvieron en actitud expectante (W&W). Excluyendo los 16 casos esplenectomizados, 47 (28%) recibieron rituximab y 34 (21%) R-QMT (17 RB, 5 R-CHOP, 11 R-COP y 1 R-clorambucilo). Otros 5 pacientes con infección por VHC recibieron tratamiento antiviral. Con una mediana de seguimiento de 41.6 meses, 28 (16%) murieron, 11 por progresión del linfoma o consecuencias del tratamiento y 17 por causas no relacionadas. La SEL a 5 años (5a-SEL) de toda la serie fue de 92% (Figura 1). Excluyendo el grupo C por el bajo número de casos y eventos, los pacientes del grupo A tuvieron una 5a-SEL del 98%, significativamente mayor que la del grupo B (84%)(p=0,003). La tasa global de respuestas fue mayor en el brazo de R-QMT comparado con rituximab en monoterapia o con esplenectomía (p<0,01), sin hallarse diferencias

significativas entre las dos últimas opciones terapéuticas. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas (p=0.7) en la 5a-SEL con los tratamientos recibidos: 96%, 90%, 94% y 86% para W&W, rituximab, esplenectomía y R-QMT respectivamente (Figura 1). En el grupo A no se hallaron diferencias entre W&W y el resto de tratamientos (Figura 2).

Conclusiones: Esta serie representa el 66% de los casos de LZME diagnosticados en España en este periodo y refleja su manejo en la vida real. La mayoría de pacientes se reparten entre los grupos A y B, que tienen una conducta clínica diferente. La ausencia de diferencia en SLE entre los pacientes W&W y el resto de tratamientos en el grupo A apoya la recomendación de las Guías y confirma que hay un subgrupo de pacientes que no precisa ningún tratamiento. Es necesario un mayor número de casos y seguimiento más largo para valorar datos más sólidos en un linfoma de comportamiento tan indolente.



Figura 1. Supervivencia específica por linfoma de la serie global y según tratamiento recibido.

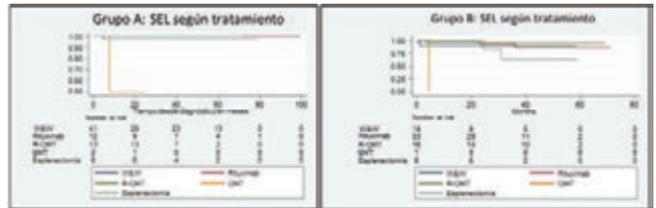


Figura 2. Supervivencia específica por linfoma según tratamiento recibido en función de los grupos de riesgo A y B del score HPLLs/ABC.

CO-116

IBRUTINIB EN COMBINACIÓN CON R-GEMOX-D EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN RECAÍDA O REFRACTARIO: ESTUDIO FASE II DEL GRUPO GELTAMO

Rey Búa Beatriz¹, Jiménez Ubieta A², Sánchez Blanco JJ³, Abrisqueta P⁴, Gutiérrez A⁵, Ramírez Páyer A⁶, Giné E⁷, Zeberio Etxetxia I⁸, Terol MJ⁹, De la Cruz F¹⁰, Andreu R¹¹, Ramírez MJ¹², De la Fuente A¹³, Viguria MC¹⁴, Peñarrubia MJ¹⁵, Grande C², Caballero Barrigón MD¹⁶, Martín A¹⁶

¹H. Clínico de Salamanca, Salamanca; ²H.U. 12 de Octubre, Madrid; ³H. Morales Meseguer, Murcia; ⁴H. Vall d'Hebron, Barcelona; ⁵H. San Espases, Palma de Mallorca; ⁶H.C. Asturias, Asturias; ⁷H. Clinic de Barcelona, Barcelona; ⁸H. de Donostia, Donostia; ⁹H.C. Valencia, Valencia; ¹⁰H.U. Virgen del Rocío, Sevilla; ¹¹H. la Fe, Valencia; ¹²H. Especialidades Jerez de la Frontera, Jerez; ¹³MD Anderson CC, Madrid; ¹⁴Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra; ¹⁵H. Clínico de Valladolid, Valladolid; ¹⁶H. Clínico de Salamanca, Salamanca

Introducción: En el presente ensayo clínico fase 2 (NCT02692248), investigamos la eficacia y toxicidad de la combinación de ibrutinib con el régimen R-GEMOX-D en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG).

Métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de LDCBG no-GCB (algoritmo de Hans), refractarios o en recaída tras al menos 1 línea de tratamiento y no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con 6 (si remisión completa [RC] tras el ciclo 4) u 8 (si respuesta parcial [RP] o enfermedad estable tras el ciclo 4) ciclos de R-

GEMOX-D cada 2 semanas, en combinación con ibrutinib (560 mg diario), seguido de una fase mantenimiento con ibrutinib durante un máximo de 2 años. El objetivo principal fue evaluar la tasa de respuesta global (RG) tras 4 ciclos y los objetivos secundarios fueron: tasa de RC, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y toxicidad.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Evaluación analítica	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
	Día 1	Día 30	Día 1	Día 20	Día 1	Día 20
Hb (g/dl)	5,3	8,4	4,8	9,2	5,6	8,8
Reticulocitos x1000/µl	-	254,4	6	58,6	14,5	84,3
Bilirrubina (mg/dl)	7,8	1,3	17	1,3	11,7	0,4
LDH (U/L)	580	260	572	221	827	-
Coombs directo	Positivo (1+)	-	Positivo (4+)	Positivo (4+)	Positivo (2+)	Positivo (1+)
Edad al diagnóstico	2 meses		6 días		1 mes	
Independencia transfusional	10 días		8 meses		1 mes	
Tratamiento	- Corticoides - Inmunoglobulinas (1 dosis) - Rituximab (4 dosis) - Micofenolato		- Exangino-transfusión - Corticoides - Inmunoglobulinas (1 dosis) - Micofenolato		- Corticoides (seguimiento corto)	
Causa posible	No identificada		No identificada		Infección por CMV	

p=0.009) y SG (HR 0.51; IC 95%: 0.27-0.94; p=0.0031) de forma independiente al IPI y al número de líneas previas. Los eventos adversos (EA) más frecuentes (≥20% de pacientes) fueron trombopenia (67.2%), diarrea (51.6%), neutropenia (46.9%), anemia (37.5%), astenia (34.4%), náuseas (29.7%) y parestesias (20.3%). Los EA grados 3-5 más frecuentes (≥10% de pacientes) fueron trombopenia (46.9%), neutropenia (35.9%), diarrea (15.6%) y anemia (14.1%). Tres pacientes presentaron un EA grado 5, dos de ellos relacionados (aspergilosis y neumonía) y uno no relacionado (fallo cardíaco).

Conclusión: La asociación ibrutinib con R-GEMOX-D es factible y se asocia con elevadas tasas de respuesta en pacientes en recaída. La gran mayoría de pacientes refractarios progresan muy precozmente, por lo que este régimen podría plantearse como puente hacia otras estrategias de consolidación. Están en curso los subestudios biológicos (análisis de la célula de origen mediante Nanostring, enfermedad mínima residual y espectro mutacional).

Conflicto de intereses: Terol, MJ: Consultorías de Gilead, Janssen, Roche, Astra-Zeneca, Abbvie. Abrisqueta, P: Honorarios de Roche, Janssen, Abbvie, Celgene, y Gilead. Gutiérrez, A: Consultorías, honorarios y becas de investigación de Janssen. Zeberio, I: Advisory board: Janssen, Takeda, Roche, Celgene. Beca investigación: Pfizer y Roche. Martín, A: Honorarios y ayudas de investigación de Janssen.

CO-117

APLICABILIDAD DE LA BIOPSIA LIQUIDA MEDIANTE SECUENCIACION DE NUEVA GENERACION PARA LINFOMA FOLICULAR, DIFUSO DE CELULAS B, MANTO Y HODGKIN

Jiménez-Ubieto A¹, Rosa JM¹, Carrillo J¹, Poza M¹, Sanchez R¹, Ruiz-Heredia Y¹, Rufian L¹, Garrido V¹, Giménez A¹, Moreno L¹, Barcena C², Ayala R¹, Rodríguez A¹, Buendía V¹, Sol R¹, Grande C¹, Rapado I¹, Martínez-López J¹, Barrio S¹, Gallardo M³

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Departamento de Hematología, Madrid, España; ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Departamento de Anatomía Patológica, Madrid, España; ³H12O-CNIO Haematological Malignancies Clinical Research Unit, CNIO, Madrid, España

Introducción: En el presente estudio hemos desarrollado una técnica para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad a partir de su perfil mutacional en pacientes con linfoma B. Hemos combinado esta técnica con la optimización de biopsia líquida (liqbioEMR) mediante el análisis de DNA tumoral circulante (ctDNA).

Métodos: En un total de 205 pacientes con linfoma (LF; LBCG, LCM y LH) diagnosticados entre 2018-2020 se han obtenido muestras de plasma de >10 ml de sangre periférica y de ADN de la biopsia de ganglio al diagnóstico. Además, se ha extraído DNA libre circulante (lc) del plasma de SP en al menos dos puntos durante el seguimiento. Se aplicó un panel de 56 genes orientado a patología linfoide. Se analizó tanto el DNA del ganglio como el DNAlc del plasma al diagnóstico en 34 casos de neoplasias linfoides: 15 LBCG, 12 LF, 5 LH y 1 LM. De 7 de ellos, se obtuvieron muestras pareadas de ganglio al diagnóstico y de biopsia líquida de plasma de sangre periférica (1 LBCG, 3 LF, 1 LH y 1 LM). Por último, en 2 casos de LBCG fueron seguidas las 6 y 8 alteraciones encontradas al diagnóstico durante entre 1 y 3 seguimientos utilizando la técnica desarrollada en nuestro laboratorio para el análisis de EMR basada en el análisis de SNVs e indels. (Onecha et al, 2019).

Resultados: Los rangos de ctDNA obtenidos por biopsia líquida son de 2-770 ng. No existe correlación estadística entre la cantidad de material y el número de variables identificadas o su frecuencia. La variabilidad genética de estos linfomas es grande, encontrando un número de alteraciones de 6,9 variables en LBCG, 4,90 en LF, 4,4 en LH y 2 en LM (Figura 1A y B). También el tejido de procedencia implica la detección de diferentes variables genéticas: hemos podido verificar que las alteraciones encontradas en el DNA del ganglio son de 4,28 de media, frente a las 1,83 alteraciones encontradas en la biopsia líquida. En el 85% de los casos hemos sido capaces de identificar al menos una de las alteraciones encontradas en el ganglio por la técnica de biopsia líquida (Tabla 1). Estas alteraciones comunes estaban en frecuencias similares, 52.8% en ganglio, 40.57% en biopsia líquida. Las variantes más comunes fueron encontradas en los genes KMT2D, CREBBP y TP53 (Figura 1C). Por último, hemos verificado que nuestra técnica de EMR detecta la enfermedad en muestras de biopsia líquida (liqbioEMR), siendo capaces de seguir las variables encontradas en la muestra de biopsia li-

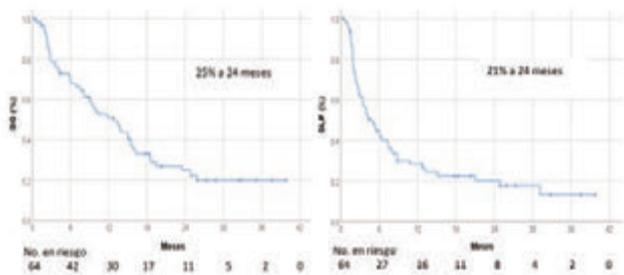


Figura 1. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en la serie global.

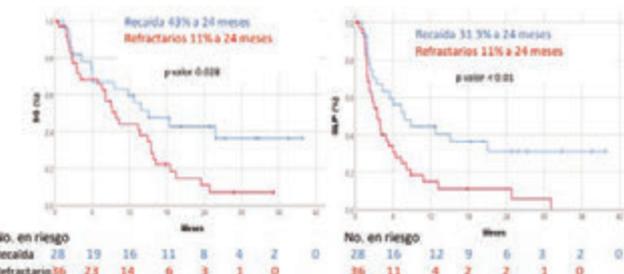


Figura 2. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) según el estado del linfoma a la entrada en el ensayo clínico

Resultados: Se incluyeron en el ensayo e iniciaron el tratamiento de inducción 64 pacientes entre marzo 2016 y noviembre 2018, cuyas características se muestran en la Tabla 1. De ellos, 24 (37%) iniciaron el mantenimiento con ibrutinib y 7 pacientes continúan o lo han completado. Las causas de abandono del ensayo (n=57) fueron: progresión (n=36), éxitus (n=7), evento adverso (n=4), trasplante (n=5), retirada del consentimiento (n=3) y otras causas (n=2). Tras la administración de 4 ciclos, las tasas de RC y RG fueron del 35.9% y 53.2%, respectivamente. Los pacientes en recaída tuvieron unas tasas de RC (57.1% vs 19.4%, p=0.002) y RG (67.9% vs 41.7%, p=0.037) significativamente mayores que los pacientes refractarios. Al final de la inducción, las tasas de RC y RG fueron 29.7% y 35.9%, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 22 meses (1-39 meses), la SLP y SG estimadas a 2 años fueron del 21% y 25%, respectivamente (Figura 1), siendo significativamente mejores en los pacientes en recaída (Figura 2). En el análisis multivariante, la situación del linfoma a la entrada en el ensayo mantuvo la influencia sobre la SLP (HR 0.45; IC 95%: 0.25-0.82;

quida en seguimiento, siendo nuestro límite de detección (EMR_LOD) de $3E^{-4}$ tanto el linfomas agresivos e indolentes B como en LH.

Conclusiones: La aplicación de NGS a la biopsia líquida en sangre periférica es capaz de realizar un diagnóstico molecular similar a la información que arroja la biopsia de ganglio, ya que somos capaces de detectar al menos una de las alteraciones del ganglio en un alto porcentaje de los casos estudiados. Además, nuestra técnica de NGS optimizada para EMR es válida para la detección de las variables moleculares y su seguimiento.

Este trabajo ha sido financiado con las siguiente becas y proyectos: Miguel Servet CP19/00140, Cris contra el Cancer-CNIO Agreement y PI18/00295.

Tabla 1. Tabla de contingencia con las variantes detectadas en la muestra de ganglio vs las muestras detectadas en la muestra de biopsia líquida al diagnóstico.

	Mutación en Ganglio	No mutación en Ganglio
Mutación en Bliq	7 (6/7 pacientes)	6 (2/7 pacientes)
No mutación Bliq	23 (4/7 pacientes)	NA

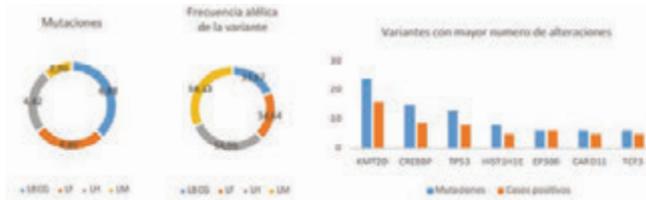


Figura 1. Izquierda (A): Media de número de mutaciones encontradas en los diferentes linfomas estudiados. Centro (B): Frecuencia alélica media de las variantes encontradas en los diferentes linfomas estudiados. Derecha (C) Número de mutaciones detectados de los genes más representados en la biopsia líquida.

CO-118

VALOR PRONÓSTICO DE PARÁMETROS METABÓLICOS BASALES: VOLUMEN METABÓLICO TUMORAL TOTAL (VMTT) Y TASA DE GLICOLISIS (TG) MEDIDOS EN [18F]FDG-PET/TC (PET) EN LINFOMA DE HODGKIN

Gámez Jiménez Elena María¹, Lamarca Eraso Laura¹, Rashki Mahsa¹, Triviño Ibáñez Eva M¹, Ramos Font Carlos¹, Expósito Ruiz Manuela¹, Hernández Mohedo Francisca¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen De Las Nieves

Introducción: Existen diversos factores de reconocido impacto pronóstico en el Linfoma de Hodgkin Clásico (LHc) en estadio precoz y avanzado, a los que recientemente se ha añadido el PET-2 interim (PET-i) como un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de progresión (SLP). Los parámetros metabólicos VMTT y TG, medidos en PET basal, como subrogados de la carga tumoral total, pueden mejorar la estratificación pronóstica.

Objetivo: Determinar si los parámetros semi-cuantitativos VMTT y la TG en PET basal pueden mejorar la capacidad predictiva de PET-i y su asociación con la supervivencia global (SG) y SLP en LHc.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo de 70 pacientes con LHc de nuevo diagnóstico, pertenecientes a la Unidad Provincial de Linfomas de nuestro centro, evaluados mediante PET basal, PET-i y de fin de tratamiento. Se ha realizado un análisis visual y semicuantitativo, de parámetros metabólicos basales, incluyendo VMTT y TG. La estrategia terapéutica en nuestros pacientes se ha realizado adaptada al riesgo y guiada por PET-i siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica para LH. Análisis de respuesta metabólica en PET-i según criterios de Deauville y al finalizar tratamiento según criterios de Lugano. Se ha estudiado la asociación entre variables clínicas, score de riesgo y parámetros metabólicos, en PET basal e interim, con la SLP, SG y riesgo de recaída.

Resultados: 70 pacientes (edad media 36,8 años, 54,3% varones). Los

subtipos histológicos más frecuentes de LHc son esclerosis nodular (81,4%), y celularidad mixta (12,9%). 51,4% presentaron estadio avanzado y 34,3% precoz desfavorable. Un 94,3% son tratados con esquema ABVD. Un 20% de los pacientes recae y un 5,7% fallece. Con una mediana de seguimiento de 39 meses, la SG estimada a dos años fue 93,9% y SLP 82,6%. El análisis de las curvas ROC muestra el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para VMTT de 150 cm³ y para TG de 790 cm³. En análisis univariante, la SLP a 2 años es significativamente inferior para los pacientes con VMTT = 150 (p=0,018), una TG = 790 (p=0,016) (Figuras 1 y 2). En análisis multivariante, sólo edad y PET-i tienen impacto en SG y pacientes con PET-i positivo tienen 9.91 veces más riesgo de recaída que PET-i negativos (p<0,001) (Figura 3).

Conclusión: En LHc los parámetros metabólicos VMTT y TG en PET basal son factores pronósticos que pueden mejorar la estratificación de riesgo y valor predictivo de PET-i. En nuestro estudio, VMTT y TG muestran una asociación significativa con la tasa de recaída y SLP. Consideramos que los pacientes con un VMTT >150 cm³ deberían ser considerados como estadio avanzado en la práctica clínica. El VMTT y la TG, al ser subrogados de la carga tumoral, tienen buena correlación con otros factores de riesgo clásicos, pero pierden su valor al ser incluidos en el análisis multivariante con PET-i. El grado de respuesta al tratamiento en PET-i se relaciona con SG y SLP, lo que indica que es el factor pronóstico más importante que debe ser incorporado en la terapéutica adaptada al riesgo en la práctica clínica.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses con el contenido de esta publicación.

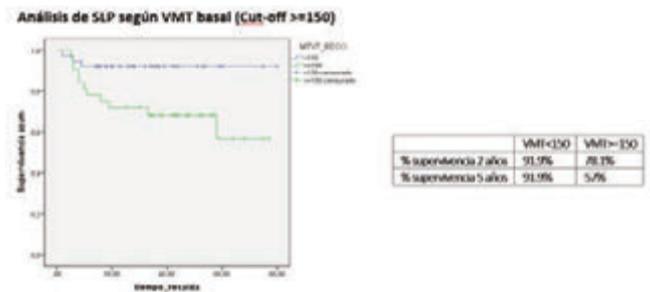


Figura 1.

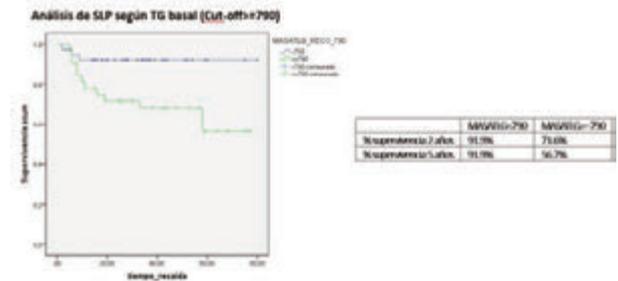


Figura 2.

El factor pronóstico independiente en análisis multivariante es el PET-2 interim (HR 9,91), mientras que se pierde valor diagnóstico de otras variables presentes al diagnóstico, como FR clásicas (Bulky, extranodal, etc.) y parámetros metabólicos basales (VMTT y TG)

	Exp(B)	95.0% IC para Exp(B)	
		Inferior	Superior
PET2interim positivo	9,912	3,162	31,078

Figura 3.

CO-119

VALOR PRONÓSTICO DE VARIABLES DEL HEMOGRAMA Y BETA-2 MICROGLOBULINA EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG) CON INFECCIÓN POR EL VIH

Huguet Mas M¹, Gutiérrez García A², Morgades de la Fe M¹, Verdú Bou M¹, Quintela Vélchez D¹, De la Fuente Montes C¹, Sancho Cía JM¹, Ribera Santasusana JM¹, Navarro Ferrando JT¹

¹Institut Català d'Oncologia - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la leucèmia Josép Carreras.; ²Hospital Universitari Son Espases, IdISBa, Palma de Mallorca

Introducción: El International Prognostic Index (IPI) es considerado el gold standard para la clasificación del riesgo de los LBDCG y ha sido validado en la era del rituximab (R-IPI). Estudios recientes proponen incluir en los índices pronósticos parámetros relacionados con el sistema inmunitario del paciente y con el microambiente del tumor. En este sentido, se han identificado variables del hemograma como la neutrofilia, linfocitopenia, monocitosis, cociente linfocitos/monocitos (L/M) bajo y amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) alta, además de la elevación de la beta-2 microglobulina (β2M), como parámetros independientes predictivos de menor supervivencia. Sin embargo, no hay evidencia de la influencia de estas variables en el pronóstico del LBDCG en la población con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El objetivo del estudio fue determinar si las variables del hemograma (recuento de neutrófilos, linfocitos, monocitos, cociente L/M y ADE), así como el valor de la β2M, al diagnóstico del LBDCG tienen también impacto pronóstico en pacientes con infección por el VIH.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con infección por el VIH diagnosticados de LBDCG entre 1998-2019 -era del tratamiento anti-retroviral combinado- en dos centros, tratados con CHOP o R-CHOP. Se incluyeron las principales variables clínicas y biológicas. Se estudiaron las cifras de neutrófilos, linfocitos, monocitos, cociente L/M, ADE y β2M como variables continuas y como categóricas, tomando como puntos de corte las medianas y los siguientes valores: neutrófilos <1500/μL, linfocitos <1000/μL, linfocitos CD4 <500/μL y <200/μL, monocitos =800/μL, ADE =15% y β2M =2,5 ng/mL. La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) se analizaron mediante el método de Kaplan Meier. Los análisis univariantes y multivariantes se realizaron mediante el método de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

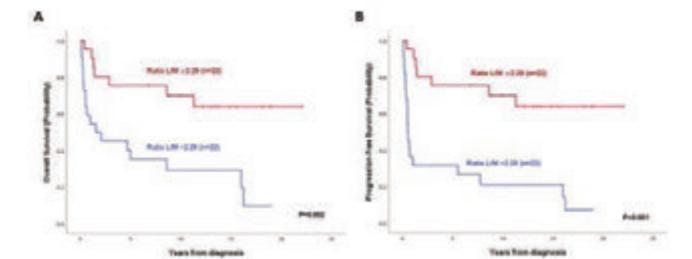


Figura 1. A. De los 44 pacientes analizados, el grupo con el cociente L/M =2,29 tuvo una probabilidad de SG del 89% a los 5 años, mientras que en el grupo con cociente L/M <2,29, la probabilidad fue del 44% (p<0.002). **B.** En cuanto a la SLP a los 5 años, la probabilidad fue del 75% en el grupo de cociente L/M =2,29 y en el grupo con cociente L/M <2,29 del 32% (p<0.001).

Resultados: Se estudiaron 44 pacientes con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 12,59 años (0,55; 22,02). La mediana de edad fue de 40,5 años (29; 63). El 59% recibió tratamiento con R-CHOP y el 41% con CHOP. En los análisis univariados, la linfocitopenia, el cociente L/M <2,29 y la elevación de β2M se asociaron a una menor SG y SLP. Por su parte, una ADE =14,75% (mediana) se asoció a una SLP inferior. En cambio, la cifra de neutrófilos, linfocitos CD4+ y monocitos no tuvieron impacto pronóstico en este estudio. En relación al tratamiento recibido, en el análisis univariado, la SG a los 5 años en los dos grupos no llegó a presentar diferencias estadísticamente significativas, aunque los tratados con R-CHOP tuvieron una probabilidad de

SG (IC95%) del 63% (44;82%), frente al 44% (21%;67%) en el grupo CHOP (p=0,087). En los estudios multivariados, la única variable que mantuvo significación estadística fue el cociente L/M <2,29 (Figura 1), con una hazard ratio (IC95%) de 4,054 (1,533;10,720) para la SG y de 5,957 (2,293;15,481) para la SLP.

Conclusiones: El cociente L/M puede utilizarse como factor pronóstico en los pacientes con LBDCG e infección por el VIH.

CO-120

RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA B GRANDE (LDCBG) TRATADO CON R-CHOP: ESTUDIO DEL GRUPO GELTAMO

Franch Sarto Mireia¹, García Calduch Olga¹, Rivas Delgado Alfredo², López Guillermo Armando², González Barca Eva³, Baile González Mónica⁴, Martín Garcia-Sancho Alejandro⁴, Salar Silvestre Antonio⁵, Gutiérrez Garcia Antonio-Manuel⁶, Bastos Oreiro Mariana⁷, Rodríguez Salazar Maria-José⁸, González de Villambrosia Sonia⁹, Zato Hernández Esther¹⁰, Córdoba Mascuñano Raúl¹¹, Martín Moreno Ana María¹², Luzardo Henríquez Hugo¹³, Abrisqueta Costa Pau¹⁴, Garcia Belmonte Daniel¹⁵, Hong Azueg¹⁶, Sancho Cía Juan-Manuel¹

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras.; ²Hospital Clínic de Barcelona; ³Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals; ⁴Hospital Universitario and IBSAL. Salamanca; ⁵Hospital del Mar. Barcelona; ⁶Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca; ⁷Hospital Gregorio Marañón. Madrid; ⁸Hospital Universitario de Canarias. Canarias; ⁹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander; ¹⁰Hospital General de Segovia. Segovia; ¹¹Fundación Jiménez Díaz. Madrid; ¹²MD Anderson Cancer Center. Madrid; ¹³Hospital Universitario de Gran Canarias Dr Negrín. Las Palmas de Gran Canaria; ¹⁴Hospital Vall d'Hebrón; ¹⁵Hospital la zarzuela. Madrid; ¹⁶Hospital de Lanzarote. Lanzarote.

Introducción y objetivo. La recaída/progresión en SNC en el LDCBG en la era del rituximab ocurre en aproximadamente un 5% de casos, suelen ser predominantemente parenquimatosas, aisladas en SNC y de aparición más tardía, y se asocian con mal pronóstico tanto por afectación del SNC como por la toxicidad derivada de los tratamientos. El objetivo de este estudio fue analizar las recaídas en SNC de LDCBG en hospitales del grupo GELTAMO.

Métodos. Estudio retrospectivo de pacientes con LDCBG tratados con R-CHOP que presentaron recaída en SNC. Se han recogido datos clínico-biológicos y factores de riesgo para recaída en SNC, si recibieron profilaxis frente a la recaída en SNC y el tratamiento y evolución de éstas.

Resultados. Entre 1999 y 2014 se incluyeron 1530 pacientes de 16 hospitales, con edad mediana 63 años (extremos 18-91), 50% mujeres. Al diagnóstico presentaban estadio avanzado un 61%, LDH elevada 54%, afectación extraganglionar 63%, >1 afectación extraganglionar 20%, IPI intermedio-alto 24% y alto 19%, infiltración renal y/o suprarrenal 5%, médula ósea 13%, mama 2%, testicular 1% y epidural 1%. Se indicó profilaxis del SNC en 284 pacientes (20%) (intratecal en 187 pacientes [66%], metotrexato (MTX) intratecal en 57 [20%], metotrexato sistémico en 6 [2%], no especificado en 34 [12%]). Con una mediana de seguimiento de 4.6 años (extremos 0.1-18), se objetivó recaída en SNC en 66 pacientes (3%): aislada en SNC en 56% y sistémica+SNC en 44%. La recaída fue parenquimatosas en 48%, leptomeníngea en 41%, y leptomeníngea+parenquimatosas en 11%. El tiempo diagnóstico-recaída en SNC fue de 9.3 meses (extremos 4-116), con 36 pacientes (55%) recaídos en = 12 meses. La incidencia acumulada de recaída en SNC a los 2 años según el CNS-IPI fue del 0.7% (IC 95%: 0.2%, 2%) en el bajo riesgo (0-1 puntos) vs 3% (IC95%: 2%, 4%) en el riesgo intermedio (2-3 puntos) vs 11% (IC 95%: 8%, 15%) en el alto riesgo (4-6 puntos). De los pacientes con recaída en SNC (n=66), presentaban un CNS-IPI bajo 445 pacientes (29%), intermedio 668 (44%) y alto 308 (20%). Como tratamiento a la recaída en SNC se administró tratamiento con altas dosis de MTX sistémico en 27 pacientes (41%), radioterapia y/o otras pautas de quimioterapia en 22 pacientes (34%), y paliativo en 16 pacientes (25%). La SG tras la recaída en SNC fue de 4 meses (Figura 1), con diferencias estadísticamente significativas según la pauta de tratamiento administrada (SG con altas dosis de MTX 9.2 meses [3.2, 15.2], con RT +/- QT 5.2 meses [0, 13.7], y paliativo de 0.6 meses [0.1, 1.1], p<0.001) (Figura 2).

Conclusiones. En esta serie de pacientes con LDCBG tratados con R-CHOP, la frecuencia y el tipo de recaída en SNC fueron similares a las descritas en la bibliografía (más frecuentes en el primer año, aisladas en SNC y parenquimatosas). El CNS-IPI demostró identificar el riesgo de recaída en SNC. La SG tras la recaída en SNC fue mala, aunque se observaron mejores resultados en los pacientes que recibieron tratamiento con MTX sistémico a altas dosis.

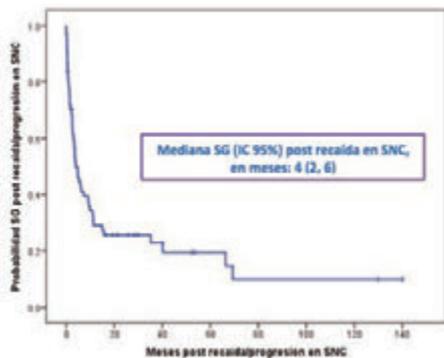


Figura 1. Supervivencia global tras recaída.

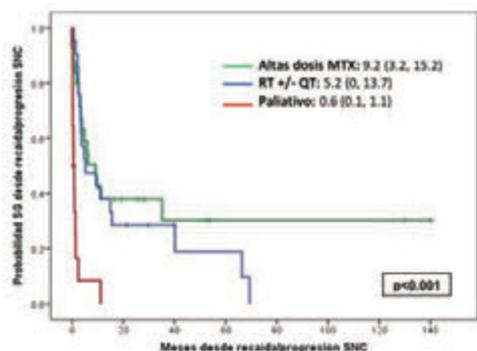


Figura 2. Supervivencia global tras recaída en SNC según tratamiento administrado.

CO-121

LINFOMA T PERIFÉRICO NODAL CON FENOTIPO DE CÉLULA T "FOLLICULAR-HELPER": UNA ENTIDAD DIFERENTE? RESULTADOS DEL ESTUDIO RETROSPECTIVO ESPAÑOL REAL-T

Martín García-Sancho A¹, Rodríguez-Pinilla SM², Naves A³, Baeza L³, Córdoba R⁴

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, IBSAL, España; ²Departamento de Patología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, CIBERONC, España; ³Departamento Médico, Takeda Farmacéutica España S.A, Madrid, España; ⁴Departamento de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, CIBERONC, España

Introducción: Los linfomas T periféricos (LTP) son un grupo heterogéneo de neoplasias T maduras que, en general, tienen un pronóstico desfavorable. La última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 incluye un nuevo subtipo denominado linfoma T periférico nodal con fenotipo de célula T "follicular-helper" (LTP/TFH), pero su curso clínico y pronóstico no está bien caracterizado debido a su baja frecuencia y a su reciente definición. El objetivo de este estudio es definir las características clínicas y el pronóstico de este nuevo grupo LTP/TFH en comparación con el LTP no especificado (LTPNE) y el LTP angioinmunoblástico (LTAI).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en una serie amplia de pacientes diagnosticados de LTP (n = 175) entre los años 2008 y 2013 en 13 centros españoles. El diagnóstico de estos pacientes se revisó de forma centralizada utilizando muestras de tumor archivadas, reclasificando a los pacientes siguiendo los criterios de la OMS 2016. Se analizaron las características clínicas y la supervivencia de los pacientes con LTPNE, LTAI y LTP/TFH.

Resultados: De los 175 pacientes incluidos en el estudio, 55 eran LTPNE y 55 LTAI según el diagnóstico local basado en la OMS 2008. Tras la revisión centralizada, usando criterios OMS 2016, 21 pacientes se reclasificaron como LTPNE, 55 como LTAI y 23 como LTP/TFH. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Los pacientes diagnosticados de LTP/TFH presentaban una mediana de edad inferior y características basales de menor riesgo de acuerdo a los índices IPI (International Prognostic Index) y PIT (Prognostic Index for T-cell lymphoma). No se encontraron diferencias significativas entre los 3 diagnósticos en la expresión de CD30, ni en el tratamiento quimioterápico de primera línea, que fue CHOP o similar en la mayoría de los pacientes. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo LTP/TFH fue sometido a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) (Tabla 1), la gran mayoría en el contexto de la 1ª remisión (7 de los 9 pacientes). Con una mediana de seguimiento de 54,4 meses (IC 95% 45,69-62,98), estimada mediante Kaplan-Meier con el método de censura inversa, tanto la supervivencia libre de progresión (SLP) como la supervivencia global (SG) fueron significativamente mayores en pacientes con LTP/TFH que en pacientes con LTPNE y LTAI (SLP, 24,6 meses vs. 4,6 y 7,8 meses, respectivamente, $p = 0,002$; SG, 52,6 meses vs. 10,0 y 19,3 meses, respectivamente, $p < 0,001$) (Figura 1). Mediante análisis multivariante se observó que el diagnóstico histológico mantenía su influencia tanto en la SLP (LTPNE vs. LTP/TFH, HR 4,05; LTAI vs. LTP/TFH, HR 2,56) como en la SG (LTPNE vs. LTP/TFH, HR 5,68; LTAI vs. LTP/TFH, HR 2,56), independientemente de los índices IPI y PIT.

Conclusiones: Los resultados de este estudio avalan la identificación del grupo LTP/TFH como una entidad específica, con rasgos clínicos y pronóstico más favorables que el de los otros subtipos. En la vida real LTPNE y LTAI tienen peores resultados comparado con LTP/TFH. Sin embargo, sería necesario confirmar estos resultados en series más amplias de pacientes.

Financiación: Este estudio ha sido financiado por Takeda.

Conflicto de intereses: AMGS y SMRP no tienen conflictos de interés relacionados con el contenido de este abstract. AN y LB son empleadas de Takeda Farmacéutica España, S.A. RC ha recibido honorarios por ponencias de Takeda.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y tratamientos recibidos.

	LTPNE	LTAI	LTP/TFH	TOTAL	P-valor
Características basales					
Edad mediana (rango)	52 (34-80)	52 (34-80)	52 (34-80)	52 (34-80)	0,998
Sexo masculino (%)	60,0	60,0	60,0	60,0	0,998
Estadío III-IV (%)	60,0	60,0	60,0	60,0	0,998
Índice de riesgo IPI	1,5	1,5	1,5	1,5	0,998
Índice de riesgo PIT	1,5	1,5	1,5	1,5	0,998
Tratamiento de primera línea					
CHOP o similar (%)	60,0	60,0	60,0	60,0	0,998
Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (%)	10,0	10,0	10,0	10,0	0,998
Tratamiento de segunda línea					
Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (%)	10,0	10,0	10,0	10,0	0,998
Tratamiento de tercera línea					
Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (%)	10,0	10,0	10,0	10,0	0,998

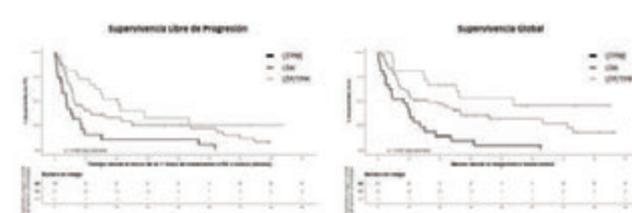


Figura 1

CO-122

IBRORS-LCM: ESTUDIO RETROSPECTIVO Y OBSERVACIONAL ESPAÑOL DE LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM) EN RECAÍDA/REFRACTARIO TRATADO CON IBRUTINIB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Sancho Juan-Manuel¹, Marín Ana², Fernández Silvia³, Capote Francisco-Javier⁴, Cañigral Carolina⁵, Grande Carlos⁶, Donato Eva⁷, Zeberio Iza-skun⁸, Puerta José-Manuel⁹, Rivas Alfredo¹⁰, Pérez-Ceballos Elena¹¹, Vale Ana¹², Jiménez Aroa¹³, Lorient Cristina¹³

¹ICO H. Germans Trias i Pujol; ²H. U. Vall d'Hebron, Barcelona; ³H. León; ⁴H. Puerta del Mar, Cádiz; ⁵H. Castellón; ⁶H. 12 de Octubre, Madrid; ⁷H. U. Dr. Peset, Valencia; ⁸H. Donostia; ⁹H. Virgen de las Nieves, Granada; ¹⁰H. Clinic i Provincial, Barcelona; ¹¹H. Morales Meseguer, Murcia; ¹²CHU A Coruña; ¹³Janssen, Madrid

Fundamento y objetivo: Ibrutinib es un inhibidor oral de tirosina cinasa de Bruton aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída/refractario (R/R) que han recibido =1 terapia previa, que ha mostrado actividad sostenida¹ y una mejoría en supervivencia libre de progresión (SLP) y tolerabilidad frente a temsirolimus en un ensayo clínico de fase 3². El objetivo del presente estudio fue analizar la experiencia con ibrutinib en pacientes con LCM R/R en práctica clínica habitual en España.

Métodos: IBRORS es un estudio no intervencionista, retrospectivo y multicéntrico de pacientes con diagnóstico confirmado de LCM R/R que fueron elegibles para el tratamiento con ibrutinib desde enero de 2016 hasta 6 meses antes del inicio del estudio (septiembre de 2018). El criterio principal de eficacia fue la SLP desde el inicio de ibrutinib. Como objetivos secundarios se analizaron la tasa de respuestas global y completa (RG y RC), la supervivencia global (SG), así como la tolerabilidad.

Resultados: El análisis incluyó 66 pacientes evaluables en 24 hospitales. La mediana de edad al inicio de tratamiento con ibrutinib fue de 69 años (extremos 52-94), el 78.8% eran varones, un 87.9% tenían estadio IV y 64% un MIPI de riesgo intermedio o elevado. La mayoría de estos pacientes (90,9%) mostraron comorbilidades relevantes antes del tratamiento con ibrutinib, como hipertensión (47%), dislipemia (36,4%) y trastornos cardiovasculares (21,2%). Los pacientes tenían una mediana de 2 líneas de terapia anteriores (extremos 1-8; 1 línea previa 30.3%, 2 líneas 46.9%, ≥3 líneas 22.6%). El tratamiento con ibrutinib condujo a una respuesta completa en 24 pacientes (40.7%) y respuesta parcial en 16 pacientes (27.1%), con una tasa de RG del 67.8%. Las medianas de SLP y de SG fueron, respectivamente, de 20.0 meses (IC 95%, 8.8-31.1) y 32 meses (IC 95%, 22.6-41.3). Se informaron eventos adversos en 43 pacientes (65,1%), siendo en su mayoría de grado leve. Se observó neutropenia y trombocitopenia de grado ≥3 en un 4,5% y 6% de los pacientes, respectivamente. Entre las toxicidades no hematológicas, la diarrea (13,6%, grado ≥3 1,5%) y las infecciones (16,6%, grado =3 1,5%) fueron los eventos adversos más comunes. La fibrilación auricular o las enfermedades cardiovasculares asociadas se informaron en sólo 2 pacientes y no se reportaron hemorragias importantes en esta población con comorbilidades relevantes.

Conclusiones: IBRORS proporciona información sobre el primer estudio de vida real sobre el uso de ibrutinib en la práctica clínica en España. Los resultados sugieren que ibrutinib se usa principalmente en la primera y segunda recaída. Los datos recopilados confirman la eficacia, el buen perfil de eventos adversos y el manejo de ibrutinib en la práctica clínica habitual.

Bibliografía

1. Wang y col. Blood. 2015; 126: 739-745.
2. Dreyling y col. Lancet. 2016; 387: 770-778

CO-123

IBRUTINIB EN COMBINACIÓN CON RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA FORMAS CLÍNICAS INDOLENTES DE LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM): RESULTADOS DEL ENSAYO FASE II IMCL-2015 DE GELTAMO

Giné Soca E¹, De la Cruz Vicente F², Jiménez Ubieta A³, López Jimenez J⁴, Martín García-Sancho A⁵, Terol Casterá MJ⁶, González Barca E⁷, De la Fuente Burguera A⁸, Casanova Espinosa⁹, Marín-Niebla A¹⁰,

Muntañola Prat Ana¹¹, González López TJ¹², Aymerich Gregorio M¹, Setoain Perego X¹, Cortés-Romera M¹³, Rotger Regi A¹⁴, Medina Herrera A⁵, García-Sanz R⁵, Campo Guerri E¹, López-Guillermo A¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital Virgen del Rocío; ³Hospital 12 de Octubre; ⁴Hospital Ramón y Cajal; ⁵Hospital Clínico de Salamanca; ⁶Hospital Clínico de Valencia; ⁷Hospital Duran i Reynals; ⁸Hospital MD Anderson de Madrid; ⁹Hospital Costa del Sol; ¹⁰Hospital Universitari Vall d'Hebron; ¹¹Hospital Mutua de Terrassa; ¹²Hospital Universitario de Burgos; ¹³Hospital de Bellvitge; ¹⁴Hospital Gregorio Marañón

Introducción: El LCM es una enfermedad heterogénea en la que se reconocen formas clínicas indolentes. El objetivo del estudio fue investigar un tratamiento personalizado sin quimioterapia para estas formas, ibrutinib en combinación con rituximab, y se asoció un extenso estudio biológico genómico.

Métodos: Estudio multicéntrico fase II en 14 centros GELTAMO con 50 pacientes de LCM (NCT02682641). Estudios centralizados de revisión histológica, imagen PET-TC, enfermedad mínima residual (EMR) (qPCR y NGS en sangre periférica [SP] y médula ósea [MO]) y estudios genómicos. Se incluyeron pacientes con formas clínicas indolentes de LCM sin tratamiento previo, definidas por: ningún síntoma atribuible al LCM, ECOG 0-1, enfermedad estable sin necesidad de tratamiento durante un mínimo de 3 meses, variantes no blastoides, diámetro máximo ganglionar =3 cm y Ki-67 <30%. Se incluyeron tanto formas leucémicas no nodales como nodales. Los pacientes recibieron ibrutinib 560 mg al día con un total de 8 dosis de Rituximab 375 mg / m² (4 dosis semanales durante el primer ciclo de 28 días, seguido del día 1 de los ciclos 3, 5, 7 y 9). Discontinuación del ibrutinib tras 2 años de tratamiento en caso de EMR negativa mantenida. El objetivo principal fue la tasa de remisión completa (RC) alcanzada tras 12 ciclos de tratamiento con los criterios de Lugano.

Tabla 1. Características iniciales de los pacientes incluidos en el ensayo IMCL-2015.

Pacientes con LCM (N = 50)	N (%)
Sexo, masculino	33 (66%)
Edad, mediana (rango)	65,7 (40-85)
Estadio clínico (III-IV)	47 (94%)
Leucocitos, mediana (rango) x 10 ⁹ /L	12,2 (3,7- 126)
Hemoglobina (< 110 g/L)	3 (6%)
Plaquetas (< 100x 10 ⁹ /L)	4 (8%)
LDH (> LSN)	4 (8%)
MIPI:	
Bajo	12 (24%)
Intermedio	19 (38%)
Alto	19 (38%)
Bazo, mediana cm (rango), N=36*	14 (9-29)
Ganglio linfático (N=36)*	
Sin adenopatías	8 (22%)
Diámetro largo, mediana mm (rango, n=28)	20 (13-43)
Tiempo observación pre-tratamiento, mediana (rango)	7,9 (3-107)
Seguimiento, mediana meses (rango)	25 (2-44)

*Casos con la revisión PET-TC centralizada disponible

Resultados: Cincuenta pacientes (Varones 66%; edad 65 años) fueron incluidos hasta diciembre 2019 (Tabla 1). La mediana del tiempo de observación antes del tratamiento fue de 7 meses y la de seguimiento de 25 meses. Los datos de eficacia de los primeros 40 pacientes evaluables tras 12 ciclos de tratamiento, incluidos 3 pacientes que se retiraron antes por toxicidad, fueron los siguientes: Respuesta global 82% (N=33), RC 77,5% (N=31) y RP 5% (N=2) (Figura 1). Un 70% de los pacientes alcanzó una EMR indetectable en SP y MO. Entre los pacientes con RC y EMR evaluable (N=28) tras 12 ciclos de tratamiento, el 79% (N=22) presentó una EMR indetectable en SP y MO. Adicionalmente, 4 pacientes (14%) en RC tenían EMR indetectable en SP aunque con persistencia en MO y 2 pacientes EMR detectable en SP y MO (7%). Tras 24 meses de tratamiento, 18 pacientes estaban en respuesta con EMR indetectable y pudieron discontinuar el tratamiento con ibrutinib según protocolo. Otros 6 pacientes en respuesta presentaban EMR detectable. Tres pa-

cientes presentaron progresión de la enfermedad a los 12, 38 y 40 meses de seguimiento, todos ellos con EMR detectable previamente; dos de ellos finalmente fallecieron por progresión. La supervivencia libre de progresión y la global estimadas a 36 meses fue del 91% (IC95%: 81-100) y del 94% (IC95%:85-100), respectivamente. Cinco pacientes abandonaron el estudio debido a eventos adversos graves, incluyendo erupción cutánea, aplasia medular grave, adenocarcinoma pancreático y fracturas lumbares, o por decisión del paciente. Los eventos adversos (AE) relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron diarrea (36%), neutropenia (20%) astenia (18%), náusea (10%), prurito (10%), plaquetopenia (10%) e hipertensión arterial (10%). Los AE grados = 3-4 correspondieron predominantemente a toxicidad hematológica (10%). Hasta el momento 10 pacientes han discontinuado el ibrutinib por intolerancia.

Conclusiones: En formas clínicas indolentes de LCM, el ibrutinib en combinación con rituximab en primera línea tiene una alta eficacia, alcanzándose EMR indetectable en la mayoría de los casos, con un perfil de toxicidad predecible.

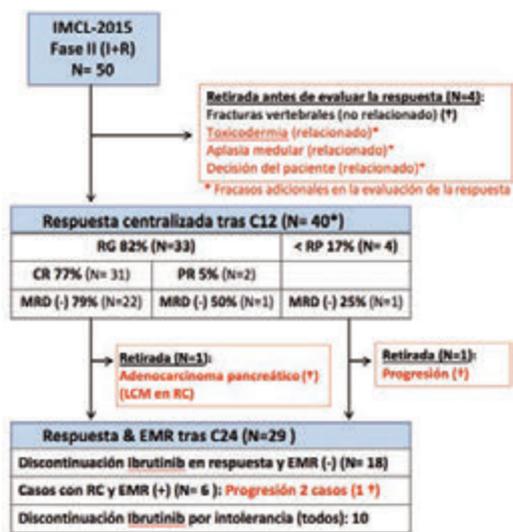


Figura 1.

CO-124
CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA Y RESULTADOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA TESTICULAR PRIMARIO

Rivero Arango Andrea¹, Rivas Delgado Alfredo¹, Alcoceba Miguel², Tapia Melendo Gustavo³, Muntañola Prat Ana⁴, Nadeu Ferran¹, Mozas Pablo¹, Castillo Giron Carlos¹, Bataller Torralba Alex¹, Balagué Ponz Olga¹, Frigola Quintana Gerard¹, Baumann Tycho¹, Delgado Julio¹, Villamor Casas Neus¹, Magnano Mayer Laura¹, Campo Guerri Elias¹, Sancho Cía Juan Manuel³, Martín García-Sancho Alejandro², Giné Soca Eva¹, López Guillermo Armando¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital Universitario de Salamanca; ³Hospital Germans Trias i Pujol; ⁴Hospital Universitari Mutua de Terrassa

Introducción: El linfoma testicular primario (LTP) es un linfoma extraganglionar poco frecuente que representa el 9% de todas las neoplasias testiculares y el 1-2% de los linfomas no-Hodgkin. El subtipo histológico más común es el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), en su mayoría de fenotipo de célula B activada (ABC). El pronóstico de esta entidad es desfavorable debido a la alta tasa de recidivas, frecuentemente en el sistema nervioso central (SNC). El objetivo del presente estudio fue analizar las características clínico-biológicas, la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de LDCGB testicular primario tratados en la era de la inmunoterapia.

Métodos: Se incluyeron 39 pacientes varones diagnosticados de LTP en cuatro centros españoles entre 2002 y 2019. Treinta y cinco casos (90%) correspondieron a LDCGB, siendo el resto de histologías linfoma T periférico NOS (2 casos), linfoma folicular grado 3A (1 caso) y linfoma plasmablastico (1 caso). El análisis de las principales características clí-

nico-biológicas, el tratamiento y la supervivencia se ha centrado únicamente en los pacientes con LDCGB. En ocho casos se disponía del perfil mutacional determinado mediante Next Generation Sequencing (NGS) en material parafinado.

Resultados: Las características clínico-biológicas iniciales de los pacientes se detallan en la tabla. La mediana de edad al diagnóstico fue de 70 años (33-86 años). El 80% de los pacientes presentaba un estadio localizado (I/II) y el 79% tenía un Índice Pronóstico Internacional (IPI) de riesgo bajo/intermedio-bajo. El estudio de la célula de origen (COO) mediante inmunohistoquímica (algoritmo de Hans) mostró un origen no centrogerminal en el 86% (25/29) de los casos y un fenotipo centrogerminal (CD10+/BCL6±/MUM-1+) en los restantes. Mediante el análisis de expresión génica (NanoString), el 67% (6/9) de los casos se clasificó como ABC y el 33% (3/9) restante como no clasificables. Los genes más frecuentemente mutados por NGS fueron: *MYD88* (75%), *PIM1* (75%), *KMT2D* (50%), *CREBBP* (38%) y *TBL1XR1* (38%) (Figura 1). Todos los pacientes, salvo uno que falleció tras el diagnóstico, recibieron tratamiento de primera línea con inmunoterapia, en su mayoría R-CHOP, asociado a radioterapia en el 54% de los casos. En el 80% de los pacientes se realizó profilaxis del SNC (tabla). La tasa de respuesta completa fue del 77%. Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 7 años, 11 pacientes presentaron una recaída, 4 (37%) de ellos a nivel de SNC, con una supervivencia libre de progresión a 5 años del 41% (IC95%: 26-63). Dieciocho pacientes murieron durante el seguimiento con una supervivencia global (SG) a 5 años del 46% (IC95%: 30-68) (Figura 2).

Conclusiones: el LTP es una entidad que afecta a varones de edad avanzada, principalmente con una histología de LDCGB de fenotipo ABC y elevada frecuencia de mutaciones en *MYD88*. Aunque la tasa de RC tras el tratamiento inicial es elevada, una gran mayoría recae durante el seguimiento, particularmente en el SNC, lo que confiere un pronóstico adverso a esta entidad.

*Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Tabla 1. Características clínico-patológicas de pacientes con LDCGB testicular primario

Variable	n=35
Edad, mediana (extremos)	70 (33-86)
ECOG ≥2, n (%)	2 (6)
Estadio Ann Arbor, n (%)	
Localizado (I-II)	28 (80)
Avanzado (III-IV)	7 (20)
Síntomas B, n (%)	1 (3)
LDH elevada, n (%)	8/29 (28)
β2 microglobulina elevada, n (%)	16/27 (60)
Afectación SNC, n (%)	2 (6)
Índice Pronóstico Internacional (IPI), n (%)	
Bajo / Intermedio-bajo	23 (79)
Intermedio-alto / Alto	6 (21)
COO (Hans), n (%)	
GCB	4/29 (14)
No-GCB	25/29 (86)
COO (NanoString), n (%)	
GCB	0/9 (0)
ABC	6/9 (70)
No clasificable	3/9 (30)
Tratamiento, n (%)	
R-CHOP	29/34 (85)
Otro	5/34 (15)
Profilaxis SNC, n (%)	
Intratecal	15 (43)
Metotrexato sistémico	4 (11)
Mito	9 (26)
Ninguna	7 (20)
Respuesta, n (%)	
Completa	27 (77)
Parcial	0 (0)
Refractario*	7 (20)
No evaluable	1 (3)
Localización de la recaída, n (%)	
SNC	4/11 (37)
Piel	3/11 (27)
Testículo contralateral	2/11 (18)
Ganglionar	2/11 (18)
SLP a 5 años (IC 95%)	41% (26-63)
SG a 5 años (IC 95%)	46% (30-68)

*Incluye muertes previas

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: lactato deshidrogenasa; SNC: sistema nervioso central; COO: célula de origen; GCB: célula germinal B; ABC: célula B activada; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

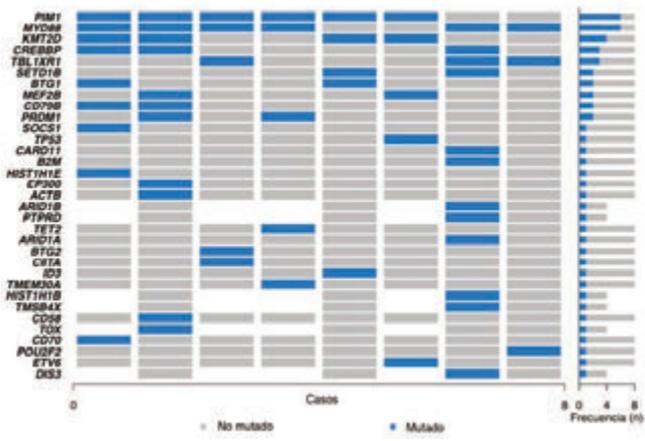


Figura 1. Perfil mutacional de los ocho pacientes con LDCGB testicular primario

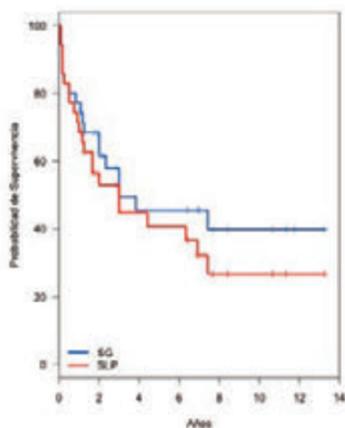


Figura 2. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) de 35 pacientes con LDCGB testicular primario

5 LLC han recibido tratamiento post-ibrutinib por progresión.

El subgrupo de LCM (todos con estadio IV), recibieron Ibrutinib en 2ª (75%) y 3ª ó posteriores (25%) y la MW, en 2ª línea.

Efectos Adversos: 17 pacientes (41%) han tenido complicaciones infecciosas, mayoritariamente LLC en recaída: 10 respiratorias (3 de ellas graves por *H. influenzae A*, *K. pneumoniae* y *virus varicela zóster - VVZ*), 3 encefalitis (1 tuberculosa, 1 vírica por VVZ y 1 no identificado el microorganismo), 2 urinarias (*E. coli*), 1 digestiva (*Campylobacter jejuni*) y 1 cutánea (celulitis por *S. pyogenes*). En 4 LLC (24%), estas infecciones han supuesto la suspensión temporal del fármaco una media de 13,5 días (rango: 10-16) y en 2 LLC (12%), suspensión definitiva por afectación del SNC. - 3 pacientes han padecido complicaciones hemorrágicas grado IV: 2 LLC requirieron suspensión temporal y 1 MW, suspensión definitiva por presencia de hematomas subdurales. - 1 LLC y 1 MW desarrollaron FA, 1 LLC hiponatremia grado II y 1 LLC y 1 LCM hiponatremia grado IV (suspensión definitiva). 1 LLC suspendió temporalmente por pancitopenia y edemas grado IV. Además, hubo 1 LLC con neoplasia secundaria pulmonar. En conclusión, en 7 pacientes (17%) fue necesario suspender temporalmente el fármaco, precisando 2 de ellos reajustar dosis y en 5 (12%) se suspendió definitivamente. De los 8 pacientes que fueron éxitos (todos ellos mayores de 75 años y con comorbilidades), 5 fallecieron por efectos adversos: 3 complicaciones infecciosas (2 LLC y 1 LCM), 1 MW con hemorragia grado IV y 1 LLC por carcinoma secundario.

Conclusiones: En nuestra experiencia y en línea con lo publicado en vida real, las complicaciones infecciosas fueron las que con más frecuencia han ocasionado discontinuaciones y suspensiones temporales de Ibrutinib. Sin embargo, hubo escaso impacto de complicaciones hemorrágicas y nuevos casos de FA. Asimismo, una adecuada profilaxis antiinfecciosa primaria especialmente en pacientes en recaída, se traduciría en un importante beneficio clínico.

CO-126

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA EDAD Y LA COMORBILIDAD EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR

Mozas Pablo¹, Rivero Andrea¹, Rivas-Delgado Alfredo¹, Correa Juan Gonzalo¹, Castillo Carlos¹, Nadeu Ferran², Baumann Tycho¹, Giné Eva¹, Delgado Julio¹, Villamor Neus¹, Campo Elías¹, Magnano Laura¹, López-Guillermo Armando¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²IDIBAPS

Introducción: El linfoma folicular (LF), la neoplasia B indolente más frecuente, se diagnostica con una mediana de edad de 65 años, con lo que la fragilidad y la comorbilidad son retos con los que el hematólogo debe lidiar al tratar esta enfermedad. El impacto de la edad y la comorbilidad en el pronóstico del LF, y la relación entre ellos, no están bien descritos. El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto de la edad, la comorbilidad y su interacción en la supervivencia, causas de muerte y riesgo de transformación histológica (RTH) y segundas neoplasias (RSN) en una serie unicéntrica de pacientes con LF durante la era rituximab.

Métodos: Se estudiaron 414 pacientes (230 M / 184 H, mediana de edad, 60 años), diagnosticados consecutivamente de LF grado 1-3a en un único centro entre 2002 y 2018, categorizados en 3 grupos de edad (≤ 60 , 61-70, >70 años) y 2 grupos de comorbilidad (*Charlson Comorbidity Index*, CCI, 0-1 y =2, de acuerdo a la agrupación más comúnmente empleada para este índice).

Resultados: El 60% de los pacientes no presentaba comorbilidad (CCI 0) y los pacientes mayores presentaban con mayor frecuencia un CCI ≥ 2 . Con una mediana de seguimiento de 5,1 años, la supervivencia global (SG) a 10 años fue del 71%. La incidencia acumulada de progresión fue similar para los grupos de edad y de comorbilidad. Sin embargo, tanto la edad como la comorbilidad tuvieron un impacto negativo en la SG a 10 años (88, 65 y 41% para pacientes ≤ 60 , 61-70 y >70 años, respectivamente, $P < 0,0001$; 76 vs. 51% para CCI 0-1 y ≥ 2 , respectivamente, $P < 0,0001$). En un análisis multivariante para la SG, la comorbilidad mantuvo su impacto pronóstico (HR = 2,5; $P = 0,0003$), junto con el ECOG, la presencia de una masa voluminosa, los niveles de β_2 -microglobulina y el índice FLIPI. Un 53% de los pacientes murió debido a causas relacionadas con el linfoma, y esta proporción fue mayor en pacientes ≤ 60 años (74%) y en aquellos con un CCI 0-1 (67%). Asimismo, el exceso de mortalidad a los 10 años respecto a la

CO-125

IMPACTO CLÍNICO Y EFECTOS ADVERSOS DE IBRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS LINFÓIDES: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Escalada González Laura¹, López de Ugarriza Paula¹, Fernández Rodríguez María Ángeles¹, Zambrano Márquez Walter Javier¹, Nicolás García María Concepción¹, Ramírez Páyer Ángel¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: Ibrutinib ha emergido como una eficaz alternativa terapéutica con beneficio clínico probado en varias neoplasias linfoides como la Leucemia Linfática Crónica (LLC), linfoma de células del manto (LCM) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW). No obstante, no está exenta de producir efectos adversos que pueden limitar su uso.

Métodos: Evaluación de impacto clínico y efectos adversos en los pacientes diagnosticados de LLC, LCM y MW y tratados con ibrutinib entre los años 2015 y 2020 en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Resultados: Se incluyeron un total de 41 pacientes: 36 LLC (88%), 4 LCM (10%) y 1 MW (2%). El 63% eran hombres y el 49%, mayores de 74 años. Del total, 8 (20%) han fallecido (5 LLC, 2 LCM y 1 MW). En cuanto a las comorbilidades al diagnóstico, 18 pacientes (44%) tenían hipertensión arterial, 7 (17%) diabetes mellitus y 5 (12%) dislipemia. 7 pacientes presentaban alteraciones cardiovasculares: 3 (5%) fibrilación auricular (FA), 2 miocardiopatía dilatada y 1 (3%) insuficiencia cardíaca; 8 con alteraciones respiratorias y 5 (12%) tumores previos (3 malignos y 2 benignos). En el subgrupo de pacientes con LLC, un 25% eran estadio avanzado Rai-Binet y un 42% tenían alteraciones citogenéticas de alto riesgo (del17p/TP53/del11q). El 36% recibieron ibrutinib en 1ª línea y un 64% eran LLC en recaída. La mediana de duración de tratamiento en dichos pacientes de 19,5 meses (rango: 3 – 36 meses).

población general para el total de pacientes fue del 15%, pero esta reducción de la supervivencia fue más marcada en pacientes >70 años (30%) y en aquellos con mayor comorbilidad (CCI ≥2, 32%). Los pacientes con comorbilidad elevada también presentaron una mayor incidencia de segundas neoplasias.

Conclusiones: A pesar de una incidencia acumulada de progresión similar, la SG se encuentra más reducida en pacientes con FL de edad avanzada y/o comórbidos. Los pacientes jóvenes y aquellos con comorbilidad nula/leve tienen mayor probabilidad de fallecer por causas relacionadas con el linfoma. La reducción de supervivencia atribuible al linfoma es mayor en pacientes ancianos y comorbilidad moderada/grave, lo que subraya la necesidad de una estrategia terapéutica personalizada para todos los pacientes diagnosticados de LF.

Tabla 1. Características iniciales, de tratamiento y de respuesta de los 414 pacientes de la serie.

Característica	Todos los pacientes	Grupos de edad			P
		≤60 años	61-70 años	>70 años	
Número de pacientes, n (%)	414 (100)	211 (51)	90 (22)	113 (27)	-
Sexo femenino, n (%)	230 (56)	107 (51)	49 (54)	74 (66)	0,038
Índice de comorbilidad de Charlson					
0	242 (60)	154 (75)	47 (54)	41 (37)	<0,001
1	69 (17)	28 (13)	16 (18)	25 (22)	
≥2	95 (23)	24 (12)	25 (28)	46 (41)	
ECOG ≥2 (%)	27 (7)	8 (4)	4 (4)	15 (13)	0,003
Síntomas B, n (%)	50 (12)	26 (12)	8 (9)	16 (14)	NS
Estadio de Ann Arbor III-IV, n (%)	310 (75)	158 (75)	66 (73)	86 (76)	NS
Grado histológico 1 o 2, n (%)	331 (82)	166 (80)	78 (88)	87 (80)	NS
LDH elevada, n (%)	77 (20)	34 (17)	16 (19)	27 (25)	NS
β2-microglobulina elevada, n (%)	163 (43)	60 (31)	31 (38)	72 (71)	<0,001
Hemoglobina <120 g/L, n (%)	73 (19)	29 (15)	9 (11)	35 (32)	<0,001
FLIPI de alto riesgo, n (%)	100 (25)	29 (14)	20 (24)	51 (46)	<0,001
Tratamiento de 1ª línea					
R-CHOP, n (%)	204 (56)	128 (67)	45 (61)	31 (31)	<0,001
R-COP, n (%)	46 (13)	4 (2)	7 (10)	35 (35)	
Rituximab monoterapia, n (%)	60 (16)	30 (16)	14 (19)	16 (17)	
Respuesta completa, n (%)	268 (73)	150 (78)	54 (73)	64 (65)	0,048

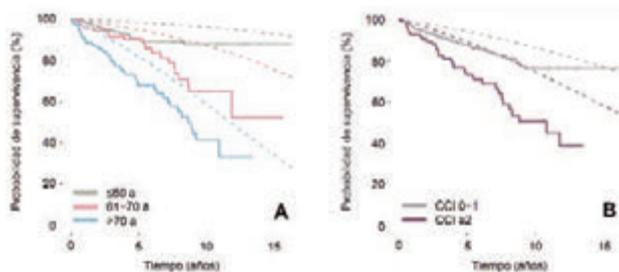
ECOG, estado funcional según Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactato deshidrogenasa; FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; NS, no estadísticamente significativo.

Tabla 2. Datos evolutivos de los pacientes de la serie en base a la edad y comorbilidad al diagnóstico.

Parámetro	Todos los pacientes	Edad			P	Comorbilidad		
		≤60 años	61-70 años	>70 años		CCI 0-1	CCI ≥2	P
Incidencia acumulada de progresión a 10 años, %	38	36	44	41	NS	42	32	NS
SLP a 10 años, %	50	51	43	32	0,015	52	39	NS
POD24, n (%)	71 (20)	42 (22)	11 (13)	28 (30)	NS	61 (22)	20 (12)	0,044
SG a 10 años, %	71	88	65	41	<0,0001	76	51	<0,0001
Riesgo de TH a 10 años, %	8	7	10	6	NS	7	9	NS
Riesgo de SN a 10 años, %	13	5	28	14	<0,0001	10	23	0,0089

SLP, supervivencia libre de progresión; POD24, progresión o recaída en los 24 meses siguientes a iniciar el tratamiento de primera línea; SG, supervivencia global; TH, transformación histológica; SN, segundas neoplasias; IC, intervalo de confianza; NS, no estadísticamente significativo; CCI, índice de comorbilidad de Charlson.

Figura 1. Supervivencia global de la serie (línea continua) y de la población general de la misma edad y sexo (línea discontinua) según la edad (A) y el índice de comorbilidad de Charlson (CCI, B).



CO-127

EXPERIENCIA DE CONSOLIDACIÓN EN PRIMERA LÍNEA CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMAS T PERIFÉRICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Corona de Lapuerta M¹, Martín Moro F¹, Marquet Palomanes J¹, Lario Arribas A¹, González Rodríguez A¹, Sánchez Tornero A¹, Nuñez-Torrón Stock C¹, García García I¹, García Gutiérrez V¹, Herrera Puente P¹, López Jiménez J¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Los Linfomas T Periféricos son un grupo de linfomas poco frecuentes con una baja esperanza de vida debido a un comportamiento agresivo y pobre respuesta al tratamiento quimioterápico intensivo. Su baja incidencia implica una escasa evidencia en las recomendaciones terapéuticas. Actualmente, el Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH) se recomienda como consolidación tras la primera línea del tratamiento quimioterápico dado el alto índice de recidivas, aunque los estudios que avalan estas recomendaciones son escasos. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto en la supervivencia de la consolidación con TAPH en pacientes con Linfomas T Periféricos en respuesta tras primera línea de tratamiento.

Material y Métodos: Se recogieron retrospectivamente los pacientes con diagnóstico de Linfoma T de un hospital de tercer nivel desde 1999 a 2019 que alcanzaron respuesta (completa o parcial) valorada por PET o TAC. Se excluyeron los siguientes casos: Linfomas T/NK, Linfomas T de origen cutáneo, Linfomas T anaplásicos asociados a implantes mamarios y pacientes que consolidaron respuesta con trasplante alogénico. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según si se realizó TAPH tras la primera línea (Sí-TAPH), o si únicamente recibieron quimioterapia (No-TAPH). Se describieron sus características al diagnóstico y se compararon con los estadísticos T-Student, ANOVA y Chi². Para estimar la Supervivencia libre de Enfermedad (SLE) y la Supervivencia Global (SG), se usó el análisis estadístico Kaplan-Meier y la Hazard-Ratio (HR).

Resultados: Se recogieron 108 pacientes con diagnóstico de Linfoma T, de los cuales se estudiaron 46 que cumplían con los criterios mencionados. En el estudio, 13/46 pacientes pertenecían al grupo Sí-TAPH (28.3%) y 33/46 al grupo No-TAPH (71.7%). Las características basales de ambos grupos se presentan en la Tabla 1. La incidencia acumulada de recaídas durante el período de observación fue de 38% vs 82% en los pacientes Sí-TAPH vs No-TAPH (p.0003). Tras una mediana de seguimiento de 17 meses, no se alcanzó la mediana de SLE en el grupo Sí-TAPH, siendo de 17 meses en el grupo No-TAPH (Gráfico 1, p.0.035); HR 0.376 (95% IC: 0.144-0.983). El 76% de los pacientes No-TAPH presentaron mortalidad relacionada con el linfoma frente al 31% del grupo Sí-TAPH (p.0.004), que tendía a presentar mejor SG (Gráfica 2) sin que esta fuera estadísticamente significativa (p.0.053); HR 0.373 (95% IC: 0.130-1.073). Dos de los pacientes del grupo Sí-TAPH (15,39%) presentaron mortalidad relacionada con el trasplante.

Conclusiones: El porcentaje de pacientes con Linfomas T periféricos que consolida en primera línea con TAPH actualmente es escaso, aunque aumenta progresivamente. El TAPH es una opción que debe ser considerada en pacientes candidatos que alcancen buena respuesta tras quimioterapia, ya que mejora la SLP en una patología con una alta tasa de recaída, además de presentar un posible beneficio en la SG.

Conflicto de interés: no se declara ninguno.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Variables	Sí-TAPH (n=13)	No-TAPH (n=33)	P
Edad: mediana (rango)	43 (38-67)	61 (25-86)	<.001
Sexo, n (%)			> .05
Varón	30 (76.9%)	20 (60.6%)	
Mujer	3 (23.1%)	13 (39.4%)	
Diagnóstico histológico, n (%)			
LAGE AUL+		2 (6.0%)	
LAGE AUL-	2 (15.38%)	3 (9.09%)	
LAGE	1 (7.69%)	4 (12.12%)	
L2H	2 (15.38%)	15 (45.45%)	
L2H-NOS	2 (15.38%)	2 (6.06%)	
L2H-NOS	6 (46.15%)	7 (21.21%)	
Ann Arbor, n (%)			> .05
I-II	3/13 (23.1%)	6/33 (18.18%)	
III-IV	11/13 (86.9%)	26/33 (81.82%)	
FL, n (%)			> .05
1-2	7/13 (70%)	18/34 (75%)	
> 2	6/13 (50%)	16/34 (50%)	
LDH al diagnóstico: mediana (rango)	572 (243-1280)	572 (132-847)	.052
Tipo de respuesta, n (%)			
Parcial	2 (15.4%)	6 (18.2%)	
Completa	11 (84.6%)	27 (81.8%)	

Revisión: L2H, Linfoma de células T Angioinmunitarias; LAGE AUL+, Linfoma T Anaplásico de células grandes AUL+; LAGE, Linfoma T Anaplásico de células grandes; L2H-NOS, Linfoma T intestinal no especificado; L2H, Linfoma de células T Periféricas no especificado; FL, International Prognostic Index; LDH, lactato deshidrogenasa.

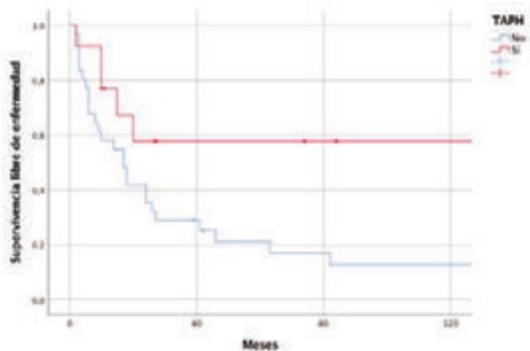


Gráfico 1. Supervivencia Libre de Enfermedad en Linfomas T Periféricos que alcanzan respuesta tras primera línea de tratamiento.

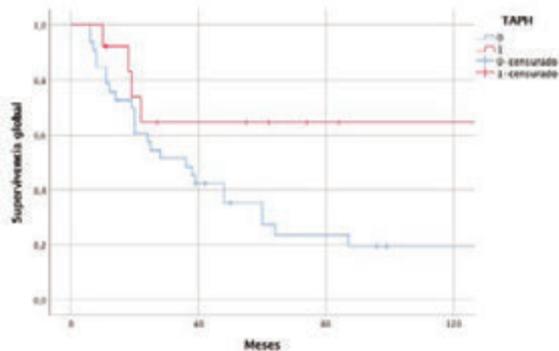


Gráfico 2. Supervivencia Global en Linfomas T Periféricos que alcanzan respuesta tras primera línea de tratamiento.

analizadas, sí que se objetivó un menor número de procedimientos de aféresis para el grupo movilizado tras BRESHAP ($p=0.008$) (Tabla 2).

Conclusiones: Los pacientes con LH refractario/recaída movilizados tras el esquema BRESHAP necesitan un menor número de procedimientos de aféresis en comparación con los movilizados con otros esquemas estándar. La adición de Brentuximab vedotin al esquema ESHAP puede facilitar el proceso de movilización de estos pacientes.

Tabla 1. Características clínicas.

	Serie global (n=54)	Cohorte BRESHAP (n=13)	Cohorte estándar (n=41)	P
Mediana de edad (rango)	32 (15-71)	30 (19-70)	35 (15-71)	0.24
Sexo (V/M)	24 (44%) / 30 (56%)	6 (46%) / 7 (54%)	18 (44%) / 23 (56%)	1
Estadio:				
- Localizado	18 (36%)	4 (31%)	14 (38%)	0.75
- Avanzado	32 (64%)	9 (69%)	23 (62%)	
Síntomas B	28 (55%)	10 (83%)	18 (46%)	0.044
ECOG al diagnóstico ≥ 1 :	5 (11%)	3 (25%)	2 (6%)	0.1
Situación enfermedad:				
- Primario refractario	30 (56%)	9 (69%)	21 (51%)	0.11
- Recaída precoz	3 (6%)	2 (15%)	1 (2%)	
- Recaída tardía	19 (35%)	2 (15%)	17 (41%)	
- Otros	2 (4%)	0	2 (5%)	
Mediana de línea (rango)	2 (1-4)	2 (2-2)	2 (1-4)	0.84

Tabla 2. Datos de movilización.

	Serie global (n=54)	Cohorte BRESHAP (n=13)	Cohorte estándar (n=41)	P
CD34 totales (rango)	5.1 (0.7-30.9)	5.2 (0.9-21.8)	5 (0.7-30.9)	0.66
CD34 1ª aféresis (rango)	3.2 (0-30.9)	3.4 (1.5-21.8)	3 (0-30.9)	0.11
Nº aféresis	2 (1-7)	1 (1-3)	2 (1-7)	0.008

CO-128

MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS CD34+ EN PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD TRAS RESCATE CON EL ESQUEMA BRESHAP

Díaz Carbonero Javier Octavio¹, Medina Guerrero Elena¹, Herraez Balanzat Ines², Ballester Ruiz María del Carmen¹, Bento de Miguel Leyre¹, Sampol Mayol Antonia¹, Bibiloni Laura¹, Gutiérrez García Antonio¹

¹Hospital Son Espases; ²Hospital Son Llatzer

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una estrategia estándar de tratamiento en pacientes con Linfoma Hodgkin (LH) en recaída/refractariedad. Las células CD34+ se obtienen previa movilización con factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) con o sin quimioterapia previa.

Se ha descrito que el rendimiento de obtención de células CD34+ es mayor con esquemas de movilización basados en quimioterapia y existe la impresión de que el esquema BRESHAP, que incluye Brentuximab vedotin, puede ser mejor movilizador en comparación a otros esquemas estándar. Nuestro objetivo es comparar la capacidad de movilización tras el esquema BRESHAP y otros rescates estándar en los centros trasplantadores de las Islas Baleares.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo llevado a cabo en el Hospital Universitario Son Espases y Hospital Son Llatzer entre Octubre de 2000 y Mayo de 2020. Para evitar sesgos de selección se incluyeron todos los casos de LH en recaída/refractariedad movilizados con quimioterapia y G-CSF a partir de los registros de farmacia, gabinete de aféresis y unidad de linfomas. Se recogieron las principales variables clínicas y de movilización (valor de CD34+ de primera aféresis, CD34+ total y número de aféresis).

Resultados: Se incluyeron 54 pacientes: 13 tratados con BRESHAP y 41 con otros esquemas estándar (mayoritariamente ESHAP). En la Tabla 1 se muestran las principales características clínicas de los pacientes, no observándose diferencias significativas entre los grupos salvo para el caso de la presencia de síntomas B al diagnóstico, que fue mayor en el grupo tratado con BRESHAP. Aunque no se observaron diferencias significativas en la cantidad de células CD34+ obtenidas entre las cohortes

Hematología / Covid-19

CO-129

FACTORES PRONÓSTICOS IMPLICADOS EN LA MORTALIDAD PRECOZ DE LOS PACIENTES HEMATOLÓGICOS ADMITIDOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO

Martín Domínguez F¹, Lameirao Gaspar J², Reinoso Segura M¹, Jiménez-Ubieto A³, Chacón Alves S⁴, Rovira M⁵, González-Sierra PA⁶, Ferrà Coll C⁷, Marcos MP⁸, González Vincent M⁹, Ricóma-Marsal J¹⁰, Cuesta-Casas M¹¹, Delgado Trillo I¹², López-Jiménez FJ¹³, Falantes González JF¹, González-Campos J¹, Montero Cuadrado I¹, Pérez-Simón JA¹, Corcia Palomo Y², Espigado I¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España; ²UGC de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ³Unidad de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ⁴Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Clinic i Provincial, Barcelona, España; ⁶UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; ⁷Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia (ICO) - H. Germans Trias i Pujol, Barcelona, España; ⁸Unidad de Cuidados Intensivos, Institut Català d'Oncologia (ICO) - H. Germans Trias i Pujol, Barcelona, España; ⁹Servicio de Oncohematología, Unidad de Trasplante Hematopoyético, Hospital Niño Jesús, Madrid, España; ¹⁰Servicio Hematología, Hospital Materno-infantil Sant Joan de Déu; ¹¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España; ¹²Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Getafe, Madrid, España.; ¹³Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Introducción: Los pacientes hematológicos, cada vez más, son admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos; algunos, reciben tratamientos biológicos o terapia celular avanzada. Sin embargo, es escasa la evidencia científica respecto a la toma de decisiones clínicas, los factores de riesgo y los datos de mortalidad precoz. Se presentan resultados preliminares de un estudio prospectivo multicéntrico.

Métodos: Estudio prospectivo con inclusión consecutiva de pacientes hematológicos admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) procedentes de trece hospitales terciarios españoles entre el 1 de enero de 2019 y el 1 de junio de 2020. Se consignaron datos demográficos, de laboratorio, clínicos y escalas predictivas (escala SOFA y APACHE IV). Se analizaron los factores de riesgo relacionados con la mortalidad precoz (definida como *exitus* durante el ingreso en UCI). Las medias fueron comparadas mediante el test de la t de Student para datos no pareados y se usaron los paquetes estadísticos SPSS (versión 24.0) y R Commander (versión 3.4.1); los valores definidos como estadísticamente significativos fueron aquellos de $p < 0,05$.

Resultados: Se analizan 108 pacientes. La mediana de edad fue de 53 años (rango 4-76); proporción varones/mujeres: 62/46. La enfermedad hematológica fue diagnosticada en UCI en el 7,8% de los pacientes. Los diagnósticos más frecuentes fueron Linfoma no Hodgkin (35%), Leucemia Mieloblástica Aguda (32%) y Leucemia Linfoblástica Aguda (20%). El 14,8% eran receptores de TPH alogénico; de estos el 31,5% presentaba enfermedad injerto contra receptor aguda (EICRa) grado ≥ 2 al ingreso en UCI). El 31,5% eran pacientes sometidos a terapia celular o frente a diana biológica dirigida (mortalidad específica del 16,7%). Para la cohorte completa, la tasa de mortalidad global precoz fue del 34,2%; se encontraron diversos factores de riesgo de mortalidad en UCI: sexo (varones OR 1,9, $p=0,027$), diagnóstico (amiloidosis OR 2,3, $p=0,035$), el estatus (debut en UCI OR 3,7, $p=0,03$; progresión OR 2,1, $p=0,024$). También fueron predictivas de mayor riesgo de mortalidad precoz, puntuaciones SOFA ≥ 5 (34% vs. 19%; $p=0,02$) y APACHE IV ≥ 18 (35% vs. 14%; $p=0,03$). Los receptores de TPH mayores de 50 años tuvieron mortalidad superior a los de menor edad (41% vs. 23%; $p=0,02$). La EICRa grado ≥ 2 también se asoció a mayor mortalidad respecto a EICRa de grado vs. 17,8%; $p=0,02$).

Conclusiones: La mortalidad precoz global fue del 34,2% por lo que más del 60% de los pacientes pudieron ser dados de alta de la UCI. Tuviron impacto sobre la mortalidad, el sexo (varones), la enfermedad hematológica (amiloidosis), el estatus de la misma (debut de enferme-

dad hematológica que requirieron ingreso en UCI, casi el 8% del total, y progresión), los incrementos en la edad, especialmente en pacientes receptores de alotrasplante (a partir de los 50 años) y la EICR aguda de grado ≥ 2 al ingreso. Las escalas de SOFA y APACHE también permitieron predecir mortalidad precoz en pacientes hematológicos.

Financiación: El presente estudio fue financiado parcialmente mediante una beca del GETH en colaboración con Astellas Pharma.

CO-130

CARACTERIZACIÓN INMUNOLÓGICA DE PACIENTES CON COVID-19 Y NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: SIGNIFICADO BIOLÓGICO Y CLÍNICO

Maia Catarina¹, Martín-Sánchez Esperanza¹, Garcés Juan-José¹, López-Díaz de Cerio Ascensión², Inogés Susana², Landecho Manuel F.³, Gil-Alzugaray Belén³, Pérez Cristina⁴, Botta Cirino⁵, Zabaleta Aintzane⁶, Alegre Félix³, Rincón César³, Blanco Laura¹, Sarvide Sarai¹, Moreno Cristina⁷, Olid Mónica³, Blanco Andrés³, Argemi Josémaría⁵, Paiva Bruno³, Yuste José-Ramón⁵

¹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona, España, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España, CIBER-ONC número CB16/12/00369, Pamplona, España; ²Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España, CIBER-ONC número CB16/12/00489, Pamplona, España; ³Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España; ⁴Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona, España, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España, CIBER-ONC número CB16/12/00369, Pamplona, España; ⁵Hospital Annunziata, Cosenza, Italia; ⁶Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona, España, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España, CIBER-ONC número CB16/12/00369, Pamplona, España; ⁷Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España, CIBER-ONC número CB16/12/00369, Pamplona, España; ⁸Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona, España, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España, CIBER-ONC número CB16/12/00369, Pamplona, España

Introducción: El tumor hematológico y su tratamiento citotóxico causan una inmunosupresión que puede comprometer aún más la salud de los pacientes con COVID-19. Sin embargo, esta hipótesis aún no se ha estudiado.

Métodos: En este trabajo hemos usado la citometría de flujo multidimensional para analizar en muestras de sangre periférica, los perfiles inmunes de 515 pacientes con COVID-19 al diagnóstico. Los datos inmunofenotípicos se analizaron mediante un algoritmo semi-automatizado, que permitía la identificación y cuantificación de un total de 19 poblaciones inmunes en cada muestra, marcadas con la combinación de anticuerpos monoclonales: CD3-V450, CD45-OC515, CD20-FITC, CD16-PE, CD4-PerCPCy5.5, CD19-PECy7, CD56-APC, CD8-APCH7. En 14 casos se realizó un análisis inmunofenotípico más detallado de células B y T, así como un estudio transcriptómico mediante RNAseq en 6 poblaciones de células mieloides y dendríticas previamente separadas por FACS.

Resultados: De los 515 pacientes con COVID-19, 15 tenían un tumor sólido y 10 presentaban neoplasias hematológicas. Estos últimos mostraron índices significativamente más elevados de cuidados intensivos (50%) y fallecimiento (30%) comparados con los pacientes sin tumor (5.5% y 4%, respectivamente) o con tumor sólido (0% en ambos casos). En comparación con otros pacientes COVID-19, aquellos con cáncer hematológico tenían perfiles inmunes alterados, con un descenso significativo del número de células de algunas poblaciones mieloides (monocitos clásicos e intermedios) y linfoides (células NK inmuno-reguladoras y citotóxicas, células T dobles negativas, dobles positivas y CD4+, células T $\gamma\delta$ CD56-, y células B maduras). La distribución relativa de los subtipos de células B asociados a la respuesta humoral estaba considerablemente alterada en los pacientes COVID-19 con tumor hematológico, y se observó un descenso progresivo del número de células B y T en los pacientes que fallecieron. Las células mieloides y dendríticas de los casos hematológicos mostraron una

expresión diferencial de genes que codifican factores de transcripción, receptores *toll-like* y receptores de interleucinas proinflamatorias, implicadas en la respuesta a coronavirus.

Conclusiones: En conjunto, nuestros resultados sugieren una asociación entre una respuesta inmune deficitaria y un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19 y tumor hematológico. Siendo la primera vez que se describen estos resultados, su confirmación en otras series podría dar lugar a estrategias terapéuticas individualizadas en pacientes COVID-19 con neoplasias hematológicas, dirigidas a reducir su inmunosupresión y potenciar la respuesta humoral.

Ningún autor declara conflictos de interés.

CO-131

ENFERMEDAD COVID-19 EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS, CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA: UN ESTUDIO PROSPECTIVO DE COHORTES

Martinez López Joaquin¹, De la Cruz Javier², Cedillo Angel³, Llamas Pilar⁴, Jimenez-Justo Victor⁵, Hernández-Rivas José Angel⁶, Gil Manso Rodrigo¹, Kwon Mi⁷, Sanchez-Godoy Pedro⁸, Martinez-Barranco Pilar⁹, Colas-Lahuerta B¹⁰, Herrera Pilar¹¹, Benito Parra Laurentino¹², Adrian Alegre¹³, Velasco A¹⁴, Matilla Arturo¹⁵, Aluez-Auson MC¹⁶, Duarte Rafael¹⁷, Diez José Luis⁷, Garcia-Suarez Julio¹⁸

¹Hospital 12 de Octubre, CNIO, Universidad Complutense; ²Instituto de investigación 12 de Octubre; ³Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ⁴Fundación Jimenez Diaz; ⁵Hospital de la Paz; ⁶Hospital Infanta Leonor; ⁷Hospital Gregorio Marañón; ⁸Hospital Severo Ochoa; ⁹Hospital de Alcorcón; ¹⁰Hospital Clínico San Carlos; ¹¹Hospital Ramon y Cajal; ¹²Hospital de Getafe; ¹³Hospital de la Princesa; ¹⁴Hospital Rey Juan Carlos; ¹⁵Hospital Gomez Ulla; ¹⁶Hospital HLA la Moncloa; ¹⁷Hospital Puerta de Hierro; ¹⁸Hospital Principe de Asturias

Introducción: La información sobre COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas es limitada. En este estudio, hemos caracterizado el riesgo de gravedad y mortalidad de la COVID-19, así como evaluado los factores pronósticos potenciales para mortalidad en este grupo de pacientes.

Metodología: Estudio observacional prospectivo realizado entre el 13 de marzo y el 25 de mayo de 2020 que incluyó datos de pacientes hematológicos adultos (= 18 años) con COVID-19. Los datos demográficos, características clínicas, tratamiento y evolución de la COVID-19 fueron recogidos sin identificación en un registro en RedCap de la AMHH. Este registro incluyó datos de pacientes hematológicos de 27 hospitales de los 32 de nuestra comunidad, cubriendo más del 95% de la población de Madrid. El objetivo primario de estudio fue analizar cualquier causa de mortalidad. Analizamos las asociaciones entre mortalidad y factores pronósticos potenciales mediante un análisis de regresión de Cox ajustado por edad, sexo, comorbilidades

Resultados: De los 833 casos reportados, 697 fueron incluidos en este análisis. La edad media fue de 72 años (RIQ 60-79), 526 (75%) eran pacientes mayores de 60 años y 413 (60%) fueron hombres; 479 (69%) de los pacientes tenían una neoplasia linfocítica y 218 (31%) una neoplasia mielocítica. 429 (62%) de los pacientes tuvieron un cuadro clínico de COVID-19 grave o crítico. Cuando se cerró la recogida de datos, 230 (33%) de los pacientes habían fallecido. La edad = 60 años (Hazard Ratio 2.5 a 10.1 vs. edad < 60 años), tener una leucemia mielocítica aguda (HR 2.22 vs. Linfoma no Hodgkin) y estar en tratamiento antineoplásico activo con anticuerpos monoclonales (2.02) o quimioterapia convencional (HR 1.50 vs. no tratamiento activo) se asociaron con un incremento significativo del riesgo de muerte. En total 574 (82%) de los pacientes recibieron terapia antiviral frente al COVID-19, el más frecuente fue hidroxiquina sola o en combinación con antiretrovirales o azitromicina. El riesgo de muerte en pacientes con neoplasias hematológicas y formas graves/críticas de COVID-19 aumentó significativamente en el grupo de pacientes que no recibieron terapia antiviral (HR 2.2).

Conclusiones: En esta serie de pacientes con neoplasias hematológicas y COVID-19, el riesgo de muerte se asoció a la edad, número de comorbilidades, tipo de enfermedad hematológica y tipo de terapia antineoplásica. En pacientes graves/críticos no usar tratamiento antiviral se relacionó con aumento del riesgo de muerte. Se necesitan más estudios con mayor seguimiento para validar estos criterios de estratificación de riesgo.

CO-132

IMPACTA LA COVID-19 EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS

Martínez-Barranco Pilar¹, García Roa María¹, Pérez Fernández Elia¹, Vilalón Blanco Lucía¹, Arribalzaga Juaristi Karmele¹, Ricard Andres Pilar¹, García Bueno M^a José², Peñalver Párraga F. Javier¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ²Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Introducción: La enfermedad producida por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), se identificó en China en Diciembre 2019, con una rápida evolución a pandemia y una tasa de mortalidad global (TMG) 1.4%. En España, a 22/06/2020 el nº de casos asciende a 246504 y el nº de muertos es 28324 (TMG 11,49%). El pronóstico varía según la edad (>60 años) y la presencia de comorbilidades como hipertensión (HTA), diabetes (DM), enfermedad cardiovascular y cáncer. Se considera que los pacientes hematológicos tienen un riesgo aumentado de mala evolución, tanto por la inmunosupresión consecuencia de su patología hematológica como por los efectos del tratamiento. Las sociedades científicas han elaborado diversas recomendaciones para reducir el riesgo de COVID-19 que incluyen retraso o suspensión del tratamiento. Hay poca información disponible sobre el impacto de la COVID-19 en pacientes hematológicos.

Métodos: Análisis retrospectivo observacional de la evolución de los 48 pacientes hematológicos con enfermedad COVID-19 identificados en nuestro centro entre el 28/02 y el 1/06/2020. El diagnóstico se realizó por RT-PCR (lavado nasal) positiva en 34 pacientes (71%) y si negativa (14, 29%) por cuadro clínico y radiológico compatible con neumonía vírica. Análisis de los factores de riesgo univariante calculando test chi-cuadrado o test exacto de Fisher. Riesgos relativos (IRR) estimados con modelos de regresión de Poisson modificada.

Resultados: Mediana de edad 73 años (RIQ 60-80), 62% varones. La distribución de la patología hematológica se representa en la Figura 1.

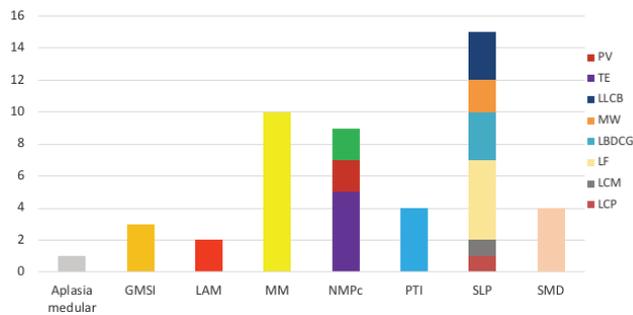


Figura 1. Distribución patología hematológica (N=48).

Comorbilidades asociadas: HTA 56%, DM 17%, obesidad 21% e insuficiencia renal 19%. La infección COVID-19 es asintomática 4%, leve 21%, neumonía sin gravedad 17% y con gravedad 58%. Recibieron tratamiento específico antiviral 30/48 pacientes, tocilizumab 10 y corticoides 20. Precisaron hospitalización 38 pacientes (79%) y 6 VMNI (12%). La mediana de días de hospitalización es 9 (1-23). La mortalidad fue del 29.2% (n=14, IC95%: 18.2%-43.2%), siendo la TMG de pacientes COVID en nuestro centro 17%. Con un seguimiento de 69 días, el 50% de los pacientes están vivos. La hipogammaglobulinemia previa, el tratamiento activo antineoplásico y el específico antiviral no se asociaron a peor evolución. En nuestra serie, se asocian a mayor mortalidad, con significación estadística (Figura 2): edad (p=0.019), sexo (p=0.033), HTA (p=0.045), proteína C reactiva (PCR) >100mg/dl (p=0.043) y Dímero-D (DD) >2000ng/ml (0.024). La distribución por edad de la mortalidad asociada fue: <65 años 5.9%; 65-75 años 36.4%; >75 años 45%. IRR de 6 en el grupo de 65-75 años respecto a los <65 y de 7.6 en los >75 años. Mayor mortalidad en hombres (40% vs 11%, IRR 3.6), en hipertensos (40.7% vs 14.3%, IRR 2.85) y también según el nº de comorbilidades 0, 1, ≥2 con una TMG del 13.3%, 25% y 42.9%, respectivamente, pero sin significación estadística (p=0.143). En parámetros de laboratorio, presentan más mortalidad los pacientes con PCR >100mg/dl (IRR 2.7) y DD >2000ng/ml (IRR 3.8). El tratamiento con

esteroides se asoció a mayor mortalidad (IRR 14), fallecen el 55%, siendo pacientes más mayores (>75 años 55%), varones (75%) y con más comorbilidades (≥ 2 , 10/20).

Conclusiones: Los pacientes hematológicos tienen una significativa mayor mortalidad que la población general (29% vs 17%). Identificamos como factores de riesgo para enfermedad grave y muerte: edad, sexo masculino, HTA y n° de comorbilidades en concordancia con lo descrito en la literatura.

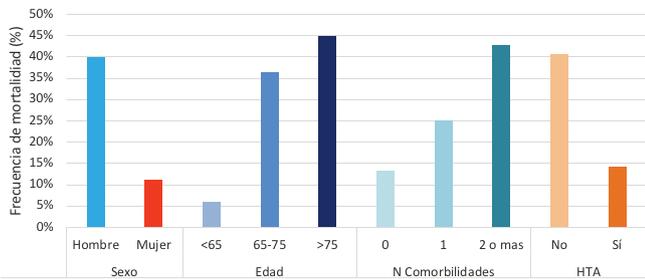


Figura 2. Factores predictores de mortalidad hospitalaria.

CO-133

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN 165 PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN ESPAÑA

Muntañola Prat Ana¹, Hernández-Rivas José Ángel², Alonso Rosalía³, Mirás Calvo Fátima⁴, Osorio Prendes Santiago⁵, Baile González Mónica⁶, Baltasar Tello Patricia⁷, López Jiménez Javier⁸, Hernández-Rodríguez Inés⁹, Valenciano Martínez Susana¹⁰, Alfayate Lobo Ana¹¹, Gimeno Vázquez Eva¹², Báñez García Abelardo¹³, Oliveira Ana C¹⁴, Rianza Rosalía¹⁵, Romero Fernández Pilar¹⁶, Yáñez San Segundo Lucrecia¹⁷, Ruiz-Camps Isabel¹⁸, Abrisqueta Costa Pau¹⁸, Bosch Albareda Francesc¹⁸

¹Hospital Universitari Mútua Terrassa; ²Hospital Universitario Infanta Leonor; ³Hospital Universitario Puerta de Hierro; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁵Hospital Universitario Gregorio Marañón; ⁶Hospital Universitario de Salamanca; ⁷Hospital Universitario La Paz; ⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁹Hospital Germans Trias i Pujol-ICO Badalona; ¹⁰Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ¹¹Hospital Clínico San Carlos; ¹²Hospital del Mar; ¹³Complejo Asistencial de Ávila; ¹⁴Hospital Duran i Reynals-ICO Hospitalet; ¹⁵Hospital Universitario Severo Ochoa; ¹⁶Hospital Universitario de Donostia; ¹⁷Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ¹⁸Hospital Universitari Vall d'Hebrón

Introducción: La pandemia por SARS-CoV-2 ha sido especialmente cruenta en nuestro país. Los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) debido a sus características de edad avanzada, comorbilidades y disfunción de la inmunidad, podrían ser una población especialmente vulnerable. El objetivo de este estudio ha sido analizar el impacto de la COVID-19 en pacientes con LLC en España.

Métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico observacional de pacientes con LLC e infección por SARS-CoV-2 procedentes de 40 centros adheridos al Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica (GELLC). Se recogieron características clínicas y marcadores biológicos de la infección, así como datos referentes al estado y tratamiento de la LLC. En todos los pacientes la infección por SARS-CoV-2 se confirmó por técnicas de PCR o serología. Los resultados de supervivencia se compararon con los datos de COVID-19 en la población general española y con una cohorte de pacientes ingresados en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón durante el mismo período de tiempo.

Resultados: Se recogieron 165 casos de LLC diagnosticados de COVID-19 durante la pandemia en España de marzo a mayo de 2020. La mediana de edad de la serie fue de 73 años y el 40% presentaba comorbilidades (CIRS ≥ 6). Respecto al estado de la LLC en el momento de la infección, 85 pacientes (52%) no habían recibido nunca tratamiento, mientras que el 27,8% (46) estaban siendo tratados en ese momento, la mayoría con inhibidores de BTK (74%). Los 34 casos restantes habían recibido tratamiento con anterioridad, con una mediana de 29 meses desde el fin del tratamiento de la LLC hasta el diagnóstico del SARS-CoV-2. El 92% de los casos requirió ingreso hospitalario: el 62%

necesitó oxigenoterapia y el 31% presentó criterios de gravedad (VMNI o UCI). Con una mediana de seguimiento de 25 días, 45 pacientes murieron (27%), todos ellos por COVID-19, con una tasa de letalidad del 33,6%. En el análisis multivariado para la supervivencia solo la edad, la linfocitosis > 30 x 10⁹/L y los niveles elevados de D-dímero se correlacionaron significativamente con la mortalidad. Por el contrario, no hubo diferencias de supervivencia entre los pacientes que estaban recibiendo inhibidores de BTK y los pacientes nunca tratados para la LLC (Figura 1). Además, los pacientes en tratamiento con inhibidores de BTK presentaron niveles significativamente más bajos de D-dímero y de ferritina que el resto de la serie. Finalmente, al comparar la supervivencia de los pacientes con LLC según segmentos de edad con la cohorte de pacientes ingresados por COVID-19, no hubo diferencias excepto en los casos de LLC menores de 60 años en los que la mortalidad fue significativamente mayor (1,9% vs. 16,7%, p=0.003) (Figura 2).

Conclusiones: En nuestra serie, los pacientes ingresados con LLC y COVID-19 presentan una mortalidad similar que el resto de pacientes ingresados sin hemopatía de base, excepto en el grupo menor de 60 años en que la LLC comporta una mayor fatalidad. La edad, la linfocitosis y los niveles elevados de D-dímero son los factores de peor pronóstico para la supervivencia, mientras que el tratamiento con inhibidores de BTK no tiene impacto en la mortalidad. Son necesarios estudios que incluyan pacientes no ingresados para disponer de datos más completos de prevalencia e incidencia de la infección por SARS-CoV-2 en la LLC.

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés en relación con este estudio.

Figura 1. Análisis multivariado para la supervivencia. A, según segmentos de edad; B, según cifra de linfocitos; C, según niveles de D-dímero; D, según estado de tratamiento (W&W vs. iBTK).

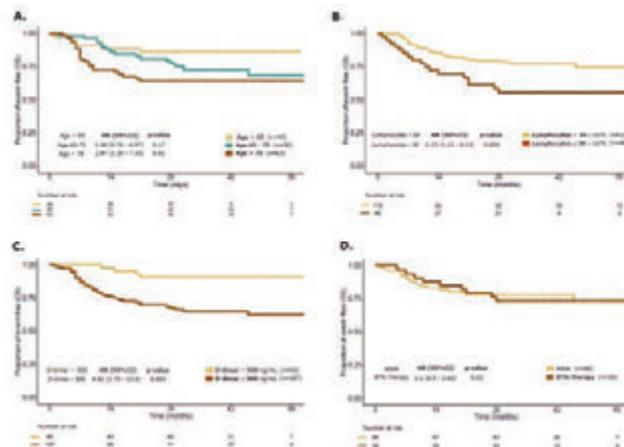
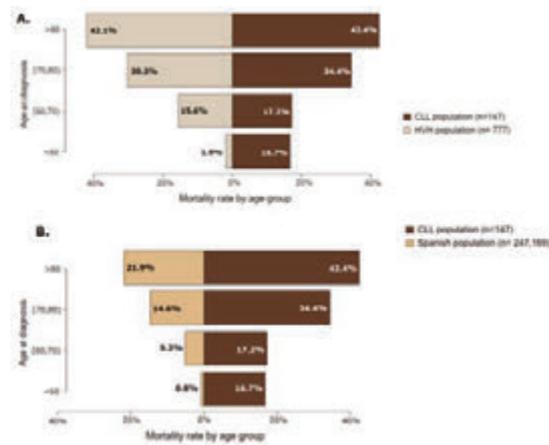


Figura 2. Comparación de supervivencia de los pacientes con LLC con otros grupos de pacientes con infección por COVID-19. A. Comparación con población de pacientes ingresados en H. Vall d'Hebrón sin hemopatía. B. Comparación con la población general española.



CO-134

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO EN MADRID

Lázaro del Campo P¹, Ramírez López A¹, De la Cruz Benito B¹, De Paz Arias R¹, Sánchez Vadillo I¹, Humala Barbier K¹, De Soto Álvarez T¹, López de la Guía A¹, Dos Santos Ortas A¹, García Pérez E¹, Gasior Kabat M¹, Jiménez Yuste V¹, Canales Albendea M¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción. Mientras el 80% de la capacidad de nuestro centro se dedicaba a pacientes con COVID-19, la unidad de Hematología tuvo que tomar medidas estrictas para mantener la seguridad mientras continuaba activo el programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La toma de decisiones clínicas ha sido compleja, teniendo en cuenta la ausencia de recomendaciones al inicio de la pandemia, la alta mortalidad en pacientes hematológicos con COVID-19 y el riesgo de recaída de algunas patologías.

Métodos: Presentamos un estudio observacional y descriptivo de las medidas de prevención de la infección por SARS-CoV-2 y la actividad de nuestra unidad de TPH desde que se diagnosticó el primer caso de COVID-19 en nuestro centro (25/02/2020) hasta que no se comunicaron nuevos casos (15/06/2020). Las medidas generales se describen en la Tabla 1 y las específicas para donantes de progenitores hematopoyéticos y sus receptores, en la Tabla 2.

Tabla 1. Medidas higiénicas generales aplicadas en Hematología.

Personal sanitario	<ul style="list-style-type: none"> El personal sanitario que trabaje en zonas con pacientes COVID-19 no atenderá a pacientes hematológicos. Las reuniones clínicas se mantendrán con el mínimo personal imprescindible. Todo el personal sanitario deberá vestir pijama quirúrgica y cambiarlo a diario. Se deberá hacer frecuente lavado de manos. Será obligatorio el uso de mascarilla quirúrgica. Al personal con síntomas sugestivos de COVID-19 se le deberá realizar una PCR para SARS-CoV-2 y se quedará en aislamiento domiciliario.
Pacientes ambulatorios	<ul style="list-style-type: none"> Se implantará un sistema de telemedicina siempre que sea posible. Consultas no urgentes se demorarán tras una breve entrevista clínica telefónica. Cuando acuda un paciente a consulta, se le realizará un cribado sobre síntomas respiratorios, medición de temperatura y lavado de manos antes de su entrada en el edificio. Los pacientes sometidos a TPH o con leucemias agudas deberán llevar una mascarilla FFP2 o FFP3, o en ausencia de ellas, una mascarilla quirúrgica. Si un paciente presenta síntomas sugestivos de COVID-19, se le derivará a Urgencias para ser atendido allí de forma centralizada. Los pacientes independientes deberán acudir a revisión sin acompañantes. Los acompañantes de pacientes dependientes deberán encontrarse asintomáticos desde el punto de vista respiratorio, afebriles y mantener en todo momento distancia de seguridad con otros pacientes. Si se sospecha infección por SARS-CoV-2 en un paciente con leucemia aguda o en los primeros 100 días post-TPH, se realizará una evaluación hematológica antes de derivar al paciente a Urgencias para descartar complicaciones no relacionadas con el COVID-19.
Pacientes ingresados	<ul style="list-style-type: none"> Las visitas estarán prohibidas. Antes del ingreso, se deberá realizar una PCR de SARS-CoV-2 en un frotis nasofaríngeo. Sólo pacientes con resultado negativo podrán ingresar en la planta de Hematología. Será obligatorio el lavado de manos con solución hidroalcohólica y el lavado del calzado con Virkon® antes de entrar en la planta de hospitalización. La puerta de la planta de Hematología estará cerrada y sólo se podrá acceder con identificación de Hematología. Los exámenes médicos que se deban realizar fuera de la planta de Hospitalización se reducirán al mínimo. Las radiografías de tórax se realizarán portátiles en la misma habitación del paciente, si es posible.

Mencionar que, pese a algunas recomendaciones, no realizamos radiografía simple ni TC torácico de rutina en pacientes asintomáticos previo al TPH. Igualmente, se intentaron minimizar las pruebas fuera de la Unidad y las visitas se prohibieron. Respecto a la aféresis seguimos las recomendaciones de la Organización Nacional de Trasplantes desde que estuvieron disponibles. Por último, el 55% de nuestro personal fue destinado a áreas COVID-19, pero se mantuvo en la Unidad al personal con conocimientos en TPH tanto facultativo como de enfermería.

Resultados: Durante este periodo, realizamos 16 TPH (9 alogénicos, 7 autólogos), resumidos en la Tabla 3, sin ningún caso de COVID-19. De los alogénicos la leucemia aguda fue la indicación más frecuente en 5

pacientes, siendo 2 de alto riesgo citogenético. No se retrasó el procedimiento en aquellas de riesgo estándar, como recomiendan algunas guías. También realizamos 2 trasplantes haploidénticos en linfoma de Hodgkin refractario así como un TPH de donante emparentado idéntico en un linfoma del manto blástico en recaída, considerando en todos ellos un alto riesgo de progresión. Especial mención merece este último, en el cual se realizó a principios de marzo y previo a las recomendaciones oficiales un TPH de su hermana idéntica quien posteriormente dio positivo para SARS-CoV-2 en el día +3. El paciente no desarrolló COVID-19 y el TPH se completó sin complicaciones. Respecto a los autólogos, el mieloma múltiple fue la indicación más frecuente. Todos aquellos pacientes que no alcanzaron respuesta completa o en los que presentaron toxicidad secundaria al tratamiento se optó por no posponer el procedimiento. También se realizaron 3 autólogos en linfomas (1 Folicular, 1 LBDCG, 1 Hodgkin).

Conclusiones: Durante la pandemia por COVID-19 la mayoría de las Unidades de TPH han optado por retrasar los procedimientos no urgentes, de acuerdo con las guías disponibles. Esta es la primera serie en nuestro país de un programa de TPH en adultos, en la cual no se registra ningún caso de infección por SARS-CoV-2. Aunque hay evidencias que sugieren que esta población tiene más resultados falsos negativos, ninguno de nuestros pacientes tuvo clínica sugestiva. Gracias a estrictas medidas de prevención, pudimos realizar todos los TPH que tenían indicación de manera segura.

Tabla 2. Recomendaciones respecto a los donantes de médula ósea y los receptores de trasplante hematopoyético.

	Donantes	Receptores
Solicitud de PCR de SARS-CoV-2	1. Previo movilización 2. Previo aféresis	1. Previo el ingreso En caso de síntomas sospechosos o contacto con pacientes confirmados.
Infección por SARS-CoV-2 confirmada	Exclusión como donante al menos 14 días (idealmente 21) desde negativización de PCR.	Posponer el TPH al menos 30 días y hasta 3 meses en función de la gravedad de la infección.
Contacto estrecho con paciente confirmado	Posponer la donación al menos 14 días (idealmente 21). Realizar PCR reguladas previo movilización y aféresis.	Realizar PCR de SARS-CoV-2. Si negativa, retrasar el TPH al menos 14 días (idealmente 21). Realizar PCR regulada previo al ingreso.

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes sometidos a TPH.

Nº	Edad	Sexo	Diagnóstico	Tipo de TPH	Status	Fecha de recaída	EDH	Suspensión de cultivo en donante al TPH
1	22	M	Linfoma de Hodgkin refractario	HAPLO	AC	20/03/2020 (+17)	Aguja grado 1	No
2	42	F	Crisis tóxica inducida por tratamiento oncológico	HAPLO	AC	28/04/2020 (+14)	Crisis grado 4	No
3	57	M	Linfoma del manto blástico en recaída	DE	AC	30/04/2020 (+18)	NA	Si
4	28	F	Leucemia aguda mieloblástica	DE	AC	27/04/2020 (+14)	Aguja grado 1	No
5	58	F	Mieloma Múltiple	AUTO	MMF*	20/07/2020 (+17)	NA	No
6	64	M	Mieloma Múltiple	AUTO	MMF*	13/07/2020 (+14)	NA	No
7	42	F	Mieloma Múltiple	AUTO	BE	27/05/2020 (+18)	NA	NA
8	68	M	Leucemia aguda mieloblástica	DE	AC	02/06/2020 (+14)	NO	No
9	62	F	Leucemia aguda mieloblástica	DE	AC	02/06/2020 (+14)	Aguja grado 2	No
10	28	F	Leucemia aguda mieloblástica	DE	AC	08/06/2020 (+18)	NO	No
11	67	M	Linfoma testicular en recaída	AUTO	AC	04/06/2020 (+15)	NA	No
12	44	M	Linfoma de Hodgkin refractario	HAPLO	AC	14/06/2020 (+18)	Aguja grado 2	No
13	65	M	Linfoma B difuso de células grandes en recaída	AUTO	BE	11/06/2020 (+18)	NA	No
14	65	M	Linfoma de Hodgkin en recaída	AUTO	AC	14/06/2020 (+18)	NA	No
15	40	M	Síndrome mielodisplásico en alta riesgo	DE	AA*	15/07/2020 (+25)	Aguja grado 1	No
16	64	F	Mieloma Múltiple con Amiloidosis secundaria	AUTO	BE	27/06/2020 (+18)	NA	No

Abreviaturas: TPH; trasplante de progenitores hematopoyéticos, EDH; enfermedad injerto contra huésped, NA; no aplica, HAPLO; trasplante haploidéntico, AUTO; trasplante autólogo, DE; trasplante alogénico de donante emparentado idéntico, DNE; trasplante alogénico de donante no emparentado. *TPH realizado en situación basal.

CO-135

SOPORTE TRANSFUSIONAL EN SITUACIÓN DE PANDEMIA POR COVID-19 Y OPTIMIZACIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS

Luna de Abia Alejandro¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Sánchez-Tornero de la Cruz Adrián¹, Jiménez Chillón Carlos¹, Jiménez Martín Ana¹, García García Irene¹, Vallés Carboneras Ana¹, Tenorio Núñez María¹, López Jiménez Francisco Javier¹, Moreno Jiménez Gemma¹

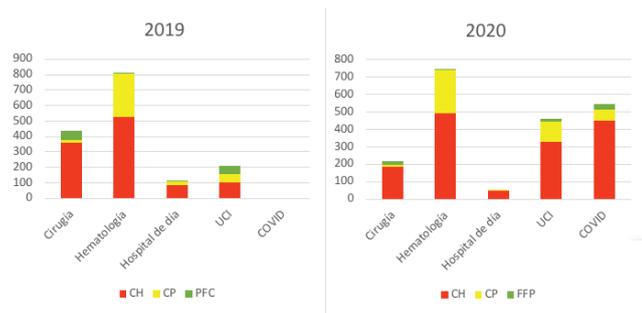
¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: La pandemia por enfermedad COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) ha causado un profundo impacto en el soporte transfusional en todo el mundo. La caída drástica de donaciones y una demanda de hemocomponentes muy variable han causado gran incertidumbre y necesidad de adaptación tanto por parte de los Servicios de Transfusión hospitalarios como de los Centros de Transfusión. Nuestro objetivo es analizar este nuevo paradigma transfusional y valorar la implementación de estrategias que permitan la optimización de productos sanguíneos ante una crisis sanitaria.

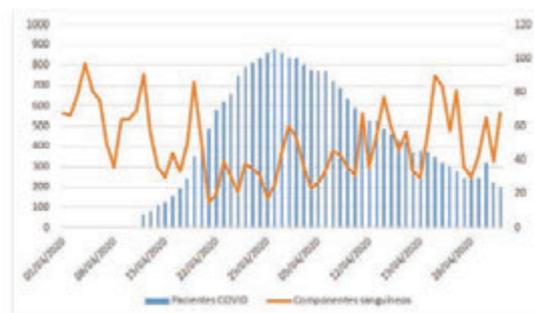
Métodos: Estudio retrospectivo, unicéntrico, mediante el análisis de las transfusiones realizadas durante el pico de máxima afección por COVID-19 (1 de Marzo – 30 de Abril de 2020) en nuestro centro, hospital terciario con capacidad para 1200 camas. Se ha analizado el perfil del paciente COVID transfundido y el uso de hemocomponentes teniendo en cuenta las siguientes variables: número de productos transfundidos, umbral transfusional, fase de la enfermedad, estancia en UCI, riesgo de morbilidad - COVID y éxitus, junto a datos epidemiológicos de nuestro servicio de transfusión.

Tabla 1. Tabla de consumo de Servicio de Transfusión. Hospital Ramón y Cajal – 2019 y 2020.

	Año 2019				Año 2020			
	ENE	FEB	MAR	ABR	ENE	FEB	MAR	ABR
Nº pruebas analíticas	8709	7893	8353	7955	7630	7352	5659	4155
Nº de donaciones	609	604	721	560	722	624	520	319
Nº Autotransfusiones	1	1	0	2	0	1	0	1
Nº Transfusiones								
Coconcentrado hematíes	1460	1240	1348	1421	1533	1331	1091	1128
Plasma (unidades)	188	73	178	148	181	141	103	100
Plaquetas (unidades)	246	214	249	221	222	226	257	255
Nº Aféresis								
Donaciones	27	47	36	28	39	39	50	33
Terapéuticas	14	11	21	19	19	15	16	8



Gráfica 1. Uso de hemocomponentes entre servicios. Hospital Ramón y Cajal – 2019 y 2020.



Gráfica 2. Uso de hemocomponentes durante pandemia COVID. Marzo y Abril/2020.

Resultados: En dicho período se transfundieron 2934 componentes sanguíneos a un total de 636 pacientes (ver Tabla 1), un 20% menos que en el mismo período el año 2019. Este descenso fundamentalmente fue a expensas de concentrados de hematíes (CH), con un aumento en el consumo de concentrados de plaquetas (CP) de hasta un 10%. Los procedimientos quirúrgicos descendieron un 60%. El 19% de las transfusiones se realizaron a pacientes COVID (n=151), distribuidos por grupos ABO-Rh D: O Positivo (n=58), A Positivo (n=55), B Positivo (n=11), AB Positivo (n=3), O Negativo (n=11), A Negativo (n=12), B Negativo (n=1), sin pacientes AB Negativo: no se detectaron diferencias por grupo ABO respecto a la población habitual. No se encontró asociación en la mortalidad en relación con estrategia de umbral restrictivo o liberal en la hemoglobina. La media de días desde inicio de síntomas COVID en el momento de transfusión fue de 13 (±10.8) días. Se aprecia un aumento de uso de CP, especialmente en la segunda mitad del mes de Abril/20 y correspondiente en su mayoría a pacientes de UCI con ingresos prolongados y en fase inflamatoria de la infección, con complicaciones como coagulopatía, trombosis, e incluso requerimientos de Membrana de Oxigenación Extracorpórea (ECMO) en 7 pacientes. En su conjunto se observa un aumento de uso de CP del 10% respecto al año anterior (ver Gráficas 1 y 2). 68 pacientes COVID transfundidos (56% del total COVID) fallecieron, 62 fueron dados de alta y 21 continuaban ingresados en el momento de recogida de los datos.

Conclusiones: Pese a un menor aporte de donaciones, el uso de CP es mayor al habitual, además de un nivel cambiante en uso de hematíes. Por lo tanto, una indicación restrictiva y adecuada de la transfusión, especialmente en pacientes de UCI, beneficia el manejo del stock, más escaso en época de pandemia, sin que en nuestro caso haya mostrado mayor mortalidad. Medidas para garantizar la seguridad y continuidad de la donación han de desarrollarse para disminuir el impacto en el suministro de sangre.

Palabras clave: transfusión, COVID, pandemia, banco de sangre.

CO-136

INDICACIÓN DE ACODS Y EXPERIENCIA CLÍNICA RECOGIDA POR UNA UNIDAD DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA DURANTE LA PANDEMIA DE LA COVID-19

Sánchez Fuentes A¹, Martínez Montesinos L¹, Poveda Ganga C¹, Rivera-Caravaca Jm¹, Vicente V¹, Roldán V¹

¹Hospital Morales Meseguer

Introducción: El tratamiento antitrombótico durante la pandemia por COVID-19 ha supuesto un reto para el control de anticoagulación en esta población de pacientes. Desde las sociedades científicas, junto con la autorización por parte de las inspecciones médicas, se ha incentivado el uso de fármacos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) en aquellos pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que precisen visitas frecuentes a centros sanitarios para control de los fármacos antivitaminas K (AVK), como son los casos de inicio de tratamiento e INR lábil; o bien no pueden acudir a controles por situación de confinamiento domiciliario. Nuestro objetivo es analizar los resultados de los pacientes sometidos a tratamiento con ACODs durante la pandemia por COVID-19.

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes que cambiaron a tratamiento con ACODs, o lo iniciaron por primera vez en nuestra Unidad de Hemostasia y Trombosis, entre el 15 de marzo y 1 de junio de 2020. Se revisaron las características clínicas, las circunstancias que motivaron al cambio, y los eventos adversos desarrollados tras el inicio del ACOD.

Resultados: En 178 pacientes se realizó el cambio a un ACOD, cuyas características se resumen en la tabla 1. La mayoría de los pacientes iniciaron tratamiento con Apixaban y Edoxaban (128 y 47 pacientes, respectivamente), mientras que una minoría lo hizo con Rivaroxaban y Dabigatran (1 y 2 pacientes, respectivamente). Los motivos de cambio a ACODs más frecuentes fueron el confinamiento domiciliario [98 (55%)], y el control terapéutico subóptimo con tiempos en rango terapéutico (TRT) <65% y/o INR lábil [76 (43%)]; mientras que se inició el ACOD en 4 (2%) al diagnóstico de FANV. Se registraron 8 (4%) eventos adversos con una tasa de incidencia de 4.7 por 100.000 habitantes, no encontrando diferencias estadísticamente significativas (p>0.05) según la edad, sexo ni puntuación de riesgo trombótico mediante la escala CHA2DS2-VASc de los pacientes. Entre los eventos hemorrágicos se

registraron tres casos de hemorragia digestiva baja (dos de ellas con anemia y requerimiento transfusional), un caso con equimosis con traumatismo leve, y un caso de hematuria leve en el contexto de infección del tracto urinario. Se registró un ictus isquémico en una paciente de edad avanzada y riesgo trombotico elevado. Otros dos pacientes retomaron el tratamiento con AVK por intolerancia digestiva y rash cutáneo.

Conclusiones: Los pacientes con FANV durante la pandemia por COVID-19 se han beneficiado del uso de los ACODs evitando visitas frecuentes, y con ello, exposición al contagio, preservando un perfil de seguridad adecuado. Se ha registrado un único evento isquémico en una paciente con alto riesgo trombotico, a pesar de una adecuada adherencia y posología terapéutica. Las complicaciones hemorrágicas observadas fueron las esperadas, siendo también la posología correcta. La pandemia de la COVID-19 ha facilitado la incorporación de un número importante de pacientes con fibrilación auricular a iniciar o continuar la terapia anticoagulante con ACODs. En esta situación no hemos observado mayor número de complicaciones tromboticas y/o hemorrágicas.

Tabla 1. Resumen de características clínicas, motivos de cambio a ACODs y efectos adversos desarrollados.

Pacientes con cambio a ACODs	
N	178
Mediana de edad al momento del cambio a ACODs, años, (rango)	82 (45-96)
Mujeres, n (%)	102 (57%)
CHA2DS2-VASc, n (%)	
• Riesgo bajo (puntuación <2)	4 (2%)
• Riesgo alto (puntuación ≥2)	174 (98%)
Mediana (rango)	4 (1-8)
Tipo de ACOD, n (%)	
• Apixaban	128 (72%)
-Dosis completa (5 mg/12h)	106 (83%)
-Dosis reducida (2.5 mg/12h)	22 (17%)
• Edoxaban	47 (26%)
-Dosis completa (60 mg/24h)	34 (72%)
-Dosis reducida (30 mg/24h)	13 (28%)
• Rivaroxaban	1 (1%)
-Dosis completa (20 mg/24h)	1 (100%)
-Dosis reducida (15 mg/24h)	0 (0%)
• Dabigatran	2 (1%)
-Dosis completa (20 mg/24h)	1 (50%)
-Dosis reducida (15 mg/24h)	1 (50%)
Motivo de cambio a ACODs, n (%)	
• Confinamiento	97 (54%)
• Mal control terapéutico	76 (43%)
• Inicio	4 (2%)
• Otros	1 (1%)
Eventos adversos documentados en tratamiento con ACODs, n (%)	
• Evento adverso (tipos)	8 (4%)
-Ictus isquémico	1 (12.3%)
-Hemorragia	5 (63%)
o Tracto digestivo	3 (60%)
o Cutáneas	1 (20%)
o Tracto urinario	1 (20%)
-Intolerancia digestiva	1 (12.3%)
-Rash cutáneo	1 (12.3%)

en la orientación diagnóstica de forma temprana. Los cambios en la función celular, fenotipo y morfología en los leucocitos circulantes pueden ser traducidos en datos numéricos obtenidos a partir de un analizador automático. El objetivo de nuestro estudio es la generación de un algoritmo capaz de discriminar de forma significativa entre infección por SARS-CoV19 y Virus Influenza a partir de parámetros internos del hemograma, de forma rápida y eficiente.

Métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo. Periodo comprendido entre enero-abril 2020. Los pacientes (n=816) se distribuyeron en dos grupos: Pacientes que acudieron por sospecha de COVID y tuvieron una PCR positiva (n=408) y pacientes con diagnóstico de gripe confirmado con PCR (n=408). Se dividió la base de datos en un subgrupo aleatorizado (n=654) para entrenar el modelo y otro (n=162) para validarlo. Se estudió el primer hemograma al ingreso de Urgencias de estos pacientes que fue recogido en tubos con EDTA K3 y realizado en un equipo Beckman-Coulter® DXH-900. Para la construcción del modelo se han utilizado: Leucocitos totales, Neutrófilos absolutos, Linfocitos absolutos, Monocitos absolutos, *Monocyte Distribution Wide* (MDW) y parámetros morfométricos (*Cell Population Data*) basados en impedancia, conductividad y dispersión de la luz de estas subpoblaciones leucocitarias. Mediante el Software *Rstudio* y los paquetes *Tidverse* y *Stats* se ha realizado un análisis multivariante de tipo binomial mediante selección paso a paso (*stepwise*) de las variables más explicativas.

Resultados: El modelo de mayor calidad estadística presentó un total de 29 variables. El análisis de resultados se realizó mediante una matriz de confusión, donde el modelo predice en el subgrupo de validación el diagnóstico de cada paciente. Se obtuvo una curva ROC con un área bajo la curva de 0,859. Se establecieron dos puntos de corte: - Modelo 1: Punto de corte óptimo donde se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 77,8% y 82,7%, respectivamente (Tabla 1 y 2). - Modelo 2: Punto de corte maximizando la sensibilidad del modelo, donde se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 90,1% y 64,2%, respectivamente (Tabla 1 y 2).

Conclusiones: El estudio de la combinación de múltiples parámetros del hemograma pueden permitir discriminar de forma rápida y eficaz entre la infección por SARS-CoV19 y Virus Influenza A y B. Esto podría suponer un gran avance para la orientación diagnóstica precoz del paciente con el consecuente beneficio clínico.

Tabla 1. Resultados de la matriz de confusión de los dos modelos.

Predicción	Modelo 1 Diagnóstico		Modelo 2 Diagnóstico	
	SARS-COVID19	INFLUENZA	SARS-COVID19	INFLUENZA
SARS-COVID19	63	14	73	29
INFLUENZA	18	67	8	52

Tabla 2. Parámetros de los dos modelos.

Parámetro	Modelo 1	Modelo 2
Sensibilidad	77,78%	90,12%
Especificidad	82,72%	64,20%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	81,82%	71,57%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	78,82%	86,67%

CO-137

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE INFECCIÓN POR SARS-COV19 Y VIRUS INFLUENZA A PARTIR DE UNA COMBINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATIMÉTRICOS (CELL POPULATION DATA)

Calvo Boyero Fernando¹, Gómez Rojas Sandra¹, Pérez Segura Gloria¹, Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo¹, Pedrera Jiménez Miguel¹, Cueto-Felgueroso Ojeda Cecilia¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, Poza Santaella María¹, Martínez López Joaquín¹, López Jiménez Ana¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: Está bien establecido que la respuesta hiperinflamatoria inducida por el coronavirus SARS-CoV19 es su principal causa de morbilidad. Numerosos estudios apuntan a la activación monocitaria como principal responsable de esta respuesta, junto con un potencial papel de los neutrófilos, siendo los cambios que experimentan, diferentes a los que se producen en la infección por Virus Influenza. Debido al solapamiento de síntomas entre estas dos entidades, se considera de crucial importancia la aparición de marcadores analíticos que ayuden

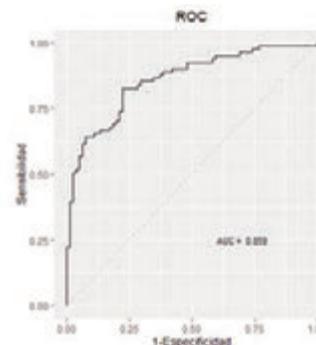


Figura 1. Curva ROC de los modelos.

CO-138

COVID-19 EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON (HUVH)

Cabirta Touzón A¹, Izuzquiza Fernández M¹, Ruíz Camps I¹, Valcárcel Ferreiras D¹, Pérez González A¹, Jiménez Balarezo M¹, Catalá Bardisa E¹, Serna Pareja A¹, Rodríguez Aquino Y¹, Martín Rodríguez M¹, Bosch Albareda F¹

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron

Introducción: Con la pandemia del coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) surgen muchos interrogantes acerca del manejo de los pacientes con comorbilidades importantes. Los pacientes con neoplasias hematológicas suelen ser pacientes frágiles, con un alto grado de inmunosupresión, por lo que el impacto de COVID-19 está por determinar.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional en el que se analizan las características clínicas y la evolución de los pacientes con neoplasias hematológicas diagnosticados de COVID-19 desde el 11/03/2020 al 11/05/2020 en un único centro. Se recogen datos demográficos, relacionados con la patología de base, signos y síntomas de COVID-19, tratamiento recibido y curso clínico.

Resultados: Durante este tiempo, 56 pacientes con neoplasias hematológicas controlados en nuestro centro tuvieron el diagnóstico de certeza de COVID-19. La mediana de edad fue 75 años (extremos, 22-91) (Figura-1), 30% mayores de 80 años y 57% hombres. Las neoplasias hematológicas más frecuentes fueron: linfoma agresivo (n=17), especialmente linfoma B difuso de células grandes (n=10); mieloma múltiple (n=9), síndrome mielodisplásico (n=6) y linfomas indolentes (n=6) (Figura 2). El 79% presentaba enfermedad hematológica activa al diagnóstico y 55% recibía tratamiento para la misma. La mediana de líneas previas era 1 (0-7). Entre las comorbilidades más frecuentes: hipertensión arterial (63%), diabetes mellitus (21%), fibrilación auricular (20%) y enfermedad pulmonar crónica (18%). El 4% eran fumadores y 32% ex-fumadores. Al diagnóstico, la sintomatología más frecuente fue fiebre (73%), tos (63%) y disnea (25%). El 54% tenía imagen radiológica compatible. El 63% presentaba linfopenia 3) y 25% neutropenia grado ≥2. En cuanto a los reactantes de fase aguda (disponibles en el 66%), el 64% presentaba elevación de D-dímero, 87% de ferritina, 90% de PCR y 97% de IL-6. En relación al tratamiento, el 82% recibió hidroxiquina, 43% antiretrovirales y 70% antibioterapia. El 14% recibió soporte con G-CSF, 48% anticoagulación (HBPM) y 20% (11 pacientes) tocilizumab. En el 27% de los pacientes la infección fue de adquisición nosocomial, el 59% requirió ingreso y 14% manejo ambulatorio. Un 68% requirió oxigenoterapia, 60% a altos flujos (≥15L/min). Siete enfermos (12%) precisaron ingreso en UCI, con una estancia media de 15 días (8-26). La tasa de letalidad por COVID-19 fue del 41%. Fallecieron 12 varones (2 en UCI) y 11 mujeres, con mediana de edad de 79 años (Figura 1).

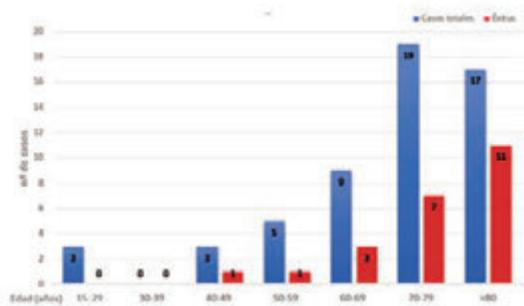


Figura 1. Distribución de la COVID-19 en los pacientes hematológicos del HUVH por grupos de edad al diagnóstico y número de fallecimientos por grupos de edad.

De ellos, el 56% recibía tratamiento antineoplásico y 5 se desestimaron para ingresar en UCI por no cumplir los criterios establecidos. La mortalidad asociada a COVID-19 fue superior en los pacientes hematológicos en relación a los no oncohematológicos en el HUVH (Figura 3). El tiempo medio de ingreso desde el diagnóstico fue 18 días (0-39

días), y entre el diagnóstico y el éxitus 11 días (0-36).

Conclusiones: Los pacientes con neoplasias hematológicas presentan al diagnóstico sintomatología y características radiológicas similares a las de la población general. Sin embargo, presentan una mayor mortalidad asociada a COVID-19. Esto parece estar relacionado con la edad y la inmunosupresión ocasionada por la enfermedad subyacente, y no parece tener relación con el tipo de tratamiento ni el número de líneas recibidas.

Sin conflictos de interés

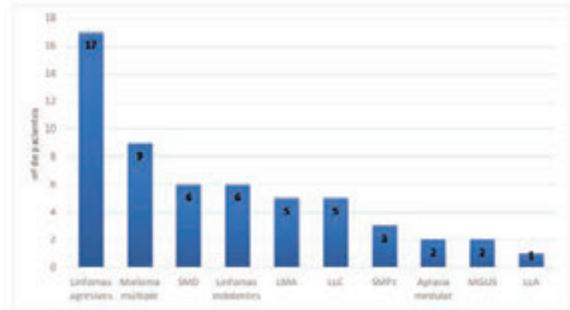


Figura 2. Patologías hematológicas en nuestra cohorte de pacientes.

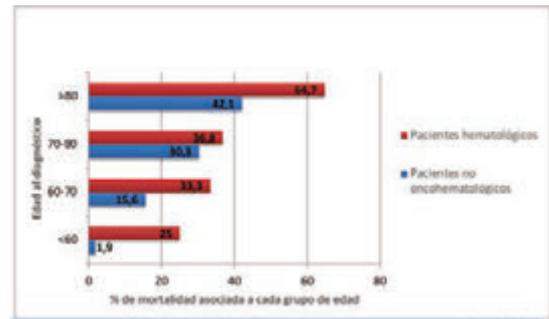


Figura 3. Comparación de la mortalidad asociada a COVID-19 por grupos de edad en pacientes hematológicos y pacientes no oncohematológicos en el HUVH.

CO-139

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE COVID19 EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH): EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Iturrate Basarín Isabel¹, López-Pereira Patricia¹, Ruíz Medina Anays¹, Acedo Domínguez Natalia¹, Figuera Álvarez Ángela¹, Alegre Amor Adrián¹, Cardenoso Domingo Laura¹, De la Cámara Rafael¹, Aguado Bueno Beatriz¹

¹Hospital Universitario La Princesa

Introducción: Desde su aparición en Wuhan en diciembre de 2019, la infección por SARS-CoV-2 se ha convertido en una pandemia con amplio espectro de sintomatología¹. Los pacientes con neoplasias hematológicas y, especialmente aquellos receptores de TPH, representan una población de alto riesgo con pronóstico incierto². La inmunosupresión y la enfermedad injerto contra huésped (EICH) podrían incrementar el riesgo de complicaciones.

Material Y Métodos: Se analizan retrospectivamente 13 pacientes receptores de TPH valorados en nuestro centro desde el 12 de marzo hasta el 15 de mayo de 2020, con al menos 45 días de seguimiento. La infección se confirmó mediante PCR en tiempo real de muestra nasofaríngea. Mediana de edad 52 años (rango 23-73), 7 de los 13 eran hombres (54%). Seis pacientes estaban trasplantados por neoplasia linfóide y siete por neoplasia mieloide. Tres habían recibido trasplante autólogo, seis alogénico de DNE, tres de hermano HLA-idéntico, y uno haploidéntico. Se encuadra a los pacientes según los criterios de severidad de

infección COVID-19 de la OMS³: 1) Enfermedad leve: cuadro de vías respiratorias altas sin neumonía ni requerimiento de oxígeno; 2) Neumonía severa: afectación radiológica pulmonar precisando oxígeno; 3) Crítico: neumonía con SDRA. Ningún paciente desarrolló sepsis ni shock. Ver Tabla 1.

Evolución Clínica y Resultados: El 62% se infectaron en los tres primeros años post-trasplante, uno en el día +10 del autotrasplante, estando aplasiado. La mediana de tiempo desde el trasplante hasta la infección Covid19 fue 21.5 meses (rango 10 días-24 años). Tres pacientes estaban hospitalizados en el momento de la infección, sugiriendo origen nosocomial. La duración media de los síntomas antes del diagnóstico fue 2 días (rango, 0-19). Los síntomas más comunes al diagnóstico fueron fiebre (n=9, 69%), tos (n=8, 62%) y disnea (n=6, 46%). Los pacientes que desarrollaron empeoramiento clínico brusco lo hicieron en la 3^o-4^a semana, de forma más tardía que lo descrito en la población general. Cuatro pacientes (31%) presentaron afectación de vías respiratorias superiores, sin requerir ingreso. Otros cuatro pacientes (31%) presentaron neumonía severa. Cinco pacientes (38%) desarrollaron SDRA, dos de los cuales fallecieron, habiendo precisado uno de ellos ventilación mecánica invasiva. La mortalidad total de la serie fue 2 de 13 pacientes (15%). Los pacientes recibieron tratamiento según protocolo institucional vigente⁴ y guía del GETH⁵, con profilaxis antitrombótica según pauta de la Unidad de Hemostasia local⁶. No observamos correlación entre evolución respiratoria y parámetros inflamatorios, excepto para los niveles de IL-6. En cuanto a efectos secundarios del tratamiento: dos pacientes presentaron diarrea, uno con hipopotasemia y alargamiento del QT; otro presentó interacción con ciclosporina elevándose los niveles de la misma; un último paciente reactivó CMV bajo tratamiento con ruxolitinib. Con una mediana de seguimiento de 85 días, de los pacientes que negativizaron PCR, la mediana de días hasta resultado negativo fue 35 (rango 21-60). Dos pacientes persisten con PCR positiva al momento del análisis, habiendo permanecido más de 82 días positivo.

Conclusiones: En nuestra serie, los pacientes receptores de TPH presentaron un patrón de empeoramiento más tardío que la población general y aquellos de origen nosocomial desarrollaron cuadros más graves. Tras superar la infección clínica, precisaron más tiempo para negativizar la PCR. Sin embargo, la mortalidad de nuestra serie no es elevada. Los efectos antiinflamatorios de la inmunosupresión, así como la EICH podrían disminuir la expresión clínica de la enfermedad en este tipo de pacientes.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes receptores de TPH con COVID-19.

CO-140

USO DE PLASMA CONVALECIENTE EN LA PANDEMIA COVID-19 EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID: NUEVOS RETOS CON VIEJOS RECURSOS

Arruga Manzano Ana María¹, Martínez Fernández Raquel¹, Vicario Moreno José Luis¹, Rafel Quijada Cristina¹, García Sánchez Félix¹, Alenda Asensi Raquel¹, Rodríguez Gambarte Juan Diego¹, Lucea Gallego Irene¹, Hermenegildo López Ygor Neil¹, Richart López Luis Alberto¹, González Díaz Rocío¹, Villalba Mata Irene¹, Peñafiel Montenegro Rafael², Ruiz Tovar Matilde¹, Balas López Antonio¹, Mauri Mas Assumpta¹, Anguita Velasco Javier³, Moreno Jiménez Gemma⁴, Sáez Serano María Isabel⁵, Barea García Luisa María¹

¹Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid; ²Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid; ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ⁴Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁵Hospital Clínico Universitario San Carlos

Introducción: El 30/1/2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que el brote de COVID-19 constituye una emergencia de salud pública internacional. El 11/3/2020, la OMS declara oficialmente la pandemia, y pocos días después indica que los primeros resultados con el uso de plasma de convaleciente (CP) sugieren que puede ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil para COVID-19. El Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid (CTCM) junto con los hospitales de la Comunidad, inicia un programa de obtención de PC el 2/4/2020. Desde entonces se han valorado 916 candidatos a donantes, se han realizado 590 procedimientos de aféresis, y se han producido más de un millar de unidades de PC, de los que se han distribuido 215. Existe constancia de transfusión de 60 unidades, en el contexto de estudios observacionales, que posteriormente serían aunados por el Grupo Colaborativo PlasMadrid, de Consejería de Sanidad. El resto fue suministrado en el contexto de dos ensayos clínicos desarrollados en nuestra comunidad autónoma, cuyos resultados no han sido publicados. El CTCM, según las indicaciones del Ministerio de Sanidad, inicia un sistema de recogida de datos de los pacientes receptores del PC, incluyendo una valoración según la escala clínica de la OMS en los días 1, 5 y al alta o fallecimiento del paciente.

Métodos: La valoración de candidatos a donantes se realizó por medio de entrevista médica, determinación de anticuerpos anti-nucleocápside por técnica ELISA, y PCR en exudado nasofaríngeo. La donación de plasma se realizó por procedimiento de plasmaféresis de 300, 600 o 900 ml, obteniéndose unidades de 300 ml, que fueron inactivadas con azul de metileno, y posteriormente almacenadas a -40°C, lo que confiere una caducidad de 3 años. Ocasionalmente se realizaron aféresis multi-componentes con obtención de PC y plaquetas.

Resultados: Dentro del estudio observacional, con fecha 3/07/20, se han distribuido 60 PC a 15 hospitales, incluyendo públicos y privados.

Los pacientes presentan una distribución por sexos de 61.40% varones y 38.6% mujeres. El rango de edad fue de 9-89 años, siendo 21.66% ≥70 años. En cuanto a gravedad clínica, según la escala de OMS, en el día de la transfusión se observan puntuaciones entre 1 y 9. 80% presentan puntuación ≥5. En 6.66% de casos desconocemos la situación clínica en el momento de transfusión. A falta de resultados definitivos, se han documentado 14 altas y 20 fallecimientos. El 64.3% de altas corresponden a puntuaciones ≥5 mientras que en el caso de los fallecidos son 100%.

Conclusiones: El desarrollo del programa de PC ha supuesto un reto, que ha puesto a prueba la capacidad de respuesta no sólo de los profesionales, sino también de los donantes, ante una situación desconocida.

Desde el punto de vista clínico, se evidencia una mejor respuesta a la transfusión de PC en los pacientes que se encuentran en estadios más iniciales de la enfermedad. En el momento actual disponemos de un stock >800 unidades, que nos permitirán afrontar, si fuera necesario, un nuevo repunte de la enfermedad en el futuro.

No existe conflicto de intereses.

CO-141

DIFERENTE IMPACTO COVID-19 EN LA DONACIÓN Y TRANSFUSIÓN. VARIABILIDAD ENTRE COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y HOSPITALES

García Erce José Antonio¹, Jericó Alba Carlos², Zalba Marcos Saioa³, Bueno Cabrera José Luis⁴, Domingo Morera José María⁵, Arroyo José Luis⁶, Sola Lapeña Carlos⁷, Romón Alonso Iñigo⁸, Chica Esther⁹, Marin Karen¹⁰, Laso Morales María Jesús¹¹, Recaséns Valle¹², Abad Motos Ane¹³, Roig Inma¹⁴, Galbete Arkaitz¹⁵, Antelo Caamaño María Luisa¹⁶, Quintana Díaz Manuel¹⁷

¹Banco de Sangre y Tejidos de Navarra. SNS-0; ²Servicio de Medicina Interna. Presidente Comité Transfusión y PBM. Hospital de Sant Joan Despi Moisés Broggi. Barcelona; ³Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario de Navarra; ⁴Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda; ⁵Banco de Sangre y Tejidos de Aragón; ⁶Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria; ⁷Centro de Transfusión-Banco de Sangre de La Rioja; ⁸Hospital Marqués de Valdecilla. Cantabria; ⁹Hematología. Hospital Universitario Getafe; ¹⁰Hematología. Hospital Infanta Leonor. Madrid; ¹¹Anestesiología. Hospital Parc

Taulí, Sabadell; ¹²Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza; ¹³Anestesiología. Hospital Infanta Leonor. Madrid; ¹⁴Hematología. Hospital Parc Taulí. Sabadell; ¹⁵Estadístico Navarrabiomed. Complejo Hospitalario de Navarra. UPNA. IDISNA, REDISSEC.; ¹⁶Servicio de Apoyo a la Gestión Clínica y Calidad Asistencial. Complejo Hospitalario de Navarra.; ¹⁷Servicio Cuidados Intensivos. Hospital Universitario La Paz-Madrid

Introducción: La pandemia de la COVID-19 a nivel mundial ha provocado caídas entre el 20 y 70% de la donación en algunos de los países con mayor afectación. En España, según datos oficiales del Ministerio de Sanidad, durante las ocho semanas iniciales del Estado de Alarma, habría caído alrededor de un 20%, respecto al promedio de 2018. Sin embargo, el impacto ha diferido entre las diferentes Comunidades Autónomas (CCAA) y diferentes fases. La pandemia de la COVID-19 ha provocado una suspensión durante semanas de toda la cirugía no urgente, un descenso de politraumas por accidentes laborales y de tráfico, y un descenso del consumo muy variable por CCAA, pero inferior a lo publicado en otros países.

Objetivo: Estudio prospectivo del impacto de la COVID en la donación de sangre total y distribución comparativo entre cuatro comunidades con diferente impacto epidemiológico. Estudio retrospectivo comparativo entre diferentes hospitales de seis comunidades autónomas, de diferente complejidad asistencial y reorganización frente al COVID.

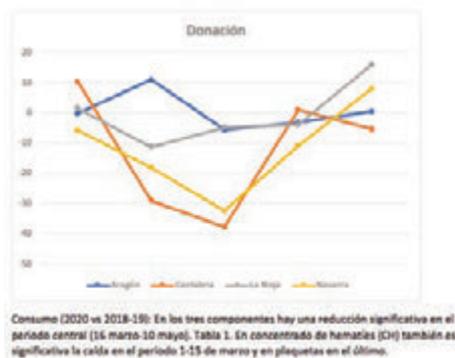


Figura 1.

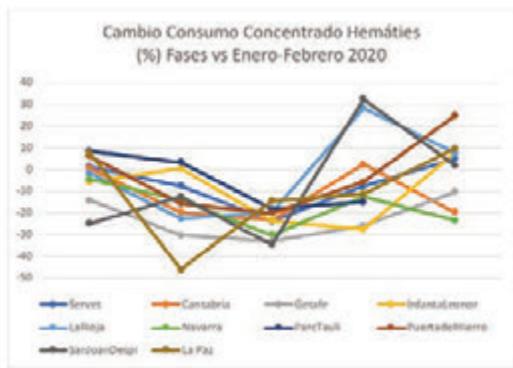


Figura 2.

Tabla 1.

		1 enero-28 febrero	1-15 de marzo	16 marzo-10 mayo	11 mayo-24 mayo	25 mayo-8 junio
Hemáties	Cambio medio (%)	-2,6 (-10,0, 4,9)	-16,4 (-26,8, -6,0)	-24,0 (-28,8, -19,3)	-4,1 (-18,7, 10,4)	0,5 (-11,4, 12,3)
	p-valor	0,452	0,006	<0,001	0,534	0,930
Plaquetas	Cambio medio (%)	3,5 (-24,4, 31,4)	3,3 (-78,0, 84,5)	-23,4 (-35,5, -11,3)	-15,3 (-36,8, 6,2)	-21,2 (-36,1, -6,4)
	p-valor	0,784	0,920	0,002	0,141	0,011
Plasma	Cambio medio (%)	-17,4 (-54,7, 19,9)	17,4 (-57,7, 92,4)	-44,3 (-73,9, -14,7)	-13,7 (-54,5, 27,2)	-31,7 (-73,2, 9,7)
	p-valor	0,319	0,608	0,008	0,468	0,116

Material: Estudio de cohortes agrupadas de la donación y distribución de cuatro centros regionales de donación, y de consumo de componentes sanguíneos de diez hospitales de seis CCAA, comparando el pro-

medio de 2018-2019 vs 2010, entre las diferentes fases del estado de alarma vs principio de año. Se ha ajustado a la actividad hospitalaria (ingresos, camas, estancias, cirugías, etc), al impacto epidemiológico de incidencia de la pandemia y la reorganización del hospital.

Resultados: Donación: Aunque hubo un descenso de la donación, no fue significativa, por las diferencias entre CCAA y periodos. El descenso ya fue manifiesto entre el 1 al 15 de marzo (-11%). Destaca el incremento de la donación ya en la fase II (desde el 26 de mayo) Figura 1.

Conclusiones: La pandemia de la COVID 19 también ha afectado en la donación y consumo de componentes, sobre todo hemáties, manifiesta ya en la quincena previa a la declaración del estado de Alarma. No obstante, hay una gran variabilidad entre CCAA y hospitales. Preocupa el incremento significativo respecto el principio de año del CH y plaquetas en las fases de atenuación. Es momento para llamar a la acción de los Programas de Patient Blood Management.

Financiación: Sin financiación.

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el trabajo presentado.

Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

CO-142

EVALUACIÓN MULTICÉNTRICA E INTERNACIONAL DE UNA NUEVA TÉCNICA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE ADAMTS13

Pascual Izquierdo Cristina¹, Fidalgo Teresa², Gomez-Seguí Ines³, Diaz Ricart Maribel⁴, Martin Rojas Reyes¹, Martinez Nieto Jorge⁵, Fernandez Docampo Marta⁶, Del Rio Gama Julio⁷, Salinas Argente Ramon⁸

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Centro Hospitalar Universitario de Coimbra; ³Hospital Universitario La Fe Valencia; ⁴Hospital Universitario Clinic, Barcelona; ⁵Hospital Universitario Clínico San Carlos; ⁶Hospital Universitario A Coruña; ⁷Hospital Universitario Orense; ⁸Hospital del Sagrado Corazon, BST

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica (MAT) rara y potencialmente mortal caracterizada por una deficiencia severa de la actividad de ADAMTS13 (<10%). La rápida determinación de ADAMTS13 es un elemento clave para el diagnóstico precoz y manejo óptimo de los pacientes con PTT y otras MAT. Recientemente se ha comercializado una técnica rápida basada en quimioluminiscencia para la determinación de ADAMTS13.

Objetivos: Evaluar el rendimiento de la nueva técnica HemosIL AcuStar® para la determinación de la actividad de ADAMTS13.

Material y Métodos: Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo, multicéntrico e internacional entre los meses de Julio-Octubre 2019, para comparar la nueva técnica basada en quimioluminiscencia (CLIA, Werfen, Barcelona, España), utilizando lotes beta y comercial, frente a FRET5-VWF73 y dos test ELISA comerciales (Technoclone y DG-EIA). Se analizaron un total de 241 muestras congeladas de 227 pacientes con MAT con una actividad de ADAMTS13 conocida (113 muestras diagnósticas y de seguimiento de PTT adquirida, 7 PTT congénitas, 16 SHU y 91 muestras de otras MAT). El rango de la actividad de ADAMTS13 testada se muestra en la Tabla 1. Se ha evaluado la correlación (Coeficiente de Lin/ Passing Bablock) y el sesgo (Bland-Altman) entre CLIA y las distintas técnicas de referencia. Se ha utilizado el punto de corte de actividad <10% para evaluar la concordancia (Kappa), sensibilidad y especificidad.

Resultados: La técnica CLIA mostró una buena correlación frente al conjunto de técnicas de referencia (Lin=0.877). La regresión de Passing-Bablock se muestra en la Figura 1A. El análisis de Bland-Altman (Figura 1B) revela un sesgo medio del 8.4% (95% IC:). Esto indica que CLIA muestra una tendencia a subestimar ligeramente la actividad de ADAMTS13 respecto al resto de técnicas. El estudio reveló una elevada concordancia en la clasificación de pacientes con ADAMTS13 < 10% (PTT) entre CLIA y el resto de técnicas (kappa 0,86), con una sensibilidad del 100% (95% IC: 0.921 a 1.000) y una especificidad del 94,6% (95% IC: 0.902 to 0.971). No se encontraron falsos negativos pero se objetivaron 10 falsos positivos (5.4% de los casos) con la nueva técnica.

Conclusiones: Esta es la primera validación de la versión comercial de la técnica de determinación de actividad de ADAMTS13 HemosIL AcuStar®. Esta técnica ha demostrado una buena concordancia en los resultados con respecto a otros test de laboratorio y reduce el tiempo de la determinación de ADAMTS13. No se han encontrado falsos negativos con la nueva técnica, lo que es crucial en una enfermedad como la PTT para la que existen tratamientos efectivos y específicos dentro de las MATs. Sería necesario llevar a cabo un estudio prospectivo de validación para evaluar las discrepancias encontradas, especialmente la causa de los falsos positivos, entre las distintas técnicas analizadas.

Bibliografía

Valsecchi C et al. A rapid fully-automated chemiluminescent immunoassay for the early quantification of ADAMTS13 activity in TTP diagnosis. Res Pract Thromb Haemost 2018; 2(S1):268.
 Favresse J, Lardinois B, Chatelain B, Jacqmin H, Mullier F. Evaluation of the Fully Automated HemosIL Acustar ADAMTS13 Activity Assay. Thromb Haemost [Internet]. 2018 May 3 [cited 2020 Mar 26];118(5):942-4.
 Stratmann J, Ward J-N, Miesbach W. Evaluation of a rapid turn-over, fully-automated ADAMTS13 activity assay: a method comparison study. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2086 [cited 2020 Apr 20].

Tabla 1. Distribución de muestras por rango de actividad de ADAMTS13

Rango de actividad de ADAMTS13	Número de muestras	%
0-10%	57	23,7%
11-40%	59	24,5%
>40%	125	51,9%
Total	241	100,0%

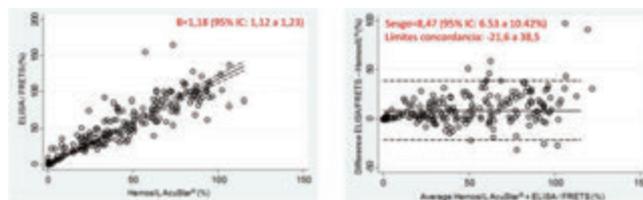


Figura 1. Regresión de Passing Bablock (A) y análisis de concordancia por el método de Bland-Altman (B).

CO-143

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA: COMPARACIÓN DE LA SEVERIDAD DE PRIMEROS EPISODIOS VERSUS RECAÍDAS SEGÚN LOS ÚLTIMOS MODELOS PREDICTIVOS DE MORTALIDAD

Domingo-González Amalia¹, Regalado-Artamendi Isabel¹, Martín-Rojas Reyes María¹, Pérez-Rus Gloria¹, Pérez-Corral Ana¹, Díez-Martín José Luis¹, Pascual Cristina¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) es un tipo de microangiopatía trombótica muy infrecuente. Está asociada a un 10-20% de mortalidad y hasta a un 50% de recaídas. En la última década se han desarrollado 2 modelos predictivos de mortalidad a corto plazo: *the French TMA Reference Center Score (FTRCS)* y *the Mortality In TTP Score (MITS)*. Este es, hasta la fecha, el primer estudio que compara la severidad de primeros episodios y recaídas de PTTa según estos 2 modelos.

Métodos: Es un estudio retrospectivo que incluye todos los adultos diagnosticados de un episodio de PTTa durante 2008-2020 en nuestro hospital. La determinación de la actividad de ADAMTS13 fue realizada en nuestro centro y los pacientes siguieron un único protocolo terapéutico. Se utilizaron mediana, rangos intercuartílicos (RIQ) y porcentajes para el análisis descriptivo.

Resultados: Se evaluaron 29 episodios (16 primeros episodios y 13 recaídas) en 20 pacientes (65% mujeres). La mediana de seguimiento fue 51 meses (RIQ 19-114) y la mediana de edad 46 años (RIQ 39-56). 13/29 episodios (44.8%) fueron recaídas, 4/13 fueron segundos episodios, 4/13 terceros y 5/13 posteriores. La mediana de tiempo hasta recaída fue 38.5 meses (RIQ 9-82). Las Tablas 1, 2 y 3 recogen respectivamente las características clínico-analíticas, la puntuación en *MITS* y *FTRCS* y las características del tratamiento según el tipo de episodio. 13/29 (44.8%) episodios tuvieron algún desencadenante (7/13 infección/uso de antibiótico, 2/13 cirugía, 2/13 debut de enfermedad autoinmune, 1/13 embarazo y 1/13 consumo de cocaína). La clínica neurológica fue más frecuente en primeros episodios (p=0.001) y ninguna recaída tuvo síntomas neurológicos graves. La hemorragia cutánea fue más frecuente en recaídas (p=0.025), mientras que la prevalencia de hemorragia cutáneo-mucosa fue comparable en ambos grupos. Hubo más trombopenia en los primeros episodios (p=0.016), mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la cifra de hemoglobina, creatinina o

LDH. Un mayor porcentaje de primeros episodios tuvieron actividad de ADAMTS13 <5% (p=0.016). 4/16 primeros episodios (25%) tuvieron una puntuación >3 en *MITS*, frente al 0% de las recaídas (p=0,052).

Tabla 1.

	Primeros episodios n=16	Recaídas n=13	P
Mujer	9 (56%)	11 (87%)	0.10
Edad al diagnóstico	48 (r: 40-63)	46 (r: 39-50)	0.86
>5 fármacos al diagnóstico	1 (6,25%)	3 (23%)	0.19
Episodio idiopático	8 (50%)	8 (62%)	0.53
PRESENTACIÓN CLÍNICA			
Síndrome anémico	5 (31%)	1 (7,7%)	0.12
Hemorragia	9 (56%)	11 (85%)	0.10
- Mucocutánea	6 (37%)	3 (23%)	
- Cutánea	3 (19%)	8 (62%)	0.025
Síntomas cardiovasculares	0 (0%)	1 (6,2%)	0.26
Síntomas neurológicos	11 (69%)	1 (7,7%)	0.001
- Grave	7 (44%)	0 (0%)	0.217
- Leve	4 (25%)	1 (7,7%)	
Afectación renal	7 (44%)	3 (23%)	0.24
Síntomas gastrointestinales	7 (44%)	3 (23%)	0.34
Fiebre	4 (25%)	0 (0%)	0.032
RESULTADOS DE LABORATORIO			
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	11.5 (r: 7.75-18.75)	14.5 (r: 10-72)	0.016
Hemoglobina (mg/dL)	10 (r: 8.0-12.7)	12.0 (r: 9.2-14.7)	0.10
LDH (U/L)	940 (r: 490-1500)	632 (r: 195-1020)	0.36
Creatinina (mg/dL)	1.15 (r: 0.9-1.35)	0.99 (r: 0.71-1.16)	0.24
Bilirrubina (mg/dL)	2.9 (r: 1.3-5.8)	1.2 (r: 0.5-1.7)	0.15
Esquistocitos %	3.5 (r: 3-4)	2.5 (r: 1.75-3.25)	0.054
Actividad ADAMTS13 %	0 (r: 0-1.3)	6.5 (r: 0-15)	0.051
Actividad ADAMTS13 <5%	13/14 (93%)	4/8 (50%)	0.016
FLASMIC SCORE	0 (r: 3-7)	0 (r: 5-9)	0.32

La actividad ADAMTS13 al diagnóstico no estuvo disponible en 2 primeros episodios y en 5 recaídas. El rango normal de actividad ADAMTS13 era 40-120%.

Tabla 2.

Variable	Primeros episodios n=16	Recaídas n=13	P
<i>MITS</i>	1 (r: 1-4)	0 (r: 0-2)	0.038
<i>MITS</i> >3	4 (25%)	0 (0%)	0.052
<i>FTRCS</i>	2 (r: 1-3)	1 (r: 0-1)	0.006
<i>FTRCS</i> >2	5 (31%)	0 (0%)	0.027

Tabla 3.

Variable	Primeros episodios n=16	Recaídas n=13	P
Días desde síntomas hasta tratamiento	4.5 (r: 1-7)	2 (r: 0-5)	0.12
≥ 5 días desde síntomas hasta tratamiento	8 (50%)	4 (31%)	0.23
Días de hospitalización	21.5 (r: 14-30)	9 (r: 1-18)	0.064
Días de UCI	0 (0-2.75)	0 (r: 0-0)	0.62
Transfusión	11 (69%)	6 (46%)	0.219
Concentrados de Hematías	9 (56%)	4 (31%)	0.17
Poos de plaquetas	6 (37.5%)	4 (31%)	0.70
Nº sesiones plasmaféresis	15 (r: 11-26)	14 (r: 5-19)	0.059
Tratamiento coadyuvante	8 (50%)	6 (46%)	0.29
Refractariedad	2 (12,5%)	2 (15%)	0.82
Exacerbación	7 (44%)	3 (23%)	0.24
Mortalidad por PTTa	1 (6.2%)	0 (0%)	0.26

La mediana de puntos en *MITS* fue mayor para los primeros episodios (1 r: 1-4 vs 0 r: 0-2, p=0.038). De los primeros episodios, 5/16 (31%) puntuaron >2 en *FTRCS* mientras que todas las recaídas puntuaron =2 (p=0.027), con una mediana de puntos superior para el primer grupo (2 r: 1-3) y 1 (r: 0-1), p=0.006). Se obtuvo remisión en 15/16 (94%) de los primeros episodios y en todas las recaídas. Todos los episodios recibieron corticoides, pero 3/20 no recibieron plasmaféresis, 1 por éxitus previo y 2 por plaquetas >100x10⁹/L sin signos de hemólisis. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de sesiones de plasmaféresis entre los 2 grupos. 3/20 pacientes (15%)

murieron durante el seguimiento, 1 al diagnóstico y 2 por causas distintas a la PTTa. 4/29 episodios (14%) fueron refractarios, mientras que 10/29 (35%) tuvieron una exacerbación. La incidencia de estas complicaciones fue similar en ambos grupos, lo que pudo haber influido en los días de estancia hospitalaria. 3/10 (30%) exacerbaciones requirieron >1 tratamiento coadyuvante, entre los que se incluyeron rituximab, vincristina, ciclofosfamida, caplacizumab e inmunoglobulinas.

Conclusión: Las recaídas cursaron con menor severidad. Su riesgo de mortalidad a corto plazo es menor que el de los primeros episodios según *MITS* y *FTRCS*. Además, su expresión clínica es distinta, con menos afectación neurológica y mayor sangrado cutáneo.

CO-144

REGISTRO ESPAÑOL DE PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA. ANÁLISIS DE PACIENTES TRATADOS CON CAPLACIZUMAB

García García I¹, Jiménez Balarezo MMC², Goteris Vicedo R³, Martínez Nieto J⁴, Gómez Seguí I⁵, Mingot Castellano ME⁶, Hernández Mateo LM⁷, Pascual Izquierdo C⁸, Viejo Llorente A⁹, Zalba Marcos S¹⁰, Campuzano Saavedra V¹¹, Martínez Díez Y¹², González Arias H¹³, Ander Atucha J¹⁴, Tallón Ruíz MI¹⁵, Fernández Zarzoso M¹⁶, Moreno Jiménez MG¹, Del Río Garma J¹⁷, Valcárcel Ferreiras D², Cid Vidal J¹⁸

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ²Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ³Hospital Clínico Universitario, Valencia; ⁴Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ⁵Hospital La Fe, Valencia; ⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁷Hospital General Universitario, Alicante; ⁸Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁹Hospital Universitario La Paz, Madrid; ¹⁰Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra; ¹¹Hospital Universitario de Burgos, Burgos; ¹²Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ¹³Hospital General de Villalba, Madrid; ¹⁴Hospital Universitario de Basurto, Bilbao; ¹⁵Hospital Virgen Macarena, Sevilla; ¹⁶Hospital Dr. Peset, Valencia; ¹⁷Complejo H.U. de Ourense (Coord. REPTT); ¹⁸Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: La púrpura trombocitopénica trombótica autoinmune (PTTa) es una microangiopatía trombótica poco frecuente, producida por anticuerpos anti-ADAMTS13. La disminución de actividad de ADAMTS13 por debajo del 10% genera un exceso de multímeros de alto peso molecular de factor von Willebrand (MAPVW) y la formación de trombos plaquetarios en la microvasculatura. El tratamiento de la PTTa incluye recambios plasmáticos (RP) e inmunosupresores (corticoides y rituximab). En la actualidad disponemos además de caplacizumab, inhibidor de la interacción entre los MAPVW y las plaquetas. Gracias a los estudios TITAN y HÉRCULES se demostró que mediante su uso disminuía el tiempo en la respuesta clínica con normalización de las plaquetas, así como la incidencia de recurrencias. Nuestro objetivo fue analizar de forma retrospectiva el uso actual de caplacizumab en pacientes con PTTa en nuestro país.

Métodos: Se recogieron los datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes incluidos en el Registro Español de PTT (REPTT) que recibieron caplacizumab desde julio de 2018 hasta marzo de 2020.

Resultados: Nuestra serie incluye 30 pacientes, cuyas características están recogidas en la Tabla 1. Todos presentaron una actividad de ADAMTS13 <10% al diagnóstico. La media (±DE) de días de ingreso hospitalario fue 16 (±11), precisando 15 pacientes (50%) pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides desde el primer día a dosis de 1,1 (±0,3) mg/Kg. Se realizaron RP durante una mediana de 10 días (rango 3-76). Se administró rituximab en 18 (60%) pacientes. Todos los pacientes recibieron caplacizumab, pero el inicio fue al cabo de una mediana de 3 días (rango 0-65), a dosis de 10 mg/día, con una mediana de duración de 36 días (8-262). No se informó de ningún efecto adverso relacionado con el fármaco. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta conseguir normalizar las plaquetas (>150 x10⁹/L), la lactato deshidrogenasa (LDH) y la bilirrubina fue de 5,5 días (4-17), 8 días (4-22) y 5 días (1-18), respectivamente. Los pacientes que iniciaron antes el tratamiento con caplacizumab tardaron menos días en normalizar las plaquetas (coeficiente de correlación de Spearman 0,677, p=0,002) (Figura 1) y la bilirrubina (coeficiente de correlación de Spearman 0,52, p=0,047) (Figura 2). La respuesta al tratamiento fue: 16 (53,3%) presentaron remisión completa (RC); 3 (10%) presentaron RC tras una exacerbación del cuadro clínico-analítico; 9 (30%) presentaron respuesta clínica, pero con persistencia de déficit de ADAMTS13. Hubo 2 (6,7%) pacientes que

fueron refractarios al tratamiento. Los pacientes tardaron una mediana de 7 días (rango 3-63) en alcanzar respuesta clínica, y una mediana de 27 días (11-90) en alcanzar niveles de actividad de ADAMTS13 >10% en al menos 2 determinaciones consecutivas. Hubo secuelas en 3 (10%) pacientes: 2 con depresión y 1 con depresión y trastorno cognitivo. Ninguno de los pacientes falleció a consecuencia de la PTTa.

Conclusiones: El tratamiento con caplacizumab fue seguro y eficaz en los pacientes analizados, disminuyendo el tiempo de respuesta clínica hasta conseguir alcanzar una actividad de ADAMTS13 >10% mediante el tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, el caplacizumab debe iniciarse de forma más precoz para reducir el número de días necesario para la normalización del recuento plaquetario y de los parámetros de hemólisis.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Variable	Primeros episodios n=16	Recaídas n=13	P
Días desde síntomas hasta tratamiento	4.5 (r: 1-7)	2 (r: 0-5)	0.12
≥ 5 días desde síntomas hasta tratamiento	8 (50%)	4 (31%)	0.23
Días de hospitalización	21.5 (r: 14-30)	9 (r: 1-18)	0.064
Días de UCI	0 (0-2,75)	0 (r: 0-0)	0.62
Transfusión	11 (69%)	6 (46%)	0.219
Concentrados de Hematíes	9 (56%)	4 (31%)	0.17
Poos de plaquetas	6 (37.5%)	4 (31%)	0.70
Nº sesiones plasmáferesis	15 (r: 11-26)	14 (r: 5-19)	0.059
Tratamiento coadyuvante	8 (50%)	6 (46%)	0.29
Refractariedad	2 (12,5%)	2 (15%)	0.82
Exacerbación	7 (44%)	3 (23%)	0.24
Mortalidad por PTTa	1 (6,2%)	0 (0%)	0.26

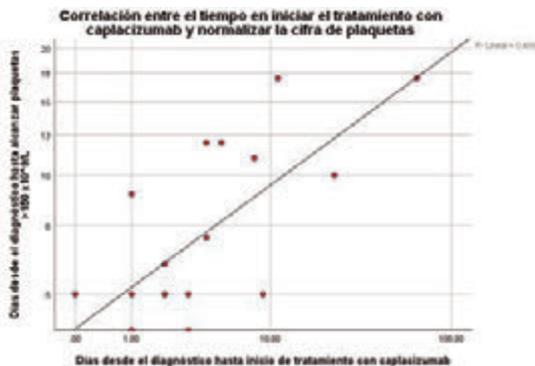


Figura 1.

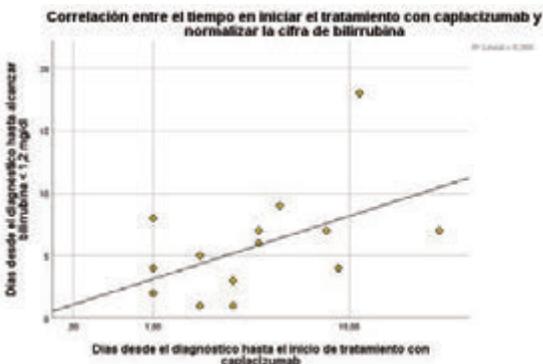


Figura 2.

CO-145

TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) ADQUIRIDA EN LA ERA PRE- Y POST- CAPLACIZUMAB: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Jiménez MM¹, Bobillo S¹, Pérez A¹, Cabirta A¹, Catalá E¹, Rodríguez Y¹, Martín L¹, Serna A¹, Miranda N¹, Sánchez A¹, Tabares E¹, Bosch F¹, Valcárcel D¹

¹Hospital Universitari Vall d Hebron

Introducción: Desde hace más de dos décadas el tratamiento de la PTT adquirida se basa en recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) y tratamiento inmunosupresor. La introducción de caplacizumab, un nano-anticuerpo que se une al dominio A1 del factor de Von Willebrand e inhibe su unión a las plaquetas, ha demostrado disminuir el tiempo hasta la resolución de la trombocitopenia, la tasa de recurrencias y de muerte asociadas a la PTT. Ante los escasos datos del uso de caplacizumab en la vida real, nuestro objetivo fue valorar los resultados en el tratamiento de la PTT desde su incorporación al protocolo terapéutico en comparación con casos previos a la disponibilidad del fármaco.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico que evalúa las características clínicas y respuesta al tratamiento de 18 pacientes diagnosticados consecutivamente de PTT adquirida en el período 05/14 al 05/20; 9 de ellos recibieron tratamiento inicial con RPT y corticoides (grupo control) y en 9 se añadió caplacizumab al esquema terapéutico. Se consideró respuesta completa (RC) alcanzar plaquetas =150x10⁹/L durante 2 días consecutivos, refractariedad a la falta de incremento plaquetar pese a terapéutica óptima durante la 1^{era} semana, exacerbación al descenso de plaquetas durante los primeros 30 días de suspendidos los RPT y recaída a un nuevo episodio de PTT más allá de 30 días tras los RPT.

Tabla 1. Características clínicas basales al diagnóstico de los pacientes con PTT.

Variabes	Grupo caplacizumab (n=9)	Grupo control (n=9)
Edad, mediana (IQR)	43 (39-55)	41 (33-52)
Sexo femenino, n (%)	8 (89%)	6 (67%)
Hemoglobina g/dL, mediana (IQR)	8,6 (8-9,2)	8,3 (6,6-9,2)
Plaquetas x10 ⁹ /L, mediana (IQR)	16 (8-21)	12 (7-18)
Creatinina mg/dL mediana (IQR)	0,95 (0,73-1,12)	0,85 (0,81-1,37)
Presentación clínica al diagnóstico, n (%)		
Neurrológica severa: focalización/convulsiones	3 (33%)	5 (55%)
Neurrológica leve: Cefalea/mareo	0	1 (11%)
Fiebre	1 (11%)	0
Sd. Anémico	1 (11%)	1 (11%)
Dilatación mucocutánea/congrado leve	4 (44%)	2 (22%)

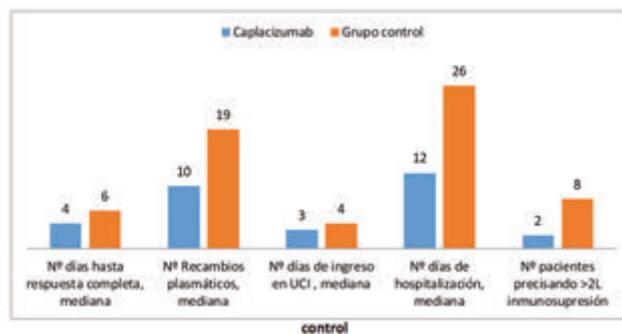


Figura 1. Diferencias en las respuestas entre paciente bajo 1L con caplacizumab vs grupo control.

Resultados: Las características de los pacientes tratados con/sin caplacizumab (Tabla 1) fueron similares excepto en el género y en la presentación clínica, toda vez que un 33% del grupo control eran varones y un 55% debutó con clínica neurológica severa. El caplacizumab se inició de manera precoz, con una mediana de 3 días tras el diagnóstico, y se administró una mediana de 39 días (IQR 33-39). Los efectos secundarios

asociados a caplacizumab fueron leves: 1 metrorragia, 1 eritema en zona de punción y 1 urticaria que comportó la suspensión ya que los niveles de ADAMTS13 eran normales. El grupo de caplacizumab alcanzó RC tras una mediana de 4 días (IQR 3-4) vs. 6 días (IQR 5-14) en el grupo control (p=0,016). Así mismo el número de RPT fue menor con caplacizumab, (Figura 1) con una mediana de 10 RPT (IQR 9-11) vs. 19 (IQR 16-23) (p=0,001). El tiempo de hospitalización también fue menor en el grupo de caplacizumab con una mediana de 12 días (IQR 12-14) vs. 26 (IQR 20-27) (p=0,002). En el grupo de caplacizumab (mediana de seguimiento de 6,8 meses) no existieron casos refractarios. Se observó 1 exacerbación (previo inicio del fármaco) y 1 recaída que precisaron en ambos casos una 2ª línea con rituximab. Por el contrario, en el grupo control (mediana de seguimiento de 51,8 meses) existieron 4 casos refractarios (1 éxitus), 3 exacerbaciones y 1 recaída, y fue necesaria la administración de rituximab en 8 pacientes y una 3ª línea con vincristina en 4 casos.

Conclusiones: En esta serie unicéntrica el uso de caplacizumab ha implicado disminución en el tiempo a la respuesta y de hospitalización, además de menor requerimiento de RPT y otras líneas de tratamiento como rituximab o vincristina. Dada la baja frecuencia de la patología, hace falta un estudio cooperativo con más datos de la vida real para confirmar el potencial beneficio de caplacizumab.

CO-146

RESULTADOS DEL ENSAYO EN FASE III PEGASUS PARA LA COMPARACIÓN DE PEGCETACOPLAN CON ECUZUMAB EN PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Jarque Isidro¹, Hillmen Peter², Szer Jeff³, Weitz Ilene⁴, Röth Alexander⁵, Höchsmann Britta⁶, Panse Jens⁷, Usuki Kensuke⁸, Griffin Morag², Kiladjan Jean-Jacques⁹, De Castro Carlos¹⁰, Nishimori Hisakazu¹¹, Tan Lisa¹², Hamdani Mohamed¹³, Deschatelets Pascal¹³, Francois Cedric¹³, Grossi Federico¹³, Risitano Antonio¹⁴, Peffault de Latour Régis¹⁵

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España; ²Departamento de Hematología, Hospital Universitario de St James, Leeds, Reino Unido; ³Departamento de Hematología Clínica, Centro Oncológico Peter MacCallum y Hospital Real de Melbourne, Melbourne, Australia; ⁴División de Hematología Jane Anne Nohl, Facultad de Medicina Keck-USC, Los Angeles, CA, EE. UU.; ⁵Departamento de Hematología, Centro Oncológico West German, Hospital Universitario de Essen, Universidad de Duisburg-Essen, Essen, Alemania; ⁶Instituto de Medicina Transfusional, Universidad de Ulm e Instituto de Medicina Transfusional Clínica e Inmunogenética, Servicio de Transfusión Sanguínea de la Cruz Roja Alemana y Hospital Universitario de Ulm, Ulm, Alemania; ⁷Departamento de Oncología, Hematología, Hemostasiología y Trasplante de Células Madre, Hospital Universitario RWTH Aachen, Aachen, Alemania; ⁸Centro Médico NTT de Tokio, Tokio, Japón; ⁹Centro de Investigaciones Clínicas, Hospital Saint-Louis, Atención Pública – Hospitales de París, Universidad de París, París, Francia; ¹⁰Facultad de Medicina de la Universidad de Duke, Durham, NC, EE.UU.; ¹¹Departamento de Hematología y Oncología, Hospital Universitario de Okayama, Okayama, Japón; ¹²Lisa Tan Pharma Consulting Ltd, Cambridge, Reino Unido; ¹³Apellis Pharmaceuticals, Waltham, MA, EE.UU.; ¹⁴Departamento de Medicina y Cirugía Clínicas, Universidad Federico II de Nápoles, Nápoles, Italia; ¹⁵Centro de referencia francés para la anemia aplásica y la hemoglobinuria paroxística nocturna, Atención Pública – Hospitales de París, Universidad de París, París, Francia

Introducción: En pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), la inhibición incompleta de la vía del complemento con inhibidores de C5 hace que hasta al 72 % de los pacientes tratados tengan anemia. La supresión más exhaustiva de la vía del complemento con un inhibidor de C3 tiene el potencial de controlar tanto la hemólisis intravascular como la extravascular. Se presentan los resultados del PEGASUS (NCT03500549), un ensayo en fase III, abierto, aleatorizado y controlado para evaluar la eficacia y seguridad del pegcetacoplan en comparación con eculizumab (ECU).

Métodos: Los pacientes =18 años de edad con HPN y hemoglobina (Hb) <10,5 g/dl, a pesar de recibir tratamiento con ECU durante =3 meses, entraron en un periodo de preinclusión de 4 semanas y recibieron ECU más pegcetacoplan (1080 mg autoadministrados por vía subcutánea 2x/semana). A continuación, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 a monoterapia con pegcetacoplan (n = 41) o ECU

(n = 39) durante 16 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio en la Hb desde el inicio del periodo de preinclusión hasta la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la evitación de transfusiones, los recuentos de reticulocitos, los niveles de lactato-deshidrogenasa (LDH), la puntuación de la escala de Evaluación Funcional del Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-f) y los acontecimientos adversos (AA). Los pacientes se estratificaron por el número de transfusiones (<4 o =4) durante los 12 meses anteriores al inicio.

Resultados: El tratamiento con pegcetacoplan fue superior al de ECU respecto al cambio en la Hb en la semana 16, independientemente del historial de transfusión. En la Tabla 1 se muestra la diferencia en la Hb media (EE) por mínimos cuadrados (MC) entre la semana 16 y el inicio mediante un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMMR), en general y estratificado por número de transfusiones durante los 12 meses previos. La Tabla 2 muestra que una proporción mayor de pacientes tratados con pegcetacoplan en comparación con ECU lograron evitar las transfusiones en la semana 16, lo que demuestra la no inferioridad, que también se demostró para los recuentos de reticulocitos, pero no para la LDH. Debido a las pruebas jerárquicas preespecificadas, no se realizaron pruebas de no inferioridad en la puntuación de la escala FACIT-f. Se notificaron acontecimientos adversos (AA) en 36/41 (87,8 %) pacientes con pegcetacoplan y 34/39 (87,2 %) pacientes con ECU, respectivamente; 7/41 (17,1 %) y 7/39 (17,9 %), respectivamente, presentaron AA graves.

Conclusiones: En este ensayo en fase III en pacientes con HPN y respuesta insuficiente a ECU, el tratamiento con pegcetacoplan demostró superioridad frente al ECU en el cambio en el nivel de Hb en la semana 16, con mejores resultados clínicos, incluyendo la evitación de transfusiones en la mayoría de los pacientes independientemente de los requerimientos transfusionales previos.

Dr. Jarque declares the following conflicts of interest: Speakers Bureau, Consultancy: Abbie, Alexion, Amgen, Apellis, Bristol-Myers Squibb/Celgene, Gilead, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda/Shire; Consultancy: CellTrion, Grifols; Speakers Bureau: Servier.

The PEGASUS study was supported by Apellis Pharmaceuticals, Inc. Medical writing support was provided by Margit Rezabek, DVM, PhD, of Excel Medical Affairs, Fairfield, CT, USA, and funded by Apellis Pharmaceuticals, Inc.

Tabla 1. Cambios en los niveles de Hb en la semana 16 respecto al inicio, en general y estratificados por transfusiones previas.

	Pegcetacoplan Media de MC (SE)	ECU Media de MC (SE)	Diferencia (IC del 95 %)	Valor de P
Pacientes en total	n = 41	n = 39	—	—
Semana 16	2,37 (0,36)	-1,47 (0,67)	3,84 (2,33; 5,34)	<0,0001
Pacientes con <4 transfusiones previas	n = 20	n = 16	—	—
Semana 16	2,97 (0,36)	-0,01 (0,49)	2,98 (1,73; 4,23)	<0,0001
Pacientes con ≥4 transfusiones previas	n = 21	n = 23	—	—
Semana 16	2,11 (0,60)	-4,02 (2,40)	6,13 (0,79; 11,48)	0,0278

Tabla 2. Elusión de transfusiones hasta la semana 16, en general y estratificada por transfusiones previas.

	Pegcetacoplan	ECU
Pacientes en total	n = 41	n = 39
Sin transfusión, n (%)	35 (85,4)	6 (15,4)
Diferencia de riesgo (IC del 95 %)	62,5 % (48,3 %; 76,8 %)	—
Pacientes con <4 transfusiones previas	n = 20	n = 16
Sin transfusión, n (%)	17 (85,0)	5 (31,3)
Diferencia de riesgo (IC del 95 %)	53,8 % (26,2 %; 81,3 %)	—
Pacientes con ≥4 transfusiones previas	n = 21	n = 23
Sin transfusión, n (%)	18 (85,7)	1 (4,3)
Diferencia de riesgo (IC del 95 %)	81,4 % (64,2 %; 98,5 %)	—

CO-147

RECONSTITUCIÓN INMUNE PARCIAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMA LINFOCÍTICO TRATADOS CON IBRUTINIB.

Vazquez Diaz Maria Sofia, Paumard Rodriguez Elena, Salas Hernández Francisco, Fernandez Camacho Inmaculada, Martin Palanco Vanesa, Fernandez De La Mata Margarita

Hospital Universitario Reina Sofia

Introducción: Ibrutinib es tratamiento para la Leucemia Linfática Crónica cuyo mecanismo de acción es inhibir irreversiblemente la tirosin quinasa de Bruton (BTK), que produce como efecto adverso una hipogammaglobulinemia debido a un fallo en la maduración de la célula B, sin embargo sus efectos inmunológicos a largo plazo son desconocidos.

Objetivo: evaluar el impacto de Ibrutinib en los niveles de inmunoglobulinas en pacientes diagnosticados de LLC y su relación con la aparición de complicaciones infecciosas.

Métodos: estudio retrospectivo de 55 pacientes diagnosticados de LLC tratados con Ibrutinib desde Noviembre del 2015 hasta Febrero del 2020 en nuestro centro. Las características principales de los pacientes se representan en la tabla n°1. Se ha realizado análisis de los niveles de inmunoglobulinas cada 6 meses desde el inicio de Ibrutinib en 42 pacientes, excluyéndose a 10 por llevar menos de 6 meses de tratamiento y 3 por presentar componente monoclonal al inicio del tratamiento.

Tabla 1. Características de la serie de pacientes (n=55).

(n=55)	1ª línea (n=42)	2ª línea (n=13)
Mediana de edad (rangos)	71 (45-82)	67 (55-82)
% de sexo (%)	12 (28)	11 (85)
Leucocitosis (%)	12 (28)	11 (85)
Hemoglobina N (%)	22 (52)	28 (22)
PLC	4 (10)	4 (31)
IPCC	14 (33)	12 (92)
I	19 (45)	19 (146)
II	1 (2)	3 (23)
CRP > 3, N (%)	2 (5)	3 (23)
Anticuerpo de oxalato > 40 mg/ml, n (%)	2 (5)	1 (8)
Síndrome SAI N o IV, N (%)	13 (31)	14 (108)
Burroglobulina > 3.5 mg/L, N (%)	19 (45)	32 (247)
Componente monoclonal, N (%)	1 (2)	2 (15)
Anomalia oligoclonal, n (%)		
-Bcl 17p	8 (20)	8 (62)
-Dcl 11p	2 (5)	4 (31)
PS METADOC	3 (7)	2 (15)
SOY NO METADOC	12 (30)	4 (31)
Mediana líneas previas, n (rangos)		
1	16	1 (8)
2	4	4 (31)
3	4	4 (31)
4	5	5 (38)
Tipo de tratamiento previo, n		
-Clonazepam	10	
-Fludarabina	7	
-IC	7	
-BIC	5	
-B Interferon	5	
-B Clonazepam	5	
-Clonazepam/Clonazepam	2	
-Otra	5	

Tabla 2. Medianas de inmunoglobulinas durante tiempo de tratamiento.

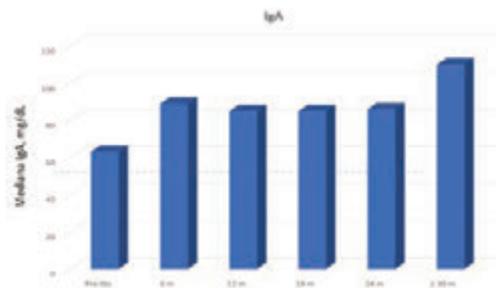
	IgA	IgG	IgM
Rango normal, mg/dL	90-450	800-1.800	60-280
Pre-tto	63 (22-292)	579 (153-1645)	28 (12-212)
6 m	89 (24-259)	641 (50-1405)	39 (9-318)
12 m	85 (22-267)	750 (85-1342)	42 (7-559)
18 m	85 (14-215)	537 (189-1034)	30 (9-923)
24 m	86 (20-188)	460 (162-1435)	32 (13-108)
30 m (n=5)	110 (40-131)	387 (220-936)	45 (18-109)

Tabla 3. Mediana de inmunoglobulina a lo largo del tiempo en pacientes que no han tenido infecciones

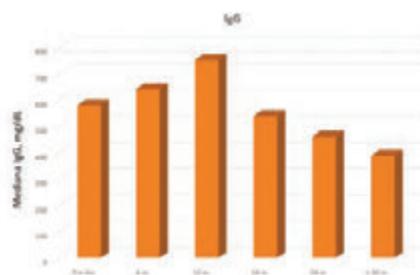
	IgA	IgG	IgM
Rango normal, mg/dL	90-450	800-1.800	60-280
Pre-tto	75 (25-259)	611 (153-1432)	32 (14-259)
6 m	133 (42-259)	825 (148-1405)	44 (9-318)
12 m	93 (23-267)	795 (85-1342)	44 (11-559)
18 m	86 (14-196)	922 (325-1304)	31 (9-923)
24 m	117 (161-188)	987 (624-1435)	73 (32-108)

Tabla 4. Mediana de inmunoglobulinas a lo largo del tiempo en pacientes que han tenido infecciones

	IgA	IgG	IgM
Rango normal, mg/dL	90-450	800-1.800	60-280
Pre-tto	51 (22-292)	542 (294-1645)	24 (12-134)
6 m	80 (24-139)	511 (50-1086)	31 (11-102)
12 m	84 (22-190)	493 (147-953)	26 (7-108)
18 m	84 (23-215)	428 (189-533)	26 (19-146)
24 m	86 (20-119)	439 (624-576)	30 (13-81)



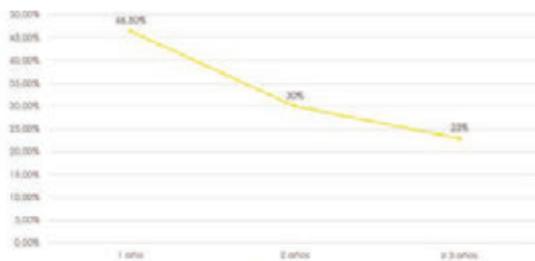
Gráfica 1. Mediana de IgA durante el tiempo de tratamiento



Gráfica 2. Mediana de IgG durante el tiempo de tratamiento



Gráfica 3. Mediana de IgM durante el tiempo de tratamiento



Gráfica 4. Tasa de infecciones durante el tiempo de tratamiento

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 16 meses (0-48) la evolución de los niveles de inmunoglobulinas tras inicio de Ibrutinib es distinta según el tipo de inmunoglobulina estudiada. Respecto a los niveles de IgA, los pacientes parten de una mediana de 63 que va aumentando progresivamente hasta 110 a los 30 meses de tratamiento. En

cuanto a IgG, los pacientes parten de una mediana de 579 que aumenta hasta 750 al año de tratamiento y posteriormente desciende hasta 387 a los 30 meses. Los niveles de IgM se mantienen constantes a lo largo del tratamiento con una mediana entre 28 y 45, sin experimentar grandes cambios. La evolución de cada tipo de inmunoglobulina se representa en las Gráficas 1,2 y 3 y la mediana de cada una de ellas a lo largo del tiempo en la Tabla 1. Se observa una disminución en la tasa de infecciones a lo largo del tiempo de tratamiento, siendo ésta de un 46,5% al año de tratamiento, de un 30% a los 2 años y un 23% a los =3 años de tratamiento (Gráfica 4). El porcentaje de complicaciones infecciosas según los niveles iniciales de inmunoglobulinas fue el siguiente: 20% (3) IgA > 90 vs 80% (13) IgA = 90, 25% (4) IgG >800 vs 75% (12) IgG= 800 y 14% (2) IgM > 60 vs 86% (12) IgG = 60. Analizando la mediana de cada tipo de inmunoglobulina en función de la adquisición o no de infecciones, se observa como la mediana de IgA IgG e IgM es mayor en los sucesivos meses de tratamiento en los pacientes que no han tenido infecciones, respecto a aquellos que si han tenido complicaciones infecciosas. Las medianas de ambos grupos se representan en las Tablas 3 y 4

Conclusiones: Ibrutinib tiene un efecto variable en las distintas inmunoglobulinas. IgA aumenta progresivamente hasta alcanzar niveles superiores al valor basal, IgG experimenta un crecimiento en el primer año de tratamiento y posteriormente se produce un descenso de la misma e IgM se mantiene constante en cifras inferiores al nivel basal a lo largo del tratamiento. La tasa de infecciones es superior en pacientes con niveles descendidos de inmunoglobulinas tanto al inicio del tratamiento como a lo largo de la evolución de la enfermedad y, además, disminuye conforme aumenta el tiempo de tratamiento con Ibrutinib. Es necesario un mayor seguimiento para confirmar estos datos y/o comprobar otros efectos en la inmunidad de los pacientes.

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

CO-148

FOTOGRAFÍA DE UN PROGRAMA DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO A LO LARGO DE 4 AÑOS: CASUÍSTICA GLOBAL, CAUSAS DE EXCLUSIÓN Y DONANTE FINAL DE ELECCIÓN

Parody R¹, Patiño B¹, Mussetti A¹, Salas MQ¹, Arnan M¹, Pomares H¹, González-Barca E¹, Mecadal S¹, Carro I¹, Peña M¹, Maluquer C¹, Verdesoto S¹, Bustamante G¹, Clapés V¹, Boqué C¹, Oliveira AC¹, Baca C¹, Ortega S¹, Domingo-Doménech E¹, Sureda A¹

¹H. Durán I Reynals, Institut Català d'Oncologia- IDIBELL

Introducción: El procedimiento del trasplante hematopoyético (TPH) requiere una trazabilidad desde la presentación del caso hasta la programación versus exclusión del mismo. Un registro prospectivo de los pacientes presentados en un mismo centro ofrece una casuística detallada de los potenciales candidatos, las causas de exclusión en caso de no proceder y el algoritmo de selección de donante.

Métodos: Registramos de manera prospectiva los pacientes presentados como candidatos a TPH autólogo (AUTO) y alogénico (ALO) desde Diciembre 2015 a Marzo 2020. Analizamos las causas de exclusión final de TPH así como el tipo de donante ALO y búsquedas de no emparejado (DNE) realizadas. Respecto a la elección de donante ALO, el haplo se sitúa como donante alternativo de elección en caso de no disponibilidad de familiar o DNE 10/10, o bien por urgencia del caso.

Tabla 1. Selección de donante ALO.

Tipo donante familiar N(%)	Candidatos a ALO (n=232)	Asignación DNE (n=105)	ALO realizados (n=154)		Excluido (n=38)
			Total	Tipo donante (% del total)	
HLA idé	74(28,4)	4(5,4)	48 (62,1)	40F (87/4H/2NE	28(37,8)
Sólo Haplo	148(68,1)	88 (87,7)	99 (66,4)	70H (70,7)/29NE	50(33,5)
No Donante familiar	29 (11,5)	15* (51,7)	9(31)	9NE (100)	20(69)

F): familiar HLA idé, incluyendo 3 casos 5/10; H: haploalérgico; NE: no emparejado
En 24 casos no se llega a realizar estudio HLA familiar por exclusión de indicación de TPH

Resultados: Durante el periodo de estudio se presentaron en sesión 543 pacientes: 291 AUTO (53,5%) y 252 ALO (46,5%), con un tiempo medio entre la presentación del caso y el TPH de 124 días (17-540). Un total de 24 pacientes se presentaron para AUTO y posteriormente para ALO. La edad media fue 56 (18-72) y 52 años (17-70) en AUTO y ALO respectivamente, y el 59% de los pacientes fueron hombres. Las indicaciones más comunes para AUTO fueron: MM (45,7%) y LNH (41,4%) y para ALO, LAM (28,2%), LNH (28,2%) y SMD (14%). 151 pacientes fueron excluidos del TPH, 98 ALO (38,9%) y 53 (18,2%) AUTO. En el grupo AUTO el LNH fue la patología más frecuentemente excluida (25,8%) y la causa más común, la progresión de enfermedad (59%), seguida de la existencia de comorbilidades (22,6%) y éxitus (17%). En el grupo ALO, el 42% de los LNH fueron finalmente excluidos, el 29,2% de las LAM/SMD y el 66,6% de los SMPC. La causa más frecuente de exclusión fue la progresión de la enfermedad de base (40,8%), seguida de éxitus (23,5%) y comorbilidades (14,3%). Respecto a la disponibilidad de donante ALO, en la tabla 1 se detalla la disponibilidad de familiar HLA idéntico y de haplo en el inicio de búsqueda, y el donante de elección final. De los 149 pacientes que sólo tenían como donante familiar haplo, se activó búsqueda de DNE en un 57,7% de los casos, y de los 99 casos que llegaron a TPH de este grupo, 29,3% fueron a DNE. Se activó búsqueda de DNE en 105 casos (41,6%), más frecuentemente en patología mieloide que linfóide (56,2% y 27,6% respectivamente, p< 0.001), y se localizó un DNE, en una media de 46 días (14-290), en 67 casos (63,8%). Un total de 66 búsquedas fueron canceladas (62,8%) en un tiempo medio de 4,7 meses (0,16-17,4). La causa más frecuente de cancelación fue la ausencia de DNE (n:30, 45,5%) seguido de progresión/ éxitus (n:17, 25,7%) y Haplo final (n:8, 12%). De los 154 ALOTPH finalmente realizados, el Haplo fue el donante más frecuente (n:74: 48%), frente al 26% de donante familiar HLA idéntico

y el 26.6% de DNE). En sólo 3 pacientes (1,1%) no se encontró donante.

Conclusiones: En nuestra experiencia, cerca del 30 % de los pacientes candidatos a TPH son finalmente excluidos, mayoritariamente por progresión. En pacientes con donante familiar haplo no se realiza búsqueda de DNE en casi el 40% de casos a criterio de centro y el donante haplo es finalmente el más frecuente. Habría que optimizar el número de búsquedas de DNE activadas dada la alta tasa de cancelaciones, así como el tiempo de activación de las mismas.

CO-149

POLIMORFISMOS EN GENES DEL METABOLISMO DE LA CICLOFOSFAMIDA (CY) SE ASOCIAN CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES EN TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON CY-POST

Muñiz P¹, Andrés-Zayas C², Carbonell D², Chicano M³, Bailén R¹, Oarbeascoa G², Suárez-González J¹, Anguita J², Kwon M¹, Díez-Martín JL², Martínez-Laperche C¹, Buño I²

¹Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid, España; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España; ³Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid, España

Introducción: La ciclofosfamida (Cy) es un agente alquilante usado como antineoplásico e inmunosupresor. En el contexto del trasplante haploidéntico se utiliza como profilaxis de la enfermedad de injerto contra receptor (EICR), pues elimina los linfocitos T alorreactivos sin afectar a las células madre hematopoyéticas infundidas. La Cy es un profármaco que necesita ser activado por enzimas las cuales son altamente polimórficas. La cantidad de metabolito activo (mostaza fosforamida) está determinado por la tasa de activación enzimática y de detoxificación. Una menor activación enzimática y mayor detoxificación se correlacionan con menor cantidad de metabolito activo. Polimorfismos en los genes que codifican para enzimas del metabolismo de la Cy pueden asociarse con complicaciones postrasplante (EICR aguda (EICRa)/crónica (EICRc), muerte relacionada con el trasplante (MRT), enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) y cistitis hemorrágica (CH)).

Tabla 1. Asociación de las variantes genéticas del metabolismo de la ciclofosfamida con las complicaciones postrasplante. ND: SNP no descrito; OR: "odds ratio" >1 riesgo; <1 protector; : disminución de la actividad enzimática previamente descrita en la bibliografía. En el estudio también se incluyeron los genes CYP3A4 y CYP3A5, aunque no se obtuvieron variantes significativas. La disminución en la actividad enzimática en los genes de activación de la Cy conlleva a una menor cantidad del metabolito activo de la Cy. Respecto a los genes implicados en la detoxificación, la disminución de su actividad puede influir en la toxicidad como consecuencia de una mayor exposición a los metabolitos de la vía metabólica.

SNP	OR	IC95%	Signif.	Enzima	IC95%	IC95%	MRT	EVOH	CH
Activación									
CYP2D6	*488882	ND	Enzima		0.38 (0.02)			5.17 (0.02)	
	*1281272	↓	Mitocaria	2.74 (0.02)	3.89 (0.04)	7.28 (0.0002)			
	*48371395	↓	Mitocaria				3.1 (0.001)		
CYP2C9	*4774676	↓	Mitocaria			0.37 (0.001)		7.64 (0.04)	
	*48213371	↓	Mitocaria	2.46 (0.001)					
	*12279341	ND	Enzima		3.12 (0.001)				
	*12279341	↓	Mitocaria						3.18 (0.001)
	*19128470	↓	Mitocaria						3.8 (0.001)
CYP2C8	*10309481	↓	Mitocaria	3.39 (0.001)	4.67 (0.001)				
	*16487498	↓	Mitocaria	4.91 (0.04)	9.48 (0.001)				
	*17394613	↓	Mitocaria	1.87 (0.001)	4.35 (0.001)				
CYP3A4	*4242085	↓	Enzima			2.45 (0.001)			
	*17394613	ND	Enzima			2.92 (0.04)			
Detoxificación	*12281775	ND	Mitocaria	0.48 (0.001)			3.88 (0.04)		
	*2742746	↓	Mitocaria	3.51 (0.001)			1.43 (0.001)		
	*12281775	ND	Mitocaria					1.84 (0.001)	
	*2742746	↓	Mitocaria						2.3 (0.001)
	*2742746	↓	Mitocaria						2.37 (0.04)
*2742746	↓	Mitocaria						3.42 (0.001)	

Métodos: Se incluyeron 182 pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico de forma consecutiva desde 2007-2019. Se analizaron 11 genes relacionados con el metabolismo de la Cy (Tabla 1). El genotipado se realizó en ADN extraído de sangre periférica del receptor mediante un panel custom (sondas IDT) de enriquecimiento por captura usando la plataforma MiSeq (Illumina, USA). El análisis bioinformático se realizó

con el software BaseSpace (Illumina, USA). Se seleccionaron variantes localizadas en regiones codificantes o de splicing. Para el filtrado de variantes, se seleccionaron los polimorfismos con una profundidad de lectura =30x, VAF =0,4 y MAF =5% (VAF (Variant allele frequency); MAF (Minor allele frequency)). Se recogieron las variables clínicas (edad/sexo receptor y donante, patología, enfermedad pre-TPH, acondicionamiento, TBI, ferritina basal y reactivación CMV). Las diferencias fueron evaluadas mediante test de Fisher con SPSS considerándose significativas aquellas variantes con p<0.05.

Resultados: La incidencia de EICRa a los 100 días fue del 39% (II-IV) y 12% (III-IV). La incidencia de EICRc, EICRc moderado-severo y MRT a los 1000 días fue de 37%, 19% y 29%, respectivamente. Del total de casos analizados el 9% desarrolló EVOH y el 25% CH. De las variables clínicas analizadas solamente se encontró correlación entre el acondicionamiento mieloablativo y la MRT (p=0.005). En el análisis global de variantes se detectaron 40 polimorfismos en 9 genes. En la Tabla 1 se muestran los polimorfismos que se correlacionaron (p<0.05) con alguna complicación postrasplante. Globalmente, las variantes relacionadas con disminución de la actividad de las enzimas de activación (menor cantidad metabolito activo) se correlacionaron con mayor EICRa, EICRc, MRT y EVOH (Tabla 1). Por otro lado, los polimorfismos que disminuyen la actividad de enzimas de detoxificación se correlacionaron globalmente con mayor toxicidad (MRT). Como está descrito previamente en la bibliografía el alelo nulo de *GSTM1* se relaciona con una mayor probabilidad de EVOH.

Conclusiones: El estudio de variantes genómicas en genes relacionados con metabolismo de la Cy se correlacionó con diferentes complicaciones post-trasplante. Si bien estos resultados deben ser validados en una cohorte independiente, su determinación en los estudios pretrasplante podría favorecer un tratamiento personalizado de los pacientes.

Conflicto de Intereses: Los autores no tienen nada que declarar

CO-150

VALOR PREDICTIVO DE LA MEDICIÓN PRECOZ DE ST2 Y REG3A EN EL RESULTADO Y COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRASPLANTE HAPLOIDENTICO CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE

Fonseca Santos Marta¹, García Alvarez Maria¹, Corchete Sanchez Luis Antonio¹, Azibeiro Melchor Raul¹, Rey Bua Beatriz¹, Roman Molano Luz Gema¹, Palomino Mendoza Danylo¹, Peña Muñoz Andres Felipe¹, Salinero Manuela¹, Garcia Blazquez Marta¹, Martin Ana Africa¹, Baile González Monica¹, Pérez Estefania¹, Cabrero Monica¹, Sanchez-Guijo Fermin¹, Vazquez López Lourdes¹, Caballero Maria Dolores¹, Alcoceba Miguel¹, López Corral Lucía¹

¹Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: Recientemente, varios estudios han analizado el papel de biomarcadores proteicos en sangre periférica en el pronóstico de pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Pero hasta la fecha, únicamente dos estudios se han centrado en el trasplante-haploidéntico (haplo-TPH) con ciclofosfamida post-trasplante (PTCy). Estos trabajos analizan dos y siete biomarcadores respectivamente, incluyendo ST2 y REG3α, en los días +15 y +30, exclusivamente. Aunque ambos coinciden en su asociación con tasas más elevadas de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), mostraron resultados dispares respecto a la enfermedad injerto contra receptor (EICR). Además, no se ha explorado su implicación en otras complicaciones derivadas del trasplante. El objetivo de este trabajo es analizar los biomarcadores séricos ST2 y REG3α de forma precoz, tras la realización del haplo-TPH y su asociación con distintas complicaciones del trasplante.

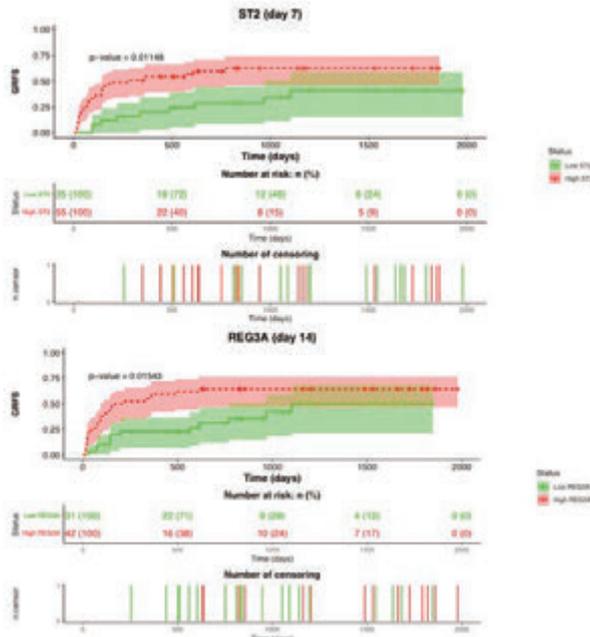
Métodos: Estudio prospectivo de 101 pacientes consecutivos sometidos a haplo-TPH-PTCy en el Hospital Universitario de Salamanca entre 2012 y 2019. El panel de biomarcadores se analizó en muestras de suero recogidas prospectivamente en los días 0, +3, +7, +14 y +21 del haplo-TPH-PTCy de 81 pacientes. La concentración en suero de ST2 y REG3α se estableció mediante Luminex X-Map, comparando los niveles medianos de luminiscencia entre grupos mediante la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney. Los puntos de corte para cada citocina fueron estimados mediante la aplicación Cutoff-Finder en R. Se empleó log-rank para comparar diferencias entre curvas de supervivencia. Los análisis multivariantes fueron llevados a cabo mediante modelos de

regresión de Cox, incluyendo las variables clínicas más significativas: edad del receptor, trasplante previo, índice de comorbilidad (HCT-CI), régimen de acondicionamiento, índice de riesgo de enfermedad (DRI) y CD34 infundido.

Resultados: Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 35 meses (9-87), la supervivencia global (SG-2a) y supervivencia libre de progresión a 2 años (SLP-2a) fue de 64% y 62%. La incidencia acumulada de EICR agudo (EICRa) III-IV en el día +180 fue del 15%, y EICR crónico moderado-severo fue de 12.5% en 2 años. La supervivencia libre de EICR y progresión a 2 años (GRFS-2a) fue de 49%. La MRT fue del 14% y 25% al día 100 y al año. Los niveles de ST2 fueron mayores en aquellos pacientes que desarrollaron EICRa III-IV (+7, +14), y se asociaron a una mayor MRT al año (+7 y +14), menor SLP-2a (+7, +14, +21), menor GRFS-2a (+7, +14, +21) y menor SG-2a (0, +7, +14, +21). Por otra parte, niveles elevados de REG3α se asociaron a mayor MRT al año (+7, +14), EICRa III-IV (+14), menor GRFS-2a (+14) y menor SG-2a (+7). Gráfica 1. En el análisis multivariante para MRT (tabla 2), niveles elevados de ST2 (+7, +21) y REG3α (+14, +21), trasplante previo y HCT-CI=3 fueron estadísticamente significativas (p<0.00), mientras que la SG se relacionó independientemente con niveles elevados de ST2 (+7, +14) y HCT-CI ≥3. Niveles elevados de ST2 y REG3α (+14) fueron las únicas variables independientemente asociadas a EICRa III-IV, SLP y GRFS.

Conclusiones: Estos resultados confirman el papel significativo de ST2 y REG3α en el haplo-TPH en la serie homogénea de pacientes mas grande en un centro único hasta la fecha. La incorporación de biomarcadores a las variables de riesgo clásicas en haplo-TPH parece prometedora.

Financiación: Sin embargo, la confirmación en series mayores y prospectivas es necesaria para su incorporación a la práctica clínica.



Gráfica 1. GRFS en función de niveles ST2 en el día +7 y REG3α en el +14.

Tabla 1. Características de los pacientes

CARACTERÍSTICAS	n (%)
Edad receptor / donante, mediana (rango)	49.6 (16-70) / 39.1 (14-75)
Sexo del receptor / donante varón	56 (54.9) / 61 (59.8)
Receptor varón / donante mujer	25 (24.5)
Enfermedad hematológica	
LMA / SMD	45 (44.1) / 13 (12.7)
LH / LNH	16 (15.7) / 13 (12.7)
LLA	5 (4.9)
LMMC	5 (4.9)
Otros*	5 (5.4)
CMV serológico: donante positivo / receptor negativo	13 (12.7)
Tratamientos previos ≥2	46 (45.1)
Trasplante autólogo previo	26 (24.5)
Trasplante alogénico previo	11 (10.8)
Disease risk index (DRI)	
Muy alto y alto	17 (16.7)
Intermedio	53 (52)
Bajo	32 (31.4)
HCT-CI, n (%) >3	21 (20.6)
Tipo de acondicionamiento	
Mieloblástico	26 (22.5)
Flu (150mg/m2) + Bu (9,6mg/Kg) + Thio (10mg/Kg)	71 (69.6)
Acondicionamiento de intensidad reducida (AIR)	66 (64.7)
Flu (150 mg/m2) + Bu (3,2 o 6,4mg/Kg) + Cy (29mg/Kg)	5 (4.9)
Flu (150 mg/m2) + TBI (2Gy) + Cy (29 mg/kg)	5 (4.9)
Secuencial	5 (4.9)
Dosis de CD34+ x 108 infundida, mediana (rango)	6.25 (3.42-9.68)
Fuente de progenitores: Sangre periférica	99 (97.1)
Tipo Profilaxis EICH	
Tacro + MMF + Cy	98 (96.1)
CsA + MMF + Cy	3 (2.9)
Tacro + ATG + Cy	1 (1)

Tabla 2. Análisis multivariante para MRT.

	DR ≤7	DR >7	p-value	DR ≤14	DR >14	p-value	DR ≤21	DR >21	p-value
Receptor >65 años	73	4.87 (0.96-24.67)	0.066	72	3.38 (0.70-14.97)	0.149	70	10.51 (1.84-60.73)	0.002
HCT-CI ≥3	73	98.2 (11.12-496.47)	0.000	72	3.77 (1.04-14.08)	0.000	70	82.99 (8.02-933.78)	0.000
Acondicionamiento metablástico	73	0.12 (0.01-1.36)	0.037	72	0.09 (0.00-1.13)	0.083	70	0.09 (0.00-0.78)*	0.034
CD34+ x 10 ⁸ PT	73	0.19 (0.04-0.90)	0.000	72	0.64 (0.11-3.62)	0.019	70	0.299 (0.046-1.46)	0.126
Auto-TPH previo	73	34.5 (1.75-336.94)	0.012	72	1.10 (0.65-1.84)	0.115	70	12.78 (1.06-150.77)	0.003
DRI > alto	73	0.40 (0.04-4.30)	0.004	72	0.26 (0.02-3.1)	0.283	70	0.26 (0.02-3.36)	0.204
ST2	73	0.04 (1.31-27.81)	0.001	72	0.09 (0.00-0.68)	0.106	70	7.20 (1.02-51.60)	0.046
REG3α	73	4.18 (0.89-19.78)	0.070	72	4.69 (1.13-18.98)	0.002	70	9.39 (1.39-60.40)	0.000

CO-151

FUNCIÓN POBRE DEL INJERTO TRAS TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO NO MANIPULADO CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE

Martín-Rojas R¹, Gómez-Centurión I¹, Bailén R¹, Muñoz C¹, Sabell S¹, Dorado N¹, Oarbeascoa G¹, Monsalvo S¹, Rubio E¹, Martínez-Laperche C¹, Buño I¹, Anguita J¹, Díez-Martín JL¹, Kwon M¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: El trasplante haploidéntico (Haplo-TPH) no manipulado con utilización de ciclofosfamida post-trasplante (CyPT) como profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) es una práctica extendida en la actualidad. El fracaso del injerto (FI) primario o secundario son complicaciones infrecuentes de este procedimiento. Por el contrario, la función pobre del injerto o injerto pobre (IP) es una entidad poco descrita en este contexto, que asocia morbilidad post-trasplante.

Objetivos: Describir las características, tratamientos y resultados de los pacientes con IP tras un Haplo-TPH con CyPT.

Material y Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes tratados con Haplo-TPH con CyPT en nuestro centro entre 2011 y 2019. Se definió IP como la aparición tras prendimiento inicial, de neutropenia persistente (cifra absoluta de neutrófilos < 0,5 x 10⁹/L) con respuesta pobre a G-CSF y/o trombopenia (plaquetas < 20 x 10⁹/L) con dependencia transfusional, en presencia de quimerismo completo y ausencia de EICR severo o recaída de la enfermedad de base.

Resultados: Se analizaron 181 Haplo-TPH con CyPT. Se excluyeron 20 por mortalidad temprana (antes del día +30) o FI primario o secundario. De los 161 restantes, 44 (27,5%) presentaron IP, 37 (84%) cursando con neutropenia y trombopenia y 7 (16%) con trombopenia aislada. Un 57% de pacientes con IP presentaron de forma coincidente 2 o más reactivaciones de CMV frente a un 30% del resto de pacientes (p<0,001). Las demás características estudiadas, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 1). Dieciocho pacientes (41%) mantuvieron citopenias persistentes a pesar de G-CSF, soporte transfusional, resolución de reactivación de CMV y retirada de drogas potencialmente mielotóxicas. De ellos, 14 (32%) fueron tratados con dosis ascendentes de agonistas del receptor de la TPO (ART): 13 iniciaron tratamiento con Eltrombopag y uno con Romiplostim, en una mediana de 90 días post trasplante (rango 30-195). De ellos, 7 presentaron recuperación completa de cifras en una mediana de 80 días tras el inicio del ART (rango 15-180). Adicionalmente, en 4 pacientes refractarios a Eltrombopag se rotó a Romiplostim, y 3 de ellos al-

canzaron respuesta completa. En total, un 71% de pacientes respondió a ART. Siete pacientes (16%) recibieron un boost de células CD34+ seleccionadas del donante, en una mediana de 165 días post trasplante (rango 135-240), 3 de ellos tras fracasar a ART. La mediana de CD34+ infundidas fue $3,5 \times 10^6/\text{kg}$ (rango 2,6-5,1). Cinco (71%) alcanzaron respuesta completa y 2 desarrollaron EICR post infusión. La supervivencia global de los pacientes con IP fue del 73%.

Conclusiones: El IP es una complicación frecuente tras el Haplo-TPH con CyPT. La reactivación repetida de CMV podría ser el factor más relevante asociado a su desarrollo. En nuestro estudio, más del 70% de pacientes con citopenias refractarias a pesar de soporte transfusional y G-CSE, que iniciaron tratamiento con ART alcanzó resolución de las citopenias. Además, el boost de células CD34+ es una opción eficaz para pacientes refractarios, siendo la EICR su principal complicación.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Los autores señalados con * han tenido la misma contribución

Tabla 1. Características de los pacientes con y sin injerto pobre tras haplo-TPH

	IP	NO IP	P
Nº de pacientes, n (%)	44 (27,5%)	117 (72,5%)	NS
Edad, años (rango)	48 (18-64)	49 (16-69)	NS
Sexo femenino, n (%)	18 (41%)	41 (35%)	NS
Diagnóstico			
LMA/SMD, n (%)	20 (45%)	62 (53%)	NS
LLA, n (%)	6 (14%)	11 (9%)	NS
LNI, n (%)	8 (18%)	14 (12%)	NS
LH, n (%)	5 (11%)	13 (11%)	NS
Otros, n (%)	5 (12%)	17 (15%)	NS
Acondicionamiento			
MAC, n (%)	17 (39%)	53 (45%)	NS
RIC, n (%)	27 (61%)	64 (55%)	NS
CD34+/kg infundidas, mediana (rango)	5,71 (2,2-11,4)	6,23 (3-11,4)	NS
CNT/kg infundidas, mediana (rango)	9,33 (1,1-26,1)	9,41 (1,2-22,7)	NS
Status de CMV			
D+/R+, n (%)	23 (52%)	78 (67%)	NS
D+/R-, n (%)	4 (9%)	13 (11%)	NS
D-/R+, n (%)	12 (27%)	18 (15%)	NS
D-/R-, n (%)	5 (11%)	8 (7%)	NS
Serodiscordancia CMV, n (%)	16 (36%)	31 (26%)	NS
Reactivaciones CMV			
1 episodio, n (%)	37 (84%)	85 (73%)	0,04
2 o más episodios, n (%)	25 (57%)	36 (30%)	< 0,001
Uso de Valganciclovir, n (%)	34 (77%)	56 (47%)	NS

nuestro centro. Se analizó la EMR mediante CMF en médula ósea (MO) y RT-PCR cuantitativa (NPM1, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, MLL, WT1) en MO y/o sangre periférica en los 30 días previos al TPH y +30 y +90 post-TPH, y el quimerismo en MO y células CD34+ purificadas mediante análisis de STR (AmpFISTR SGM Plus, Thermo Fisher) los días +30 y +90 post-TPH.

Resultados: De los 115 pacientes trasplantados, 58 pacientes presentaron EMR- y 57 EMR+ (Tabla 1), no encontrando diferencias significativas en las características entre grupos. La mediana de seguimiento fue de 39 meses. La supervivencia global (SG) a los 3 años para pacientes con EMR- pre-TPH fue del 72,5% vs 70,3% con EMR+ (p=0,41), con una supervivencia libre de evento (SLE) del 66,9% vs 66,1% (p=0,48), respectivamente (Figura 1). La mediana de inicio de la suspensión de la inmunosupresión (IS) fue de 82,5 días para pacientes con EMR- y de 68 días para EMR+ (p<0,001). La incidencia acumulada de EICR a II-IV y EICRc moderado-severo no presentó diferencias significativas. La incidencia acumulada de recaída (IAR) y mortalidad a los 2 años no fue significativamente diferente en ambos grupos. Los pacientes con EMR- al día +30 presentaron una SG a los 2 años del 83,5% frente al 58,1% en aquellos con EMR+ (p=0,03) y una SLE del 79,9% vs 48,6% (p=0,002) (Figura 2), así como una mayor IAR, 13,6% vs 29,8%. Tanto la SG como la SLE a los 3 años en los pacientes en quimerismo mixto (QM) en el día +30 fueron significativamente inferiores frente a los pacientes con quimerismo completo (QC), y la IAR significativamente superior en los pacientes con QM, tanto si este se detectó en médula ósea total como en linajes CD34+. El análisis multivariante confirmó el valor de la EMR en el día +30 como factor pronóstico independiente de SLE (HR 4,9).

Conclusiones: Los pacientes con LMA que presentan EMR positiva en el post-TPH precoz y aquellos que muestran QM en el día +30 tienen menor SLE, siendo la EMR+ al día +30 un factor independiente predictor de mortalidad libre de evento. La determinación de EMR y quimerismo en el post-TPH precoz permite identificar a pacientes con LMA con un mayor riesgo de recaída, que puedan beneficiarse de intervenciones post-TPH anticipadas.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés. Los autores señalados con * han tenido la misma contribución.

Tabla 1. Características de 115 pacientes con LMA.

	Cohorte global n=115	EMR + n=57	EMR - n=58	p-valor
Edad (media ± DS)	46,5 ± 11,1	47 ± 10,6	45,9 ± 11,5	0,58
Sexo (varón/mujer)	64/51	33/24	31/27	0,83
Riesgo ENL 2017				
Bajo	22 (19,1%)	12 (21,1%)	10 (17,2%)	0,47
Intermedio	40 (34,8%)	22 (38,6%)	18 (31%)	
Alto	53 (46,1%)	23 (40,4%)	30 (51,7%)	
LMA NPM1+	31 (27%)	16 (27,3%)	16 (28,1%)	0,92
LMA FLT3+	45 (39,1%)	24 (43,8%)	21 (36,2%)	0,42
Estado Pre-TPH				
RC1	95 (82,6%)	45 (78,9%)	50 (86,2%)	0,50
RC2	12 (10,4%)	7 (12,3%)	5 (8,6%)	
RC3	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (1,7%)	
Aplasia	7 (6,1%)	6 (10,5%)	2 (3,4%)	
EMR + pre-TPH				
Citometría en MO	-	40 (34,8%)	-	*
Molecular en MO	-	34 (29,6%)	-	
Molecular en EP	-	24 (20,9%)	-	
Donante				
Hermano HLA-identico	28 (24,3%)	13 (22,8%)	15 (26,8%)	0,47
DNE HLA-identico	18 (15,7%)	11 (19,3%)	7 (12,5%)	
Haploidentico	56 (47,8%)	29 (50,9%)	28 (48,4%)	
SCU-Dual	12 (10,4%)	4 (7%)	8 (13,8%)	
Fuente de PH				
GP	101 (87,8%)	51 (89,5%)	50 (86,2%)	0,18
MO	2 (1,7%)	2 (3,5%)	0 (0%)	
SCU	12 (10,4%)	4 (7%)	8 (13,8%)	
Acondicionamiento				
MAC	90 (78,3%)	38 (66,7%)	42 (72,4%)	0,50
RIC	25 (21,7%)	19 (33,3%)	16 (27,6%)	
Profilaxis EICR				
Cy-Post	79 (68,7%)	45 (78,9%)	34 (58,6%)	0,06
CSA+MTX	24 (20,9%)	8 (14%)	16 (27,6%)	
CSa+Preidrona	12 (10,4%)	4 (7%)	8 (13,8%)	

CO-152

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LMA TRAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Martín-Rojas R^{*1}, Oarbascoa G^{*1}, Bailén R¹, Gómez-Centurión I¹, Juárez LM¹, Dorado N¹, Martínez-Laperche C¹, Pérez-Corral A¹, Buño I¹, Anguita J¹, Díez-Martín JL¹, Kwon M¹

¹Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: La recaída es la principal causa de fracaso terapéutico en LMA tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La determinación de la enfermedad mínima residual (EMR) permite una evaluación más precisa de la profundidad de la respuesta obtenida e identifica pacientes con mayor riesgo de recaída.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue analizar el impacto de la EMR por citometría de flujo (CMF) y técnicas moleculares pre-TPH junto al quimerismo en el post-TPH alogénico precoz de pacientes con LMA.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con LMA en remisión completa trasplantados entre 2008 y 2019 en

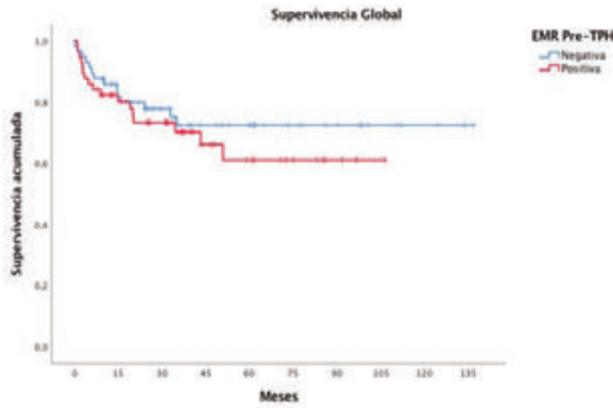


Figura 1. SG en pacientes con EMR+ al pre-TPH.

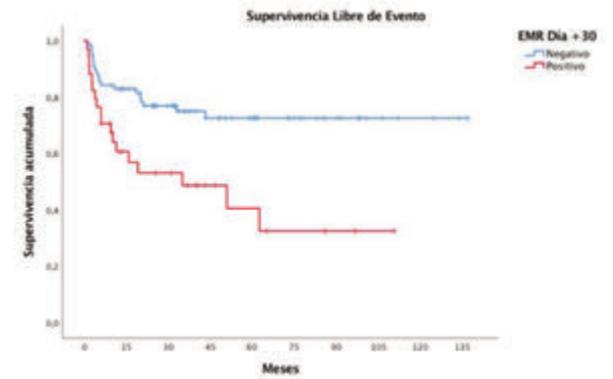


Figura 2. SLE en pacientes con EMR+ el +30.

CO-153

EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ES EFICAZ Y SEGURO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA: LA EDAD NO ES EL FACTOR LIMITANTE EN LOS RESULTADOS

Fernández-Luis Sara¹, Mora Barrios Joan Manuel¹, Cerezo Martín Juan Manuel¹, Yáñez San Segundo Lucrecia¹, Fernández-Escalada Noemí¹, Colorado Araujo Mercedes¹, López Duarte Mónica¹, Martín Sánchez Guillermo¹, Sánchez Escamilla Miriam¹, Insunza Gaminde Andrés¹, Cortés Vázquez Miguel Ángel¹, Richard Espiga Carlos¹, Aroyo Rodríguez José Luis², Lobeira Rubio Rocío¹, Rueda Ciller Beatriz de³, Hermosilla Fernández Mar⁴, Huesca Marco Betes Víctor⁵, Ocio San Miguel Enrique María¹, Bermúdez Rodríguez Aranzazu¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander; ²Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria. Santander; ³Servicio de Hematología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza; ⁴Servicio de Hematología. Hospital San Pedro. Logroño Logroño; ⁵Servicio de Hematología. Hospital San Jorge. Huesca

Introducción: El límite de edad en receptores de trasplante alogénico (aloTPH) no está bien establecido, siendo escasos los estudios que incluyen pacientes de edad avanzada. Asimismo, el aumento de edad se relaciona con mayor morbimortalidad, especialmente con acondicionamientos intensivos. La personalización del trasplante en función de patología basal, comorbilidad, estado funcional y edad pueden influir en los resultados. El objetivo primario es analizar los resultados del aloTPH en pacientes ≥ 60 años. Como objetivo secundario, investigar factores que se relacionan con mayor supervivencia.

Metodología: Se analizaron retrospectivamente 98 pacientes ≥ 60 años con un primer aloTPH realizado en nuestro hospital entre 2011 y 2019; con subanálisis en función de la edad: 60-64 (n=37), 65-69 (n=46) y ≥ 70 (n=15) años. El acondicionamiento se seleccionó según el estado de la enfermedad pre-aloTPH y características del paciente, prefiriéndose mieloablativos en pacientes con mayor riesgo de recaída. Se ajustó la

inmunosupresión según la fuente de progenitores y compatibilidad HLA.

Resultados: La mediana de edad fue 66 años (60-79), siendo la leucemia mieloide aguda (48%) la patología más frecuente. Los pacientes ≥ 65 años fueron con mayor frecuencia en respuesta completa al aloTPH. No hubo diferencias significativas entre los grupos considerando Karnofsky, HCT-CI, DRI, fuente de progenitores y profilaxis de enfermedad injerto contra receptor (EICR). La mediana de seguimiento de la serie fue 27,3 meses (2,5-107,7) (Tabla 1). La mediana de tiempo de hospitalización desde la infusión hasta el alta fue de 20 días (8-49). La incidencia acumulada de reingreso por cualquier causa a día 100 fue del 41%. El 37,8% de los pacientes desarrollaron EICR aguda grados II-IV, con incidencia acumulada de grados \geq III a día 100 del 16%. El 47% desarrollaron EICR crónica, con incidencia acumulada de moderada/grave a 1 y 2 años del 36%. La supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años fue 47%; la supervivencia global (SG), 51%; la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), 31% y la incidencia acumulada de recaída, 22%. Diferenciando entre los grupos de 60-64, 65-69 y ≥ 70 años, no hubo diferencias significativas en la mediana de días de hospitalización inicial (19, 20, 20; p=0,437) ni en la incidencia acumulada de reingreso a día 100 (46%, 39%, 33%; p=0,550). La incidencia acumulada de EICR aguda grado \geq III a día 100 tendió a ser menor con la edad (25%, 15%, 0%; p=0,138). La incidencia de EICR crónica a 1 año fue similar (41%, 32%, 30%; p=0,682). A 3 años, no hubo diferencias significativas en SLP (38%, 50%, 59%; p=0,640), SG (37%, 60%, 59%; p=0,384), MRT (35%, 27%, 35%; p=0,771) ni incidencia acumulada de recaída (26%, 23%, 7%; p=0,453) entre los grupos. En el análisis multivariante, se asociaron con mayor supervivencia la remisión completa pre-aloTPH (HR 0,48, IC95% 0,26-0,88; p=0,018), el DRI bajo/intermedio (HR 0,27, IC95% 0,13-0,53; p<0,001) y la sangre periférica como fuente de progenitores (HR 0,44, IC95% 0,23-0,83; p=0,012). Edad, sexo, líneas de tratamiento y TASPE previos, Karnofsky, HCT-CI, tipo de donante y acondicionamiento no influyeron en la SG.

Conclusiones: Una adecuada selección de pacientes con procedimientos individualizados, permite realizar aloTPH seguros y con buenos resultados en edades avanzadas. En nuestra experiencia, ni el incremento de la edad ni del HCT-CI se relacionaron con peor supervivencia. El control de la enfermedad pre-trasplante, el DRI bajo/intermedio y el uso de sangre periférica se relacionaron con mejor supervivencia.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Los autores señalados con * han tenido la misma contribución.

Tabla 1. Características de los pacientes. *Se incluye en acondicionamientos mieloablativos Busulfán >9mg/kg. **Otras profilaxis de EICR incluyen: 1 FK+corticoides, 1 CsA+alemtuzumab. Abreviaturas: CsA, ciclosporina; FK, tacrólimus; MMF, micofenolato; MTX, metotrexato; Cy, ciclofosfamida.

	Global (n=98)	60-64 años (n=37)	65-69 años (n=46)	≥ 70 años (n=15)	p valor
Sexo masculino, n (%)	66 (67,3)	23 (62,4)	24 (52,2)	19 (100)	0,008
Patología, n (%)					0,130
Leucemias agudas	50 (51)	13 (35,1)	27 (58,7)	8 (53,3)	
Leucemias crónicas	9 (9,2)	7 (18,9)	2 (4,3)	0	
MDS/MPN	23 (23,5)	6 (16,2)	13 (28,3)	4 (26,7)	
Linfomas	9 (9,2)	5 (13,5)	2 (4,3)	2 (13,3)	
Discreta células plasmáticas	4 (4,1)	3 (8,1)	1 (2,2)	0	
Aplasia medular	3 (3,1)	1 (2,7)	1 (2,2)	1 (6,7)	
Situación de enfermedad, n (%)					0,011
Respuesta completa	56 (57,1)	15 (40,5)	33 (71,7)	8 (53,3)	
Respuesta parcial	23 (23,3)	13 (35,1)	7 (15,2)	1 (6,7)	
Enfermedad estable	11 (11,2)	9 (24,1)	4 (8,7)	4 (26,7)	
Progresión	8 (8,2)	4 (10,8)	3 (6,5)	1 (6,7)	
Líneas tratamiento previas, mediana (rango)	1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-4)	2 (0-5)	0,021
TASPE previos, n (%)	13 (13,3)	7 (18,9)	4 (8,7)	2 (13,3)	0,394
Karnofsky, mediana (rango)	90 (90-100)	90 (90-100)	90 (90-100)	90 (90-100)	0,320
HCT-CI score, n (%)					0,409
≤ 3	53 (54,1)	21 (56,8)	22 (47,8)	10 (66,7)	
> 3	45 (45,9)	33 (89,2)	24 (52,2)	5 (33,3)	
DRI, n (%)					0,278
Bajo	12 (12,4)	8 (21,6)	3 (6,5)	1 (6,7)	
Intermedio	66 (67,3)	22 (59,5)	33 (71,7)	11 (73,3)	
Alto	17 (17,3)	6 (16,2)	9 (19,8)	3 (20,0)	
Donante, n (%)					0,111
Familiar idéntico	24 (24,3)	4 (10,8)	13 (28,3)	7 (46,7)	
Familiar haploalotípico	26 (26,5)	5 (13,5)	15 (32,6)	6 (40,0)	
No emparejados idénticos	38 (38,8)	18 (48,6)	16 (34,8)	4 (26,7)	
No emparejados mismatch	10 (10,2)	7 (18,9)	2 (4,3)	1 (6,7)	
Fuente de progenitores, n (%)					0,964
Sangre periférica	44 (44,9)	17 (45,9)	20 (43,5)	7 (46,7)	
Médula ósea	54 (55,1)	20 (54,1)	26 (56,5)	8 (53,3)	
Acondicionamiento mieloablativo*, n (%)	57 (58,2)	22 (59,5)	38 (82,6)	7 (46,7)	0,013
Profilaxis EICR, n (%)					0,236
CsA/FK + MMF/MTX	68 (69,4)	28 (75,7)	30 (65,2)	10 (66,7)	
FK + MMF + Cy/AMT	26 (26,5)	4 (10,8)	15 (32,6)	5 (33,3)	
Cy post	2 (2)	2 (5,4)	0	0	
Ouv**	2 (2)	1 (2,7)	1 (2,2)	0	
ATG	37 (37,8)	13 (35,1)	18 (39,1)	4 (26,7)	0,634

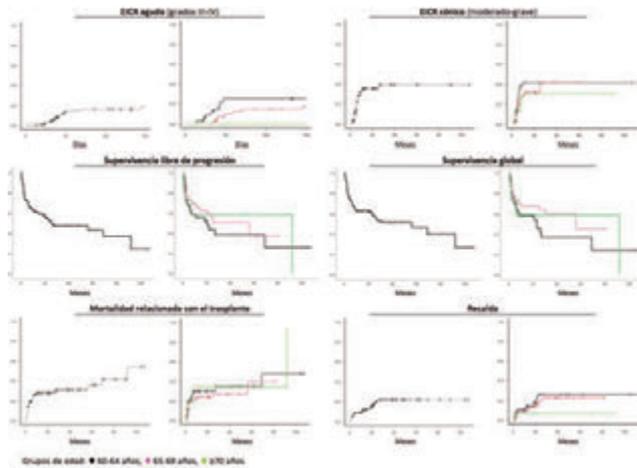


Figura 1. Curvas de supervivencia e incidencia acumulada. Grupos de edad: t 60-64 años, t 65-69 años, t ≥70 años

CO-154

RESULTADOS DE SEGUNDOS TRASPLANTES ALOGÉNICOS EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UN CENTRO

Paumard Rodríguez Elena¹, Aparicio Pérez Clara¹, Vázquez Díaz María Sofía¹, García Torres Estefanía¹, Rojas Contreras Rafael¹, Molina Hurtado José Ramón¹, Rodríguez Villa Antonia¹, Serrano López Josefina¹, Tabares Carrasco Salvador¹, Martín Calvo Carmen¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía

No hay ensayos clínicos que demuestren que la realización de un 2º TPH tras la recurrencia de la enfermedad de base sea la mejor opción de tratamiento, pero ésta es una de las estrategias terapéuticas en los pacientes que alcanzan respuesta tras la recaída, fundamentalmente si es una recaída tardía. Varios son los factores que influyen en el resultado de un 2º TPH, tales como el tipo de acondicionamiento, el uso del mismo o diferente donante, el tiempo desde el 1º TPH a la recaída y el desarrollo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). El objetivo de nuestro estudio es analizar los resultados y factores pronósticos en los pacientes sometidos a un 2º TPH alogénico en nuestro centro.

Metodología: Se incluyen 126 pacientes que han recibido un 2º TPH alogénico en nuestro centro entre 1995-2019, siendo el 1er TPH tanto autólogo como alogénico. Hemos establecido 2 grupos (auto-alo: 1º autólogo-2º alogénico y alo-alo: 1º alogénico-2º alogénico). En la mayoría de los casos (89%) el 2º TPH se realizó por recaída de su hemopatía de base. Las características de los pacientes Tabla 1.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 77 meses (rango: 4-287), las probabilidades de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y probabilidad de recaída (PR) a los 5 años son 46±5%, 39,7±5% y 42±6% en grupo auto-alo y 41±1%, 33±9,5 y 57±11 en grupo alo-alo, respectivamente. No observamos diferencias significativas en la SG, SLP y PR según la intensidad de acondicionamiento utilizado en el 2º TPH. La mortalidad relacionada con el trasplante en los primeros 100 días (MRT100) y la MRT global es de 23,4% y 39,4% en grupo auto-alo y 12,5% y 18,8% en grupo alo-alo, respectivamente. No hay diferencias en la MRT100 ni MRT global según la intensidad del acondicionamiento del 2º TPH. La incidencia de enfermedad veno-oclusiva hepática es de 10% en grupo auto-alo y 12% en grupo alo-alo. La SLP es mayor en los pacientes trasplantados en situación de respuesta completa (RC): 45±7% vs 30±6% (p: 0,17). Esta ventaja en la SLP en el caso de realizar el 2º TPH en situación de RC alcanza significación estadística en el grupo auto-alo: 47,6±8% vs 28,7±6%, p=0,05. La presencia o no de enfermedad del injerto contra el huésped aguda (EICH aguda) no influye significativamente en la SG, SLP y PR en ninguno de los grupos. Sin embargo, la presencia de EICH crónico sí produce una disminución de la PR y un aumento de la SLP y SG, siendo estadísticamente significativo en el caso de la SG: 63±7% vs 52±8% (p=0,04) en el grupo total de pacientes (Figura 1). Al separar a los pacientes según EICH crónico, aquellos con EICHc grados mode-

rado-severo tienen una PR significativamente menor: 28±7% vs 50±7% (p: 0.05) y una SLP mayor 55±8,6% vs 43±6,6% (p: 0.269). No observamos diferencias de SG, SLP ni PR según se use mismo o diferente donante en el 2º TPH. Tampoco hemos observado diferencias en el resultado del 2º TPH en función de si la recaída era precoz o tardía. Resultados Tabla 2.

Conclusión: La realización de un 2º TPH en pacientes que recaen tras un 1º es una opción de tratamiento factible que ofrece una supervivencia del 45±4.6% a los 5 años, siendo los principales factores que influyen el estado de la enfermedad al 2º TPH y el desarrollo de EICH crónico.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	AUTO-ALO (n=94)	ALO-ALO (n=92)
Sexo (V/M)	67 (71%) / 27 (29%)	23 (25%) / 69 (75%)
Edad 2ºTPH (años, mediana-rango)	47 (5-64)	21 (1-59)
ENFERMEDAD DE BASE		
• Leucemia Aguda	25 (27%)	21 (23%)
• Linfoma	39 (41%)	0
• Mieloma	27 (29%)	0
• Otros	3 (3%)	11 (12%)
RAZÓN 2º TPH		
• Recaída	84 (89%)	28 (30%)
• Fallo injerto	1 (1%)	4 (4%)
• Tandem	9 (10%)	0
TIPO 2º TPH		
• Hermano HLA-identico, 7/8	41 (44%)	13 (14%)
• DNE identico, 7/8	31 (33%)	9 (10%)
• Haploidentico	17 (18%)	10 (11%)
• SCU	5 (5%)	0
Estatus enfermedad pre-2º TPH		
• RC	43 (46%)	13 (14%)
• No RC	50 (53%)	15 (16%)
• fallo de injerto	1 (1%)	4 (4%)
ORIGEN PH		
• MO	21 (22%)	4 (4%)
• SP	67 (71%)	24 (26%)
• SCU	6 (7%)	4 (4%)
ACONDICIONAMIENTO 2º TPH		
• AMA	35 (37%)	13 (14%)
• AIR	59 (63%)	15 (16%)
• Sin acondicionamiento	0	4 (4%)
Sexo Donante (V/M)	59 (63%) / 35 (37%)	17 (19%) / 15 (16%)
Tiempo entre trasplantes meses (mediana-rango)	20 (1-165)	17 (1-233)
Recaída precoz tras 1º TPH (<12 meses)	46 (49%)	11 (12%)

Tabla 2. Resultados.

	AUTO-ALO (n=94)	ALO-ALO (n=92)
EVOH	9 (10%)	4 (4%)
EICH aguda 2º grado II	67 (71%)	19 (21%)
EICH crónica		
• Moderada-severa	37 (39%)	16 (17%)
• Recaída tras 2º TPH	26 (28%)	13 (14%)
Fallo injerto del 2º TPH	3 (3%)	2 (2%)
MRT		
• MRT100	22 (23%)	4 (4%)
Causa óbitus		
• Progresión	19 (20%)	12 (13%)
• Infección	12 (13%)	1 (1%)
• EICH	11 (12%)	2 (2%)
• EVOH	9 (10%)	1 (1%)
• Hemorragia	1 (1%)	-
• Fallo injerto	1 (1%)	2 (2%)
• MAT	2 (2%)	-
• SLP post-TPH	1 (1%)	-
• Neoplasias secundarias	2 (2%)	-
• Otros	4 (4%)	-
Probabilidad SLE a los 5 años	39,7±5%	33±9,5%
Probabilidad SG a los 5 años	46±5%	41±1%
Probabilidad de recaída a los 5 años	42±6%	57±11%

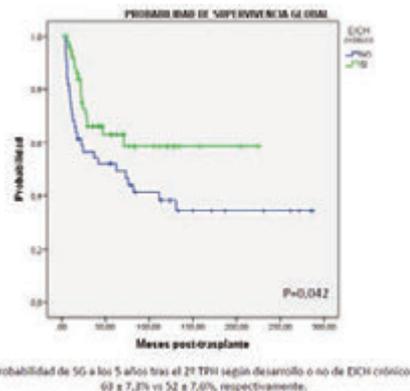


Figura 1.

CO-155

SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN FUNCIÓN DE LA ENFERMEDAD PRE-TRASPLANTE Y LA INTENSIDAD DEL ACONDICIONAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Núñez-Torrón Claudia¹, Martín Fernando¹, Luna Alejandro¹, Sáez Adolfo Jesús¹, Marquet Juan¹, Pérez Lucía¹, Jiménez Carlos¹, Astibia Beatriz¹, Michael Berta¹, García Irene¹, Piris Miguel¹, Villarrubia Jesús¹, Roldán Ernesto¹, Martín María Eulalia¹, Moreno Gemma¹, López Javier¹, Herrera Pilar¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: Los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con Enfermedad Mínima Residual (EMR) por citometría de flujo (CMF) o Enfermedad Activa (EA) previa al trasplante alogénico representan un grupo con alto riesgo de recaída. En estos pacientes no queda claro si un régimen de intensidad reducida (RIC) respecto a acondicionamientos Mieloablativos (MA) es suficiente para alcanzar tasas de supervivencias adecuadas.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo de 108 pacientes trasplantados en un centro entre 2012-2020. Todos los pacientes tenían un estudio medular valorable previo al trasplante. Hemos dividido nuestra cohorte en tres grupos: Grupo 1 pacientes en Remisión Citológica con o sin recuperación hemoperiférica (RC/RCi) con EMR-, Grupo 2 pacientes en RC/RCi con EMR =0.1% por citometría y Grupo 3 pacientes con EA.

Resultados: Las características basales de la población se reflejan en la Tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 11.5 meses (rango 5.5-35.5). La Supervivencia Libre de Evento a los 2 años (SLE-2) fue del 38% y Supervivencia Global a los 2 años (SG-2) del 49%. La SLE-2 fue del 52% en el Grupo 1 vs 30% en el Grupo 2 vs 15% en el Grupo 3. La Hazard Ratio comparando el Grupo 1 con el Grupo 2 fue de 1.6 (IC 95% (0.8-3)), p=0.1) y la HR comparando el Grupo 1 con el Grupo 3 fue de 1.9 (IC 95% 1.4-2.6), p<0.001). La SG a los 2 años (SG-2) del 60% en el Grupo 1 vs 52% en el Grupo 2 y 23% en el Grupo 3 (HR Grupo 1 vs Grupo 2 1.3, IC 95% (0.6-2.6), p=0.4), HR Grupo 1 vs Grupo 3 1.7, IC 95% (1.2-2.3)) (Figura 1). Hemos estratificado a los pacientes en función de la intensidad del acondicionamiento recibido (MA vs RIC vs RIC secuencial). En la población global la SLE-2 fue del 50% con regímenes MA, 30% con RIC y 0% con RIC secuencial y la SG-2 de un 58% vs 42% vs 15% respectivamente. Hemos analizado dentro de cada subgrupo el impacto de la intensidad del acondicionamiento. La SLE-2 en el grupo 1 en función del acondicionamiento fue del 67% con MA vs 41% con RIC (HR 2.1 IC 95% (1.02-4.6),p=0.04) y la SG-2 de 68% vs 40% respectivamente (HR 2.1 IC 95% 0.9-4.8),p=0.06). En el grupo 2 la SLE-2 fue de un 40% con MA y de un 15% con RIC (HR 1.4 IC 95% (0.5-3.6), p=0.4) y la SG-2 fueron del 52% con MA y 50% con RIC (HR 1.5, IC 95% (0.5-4.3), p=0.4). En el grupo 3 la SLE-2 fue de 14% con MA vs 0% con RIC y 0% con RIC secuencial (HR 1.4 IC 95% (0.8-2.4), p=0.2) y la SG-2 fue del 34% con MAC vs 0% con RIC vs 14% con RIC secuencial (HR 1.02, IC 95% (0.5-1.7),p= 0.9) (Figura 2).

Conclusiones: La carga de enfermedad previa al trasplante tiene un gran impacto en los resultados del trasplante en términos de SG y SLE. La intensidad del acondicionamiento MA tiene un impacto positivo en los pacientes con EMR-, siendo su beneficio más marginal en los casos con EMR =0.1% o EA. En estos casos debemos implementar estrategias posttrasplante para aumentar la supervivencia.

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

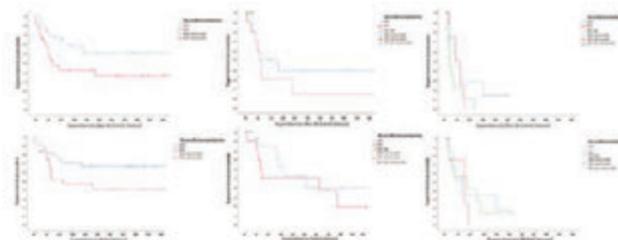


Figura 2. SLE y SG en función de la intensidad del acondicionamiento en el Grupo 1 (izquierda), Grupo 2 (centro) y Grupo 3 (derecha).

Tabla 1. Características basales de la población.

Variables	RC/RCi EMR- n=63	RC/RCi EMR+ n=25	Enfermedad activa, n=20
Sexo varón, n (%)	35 (55.6%)	17 (68%)	11 (55%)
Edad, mediana (rango)	54 (45-59)	50 (33.5-61.5)	52.5 (46-61)
Clasificación European LeukemiaNet, n (%)			
- Riesgo favorable	11 (17.5%)	6 (24%)	0 (0%)
- Riesgo intermedio	31 (49.2%)	10 (40%)	10 (50%)
- Riesgo adverso	21 (33.3%)	9 (36%)	10 (50%)
LMA con cambios asociados a mielodisplasia, n (%)	20 (31.7%)	10 (40%)	13 (65%)
LMA asociada a terapia, n (%)	11 (17.5%)	4 (16%)	2 (10%)
Mejor respuesta a la inducción (1 o 2 ciclos), n (%)			
- RC/RCi EMR-	37 (58.7%)	1 (4%)	1 (5%)
- RC/RCi EMR+	14 (22.2%)	12 (48%)	5 (25%)
- RC (EMR por CMF no conocida)	7 (11.1%)	4 (16%)	2 (10%)
- Refractaria	3 (4.8%)	7 (28%)	12 (60%)
- No conocida	2 (3.2%)	1 (4%)	0 (0%)
Intensidad del acondicionamiento, n (%)			
- MA	38 (60.3%)	14 (56%)	7 (35%)
- RIC	25 (39.7%)	10 (40%)	4 (20%)
- RIC secuencial	0 (0%)	1 (4%)	9 (45%)
Tipo de donante, n (%)			
- Donante emparentado	22 (34.9%)	6 (24%)	4 (20%)
- Donante no emparentado	19 (30.2%)	10 (40%)	7 (35%)
- Haploidéntico	22 (34.9%)	9 (36%)	9 (45%)
1º RC al momento del trasplante, n (%)	56 (88.9%)	20 (80%)	NA
Nº de ciclos Qt previo al trasplante, mediana (rango)	3 (2-3.25)	2 (2-4)	3 (2-4)
Días desde dx hasta el trasplante, mediana (rango)	187 (143-265)	133 (94-233)	187 (139-222)

Qt: quimioterapia; dx: diagnóstico

CO-156

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POSITIVA PRE-TRASPLANTE POR CITOMETRÍA DE FLUJO SEGÚN PUNTO DE CORTE ESTABLECIDO EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Núñez-Torrón Claudia¹, Martín Fernando¹, Sáez Adolfo Jesús¹, Luna Alejandro¹, Pérez Lucía¹, Jiménez Carlos¹, Astibia Bea¹, Piris Miguel¹, Villarrubia Jesús¹, Roldán Ernesto¹, Martín María Eulalia¹, Chinaea Anabelle¹, García Valentín¹, Moreno Gemma¹, López Javier¹, Herrera Pilar¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: Actualmente se considera que los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y enfermedad mínima residual (EMR) positiva previa al trasplante son un grupo con alto riesgo de recaída. Una de las técnicas para objetivar la EMR es la citometría de flujo, utilizándose generalmente un punto de corte 0.1% para la positividad. Es incierto la significancia clínica de aquellos pacientes con una positividad >0% <0.1% y se recomienda intentar definir el pronóstico en este subgrupo.

Material y Métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo de 88 pacientes trasplantados en nuestro centro entre los años 2012 y 2020. Todos los pacientes alcanzaron remisión citológica (RC) con o sin recuperación hemoperiférica previa al trasplante alogénico. Hemos dividido a nuestra cohorte en tres grupos: Grupo 1 pacientes con EMR

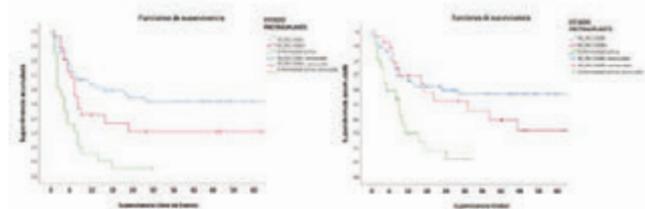


Figura 1. SLE y SG en función del estado pretrasplante.

negativa, Grupo 2 pacientes con EMR entre >0 y <0.1% y Grupo 3 pacientes con EMR =0.1%.

Resultados: Las características basales de la población se reflejan en la Tabla 1. No se encontraron diferencias significativas salvo para la respuesta a la inducción. La mediana de seguimiento de la cohorte global fue de 13.5 meses (rango 6-43.5). La Supervivencia Libre de Recaída a los 4 años (SLR-4) fue del 47% y la Supervivencia Global a los 4 años (SG-4) del 50%. En el grupo 1 la SLR-4 fue del 52.5% vs 59% en el grupo 2 vs 30% en el grupo 3. La SG en el grupo 1 fue del 60% vs 60% en el grupo 2 vs 31% en el grupo 3 (Figura 1). La Hazard Ratio (HR) para la SLR y la SG comparando el grupo 1 y 2 fue de 0.9 (IC 95% (0.3-2.5),p=0.7) y 1.1 (IC 95% (0.4-3),p=0.8) respectivamente. La HR para la SLE y la SG comparando al grupo 1 y 3 fue de 1.2 (IC 95% (0.9-1.7),p=0.1) y 1.1 (IC 95% (0.8-1.6),p=0.3). Hemos estratificado a los pacientes en función del riesgo citogenético según la clasificación de la European LeukemiaNet. En el grupo 1 la SLR-4 fue del 79% en los pacientes de riesgo favorable (RF) vs 55% en los de riesgo intermedio (RI) y 53% en los de riesgo adverso (RA) (HR 1.2 IC 95% (0.6-2.3),p=0.4) y la SG-4 fue de 79% vs 54% vs 53% respectivamente (HR 1.3, IC 95% (0.6-2.5),p=0.3). En el grupo 2 la SLR-4 fue del 100% para los de RF vs 83% en los de RI y 33% en los de RA (HR 3.9, IC 95% (0.4-30), p= 0.1) y la SG-4 del 100% vs 82% vs 36% respectivamente (HR 4, IC 95% (0.5-32),p=0.1). En el grupo 3 la SLR-4 en los pacientes de RF fue del 82% vs 0% en los de RI y 0% en los de RA (HR 2.1 IC 95% (1.1-4.1),p=0.02) y la SG-4 del 82% vs 0% vs 0% respectivamente (HR 1.6, IC 95% (0.8-3.3),p=0.1) (Figura 2).

Conclusiones: En nuestra población global la EMR positiva >0.1% pre-trasplante identificó un grupo con peor SLR y SG que aquellos con EMR detectable entre >0 y <0.1%. La EMR positiva >0.1% es especialmente relevante en los grupos de RI y RA de la European LeukemiaNet. En el subgrupo citogenético de RA incluso cualquier nivel de EMR detectable podría identificar pacientes con una SG y SLE posttrasplante desfavorables. Debemos establecer estrategias posttrasplante en estos pacientes para mejorar la supervivencia.

Tabla 1. Características basales de la población en función de la EMR.

Variables	Grupo 1 n=49	Grupo 2 n=14	Grupo 3 n=25
Edad, media años (DE)	50.9 (11.1)	54.5 (18.6)	48.1 (14.3)
Sexo, varón n (%)	29 (59.2%)	6 (42.9%)	17 (68%)
Clasificación ELN, n (%)			
- Riesgo favorable	10 (20.4%)	1 (7.1%)	6 (24%)
- Riesgo intermedio	25 (51%)	6 (42.9%)	10 (40%)
- Riesgo adverso	14 (28.6%)	7 (50%)	9 (36%)
LMA-CAM, n (%)	16 (32.7%)	4 (28.6%)	10 (40%)
LMA asociada a terapia, n (%)	7 (14.3%)	4 (28.6%)	4 (16%)
Respuesta a la inducción (1 o 2 ciclos), n (%)			
- RC EMR-	30 (61.2%)	7 (50%)	1 (4%)
- RC EMR+	11 (22.4%)	3 (21.4%)	12 (48%)
- Refractaria	3 (6.1%)	0 (0%)	7 (28%)
- Desconocido	5 (10.2%)	4 (28.6%)	5 (20%)
TPH en 1º RC, n (%)	44 (89.8%)	12 (85.7%)	20 (80%)
N.º ciclos previo al TPH, mediana (rango)	3 (2-4)	2.5 (2-3)	2 (2-4)
Días desde el día hasta el TPH, mediana (rango)	187 (141-264)	183 (142-476)	133 (94-233)
Intensidad del acondicionamiento, n (%)			
- Mieloblástico	29 (59.2%)	9 (64.3%)	14 (56%)
- Intensidad reducida	20 (40.8%)	5 (35.7%)	11 (44%)
Tipo de donante, n (%)			
- Emparentado	15 (30.6%)	7 (50%)	6 (24%)
- No emparentado	16 (32.7%)	3 (21.4%)	10 (40%)
- Haploidéntico	18 (36.7%)	4 (28.6%)	9 (36%)

DE: Desviación estándar; ELN: European LeukemiaNet; LMA-CAM: Leucemia Mielóide Aguda con Cambios asociados a blastocitos; RC: Remisión completa; EMR: Enfermedad mínima residual; TPH: Trasplante Progenitores hematopoyéticos; CR: Completo.

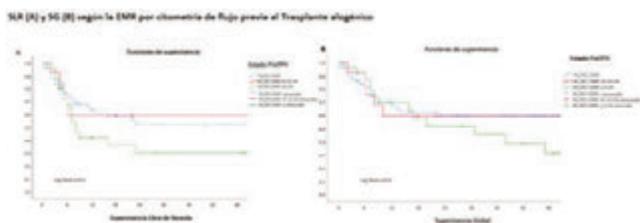


Figura 1.



Figura 2.

CO-157

FACTORES DE RIESGO Y SUPERVIVENCIA DEL FALLO DE INJERTO EN EL TRASPLANTE HAPLOIDENTICO CON DEPLECIÓN T EX VIVO

Díaz Pérez Miguel Angel¹, López Ivan¹, Zubicaray Josune¹, Molina Blanca¹, Peretó Alba², Sebastián Elena², Sevilla Julian², González Vicent Marta¹

¹Hospital Niño Jesús (Madrid); ²Hospital Niño Jesús (Madrid)

Introducción: El fallo de injerto es una complicación poco frecuente pero grave en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Hay muy pocos estudios sobre esta complicación en el trasplante haploidentico usando depleción T *ex vivo*.

Métodos: Un total de 148 pacientes pediátricos (94 niños) con hematopatías malignas (78 LLA y 65 LMA) que recibieron un TPH haploidentico entre 2005 y 2020 fueron incluidos en el estudio. La edad media de los donantes fue de 40 años (2-54 años). El acondicionamiento fue mielo-ablativo en todos sin usar ICT.

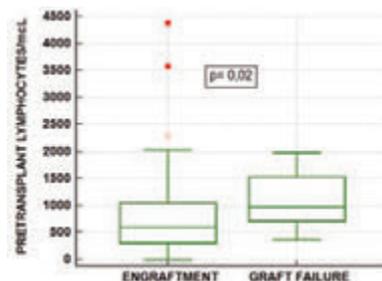


Figura 1. Linfocitos pretrasplante y fallo de injerto.

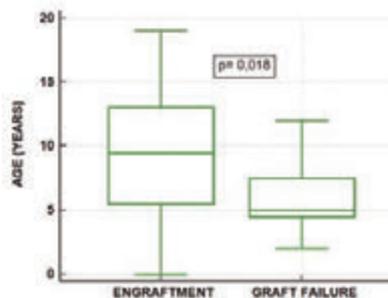


Figura 2. Edad del paciente y fallo de injerto.

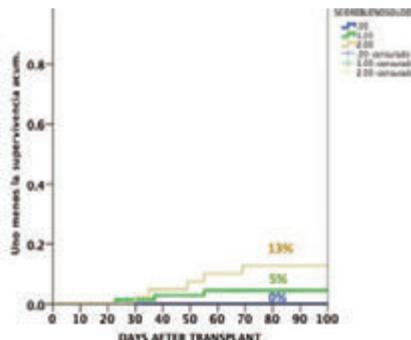


Figura 3. Factores de riesgo de fallo de injerto.

Resultados: Un total de 20 trasplantes (Incidencia global del 13%) presentó fallo de injerto (12 primario y 8 secundario). Sólo en 1 caso se encontraron anticuerpos anti-HLA positivos. El análisis univariado mostró que la edad del paciente (13% en <9 años vs 3% en ≥9; p= 0.018), fase de la enfermedad (precoz 15% vs avanzada 5%; p=0.03), linfocitos totales pre-TPH (15% con ≥700/mL vs 2% con <700/mL; p=0.02), linfocitos T pre-TPH (17% con ≥350/mL vs 0% con <350/mL; p=0.007), CD4+ pre-TPH (15% con ≥150/mL vs 2% con <150/mL; p=0.006), CD8+ pre-TPH (17% con ≥150/mL vs 0% con <150/mL; p=0.003) se asociaron con un aumento del riesgo de fallo de injerto. Sin embargo, en el análisis multivariado, solo la cifra de linfocitos totales (≥700/mL: HR; 5.8: 1.2-27.8; p= 0.02, Figura 1) y la edad del paciente (< 9 años: HR; 5.0: 1.1- 23.4; p=0.04, Figura 2) se asociaron con fallo de injerto. La generación de una puntuación de riesgo utilizando esos 2 factores, mostró un 5% de riesgo de fallo de injerto para los pacientes con 1 punto y un 13% para los pacientes con 2 puntos (Figura 3). Con un seguimiento medio de 4 años (rango, 3 meses-15 años), la supervivencia de la serie fue del 60% sin diferencias entre pacientes con y sin fallo de injerto.

Conclusiones: Nuestro estudio permite identificar factores de riesgo para fallo de injerto (edad del paciente y mediana de linfocitos pretrasplante) en un tipo de trasplante cada vez más frecuente. El uso de quimioterapia de linfodepleción, como la usada en las terapias con CAR-T, ayudaría a disminuir la cantidad de linfocitos pre-TPH y, por tanto, el riesgo de fallo de injerto.

CO-158

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INFUSIÓN DE LINFOCITOS DE DONANTE TRAS TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE: ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (GETH)

Martín-Sánchez Guillermo¹, Sánchez-Escamilla Miriam¹, Bailén Rebeca², Kwon Mi², Herrera Inmaculada Concepción³, García-Sola Abel⁴, Balaguer-Roselló Aitana⁵, García-Cadenas Irene⁶, Heras-Fernando Maria Inmaculada⁷, López-Corral Lucía⁸, Yañez Lucrecia¹, Colorado Merced¹, Díez-Martín José Luis², Pascual-Gascón María Jesús⁴, Sanz Guillermo⁵, Sierra Jordi⁶, Vicente-García Vicente⁷, Caballero Dolores⁸, Ocio Enrique M¹, Bermudez Aranzazu¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL); ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ³Hospital Universitario Reina Sofía; ⁴Hospital Regional Universitario Málaga; ⁵Hospital Universitario y Politécnico La Fé; ⁶Hospital de la Santa Creu I Sant Pau; ⁷Hospital General Universitario Morales Meseguer; ⁸Hospital Clínico Universitario Salamanca

Introducción: La infusión de linfocitos de donante (ILD) post-trasplante haploidéntico de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) se ha usado en casos de quimerismo mixto y para prevenir o tratar recaídas, pero también puede favorecer el desarrollo de enfermedad injerto contra receptor (EICR), con su morbilidad asociada. En este trabajo revisamos los resultados de 206 ILD de donante haploidéntico infundidas en 56 pacientes de 8 centros.

Métodos: Los pacientes analizados habían recibido previamente un TPH no manipulado de sangre periférica (n=45) o médula ósea (n=11) de un donante familiar haploidéntico, tras acondicionamiento mieloablativo (n=27) o no mieloablativo (n=29) entre los años 2011 y 2019. La mediana de edad al TPH era de 37 (2-68) años y las indicaciones fueron: leucemia mieloblástica aguda (LMA n=30), leucemia linfoblástica aguda (LLA n=9), linfoma de Hodgkin (LH n=6), síndromes mielodisplásicos (SMD n=5), linfoma no Hodgkin (LNH n=3) y otros (n=3). La profilaxis de EICR se basó en ciclofosfamida post-TPH en combinación con tacrolimus y micofenolato (n=28), ciclosporina y micofenolato (n=22) o exclusivamente con tacrolimus (n=6). Trece (23%) pacientes habían recibido un trasplante alogénico previo. Los linfocitos para las ILD se recolectaron del mismo donante sin movilización previa a la aféresis y ninguno de los pacientes se encontraba bajo inmunosupresión o con EICR activa en el momento de la primera infusión. Las indicaciones para ILD fueron: profilaxis de recaída (n=16), tratamiento anticipado en pacientes con enfermedad mínima residual positiva o PET con baja captación (n=17) y tratamiento de recaídas francas (n=23).

Resultados: Las características de las ILD se recogen en la Tabla 1. Los pacientes tratados de forma anticipada o por recaída franca recibieron una mediana de dosis inicial y máxima superior a aquellos tratados de

forma profiláctica y se asoció con mayor frecuencia tratamiento sistémico. Los resultados y complicaciones de las ILD en cada grupo se recogen en la Tabla 2. De forma global 26 (46%) pacientes desarrollaron EICR aguda y 16 (29%) crónica, siendo grados III-IV para la aguda o severa para la crónica en 9 (16%) y 5 (9%) casos respectivamente y precisando 23 (41%) pacientes inmunosupresión sistémica. Únicamente un paciente (2%) falleció por EICR, siendo la principal causa de muerte de la serie la recaída o progresión de la enfermedad (n=16, 29%). A pesar de ser un grupo de alto riesgo de recaída, la mitad (n=8) de los pacientes tratados de manera profiláctica no recaen con una mediana de seguimiento de 14 meses. De forma relevante, las tasas de remisión completa (RC) para aquellos tratados de forma anticipada y por recaída franca fueron del 41% (n=7) y 48% (n=11) respectivamente. En el grupo de tratamiento anticipado no se observó ninguna recaída durante el seguimiento mientras que 6 (26%) pacientes tratados por recaída franca mantienen la respuesta. La mediana de supervivencia global (SG) no se alcanzó si el tratamiento era profiláctico o anticipado, siendo de 17 meses en caso de recaída franca (Figura 1).

Conclusiones: La ILD post-trasplante haploidéntico es un procedimiento seguro, siendo la principal complicación el desarrollo de EICR pero con escasa incidencia de formas graves y baja mortalidad asociada (2%). Puede resultar una estrategia eficaz en pacientes con alto riesgo de recaída o recaídas incipientes y demuestra beneficio en un subgrupo de pacientes con recaídas francas en combinación con otras terapias sistémicas (26% alcanzaron RC duradera).

Ninguno de los autores declara conflicto de interés en este trabajo.

Tabla 1. Características de las ILD.

	Profilaxis (n=16)	Anticipado (n=17)	Tratamiento (n=23)
Mediana dosis desde TPH a 1ª ILD	4 (1 - 7)	7 (1 - 60)	11 (1 - 39)
Mediana dosis inicial (CT) x 10 ⁶ /kg	8.1 (0.80 - 5)	1 (0.01 - 5)	8.5 (0.01 - 18)
Mediana dosis máxima (CT) x 10 ⁶ /kg	8.5 (0.01 - 30)	2 (0.1 - 30)	3.2 (0.01 - 100)
Tratamiento adyuvante, n (%)			
• Radioterapia	0	0	5 (23%)
• Aracina	0	5 (30%)	4 (17%)
• Quimioterapia	0	1 (6%)	11 (47%)
• Az monoclona	0	0	4 (17%)
• Inhibidor FLT3	1 (6%)	1 (6%)	0

Tabla 2. Resultados: y complicaciones de las ILD.

	Profilaxis (n=16)	Anticipado (n=17)	Tratamiento (n=23)
Diagnóstico			
• LMA	11 (69%)	11 (64%)	8 (35%)
• LLA	3 (20%)	2 (12%)	4 (17%)
• SMD	1 (6%)	1 (6%)	3 (13%)
• LH	1 (6%)	1 (6%)	4 (17%)
• LNH	0	1 (6%)	2 (9%)
• Otro	0	1 (6%)	2 (9%)
Mediana meses seguimiento desde 1ª ILD	14 (2 - 61)	20 (1 - 79)	17 (1 - 70)
Respuesta a ILD, n (%)	No se aplicó: 8 (50%)	RC: 7 (41%)	RC: 11 (48%)
Vivos y mantienen respuesta a ILD en último seguimiento, n (%)	8 (50%)	7 (41%)	6 (26%)
	LMA: 7	LMA: 4	LMA: 3
	LLA: 1	SMD: 1	LH: 2
		LH: 1	LMC: 1
		MPP: 1	
EICR post-ILD, n (%)	5 (31%)	7 (41%)	14 (61%)
• Grado III-IV	1 (6%)	4 (24%)	4 (17%)
EICR post-ILD, n (%)	6 (38%)	6 (35%)	4 (17%)
• Severo	4 (25%)	0	1 (4%)
Mortalidad, n (%)	3 (19%)	5 (29%)	14 (61%)
• Recaída / progresión	2	3	13
• EICR	0	1	0
• Otro	1 (transplante)	1 (cardiaca)	1 (hemorragia)

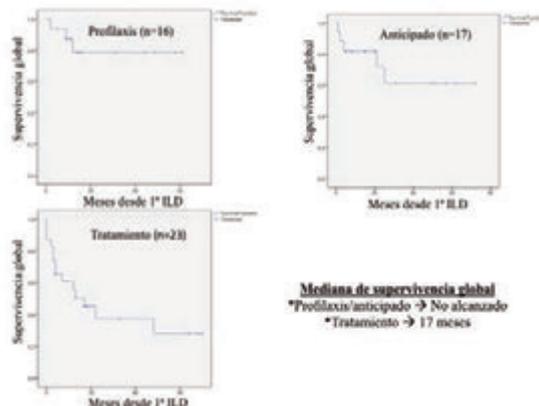


Figura 1.

CO-159

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO A TRAVÉS DEL ANÁLISIS DE LA FUNCIONALIDAD LINFOCITARIA ESPECÍFICA DE VIRUS

Vallejo Miren¹, Viguria M^a Cruz², Zudaire Maite², Solán Laura³, Gayoso Jorge³, Domingo M^a Pilar⁴, Redrado Sergio⁴, Galvez Eva M^a, Fernández-Irigoyen Joaquín¹, Santamaría Enrique¹, Ostiz Ainhoa¹, Rojas Elvira¹, Ibáñez Berta¹, Sánchez M^aPiva², Zabalza Amaya², Ramírez Natalia¹

¹Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra, Universidad Pública de Navarra, IdiSNA; ²Complejo Hospitalario de Navarra, IdiSNA; ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ⁴Instituto de Carboquímica (ICB-CSIC)

Introducción: En la actualidad no se conocen la o las causas por las que pacientes que han sido sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH) presentan diferentes perfiles de respuesta inmunológica que condicionan la susceptibilidad de sufrir infecciones víricas por Citomegalovirus (CMV), Virus Epstein-Barr (VEB) o Adenovirus (AdV). El objetivo del estudio es determinar la asociación entre los patrones de recuperación de LT CD4+ y CD8+ funcionales específicos de virus que se observan en pacientes sometidos a alo-TPH y la infección por estos virus.

Métodos: Se incluyeron 35 pacientes adultos que recibieron un primer alo-TPH durante el período comprendido entre 2017-2019. La infección por CMV o VEB se definió como la detección de ADN viral en sangre periférica (SP) ≥ 100 copias/ml o ≥ 500 copias/ml, respectivamente. Para AdV, la presencia de ADN vírico se consideró un resultado positivo. Las muestras de SP extraídas antes de la infusión de progenitores hematopoyéticos (pre-TPH) y en los días +30, +90 y +150 posteriores al alo-TPH, fueron estimuladas simultáneamente *ex vivo* con los PepTivators CMV_{pp65}, VEB_{EBNA-1} y AdV_{Hexon} (Miltenyi Biotec), y analizadas mediante citometría de flujo (FACSCanto™ II, BD). La producción de IFN- γ , IL-2 y la expresión de CD40L, CD107a por parte de los LT CD4+ y CD8+ activados fue estudiada. A continuación, se calculó la incidencia acumulada de infección por cada virus durante 180 días post-TPH en función de los resultados obtenidos.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos.

Parámetro	Pacientes (n=35)	No CMV (n=18)	Infección CMV (n=17)	p-valor
Edad, mediana (rango), años	52 (20-71)	50 (21-71)	48 (22-67)	0,590
Ratio sexo (hombre/mujer)	20/15	7/11	13/4	0,041
Enfermedad, nº de pacientes (%)				
LAM	10 (28,6)	6 (33,3)	4 (23,5)	0,711
LNH	7 (20,0)	2 (11,1)	5 (29,4)	0,228
SMD	5 (14,3)	3 (16,6)	2 (11,8)	1
LAL	4 (11,4)	2 (11,1)	2 (11,8)	1
Neoplasia mieloproliferativa	4 (11,4)	3 (16,6)	1 (5,9)	0,603
LH	2 (5,7)	0 (0,0)	2 (11,8)	0,229
Leucemia bifenotípica	2 (5,7)	1 (5,6)	1 (5,9)	1
LLC	1 (2,9)	1 (5,6)	0 (0,0)	1
Tipo de donante, nº (%)				
Hermano HLA-Idéntico	15 (42,9)	8 (44,4)	7 (41,1)	1
Haplodéntico	15 (42,9)	7 (38,8)	8 (47,1)	0,738
DNE	5 (14,2)	3 (16,8)	2 (11,8)	1
Régimen de acondicionamiento, nº (%)				
Milelabiatiivo	18 (51,4)	9 (50,0)	8 (47,1)	1
De intensidad reducida	17 (48,6)	9 (50,0)	9 (52,9)	
Depleción de células T: ATG, nº (%)	3 (8,6)	2 (11,1)	1 (5,9)	1
Serología CMV, nº (%)				
D+/R+	18 (51,4)	10 (55,6)	8 (47,1)	0,740
D-/R+	9 (25,7)	1 (5,6)	8 (47,1)	0,007
D+/R-	5 (14,3)	4 (22,2)	1 (5,9)	0,338
D-/R-	3 (8,6)	3 (16,6)	0 (0,0)	0,229
Profilaxis EICR, nº (%)				
CsA + MMF + Cy-PT	23 (65,7)	8 (44,4)	15 (82,3)	0,012
Tac + MTX	8 (22,8)	6 (33,3)	2 (11,8)	0,041
Tac + MTX + ATG	3 (8,6)	2 (11,1)	1 (5,9)	1
CsA + MMF	1 (2,9)	1 (5,6)	0 (0,0)	1
EICR aguda, nº (%)				
No	10 (28,6)	5 (27,8)	5 (29,4)	1
Grado II/IV	11 (34,4)	5 (27,8)	6 (35,3)	0,725
Grado III/IV	2 (5,7)	1 (5,6)	1 (5,9)	1
EICR crónica, nº (%)				
No	27 (77,1)	14 (77,8)	13 (76,5)	1
Limitada	6 (17,1)	3 (16,6)	3 (17,6)	1
Extensa	2 (5,8)	1 (5,6)	1 (5,9)	1

Resultados: El 48,6% de los pacientes (17/35) sufrieron infección por CMV post-TPH con una mediana de aparición de 24 días (-5 a +173). Las características de estos pacientes se recogen en la Tabla 1. Se detectaron 2 pacientes que mostraron reactivación de VEB mientras que un solo paciente experimentó infección por AdV. Por tanto, para predecir el riesgo de infección de CMV se seleccionaron los resultados de citometría de flujo obtenidos en el día +30 tras la infusión de los PH. Empleando como punto de corte el valor de la mediana de cada una de las subpoblaciones a día +30 post-TPH, una probabilidad superior de infección por CMV fue encontrada en pacientes que presentaron una concentración inferior de LT CD4+ productores de IL-2 o que expresaban CD40L, CD107a (punto de corte: 1,0 células/ μ L, 4,9 células/ μ L y 5,2 células/ μ L, respectivamente), Figura 1. Con respecto a los LT CD8+, se asoció un mayor riesgo de infección por CMV a una concentración más baja de LT citotóxicos que producían IFN- γ o expresan CD40L, CD107a a día +30 después del trasplante (punto de corte: 3,2 células/ μ L, 6,5 células/ μ L y 13,7 células/ μ L, respectivamente), Figura 2.

Conclusiones: La presencia de niveles disfuncionales de LT CD4+ y CD8+ específicos de virus se asocia a infección por CMV después de un alo-TPH. La implementación en la práctica clínica de la monitorización funcional virus-específica a día +30 post-TPH permite identificar pacientes con alto riesgo de infección por CMV, permitiendo así la administración precoz de un tratamiento antiviral y/o de Inmunoterapia Adoptiva con LT específicos de este virus.

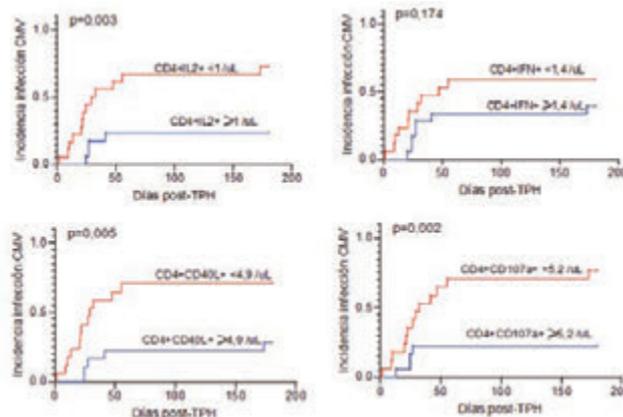


Figura 1. Incidencia acumulada de infección de CMV en los primeros días 180 tras el trasplante en función de los niveles de LT CD4+ que producen IFN- γ , IL-2 o expresan CD40L y CD107a. Los pacientes se clasifican en función del punto de corte asignado para cada subpoblación analizada.

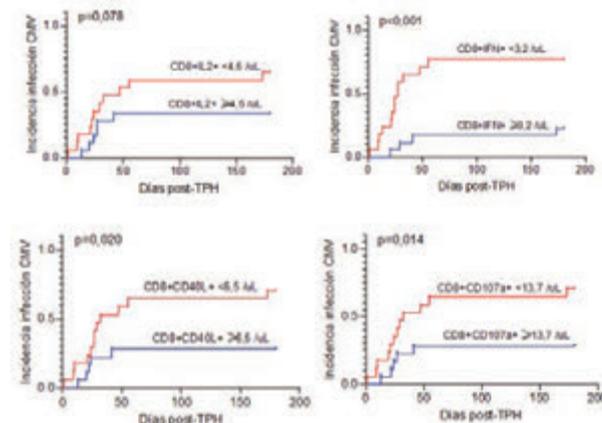


Figura 2. Incidencia acumulada de infección de CMV en los primeros días 180 tras el trasplante en función de los niveles de LT CD8+ que producen IFN- γ , IL-2 o expresan CD40L y CD107a. Los pacientes se clasifican en función del punto de corte asignado para cada subpoblación analizada.

Insuficiencia Medular

CO-160

PRIMER ESTUDIO SISTEMÁTICO EPIDEMIOLÓGICO-CLÍNICO DE INCIDENCIA Y MANEJO DE LA APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA (AM) EN UNA PROVINCIA (GUIPÚZCOA)

Esteban Arranz Brígida¹, Codesido Ciscar Lorena¹, Saenz de Arzamendi Ane K.¹, Etxart Lasa M. Pilar¹, Aguirre Lazkano M. Lourdes², García Abos Miriam², Arratibel Zalacain Nerea², Arroyo Rubio Ana², Urquía Plazaola Anunciación², Vallejo Llamas J. Carlos³

¹Biodonostia, Instituto de Investigación Sanitaria; ²Hospital Universitario Donostia; ³Hospital Universitario Donostia / Biodonostia, Instituto de Investigación Sanitaria

Introducción: La AM es una enfermedad caracterizada por el fracaso de la función hematopoyética, cuyo pronóstico, sin tratamiento, es fatal a corto-medio plazo. La información respecto a su incidencia y manejo son muy escasos y puede variar por territorios.

Métodos: Se incluyeron todos los ptes diagnosticados de AM durante un periodo de 10 años (01/07/10 a 30/06/20) residentes en la provincia de Guipúzcoa (0,72 millones de habitantes).

miliar HLA-id y recibieron: rATG(Timoglobulina®)/ciclosporina A (CsA) (pte de 2010) alcanzado RC, hATG(ATGAM®)/CsA/EPAG (pte de 2017) alcanzado RC y rATG (Timoglobulina®)/CsA/EPAG (pte de 2020), alcanzado RP en progresiva mejoría; los tres están vivos y bien.

Conclusiones: 1) Epidemiológicas: a) la incidencia de la AM en Guipúzcoa es de 3,48 casos nuevos por millón de habitantes y año. b) la distribución de los casos es uniforme por el territorio. c) la edad mediana al diagnóstico en los últimos años en Guipúzcoa es de 70 años. 2) Clínicas: a) el tratamiento con esquemas basados en ATG se ha empleado más en los últimos años y resulta en mejores respuestas y mayor supervivencia, incluyendo en pacientes mayores; b) Los pacientes jóvenes, que no se trasplantaron en primera línea por ausencia de donante HLA-idéntico familiar, respondieron muy bien al tratamiento basado en ATG; c) El empleo de eltrombopag (EPAG) está en aumento; d) la respuesta al tratamiento se correlacionó de forma muy potente con la supervivencia.

Tabla 1. Descripción de la serie y de los tratamientos recibidos.

N=25	
Edad (mediana, rango)	70 años (12-86) (n. 70 años: 18 pacientes (72%))
Sexo (masculino/femenino)	12 (52%) / 13 (48%)
Presencia de comorbilidades (mediana, rango)	5 (0-45)
Indicaciones (casos nuevos/OT habilitados/OT)	3/4/8
Biología	22 monoclonales (88%), 2 atípicas a drogas (8%), 1 pananopoyética (4%)
Citosa HbN	5 (20%)
Gravedad (muy grave / grave / menos grave)	7 (28%) / 8 (32%) / 10 (40%)
Requerimientos transfusionales	28 (92%)
Tratamiento de 1ª línea	<ul style="list-style-type: none"> • CsA (+/- EPAG): 14 (56%) • ATG/CsA (+/- EPAG): 10 (40%) (5 Timoglobulina; 4 ATGAM) • Otros: 1 (4%)
Tratamiento de 2ª línea	<ul style="list-style-type: none"> • CsA/EPAG: 2 • ATG/CsA: 2 (Timoglobulina) • Otros: 1
Tratamiento de 3ª línea	<ul style="list-style-type: none"> • Atrasplante: 1

Tabla 2. Respuestas al tratamiento de primera línea. *A menudo posterior al día +365

	Día +90 (N=24)	Día +180 (N=22)	Día +365 (N=21)	Mejor respuesta* (N=22)	Mejor respuesta* en ptes con ATG y seguim > 6 meses (N=8)	Mejor respuesta* en ptes sin ATG y seguim > 6 meses (N=14)
Habitante global (RC+RP)	9 (37,5%)	10 (45,5%)	13 (61,9%)	15 (68,2%)	7/8 (87,5%)	7 (50,0%)
RC	1 (4,2%)	2 (9,1%)	5 (23,8%)	10 (45,5%)	6/8 (75,0%)	4 (28,6%)
RP	8 (33,3%)	8 (36,4%)	8 (38,1%)	5 (23,7%)	1/8 (12,5%)	3 (21,4%)

Tabla 3. Supervivencias de la serie de pacientes.

	Supervivencia
Global (N=25)	15/25 (60%)
Según periodo de diagnóstico/tratamiento	
- 2018-20 (N=11) (6/11 (54,5%) recibieron ATG)	9/11 (81,8%)
- 2001-17 (N=14) (4/14 (28,6%) recibieron ATG)	7/14 (50%)
Según tratamiento	
- ATG/CsA (+/- EPAG) (N=10) (edad mediana: 67 años [rango: 12-74])	9/10 (90%)
- CsA (+/- EPAG) (N=14) (edad mediana: 77 años [rango: 46-86])	7/14 (50%)
Según tratamiento en pacientes > 60 años	
- ATG/CsA (+/- EPAG) (N=6)	4/6 (66,7%)
- CsA (+/- EPAG) (N=7)	5/7 (71,4%)
Según gravedad en pacientes con > 180 días de seguimiento (N=22)	
- AM grave y muy grave (edad: 68 [12-80]; 8/13 (61,5%) recibieron ATG)	6/13 (46,2%)
- AM menos grave (edad: 74 [46-86]; 1/9 (11,1%) recibieron ATG)	4/9 (44,4%)
Según respuesta en pacientes con > 180 días de seguimiento (N=22)	
- RC (N=10)	10/10 (100%)
- RP (N=4)	3/4 (75%)
- NS (N=8)	1/8 (12,5%)

Resultados: 25 ptes fueron diagnosticados de AM. La distribución de los casos en cada una de las 7 comarcas de Guipúzcoa fue proporcional a los habitantes de las mismas. La mediana de seguimiento fue de 44 meses (2-115). Las características de la serie y del tratamiento administrado se reflejan en la Tabla 1. Como es característico en la AM, las respuestas al tratamiento crecieron con el tiempo y los pacientes tratados con esquemas que incluyeron ATG respondieron mejor (Tabla 2). Nueve pacientes (36%) fallecieron en el día +181 de mediana (rango: +21 - +2241) por infecciones (5), complicaciones de un trasplante (1) y otras causas (3). Los esquemas terapéuticos basados en ATG se emplearon más durante los últimos años y redundaron en mejores supervivencias en la serie global y en los pacientes de más edad (Tabla 3). La respuesta, sobre todo la completa, fue un potente marcador subrogado para la supervivencia (Tabla 3). Los tres ptes < 40 años carecían de fa-

Laboratorio Básico y Automatización en Hematología

CO-161

RECuento CELULAR DIFERENCIAL EN EL ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO BASADO EN LA EVIDENCIA

Ríos-Tamayo Rafael¹, Lamarca Eraso Laura¹, Rodríguez Gil Miguel Ángel¹, Salas Camacho Gemma¹, Garrido Collado Pilar¹, Sainz Pérez Juan¹, Delgado Campos Laura¹, Sánchez Pérez María José², Gómez Rojas Sandra³, Pérez Segura Gloria³, Carreño Gonzalo³, Lahuerta Palacios Juan José³, Martínez López Joaquín³, Rodríguez Nicolás Antonio¹, Ruiz Cabello Francisco¹, Jiménez Gámiz Pilar¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ²Escuela Andaluza de Salud Pública; ³Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El aspirado de médula ósea (AMO) es clave en el diagnóstico hematológico, junto a la biopsia de médula ósea y los estudios citogenéticos, inmunofenotípicos y moleculares. Un recuento diferencial de células nucleadas manual (RDC) utilizando el microscopio óptico es crítico para el diagnóstico de la mayoría de las neoplasias hematológicas (NH), cuyos criterios diagnósticos señalan un punto de corte específico. Basado en opinión de expertos, se considera gold standard un número mínimo de células (NMC) de 500, aunque existe controversia debido a la escasa evidencia disponible. Abdulrahman AA *et al.* (2018) mostraron por primera vez que un NMC de 300 es estadística y clínicamente equivalente a 500.

El objetivo del estudio es: 1. Evaluar prospectivamente el rendimiento de un RDC con un NMC de 200 versus (vs) 500 para los principales tipos de células: blastos (B), promielocitos (P), eritroblastos (E), linfocitos (L), células plasmáticas (CP) y monocitos (M). 2. Comparar los resultados de la citomorfología (NMC 200 y 500) con la citometría de flujo multiparamétrica (CFM), para B, CP y M, en el trabajo diagnóstico rutinario en un laboratorio acreditado por la Norma ISO15189.

lación (r) y el análisis de regresión lineal fueron calculados con el paquete SPSS v.20. Se usaron tablas de contingencia 2x2 para analizar la influencia del RDC de 200 vs 500 en la clasificación de enfermedades con cutoffs establecidos, en particular para B (5%, 10% y 20%). La variabilidad interobservador se mide mediante un control de calidad interno trimestral. Se presenta el estudio basal en un centro, estando en marcha el estudio confirmatorio en otro centro.

Resultados: 330 AMOs consecutivos fueron incluidos en el estudio, 113 en pacientes de nuevo diagnóstico y 174 (60.6%) en reevaluaciones. No se pudo alcanzar un NMC de 500 en 43 casos (13%) (grupo B), por lo que el estudio comparativo se realizó en 287 casos (grupo A). 12 AMOs (3.6%) fueron muestras coaguladas, 4 en el grupo A (1.4%) y 8 en el grupo B (18.6%) (p<.000). De los 287 casos comparados, sólo 4 (1.39%) fueron clasificados en categorías adyacentes con respecto a B, con una diferencia media de 2.6% (rango, 1%-6%). En el estudio de Abdulrahman esto ocurrió en 5 de 165 casos (3%) (1%-4%). La Tabla 1 muestra los valores r (p <.01 en todos los casos) para RDC 200 vs 500, 200 vs CFM y 500 vs CFM. Además, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo para B al nivel 5%, 10% y 20% en RDC 200 vs 500.

Conclusión: Hasta donde conocemos, este es el mayor estudio comparativo basado en la evidencia para analizar el rendimiento del RDC en AMO. Nuestro estudio sugiere que un RDC con un NMC de 200 es suficiente para la inmensa mayoría de los estudios en el trabajo clínico diario. Para aquellos resultados con recuentos cercanos a un cutoff de otra categoría, un NMC mayor de 200 puede ser recomendable, a criterio del hematólogo responsable.

Tabla 1.

TIPO CELULAR	200 vs 500	200 vs CFM	500 vs CFM
BLASTO	0.997	0.966	0.973
PROMIELOCITO	0.872	-	-
ERITROBLASTO	0.978	-	-
LINFOCITO	0.940	-	-
C. PLASMAÁTICA	0.995	0.967	0.963
MONOCITO	0.968	0.853	0.883
500 RDC			
200 RDC	≥20	<20	Total
≥20	9	0	9
<20	0	278	278
Total	9	278	287
500 RDC			
200 RDC	≥10	<10	Total
≥10	9	1	10
<10	0	277	277
Total	9	278	287
500 RDC			
200 RDC	≥5	<5	Total
≥5	15	2	17
<5	1	269	270
Total	16	271	287
RESULTADOS (%)			
SENSIBILIDAD	100	100	93.7
ESPECIFICIDAD	100	99.6	99.3
V.P. POSITIVO	100	90	88.2
V.P. NEGATIVO	100	100	99.6

Métodos: Todos los AMO consecutivos de pacientes con NH confirmada o sospechada fueron examinados con tinción panóptica estándar por un hematólogo con experiencia, grabando el RDC a 200 y 500, a lo largo de 6 meses (agosto 2019 a enero 2020). Los coeficientes de corre-

Insuficiencia Medular

CO-162

APLICACIÓN DEL EXOMA CLÍNICO SANT PAU PARA EL DIAGNÓSTICO DE FALLOS MEDULARES HEREDITARIOS

Payán-Pernía Salvador¹, Rodríguez-Santiago Benjamín², Badell Serra Isabel³, Hernández Rodríguez Inés⁴, Serna Berna José Vicente⁵, Català Temprano Albert³, Bueren Roncero Juan Antonio⁶, Remacha Sevilla A⁴, Surrallés Calonge Jordi⁷, Sierra Gil Jorge⁸

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ³Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁶Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁷División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético, CIEMAT; ⁸Instituto de Investigaciones Sanitarias Fundación Jiménez Díaz

Objetivos: Evaluar la capacidad diagnóstica del exoma clínico “Sant Pau” en pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de fallo medular hereditario (FMH).

end reads’ de 2x150 nucleótidos. La profundidad de cobertura vertical promedio de los datos de secuenciación obtenidos fue de 93X. Mediante análisis bioinformático con la versión v2.0 del software *NGS_pipeline_Sant_Pau*, se analizaron en cada paciente entre 158 y 162 genes relacionados con FMH.

Resultados: De los 10 casos de FMH estudiados, 7 resultaron positivos (70%), 2 negativos (neutropenia congénita grave), y 1 está pendiente de estudios adicionales para caracterizar el efecto de una de las mutaciones detectadas (Tabla 1). El tiempo de entrega fue inferior a 3 meses. Además, en 5 casos adicionales de aplasia medular no se detectaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas. Se ha incluido en la tabla un caso de inmunodeficiencia (*) que asociaba bicitopenia inmune.

Conclusiones: El mendelioma Sant Pau presenta una alta rentabilidad en el diagnóstico de fallos medulares hereditarios, y permitió confirmar el diagnóstico en un plazo corto de tiempo. Esto tiene repercusiones terapéuticas y permite el consejo genético.

*Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

Tabla 1.

Paciente	Enfermedad	Gen	Mutación (según número cromosómico)	Efecto según ACMG	Deletio (previamente por FISH o secuenciación)
1	Anemia de Diamond-Blackfan	RPL8	c.507_507del (p.R198R/K17)	Patogénica	No
2		RPS19	c.48_49delAG (p.R160R/K18)	Patogénica	No
3			c.718A>G (p.D239G)	Patogénica	1661605
			c.718A>G (p.D239G)	Patogénica	1661605
4	Anemia sideropoyética tipo 2	SEC23B	c.1968T>G (p.P55L)	Probablemente patogénica	2015683
			c.40C>T (p.R14W)	Patogénica	1661605
			c.325G>A (p.E109K)	Patogénica	1661605
5			c.1812-17_1812-8delinsTGGT (Δ7)	En estudio	No
6	Anemia de Fanconi	FANCA	c.3086-19>A (spRng)	Patogénica	No
			Delección gen completa	Patogénica	25188418
7	Síndrome de Hajeftal (forma grave de disqueratosis congénita)	RTEL1	c.3720T>C (p.C1244R)	Patogénica	23991994
			c.2032-19G>A (p.P684_Q685+437+12)	Patogénica	26507945
8	Neutropenia congénita grave	ELANE	c.189C>G (p.L63Q)	Patogénica	No
-	Trastorno del desarrollo intelectual con características específicas, pérdida del habla, y deficiencia de linfocitos T (OMIM 618092)	SOX11B	c.1887_1893del (p.Gly630Pro/Ter91)	Patogénica	No

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics; PMD: PubMed Identifier; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

Material y Métodos: El exoma clínico o mendelioma utilizado en el Hospital de Sant Pau ha sido diseñado por los facultativos del Servicio de Genética para el estudio de cualquier enfermedad con base genética. La versión empleada (V2.0) incluye 4.069 genes relacionados con enfermedades mendelianas, variantes intrónicas profundas clasificadas como patogénicas en *ClinVar*, así como más de 6.000 SNPs repartidos por todo el genoma para ayudar en la detección de grandes deleciones y duplicaciones. Las muestras de ADN se preparan según protocolos estándar de fragmentación, reparación de extremos y ligación de adaptadores e índices; se hibridan con sondas dirigidas a las regiones de interés, y finalmente se secuencia para obtener secuencias tipo ‘paired-

Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

CO-163

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y CAUSAS DE MORTALIDAD EN UNA COHORTE DE 641 PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS DE UN ÚNICO CENTRO

Andrade Campos Marcio¹, Merchán Brayan¹, Diez-Feijoo Ramón¹, Arenillas Leonor², Longaron Raquel³, García Ávila Sara¹, Vallejo Luna Karla¹, García Francesc¹, Rodríguez Sevilla Juan José¹, Calvo Xavie², Román David¹, Vázquez de Lasheras Ivonne⁴, Colomo Saperas Lluís⁴, Rodríguez-Fernández Concepción³, Besses Carles¹, Bellosillo Beatriz², Salar Antonio¹

¹Servicio de Hematología, Hospital del Mar Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona; ²Sección de Citología, Servicio de Patología, Hospital del Mar Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona; ³Sección de Biología Molecular, Servicio de Patología, Hospital del Mar Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona; ⁴Sección de Hemopatología, Servicio de Patología, Hospital del Mar Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona

Introducción: La Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Esencial (TE) y la Mielofibrosis Primaria (MFP) constituyen las principales neoplasias mieloproliferativas crónicas Philadelphia negativas (NMPc). En la mayoría de los casos es posible demostrar mutación en los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL*. Estudios de supervivencia como el de la Mayo Clinic (Szuber N., et al, Mayo Clin Proc 2019) describen que los pacientes con PV tienen un mayor riesgo de trombosis y los pacientes con MFP una menor supervivencia; sin embargo, no hay datos sobre las causas de mortalidad. Se asume que el acortamiento en la supervivencia se debe a las complicaciones relacionadas con la transformación a mielofibrosis (MFS), leucemia mieloide aguda (LMA) y los eventos trombóticos y hemorrágicos.

Objetivo: Analizar las causas de mortalidad de los pacientes con NMPc en un único centro.

Material y Métodos: Se revisaron y analizaron los datos demográficos y clínicos de los pacientes con diagnóstico de PV, TE y MFP. La supervivencia global fue calculada desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento. Dentro de las causas de muerte, la categoría: "progresión de la enfermedad" se definió para casos con MF con un cuadro clínico de no respuesta al tratamiento, desgaste generalizado, citopenias, pero sin evidencia de transformación a LMA. Se utilizó el método de Kaplan-Meier y análisis de supervivencia relativa comparada con la población general.

la cohorte fue de 105,9 meses. El 75% (478) de los casos tenían la mutación *JAK2V617F*, 1% (8) mutaciones en el exón 12 de *JAK*, 11% (71) en *CALR*, 3% (20) en *MPL* y 8% (47) fueron triples negativos (TN). Se registraron 198 exitus: 83 en los pacientes con PV (37%), 90 en las TE (24%) y 25 en las MFP (57%). Las causas de exitus se resumen en la tabla 1. Las infecciones, la transformación a MF, LMA/SMD y las segundas neoplasias fueron las principales causas de fallecimiento. La supervivencia global según marcador molecular fue: 213 meses para *JAK2V617F*, 239 meses para *CALR*, 129 meses para *MPL* y 277 meses para los TN. Al realizar el análisis de supervivencia ajustada a edad y población general, no se evidenciaron diferencias significativas en las cohortes de PV (p=0,7) ni de TE (p=0,2), pero si un acortamiento en la supervivencia en los pacientes con MF (p<0.01), Figura 1. Tampoco se evidenciaron diferencias significativas entre hombres y mujeres entre los diferentes diagnósticos.

Conclusiones: En nuestra cohorte, los pacientes con PV y TE mostraron una supervivencia relativa similar a la de la población general. Las mutaciones en *MPL* se asociaron con supervivencias más cortas. Las principales causas de mortalidad fueron las infecciones, la transformación a MF, LMA/SMD y la enfermedad cardiovascular.

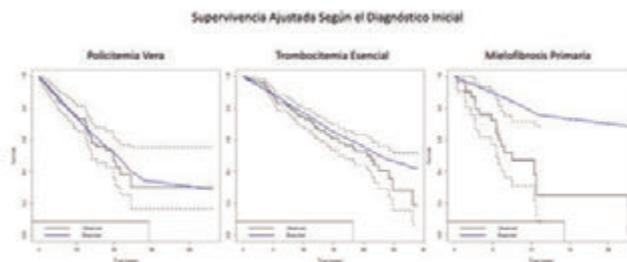


Figura 1.

CO-164

ANÁLISIS DE LA CINÉTICA DE LA RESPUESTA MOLECULAR DURANTE EL PRIMER AÑO DEL ESTUDIO RELMC-NOVA EN PACIENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS DE LMC-FC TRATADOS CON ITKS EN 1ª LÍNEA EN ESPAÑA

Casado L.F¹, García-Ormeña N¹, Pérez Encinas M², Osorio S³, Ferrer F⁴, Sagúes Serrano M⁵, García-Gurierrez V⁶, Marco de Lucas F⁷, Boqué C⁸, Noya M.S⁹, Gómez Casares M.T¹⁰, Estrada N¹¹, Goñi M.A¹², Ramírez Payer A¹³, Requena M.J¹⁴, Lakhwani S¹⁵, Andrade M¹⁶, De las Heras N¹⁷, Foncillas MA¹⁸, Steegmann J.L¹⁹

¹Hospital Virgen de la Salud; ²Hospital Clínico de Santiago de Compostela; ³Hospital Gregorio Marañón; ⁴Hospital Morales Meseguer; ⁵ICO Hospital Universitario de Girona Dr. Josép Trueta; ⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁷Hospital Universitario de Basurto; ⁸ICO Bellvitge H. Durán i Reynals; ⁹Complejo Hospitalario Universitario A Coruña; ¹⁰Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ¹¹José Carreras Leukemia Research Institute, Institut Català d'Oncologia (ICO)-Hospital Germans Trias i Pujol; ¹²Complejo Hospitalario de Navarra; ¹³Hospital Universitario Central de Asturias; ¹⁴Hospital Severo Ochoa; ¹⁵Hospital Universitario de Canarias; ¹⁶Hospital del Mar; ¹⁷Complejo Asistencial Universitario de León; ¹⁸Hospital Infanta Leonor; ¹⁹Hospital Universitario de la Princesa

Introducción: El estudio RELMC-Nova analiza los tratamientos de 1ª línea en pacientes con LMC en FC en la práctica clínica en dos periodos, antes de la introducción del imatinib genérico (de forma retrospectiva) y después (forma prospectiva) en 25 hospitales a lo largo de todo el país con especial énfasis en la cinética molecular de la respuesta inicial (estudiada como halving time y con reducción logarítmica entre 2 tiempos).

Métodos: Se analizan los resultados de 290 pacientes registrados (151 en la fase retrospectiva y 139 pacientes en la fase prospectiva), todos ellos en primera fase crónica tratados con ITKS según práctica clínica habitual del centro.

Resultados: Características clínicas al diagnóstico Total(retrospectivo/prospectivo): Edad mediana 56 años (55/58) IMC 24,2(24,7/24,2)

Tabla 1. Causas de mortalidad según diagnóstico inicial (n=198 exitus).

Causa de exitus	PV	TE	MFP	Total
Progresión enfermedad	NA	NA	8	8
Transformación MFS*	11	5	-	16
Transformación LMA/SMD	7	6	3	16
Hemorragia	3	2	2	7
Trombosis	5	3	1	9
Cáncer sólido	6	8	1	15
Enfermedad cardiovascular	7	7	0	14
Infecciones	22	16	3	41
Complicaciones post-IQ	0	1	0	1
Hipertensión pulmonar	0	1	1	2
Demencia Alzheimer	1	5	0	6
Insuficiencia renal	1	2	0	3
Traumatismos	1	1	0	2
Pancreatitis	1	1	0	2
Desconocidos	18	32	6	56
Total	83	90	25	198

Resultados: 641 pacientes fueron incluidos en este estudio. Los diagnósticos iniciales fueron: PV: 217 (34%), TE: 363 (57%), MFP: 44 (7%), NMPc inclasificable (uNMP): 13 (2%). La mediana de edad (rango) para cada categoría fue: PV: 64,6 (20-94) años, TE: 60,3 (9-93) años, MFP 66,3 años (36-90), uNMP: 74,3 años (42-37). La mediana de seguimiento de

Hombre-Mujer 56%-44% (55%-45%/58%-42%).

Factores pronósticos:

Sokal(B-I-A) 43%-44%-13% (48%-37%-14%/34%-55%-11%)

ELTS(B-I-A) 60%-30%-10% (65%-27%-8%/54%-33%-13%).

Primer ITK: Imatinib(glivec):34%(65%/0%) Imatinib genérico:36%(0%/76%), Nilotinib 19%(22%/15%), Dasatinib 11%(12%/10%), Bosutinib 0,3%(1%/0%).

Respuesta óptima total(retro/prosp): >RM1 3 meses: 78% (81%/74%), **>RM2 6 meses:** 76% (77%/76%), **>RM3 12 meses:**69% (71%/66%).

Respuesta molecular mayor total(retro/prosp): 3 meses: 15% (18%/11%), **6 meses** 44% (42%/46%), **12 meses** 69% (71%/66%).

Respuesta molecular profunda (>RM4) total(retro/prosp): 6 meses 10% (12%/7%), **12 meses** 19% (23%/13%).

Progresiones a crisis blástica 1/290 (0,3%) no progresiones a fase acelerada.

Respuestas según ELTs, rama e ITKs Imatinib/ITKs de 2º generación: Aparecen recogidos en la tabla 1.

Cinética de la respuesta: Halving time (HT) a los 3 meses y a los 6 meses fue inferior en los pacientes tratados con ITKs de 2º generación, pero solo de forma estadísticamente significativa en el grupo retrospectivo a los 3 meses. También fue inferior en los pacientes con RMM a los 12 meses vs los que no la consiguen pero solo de forma significativa HT a los 6 meses en la rama retrospectiva.

Reducción logarítmica (Red Log): La Red Log Mes 0-Mes 3 y Mes 0-Mes 6 fue mayor y de forma estadísticamente significativa entre los pacientes que consiguen RMM a los 12 meses vs No y mayor en los ITKs de 2º generación vs imatinib, pero no significativamente.

Conclusiones: La introducción del imatinib genérico ha acarado la 1ª línea de tratamiento aumentando de un 65% a un 75% y relegando los ITKs de 2º G a los pacientes de intermedio y especialmente de alto riesgo. Los resultados de respuesta óptima y las tasas de RMM y RMP a los 3, 6 y 12 meses se han empeorado en la fase prospectiva debido a la disminución de pacientes de bajo riesgo tratados con ITKs de 2º G. Los resultados de los pacientes de alto riesgo no han mejorado al introducir los ITKs de 2ºG. La cinética de la respuesta molecular (HT o Red Log) puede predecir la respuesta futura y debe valorarse en los pacientes con malas respuestas tempranas. Los ITKs de 2º G obtienen cinéticas de respuesta molecular más rápidas.

Tabla 1. Porcentajes de respuesta.

	RETROSPECTIVO			PROSPECTIVO			TOTAL		
	BAJO	INT	ALTO	BAJO	INT	ALTO	BAJO	INT	ALTO
Ma Gliced/ Ma genérico	40/60	22/25	4/7	31/38	20/24	4/8	71/98	42/49	8/15
Imatinib	12/22	11/22	2/4	12/18	8/14	1/4	24/71	19/42	3/8
RMM12	55%	50%	50%	67%	57%	25%	34%	45%	38%
Imatinib	3/22	3/15	0/4	1/18	0/14	0/4	4/71	3/42	0/8
RMP12	14%	20%	0%	6%	0%	0%	6%	7%	0%
Z ² GTK	20/60	3/25	4/13	7/38	4/24	4/8	27/98	7/49	7/15
Nilotinib	11/17	2/3	0/0	2/4	1/4	0/4	13/27	3/7	0/7
RMM12	65%	67%	0%	50%	25%	0%	48%	43%	0%
Nilotinib	4/17	1/3	0/0	2/4	0/4	0/4	6/27	1/7	0/7
RMP12	24%	33%	0%	50%	0%	0%	22%	14%	0%
Dasatinib	18/48	14/24	6/13	14/22	9/18	1/3	37/99	22/49	3/16
RMM12	39%	41%	46%	64%	50%	33%	37%	45%	19%
Dasatinib	8/48	8/24	1/13	3/22	0/18	0/3	10/99	4/49	0/16
RMP12	11%	15%	7%	17%	0%	0%	10%	8%	0%

CO-165

BOSUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LMC-FC QUE NO HAN ALCANZADO RESPUESTA ÓPTIMA (ESTUDIO BOSTRO)

Casado L.F¹, García Ormeña N¹, Sánchez-Guijo F², García-Gutiérrez V³, De Paz R⁴, Martínez J⁵, López Lorenzo J.L⁶, Novo A⁷, Gómez Casares M.T⁸, Osorio S⁹, Pérez Encinas M¹⁰, Jiménez Velasco A¹¹, Steegmann J.L¹²

¹Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ²Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; ³Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁴Hospital Universitario La Paz; ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁶Fundación Jiménez Díaz; ⁷Hospital Universitario Son Espases; ⁸Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ⁹Hospital Gregorio Marañón; ¹⁰Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; ¹¹Complejo Hospitalario Regional de Málaga, Hospital General;

¹²Hospital Universitario de la Princesa

Introducción: El ensayo clínico BOSTRO analiza el empleo de bosutinib durante 18 meses en pacientes con LMC en FC en pacientes que no han alcanzado respuesta óptima con otros ITKs.

Metodos: Se incluyeron 31 pacientes de los cuales solo 28 son evaluables (2 fallos de screening y una retirada de consentimiento antes de comenzar con la medicación). La dosis inicial de bosutinib fue de 500 mg al día en una sola dosis. Se ha realizado valoración de la respuesta citogenética (3,6 y 12 meses) y molecular cada 3 meses (3,6,12 y 18 meses). Se han analizado toxicidades y respuestas.

Resultados: Características clínicas al diagnóstico: Edad mediana 55,2 años (23/80 años) Hombre-Mujer 66%-34%. **IMC (kg/m2)** 28,2 (18-43) **ECOG (0-1):** 82%-18% **Factores pronósticos: Sokal(B-I-A)** 56%-26%-8% **EUTOS(B-A)** 87%-13% **EURO(B-I-A)** 74%-21%-5% **Número de tratamientos previos: 1 ITK** 18 (64%) **2 ITKs** 4 (14%) **>2 ITKs** 6 (21%) **ITK:** Imatinib 25 p. Dasatinib 9 p. Nilotinib 8 p.

Situación previa: >10% a los 3 meses 7(25%), **>1% a los 6 meses** 4 (14%) , **Perdida de RM** 7(25%) , **No respuesta molecular >18 meses** 10 (36%).

Respuestas: Aparecen recogidos en la Tabla 1 **Respuesta molecular mayor (ITT): 3 meses:** 21% **6 meses** 36% **9 meses** 18% **12 meses** 29% **18 meses.** 25%

Respuesta molecular profunda (>RM4): 3 meses: 4% **6 meses** 14% **9 meses** 4% **12 meses** 11% **18 meses.** 14%

Abandonos tempranos: Únicamente 8 de 28 pacientes completaron los 18 meses de tratamiento.

>10% a los 3 M 0/7 (2 por toxicidad y 5 por no alcanzar respuesta), **>1% a los 6 meses** 3/4 (1 por toxicidad), **Perdida de RM** 3/7(1 toxicidad y 3 no alcanzar respuesta), **No respuesta molecular >18 meses** 2 /10 (5 por toxicidad y 3 por ausencia de respuesta)

Progresiones a fase avanzada 1/28 (4%).

Conclusiones: Se ha empleado bosutinib en un grupo de pacientes de altísimo riesgo por su evolución previa (pérdidas de respuestas y ausencia de respuestas tempranas o profundas). Los pacientes del grupo de >1% a los 6 meses obtuvieron buenas respuestas óptimas en 3 de 4 lo que indica que son un grupo de mejor pronóstico. Los pacientes de >10% a los 3 meses no obtuvieron ninguna respuesta óptima lo que indica el alto riesgo de este grupo de pacientes. Los pacientes que perdieron la RMM o nunca la obtuvieron la alcanzaron en un 25% con bosutinib si bien la toxicidad fue la causa más frecuente de abandonos en aquellos pacientes que nunca obtuvieron respuesta. Bosutinib puede ser una opción para este grupo de alto riesgo únicamente por intolerancia a otros ITKs ya que las tasas de respuesta óptima no supera un cuarto de los pacientes.

Tabla 1. Porcentajes de respuesta por intención de tratamiento.

	RMM 3M	RMP 3M	RMM 6M	RMP 6M	RMM 9M	RMP 9M	RMM 12M	RMP 12M	RMM 18M	RMP 18M
TOTAL	6/28	1/28	10/28	4/28	5/28	1/28	6/28	3/28	7/28	4/28
>10% a los 3M n=7	2/1%	4%	3/6%	14%	18%	4%	29%	11%	25%	14%
>1% a los 6M n=4	0/7	0/7	1/7	0/7	0/7	0/7	1/7	0/7	1/7	0/7
Perdida RM n=7	1/4	0/4	1/4	1/4	2/4	0/4	3/4	0/4	3/4	1/4
No RM n=10	3/10	1/10	5/10	3/10	1/10	1/10	3/10	1/10	2/10	2/10



Figura 1.

CO-166

SEGURIDAD Y EFICACIA DE ASCIMINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRAS FALLO A VARIOS INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA.

Luna de Abia Alejandro¹, Estrada Natalia², Boqué Concepción³, Sánchez-Guijo Fermín⁴, Álvarez Alberto⁵, Alonso Domínguez Juan Manuel⁶, Cuevas Beatriz⁷, Mora Elvira⁸, Pérez López Raúl⁹, Velez Patricia¹⁰, Moreno Vega Melania¹¹, Lakhwani Sunil¹², Rosell Ana¹³, Pérez Encinas Manuel¹⁴, García Carmen¹⁵, Fe Bitaube Rocío¹⁶, Cortés Montserrat¹⁷, Sagués Miguel¹⁸, Serrano Luis¹⁹, García Gutiérrez Valentín¹

¹Hospital Ramón y Cajal; ²Instituto Catalán de Oncología de Badalona; ³Instituto Catalán de Oncología de Hospitalet; ⁴Hospital Universitario de Salamanca; ⁵Hospital Clinic de Barcelona; ⁶Hospital Fundación Jiménez Díaz; ⁷Hospital Universitario de Burgos; ⁸Hospital Universitario La Fe; ⁹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ¹⁰Hospital Mutua Terrasa; ¹¹Hospital Dr. José Molina Orosa de Lanzarote; ¹²Hospital Universitario de Canarias; ¹³Hospital Virgen de la Victoria; ¹⁴Hospital Universitario de Santiago de Compostela; ¹⁵Hospital General de Alicante; ¹⁶Hospital de Jerez de la Frontera; ¹⁷Hospital de Granollers; ¹⁸Instituto Catalán de Oncología de Girona; ¹⁹Hospital General de Castellon

Introducción: Asciminib es un inhibidor alostérico cuyo mecanismo de acción (a diferencia de los inhibidores de tirosin cinasa (ITC) “convencionales”) consiste en la unión al bolsillo de miristoil de BCR-ABL1 bloqueándolo en una conformación inactiva, produciendo así una inhibición más selectiva. Asciminib, en monoterapia y en combinación con otros ITC, se muestra como un fármaco prometedor en pacientes resistentes y/o intolerantes en ensayo clínico. Hasta el momento, no se han comunicado datos de uso de asciminib fuera de ensayo clínico. El objetivo de este estudio es presentar los datos de eficacia y seguridad de los primeros pacientes tratados en España bajo el programa de uso compasivo de asciminib.

Tabla 1. Descriptivo de la muestra (n=29).

Edad (mediana, años)	64
Sexo femenino	69%
Mediana de tiempo con asciminib (meses)	7
Posatinitib previo	31%
Fase Crónica	96.6%
Fase Acelerada	3.4%
Fase Blástica	9%
Riesgo Sokal	
Bajo	30%
Intermedio	35%
Alto	35%
ITC al diagnóstico	
Imatinib	75.8%
Dasatinib	6.9%
Nilotinib	13.7%
Bosutinib	3.5%
Mutaciones por las a uso de asciminib	41.4%
E255K	10.3%
E662V	6.9%
T315I	3.4%
Otras	20.8%
Estado al final de seguimiento	
Continuación del tratamiento	86.2%
Abandono por falta de eficacia	6.9%
Progresión a fase blástica	6.9%

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo, que reúne 29 pacientes de 25 centros españoles con criterios de resistencia y/o intolerancia a varios ITC tratados bajo el programa de uso compasivo de asciminib (Tabla 1). La recogida de datos comprende de octubre/2018 a

mayo/2020. 28 de 29 pacientes se encontraban en fase crónica previo a inicio de asciminib. 3 pacientes (10.3%) recibieron cinco líneas de ITC, cuatro líneas en 17 pacientes (58.6%), tres líneas en 6 (20.7%), dos líneas en 2 pacientes (6.9%) y 1 línea en 1 paciente (3.4%), este último con mutación en T315I. El 31% había recibido ponatinib como ITC previo. 12 pacientes (41.3%) presentaban mutaciones en BCR-ABL1 (1 solo paciente mutación T315I). El motivo de cambio a asciminib fue: por intolerancia a ITC en 19 de los pacientes (65.5%) y por fallo de tratamiento en los 10 restantes (34.5%). La monitorización de la respuesta sigue las recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN). Los datos se han recogido y analizado mediante la plataforma REDCap (Research Electronic Data Capture) y SPSS IBM (Versión 25.0).

Resultados: La mediana de tratamiento fue de 7 meses. 13 pacientes presentaron toxicidad extrahematológica leve (grado 1-2) siendo las más frecuentes: artralgias en el 17.2%, fatiga en el 13.7%, náuseas en el 6.9%, pérdida de apetito en el 6.9%. 4 pacientes mostraron toxicidad extrahematológica grave: 1 paciente con fatiga grado 3, 1 paciente con hipertensión arterial grado 3, 1 paciente con elevación de enzimas de colestasis grado 3 y 1 paciente con derrame pericárdico grado 3, que ya sufrió anteriormente con bosutinib. 3 pacientes presentaron toxicidad hematológica grave (trombopenia grado 4) 2 de ellos asociando a su vez neutropenia grado 4. En 9 pacientes hubo que realizar ajuste de dosis por efectos secundarios y en 7 de esos pacientes tuvo que interrumpirse el tratamiento de forma temporal, siendo el motivo más frecuente la toxicidad hematológica. Respecto a la eficacia (ver Gráfica 1), la probabilidad de alcanzar o mantener respuesta previa fue de 100%, 62% y 34% para respuesta hematológica completa (RHC), respuesta citogenética completa (RCC) y respuesta molecular mayor (RMM) respectivamente. La Figura 1 muestra las mejoras de las respuestas respecto al inicio de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 8 meses, 25 pacientes (86.2%) continuaban con asciminib. Los motivos de abandono de tratamiento fueron: progresión a fase blástica en 2 pacientes y abandono por falta de eficacia en otros 2 pacientes.

Conclusiones: Asciminib se ha mostrado como un fármaco seguro y eficaz fuera de ensayo clínico en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a ITC previos.

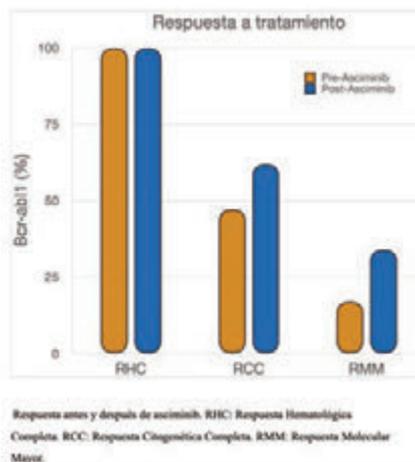


Figura 1.

CO-167

ANÁLISIS DE LA RETIRADA DE TRATAMIENTO CON ITC EN PACIENTES CON LMC EN FASE CRÓNICA

Gómez Lamas David¹, Núñez Céspedes Javier¹, Fernández-Luis Sara¹, Calvo Sánchez José Álvaro¹, Fernández García Sergio¹, Cerezo Martín Juan Manuel¹, Domínguez García Juan José¹, Bermúdez Rodríguez Arancha¹, Ocio Enrique María¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) constituye el paradigma de una enfermedad en la que un tratamiento dirigido frente a su alteración molecular fundamental ha cambiado por completo su

curso clínico. La introducción de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) ha permitido que la esperanza de vida de un paciente con LMC en fase crónica sea similar a la población sana, por lo que la calidad de vida de estos pacientes ha cobrado especial relevancia. En este contexto, la posibilidad de discontinuación de los ITK en pacientes con respuesta molecular profunda (RMP) prolongada ha permitido aplicar estrategias de remisión libre de tratamiento (RLT).

Métodos: El objetivo principal de este estudio es evaluar el curso clínico de los pacientes con LMC en los que se retira el tratamiento con ITK por diferentes causas y comparar las características basales que predicen el mantenimiento de una RMP a largo plazo y una buena respuesta al reinicio del tratamiento. Para ello se han analizado retrospectivamente 30 pacientes con LMC en nuestra comunidad autónoma diagnosticados entre los años 2000 y 2015 a los que se ha retirado el tratamiento con ITK al menos durante >6 meses ya sea por toxicidad o por cumplir criterios de discontinuación según la actualización más reciente de European LeukemiaNet publicada en 2020.

Resultados: De los 30 pacientes analizados, 22 cumplían criterios de discontinuación de ITK (DC) y en 8 se retiró el tratamiento por toxicidad (DT). Las características de ambos grupos se detallan en la Tabla 1: los pacientes del grupo DT tenían mayor edad al diagnóstico proporción de enfermedad de mal pronóstico y número de líneas previas y menor proporción de RMP en el momento de la retirada. 6 de los 22 pacientes (27%) que discontinuaron por criterios reiniciaron el tratamiento con ITK debido a pérdida de la MMR en una mediana de 5 meses (rango 2-52 meses) frente a 7 de 8 (87,5%) en el grupo DT. Esto se tradujo en una diferencia en la supervivencia libre de tratamiento (mediana 16 meses vs no alcanzada, p = 0,015; Figura 1). En la serie global hubo 3 muertes y ninguna estuvo relacionada con la progresión de la LMC. Dentro del grupo DC no hubo diferencias en cuanto a índices pronósticos ni ITK de 1ª línea entre los que reinician el ITK frente a los que no (Tabla 2). La duración del tratamiento con ITK y el tiempo en MR4,5 hasta discontinuación es mayor en los que no precisan reinicio (media, 115 vs 92 meses, 42 vs 30 meses) aunque sin alcanzar significación estadística. Con una mediana de seguimiento de 32,5 meses la SLT en el 1º año era el 85% y a los 5 años 62,5%. El 100% de los pacientes que reiniciaron tratamiento volvieron a alcanzar MR4,5 en una mediana de tiempo de 9 meses (rango 2-32 meses).

Conclusiones: La retirada de tratamiento con ITK es una medida segura siempre que se garantice un seguimiento molecular estrecho. En los pacientes en los que se practica una estrategia de discontinuación >60% se mantienen en RLT a los 5 años y el reinicio en caso de pérdida de RMM permite volver a alcanzarla en un corto período de tiempo. Los pacientes en los que se retira por toxicidad son de mayor edad, asociando índices pronósticos de mayor riesgo y bajas tasas de RMP que requieren reinicio precoz.

Tabla 1.

	Discontinuación (n=22)	Toxicidad (n=8)	p valor
Edad diagnóstico (media, años)	43	69	0
Sexo (Hombre/Mujer)	8/14 (36,4%/63,6%)	4/4 (50%/50%)	0,678
Sokal, n (%)			0,019
Bajo	16 (80)	2 (28,5)	
Intermedio	3 (15)	5 (62,5)	
Alto	1 (5)	0 (0)	
EURO, n (%)			0,002
Bajo	14 (70)	0 (0)	
Intermedio	6 (30)	7 (100)	
Alto	0 (0)	0 (0)	
EUROS, n (%)			1
Bajo	19 (100)	7 (100)	
Alto	0 (0)	0 (0)	
ELTS, n (%)			0,007
Bajo	17 (89,5)	2 (28,6)	
Intermedio	2 (10,5)	4 (57,1)	
Alto	0 (0)	1 (14,3)	
Tratamiento 1 (n)			0,643
Imatinib	17 (77,3)	5 (62,5)	
2ª generación	5 (22,7)	3 (37,5)	
Número de líneas previas, n (%)			0,013
1	2 (25)	18 (81,8)	
2	5 (62,5)	2 (13,3)	
≥3	1 (12,5)	1 (6,8)	
RMP* en la retirada, n (%)			0,003
No	0 (0)	4 (50)	
Si	22 (100)	4 (50)	
Tiempo hasta retirada (media, meses)	109	82	0,008

* Definida como ≥MR4

Tabla 2.

	Reinicio	No	p valor
	Si (n=6)	No (n=16)	
Edad diagnóstico (media, años)	43	45	0,689
Sexo (Hombre/Mujer)	0/6 (0%/100%)	8/8 (50%/50%)	0,051
Sokal, n (%)			0,179
Bajo	3 (60)	13 (86)	
Intermedio	2 (40)	1 (7)	
Alto	0 (0)	1 (7)	
EURO, n (%)			0,131
Bajo	2 (40)	12 (80)	
Intermedio	3 (60)	3 (20)	
Alto	0 (0)	0 (0)	
EUROS, n (%)			1
Bajo	4 (100)	19 (100)	
Alto	0 (0)	0 (0)	
ELTS, n (%)			0,886
Bajo	3 (75)	14 (93)	
Intermedio	1 (25)	1 (7)	
Alto	0 (0)	0 (0)	
Tratamiento 1 (n)			0,9
Imatinib	4 (87)	18 (93)	
2ª generación	2 (33)	3 (19)	
Número de líneas previas, n (%)			0,805
1	5 (83,3)	13 (81,3)	
2	1 (16,7)	2 (12,5)	
≥3	0 (0)	1 (6,2)	
Tiempo hasta MR4,5 (media, meses)	54	73	0,366
Tiempo hasta retirada (media, meses)	92	115	0,298
Tiempo en MR4,5 hasta discontinuación (media, meses)	30	42	0,298

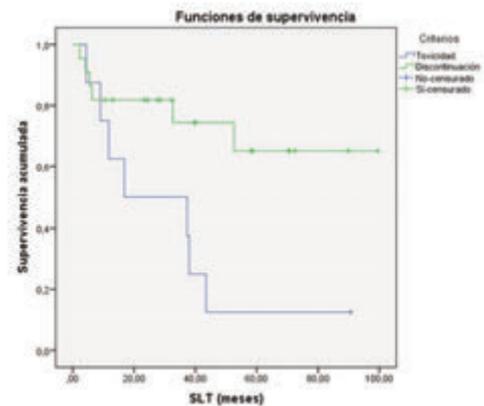


Figura 1.

CO-168

ANÁLISIS DE LA DISCONTINUACIÓN DE ITKS EN PACIENTES CON LMC COMO PARTE DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN HOSPITALES DE CANARIAS, ESPAÑA

Sánchez-Sosa Santiago¹, Segura Díaz Adrián¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, González San Miguel José David², Hernanz Soler Nuria³, Lakhwani Lakhwani Sunil⁴, Tapia Torres María⁵, Moreno Vega Melania⁶, Reina Purificación⁷, Fernández Marta⁴, Stoica Cornelia⁴, González Martín Jesús María⁸, Stuckey Ruth¹, Bilbao Sieyro Cristina¹, Gómez Casares María Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; ²Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canaria Insular Materno Infantil; ³Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria; ⁴Hospital Universitario de Canarias; ⁵Hospital General de La Palma; ⁶Hospital José Molina Orosa; ⁷Hospital General de Fuerteventura; ⁸Unidad de investigación del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Ensayos Clínicos recientes han demostrado que la mitad de los pacientes con LMC y en Respuesta Molecular Profunda (RMP) mantenida durante años, pueden mantenerse libres de tratamiento.

Objetivos: El Grupo Canario de LMC recopiló datos de pacientes que habían discontinuado su tratamiento con ITK como parte de la práctica clínica habitual con el fin de comparar nuestros resultados con estudios publicados.

Métodos: Se estudiaron 89 pacientes (45 hombres y 44 mujeres) que interrumpieron el tratamiento entre 2012-2020. La discontinuación fue programada en 80 pacientes (89,9%) y en 9 casos se debió a otros motivos (3 efectos adversos, 3 voluntariamente, 1 embarazo y 2 por comorbilidades). El 51,69% de los discontinuados habían sido tratados

con Imatinib y el 48.31% con ITKs de segunda generación (ITK2^oG). La edad media a la que se discontinuó fue de 59,27 años; El Índice de Sokal fue bajo o intermedio en el 92.05%. El tiempo medio de tratamiento antes de la interrupción fue de 109,41 meses, con una media de seguimiento tras la interrupción de 12,65 meses. En 17 pacientes, la dosis de ITK antes de la interrupción fue inferior a la dosis recomendada. Todos los Pacientes reiniciaron el ITK tras perder la RMM.

vs ITK2^oG (promedio 83.57 y 61.02 respectivamente).

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que una duración del tratamiento con el ITK > 59.4 meses y una MR4 > 51.5 meses antes de la interrupción se asocian a una mayor RLT. La recomendación actual de mantener una MR4 de dos años antes de la interrupción, podría ser insuficiente. La edad y los niveles de BCR-ABL1F pueden ser marcadores importantes para la RLT en pacientes tratados con Imatinib.

CO-169

FACTORES CLÍNICOS DE PREDICCIÓN DE RECAÍDA TRAS DISCONTINUACIÓN DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

Paz Romero Yolanda María¹, Luna de Abia Alejandro¹, Sáez Marín Adolfo Jesús¹, Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Piris Villaespesa Miguel¹, López Jiménez Francisco Javier¹, García Gutiérrez Valentín¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: La posibilidad de discontinuación de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) es ya un nuevo objetivo terapéutico. Sin embargo, se estima que únicamente el 40% del total de los pacientes con LMC alcanzarían una respuesta molecular profunda (RMP), y de éstos, el 50% perderían la respuesta tras la discontinuación. Se desconoce con detalle los factores pronósticos que nos ayudan a identificar los pacientes que precisan reiniciar tratamiento. El objetivo de este estudio es la identificación de factores pronósticos relacionados con la discontinuación del tratamiento en pacientes con LMC.

Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo, unicéntrico, en el que se han estudiado 81 pacientes con LMC, identificándose 19 pacientes que cumplían las indicaciones actuales para la discontinuación según criterios de la ELN en los que se procedió a la discontinuación. De los 19 discontinuados, un 42% (Figura 1) presentó respuesta molecular mantenida tras discontinuación durante más de 24 meses de seguimiento. Se estudiaron como posibles factores predictores de pérdida de respuesta tras discontinuación: sexo, edad, tiempo de exposición al inhibidor de tirosina cinasa (ITC), el tipo de ITC, la línea de tratamiento e índice pronóstico de Sokal (Tabla 1). El análisis estadístico se realizó con el software SPSS (ver.24.0).

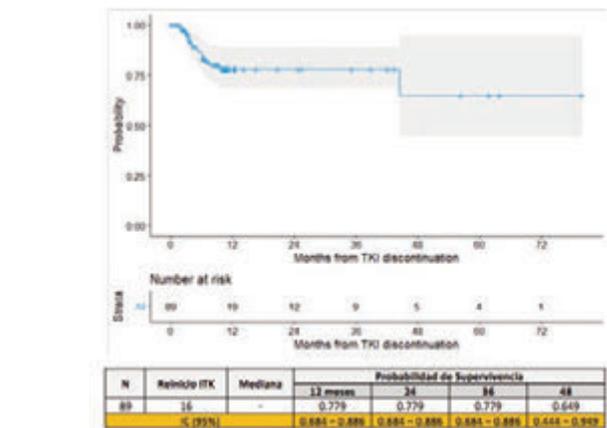


Figura 1.

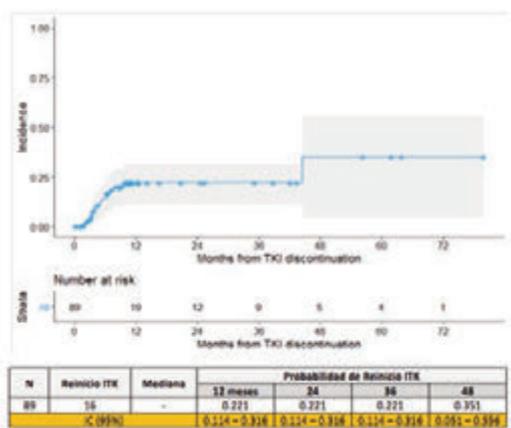


Figura 2.

Resultados: La tasa de remisión libre de tratamiento (RLT) a los 12 meses fue del 77,9% (IC95%:68,4%> 88,6%) (Figura 1). De los pacientes que perdieron RMM, 83.3% lo hicieron en los primeros seis meses después de la interrupción, dos de ellos no reiniciaron el tratamiento, uno por embarazo y otro por decisión del paciente. Entre aquellos que reiniciaron el tratamiento con ITK, el 95.45% alcanzó nuevamente la RMM en un tiempo promedio de 2.47 meses, permanecen en MR4 o mejor. Las curvas ROC establecieron una duración del tratamiento <59,4 meses y de la MR4 <51,5 meses previos a la discontinuación como puntos de corte que se asociaron con mayor riesgo de recaída molecular (p = 0,0078 y p = 0,0004 respectivamente, regresión de Cox). El sexo, edad, Índice Sokal y síndrome de retirada no influyeron en el éxito de la discontinuación. Niveles de BCR-ABL1F > 0.00086 antes de la interrupción se asociaron marginalmente con un mayor riesgo de recaída molecular (p = 0.08). No encontramos diferencias entre las tasas de RLT entre los pacientes que recibieron una dosis reducida de ITK antes de la interrupción y los que no. No hubo diferencias en la tasa RLT con Imatinib (n = 46) vs. ITK2^oG (n = 43, p = 0,34, análisis de supervivencia de Kaplan). En pacientes discontinuados con Imatinib, la edad <47.43 años y BCR-ABL1F > 0.00086 influyeron negativamente en RLT (p=0.022 y p=0,011 respectivamente). Con los ITK2^oG, RM4 > 52 meses (p = 0.01) y una duración de tratamiento > 59.38 meses (p = 0.012) se asociaron con mejores RLT. Cabe señalar que la duración del tratamiento y de la MR4 antes de la discontinuación fue significativamente mayor en pacientes tratados con Imatinib (promedio 133.57 y 101.42 meses respectivamente)

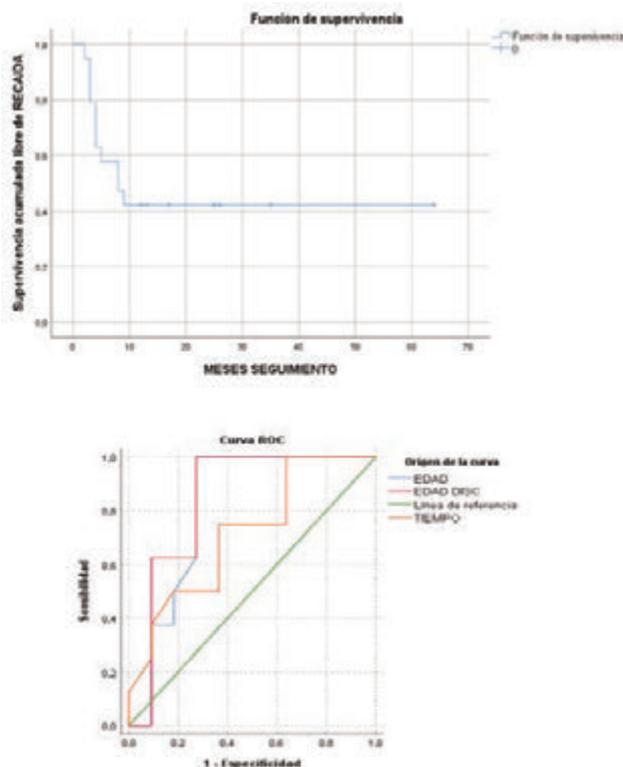


Figura 1. Curva supervivencia libre de recaída global y curva ROC para sensibilidad y especificidad.

Tabla 1. Características de pacientes en discontinuación de tratamiento (n=19).

	Global	Respuesta mantenida	Recaída
Edad (mediana, rango)			
Al diagnóstico	41 (22-71)	32 (29-91)	39 (22-71)
A la discontinuación	48 (27-76)	65 (47-74)	41 (27-76)
Sexo			
Masculino	10 (52.7%)	5 (62.5%)	5 (45.5%)
Femenino	9 (47.3%)	3 (37.5%)	6 (54.5%)
Índice Sokal			
Bajo	17 (88.5%)	7 (87.5%)	10 (91%)
Intermedio	2 (10.5%)	1 (12.5%)	1 (9%)
Tipo de ITC al discontinuar			
Imatinib	8 (42.1%)	4 (50%)	3 (27.2%)
2ª Generación	12 (57.9%)	4 (50%)	9 (72.8%)
Línea de ITC al discontinuar			
1ª línea	14 (73.2%)	7 (87.5%)	7 (64.7%)
2ª línea en adelante	5 (26.3%)	1 (12.5%)	4 (35.3%)
Tiempo de exposición al ITC	72 (47-180)	87.5 (51-180)	58 (47-168)
Mediana de meses (rango)			

Abreviaturas: ITC: inhibidor de la tirosina cinasa; RMC: respuesta molecular indetectable; RM: Respuesta molecular MR4.5 de reducción de 4.5 log desde el inicio; RMM: respuesta molecular mayor

Tabla 2. Análisis univariante en pacientes discontinuados, comparación entre remisión y recaída tras discontinuación.

Variable	Respuesta molecular mantenida	Recaída	p-valor
Sexo			
Mujer/hombre (%)	3 / 5 (37.5 / 62.5)	6 / 5 (54.5 / 45.5)	p=0.46
Edad diagnóstico			
Mediana años (rango)	52 (39-61)	38 (22-71)	p=0.02
Edad discontinuación			
Mediana años (rango)	68 (47-75)	42 (31-75)	p=0.012
Riesgo Sokal			
Bajo vs Intermedio	7 vs 1	10 vs 1	p=0.53
Tipo ITC			
Imatinib vs 2ª generación	4 vs 4	3 vs 8	p=0.31
Secuencia ITC			
Tratamiento 1ª línea vs 2ª línea	6 vs 2	4 vs 7	p=0.24
Tiempo de exposición al ITC			
Mediana en años (rango)	87.5 (51-180)	58.5 (47-168)	p=0.12

Resultados: La mediana de edad de los pacientes que discontinuaron el tratamiento fue de 41 años, siendo el 52.6% hombres. El 100% de pacientes en recaída recuperaron respuesta tras reiniciar el ITC. El análisis univariante mostró como único factor pronóstico de posibilidad de discontinuación la edad al diagnóstico y la edad a la discontinuación (Tabla 2). Se determinó con curva ROC el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para la edad al diagnóstico de 38 años, edad a la discontinuación de 46 años y tiempo de exposición al fármaco 50 meses (Figura 1). Se obtuvo la curva de la supervivencia libre de recaída siendo significativa para la edad y no siéndolo para el tiempo de exposición.

Discusión y conclusiones: En el presente estudio se constata que la discontinuación del tratamiento es factible y segura requiriendo una monitorización molecular estrecha. De acuerdo a los resultados obtenidos sobre los factores pronósticos evaluados; la edad, tanto al diagnóstico como a la discontinuación, aparece como factor de riesgo de pérdida de respuesta molecular. El tiempo de exposición al ITC, a diferencia de otros estudios, no se ha evidenciado como factor predictivo. En los factores clínicos que predisponen a recaída impresiona que la edad juega un rol importante, postulando al paciente joven como de mayor riesgo para recaída tras discontinuación del ITC. El hecho de que la edad no

haya sido identificada previamente en la mayoría de los estudios como valor pronóstico se encontraría en probable relación con una edad significativamente inferior en nuestra serie en comparación con otros estudios. Han de realizarse estudios sucesivos que aborden esta incógnita como objetivo primario, pudiendo encontrarse mecanismos inmunológicos subyacentes que justifiquen esta diferencia.

Referencias

Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 Recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966-984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>

CO-170

BIOMARCADORES DEL RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON PONATINIB

Aguila S¹, Cuenca-Zamora EJ¹, Lis MJ², Palomera L³, Noya-Pereira MS⁴, García-Gutiérrez V⁵, Fernández MJ⁶, Pérez-Encina M⁷, Angona-Figueras A⁸, Cortés-Sansa M⁹, Pérez R¹⁰, Rolando-Vallansot O¹¹, García-Hernández MC¹², Puerta JM¹³, Osorio S¹⁴, Carreño G¹⁵, Casado F¹⁶, Tapia-Torres M¹⁷, Vicente V¹, Ferrer-Marín F¹

¹Hospital Universitario Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. CIBERER. IMIB-Arrixaca (Murcia); ²Consorcio. H. General Universitario de Valencia (Valencia); ³Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza); ⁴Hospital Teresa Herrera (A Coruña); ⁵H Ramón y Cajal (Madrid); ⁶H Dr Peset (Valencia); ⁷H Santiago de Compostela (A Coruña); ⁸ICO Girona, H Dr Josép Trueta (Girona); ⁹H. General de Granollers (Barcelona); ¹⁰H Virgen de la Arrixaca (Murcia); ¹¹H Joan XXIII (Tarragona); ¹²H General de Alicante (Alicante); ¹³UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada); ¹⁴H. Gregorio Marañón (Madrid); ¹⁵H. 12 de Octubre (Madrid); ¹⁶H. Virgen de la Salud (Toledo); ¹⁷H. de La Palma (Santa Cruz de Tenerife)

Introducción: El tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (ITKs) en la leucemia mieloide crónica (LMC) ha modificado la historia natural de la enfermedad. El perfil de seguridad de cada ITK es distinto, y las complicaciones trombóticas son más características de nilotinib y ponatinib, posiblemente por diferentes mecanismos. Mientras, nilotinib aumenta el riesgo de trombosis arterial por una aceleración de la aterosclerosis; ponatinib se asocia a un aumento del riesgo de trombosis tanto arterial como venosa siendo dependiente de dosis. Ratones tratados con ponatinib presentan una mayor secreción de factor von Willebrand (FVW) junto a una mayor adhesión de plaquetas y leucocitos, desarrollando una microangiopatía trombótica, siendo revertida por el uso de ADAMTS13 o N-acetilcisteína. Los mecanismos que subyacen al efecto trombótico del ponatinib en humanos no están claros. Elucidar los mecanismos por los cuales el tratamiento con ponatinib a altas dosis puede ser protrombótico es importante, teniendo en cuenta su eficacia en pacientes refractarios a otros ITKs y a que es el único aprobado para pacientes con la mutación T315I.

Material y Métodos: Se extrajo sangre periférica anticoagulada en citrato y/o EDTA de pacientes con LMC pertenecientes a la red del GELMC tratados con nilotinib (400mg/24h-300/12h, n=10) o ponatinib (30-45mg/día, n=15). Evaluamos los niveles de FVW, y de histona 3 citrulinada (citH3) como marcador de NETs (trampas extracelulares de neutrófilos), mediante ELISA. Finalmente investigamos la reactividad plaquetaria en respuesta a distintos agonistas mediante citometría de flujo (cuantificando la unión de fibrinógeno y la secreción de P-selecina), y por último adhesión plaquetaria en flujo mediante PFA-100.

Resultados: En línea con nuestra hipótesis, los pacientes tratados con ponatinib presentaron mayores niveles de FVW en plasma que los tratados con nilotinib y que los controles sanos (157 vs 91 vs 100 IU/dL respectivamente), aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Comparado con donantes sanos, el tratamiento con ITKs aumentó los niveles de NET en plasma (p<0,001), siendo estas diferencias algo más altas en el grupo tratado con ponatinib. Los estudios de hemostasia primaria mostraron que, los pacientes tratados con ponatinib, comparados con aquellos tratados con nilotinib o controles sanos, presentaron un tiempo de oclusión con colágeno/epinefrina significativamente alargado (>300s, p<0.05), y una reactividad plaquetaria significativamente reducida. Dicho descenso fue más marcado con los agonistas del receptor PAR1 (TRAP6) (45%) y GpVI (CRP) (55%). Con

estos mismos agonistas, por el contrario, la reactividad plaquetaria en pacientes en tratamiento con nilotinib fue casi 2 veces mayor que en controles sano.

Conclusión: La NETosis podría tener un papel relevante en la patogenia de la trombosis de los ITKs, dado que los niveles de NET fueron significativamente altos en pacientes tratados con ambos ITKs vs controles. El aumento de los niveles de FVW en el plasma de pacientes tratados con ponatinib vs nilotinib o controles podría ayudar a explicar las diferencias en los mecanismos protrombóticos de ambos ITKs hacia la búsqueda de nuevos tratamientos preventivos. En línea con esto último, nuestros estudios plaquetarios muestran una respuesta diferencial entre ambos ITKs, y en el caso del ponatinib no justifican el uso de antiagregates como profilaxis primaria en estos pacientes.

Conflicto de interés: (SA y FFM): Proyecto financiado por Incyte.

Financiación: FFIS-CNT-2020-8 (Incyte)

vascular en pacientes con LMC (tal y como se ha descrito para otras patologías), dado que podría ser determinante tanto en la elección del ITQ como en el seguimiento de los pacientes.

Financiación: Este estudio recibió financiación del Incyte (OA19/010) y la Fundación DISA (OA18/016).

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto de interés para declarar.

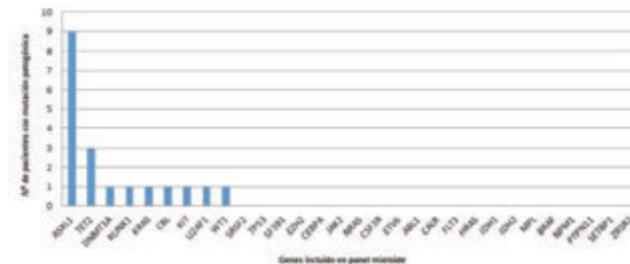


Figura 1. Mutaciones patogénicas detectadas en la serie de 63 pacientes con LMC.

CO-171

ANÁLISIS DE UN PANEL MIELOIDE EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y SU ASOCIACIÓN CON EVENTOS VASCULARES

Segura Díaz Adrián¹, Stuckey Ruth¹, Sáez Perdomo María Nieves¹, Florido Ortega Yanira¹, García Quintana Antonio¹, Groba Marco María Val¹, Sánchez Sosa Santiago¹, Bilbao Sieyro Cristina¹, Gómez Casares María Teresa¹

¹H.U. DR. NEGRIN

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa determinada por la presencia del gen de fusión *BCR-ABL1* que se trata con inhibidores tirosín quinasa (ITQ). Estudios recientes han identificado en individuos sanos mutaciones en baja carga en genes implicados en patología hematológica, revelando la existencia de cierto grado de hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP). Esta condición se asocia a la edad y predispone al desarrollo de patologías hematológicas y enfermedad cardiovascular. Además, los ITQs de segunda y tercera generación se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares adversos (ECVA). En este trabajo hemos estudiado la presencia de mutaciones en los genes más frecuentemente mutados en el CHIP (*TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A* y *JAK2*) y su asociación con el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes LMC.

Métodos: Se analizaron de manera retrospectiva muestras de 63 pacientes diagnosticados de LMC entre 2011 y 2019 tratados con ITQ. Para el análisis por NGS utilizamos el panel mieloide SOPHiA Myeloid Solution™ y el sistema de secuenciación MiSeq (Illumina). Solo se consideraron variantes con una frecuencia alélica (VAF) =2% con un efecto descrito como patogénico o probablemente patogénico. Se consideraron eventos tromboembólicos o eventos isquémicos crónicos como ECVA.

Resultados: De los 63 pacientes, 32 (50,8%) fueron hombres; la edad media en el diagnóstico fue de 54 años. En 48 (76,2%) pacientes no se detectó ninguna mutación; 15 (23,8%) presentaron = 1 mutación, con una VAF media de 25,7%. Los genes más frecuentemente mutados fueron *ASXL1* (n=9) y *TET2* (n=3) (Figura 1). No encontramos una asociación significativa entre la presencia de mutación de los genes CHIP (*TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A* o *JAK2*) y la edad. De los 63 pacientes analizados, 16 (25,4%) habían presentado en algún momento un ECVA y 47 (74,6%) no lo habían presentado nunca. No se encontraron diferencias significativas entre la presencia de mutación CHIP en pacientes con y sin ECVA (sin ECVA: 7/47, 14,9% vs. con ECVA: 4/16, 25%) o presencia de cualquier mutación patogénica (sin ECVA: 10/47, 21,3%; con ECVA: 5/16, 31,3%).

Conclusiones: Menos de una cuarta parte de los pacientes con LMC analizados presentaron mutaciones patogénicas. Estos resultados contrastan con los observados en las neoplasias mieloproliferativas (NMP) *BCR-ABL1*-negativas ya que un 50% de los pacientes presenta mutaciones (al margen de los genes driver) y con una VAF promedio mayor. También difiere, en nuestra serie, la ausencia de asociación entre mutaciones CHIP y edad, si bien la edad media de los pacientes con LMC es sustancialmente inferior a la de los NMP. Aunque los pacientes con ECVA presentaron mayor incidencia de mutaciones (CHIP y total), estas diferencias no fueron significativas. A pesar de que nuestros resultados pueden estar limitados por el tamaño de la serie, consideramos que es relevante estudiar la influencia de las mutaciones CHIP sobre el riesgo

CO-172

ASOCIACIÓN ENTRE TIPO DE MUTACIÓN CALR Y PROGRESIÓN A MIELOFIBROSIS SECUNDARIA Y LEUCEMIA AGUDA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Stuckey Ruth¹, Gómez Casares María Teresa¹, Sobas Marta², Abuin Blanco Aitor³, Noya Pereira María Soledad⁴, Raya José María⁵, Andrade-Campos Marcio Miguel⁶, Álvarez Larran Alberto⁷, Lewandowski Krzyszto⁸, Łukasz Szukalski⁹, Hernández Boluda Juan Carlos¹¹, Ferrer-Marín Francisca¹², Fox María Laura¹³, Golos Aleksandra¹³, Gasior Kabat Mercedes⁵, Magro Mazo Elena⁶, Martín Martín Alejandro¹⁶, Bellosillo Paricio Beatriz³, Quinteiro García Celsa, Pérez Encinas Manuel Mateo

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas; ²Wroclaw Medical University, Poland; ³Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; ⁴Hospital Clínico Universitario de A Coruña; ⁵Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife; ⁶Hospital del Mar-IMLM, Barcelona; ⁷Hospital Clínic, Barcelona; ⁸University of Medical Sciences, Poznan, Poland; ⁹Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland; ¹⁰Hospital Clínico, Valencia; ¹¹Hospital Morales Messeguer, IMIB, UCAM, Murcia; ¹²Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ¹³Magodent Hospital, Warsaw, Poland; ¹⁴Hospital La Paz, Madrid; ¹⁵Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid; ¹⁶Laboratorio de Genómica, Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por un riesgo elevado de trombosis, progresión a mielofibrosis (MF), y transformación a leucemia aguda (LA). La mayoría de pacientes tienen mutación en *JAK2*, *CALR* o *MPL*, aunque 10-20% son triple negativo (TN). Las mutaciones en *CALR* incluyen deleciones o inserciones en el exón 9, siendo tipo 1 (del52) y tipo 2 (ins5) las más comunes. Recientes estudios sobre la asociación entre el tipo de mutación *CALR* y progresión a MF o LA en TE han producido resultados poco concordantes.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente 850 adultos diagnosticados de TE de manera consecutiva en 15 hospitales y con un mínimo seguimiento de 12 meses. Se realizó el análisis al diagnóstico en cada centro sobre la presencia de mutaciones en *JAK2V617F* y *CALR*.

Resultados: Se observaron mutaciones en *JAK2V617F* en 538 pacientes (63,3%), en *CALR* en 245 pacientes [28,8%; 135 (55,1%) tipo 1; 88 (35,9%) tipo 2; 22 (9,0%) de otros tipos], en *MPL* en 8 (0,9%), 44 eran TN (5,2%) y 15 no informado (1,8%). En la serie 36% eran varones y 36,6% =60 años. Con una mediana de seguimiento de 8,7 años, 74 pacientes (8,7%) se transformaron a MF (mutado en *JAK2* 39,2%, *CALR* 55,4%, *MPL* 2,7%, no informado 2,7%) y 10 (1,2%) a LA (todos *JAK2* mutados). La diferencia en la incidencia acumulada de MF a los 10 años entre los grupos *JAK2* (4,5%) vs *CALR* tipo 1 (14,8%) y *JAK2* vs *CALR* tipo 2 (6,8%) fue significativa pero no entre *CALR* tipo 1 y tipo 2 (odds ratio *CALR* tipo 1: 5,7, p<0,001; tipo 2: 2,7, p=0,048; tomando *JAK2V617F* como 1). La supervivencia libre de transformación (SLT) a

MF a 10 años fue de 95.0% en los *JAK2* mutados vs 73.8% en el grupo *CALR* tipo 1 ($p < 0.0001$ χ^2 test, Breslow). No hubo diferencias significativas al comparar *JAK2* vs *CALR* tipo 2 (89.1%, $p = 0.08$) ni *CALR* tipo 1 vs tipo 2 ($p = 0.082$, Figura 1A). En cuanto al riesgo de transformación a LA, las diferencias al comparar *JAK2* vs *CALR* fueron significativas ($p = 0.036$, Fisher exact test, bilateral). Ningún paciente con mutación en *CALR* presentó transformación a LA. Comparando la SLT (MF y LA) a 10 años de pacientes *JAK2*, *CALR* tipo 1 y *CALR* tipo 2 (91.5%, 73.8% y 89.1%, respectivamente) la diferencia fue significativa en *JAK2* vs *CALR* tipo 1 ($p = 0.01$ Breslow) pero no *JAK2* vs *CALR* tipo 2 ni *CALR* tipo 1 vs tipo 2. Se registraron 68 fallecimientos (43 *JAK2*, 9 *CALR* tipo 1, 6 *CALR* tipo 2, y 10 entre los *MPL* mutado/TN/no informado) sin observarse diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia global (Figura 1B). La mayoría de las muertes no se relacionaron con la evolución a MF. La supervivencia post-MF fue significativamente peor en los pacientes con genotipo *JAK2V617F*.

Conclusiones: En nuestra serie se observó una mayor incidencia de MF secundaria en pacientes con TE *CALR* mutado en comparación con TE *JAK2* mutado, sobre todo al comparar con la TE *CALR* tipo 1. Sin embargo, la incidencia de transformación a LA fue menor en los pacientes con TE y mutación en *CALR*. Nuestros resultados sugieren que la estratificación de pacientes con TE según el tipo de mutación tiene valor pronóstico.

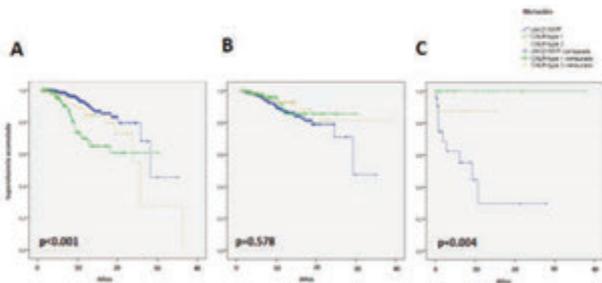


Figura 1. A. Supervivencia libre de mielofibrosis, B. Supervivencia global, y C. Supervivencia post-MF, comparando los grupos *JAK2V617F*, *CALR* tipo 1 y *CALR* tipo 2.

Miscelánea

CO-173

CREACIÓN Y ORGANIZACIÓN DE UNA UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO HEMATOLÓGICO (UCGH)

Montoro Maria Julia¹, Molero Antonieta¹, Torres-Esquius Sara¹, Tazón-Vega Bárbara¹, Blanco Adoración¹, Díez Orland¹, Oristrell Gerard¹, Balmaña Judith¹, Bosch Francesc¹, Valcárcel David¹

¹Hospital Val d'Hebron

Introducción: La aplicación de técnicas de secuenciación masiva ha facilitado la identificación de dos nuevas entidades clínicas: 1) La hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), cuyos portadores presentan un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias hematológicas, enfermedades cardiovasculares y una peor supervivencia global, y 2) las neoplasias mieloides con predisposición germinal (NMPG), responsables de un 5–15% de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias mieloides agudas (LMA). Para el estudio, valoración de la actitud terapéutica y consejo genético tanto del paciente como de los familiares de estas entidades se requiere la constitución de un grupo multidisciplinar. Con el objetivo de ofrecer una asistencia de calidad a esta población, se ha creado la UCGH del Hospital Vall d'Hebron. En el presente trabajo se detallan los aspectos organizativos y circuitos asistenciales para su constitución y funcionamiento

Métodos: En enero de 2020 se creó la UCGH del Hospital Vall d'Hebron. La misión de la unidad es ofrecer la atención asistencial a pacientes y familiares con CHIP o NMPG. Se constituyó un equipo multidisciplinar con especialistas en Hematología, Oncología, biología molecular, Cardiología y asesores genéticos. Se usaron plataformas ya existentes en el Grupo de Cáncer Hereditario del centro. El origen de los pacientes era múltiple. Por un lado, la identificación de pacientes con CHIP parte principalmente de la secuenciación masiva en sangre periférica de pacientes con neoplasias sólidas y criterios de cáncer hereditario. Por otro, los pacientes con NMPG y los portadores de mutaciones con predisposición a NMPG se identifican a partir de los criterios de la OMS 2017. Se han establecido reuniones mensuales para la valoración y decisión del seguimiento clínico de cada caso.

Resultados: Se estima diagnosticar entre 15 pacientes con CHIP y 5 pacientes con NMPG por año. Hasta mayo de 2020, se han detectado 6 CHIP (4 *TP53* y 2 *JAK2*) y 3 NMPG (*GATA2*, *RUNX1* y un linfoma Hodgkin con agregación familiar). Se han creado protocolos de actuación (Figura 1 y 2) y establecido circuitos de recogida y criopreservación de muestras.

Conclusiones: La creciente detección de este tipo de pacientes hace necesaria la creación de unidades de consejo genético hematológico. Estas unidades permiten converger los esfuerzos y conocimiento especializado de diferentes profesionales y ofrecer una atención integral al paciente y familia con tumores sólidos y/o hematológicos. El objetivo final de esta medicina genética predictiva es ofrecer una atención médica personalizada que incluya desde la detección precoz y el consejo genético familiar hasta las decisiones terapéuticas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

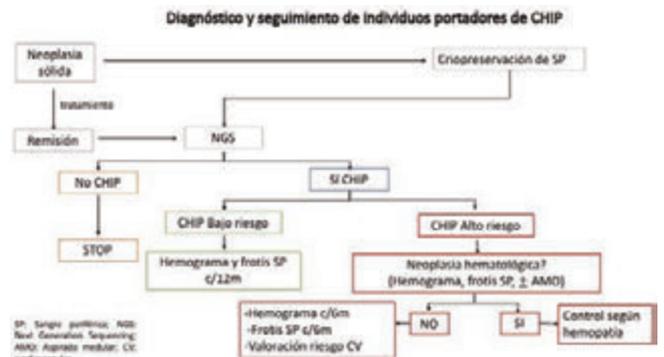


Figura 1.



Figura 2.

CO-174
CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN

López de Frutos Laura¹, Arévalo-Vargas Isidro¹, Strunk, Mark², Lahoz, Carlos¹, Serrano-Gonzalo Irene¹, Mozas Pilar³, Giraldo Pilar⁴

¹Grupo de Investigación en enfermedades metabólicas y hematológicas raras (GIIS-012), Instituto Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón); ²Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; ³Universidad de Zaragoza. Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular; ⁴Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la enfermedad de Gaucher y otras lisosomales

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDLs) son un grupo heterogéneo de enfermedades raras, caracterizadas por un acúmulo de sustrato a causa de disfunciones en su metabolismo o transporte. La secuenciación de nueva generación (NGS) permite el estudio simultáneo de un gran número de genes o de pacientes, facilitando el estudio de múltiples EDLs con fenotipos solapantes mediante una única reacción, acelerando el diagnóstico y el inicio precoz del tratamiento. Este proyecto diseña y valida un panel NGS centrado en aquellas EDLs con tratamiento disponible o en ensayo clínico. Las muestras de DNA se extrajeron de gota de sangre seca. El diseño del panel se realizó según la información disponible en la base de datos <http://www.clinicaltrials.gov>. Las librerías se prepararon mediante la tecnología AmpliSeq utilizando el sistema IonChef de ThermoFisher Scientific y se secuenciaron mediante Ion S5XL. Los resultados se analizaron mediante el programa Ion Reporter y aquellas variantes sin efecto clínico asociado, se analizaron mediante predictores "in silico". Finalmente, aquellas variantes consideradas posiblemente patogénicas se validaron mediante secuenciación Sanger. El panel incluye 27 genes asociados a 22 EDLs, y fue validado con 12 muestras cuyas variantes genéticas se habían detectado previamente mediante secuenciación Sanger. Posteriormente, se analizaron 52 muestras neonatales, identificando 3 variantes previamente asociadas a patogenicidad, 13 variantes consideradas patogénicas según el criterio de la Asociación Americana de Genética Clínica, y 8 consideradas patogénicas por el estudio "in silico". La validación mediante secuenciación Sanger de estas variantes permitió confirmar la presencia de 5 de ellas en 5 pacientes, en todos los casos en heterocigosidad. En conclusión, el panel diseñado permite identificar variantes asociadas a EDLs de forma precoz y eficaz, pero es necesario validar las variantes detectadas mediante secuenciación Sanger, dado el elevado número de variantes no confirmadas mediante esta tecnología.

CO-175
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO DE COMPLICACIONES EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER: UN ANÁLISIS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO A PARTIR DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Andrade-Campos Marcio¹, López de Frutos Laura², Serrano Gonzalo Irene², Medrano Engay Blanca³, Roca Espiau Mercedes⁴, Gómez Barrera Beatriz⁵, Pérez-Heredia Jorge⁶, Iniguez David⁶, Giraldo Castellano Pilar⁷

¹Hospital del Mar Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques; ²Instituto

Investigación Sanitaria Aragón; ³FEETEG; ⁴Centro de Imagen CEMEDI; ⁵Universidad de Zaragoza; ⁶Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos; ⁷FEETEG, GEEDL

Introducción: Desde la introducción del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) para la enfermedad de Gaucher (EG) (MIM#230800) se ha producido un cambio en la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, siguen existiendo aspectos no resueltos, como la aparición de crisis óseas a pesar del TES prolongado y complicaciones tardías como cáncer o parkinsonismo. El Registro Español de la Enfermedad de Gaucher está activo desde 1993 y recopila datos demográficos, clínicos, genéticos, analíticos, de imágenes y de seguimiento de más de 400 pacientes con EG. Los objetivos de este estudio han sido analizar las correlaciones de las características de los pacientes al diagnóstico e identificar el riesgo para el desarrollo de complicaciones tardías, utilizando técnicas de inteligencia artificial y, aplicando un enfoque de aprendizaje automático que incluye el análisis de redes y árboles de decisión.

Resultados: Se seleccionaron 358 pacientes de EG con más del 70% de los datos al diagnóstico, (340 EG1 y 18 EG3). El 47% habían sido diagnosticados antes del año 2000 y 36 (10,1%) habían fallecido antes de este estudio. La edad media al diagnóstico era de 28,1 (0,5-87) años y la edad media al comienzo del tratamiento 31,5 (1-83) años. El 18% estaban esplenectomizados y el 39% tenían enfermedad ósea avanzada. El 81% de los pacientes eran heterocigotos para la variante NM_000157.4:c.1226A>G, el 13,9% homocigotos para la misma y 9 EG3 (42,8%) homocigotos para NM_000157.4:c.1448T>C. El 4,1% desarrolló GMSI, el 4,1% enfermedad de Parkinson y, un 6% desarrolló una neoplasia. La correlación entre variables categóricas muestra una elevada significancia entre la esplenectomía y el desarrollo de complicaciones esqueléticas y enfermedad ósea grave (p=0,005); los niveles séricos de IgA y la edad de inicio de TES también se correlacionan con enfermedad ósea grave y con la incidencia de crisis óseas durante el TES. La concentración de IgG (>1750mg/dL) y la edad > 60 años están relacionados con el desarrollo de neoplasias. Al modelar el árbol de decisiones, los pacientes con enfermedad ósea al diagnóstico y edad de comienzo del TES más allá de la primera década de vida eran los más graves y los que presentaban mayor riesgo de complicaciones.

Conclusiones: Este trabajo confirma observaciones previas en relación al efecto negativo de la esplenectomía sobre la gravedad de la EG, destaca la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz e identifica otras características de riesgo al diagnóstico como los altos niveles de IgA e IgG para el desarrollo de complicaciones a largo plazo.

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

Trabajo enviado a publicación a Orphanet J Rare Diseases. Julio 2020.

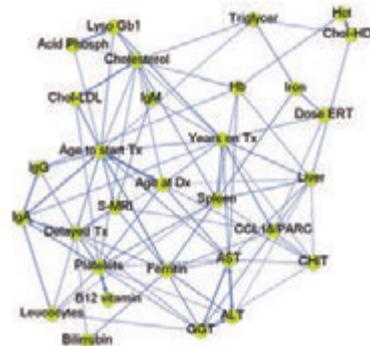


Figura 1. Red de correlación entre variables numéricas.

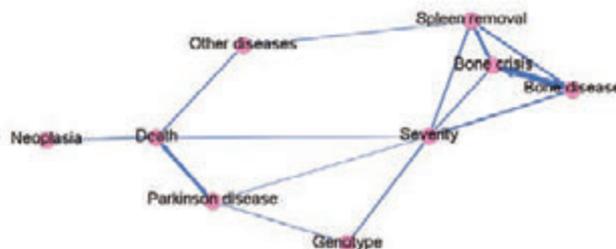


Figura 2. Red de correlación entre variables categóricas.

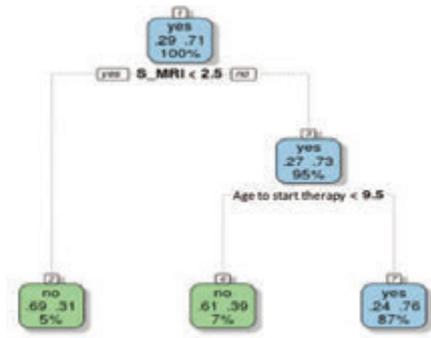


Figura 3. Arbol de predicción del desarrollo de enfermedad ósea.

CO-176

BIOINGENIERIA DEL NICHU PERIVASCULAR MEDIANTE IMPRESION 3D PARA EL SOPORTE DE LA CELULA MADRE LEUCEMICA Y SUS PROGENITORES LEUCEMICOS

Serrano-López Juana¹, De la Vega Fernández Cristina², González Blanca³, Soto de Ozaleta Carlos⁴, Cortti Ferrari María José⁴, Ramos Cillán Sergio⁴, Laínez-González Daniel¹, Alonso-Domínguez Juan Manuel⁴, Salgado Rocio Nieves⁴, García-Raso Arantxa⁴, López-Lorenzo José Luis⁴, Sánchez-García Joaquín⁵, Vallet-Regí Marita³, Llamas Sillero Pilar⁴, Izquierdo-Barba Isabel⁵

¹Instituto de Investigación en Salud-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD); ²Instituto de Investigación en Salud-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Carlos III de Madrid (IIS-FJD, UC3M); ³Universidad Complutense de Madrid (UCM); ⁴Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (HUFJD); ⁵Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (HURSC)

Introducción: Durante las últimas décadas, los resultados obtenidos en el cultivo de células monocapa o en 2D han aportado importantes conocimientos en el campo de la biología de la HSC/LSC y la farmacología. Sin embargo, hoy día sabemos que las interacciones célula tumoral y microambiente son imprescindibles para el mantenimiento del fenotipo y la función de la HSC/LSC. Por otro lado, aunque los modelos animales son superiores a los cultivos 2D, tienen restringida su habilidad de mimetizar los procesos complejos que ocurren en la leucemogénesis humana y además, las células del nicho hematopoyético/leucémico serán siempre del ratón constituyéndose una quimera estroma de ratón-células hematopoyéticas/Leucémicas humanas, originando un “crosstalk” quimérico donde muchos fármacos que se presentan como prometedores, acaban siendo un gran fracaso. Por tanto, hay que buscar nuevos modelos más humanizados y en 3D.

Objetivo: Así en este trabajo describimos un nuevo modelo en 3D para la simulación del nicho perivascular *in vitro* y en 3D mediante el uso de la impresora 3D.

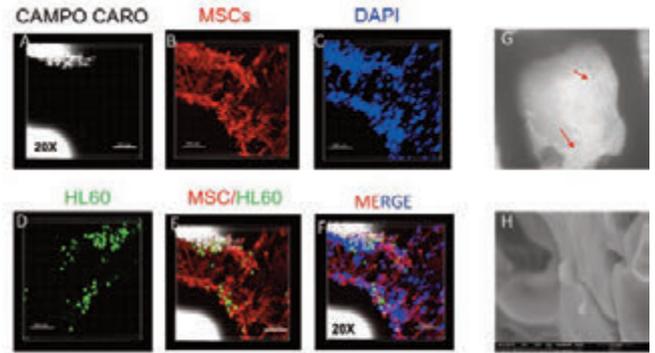
Metodología: Para ello hemos utilizados dos tipos de biomateriales. El primero se ha utilizado para generar un soporte rígido que simula el hueso trabecular tanto en propiedades mecánicas como moleculares. El Segundo biomaterial genera un soporte esponjoso que permite cierta migración celular en 3D. Los componentes celulares del nicho perivascular co-cultivados fueron: células mesenquimales humanas, células endoteliales humanas y blastos leucémicos enriquecidos de LSC. Se ha utilizado microscopía confocal, microscopía electrónica de barrido para visualizar las interacciones entre los dos biomateriales y también con respecto a los diferentes componentes celulares co-cultivados.

Resultados: Como se muestra en la Figura 1 anexa, este nuevo modelo nos ha permitido configurar un nuevo modelo de cultivo 3D de nicho perivascular soportando los diferentes componentes celulares. Así encontramos que las MSC se disponen sobre el andamio rígido adoptando una morfología fibroblastoide y en 3D. En cambio, en el biomaterial esponjoso son redondeadas. Los blastos se disponen formando clústeres de células cerca de las células del estroma medular (Figura 1). **Conclusiones:** Con todo ello, este nuevo modelo completamente humanizado nos va a permitir la descripción y el estudio de nuevas vías de comunicación entre la célula madre leucémica y las células del nicho que podrán ser utilizadas como nuevas dianas terapéuticas. Así, se podrá plantear hacer

un cribado farmacológico más precioso y personalizado en neoplasias hematológicas dependientes de nicho hematopoyético.

Financiación: VERDI project (ERC-2015-AdG Proposal No. 694160, European Research Council).

Conflicto de interés: Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.



(A-F). Co-cultivo de células madre mesenquimales (rojo) con células leucémicas HL-60 (Verde) en cultivo 3D. (G) Se muestra mediante microscopía invertida la colonización del biomaterial esponjoso por las MSCs (fecha roja). Microscopía electrónica de barrido mostrando un blasto sobre andamio 3D tapizado con MSCs.

Figura 1.

LXII Congreso Nacional de la SEHH

XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

PÓSTER

Gammopatías Monoclonales

PO-001

EL PAPEL DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Rodríguez-García Alba¹, Linares María², Allain-Maillet Sophie³, Morales María Luz⁴, Mennesson Nicolas³, Sánchez Ricardo⁴, Alonso Rafael⁵, Leivas Alejandra⁴, Pérez-Rivilla Alfredo⁶, Bigot-Corbel Edith⁷, Hermouet Sylvie⁸, Martínez-López Joaquín⁴

¹Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Hematological Malignancies Clinical Research Unit H120-CNIO, CIBERONC, ES 28041, Madrid, Spain.; ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, ES 28040, Madrid, Spain.; ³Université de Nantes, Inserm, CRCINA, FR 44000 Nantes, France.; ⁴Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Hematological Malignancies Clinical Research Unit H120-CNIO, CIBERONC, ES 28041, Madrid, Spain.; ⁵Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Hematological Malignancies Clinical Research Unit H120-CNIO, CIBERONC, ES 28041, Madrid, Spain.; ⁶Departamento de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, ES 28041, Madrid, Spain.; ⁷Laboratoire de Biochimie, CHU de Nantes, FR 44000, Nantes, France.; ⁸Laboratoire d'Hématologie, CHU de Nantes, FR 44000, Nantes, France

Introducción: Recientemente, algunos estudios han sugerido que la infección por microorganismos como el virus de la Hepatitis C (VHC) podría favorecer el inicio de gammopatías monoclonales. En el presente trabajo describimos la evolución en una serie de pacientes con gammapatía monoclonal e infección por VHC, cuyo pronóstico mejoró notablemente llegando incluso a la remisión completa después de recibir el tratamiento antiviral.

Métodos: Ocho pacientes diagnosticados con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) (n=5) y mieloma múltiple (MM) (n=3) y posterior infección por VHC fueron incluidos en el estudio y clasificados en 2 grupos: los pacientes que recibieron tratamiento antiviral y los que no. Utilizando muestras de suero, se monitorizaron los niveles de proteína monoclonal (PM) y se determinó la carga viral del VHC mediante RT-PCRq. Se aisló la PM de cada paciente mediante electroforesis en gel de agarosa y se evaluó su pureza mediante isoelectroenfoque. El ensayo MIAA (*multiplex infectious antigen microarray*) se utilizó para evaluar la reactividad de las inmunoglobulinas del suero y de la PM purificada frente a antígenos y/o lisados de diferentes microorganismos. Los ensayos INNO-LIA™ VHC Score (Fujirebio) y *dot blot* sirvieron para analizar la reactividad de la McIg frente a proteínas del VHC.

Resultados: De los seis pacientes tratados con antiviral, en cuatro de ellos (1 MM, 3 GMSI) los niveles de PM en suero disminuyeron después del tratamiento, que también disminuyó la carga viral de VHC a niveles indetectables. De forma interesante, uno de los pacientes con MM (P1) que estaba en tercera recaída (después de terapia con células natural

killer (NK) con lenalidomida; bortezomib, lenalidomida, y dexametasona (BLD); bortezomib, bendamustina, y dexametasona (BBD)), alcanzó la remisión completa con enfermedad mínima residual negativa tras haber recibido el tratamiento antiviral (Fig 1A). Las muestras de suero de estos pacientes fueron reactivas frente a antígenos de diferentes microorganismos, pero el análisis de la PM purificada reveló que reconocía específicamente antígenos del VHC (core C1 y C2, NS3, o NS4) (Figura 1 B). Por el contrario, pese a haber recibido el tratamiento antiviral, los otros dos pacientes (1MM, 1 GMSI) cuya PM no reconoció antígenos de VHC, tuvieron una evolución peor de la enfermedad. La progresión también fue peor en otros dos pacientes (1 GMSI, 1 MM) cuya PM reconoció antígenos del VHC pero no recibieron tratamiento antiviral.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren una relación causal entre la infección por VHC y el desarrollo de gammopatías monoclonales. En los casos en que la PM reconoce el VHC; si se elimina el VHC, desaparece la estimulación antigénica sobre las células plasmáticas llevando a la disminución o desaparición de la PM. Este concepto podría suponer una nueva aproximación terapéutica para el tratamiento de gammapatías monoclonales.

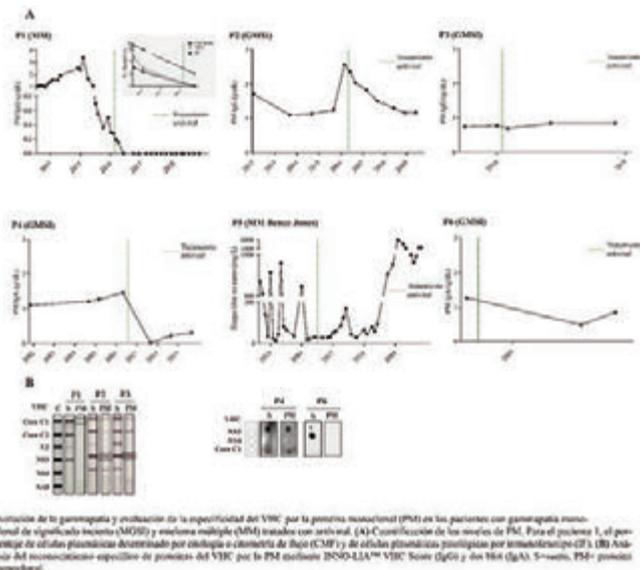


Figura 1.

PO-002

ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A SEGUNDO AUTOTRASPLANTE DE SANGRE PERIFÉRICA POR MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA

García Ruiz Raquel¹, Ortí Verdet María del Buen Consejo¹, Navarro Vicente Irene¹, Solves Alcalina Pilar¹, Arnao Herraiz Mario¹

¹Hospital La Fe

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una proliferación neoplásica clonal que afecta a las células plasmáticas. En pacientes menores de 70 años, sin comorbilidades relevantes, el tratamiento inicial consiste en 4-6 ciclos con un triplete que contenga un inhibidor del proteosoma

y un inmunomodulador, seguido de intensificación con autotrasplante de sangre periférica (ATSP). En pacientes con una respuesta de larga duración a la primera línea existe la posibilidad de realizar un segundo ATSP en caso de recaída/progresión quimiosensible. Con la mejora de resultados con los nuevos agentes terapéuticos, el papel del segundo ATSP en este contexto no está claramente definido. El objetivo del presente estudio consiste en evaluar la evolución de aquellos pacientes que reciben un segundo ATSP, como parte del tratamiento de segunda línea.

Métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de la historia clínica de los pacientes diagnosticados de MM que recibieron un segundo ATSP en el Hospital La Fe de Valencia entre los años 2011 y 2019. Analizamos la movilización y la celularidad CD34+ recogida, duración del ingreso, datos de prendimiento, tiempo libre de enfermedad hasta la progresión y fallos de injerto.

Resultados: Se analizaron un total de 24 pacientes diagnosticados entre 1999 y 2015 de MM, que recibieron un segundo ATSP: 16 hombres y 8 mujeres, 10 con MM secretor de inmunoglobulina (Ig) G, 10 de cadenas ligeras y 5 de Ig A. 11 pacientes recibieron combinaciones que incluían lenalidomida como tratamiento de segunda línea. El 66% de los pacientes precisó plerixafor + G-CSF para la movilización frente a un único paciente en el primer ATSP. La mediana de celularidad CD34+ recogida fue de $2,43 \times 10^6/\text{kg}$ (1,7–4,3), frente al primer ATSP donde se recogió $4,39 \times 10^6/\text{kg}$ (2–10) $p=0,009$ y en 3 pacientes no se alcanzó la cifra de 2×10^6 CD34+/Kg. La mediana de meses entre el primer y segundo ATSP fue de 64,75. En un paciente no pudo realizarse el ATSP por fallo de movilización. La mediana de edad al trasplante fue de 60 años (47–69). La mediana de días para alcanzar polimorfonucleares $> 1000/\text{mm}^3$ fue de 12 (11–17) y para alcanzar plaquetas $> 20/\text{mm}^3$ fue de 19 días (2–42). Se objetivó fallo de injerto en 2 pacientes y en otros 2 no se consiguió la reconstitución hematológica completa a largo plazo. La evaluación de la respuesta tras el segundo ATSP evidenció que 18 (75%) personas alcanzaron respuesta completa (RC), 3 muy buena respuesta parcial (MBRP), 3 respuesta parcial (RP) y 1 paciente presentó progresión de enfermedad. Después del ATSP, 19 pacientes llevaron mantenimiento, 15 de ellos con lenalidomida. El 64% de los pacientes progresaron. La mediana de meses de supervivencia libre de progresión tras el segundo ATSP fue de 14 (5–84). La mediana de supervivencia global es de 35,98 meses (5,9–83,2).

Conclusiones: En nuestra serie la realización del segundo ATSP no ha demostrado beneficio respecto a los datos publicados con otras opciones terapéuticas que no incluyen el ATSP. La incidencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento es superior a las del primer ATSP. La indicación del segundo ATSP debería tomarse de manera individualizada.

PO-003

LA EXPRESIÓN GÉNICA DERIVADA DE PROMOTORES ALTERNATIVOS MEJORA LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Valcárcel Luis Vitores¹, Amundarain Ane², Kulis Marta³, Charalampopoulou Stella³, San Miguel Jesús⁴, Martín-Subero José I.⁵, Planes Francisco J., Agirre Xabier², Prosper Felipe⁴

¹Área de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España. Tecnum. Escuela de Ingeniería, Universidad de Navarra, San Sebastián; ²Área de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC.; ³Fundació Clínica per a la Recerca Biomèdica, Barcelona, Spain. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.; ⁴Área de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC. Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain.; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, España. Departamento de Fundamentos Clínicos, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por una acumulación anormal de células plasmáticas clonales en la médula ósea. Desafortunadamente, la heterogeneidad del MM hace que la estratificación clínica de los pacientes sea una tarea difícil, siendo el conjunto actual de biomarcadores, la mayoría de ellos genéticos, bas-

tante reducido. Un estudio reciente ha mostrado que la definición de la expresión de promotores activos (PA) y promotores activos alternativos (PAA) desde datos de RNA-seq, es específico de cada tipo de tejido y que puede tener un valor pronostico en tumores humanos. En este estudio, analizamos si los PA y PAA son específicos de distintas subpoblaciones de células B y del MM, con la finalidad de conocer su papel como marcador de supervivencia en el MM.

Métodos: Utilizamos el paquete proActive de R para definir los diferentes promotores que existen en la anotación Gencode v27, alineando muestras de RNA-seq usando STAR v2.6.1. Analizamos el RNA-seq de 33 muestras de células plasmáticas (CPs) de MM y 32 muestras de 6 distintas subpoblaciones de células B (Naive, Centroblasto, Centrocito, Memoria, CPs de amígdala y de médula ósea); y 615 muestras de pacientes con MM de la cohorte del CoMMpass.

Resultados: En un primer análisis detectamos que la expresión de PA y PAA era específico de cada tipo celular, diferenciando las células plasmáticas del resto de las subpoblaciones B y las plasmáticas de MM de las plasmáticas normales. Además, observamos que la definición de PA y PAA desde el RNA-seq correlacionaba con la definición de promotores desde datos del epigenoma obtenidos mediante el análisis de marcas de histonas, como la H3K4me3 y H3K7Ac, asociadas a promotores y su activación. Por último, para evaluar el impacto pronóstico de los PAA en el MM, dividimos la cohorte de 615 pacientes de MM del proyecto CoMMpass en dos grupos, uno de entrenamiento (70%) y otro de validación (30%). Con el grupo de entrenamiento, utilizando un modelo multivariante, detectamos que 3 PAA predecían significativamente la SLE, mientras que la expresión global de estos 3 genes no lo hacía, subdividiendo a los pacientes de MM en 3 grupos de riesgo. En el caso de la SG, detectamos 7 PAA junto con la amplificación 1q con un valor pronóstico significativo, subdividiendo a los pacientes de MM en 4 grupos de riesgo. Estos resultados fueron verificados en el grupo de validación.

Conclusiones: Estos resultados demuestran que la información proveniente del RNAseq puede utilizarse para la identificación de PA y PAA en el MM y que la expresión derivada de ciertos PAA muestra una mayor contribución como biomarcador que los marcadores genéticos de alto riesgo utilizados en la estratificación clínica de pacientes con MM.

PO-004

DAÑO RENAL AGUDO 2º A RIÑÓN DE MIELOMA Y RESCATE DE DIÁLISIS. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL SON LLATZER

Del Campo García R¹, Iñigo Vanrell MV, Borrás Vives J, Frontera Juan MB, Amer Salas N, Herraiz Balanzat I, Cladera Serra A, Mascaro Riera M, Guerra Hernandez JM, Gómez Pérez D, González Bachs E, Vázquez Fernandez I, Astudillo Romero IL, Bargay Lleonart J

¹Son LLatzer. IdisBa

Introducción: El daño renal agudo (DRA) 2º a Riñón del mieloma (RM) es una complicación severa del Mieloma Múltiple con incidencia al diagnóstico variable entre 20-50%. Hasta 10% de los casos debuta con IR grave que requiere diálisis (HD). Tras los nuevos agentes la supervivencia en MM se ha incrementado, pero pacientes con IR severa siguen presentando un riesgo de mortalidad temprana. La recuperación del DRA de HD puede aportar un gran beneficio en la supervivencia. La reducción de las CLL (días 12 y 2) y tiempo a la HD, son factores principales predictores de la recuperación

Objetivos: Analizar pacientes que desarrollaron DRA AKIN 3 con necesidad de Hemodiálisis, determinando factores que influyeron en el rescate de diálisis, y posibles diferencias en la supervivencia en el grupo que recupera función renal respecto al que no

Material y Método. Estudio retrospectivo de pacientes con MM novo y DRA AKIN 3 con necesidad de HD entre 2003-2020. El diagnóstico de RM se basó en niveles CLLs ($> 500 \text{ mg/l}$) y proteinuria Bence Jones (biopsia renal no obligada). Recibieron QT con HD intensiva con 2 dializadores (Polimetilmetacrilato) PMMA de 2,1 m2 por sesión y un paciente alto cut-off (HCO- Theralite). **Análisis estadístico.** Análisis bivariado mediante test chi-cuadrado para variables cualitativas y T-student para cuantitativas. Análisis de supervivencia según Kaplan-Meyer, utilizando test log-rank para comparar factores.

Resultados 244 pacientes con MM sintomático, 22 (9%) presentaron DRA AKIN3 por RM precisando hemodiálisis. 17 al debut y 5 en recaí-

das. Analizamos los 17 del debut: 10 hombres (58,8%) y 7 mujeres (41,2%). Edad media 65,2 años (47-83). 5 (29,4%)ERC previa: 4 ERCG3b y 1 ERCG4. 13 HTA (76,5%), 4 DM (23,5%) y 1 GMSI (5,88%). GFR medio 5,4 ml/min (2-25). Tipo: 5 BJ (29,4%); 3 IgA (17,6%); 9 IgG(52,9%). 16 (94%) Estadío III DS . Mediana de 3 (1-6) factores riesgo (FR) (AINE, diuréticos, hipercalcemia, IECA, deshidratación). En su mayoría iniciaron HDconcomitante con QT. 11 (64,7%) se rescataron, mediana de HD de 26 días (7-53). 6 (35,29%) permanecieron en HD. Porcentaje de reducción de CLL a los 12 y 21 días fue de 44.08% (12,17-52,84) y 76.55% (75,62-98,9) respectivamente. 10 pacientes (64,7%) tratados conBortezomib-Dexametasona. De ellos 8 (72%), recuperaron función renal. Otros esquemas: VAD, VBMCP/VBAD, lenalidomida dexametasona. Respuesta hematológica a los 3 meses disponible en 12/17 pacientes: 50% (6/12) estaban ≥ MBPR (4RC, 2MBRP) y 4 pacientes EE . A los 6 meses en 13/17 pacientes: 10/12 (76.9%) ≥ MBPR (6 RC, 3MBRP, 1 PR) , uno EEy 2 progresaron

Conclusiones: Un 64.7% de los pacientes recuperaron función renal siendo independientes de HD, similar a estudios previos. Los niveles mas bajos deβ2 microglobulina al diagnóstico, CLLs κ yFR previose relacionaron con alta probabilidad de rescate de diálisis. Si bien hay diferencias en la SG de los rescatados (40,55 meses) vs no rescatados (19,08 meses) (p=0,579) no hemos encontrado significación estadística;tampoco en la respuesta hematológica y la reversibilidad de la HD, debido posiblemente al tamaño muestral.

La HD recomendada por IMWG es HCO-HD, pero en nuestra experiencia el uso de PMMA con 2 dializadores x sesión, podría ser equivalente, con más bajo coste y sin necesitar aporte de albúmina

Ninguno de los autores manifiesta conflicto de interés

Tabla 1. Características de los pacientes (n=120).

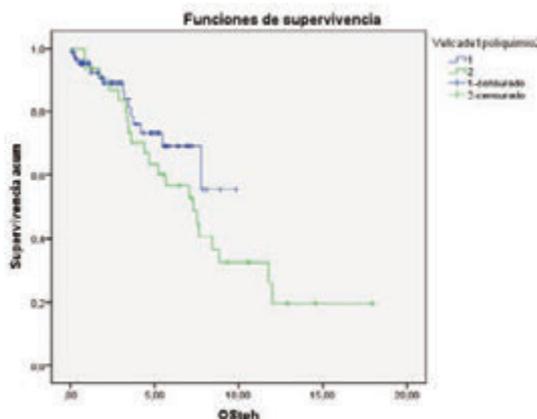


Figura 1. Supervivencia tras el TASP.

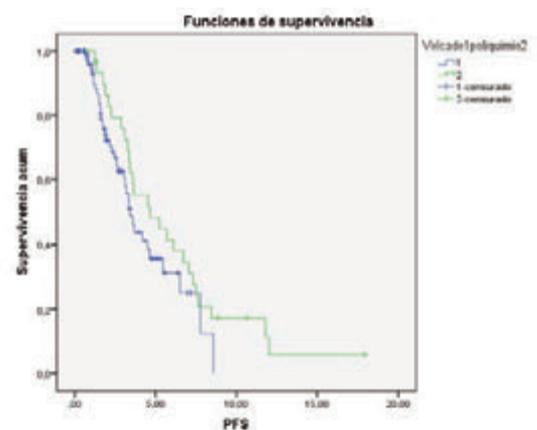


Figura 2. Supervivencia libre de progresión desde el TASP.

PO-005

RESULTADO DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE SANGRE PERIFÉRICA (TASP) EN EL MIELOMA MÚLTIPLE (MM) EN PRIMERA LÍNEA: EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO DURANTE DOS DÉCADAS

Martín Batista Silvia¹, Talam Forcadell Carne¹, Rovira Sole Jordina¹, Vallansot Rolando Omar¹, Cervera Calvo Marta¹, Casanova Galan Evelin¹, Vicent Castello Ana¹, Aguilar Balta Andre¹, Cano Alburquerque Paula¹, Sarra Escarre Josép¹, Escoda Teigell Lourdes¹

¹Hospital Joan XXIII Tarragona

Introducción: El MM sigue siendo una neoplasia incurable a pesar de la utilización de esquemas basados en bortezomib en comparación con poli quimioterapia (pQT). El TASP es el tratamiento de intensificación estándar de primera línea en pacientes jóvenes.

Objetivo: analizar el resultado del TASP en pacientes con MM y su posible relación con las características basales o con el esquema de inducción utilizado (pQT vs esquema con bortezomib).

Métodos: analizar retrospectivamente 120 pacientes consecutivamente diagnosticados de MM candidatos a trasplante en nuestro centro durante los años 2002 a 2020 y evaluar el papel del esquema pre TASP utilizado en términos de supervivencia desde el trasplante.

Resultados: las características iniciales de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Mediana de edad, años (rango)	61 (27-71)
Sexo (H/M)	63/57
Índice Karnofsky >80 (%)	73
Subtipo inmunológico (%)	
IgG	54
IgA	27
Oligosecretor	2
Bence Jones	17
Subtipo cadena ligera (%)	
Kappa	70
lambda	26
Índice pronóstico internacional (%)	
1	33
2	32
3	35
Dure Salmon (%)	
I	5
II	34
III	61
Mediana de células plasmáticas (%)	23
Hemoglobina < 10g/dL (%)	41
Calcio >10.5 mg/dL (%)	18
Creatinina > 2mg/dL (%)	18
LDH > 246 mg/dL (%)	66
β2microglobulina >5.5 mg/dL (%)	30
Albumina <3.5 g/dL (%)	33
Lesiones óseas (%)	71

De los 120 pacientes 32 (27%) recibieron pQT y 88 (73%) esquema con bortezomib. Sólo el 13% recibieron RT preTASP. La respuesta al tratamiento fue: 30% respuesta completa, 42% muy buena respuesta parcial y 28% respuesta parcial. El 97% de los pacientes logró movilización con G-CSF. La mediana de células CD34+ obtenidas fue 3.14x10⁶/Kg. Los días de mediana de recuperación hemoperiférica para neutrófilos y plaquetas fueron 10 y 11 días respectivamente sin observarse diferencias entre los dos grupos de tratamiento. Las principales complicaciones post TASP fueron mucositis (83% de los pacientes) e infección (85%).

Con una mediana de seguimiento de 20 años para pacientes vivos, observamos una tasa de recidivas del 46% y una tasa de mortalidad del 37% (n= 51). Dentro de las causas de muerte, destacan la recidiva de la enfermedad (en el 61% de los pacientes) y la infección post trasplante (14%). Sólo un 3% de los pacientes desarrollaron segundas neoplasias durante el tiempo de seguimiento. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 3,5 años, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pQT y bortezomib (Figura 1). La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3.3 años y tampoco se vio afectada por el grupo de tratamiento (Figura 2). Analizando las características basales de los pacientes, sólo hallamos significación estadística (p<0.05) entre la relación de beta2 microglobulina > 5.5 mg/L al diagnóstico y la recaída a los 2 años. **Conclusiones:** a pesar de los resultados publicados en trabajos previos, en nuestro estudio no hallamos diferencias la SG ni SLP entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, los nuevos esquemas terapéuticos basados en nuevos inhibidores de proteasomas, anticuerpos monoclonales, etc. sí parecen elucidar un futuro prometedor en este grupo de pacientes.

PO-006

COLESEVELAM EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA SECUNDARIA A LENALIDOMIDA

Sánchez Villalobos M¹, Cabañas Perianes V¹, Leal Rubio JD¹, Serrano Jara C¹, Navarro Almenzar B¹, Fernández Poveda E¹, Moreno Belmonte MJ¹, Blanquer Blanquer M¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador (IMiD) con aprobación en el tratamiento de pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple, tanto en primera línea como en situación de refractariedad o recaída. Uno de los acontecimientos adversos frecuentes asociados es la diarrea (30% cualquier grado, 3-5% grado ≥ 3) que además de incrementar la morbilidad, puede llegar disminuir la eficacia del mismo por descenso en la intensidad de dosis o suspensión definitiva del mismo. Se ha implicado en su patogenia el daño directo a nivel del epitelio intestinal, que desencadena la malabsorción de ácidos biliares, que deriva en una diarrea de perfil osmótico. Colesevelam es un fármaco quelante de ácidos biliares, empleado en el tratamiento de la diarrea por malabsorción de ácidos biliares y algunos autores han publicado su eficacia en pequeñas series de pacientes y recientemente se ha iniciado un ensayo clínico para demostrar su eficacia (NCT03767257). El objetivo principal de nuestro estudio es analizar la eficacia de colesevelam en el tratamiento de la diarrea relacionada con lenalidomida en los pacientes de nuestra área de Salud. El objetivo secundario es analizar las características de la diarrea en los pacientes con lenalidomida.

Pacientes y Métodos: Analizamos de forma retrospectiva todos los pacientes con Mieloma Múltiple que desarrollaron diarrea no infecciosa (pruebas microbiológicas negativas) y que estaban recibiendo tratamiento con lenalidomida en los últimos 3 años, refractarias a dos líneas de tratamiento antidiarreico (loperamida y gelatina) que recibieron tratamiento con colesevelam 625 mg 2 comprimidos cada 12 horas como tratamiento de 3ª línea antidiarreica en monoterapia. Para valorar el grado de diarrea en su presentación consideramos el cTCAE v4.0.

Resultados: 9 pacientes presentaron diarrea relacionada con lenalidomida (Tabla 1). La diarrea desapareció en el 100% de los pacientes tratado con colesevelam, con normalización de su hábito intestinal y sin necesidad de disminuir dosis o suspender lenalidomida. El tiempo hasta la respuesta de la diarrea fue inferior a 7 días en el 100% de los pacientes tratados. Ninguno de los pacientes presentó acontecimientos adversos relacionados con colesevelam.

Características de la muestra	Número de pacientes (%)
Edad: mediana (rango), años	76 (55-87)
Sexo	
Hombre	4 (44,4)
Mujer	5 (56,6)
Mediana de líneas previas anti-Mieloma.	0 (0-2)
Dosis de lenalidomida	
25 mg	4 (44,4)
15 mg	1 (11)
10 mg	4 (44,4)
Ciclo de aparición de diarrea: mediana (rango)	13 (4-33)
Intensidad de diarrea	
Grado 1	1 (11)
Grado 2	6 (67)
Grado 3	2 (22)
Grado 4	0 (0)

Tabla 1.

Conclusiones: El control de las morbilidades asociadas a los tratamientos a largo plazo como lenalidomida es fundamental para asegurar el cumplimiento terapéutico y por tanto la acción del fármaco. La mediana de aparición de la diarrea en nuestra serie de pacientes es a partir del año de tratamiento con lenalidomida, por lo que la dosis acumulada de medicamento puede influir en el desarrollo de este evento adverso. Colesevelam es un fármaco seguro que en nuestra práctica clínica ha demostrado ser eficaz en la diarrea asociada a lenalidomida. Más estudios son necesarios para universalizar su empleo como antidiarreico de elección en pacientes sometidos a IMiDs y a otros citostáticos.

PO-007

DARATUMUMAB EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO/REFRACTARIO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN CATALUÑA

Moreno David Fernando¹, Gómez-Hernando Marta¹, Clapés Victoria², Soler Juan Alfons³, González-Montes Yolanda⁴, Gironella Mercedes⁵, Motlló Cristina⁶, Granell Miquel⁷, Abella Eugenia⁸, García-Pintos Marta⁹, García-Guiñón Antoni¹⁰, Cabezado Elena², Rosiñol Laura¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²ICO Duran i Reynals de Hospitalet de Llobregat; ³Hospital Parc Taulí de Sabadell; ⁴ICO Josép Trueta de Girona; ⁵Hospital Vall d'Hebron de Barcelona; ⁶H. Sant Joan de Déu de Manresa; ⁷Hospital Sant Pau de Barcelona; ⁸Hospital del Mar de Barcelona; ⁹Consorti Sanitari de Terrassa; ¹⁰Hospital Arnau de Vilanova de Lleida

Introducción: En dos ensayos clínicos fase 2 (GEN501 y SIRIUS) para pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario (MMRR), daratumumab en monoterapia produjo una tasa global de respuestas (TGR) (= Respuesta Parcial – RP) del 31%, una supervivencia libre de progresión (SLP) de 4 meses, una duración de la respuesta de 7,6 meses y una mediana de supervivencia global (SG) de 20 meses. El 20/5/2016 la Agencia Europea de Medicamentos aprobó el uso de daratumumab en pacientes con MMRR que han recibido tratamiento previo con bortezomib y lenalidomida y que han progresado tras la última línea de tratamiento.

Tabla 1. Características generales de la población.

	Daratumumab (n = 43)
Edad (mediana, rango)	67 (39 – 85)
Genotipo <i>ras</i> -free (%)	24/19 (56/44)
ISS (%)	
I	11 (26)
II	10 (23)
III	15 (35)
No reportado, desconocido	7 (16)
Insuficiencia renal (%)	16 (38)
Plasmocitomas (%)	10 (24)
Líneas de tratamiento previas	
Mediana (rango)	3 (2 – 9)
Previo IP (%)	
Bortezomib	43 (100)
Carfilzomib	12 (28)
Previo IMiD (%)	
Talidomida	8 (19)
Lenalidomida	42 (98)
Pomalidomida	18 (42)
Previo trasplante (%)	
Autólogo	27 (60)
Allogéneo	8 (19)

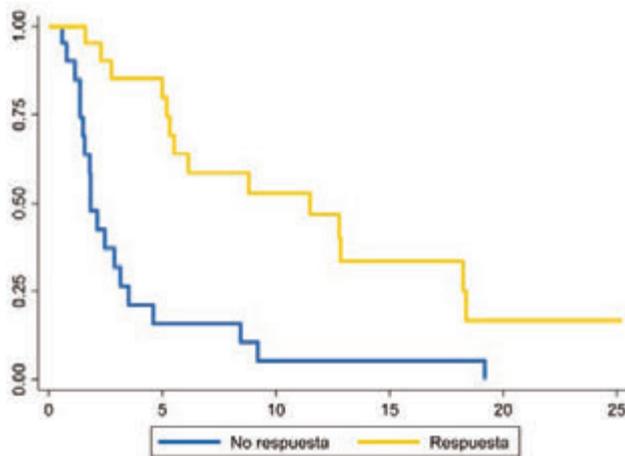


Figura 1. Supervivencia libre de progresión según la respuesta a daratumumab.

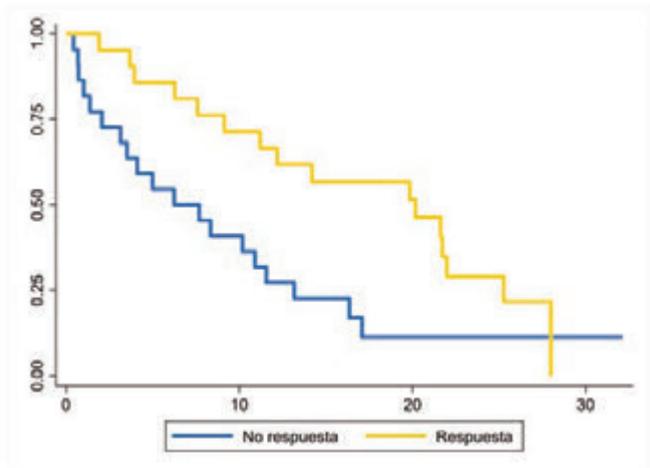


Figura 2. Supervivencia global según la respuesta a daratumumab.

Métodos: Se analizaron de manera retrospectiva los pacientes con MMRR tratados con daratumumab en monoterapia de 10 hospitales de Cataluña desde su aprobación provisional en diciembre de 2016 hasta marzo de 2018.

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes (56% hombres, edad mediana 67 años [rango 39-85]). Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. 16 pacientes (38%) tenían insuficiencia renal (FG<45 ml/min) y 10 pacientes (24%) tenían plasmocitomas. La mediana de líneas de tratamiento fue 3 (2-9). Un 60% de los pacientes había recibido un trasplante autólogo y un 19% un trasplante alogénico. La respuesta fue evaluable en 39 pacientes, con una TGR del 39% (8% respuesta completa – RC, 5% muy buena respuesta parcial – MBRP, 26% RP) y un beneficio clínico (≥ respuesta mínima – RM) del 54%. El tiempo hasta alcanzar la mejor respuesta fue de 2,5 meses. Las medianas de SLP y la SG fueron de 5 meses (IC 95% 2,5 – 8,8) y 11 meses (IC 95% 6,2-17), respectivamente. Los pacientes que alcanzaron al menos una RM tuvieron una SLP (11,5 vs 1,84, p<0,001) y una SG significativamente más prolongadas que los pacientes que no respondieron (20,1 vs 6,2, p=0,023) (Figuras 1 y 2). No se observaron diferencias significativas respecto a SLP ni SG en los pacientes con o sin insuficiencia renal y/o presencia de plasmocitomas al inicio del tratamiento con daratumumab. La toxicidad hematológica fue mayoritariamente de grado 1-2: anemia 28%, neutropenia 21%, trombocitopenia 16%. 4 pacientes presentaron anemia o trombocitopenia grado 3-4. La toxicidad extrahematológica más frecuente fueron infecciones respiratorias de vías altas (3 pacientes, grado 2) y tromboembolia pulmonar (2 pacientes, grado 2). Un paciente murió a consecuencia de una neumonía. Cuatro pacientes presentaron reacciones infusionales: 2 – grado 1, 1 – grado 2, 1 – grado 4.

Conclusiones: El uso de daratumumab en monoterapia en práctica clínica real produce una tasa de respuestas del 39% y una SLP de 5 meses, similar a la obtenida en los ensayos clínicos. Sin embargo, la SG de 11 meses es inferior a la referida en dichos ensayos. Los pacientes que alcanzan al menos una respuesta mínima tienen una SLP y una SG de 11 y 20 meses, respectivamente.

Ayudas/Fuentes de Financiación: Este estudio fue financiado por Janssen.

Conflictos de Interés: Laura Rosiñol ha recibido honorarios de Janssen, Celgene, Amgen y Takeda. Los demás autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-008

IMPACTO PRONÓSTICO DEL RATIO NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE AL DIAGNÓSTICO

Mompel Olga¹, Uribe B Marisol¹, López-Menargues Patricia¹, Orero María Teresa¹, Roig Mónica¹, Pérez Pedro Luis¹, Lis María José¹, Hernández Fernando¹, López-Pavía María¹, Collado Rosa¹, Mena Armando¹, Ibañez Francisco¹, García-Serra Rocío², Javier Karla¹, Cerveró Antonio¹, Linares Mariano¹

¹Hospital General Universitario de Valencia; ²Fundación Investigación Hospital General Universitario

Introducción: La progresión del mieloma múltiple (MM) está biológicamente relacionada con el incremento en la disfunción del sistema inmune innato y adaptativo. Las subpoblaciones celulares presentes en sangre periférica reflejan una parte del sistema inmune del huésped, siendo la linfopenia un factor pronóstico adverso demostrado en MM. Incluso se ha publicado, aunque de forma limitada, que un alto ratio neutrófilo/linfocito (RNL) al diagnóstico y post-tratamiento es un factor predictivo de peor supervivencia libre de tratamiento y peor supervivencia global en MM.

Objetivo: Estudiar retrospectivamente el RNL en sangre periférica de pacientes con MM al diagnóstico y su impacto pronóstico, respuesta al tratamiento de primera línea y supervivencia global.

Pacientes y métodos: Analizamos retrospectivamente 273 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple entre febrero de 1990 a octubre de 2019, de los cuales 153 fueron tratados con esquemas clásicos de quimioterapia, 98 pacientes con esquemas con bortezomib y de los 46 pacientes con mieloma smoldering 22 no fueron tratados y 24 progresaron recibiendo algún tipo de tratamiento.

Resultados: La mediana del RNL fue de 2.06. La correlación del RNL con las diferentes variables cuantitativas se muestran en la tabla 1. Los pacientes que presentan RNL mayor a la mediana presentaban cifras significativamente menores de albúmina y superiores de beta-2-microglobulina, creatinina y plaquetas. Respecto al estadio ISS, los pacientes en estadios iniciales presentaban cifras significativamente inferiores de RNL (I: 1.625, II: 2.236, III: 2.222, valor de p: 0.004, K-W). Los pacientes con RNL elevado presentaban una tasa menor de respuesta cuando fueron tratados con bortezomib pero no cuando fueron tratados con QT (ver tabla 2). Con respecto a la supervivencia, niveles elevados de RNL mostraban una supervivencia significativamente inferior en los mielomas smoldering y en los tratados con bortezomib, pero en los tratados con quimioterapia no se observaron diferencias significativas.

Conclusiones: 1. El RNL puede utilizarse como potencial biomarcador sencillo y económico con impacto pronóstico en MM. 2. El RNL como reflejo de la respuesta inflamatoria asociada al tumor y el estado del sistema inmune del huésped muestra una influencia pronóstica en mieloma smoldering y pacientes tratados con bortezomib.

PO-009

IMPACTO DE LA DELECCIÓN Y/O MUTACIÓN DE TP53 EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA DE LAS TRANSLOCACIONES PRIMARIAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

De Ramón Sánchez C.¹, Corchete Sánchez L.A.², Rojas Ricardo E.A.¹, Abollo Jiménez F.³, Isidro Hernández I.¹, Gutiérrez Moreta V.¹, Mateos Manteca M.V.³, Gutiérrez Gutiérrez N.C.¹

¹Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMMC); ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC); ³Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

Introducción: Las translocaciones del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH), t(11;14), t(4;14) y t(14;16), que conducen a la desregulación de los oncogenes CCND1, NSD2/FGFR3 y MAF, respectivamente, reconsideran eventos primarios en la patogenia del mieloma múltiple (MM). Posteriormente en la evolución de la enfermedad se asocian otras alteraciones genéticas, entre las que se encuentran las que afectan al gen TP53, que ensombrecen significativamente el pronóstico de los pacientes. Los estudios mediante microarrays han mostrado que estas translocaciones tienen un perfil de expresión génica particular. Sin embargo, hasta ahora no se ha analizado la influencia que pueden tener las alteraciones del gen TP53 en la firma genética de cada una de las translocaciones. Por ello, nos planteamos estudiar el impacto de las deleciones de 17p (del17p) y/o mutaciones de TP53 en el perfil de expresión génica de las translocaciones primarias más frecuentes que tienen lugar en el MM.

Material y Métodos: Se analizaron 657 muestras de células plasmáticas purificadas a partir de médulas óseas de pacientes diagnosticados de MM procedentes de la serie CoMMpass. La presencia de las translocaciones t(4;14), t(11;14) y t(14;16), así como de las mutaciones somáticas no sinónimas y del número de copias del gen TP53 se determinaron a partir de los datos de DNA-seq long-insert. Las muestras fueron agrupadas en función de sus translocaciones y de la presencia de alteraciones

en TP53. Las diferencias entre los perfiles de expresión génica de estos grupos fueron estimadas utilizando edgeR con los datos obtenidos de la RNA-seq.

Resultados: Las translocaciones t(11;14), t(4;14) y t(14;16) estuvieron presentes en el 17,5% (115/657), 12,4% (82/657) y 4,8% (32/657) de los pacientes, respetivamente. En cuanto a las alteraciones secundarias, la del17p se detectó en el 12% (80/657) de los pacientes y la mutación de TP53 en el 4,7% (31/657).

Se identificó una firma transcripcional de 474 genes asociada a la presencia simultánea de la t(11;14) y alteraciones de TP53. Esta firma contenía el gen supresor tumoral FOXO3, inhibidor de la vía AKT, que se encontraba infraexpresado. En el grupo de pacientes que presentaban la combinación de la t(4;14) con alteraciones de TP53 se observaron 78 genes desregulados, entre los que destacan el factor de necrosis tumoral TNFSF13B y el protooncogén ADRA1, ambos sobreexpresados. Por último, la presencia concomitante de la t(14;16) y las alteraciones de TP53 ocasionó la desregulación de 67 genes, incluyendo la sobreexpresión de los genes LICAM1, asociado a efectos antiapoptóticos en tumores sólidos, y el gen CXCR4, implicado en vías de proliferación y resistencia a drogas en MM. No se encontraron genes comunes para ninguna de las combinaciones. Sin embargo, en el análisis funcional se observó que los genes implicados en los procesos de regulación, metabolismo y respuesta a estímulos estaban especialmente representados en las tres combinaciones.

Conclusiones: Los perfiles de expresión génica de las translocaciones primarias en MM se ven modificados por la adquisición de alteraciones en el gen TP53. Las firmas genéticas resultantes son diferentes a las propias de las alteraciones genéticas por separado.

Proyecto financiado por Instituto de Salud Carlos III/ fondos FEDER (PI16/01074, PI19/00674).

CDR financiada por la Fundación AECC.

Declaración conflicto de interés: MVM Honoraria: Janssen, Celgene Speakers' Bureau: Janssen, Celgene. NCG Honoraria: Janssen

PO-010

VALOR PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR EN EL MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Fernández Poveda Elena¹, Cabañas Perianes Valentín², Moreno Belmonte María José³, Serna Muñoz María José¹, Moya Arnao María², Martínez Marín Amelia⁴, Navarro Almenzar Be-goña², Leal Rubio Juan Diego³, Sánchez Villalobos María³, Serrano Jara Claudia³, Moraleda Jiménez JM³

¹Hospital Virgen del Castillo; ²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia.; ⁴Hospital Universitario de Torrevieja; ⁵Hospital Rafael Méndez

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es la segunda hemopatía maligna más frecuente. En un 10% de los casos asocia focos de enfermedad extramedular (EEM) al diagnóstico. La EEM se ha descrito en estudios previos como un factor de riesgo para la progresión, aunque no forma parte de los índices pronósticos internacionales. Más allá de la administración de radioterapia, no existe un consenso establecido para su abordaje específico. Algunos centros abogan por administración de esquemas intensivos y también se ha observado un beneficio con esquemas que emplean Bortezomib. En la actualidad, con tratamientos para el MM cada vez más personalizados, nos planteamos reevaluar el impacto pronóstico que la EEM produce en nuestra población y si existen diferencias entre grupos de riesgo y tratamiento recibido.

Objetivo: Determinar la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con y sin EEM detectada al diagnóstico. Conocer su influencia en los distintos subgrupos de riesgo y enfoques terapéuticos (candidatos y no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos -TASPE-).

Métodos: Realizamos un estudio de cohortes prospectivo en base a la presencia o ausencia de EEM y seguimos a los pacientes durante un máximo de 5 años. Se registran características basales, biológicas de la enfermedad y datos de respuesta y tratamiento. Se realizaron las curvas de Kaplan-Meier para estimar la SLP y la regresión de Cox para calcular el Hazard ratio (HR) en los análisis uni y multivariante.

Resultados: 72 pacientes fueron incluidos. Las características basales y datos de al diagnóstico se muestran en la Tabla 1. La prevalencia de la EEM en nuestra población fue del 20.8%. La cohorte de pacientes con EEM estaba formada por 15 pacientes y la cohorte de pacientes sin

EEM por 57 pacientes. Entre los pacientes con EEM recibieron TASPE un 87% (13 pacientes) y entre los pacientes sin EEM recibieron TASPE un 52%. La mediana de SLP en pacientes con EEM fue 34 meses y en pacientes sin EEM fue de 52 meses (p<0.2). En pacientes que recibieron TASPE la mediana de SLP fue 34 meses con EEM vs 52 meses sin EEM (p<0.15); en pacientes no sometidos a TASPE con EEM fue 9 meses vs 23 meses sin EEM (p<0.003) (Figura 1). En pacientes R-ISS I con EEM 34 meses vs R-ISS I sin EEM 55 meses (p<0.41); R-ISS II con EEM 22 meses vs R-ISS II sin EEM 44 meses (p<0.43); R-ISS III con EEM 9 meses y R-ISS III sin EEM 22 meses (p<0.04) (Figura 3). El HR para EEM en el análisis multivariante fue 4.69, intervalo de confianza 95% 1.77-12.4, p=0.00.

Conclusiones: En nuestra población la presencia de EEM aumenta el riesgo de progresión hasta en 4.69 veces. Los pacientes de alto riesgo (R-ISS III) y no candidatos a TASPE presentaron una menor SLP de forma significativa. El hecho de no haber alcanzado diferencias significativas en el grupo que recibió TASPE sugiere que este podría ser un factor protector para los pacientes con EEM de nuestro hospital.

Tabla 1. Datos analíticos y de imagen al diagnóstico.

Género n (%)	Edad			EEM		
	Media	Desviación típica	n (%)	Positivo	Negativo	Comarado
Mujer	6 (40)	30 (53)	36 (50)	66	61	64.6
Hombre	9 (50)	27 (47)	36 (50)	13.5	12.1	12.3
ECOG n (%)	ISS n (%)			R-ISS n (%)		
0	6 (40)	17 (30)	23 (32)	Ia	0	16 (28)
1	9 (33)	23 (40)	28 (39)	II	0	3 (5)
2	3 (10)	14 (24)	17 (24)	IIa	7 (47)	14 (24)
3	1 (7)	3 (5)	4 (5)	IIb	0	1 (2)
4	0	0	0 (0)	IIIA	7 (47)	17 (30)
5	0	0	0 (0)	IIIB	1 (7)	6 (10)
ISS n (%)	R-ISS n (%)			Hb (g/dl)		
I	5 (33)	30 (53)	35 (49)	I	5 (33)	27 (47)
II	8 (53)	16 (28)	24 (33)	II	9 (60)	25 (44)
III	2 (13)	11 (19)	13 (18)	III	1 (7)	5 (9)
Media	11.7	11.1	11.2	Mediana	3.1	3.22
Desviación típica	2.06	2.06	2.05	RIQ	2.1-4.1	2.1-4.5
Plaquetas (x10 ⁹ /l)	212	230	228	LDH (U/LN)	2	8
Desviación típica	91	96	95	n (%)	(13)	(14.3)
Calcio (mg/dl)	9.56	9.5	9.56	% Plasmáticas MO	35	36.7
Desviación típica	1.18	1.02	1.2	mediana	15-50	15-52
Creatinina (mg/dl)	0.9	0.9	0.9	RIQ	15-52	15-50
RIQ	0.7-1.1	0.7-1	0.7-1.2	Citogenética AR	1	6
Albúmina (g/dl)	3.6	3.9	3.89	n (%)	(6.7)	(10.7)
Desviación típica	0.7	0.57	0.61	Lesiones focales	15	22
I. difusa ósea	5	13	18	n (%)	(100)	(39.3)
n (%)	(33.3)	(23.2)	(25.4)	Fracturas óseas	2	5
				n (%)	(13.3)	(8.9)

EEM: Enfermedad extramedular; EEM: Enfermedad extramedular; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: Durie-Salmon; R-ISS: Índice de riesgo internacional; R-ISS: Índice de riesgo internacional revisado; Hb: hemoglobina; B2MG: Beta2-microglobulina; LDH: lactato deshidrogenasa; citogenética AR: citogenética alto riesgo; I. difusa ósea: Infiltración difusa ósea.

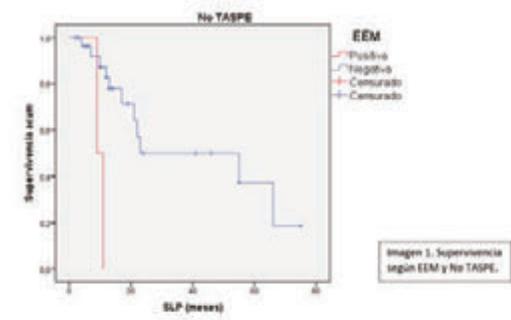


Imagen 1. Supervivencia según EEM y No TASPE.

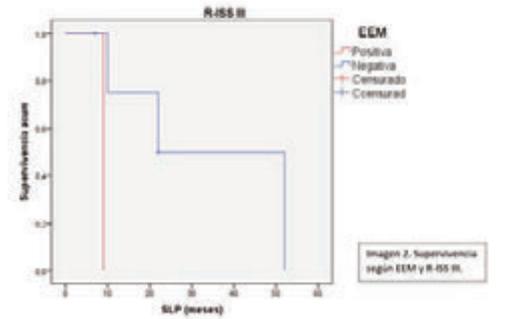


Imagen 2. Supervivencia según EEM y R-ISS III.

Figuras 1 y 2.

PO-011

ANÁLISIS DE CORRELACIÓN E IMPLICACIÓN CLÍNICA ENTRE LA INFILTRACIÓN PLASMÁTICA MEDULAR EN EL MIELOMA MÚLTIPLE Y LA ENFERMEDAD ÓSEA DIFUSA MEDIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE DIFUSIÓN

Fernández Poveda Elena¹, Cabañas Perianes Valentín², Moreno Belmonte María José², Serna Muñoz María José¹, Moya Arnao María², Martínez Marín Amelia³, Navarro Almenzar Begoña², Leal Rubio Juan Diego², Sánchez Villalobos María², Serrano Jara Claudia², Moraleda Jiménez JM²

¹Hospital Virgen del Castillo; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia.; ³Hospital Universitario de Torrevieja

Introducción y objetivos: La caracterización de la enfermedad ósea en el mieloma múltiple (MM) ha cambiado con las nuevas técnicas de imagen. Mediante la resonancia magnética nuclear (RMN), se pueden distinguir cuatro patrones: focal (con o sin lesión lítica asociada), afectación difusa (homogénea), focal + difusa y en sal y pimienta. El patrón difuso, aunque se ha correlacionado con un mayor riesgo de progresión, no se ha considerado criterio de tratamiento, probablemente por falta de estandarización en su medida. La técnica de difusión (DWI), añade a la RMN, la capacidad de medir la celularidad de los tejidos y por tanto la infiltración tumoral mediante el coeficiente de difusión aparente (ADC). Esta celularidad tumoral, ha adquirido mucha relevancia desde que en 2016 el IMWG considerara criterio de tratamiento el presentar una infiltración plasmática superior al 60%. La infiltración medular en el MM no siempre es homogénea, y el lugar de punción medular puede jugar un papel determinante. Nuestro objetivo es determinar la relación entre la afectación ósea difusa por RMN-DWI y la infiltración de células plasmáticas en médula ósea. De forma secundaria, queremos valorar el riesgo de progresión que confiere la afectación difusa y su influencia en la supervivencia libre de progresión (SLP).

Material y métodos: Realizamos RMN-DWI al diagnóstico de todos los pacientes con MM en el hospital virgen de la Arrixaca entre enero de 2014 y abril de 2020. Se realizó un aspirado de médula ósea (AMO) para determinar el porcentaje de infiltración plasmática. En la RMN-DWI se consideró afectación ósea difusa a la presencia de áreas con restricción de la difusión (caída en el ADC) sin lesión estructural subyacente. Se utilizó el software SPSS para el análisis estadístico y para el contraste de hipótesis los estadísticos U de Mann Withney y Chi cuadrado para la correlación entre afectación difusa e infiltración plasmática. Para estimar la SLP se utilizó la curva de Kaplan-meier con el estadístico log-rank y la regresión de cox para estimar el hazard ratio (HR).

Resultados: Se incluyeron 72 pacientes. Sus características se observan en las Tabla 1 y 2.

Tabla 1 Características basales.

Género	n	(%)	Edad (años)		
Mujer	36	50	Media	64.6	
Hombre	36	50	Desviación típica	12.3	
ECOG	n	(%)	Durie-Salmon	n	(%)
0	23	31.9	IA	16	22.2
1	28	38.9	IB	3	4.2
2	17	23.6	IIA	21	29.2
3	4	5.6	IIB	1	1.4
4	0	0	IIIA	24	33.3
5	0	0	IIIB	7	9.7
ISS	n	(%)	R-ISS	n	(%)
I	35	48.6	I	32	44.4
II	24	33.3	II	34	47.2
III	13	18.1	III	6	8.3
TASPE	n	(%)	Consolidación/ mantenimiento	n	(%)
	42	58.3		7	9.6

ISS: Índice de riesgo Internacional; R-ISS: Índice de riesgo internacional revisado; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

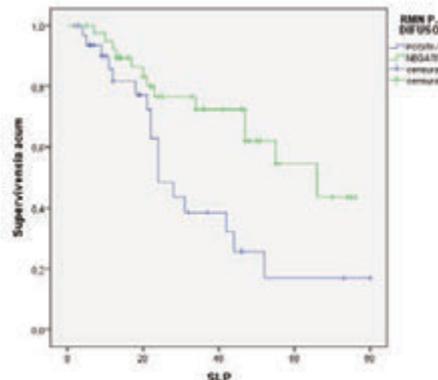
Tabla 2. Datos analíticos al diagnóstico.

Hemoglobina (g/dl)		
Media +/- desviación típica	11.2	+/- 2.05
Plaquetas (x10 ⁹ /L)		
Media +/- desviación típica	228	+/- 95
Calcio (mg/dl)		
Media +/- desviación típica	9.56	+/- 1.2
Creatinina (mg/dl)		
Mediana (RIQ)	0.9	(0.7-1.2)
Albúmina (g/dl)		
Media +/- desviación típica	3.89	+/- 0.61
B2MG (mg/L)		
Mediana (RIQ)	3.17	(2.18-4.52)
LDH >225 (U/L)		
N (%)	10	(13.9)

*B2MG: Beta-2-microglobulina; LDH: lactato deshidrogenasa

Se detectó la presencia de afectación difusa en el 45.8% (33 pacientes). El valor medio de infiltración plasmática en pacientes con afectación difusa fue del 47% vs 25% para los pacientes sin afectación difusa (p<0.000). Cuando dicotomizamos la variable según infiltración ≥60%, se observó que un 33% de los pacientes con afectación ósea difusa superaban este valor. Entre los pacientes con ≥60%, se detectó afectación difusa por RMN-DWI en un 85% (p<0.002). Los pacientes con patrón difuso en la RMN-DWI, presentaron una mediana de SLP de 24 meses, y fue de 66 meses para los pacientes sin patrón de afectación difusa (p<0.008) (Figura 1).

Figura 1.



El HR para el patrón difuso fue de 2.58 (IC al 95% 1.24-5.37) p=0.01. En el análisis multivariante, el patrón difuso de afectación no mantuvo la significación estadística. No obstante, la presencia de infiltración >60% sí.

Conclusiones: La afectación difusa ósea medida por RMN-DWI se correlaciona con una mayor infiltración plasmática y hasta en un tercio de los casos supera el dintel de tratamiento de forma significativa. Los pacientes con afectación difusa tienen una menor SLP en nuestra población. El riesgo de progresión podría estar aumentado de forma independiente, se necesita aumentar el tamaño muestral para verificar esta hipótesis.

PO-012

MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE AUTÓLOGO. EXPERIENCIA REAL DE VEINTE AÑOS EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE ÁVILA

Davila Valls Julio¹, Cabezudo Moreno Luis Miguel¹, Martín Pérez Sonia Isabel¹, Martínez Badas María Paz¹, Recio Rueda María Isabel¹, Rodríguez Dominguez María Jesús¹, Barez García Abelardo¹

¹Complejo Asistencial de Avila

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es la 2ª neoplasia hematológica más frecuente (incidencia de 3-5 casos/100.000 habitantes/año). Los primeros registros de pacientes con MM en el Complejo Asistencial de Ávila (CAAV) en el Registro de Enfermedades Hematológicas de

Castilla y León son del año 1.998. Desde entonces, en los pacientes más jóvenes se ha mantenido el trasplante autólogo (TAPH) como estándar tras el tratamiento de inducción. Es este tratamiento de inducción el que ha experimentado importantes cambios durante este tiempo. Hemos realizado un estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de MM sintomático, candidatos a TAPH en el CAAV desde el año 2.000 para analizar su epidemiología y evolución, entre otros aspectos, durante estos veinte años.

Objetivos: El objetivo primario es realizar un análisis descriptivo de los pacientes diagnosticados de MM candidatos a TAPH en nuestro centro (incidencia, edad, sexo, tipo de MM y tratamiento). El objetivo secundario es analizar las diferencias entre los tratamientos recibidos para establecer su impacto en la respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Material y métodos: Se han recogido de forma anonimizada los datos demográficos (edad, sexo), del MM (cadena pesada y ligera; citogenética, estadio ISS e ISS-R), tratamiento de inducción-consolidación-mantenimiento y sus respuestas; y fecha de evento (progresión y éxitus). Los datos se recogieron mediante el Proyecto MM-Monitor, desarrollado con la colaboración de Celgene® y analizados con el programa IBM SPSS Statistics v.22.

Resultados: La incidencia de MM para candidatos a TAPH en nuestra provincia es de 1,50 casos/100.000 habitantes/año (todos los MM: 5,37), con una incidencia acumulada en 20 años de 30,07 casos/100.000 habitantes/año (todos los MM: 107,48). El 28,0% de los pacientes se consideraron candidatos a TAPH y su mediana de edad al diagnóstico fue de 60 años. El 68,6% de los pacientes fueron varones (mujeres: 31,4%). El 68,6% fueron MM IgG, el 20,0% IgA y el 11,4% B_J. La cadena ligera fue kappa en el 54,3% (lambda: 45,7%). En la Tabla 1 se encuentran los estadios ISS e ISS-R y en la Tabla 2 los esquemas de inducción y la respuesta.

Tabla 1. Estadio ISS e ISS-R.

	RC-RCs EMR -	RCs	RC	MBRP	RP	EE	NO EVAL	TOTAL
VTD	5 20,8%	1 4,2%	2 8,3%	6 25,0%	8 33,3%	1 4,2%	1 4,2%	24 68,6%
VRD	0 0,0%	0 0,0%	1 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 50,0%	0 0,0%	2 5,7%
VD	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 100%	0 0,0%	2 5,7%
VBCMP/VBAD	0 0,0%	0 0,0%	1 16,7%	0 0,0%	3 50,0%	2 33,3%	0 0,0%	6 17,1%
PAD	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100%	0 0,0%	0 0,0%	1 2,9%
TOTAL	5 20,8%	1 4,2%	4 11,4%	6 25,0%	12 34,3%	6 17,1%	1 4,2%	35 100%

Tabla 2. Esquemas de inducción y respuesta.

	ISS	ISS-R
I	15 (42,9%)	11 (31,4%)
II	7 (20,0%)	19 (54,3%)
III	13 (37,1%)	3 (8,6%)
DESCONOCIDO	0 (0,0%)	2 (5,7%)

La mediana de SLP fue de 36 meses (IC95%: 27,003-44,997) y la mediana de SG fue de 106 meses (IC95%: 26,777-185,223), ambas significativamente mayores a las de los pacientes no candidatos a TAPH (Figura 1). Comparando VTD-VRD con VBCMP/VBAD (tratamiento estándar actual y tratamiento estándar previo, respectivamente), se observa una tendencia ($p>0,05$; escaso número de pacientes) a mayor SLP (36 meses vs. 30 meses) y a mayor SG (no alcanzada vs. 40 meses), en los pacientes que recibieron VTD o VRD. También hay tendencia a mayor tasa de respuestas mejores a muy buena respuesta parcial (MBRP) en los pacientes que recibieron VTD o VRD (60,0%) que en los que recibieron VBCMP/VBAD (16,7%), OR=7,500; IC95%: 0,759-74,157; $p=0,056$.

Tras TAPH el 16,0% de los pacientes recibió consolidación y el 60,0% de los pacientes recibió mantenimiento.

Conclusiones: Los pacientes candidatos a TAPH tratados en el CAAV tienen mejor expectativa en cuanto a SLP y SG que los no candidatos a TAPH. La aparición de nuevos tratamientos dirigidos (Bortezomib, Talidomida...) permite una tendencia a obtener mejores respuestas, lo que

a su vez permite una tendencia a incrementar la SLP con respecto a los tratamientos previos y, junto con la aparición de nuevos tratamientos de rescate, una tendencia a mayor SG.

El primer autor declara no tener conflictos de interés.

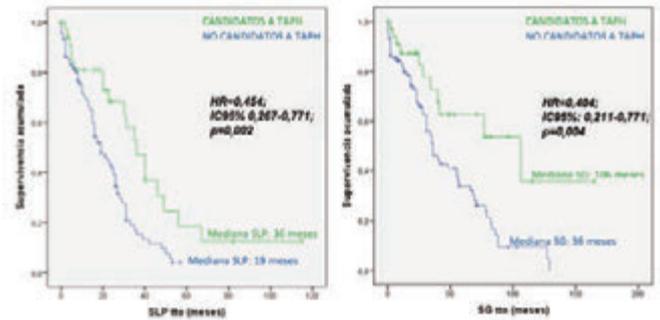


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLP y SG entre candidatos y no candidatos a TAPH.

PO-013

MIELOMA MÚLTIPLE EN EL PACIENTE NO CANDIDATO A TRASPLANTE AUTÓLOGO. EXPERIENCIA REAL DE VEINTE AÑOS EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE ÁVILA

Davila Valls Julio¹, Rodriguez Dominguez Maria Jesús¹, Recio Rueda Maria Isabel¹, Martinez Badas Maria Paz¹, Martin Pérez Sonia Isabel¹, Cabezudo Moreno Luis Miguel¹, Barez García Abelardo¹

¹Complejo Asistencial de Avila

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es la 2ª neoplasia hematológica más frecuente (incidencia de 3-5 casos/100.000 habitantes/año). Los primeros registros de pacientes con MM en el Complejo Asistencial de Ávila (CAAV) en el Registro de Enfermedades Hematológicas de Castilla y León son del año 1.998. En este tiempo, en los pacientes mayores, no candidatos a trasplante autólogo (TAPH), el tratamiento de inducción clásico (Melfalán-Prednisona; MP) se ha visto complementado con nuevos fármacos (Bortezomib, Daratumumab), o ha sido sustituido por otros fármacos de mecanismo de acción diferente (Lenalidomida). Hemos realizado un estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de MM sintomático, no candidatos a TAPH en el CAAV desde el año 2.000 para analizar su epidemiología y evolución, entre otros aspectos, durante estos veinte años.

Objetivos: El objetivo primario es realizar un análisis descriptivo de los pacientes diagnosticados de MM no candidatos a TAPH (incidencia, mediana de edad, sexo, tipo de MM y tratamiento). El objetivo secundario es analizar las diferencias entre los tratamientos recibidos para establecer su impacto en la respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Material y métodos: Se han recogido de forma anonimizada los datos demográficos (edad, sexo), del MM (cadena pesada y ligera; citogenética, estadio ISS e ISS-R), tratamiento de inducción y su respuesta; y fecha de evento (progresión y éxitus). Los datos se recogieron mediante el Proyecto MM-Monitor, desarrollado con la colaboración de Celgene® y analizados con el programa IBM SPSS Statistics v.22.

Resultados: La incidencia de MM para no candidatos a TAPH en nuestra provincia es de 3,87 casos/100.000 habitantes/año (todos los MM: 5,37); con una incidencia acumulada en veinte años de 77,33 casos/100.000 habitantes/año (todos los MM: 107,48). El 72,0% de los pacientes no se consideraron candidatos a TAPH por edad o comorbilidades, con una mediana de edad al diagnóstico de 76,5 años. El 44,4% de los pacientes fueron varones (mujeres: 55,6%). El 52,2% fueron MM IgG, el 28,9% IgA y el 18,9% B_J. La cadena ligera fue kappa en el 67,8% de los pacientes (lambda: 32,2%). En la Tabla 1 se encuentran los estadios ISS e ISS-R y en la Tabla 2 los esquemas de inducción recibidos y las respuestas de cada uno de ellos. La mediana de SLP fue de 19 meses (IC95%: 13,773-24,227) y la mediana de SG fue de 36 meses (IC95%: 26,697-45,303). Realizando una comparativa entre los tratamientos estándar en el momento actual (VMP y D-VMP) con el tratamiento estándar previo (MP), se observa una tendencia ($p>0,05$; por escaso número de pacientes) a una mayor SLP (25 meses vs.17 meses) y a una mayor SG (68 meses vs. 40 meses) en los pacientes que recibieron el

tratamiento estándar actual con respecto al estándar previo. La tasa de respuestas mejores a muy buena respuesta parcial (MBRP) es también significativamente mayor en los pacientes que recibieron VMP o D-VMP (56,8%) que en los que recibieron solamente MP (23,1%); OR=4,386; IC95%: 1,059-18,171; p=0,033.

Conclusiones: Los pacientes con MM no candidatos a TAPH tratados con nuevos fármacos (Daratumumab, Bortezomib) añadidos al tratamiento estándar previo (MP) presentan una tasa de respuestas de calidad mayor a los que sólo recibieron MP. Esto se ve reflejado en una tendencia a una mayor mediana de SLP y de SG en estos pacientes.

El primer autor declara no tener conflicto de intereses.

Tabla 1. Estadío ISS e ISS-R.

	ISS	ISS-R
I	21 (23,3%)	15 (16,7%)
II	23 (25,6%)	53 (58,9%)
III	46 (51,1%)	13 (14,4%)
DESCONOCIDO	0 (0,0%)	9 (10,0%)

Tabla 2. Esquemas de inducción y respuesta.

	RC/RC-EMR	RCs	RC	MBRP	RP	SE	PROG	NO EVAL	TOTAL
VMP	3 7,1%	3 7,1%	8 18,0%	10 22,8%	13 31,0%	2 4,8%	0 0,0%	3 7,1%	42 47,2%
CICLOF- PREDNISONA	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 33,3%	7 46,7%	2 13,4%	1 6,7%	15 16,9%
MP	0 0,0%	0 0,0%	3 23,1%	0 0,0%	7 53,8%	3 23,1%	0 0,0%	0 0,0%	13 14,6%
VD	0 0,0%	1 10,0%	2 20,0%	1 10,0%	0 0,0%	5 50,0%	1 10,0%	0 0,0%	10 11,2%
VTP	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 75,0%	1 25,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 4,5%
D-VMP	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
VACUIVASO	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 1,1%
Rd	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 1,1%
VRS	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
TOTAL	3 3,4%	4 4,5%	13 14,6%	13 14,6%	30 33,7%	16 20,2%	3 3,4%	5 5,6%	89 100%

PO-014

CISTATINA C: OPORTUNIDAD DE MEJORA EN EL MANEJO DE LA LENALIDOMIDA, FÁRMACO QUE REQUIERE AJUSTES EN FUNCION DEL FILTRADO RENAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRANSPLANTE

Dávalos Cedillo CA¹, Alberdi García del Castillo C¹, Torres Varona J¹, Sopeña Sánchez C¹, Serrano Gomez L¹, Sánchez Matías S¹, Fernández Álvarez R¹, Cepera Piorno J¹, Álvarez A², González S³, Fernandez C¹, González García E¹

¹Hospital Universitario de Cabueñes; ²FINBA; ³IUOPA Instituto de Oncología de Asturias

Introducción: El mieloma múltiple (MM) representa el 10% de los tumores hematológicos. Los datos en España muestran una incidencia del 1% con una mortalidad del 1,5% para ambos sexos (GLOBOCAN 2012). Es importante definir estrategias que nos ayuden a optimizar el manejo farmacológico en esta patología.

Objetivos: Comparar las ecuaciones que incluyen un solo parámetro (creatinina o cistatina C) para estimar el filtrado glomerular (FGe), frente a la ecuación de referencia (ambos parámetros), en pacientes con MM no candidatos a trasplante en tratamiento con Lenalidomida.

Métodos: Se incluyeron de manera consecutiva los pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con lenalidomida que acudieron a consulta de hematología o ingresaron en el hospital, desde enero-octubre de 2019. Se excluyeron los pacientes con filtrados inferiores a 15 mL/min. Se empleó el método de Jaffé cinético para la medida de creatinina y el método nefelométrico para la medida de Cistatina C, aplicadas a las ecuaciones CKD-EPI (de creatinina y cistatina C) y Cockcroft-Gault (CG). Los resultados de las ecuaciones CKD-EPI se corrigieron según superficie corporal. Para las comparaciones entre ecuaciones se emplearon los gráficos de Bland-Altman, para conocer la intercambiabilidad entre métodos se empleó el análisis Passing-Bablok y para estudiar el grado de acuerdo en la clasificación de pacientes según estadios de enfermedad renal crónica, el estadístico Kappa (IC95%), mediante el programa estadístico Medcalc. 9.2.1.

Resultados: Se incluyeron en el estudio, un total de 119 peticiones que

incluían creatinina y cistatina C, correspondientes a 46 pacientes con mieloma múltiple, edad media 70 años (66-73 años, IC95%) (20 mujeres/26 hombres), en tratamiento con Lenalidomida. El FGe obtenido por el método de referencia fue de media 78 mL/min (rango 19-138), mientras que para las ecuaciones CKD-EPI crea, CKD-EPI cc y CG fue 83 mL/min (24-141), 73 mL/min (16-136) y 83 mL/min (20-218) respectivamente. La ecuación CKD-EPI cc ofrece resultados inferiores respecto al método de referencia. La media de las diferencias observadas fue -5 mL/min (-9- 19, IC95%), mientras que las ecuaciones con creatinina ofrecen resultados superiores al método de referencia: CKD-EPI crea +5 mL/min (24-14, IC95%), y CG +5 mL/min (46-34, IC95%). Los métodos de medida no serían intercambiables con el método de referencia. CKD-EPI crea y CKD-EPI cc presentan errores sistemáticos, mientras que la ecuación CG presenta errores sistemáticos y proporcionales. El método de referencia identifica FGe menores de 60 mL/min (ERC estadio 3) en 31 peticiones, mientras que la ecuación CKD-EPI cc, CKD-EPI crea y CG detectan 43, 25 y 30 peticiones, respectivamente. El grado de acuerdo en la clasificación de pacientes según estadios de enfermedad renal crónica (estadios 1-2 y 3) fue muy bueno para la ecuación CKD-EPI cc (Kappa 0,827 (0,752-0,902, IC95%), mientras que para las ecuaciones CKD-EPI crea y CG fue bueno (Kappa 0,770 (0,678-0,862, IC95%) y Kappa 0,779 (0,687-0,871, IC95%) respectivamente.

Conclusiones: Observamos diferencias entre las distintas ecuaciones utilizadas para calcular el FGe que podrían ser significativas en el manejo de los pacientes con MM en tratamiento con lenalidomida. La ecuación con cistatina C es la que más se ajusta al método de referencia, presentando menor desviación y mostrando más sensibilidad en la detección de FGe descendido, en comparación con las ecuaciones que sólo incluyen la creatinina sérica.

PO-015

CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA ORGÁNICA EN LA AMILOIDOSIS AL

Jiménez Vicente Carlos¹, Cibeira M. Teresa¹, Quintana Luis², Ortiz-Pérez José Tomás³, Castillo Paola⁴, Aróstegui Juan Ignacio⁵, Tovar Natalia¹, Fernández de Larrea Carlos¹, Jiménez Raquel¹, Rosiñol Laura¹, Bladé Joan¹

¹Servicio de Hematología, Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS; ²Servicio de Nefrología, Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS; ³Servicio de Cardiología, Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS; ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS; ⁵Servicio de Inmunología, Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS

Introducción: En la amiloidosis AL, las fibrillas amiloides formadas a partir de las cadenas ligeras monoclonales se depositan en los tejidos dando lugar al daño orgánico característico de esta enfermedad. Los órganos afectados con mayor frecuencia son riñón, corazón e hígado. El tratamiento está dirigido a disminuir la producción de la cadena ligera amiloidogénica (respuesta hematológica) con el fin de permitir la progresiva reducción del depósito amiloide en los tejidos (respuesta orgánica), lo que ocurre generalmente de forma diferida. El objetivo del nuestro estudio fue investigar la tasa de respuesta orgánica, así como su grado y duración en pacientes con amiloidosis AL en respuesta hematológica y con afectación orgánica medible.

Métodos: Analizamos de forma retrospectiva una serie de pacientes con amiloidosis AL diagnosticados y tratados en nuestro centro entre enero de 2010 y diciembre de 2015, que hubieran alcanzado al menos una respuesta hematológica parcial (RP) durante el primer año de seguimiento, con afectación orgánica medible (renal, cardíaca y/o hepática) y suficiente seguimiento. La evaluación de la respuesta hematológica y orgánica se realizó de acuerdo a los criterios de consenso publicados (Gertz *et al.*, Am J Haematol 2005; Palladini *et al.*, JCO 2012; Palladini *et al.*, Blood 2014).

Resultados: De los 70 pacientes diagnosticados de amiloidosis AL en nuestra institución en el período de estudio, 34 cumplieron los criterios requeridos. De ellos, 14 (41%) presentaban afectación cardíaca medible por péptido natriurético cerebral (BNP) superior a 150 ng/L (mediana: 520; extremos, 216-832). Doce de los 14 pacientes (86%) alcanzaron respuesta cardíaca tras una mediana de 4,7 meses (extremos, 1,6-28) desde el inicio del tratamiento, siendo la mediana del valor nadir de BNP 200 ng/L, y 4 de ellos presentaron progresión posterior. Veintisiete

pacientes (79%) presentaban afectación renal con una proteinuria de predominio glomerular superior a 0,5 g/24h (mediana: 5,1 g/24h; extremos, 0,7-17,4). Todos ellos obtuvieron respuesta renal tras una mediana de 4,1 meses (extremos, 0,5-17), siendo la mediana del nadir de proteinuria alcanzado de 0,21 g/24h. Diez de estos pacientes presentaron progresión renal posterior, 3 de los cuales desarrollaron una insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis. Por último, 4 de los 34 pacientes (12%) presentaban afectación hepática medible por FA superior a 1,5 veces el valor superior de normalidad (mediana: 1118 U/L; extremos, 413-3547). Todos ellos alcanzaron respuesta hepática tras una mediana de 2,8 meses (extremos, 0,36-10,92) y uno presentó progresión posterior. Globalmente, 5 de los 34 pacientes presentaron respuesta orgánica después de transcurridos 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Conclusiones: Los resultados de nuestro estudio muestran una elevada tasa de respuesta orgánica (100% renal, 86% cardíaca y 100% hepática) en los pacientes con amiloidosis AL que obtienen una respuesta hematológica (RP o mejor) durante el primer año desde el diagnóstico. La mediana de tiempo hasta la obtención de la respuesta orgánica fue inferior a 6 meses para los tres órganos evaluados, aunque 5 pacientes presentaron una respuesta diferida más allá de un año.

PO-016

IMPACTO DE LA RESPUESTA PRECOZ EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE. ANALISIS DE UN CENTRO

Tugues Albert¹, García Guiñón Antonio¹, Seres Yasmina¹, Ruiz Anaïs¹, Delgado Izarbe¹, Luaña Armando¹, Ferrero Ainara¹, Rivero Eugenia¹, Teixidó Montserrat¹, Chavez Carlos¹, Marzo Cristina¹, Puy Eva¹, García Cerecedo Tomás¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Introducción: El tratamiento estandar de pacientes (pcts) menores de 70 años con mieloma múltiple se basa en un tratamiento de inducción seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE). Existe un subgrupo de pacientes que no responden a la inducción requiriendo tratamiento de rescate previo al trasplante. En nuestro centro hemos analizado el grado de respuestas durante los ciclos de inducción y el impacto de obtener una respuesta precoz.

Metodos: Se analizaron retrospectivamente los pcts diagnosticados en nuestro centro entre 2013 y 2019 candidatos a tratamiento intensivo. Recibieron inducción con 6 ciclos de VTD (talidomida 200mg/día, bortezomib 1,3 mg/m² días 1,4,8,11, Dexametasona 40 mg/d, días 1-4,9-12, ciclos 28 días) y posterior TASPE (Mel200).

Resultados: Se incluyeron 38 pcts con una mediana de edad de 58 años (41-69), el 55% fueron varones. El tipo de mieloma fue IgG en 25 (65,8%) pcts, IgA en 10 (26,3%) pts, cadenas ligeras en 2 (5%) pcts y no secretor en 1 (2,6%) pct. ISS de I/II/III en 21%/66%/13% de los pacientes. 8 (21%) de 25 pacientes estudiados presentaban citogenética de mal pronóstico (del17p, t(4;14), t(14;16)). Se realizó TASPE en 28 (74%) pcts, 25 (66%) pcts tras una línea previa y 3 (8%) pcts precisaron de tratamiento de rescate por progresión previa al TASPE. Los 10 (26%) pcts que no recibieron trasplante, 4 (10%) pcts por refractariedad y 6 (16%) pcts por toxicidad. La tasa de respuestas (RP/MBRP/RC) en los primeros 3 ciclos, tras el 6º ciclo y post-TASPE fue: 1º ciclo (≥RP: 77%, ≥MBRP: 14%, ≥RC: 0%), 2º ciclo (≥RP: 86%, ≥MBRP: 37%, ≥RC: 23%) y 3er ciclo (≥RP: 89%, ≥MBRP: 51%, ≥RC: 23%), 6º ciclo (≥RP: 77%, ≥MBRP: 66%, ≥RC: 49%) y post-TASPE (≥RP: 77%, ≥MBRP: 66%, ≥RC: 57%). De los 31 pcts en respuesta (≥RP) tras 3º ciclo, 3 pcts no se realizó TASPE por toxicidad y solo 1 pct presentó progresión refractaria. De los 4 pcts que no obtuvieron respuesta tras 3er ciclo, 3 pcts progresaron previo al TASPE y solo 1 pct obtuvo RP. Con una mediana de seguimiento de 30 (8-72) meses, los pacientes que consiguieron una respuesta (≥RP) en los primeros 2 primeros ciclos mostraron una supervivencia libre de progresión (SLP) superior respecto a aquellos que no mostraron respuesta (SLP (30m): 89% vs 40%, p=0,003), tendencia que se mantuvo tras el 3er ciclo (SLP (30m): 90% vs 25%, p<0,001). En cambio conseguir una MBRP o una RC al 3er ciclo no mostró cambios significativos en la SLP (SLP(30m): MBRP: 94% vs 70%, p=0,1; CR: 87% vs 81%, p=0,5).

Conclusión: los resultados muestran que aquellos pacientes que no consiguen una respuesta (≥RP) en los 2 o 3 primeros ciclos presentan una peor SLP con un alto riesgo de progresión, mientras que el obtener

una respuesta de calidad precoz no parece tener impacto pronóstico. Estos datos apoyarían un cambio de tratamiento precoz en aquellos pacientes que no presenten respuesta (≥RP) en los primeros 3 ciclos de tratamiento sin demorar la decisión a ciclos posteriores.

PO-017

SEGURIDAD, TOLERABILIDAD Y EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE DARATUMUMAB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Gutiérrez López de Ocáriz X¹, Cuellar Pérez-Ávila C¹, De Nicolas Sol R¹, Buendía Ureña B¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, Zamanillo Herreros I¹, Iñiguez García R¹, Poza Santaella M¹, Sánchez Pina JM¹, Alonso Fernández R¹, Lahuerta Palacios JJ¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) anti-CD38 con una gran eficacia demostrada en paciente con amiloidosis o mieloma múltiple (MM) de reciente diagnóstico o refractario/recaído (R/R) tanto en candidatos como en no candidatos a trasplante. En consonancia con lo que ocurre con la gran mayoría de anticuerpos monoclonales, su principal vía de administración es la intravenosa (iv), lo que unido a las posibles reacciones relacionadas con la infusión (RRI) obliga a tratamientos prolongados e incómodos para los pacientes, sobre todo las primeras 2-3 infusiones que son aquellas que presentan una mayor incidencia de las mismas. De forma similar a lo ocurrido con el rituximab (AcM anti-CD20), ha surgido la formulación subcutánea (sc) del Daratumumab. El objetivo fue evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la administración sc a dosis fija de 1800mg.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo observacional desde Julio de 2018 hasta Mayo de 2020 en pacientes con diagnóstico de MM y/o Amiloidosis tratados con esta formulación (formulada con hialuronidasa humana PH20 recombinante). Se ha recogido con carácter retrospectivo una encuesta de satisfacción completada por los pacientes en su momento, siguiendo el protocolo clínico-farmacéutico establecido en nuestro centro.

Resultados: Se recogieron un total de 19 pacientes con administración subcutánea de Daratumumab en combinación con diferentes regímenes terapéuticos dentro de ensayo clínico (características reflejadas en Tabla 1).

Tabla 1.

Edad, años	Mediana (rango)	62 (43-75)
Sexo, n (%)		
• Varón		13 (68,4%)
• Mujer		6 (31,6%)
Antecedentes personales		
• HTA		3 (15,7%)
• DM		2 (10,5%)
• Dislipemia		1 (5,2%)
• Aparato respiratorio		
• Asma		1 (5,2%)
• EPOC		2 (10,5%)
• Cardiovascular		
• IA		1 (5,2%)
• IC		1 (5,2%)
ECOG		
• 0		4 (21%)
• 1		11 (57,8%)
• 2		3 (15,8%)
• ≥3		1 (5,2%)
Mediana de peso (Kg)		
• < 65 Kg		4 (21,1%)
• 65-85 Kg		10 (52,6%)
• > 85Kg		5 (26,3%)
ISS		
• I		5 (26,3%)
• II		11 (57,8%)
• III		3 (15,8%)
Indicaciones (antolog)		
• MM 1ª línea		3 (15,7%)
• MM R/R		15 (79%)
• Amiloidosis (2ª línea)		1 (5,2%)
Líneas de tratamiento previas		
• Mediana (rango)		2 (1-9)
• ≤2		12 (63,2%)
• 3-4		5 (26,3%)
• ≥5		2 (10,5%)
Esquemas terapéuticos, n (%)		
• DvD		4 (21%)
• D-Vd		5 (26,4%)
• KvD		8 (42,1%)
• D-VdE		2 (10,5%)
Número de ciclos de Daratumumab (mediana, rango)		
• Administración sc		8 (42,1%)
Respuestas obtenidas		
• RC estricta		2 (10,5%)
• RC		3 (15,7%)
• MBRP		4 (21%)
• RP		6 (31,6%)
• RM		1 (5,2%)
• Enfermedad estable		1 (5,2%)
• Progresión		2 (10,5%)

El 68,4% (13/19) eran varones con una mediana de 62 años (43-76). El 15,7% presentaba algún tipo de antecedente médico respiratorio, el 10,4% cardiaco y un 5,2% ambos de forma conjunta. En lo que respecta a la administración de Daratumumab, siempre fue en combinación con otros agentes, siendo el esquema más frecuente KDd (42,1%), seguido de D-VRd (26,4%), DVd (21%) , D-VCd (10,5%). En el 21% (4/19) se administró en 1º línea, mientras que en el resto fue en 2º o sucesivas líneas con una mediana de líneas previas de 2 (1-5). La tasa de respuesta globales (TRG) fue del 84,2% (16/19) divididas de la siguiente forma: RC estricta (10,5%), RC (15,7%), MBRP (21%), RP (31,6%), RM (5,2%), enfermedad estable (5,2%) y progresión de la enfermedad (10,5%). Con respecto a las RRI, sólo 2 pacientes presentaron algún tipo de reacción adversa, consistente en un rash cutáneo grado 1 autolimitado, mientras que ningún paciente presentó eventos adversos grado 3-4 que obligasen a detener el tratamiento. El 100% de los pacientes encuestados (18/19; uno no contestó por error) valoraron dicha administración subcutánea con un grado de satisfacción igual o mayor de 8, en una escala de 0 a 10.

Conclusión: La administración subcutánea de Daratumumab (1800 mg dosis fija) presenta un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado, disminuyendo incluso la baja tasa eventos adversos existentes con la formulación intravenosa, al mismo tiempo que parece no ser inferior a la misma en términos de eficacia. Además parece contar con una mayor aprobación por parte de los pacientes, al ser una posología más rápida y cómoda; pudiendo aumentar la adherencia terapéutica y permitiendo el establecimiento de regímenes domiciliarios con el objetivo de disminuir las visitas hospitalarias, situación de especial importancia en momentos como el acontecido por la pandemia SARS-CoV2.

PO-018

TRATAMIENTO CON AL MENOS 6 CICLOS DE VRD SEGUIDO DE TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES CON MM DE RECIENTE DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA EN VIDA REAL

Infante Maria Stefania¹, González-Gascón Isabel², Muñoz-Novas Carolina², Foncillas María-Ángeles², Marín Karen², Churruca Juan², Landete Elena², Hernández-Rivas José Angel²

¹Hospital Infanta Leonor, Madrid; ²Hospital Infanta Leonor, Madrid

Introducción: Recientemente, el Grupo Español de Mieloma ha demostrado que el tratamiento con al menos 6 ciclos de VRD (Velcade-Lenalidomida-Dexametasona) seguido de trasplante autólogo (TASPE) es una buena estrategia que permite profundizar la respuesta a lo largo de la inducción con un perfil de toxicidad muy aceptable (Rosinó et al. Blood 2019 Oct 17;134(16):1337-1345). Conseguir al menos una muy buena respuesta parcial (MBRP) antes del TASPE está asociado con una mayor supervivencia a largo plazo.

Metodología: Análisis retrospectivo de todos los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND) candidatos a recibir TASPE como parte del tratamiento de primera línea, desde enero-2016 hasta agosto-2019, en nuestro centro.

Resultados: Se incluyeron 16 pacientes (9 mujeres) con una media de edad de 54,4 años (49-69). Las características de la serie están reflejadas en la Tabla 1. El estudio citogenético fue normal en el 50% de los pacientes, mientras que se detectó amplificación de 1q21 en el 31%; t(11;14) en el 13% y del(17p) junto con t(4;14) en el 6%. La mayoría de los pacientes recibió 6 ciclos de inducción con VRD, si bien un 31% recibió 7 ciclos debido a lista de espera para la realización del TASPE. La tasa de respuestas después de 3, 4, 5 ciclos, antes de la inducción y después del TASPE queda reflejada en la Figura 1. En 15 pacientes se evaluó la tasa de enfermedad mínima residual (EMR) tras la inducción por citometría de flujo siendo positiva en el 73% (11/15). Tras el TASPE la tasa de EMR positiva se redujo al 60%. En cuanto al perfil de toxicidad, hubo 3 casos de neuropatía de grado mayor o igual a 2 (16%) secundarias a Bortezomib, 1 caso de insuficiencia renal grado 1 y 1 caso de neumonitis intersticial secundario a Lenalidomida. No hubo eventos tromboticos si bien todos los pacientes recibieron profilaxis. Durante la inducción, se hizo reducción de dosis a 73 pacientes (3 (19%) Lenalidomida; 4 (25%), Bortezomib). La movilización de progenitores hematopoyéticos se hizo con G-CSF tras 3-4 ciclos de inducción. Todos los pacientes colectaron, salvo 2, en los que se administró un ciclo adicional de VD y consiguieron movilizar en el segundo intento (1 GCSF, 1 ciclofosfamida). Se consolidó la respuesta post-TASPE con 2 ciclos adicionales de VRD en 3 pacientes por respuesta subóptima. Con una

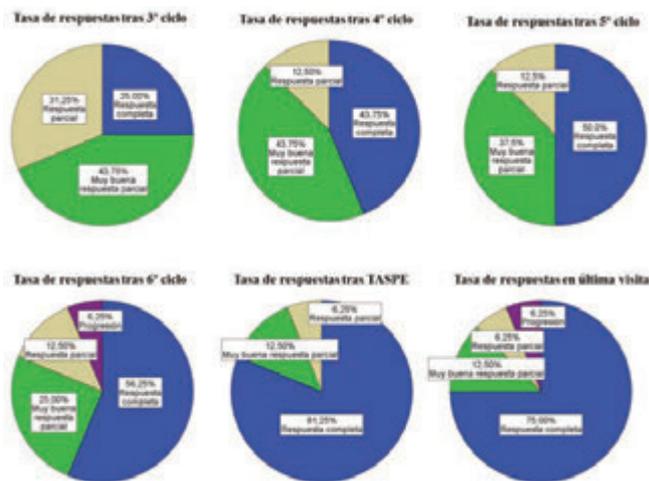
mediana de seguimiento de 31 meses (11-53), 6 pacientes han progresado y han recibido tratamiento de rescate mientras que 10 continúan sin progresar (8 reciben mantenimiento con Lenalidomida 10 mg, 2 sin mantenimiento). 1 paciente progresó al final de la inducción (6%), mientras que el resto lo hicieron durante el mantenimiento. La supervivencia libre de progresión estimada a 30 meses fue del 66% (desviación estándar 12%). Todos los pacientes continúan vivos en el momento actual, un 75% en RC (Figura 1) tras el mantenimiento o tratamiento de rescate.

Conclusiones: En nuestra experiencia el esquema VRD profundiza las respuestas durante el curso de la inducción con un perfil de toxicidad aceptable, siendo factible administrar 6 ciclos de inducción frente a 4 y 2 de consolidación. Estos resultados confirman que VRD es un régimen de inducción pretrasplante muy efectivo, también en vida real.

Tabla 1. Características de los 16 pacientes de la serie.

Pacientes	N (%)
Sexo	
Femenino	9 (56)
Masculino	7 (44)
Edad, mediana	54,5 (49-69)
Tipo de inmunoglobulina	
IgA	6 (37)
IgG	7 (44)
Cadenas ligeras (Bence Jones)	3 (19)
Estadio ISS	
I	4 (25)
II	8 (50)
III	4 (25)
Estudio citogenético	
Normal	8 (50)
Ganancia de 1q21	5 (31)
t(11:14)	2 (13)
t(4:14) y delección 17p	1 (6)
Toxicidad	
Neuropatía ≥ grado 2	3 (18)
Insuficiencia renal	1 (6)
Neumonitis intersticial	1 (6)

Figura 1. Tasa de respuestas tras cada ciclo de inducción, tras TASPE y en la última visita.



PO-019

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE LA INFUSIÓN RÁPIDA INTRAVENOSA DE DARATUMUMAB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Gutiérrez López de Ocáriz X¹, Cuéllar Pérez-Ávila C¹, Vera Guerrero E¹, De Nicolás Sol R¹, Buendía Ureña B¹, López Muñoz N¹, Hidalgo Soto M¹, Zamanillo Herreros I¹, Poza Santaella M¹, Iñiguez García R¹, Sánchez Pina JM¹, Alonso Fernández R¹, Lahuerta Palacios JJ¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) anti-CD38 aprobado para mieloma múltiple (MM) en 1º línea en pacientes candidatos a trasplante en combinación con bortezomib, talidomida y prednisona (D-VTD); así como en pacientes no candidatos en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y en combinación con lenalidomida-dexametasona (DRd) y bortezomib-dexametasona (DVd) en MM refractario/recaído. Al igual que ocurre con otros AcM las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) son el evento adverso más frecuente, en el caso particular del Daratumumab, debido a la expresión de CD38 en las células de músculo liso bronquial, las respiratorias son las más habituales. La mayoría de las mismas ocurren con la primera infusión (95%) decreciendo progresivamente con las siguientes dosis hasta ser prácticamente anecdóticas (3%). El objetivo es evaluar la seguridad y tolerabilidad de la infusión rápida (90 min) de 16mg/Kg Daratumumab intravenosa a partir de la tercera dosis.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo observacional desde Enero de 2019 hasta Mayo de 2020 en pacientes que han recibido Daratumumab intravenoso según pauta de infusión rápida (90 minutos). La administración se realizó según los estándares internacionales con la dosis total diluida en 500 ml, siendo administrado el 20% en los primeros 30 min a una velocidad de 200ml/h y el 80% restante en 60 min a 400ml/h y todo ello premedicado con montelukast 10 mg oral, paracetamol 1g iv, dexclorfenamina 5mg iv y dexametasona 20 mg iv (20 mg adicionales al día siguiente). Se ha recogido con carácter retrospectivo una encuesta de satisfacción completada por los pacientes en su momento, siguiendo el protocolo clínico-farmacéutico establecido en nuestro centro.

Resultados: Se recogieron un total de 52 pacientes tratados con Daratumumab según la pauta de infusión rápida tanto en monoterapia como en combinación con diferentes esquemas terapéuticos ya sea en práctica clínica habitual como dentro de ensayo clínico (características reflejadas en Tabla 1), todos ellos con diagnóstico de Amiloidosis y/o MM de reciente diagnóstico o recaído con una mediana de líneas previas de 2.

Tabla 1.

Edad, años	72,1 (42-88)
Sexo, n (%)	
• Varón	38 (80,2%)
• Mujer	14 (30,8%)
Antecedentes personales	
• HTA	7 (11,4%)
• DM	4 (6,5%)
• Dislipemia	3 (4,9%)
• Aparato respiratorio	
• Asma	2 (3,2%)
• EPOC	4 (6,5%)
• Cardiovascular	
• FA	5 (8,2%)
• IAM	1 (1,6%)
• ICC	3 (4,9%)
• Otros	1 (1,6%)
Indicación (patología)	
• MM 1ª línea	13 (25,0%)
• MM R/R	42 (80,2%)
• Amiloidosis	6 (10,9%)
Líneas de tratamiento previas	
• Mediana (rango)	2 (1-5)
Esquemas terapéuticos, n (%)	
• Daratumumab en monoterapia	28 (46,1%)
• DRd	4 (6,2%)
• DVd	5 (7,7%)
• D-VMP	9 (13,4%)
• RDd	13 (20,6%)
Número de ciclos de Daratumumab	
• Mediana (rango)	9 (3-25)

El 69,2% (36/52) eran varones con una mediana de 72,1 años (42-88). El 9,7% presentaba algún tipo de antecedente médico respiratorio, el 16,3% cardiaco y un 4,9% ambos de forma conjunta. Con respecto a las RRI, el 9,6% (5/52) presentaron algún tipo de reacción con la primera o segunda infusión, siendo todas ellas grado 1-2, mientras que ningún paciente presentó RRI con la infusión rápida a partir de la tercera infusión. El 94% de los pacientes encuestados valoraron dichas administraciones con un grado de satisfacción igual o mayor de 8, en una escala de 0 a 10; considerando como principales motivos para dicha satisfacción la disminución de la estancia hospitalaria, así como la buena tolerancia a la misma.

Conclusión: La infusión intravenosa rápida de Daratumumab (16mg/Kg) a partir de la 3º dosis presenta un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado en estos pacientes, asegurando una correcta adherencia terapéutica y disminuyendo la estancia hospitalaria, algo especialmente importante en situaciones como la reciente pandemia por SARS-CoV2.

PO-020

VALOR PRONÓSTICO DE LA MONITORIZACIÓN DE LA EMR MEDIANTE NGF Y EL INMUNOENSAYO HCL EN PACIENTES CON MM DE NUEVO DIAGNÓSTICO. Resultados: DEL GREMI

Remigia María José¹, Sempere Amparo², Solano Carlos¹, Teruel Anabel¹, Quiñones Carmen¹, Amau Mario², Marco María José³, Romero Samuel², Amat Paula¹, Ruiz M Ángeles⁴, Avaria Amparo⁵, Rivas Francisca³, Cordon Lourdes², Andreu Rafa², Cejalvo M José³, Blanes Margarita⁶, Tarin Fabian⁷, Pérez Pedro Luís⁸, Carbonell-Asins Juan⁹, De La Rubia Javier⁸

¹Hospital Clínico; ²Hospital La Fe; ³Hospital Dr Peset; ⁴Hospital Francesc Borja; ⁵Instituto Valenciano De Oncología; ⁶H General De Elda; ⁷H General De Alicante; ⁸H General De Valencia; ⁹Incliva Valencia

Objetivo: Alcanzar una respuesta de calidad es un requisito fundamental para lograr el control a largo plazo de la enfermedad en pacientes con mieloma múltiple (MM). Varios grupos han demostrado la relevancia pronostica de los análisis de enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo de nueva generación (NGF) durante el seguimiento de los pacientes. Recientemente, un inmunoensayo automatizado en suero de cadena pesada+cadena ligera (HLC) (Hevylite) se ha sugerido como una herramienta complementaria para la monitorización de la respuesta. Hemos realizado un análisis prospectivo de EMR en una serie de 44 pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a trasplantes, dentro de la práctica clínica habitual de siete hospitales de la Comunidad Valenciana pertenecientes al Grupo de Estudio de Mieloma de la Comunidad Valenciana (GREMI).

Material y métodos: Los pacientes fueron diagnosticados entre septiembre 2015-mayo 2018 y la terapia de inducción consistió en VTD en todos los casos. El análisis de EMR se realizó mediante NGF y HLC en pacientes que alcanzaron ≥MBRP o mejor antes del trasplante y a los 3, 12 y 24 meses postrasplante. Los estudios de NGF se realizaron por el método EuroFlow; la adquisición de datos se llevó a cabo mediante un citómetro FACSCanto II y Cytoflex y el análisis de datos se realizó utilizando el software Infinicyt. La supervivencia libre de progresión (SLP) se calculó desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión o última visita utilizándose el método Kaplan-Meier. La prueba log-rank se utilizó para estimar el significado estadístico de las diferencias.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 38 meses, han fallecido 4 (9%) de los 44 pacientes. La mediana de SLP en la serie global fue de 39 meses con una mejor SLP en pacientes que logran RC frente a MBRP (no alcanzada frente a 32 meses; p=0.024). Los pacientes con EMR+ tuvieron una SLP significativamente más corta que los que fueron EMR- (33 vs 41 meses; p=0.035). En el subgrupo de 15 pacientes con MBRP, la SLP fue también significativamente más corta en aquellos con EMR+ vs EMR- (23 meses frente a no alcanzada; p=0.00044). Finalmente, 3 de 19 pacientes con una ERM- sostenida han recaído con una mediana de seguimiento de 38 meses. Al analizar el papel de la prueba de HCL (disponible en 22 pacientes), no encontramos ninguna diferencia en términos de SLP entre los pacientes con Hevylite positiva o negativa (p=0,22).

Conclusiones: Nuestros resultados confirman que en paciente con MM candidatos a trasplante, alcanzar EMR- se traduce en una mejor SLP, demostrando que es posible la implementación de la EMR en la práctica

clínica para la toma de decisiones terapéuticas. Además, nuestros datos preliminares apoyan el efecto beneficioso de la EMR- sostenida en el pronóstico de los pacientes.

PO-021

SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO. EXPERIENCIA DE DOS DÉCADAS

Jiménez Pérez Miriam¹, Pérez Sala María², López Marín Javier³, Molina Pomares Itxar⁴, Sánchez Quiñones Beatriz⁴, Martínez Marín Amelia⁴, Campos Davó Elia¹, Garzó Moreno Ana², Gutiérrez Pastor Natalia², Morillas Franco Marina¹, Fernández Abellán Pascual²

¹Hospital de Alicante; ²Hospital de Alicante; ³Hospital de Alicante; ⁴Hospital de Torrevieja

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. Es considerada una enfermedad incurable, aunque cada vez, son más los estudios que valoran la posibilidad de que exista una subestimación de la supervivencia actual en los pacientes trasplantados. Sin embargo, se desconoce si este incremento es suficiente para poder hablar de curación funcional o de aumento de la supervivencia a largo plazo en un porcentaje de casos.

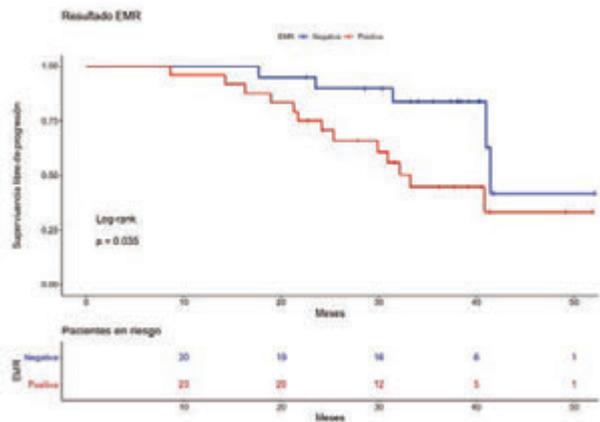


Figura 1.

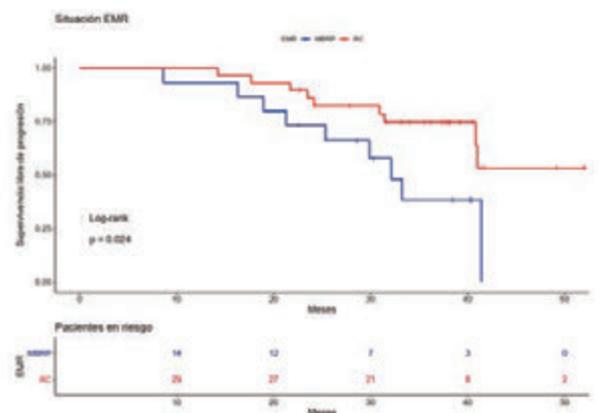


Figura 2.

Tabla 1. Características basales de los pacientes analizados. FUS (fecha de último seguimiento), RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EP (enfermedad en progresión).

SEXO	MASCULINO	126 (57%)
	FEMENINO	95 (43%)
EDAD	< 65 AÑOS	179 (81%)
	≥ 65 AÑOS	42 (19%)
ESTATUS DE VIDA FUS	VIVO	141 (63.8%)
	ÉXITUS	80 (36.2%)
ESTATUS ENFERMEDAD FUS	RC	51 (23.1%)
	RP	28 (12.7%)
	EP	96 (43.3%)
	DISCONOCIDO	45 (20.4%)
	TRASPLANTE	1 (0.05%)
	ALOGÉNICO	

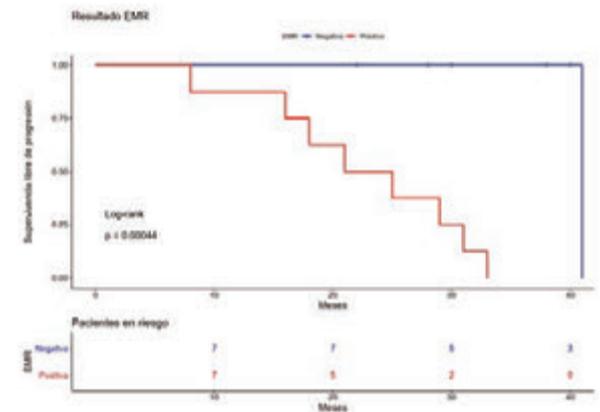


Figura 3.

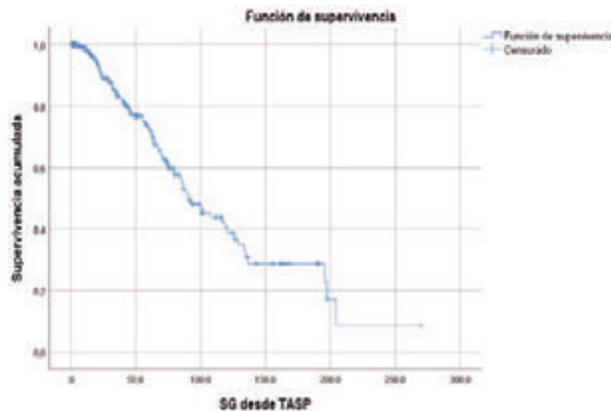


Figura 1. Curva de SG.

Objetivo: Primer objetivo: realizar una revisión de la literatura para valorar la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple. Segundo objetivo: estudiar los casos diagnosticados de MM sometidos a autotrasplante (ASCT) en el HGUA para analizar la supervivencia global (SG) y valorar si se puede hablar de curación funcional.

Material y métodos: La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en diferentes bases de datos, en el SEER y REDECAN. Además, se realizó un estudio descriptivo-analítico retrospectivo de los pacientes con MM trasplantados en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) entre 1996 a 2019. La valoración de la supervivencia global se realizó por el método Kaplan-Meier y la valoración de la posibilidad de curación mediante el cálculo de la supervivencia relativa (SR).

Resultados: Diferentes artículos afirman que se ha producido un in-

cremento de la supervivencia en los últimos años. En el estudio descriptivo se analizaron un total de 221 pacientes, se obtuvo una SG de 91.3 meses, una SG a los 5 años del 70% y a los 10 años del 40%. Tras el cálculo de la SR se observó que para un 2-10% de los pacientes no existe un exceso de mortalidad por el MM a partir de los 13-18 años tras el ASCT ya que la SR a intervalos anuales (SRI) es igual a 1.

Conclusión: Son múltiples los datos que respaldan la existencia de una cura funcional para pacientes jóvenes con mieloma múltiple sometidos a ASCT. Concretamente, en este estudio entre un 2-10% de los pacientes presenta una supervivencia igual que la población sana de sus mismas características. Sin embargo, no es posible actualmente extrapolar esta afirmación a todo el conjunto de pacientes diagnosticados de MM debido a la heterogeneidad de la enfermedad.

Tabla 1.

SEXO	MASCULINO	126 (57%)
	FEMENINO	95 (43%)
EDAD	< 65 AÑOS	179 (81%)
	≥ 65 AÑOS	42 (19%)
ESTATUS DE VIDA FUS	VIVO	141 (63.8%)
	ÉXITOS	80 (36.2%)
ESTATUS ENFERMEDAD FUS	RC	51 (23.1%)
	RP	28 (12.7%)
	EP	96 (43.3%)
	DESCONOCIDO	45 (20.4%)
	TRASPLANTE ALOGÉNICO	1 (0.05%)

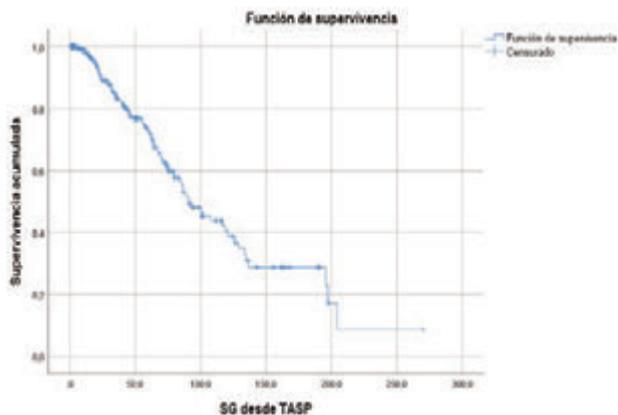


Figura 1.

PO-022
EFICACIA DE LA POLIQUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO/RECIDIVANTE EN LA ERA DE LOS NUEVOS AGENTES

Gutiérrez López de Ocariz X¹, Buendía Ureña B¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, De Nicolas Sol R¹, Sánchez Pina JM¹, Cuéllar Pérez-Ávila C¹, Alonso Fernández R¹, Lahuerta Palacios JJ¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El mieloma múltiple (MM) refractario/recidivante (R/R) supone un reto terapéutico, debido a la escasez de alternativas

disponibles en ese punto y la propia agresividad inherente de la enfermedad. La poliquimioterapia (regímenes como VBMCP/VBAD y DT-PACE) podría constituir una alternativa terapéutica en estos pacientes, no obstante la limitación de datos disponibles hasta el momento y elevada toxicidad relacionada con su administración exigen una individualización del caso. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la toxicidad de la poliquimioterapia en MM R/R desde la aparición de nuevos fármacos como lenalidomida y bortezomib, que han revolucionado el panorama terapéutico.

Métodos: Identificamos 33 pacientes con MM R/R que recibieron poliquimioterapia en nuestro centro (VBMCP, VBAD, VBMCP/VBAD, DT-PACE) entre los años 2008 y 2019. Utilizamos el método Kaplan-Meier para realizar el análisis de supervivencia.

Resultados: La mediana de edad fue de 59 años (45-74), siendo hombres el 57,2%. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio de la poliquimioterapia fue de 4,2 años (0,3-18,1). Los estadios según el Sistema de Estadificación Internacional Revisado (R-ISS) I/II/III fueron de 42,6%/27,9% y 29,5% respectivamente. Todos los pacientes habían recibido tratamientos previos (mediana de líneas previas fue de 3, 1-8), incluyendo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en el 51,7%. En cuanto a los regímenes de poliquimioterapia, 16 pacientes (54,5%) recibieron VBMCP, 7 (21,2%) VBMCP/VBAD, 6 (18,3%) DT-PACE y 2 (6%) VBAD, recibiendo una mediana de 2 ciclos, 1-8). 11 pacientes (33,1%) lograron una respuesta parcial (RP) y 3 (9,3%) una respuesta completa (RC), mientras que 7 (21,2%) mantuvieron la enfermedad estable y 12 (36,4%) experimentaron una progresión de la enfermedad. Tras la poliquimioterapia, 14 pacientes (42,4%) recibieron otra línea de tratamiento, pero sólo 5 (15,1%) fueron sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (4 autólogos y 1 alogénico). La mediana de la supervivencia global (SG) fue de 4,8 meses (IC 95%, 2,3-7,4), siendo significativamente más larga en aquellos pacientes con = 3 líneas terapéuticas previas en comparación con aquellos que habían recibido > 4 (19,9 vs 2,9 meses, p=0,002). Por otro lado, cabe destacar que 29 pacientes fallecieron (87,9%) siendo sus causas: complicaciones infecciosas (54,1%), progresión (31,4%) y complicaciones no infecciosas incluyendo eventos hemorrágicos y cardíacos (14,5%).

Conclusión: En las últimas décadas, el panorama terapéutico en el MM ha cambiado drásticamente tras la aparición de nuevos agentes, que han desplazado a la poliquimioterapia a un protagonismo casi residual; debido fundamentalmente a la eficacia y seguridad presentadas y a la comodidad de su posología, mayoritariamente administradas en régimen ambulatorio. Sin embargo, en nuestra opinión la poliquimioterapia podría seguir constituyendo una opción terapéutica útil en estos pacientes, obligando a seleccionar estrictamente aquellos pacientes con buena situación basal debido a la toxicidad y morbi-mortalidad derivada de su uso. La poliquimioterapia ofrece un control rápido en casos agresivos incluso con un solo ciclo, con una tasa de respuesta global de alrededor del 30-40%, lo que podría dar lugar a una reducción de la toxicidad y a una continuación del tratamiento con líneas menos tóxicas después de un control adecuado de la enfermedad. Teniendo esto en cuenta, recomendaríamos la poliquimioterapia en aquellos con un curso altamente agresivo de la enfermedad y primariamente refractario o recidivante que hayan recibido pocas líneas previas (según nuestra experiencia = 3) y que no hayan agotado todas sus opciones terapéuticas.

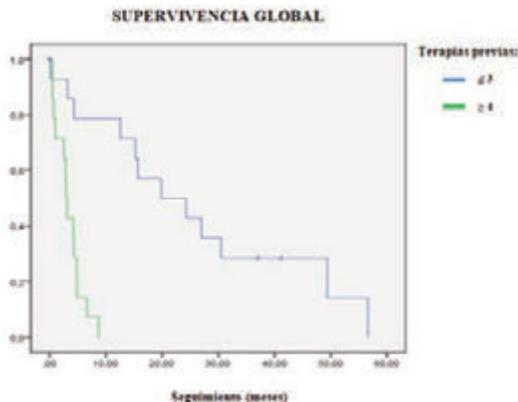


Figura 1.

PO-023

RATIO DE LINFOCITOS TCD27-/TCD27+, NUEVA HERRAMIENTA PARA PREDECIR SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN MM?

Navajas Laguna Clara¹, Sánchez Romero Irene¹, Vahí Sánchez de Medina María¹, Gómez Rosa Marina¹, Couto Caro Carmen¹

¹H.Universitario Virgen de Valme

Introducción: El mieloma múltiple supone una enfermedad crónica en la que intervienen múltiples factores predictores. Posee un microambiente tumoral nativo específico, el cual determina según su caracterización molecular profunda, poder mejorar la estratificación y el tratamiento a los pacientes en riesgo. Los linfocitos T que forman parte de este microambiente y se diferencian en dos tipos. Los linfocitos T CD 27+, siendo estos los naive, y los linfocitos T CD27-, los linfocitos T memoria. Los linfocitos T CD27+ tienen un receptor de factor de necrosis tumoral, lo que implica que en un cociente, su menor representación, aumenta la supervivencia. Proyectamos la hipótesis, ya formulada, de que pacientes con un ratio de linfocitos TCD27-/CD27+ más alto, (corte en 0.3), tienen una supervivencia libre de progresión mayor, independientemente de la EMR, y estudiando la oligoclonalidad de la célula T. Monitorizar de forma activa la EMR según parámetros inmunofenotípicos relacionados con el microambiente particular del MM, manifiesta mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento.

Objetivos: Los objetivos de este estudio se basan en describir los hallazgos en una muestra de pacientes, valorando el índice de linfocitos TCD27-/TCD27+ en diferentes momentos de la enfermedad. Ver la evolución en el tiempo, y correlacionarlo con los inmunofenotipos realizados a dichos pacientes desde el diagnóstico de su enfermedad, hasta la fecha de éxitus, o hasta el momento actual. Medir la respuesta al tratamiento, y medir calidad de la misma, sobre todo para identificar pacientes de alto riesgo ayudando a decidir y orientar la elección del tratamiento.

Metodología: Se recoge una muestra de 49 pacientes, de los cuales, 24, fueron candidatos a TASPE (14 mujeres, 10 hombres), y 25 no candidatos a TASPE (10 mujeres, 15 hombres). Se estudia el ratio de linfocitos TCD27-/TCD27+, a la fecha de diagnóstico, al inicio de tratamiento, así como antes y después de trasplante autólogo, o en las sucesivas citometrías presentes en la historia del paciente. Se objetiva que un único paciente candidato a TASPE presenta éxitus, con ratio mayor de 0.3, siendo 0.55 al diagnóstico y aumentando a 1.8 conforme progresa la misma, con una supervivencia de 30 meses. Dentro de los 24 pacientes, dos únicos presentaron un ratio al diagnóstico menor de 0.3, uno de ellos aumentándolo tras TASPE, y otro disminuyéndolo, ambos dos en situación de respuesta completa en el momento actual. De los pacientes no candidatos a TASPE, se hallan 8 éxitus en los que el índice al diagnóstico fue mayor de 0.3, y se mantuvo constante a lo largo de la enfermedad. Dos únicos pacientes presentan ratio menor de 0.3 al diagnóstico, uno de ellos en respuesta parcial tras tercera línea de tratamiento, y otro en tratamiento actual con tratamiento de primera línea por reciente diagnóstico.

Discusión: No encontramos correlación entre un mayor ratio al diagnóstico, o en los diferentes puntos del curso de la enfermedad, con un aumento de la supervivencia global, siendo el corte de 0.3. Lo cual implicaría que un aumento de linfocitos Naive o CD27+, o una mayor representación en el cociente, no disminuiría la supervivencia. Es esencial conocer profundamente el microambiente del mieloma múltiple, así como su caracterización molecular, para estratificar riesgo de los pacientes. Planteamos cuál es la trascendencia real de la enfermedad mínima residual y del estudio de linfocitos T de nuestros pacientes (CD27-y CD27+) cómo guía para desarrollo y aprobación de protocolos/guías clínicas de tratamiento.

Bibliografía

Journal of Clinical Oncology- Minimal residual Disease Negativity is a New end Point of Myeloma Therapy. Botta C, et al. IMW 2019; abstract 908

PO-024

CARACTERIZACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Rodríguez-García A¹, Morales ML¹, Justo P¹, Cuéllar C¹, Sánchez-Pina JM¹, Martínez-López J¹, Linares M²

¹Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H12O-CNIO, CIBERONC, ES 28041, Madrid, España.; ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, ES 28040, Madrid, España

Introducción: Existe una creciente evidencia de que la microbiota intestinal ejerce una influencia sobre el sistema inmune, los mecanismos inflamatorios y el microambiente tumoral. La presencia de estos microorganismos y su actividad podría tener impacto sobre las células inmunes y la médula ósea jugando un importante papel en el origen y desarrollo del mieloma múltiple (MM). En este trabajo nos planteamos encontrar qué microorganismos de la microbiota intestinal podrían estar aumentados o disminuidos en las gammopatías monoclonales y su posible papel en el desarrollo del mieloma múltiple y resistencia al tratamiento.

Métodos: Se analizaron 22 muestras de heces de pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) (n=8), mieloma múltiple a diagnóstico (MM) (n=9) y en remisión completa (RC) (n=5, 3 de ellos pareados con sus muestras a diagnóstico). Además, se incluyeron como controles pacientes sanos (n=5) cuya mediana de edad y proporción de género era similar a la de los pacientes estudiados. Tras extraer el DNA microbiano con el kit AllPrep® PowerFecal® DNA/RNA de Qiagen, se secuenció la subunidad ribosomal del gen bacteriano 16S utilizando el Quick-16S™ NGS Library Prep Kit (Zymo Research) para la generación de librerías, secuenciadas con la plataforma Illumina® MiSeq™.

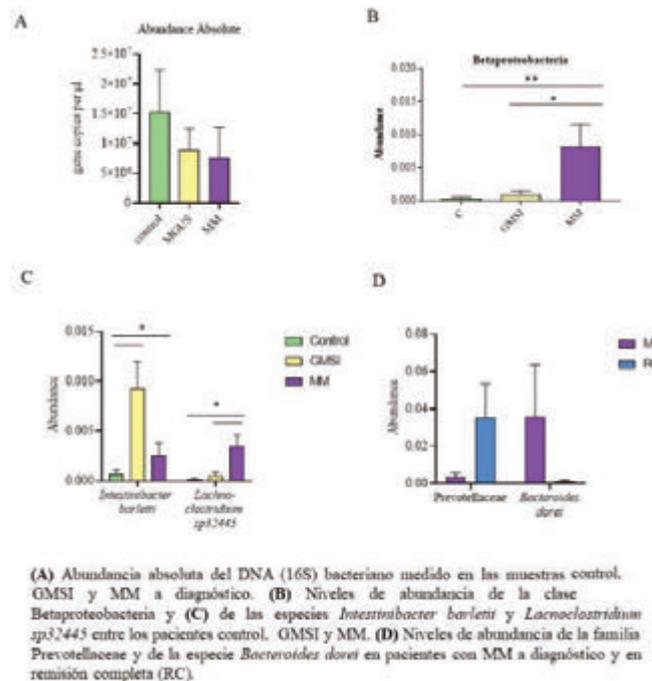


Figura 1.

Resultados: La abundancia absoluta de DNA (16S) bacteriano estaba disminuida en los pacientes con GMSI y MM a diagnóstico (Figura 1A). Sin embargo, se observó un aumento significativo de en los microorganismos de la clase de Betaproteobacteria (Figura 1B) y en los de la familia Alcaligenaceae. Los pacientes con GMSI mostraron una disminución significativa de los microorganismos de la familia Porphyromonadaceae y un aumento significativo en la especie Intestinibacter bartlettii. También se observaron diferencias en una especie de Lachnospirillum (Figura 1C), con un ligero aumento en los pacientes con GMSI y un aumento significativo en los pacientes con MM. Al com-

parar muestras pareadas de los estados diagnóstico y remisión completa, se observó que un aumento de los microorganismos de la familia de las Prevotellaceae al alcanzar la remisión completa. A nivel de especie, *Bacteroides dorei* se vio disminuido con respecto al momento de diagnóstico (Figura 1D).

Conclusión: Los niveles de abundancia de los microorganismos estudiados presentan diferencias entre los grupos de pacientes GMSI y MM a diagnóstico en comparación con los controles, así como en los pacientes de MM entre el momento de diagnóstico y en RC. Este estudio sugiere que el análisis de la microbiota intestinal en los pacientes con gammopatías monoclonales podría ser de utilidad pronóstica y abrir la puerta a nuevas terapias.

PO-025

MIELOMA MÚLTIPLE CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: CASOS EN NUESTRO CENTRO

García Cereijo Paula María¹, Domínguez Muñoz Óscar¹, Winsnes Espen Arnesen¹, Figueroa Parada Irene¹, Albo López María del Carmen¹

¹Hospital Álvaro Cunqueiro

El mieloma múltiple con afectación del sistema nervioso central (MM SNC) es una entidad rara, con incidencia inferior al 1%. Su pronóstico es muy pobre y la supervivencia inferior a 6 meses. El mecanismo molecular subyacente se desconoce, aunque presentan un mayor número de alteraciones cromosómicas de alto riesgo. El diagnóstico se basa en la presencia de células plasmáticas patológicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por citología y citometría de flujo, muestra del tejido afectado y/o evidencia de lesiones intraparenquimatosas o realce leptomeníngeo/dural por imagen, sobre todo mediante RMN. Los resultados de las distintas alternativas terapéuticas disponibles son poco esperanzadores y no existen guías claras para su manejo. Actualmente se recomienda el empleo de quimioterapia intratecal (TIT), radioterapia (RT) en algunos casos, y terapia sistémica basada en fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica, como IMiDs y quizá en un futuro marizomib o terapia CAR-T.

Tabla 1.

Caso	Edad (años)	Sexo	Tipología de MM	Antecedentes de MM	Tratamiento de MM	Localización de MM SNC	Tratamiento de MM SNC	Supervivencia desde diagnóstico (meses)
1	68	M	MM IgG	No	RT + TIT	LCR + RMN	RT + TIT	6
2	72	M	MM IgG	No	RT + TIT	LCR + RMN	RT + TIT	8
3	75	M	MM IgG	No	RT + TIT	LCR + RMN	RT + TIT	10
4	78	M	MM IgG	No	RT + TIT	LCR + RMN	RT + TIT	12
5	80	M	MM IgG	No	RT + TIT	LCR + RMN	RT + TIT	14
6	82	M	MM IgG	No	RT + TIT	LCR + RMN	RT + TIT	16

Revisamos los casos de MM SNC diagnosticados en nuestro centro desde diciembre 2016 a mayo 2020. Se trata de 3 mujeres y 3 hombres con una edad media al diagnóstico de 56.5±14.6 años, la mayoría MM IgG a excepción de un IgA. Todos los pacientes, salvo uno en el que no se consiguió celularidad suficiente para su estudio, presentaban alteraciones moleculares de mal pronóstico (del17p, ganancia 1q, t(4;14) o combinadas). El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de MM hasta el de MM SNC fue de 38.8±20.2 meses. El MM SNC ocurrió a la recaída en todos los pacientes y la clínica más frecuente fue alteración de los pares craneales, sobre todo diplopía. El diagnóstico se obtuvo mediante pruebas de imagen y solo se realizó estudio de LCR en un caso y biopsia en otro. En la mayoría se evidenció afectación extramedular a otros niveles. Solo en la mitad de los pacientes fue posible realizar un nuevo estudio molecular, que constató adquisición de del17p. El tratamiento administrado se basó en regímenes con pomalidomida en casi todos, asociado a TIT en uno y RT local en dos. La media de supervivencia tras el diagnóstico de MM SNC fue de 2.7±2.1 meses. Aunque se trata de un tamaño muestral muy bajo que impide

llevar a cabo un análisis estadístico adecuado, lo observado en nuestro centro es similar a lo referido en la literatura. Las diferencias en cuanto al diagnóstico y tratamiento ponen de relieve la necesidad de elaboración de más estudios y guías de manejo consensuadas. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- Bhutani M et al. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia*. 2020; 34:1-20.
- Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary mieloma. *Blood*. 2016; 127:981-6.

PO-026

EXPERIENCIA CLÍNICA CON VRD EN PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

De Miguel Llorente Dunia¹, Gil Pérez Angela², Merchan Muñoz Beatriz², Nuevo López Irene¹, Pérez Ortega Alba², Guillén García Helga², Vazquez Ramo Alejandro³, Subira Pérez Dolores², Golbano López Nuria², Santos Montero Ana Belen², Morales Sanz Dolores², Arbeteta Juanis Jaime²

¹H.U. Guadalajara; ²H.U. Guadalajara; ³H,U, 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). Las respuestas > MBRP fueron del 70.4% (RC 33%) tras la inducción. La EMR (mediana 3 x 10-6) fue de 28.8%. 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 mese, 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 según el esquema del GEM2012.

Material y métodos: Desde septiembre de 2015 hasta junio de 2020, 27 pacientes (12 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, o 20 mg si edad >70 años) hasta un máximo de 6 ciclos o mejor respuesta. Realizaron profilaxis de ETV con HBPM y antiviral con aciclovir. La EMR fue analizada tras la inducción usando CMF de nueva generación según los protocolos del EuroFlow. Ocho pacientes fueron mayores de 70 años, y 11 no fueron candidatos a TPH. Una paciente candidata a TPH fue diagnosticada de un MM Ig D, con una duplicación por FISH del gen CKS1B (1q21).

Tabla 1.

N=27	Seguimiento mediana 20 meses (6-50)
Sexo (masculino)	12 (44%)
Edad (mediana)	64 (39-86)
	> 75 años (30%)
Alto riesgo citogenético *	9 (33%)
Ciclos recibidos (mediana)	4 (2-6)
Resposta Global	100%
Tipo respuesta	Resposta completa (RC) 20 (80%)
	Muy buena respuesta parcial (MBRP) 5 (20%)
	EMR <= 6 (28%)
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Alto riesgo: 14 meses (7-26 m)
	Global: no alcanzada (NA)
Modificación de dosis	5% ciclos (Neutropenia por/Neutropenia G4, Diarreas)

Resultados. Tabla 1. Características de los pacientes tratados con VRD en 1ª línea. La citogenética de alto riesgo (definida como t(4;14), t(14;16), ganancia 1p, y/o del(17p) (p53 deleción) fue detectada en 9 pacientes).

Los 11 pacientes no candidatas a TPH recibieron una mediana de 4 ciclos (3-6), tras los cuales alcanzaron la RC con EMR negativa, y posteriormente han seguido tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida, permaneciendo vivos y en remisión completa (RC). En estos 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 93% en RC, 7% en muy buena respuesta parcial (MBRP). Tres pacientes p53 positivos progresaron.

Conclusiones: 1) El esquema VRD trasladado a la vida real reproduce los resultados de eficacia y seguridad descritos en estudios previos. 2) Es un esquema coste-efectivo ya 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.

PO-027

EXPERIENCIA EN VIDA REAL CON POMALIDOMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO O EN RECAÍDA

Cubillas García de la Torre Damián¹, Íñigo Rodríguez Belén¹, Alfayate Lobo Ana¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Bolaños Calderón Estefanía¹, Medina Salazar Sissy Fiorella¹, Mateo Morales Marta¹, Peña Cortijo Ascensión¹, Pérez López Cristina¹, Polo Zarzuela Marta¹, Calo Pérez Aida¹, Colás Lahuerta Blanca¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Escribano Serat Silvia¹, Estival Monteliu Pablo¹, Gulino Horacio¹, Daorta Melisa¹, Moreno Paredes Nahir Daniela¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Pomalidomida (POM) en combinación con bajas dosis de dexametasona está aprobado para el tratamiento (tto) del mieloma múltiple refractario o en recaída (MMRR) con al menos 2 ttos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib. Nuestro objetivo es describir nuestra experiencia en vida real con el uso de POM, valorando efectividad y seguridad de la misma.

Métodos: Análisis de forma retrospectiva de los datos de todos los pacientes (pts) tratados con POM desde el inicio de su comercialización hasta abril de 2020 en nuestro centro. En este período se han tratado fuera de ensayo clínico un total de 37 pts. Se recogen sus datos a través de la historia clínica. En términos de efectividad el objetivo del análisis ha sido calcular la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Resultados: Se analizan los datos de los 37 pts, 19 de ellos son hombres (51.35%) y 18 mujeres (48.65%). La mediana de edad al inicio del tto fue de 73 años (55-86). La mediana de líneas previas de tto fue de 3 (2-7). El 75.67% de los pacientes habían recibido Lenalidomida como último tto, de los cuales, el 71.42% progresan en el seno de tto con Lenalidomida. Del total de nuestros pts, un 67.56% mostraron algún tipo de respuesta al tto. Según el tipo de respuesta que obtuvieron, siguiendo los criterios del IMWG, un 16.21% obtuvieron una respuesta completa (RC), un 8.11% una muy buena respuesta parcial (MBRP), un 32.43% una respuesta parcial (RP) y un 10.81% enfermedad estable (EE). En el momento del estudio el 16.21% de los pts mantenían respuesta y no habían alcanzado la SLP. De los pts que no respondieron al tto, que suponen un 32.44% del total de los pts estudiados, un 16.21% corresponde a pts que presentaron progresión de la enfermedad (PE) durante el tto y un 16.23% pts cuya respuesta no ha podido evaluarse (NE). Se obtuvo una mediana de SLP de 9 meses y una mediana de SG de 15 meses. Respecto a la toxicidad del tto, un 43% de los pts tratados han presentado algún efecto adverso, la mayoría de ellos hematológicos (neutropenia y trombopenia) e infecciosos. Una paciente falleció como complicación de un shock séptico en el primer ciclo de tratamiento. En 2 pts hubo que finalizar el tto debido a toxicidad (1 asenia y 1 shock séptico).

Conclusiones: A pesar de que se trata de un análisis de datos observacional y retrospectivo, con un limitado número de pts, podemos extraer diversas conclusiones de nuestra experiencia en vida real con el uso de POM. La SLP de nuestra muestra es mayor que la SLP de los ensayos clínicos aleatorizados del uso de POM, así como la SG. La mediana de líneas previas de tto es menor en nuestra serie, por lo que podemos extraer que una administración de POM en recaídas precoces puede ser

beneficiosa. Además se ha realizado un subanálisis según la respuesta previa a Lenalidomida, observándose tasas de respuesta similares en pts buenos y malos respondedores a Lenalidomida, a diferencia de lo observado en otros estudios. Nuestros pts han presentado una tolerancia a POM similar a la obtenida en otros estudios, presentando efectos adversos con relativa frecuencia, siendo la mayoría de ellos hematológicos y que no requirieron discontinuación del tto, por lo que podemos afirmar que su uso es seguro.

No existe conflicto de intereses.

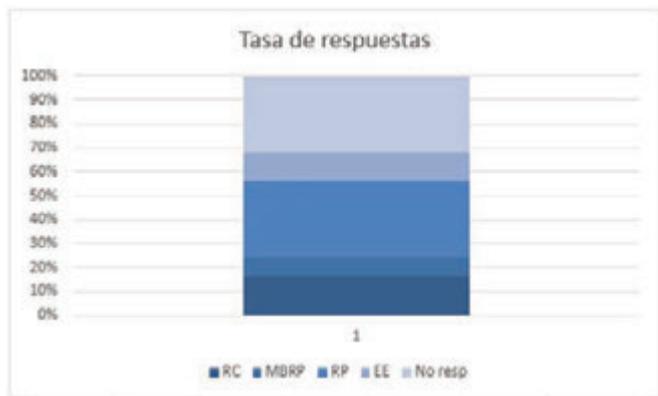


Figura 1.

PO-028

EVOLUCIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE (MM) CON CITOGENÉTICA DE ALTO RIESGO (HR) EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA

Nuevo López María Irene¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Gil Pérez Angela¹, Pérez Ortega Alba¹, Guillén García Helga¹, Vazquez Ramo Alejandro¹, Golbano López Nuria¹, Díaz Morfa Miguel¹, Santos Domínguez Ana Belen¹, Mora Argumanez Marta¹, Arbeteta Juanis Jaime¹, Herrero Sonia¹, Morales Sanz María Dolores¹, Subirá Dolores¹, Torralba Miguel², De Miguel Llorente Dunia¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Hematología; ²Hospital Universitario de Guadalajara. Medicina Interna

Introducción: El MM es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. Se considera una enfermedad crónica, por lo tanto, incurable. El curso clínico de MM nuevo diagnóstico (MMND) con HR, es agresivo y se caracteriza por ciclos de remisión y recaídas, hasta que se vuelve refractario. Se han comercializado nuevos fármacos que permiten mejorar la supervivencia global (SG) de los pacientes (pac). Objetivos: 1. Evaluar eficacia y número de recaídas hasta conseguir una respuesta a tratamiento favorable o deceso. 2. impacto de los datos clínico-bioquímicos al diagnóstico en una cohorte heterogénea de MMND HR.

Material y Métodos: Análisis observacional, retrospectivo de datos clínicos y analíticos en pac con MM HR desde 2009 hasta 2019, en el Hospital Universitario de Guadalajara. Se define HR mediante técnica de hibridación in situ (FISH); mutaciones del cromosoma 1, del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20) o leucemia plasmoblástico. Se utilizaron curvas de supervivencia o regresión de Cox. Medidas de riesgo; Hazard Ratio (HR) con IC95%. Regresión binomial negativa para analizar variables de conteo. Significación p<0,05.

Resultados: Se analizó a 53pac, predominancia de sexo femenino 54,7%. Mediana de edad70,35años.El 88,7% pac se encontraba en [ISS-2+ISS-3]. Características clínico-biológicas y resultados en tabla 1.Seeligió tratamiento de primera línea MMND HR, indistintamente del resultado FISH:18pac recibieron agentes alquilantes:melfalán(M) con 5pac triplete M+velcade(V)+dexametasona (d) y 1 M con prednisona y 12ciclofosfamida+V+d; 27pac inmunomoduladores:23 lenalidomida,de ellos 19 triplete con V+d y 4 talidomida+V+d. Esquema Vd en 8. Un 39,62% obtuvo ≥respuesta parcial y fueron a trasplante, resto de pac no subsidiarios de trasplante: 14enfermedad en progresión, 12≥respuesta parcial, 2plateau y 4pac no evaluados.La mediana de tiempo de seguimiento fue 47,25 meses(23,8 – 97, 58). La SLP fue de 50,26 meses (16,37 – 68,70). Se intentó reproducir la distribución de mutaciones HR

en el tiempo de seguimiento (Figura 1).

En el análisis multivariante para predecir la tasa de supervivencia global se incluyeron variables independientes; estadiaje Durie y Salmon (DyS), sexo (mujer), edad>65 años y ECOG. Ser mujer (HR: 1,036; p=0,948) y edad>65 años (HR: 1,053; p=0,087) se asoció a factor de riesgo, pero ningún dato demostró una asociación estadísticamente significativa. A igualdad de características como edad, sexo, ISS, DyS y datos analíticos, la única variable que de forma independiente se asoció con la tasa de recaídas durante el tiempo de seguimiento, fue ISS-2 frente a ISS-1, multiplicando por 1,86 el número de veces que aparece el evento. Tasa de recaídas: 1,86; p=0,037 (Figura 2).

Table 1.

Mieloma múltiple de alto riesgo citogenético (n=53)	
Sexo: Mujeres/ varones	29/24
Edad (Mediana)	70,35 (59,27-79,35)
Diagnóstico previo de GMSE: sí/no	22 (41,5%) / 31 (58,5%)
Tipo mieloma	
IgG	24
IgA	21
IgD	1
Bence-Jones	2
Cadenas ligeras	
NA (no clonal)	2
Kappa	22
Lambda	28
NA	3
Características analíticas al dg	
Inmunoparesis: sí/no	46 (86,8%) / 7 (13,2%)
Calcio: sí/no	15 (28,3%) / 38 (71,7%)
Afectación renal: sí/no	15 (28,3%) / 38 (71,7%)
Anemias: sí/no	47 (88,7%) / 6 (11,3%)
Afectación ósea: sí/no	32 (60,4%) / 21 (39,6%)
Lesiones líticas: sí/no	24 (45,3%) / 29 (54,7%)
Cariotipo convencional (Normal) sí/no	51 (96,2%) / 2 (3,8%)
Índices pronósticos Dg	
ISS 1 / ISS-R 1	6 (11,3%) / 3 (5,7%)
ISS 2 / ISS-R 2	29 (54,7%) / 13 (24,3%)
ISS 3 / ISS-R 3	18 (34%) / 37 (69,8%)
D + S 1 / 2 / 3	15 (28,3%) / 27 (50,9%) / 11 (20,8%)
ECOG	
0	38 (71,7%)
1	9 (17,0%)
2	4 (7,5%)
3	2 (3,8%)
Genotipo HR: FISH	
1: del 17	15 (28,3%)
2: del 14	4 (7,5%)
3: t(14;16)	1 (1,9%)
4: t(14;20)	1 (1,9%)
5: ganancia 1q	15 (28,3%)
6: pérdida plasmocitomas	3 (5,7%)
7: del17 y ganancia 1q	10 (18,9%)
8: t(4;14) y ganancia 1q	1 (1,9%)
9: t(4;14) y ganancia 1q	1 (1,9%)
10: del17p, t(14;16) y ganancia 1q	1 (1,9%)
11: t(4;14), t(14;16) y t(16;20)	1 (1,9%)
% células plasmáticas al Dg (MO)	40,0% (23,3 - 66,59)
% células plasmáticas al Dg (BMO)	16,5% (7,0 - 40,0)
Recaída 1ª línea: sí	29 (54,7%)
Recaídas totales: sí	
0 = ninguna	24 (45,3%)
1	16 (30,2%)
2	8 (15,1%)
3	2 (3,8%)
4	1 (1,9%)
5	2 (3,8%)
Exites: sí/no	18 (34%) / 35 (66%)

Características clínico-biológicas y resultados de la evolución de la evolución en el tiempo del mieloma múltiple de alto riesgo citogenético. HR: alto riesgo. NA: no aplicable. Dg: diagnóstico MO: medula ósea. FISH: inmunofenotipo de médula ósea.

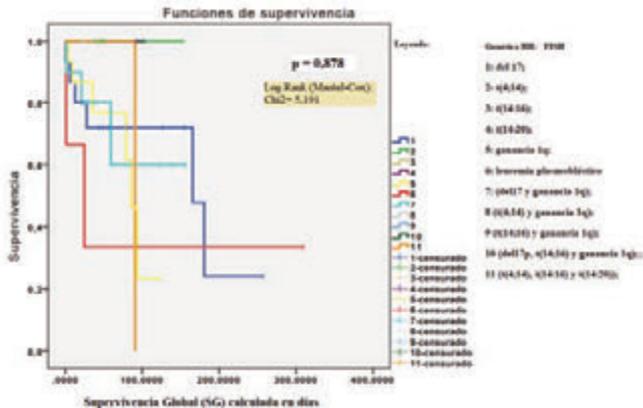


Figura 1. Supervivencia global según mutaciones citogenéticas al dg del MMND HR.

Regresión Binomial Negativa		Number of obs	=	52	
Dispersion	= mean	LR chi2(10)	=	7,94	
Log likelihood	= -83,372184	Prob > chi2	=	0,7216	
		Pseudo R2	=	0,4444	
Variable	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Sexo	-0,020047	-0,023234	0,35	0,368	-0,0228932 - 0,0360024
edad	0,078118	0,0390071	0,37	0,370	-0,0134677 0,169337
GMSE	-0,2998664	-0,0959061	-0,40	0,499	-0,556445 - 0,262722
Immunoparesis	-0,598894	-0,4747603	0,18	0,855	-1,554485 - 0,374939
Recaída	-1,494759	-0,745355	-0,22	0,826	-3,470353 1,500166
C_plasmáticas	-0,01206	-0,012225	-0,05	0,397	-0,031206 - 0,017106
ISS					
2	1,063682	-0,017654	2,09	0,037	1,150336 1,01132
3	1,548835	1,082203	1,43	0,152	-0,772469 3,669914
DyS					
2	-0,023682	-0,008185	-0,86	0,395	-1,355088 1,268888
3	-0,3474942	-0,0961445	-0,43	0,664	-1,915749 1,22079
ecog					
1	-4,946839	1,096124	-2,81	0,009	-0,663173 -1,230504
2					
3					
alpha	2,204882	-0,008025			-0,720272 1,161476
alpha	1,244935	-0,046574			-0,664974 1,195277
LR test of alpha=0: chi2(2)=31,19		Prob =		chi2/2 =	0,001

Figura 2.

Conclusiones: En la práctica clínica habitual el%pac con MMND HR es bajo, son frecuentes las recaídas y pocos pacientes alcanzan varias líneas de tratamiento sin haber fallecido. Nuestra serie presenta un% notable de largos supervivientes. Nuestro estudio valida el ISS como factor con mayor impacto sobre su pronóstico. Será necesario un mayor tiempo de seguimiento y número de pacientes para evaluar la respuesta a los esquemas de tratamiento actuales.

PO-028b

RECAIDA DE MIELOMA MULTIPLE DESPUÉS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO TRATADA CON NUEVOS FÁRMACOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Díaz López SM¹, Iturrate Basarán I¹, Ruiz Medina A¹, Vicuña Andrés I¹, Figuera Álvarez A¹, Alegre Amor A¹, Aguado Bueno B

¹Hospital Universitario de La Princesa

Introducción: El MM continúa siendo una enfermedad incurable y aunque el trasplante alogénico es una opción potencialmente curativa, la mayoría recaen. El alotrasplante modifica el microambiente medular y sistema inmune del paciente lo que podría influir en la respuesta a tratamientos de rescate. Analizamos terapias con nuevos fármacos empleadas tras alotrasplante en nuestro centro.

Material y Métodos: Analizamos retrospectivamente 21 pacientes alotrasplantados por MM/LCP entre 1999 y 2019. Se objetivó recaída tras el mismo tratado con nuevos fármacos en 11 pacientes. Cuatro hombres y 7 mujeres con mediana de edad de 48 años (rango 33-61); 5 fueron al trasplante en situación de RC, 4 en RP, 1 en MBRP y 1 en EE, con mediana de 2 líneas de tratamiento previo (rango 1-4). Respecto al tipo de donante, 9 fueron de hermano HLA idéntico, 1 haploidéntico y 1 de DNE; dos con acondicionamiento mieloablativo y resto no mieloablativo. Ver Tabla 1.

Resultados: Tras el ALoTPH los pacientes presentaron una mediana de supervivencia libre de progresión de 11 meses (rango 6-144). En relación al tratamiento de inducción, todos reciben autotrasplante previo. Cuatro de los 11 pacientes recibieron inducción con poliquimioterapia+TASPE. Tres pacientes recibieron tratamiento con bortezomib combinado con dexametasona; 4 recibieron IMiDs combinados con dexametasona (2 lenalidomida, 1 talidomida y 1 pomalidomida). Sólo 2 recibieron una línea de tratamiento mixto con IP e IMiDs, uno con citogenética adversa. En cuanto a tratamiento con antiCD-38 (daratumumab) combinado con IP/IMiDs, sólo 2 de los 11 pacientes lo recibieron en el periodo pre-alotrasplante, uno combinado con bortezomib y otro con lenalidomida. En el periodo post-alotrasplante, 5 de los 11 pacientes fueron tratados con bortezomib y 7 pacientes con IMiDs y dexametasona (4 con lenalidomida, 1 con pomalidomida y 2 con ambos). Sólo 2 recibieron tratamiento combinado IMiD + IP, y sólo

uno de ellos está en situación actual de RC en tratamiento con pomalidomida y carfilzomib. Sólo dos pacientes de los 11 recibieron como rescate ILD tras el alotrasplante sin respuesta. El daratumumab fue empleado en 3 de los 11 pacientes: uno de ellos en monoterapia, y los otros dos combinados con IMiDs (uno con lenalidomida y otro con pomalidomida). En cuanto a toxicidad, 4 de los 11 pacientes (uno de ellos tratado con talidomida y el resto con bortezomib) desarrollaron polineuropatía periférica grado 3-4 obligando a suspender el tratamiento. Todos reciben bortezomib en el periodo en que se administraba vía intravenosa, con mayor toxicidad. De los 11 pacientes 6 desarrollaron EICH tras el ALoTPH pero solo 1 presentó reactivación de la misma tras tratamiento con IP precisando suspenderlo. Respecto a toxicidad hematológica, sólo un paciente presentó neutropenia grado III en tratamiento con pomalidomida, resuelta tras ajuste de dosis. Siete de los 11 pacientes han fallecido; los otros 4, que fueron diagnosticados más recientemente, continúan en seguimiento, 2 en RC y 2 en RP. Uno se trata con esquema Carfilzomib+Pomalidomida+Dexametasona, 2 con antiCD38 combinado con IMiD (Dara+Lena+Dex y Dara+Pomalidomida+Dexametasona) y 1 con Pomalidomida +Dexametasona.

Conclusiones: El empleo de nuevas terapias en recaídas tras alotrasplante puede mejorar las respuestas y pronóstico de estos pacientes con una toxicidad aceptable. La eficacia en el post-alotrasplante puede deberse a modificación del sistema inmune y microambiente tras este proceso. Es necesario replantearse la utilidad del alotrasplante en MM tras la disponibilidad de nuevos fármacos y nuevas terapias con CART-T.

Los autores declaran no conflictos de interés.

Tabla 1. Relación de pacientes recogidos en nuestro estudio y sus características. ALoTPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos. Bz, bortezomib. Cfm, ciclofosfamida. Dx, diagnóstico. Dex, dexametasona. EMR, enfermedad mínima residual. H, hombre. ILD, infusión de linfocitos del donante. IP/IMiDs, inhibidores de proteosoma/ inmunomoduladores. LCP, leucemia de células plasmáticas. Len, lenalidomida. M, mujer. MM, mieloma múltiple. MBRP, muy buena respuesta parcial. Melf, melfalán. PAD, bortezomib, doxorubicina, dexametasona. POCYDEX, pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona. Pom, pomalidomida. RC, remisión completa. TACYDEX, talidomida, ciclofosfamida, dexametasona. TASPE, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos TP, tiempo hasta progresión. Tto, tratamiento. VAD, vincristina, adriamicina, dexametasona. VBCMP/VBAD, Vincristina, BCNU, ciclofosfamida, melfalán, prednisona/ vincristina, BCNU, adriamicina y dexametasona.

Caso	Sexo/Edad	Tipo de MM, estadio y línea de TC	Proteína	Fecha de diagnóstico	Respuesta tras ALoTPH	Duración completa tras ALoTPH	Proteína	Último control/estado
1	M/57 años	MM IgG	RC	2008	RC	12 meses	RC	Estable
2	M/48 años	MM IgG	RC	2009	RC	8 meses	RC	Estable
3	M/45 años	MM IgG	RC	2009	RC	7 meses	RC	Estable
4	M/52 años	MM IgG	RC	2008	RC	8 meses	RC	Estable
5	M/47 años	MM IgG	RC	2008	RC	12 meses	RC	Estable
6	M/49 años	MM IgG	RC	2008	RC	104 meses	RC	Estable
7	M/52 años	MM IgG	RC	2009	RC	11 meses	RC	Estable
8	M/50 años	MM IgG	RC	2008	RC	14 meses	RC	Estable
9	M/51 años	MM IgG	RC	2008	RC	28 meses	RC	Estable
10	M/53 años	MM IgG	RC	2008	RC	8 meses	RC	Estable
11	M/54 años	MM IgG	RC	2008	RC	8 meses	RC	Estable

Gestión y Organización

PO-029

ESTUDIO FARMACOECONÓMICO DE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN-QUINASA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. EXPERIENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Merchán Muñoz B¹, Nuevo López I¹, De Miguel Llorente D¹, Gil Perez A¹, Morales Sanz MD¹, Pérez Ortega A¹, Guillén García H, Mora Argumán M¹, Vázquez Ramo A¹, Santos Morales AB¹, Golbano López N¹, Herrero Martín S, Arbeteta Juanis J, Subirá D

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: Los inhibidores de tirosin-quinasa (ITK) suponen una mejoría pronóstica de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Ensayos clínicos recientes demuestran que pacientes con LMC en respuesta molecular profunda (RMP) mantenida no pierden la respuesta tras su suspensión, surgiendo un nuevo objetivo de estudio, remisión libre de tratamiento (RLT). Presentamos nuestra experiencia en la interrupción de ITK.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo llevado a cabo en el Hospital Universitario de Guadalajara entre 2002 y 2020, en el que se revisaron las historias clínicas de 30 pacientes con LMC en fase crónica tratados con ITK. Los criterios utilizados para discontinuar ITK fueron: ausencia de antecedentes de LMC en fase acelerada, mantener RMP (considerando mínimo RM4.0) durante al menos 2 años y recibir tratamiento con ITK mínimo 3 años. Se monitoriza con PCR cuantitativa BCR/ABL y se calcula el tiempo de RLT. Se analiza el impacto económico que supone suspender ITK en pacientes que mantienen RLT.

Resultados: Se consiguió discontinuar ITK en un 30% de los pacientes (características en Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y terapéuticas de los pacientes que discontinuaron ITK.

PARÁMETROS	DATOS
Género, n (%)	
Hombre	5 (55)
Mujer	4 (44)
Edad con la que se discontinuó, años	
Mediana	57
Rango	34-81
Índice Sokal al diagnóstico, n (%)	
Bajo	4 (44)
Medio	3 (33)
Alto	2 (23)
Duración de ITK previo a la discontinuación, meses	
Mediana	96
Rango	48-156
Líneas de ITK previo a la discontinuación, n (%)	
Uno	7 (77)
Dos	1 (11)
Tres	1 (11)
ITK cuando se discontinuó, n (%)	
Imatinib	4 (44)
Nilotinib	1 (11)
Dasatinib	4 (44)
Tiempo en RMP antes de discontinuación, meses	
Mediana	60
Rango	36-96

El 44% de los pacientes recibían Imatinib, 44% Dasatinib y 11% Nilotinib. La mediana de tiempo de tratamiento con ITK fue 96 meses (rango 48-156). La mediana de duración de RMP antes de finalizar el tratamiento fue 60 meses (rango 36-96). Tras interrumpir ITK se realizó seguimiento durante una mediana de 21 meses (rango 4-48), lográndose tasa de RLT del 89% (Figura 1). El 56% lograron RM5.0, 22% RM4.5 y 11% RM4.0. Sin embargo, un paciente presentó recaída molecular en los 6 primeros meses, reanudándose rápidamente ITK con recuperación de RMP al mes. No se observaron efectos adversos asociados a retirar ITK. El ahorro directo en gasto de farmacia, computando los meses sin tratamiento, ha sido 307.576 €. Esta revisión demostró que un 33% de

los que mantienen ITK cumplen criterios de discontinuación, con la consiguiente disminución de efectos adversos y la reducción de gasto sanitario que implicaría su suspensión (se calcula un ahorro de 155.938 € en gasto de farmacia).

Conclusiones: A pesar del grupo de pacientes pequeño y heterogéneo, nuestros resultados concuerdan con los datos publicados sobre el éxito de la interrupción de ITK en pacientes con LMC, demostrando que discontinuar ITK es factible y seguro en la práctica clínica. Gracias a la discontinuación se mejora la calidad de vida de los pacientes, se reduce toxicidad y supone una medida potencial de contención del gasto sanitario.

Declaro que no tengo ningún conflicto de intereses.

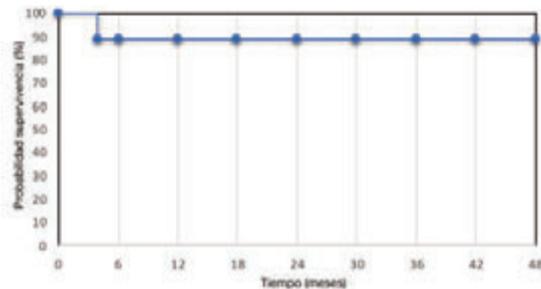


Figura 1. Remisión libre de tratamiento.

PO-030

PO-030 HA PASADO A SER PO-028B

Banco de Sangre y Práctica Transfusional

PO-031

IMPORTANCIA DEL TROMBOELASTOGRAMA Y SU UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA TRANSFUSIÓN MASIVA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Albuquerque Prieto C.¹, Galicia Flores T.², Ezpeleta Iraizoz I.², Zalba Marcos S.², Aranguren Azparren A.², Rodríguez Wilhelmi P.², Torres López A.², Ceballos Bolaños C.¹, Sánchez Iglesias J.M.¹, Múgica Muñagorri I.¹, Breeze R.¹, Casamayor García A.¹, Redondo Izal A.M.²

¹Médico Interno Residente del Servicio de Hematología y Hemoterapia- Complejo Hospitalario de Navarra; ²Facultativo Especialista de Área del Servicio de Hematología y Hemoterapia-Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: La transfusión masiva (TM) presenta una alta tasa de mortalidad en el paciente politraumatizado y quirúrgico, debido a la pérdida de volumen sanguíneo que asocia acidosis, hipotermia y coagulopatía. Debido al gran consumo de componentes sanguíneos y fármacos hemostáticos, se hace necesario optimizar el uso de los mismos con el objetivo de mejorar la respuesta clínica del paciente. La evidencia científica ha demostrado una reducción de la mortalidad con la reposición precoz y reglada con hemocomponentes, mientras se dispone de los resultados analíticos. En nuestro centro hospitalario se introdujo el tromboelastograma (TEG) en abril del 2019 dentro del protocolo de TM, con el objetivo de implementar esta herramienta que permite una transfusión dirigida consiguiendo el uso óptimo de los productos sanguíneos disponibles.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de aquellos pacientes en los que se activó el protocolo de TM en el periodo de abril a diciembre de 2019.

Resultados: Se incluyeron 35 pacientes, con una media de edad de 59 años (SD 16.2), de los que un 77.2% fueron varones. El 41,2% de las TM surgieron en el contexto de procedimientos quirúrgicos urgentes, seguido de las cirugías programadas (20.6%), politraumatismos (20.6%) y por último en pacientes médicos (17.7%). La media de duración de las TM fue 216.6 minutos (SD 250.7).

De las 35 TM activadas, se utilizó el TEG en 19 pacientes (54.3%), de los que en un 42.1% supuso un cambio en el envío de hemocomponentes, con respecto a los envíos predefinidos según protocolo. En el 50% de los casos el parámetro de máxima amplitud (MA), se encontraba acertado, con una media de 48.2 mm (SD 9.24), valores normales entre 50-70 mm; indicando una situación de hipocoagulabilidad; siendo necesaria la administración de fibrinógeno, plaquetas y/o plasma. Asimismo, el CRT-A10 (amplitud del coágulo a los 10 minutos), se encontraba en todos los casos por debajo de los valores normales; con una media de 22.2 mm, SD 15,7 (VN 44-67 mm). La media de consumo de viales de fibrinógeno (1 gramo) en los pacientes a los que se les realizó TEG fue 2.4 versus 4.2 en aquellos sin TEG. En cuanto al consumo de plaquetas y plasma las medias fueron 2.3 poolos frente a 4.4 poolos y 2.215 mL versus 3.717 mL, respectivamente. A pesar de presentar una tendencia a la disminución del gasto de hemoderivados y hemocomponentes con el uso del TEG, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido a un tamaño muestral pequeño (n=34). De los 35 pacientes, a las 24 horas del inicio de la TM habían fallecido un 28.57% debido a la hemorragia, un 8.57% exitus por otras causas, presentando un resultado favorable en un 62.86%.

Conclusiones: El uso del TEG permite la realización de una transfusión dirigida en función de las necesidades en cada momento de la hemorragia. Se trata de una herramienta que ofrece una rápida visión global del estado del paciente permitiendo una entrega precoz de los hemocomponentes. Nuestros datos orientan a que el TEG reduce los consumos de componentes sanguíneos frente a los paquetes de envíos preestablecidos en los protocolos de TM. Por todo lo anterior consideramos que el uso del TEG dentro del protocolo de TM debe convertirse en un pilar indispensable.

Conflicto de interés: Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

PO-032

D VARIANTE Y SUBTIPOS: ESTRATEGIA TRANSFUSIONAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Ortúzar Ariana¹, Pérez-Corral Ana María¹, Gómez-Centurión Ignacio¹, Lucea Irene², Coomonte Caridad¹, Monsalvo Silvia¹, Díez-Martín José Luis¹, Anguita Javier¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

Introducción: Existen múltiples variantes del antígeno D (D var), algunas con riesgo de aloinmunización anti-D. Dada su baja frecuencia y variabilidad interpoblacional, su detección y manejo transfusional no están estandarizados. Desde 08/2018 se aplica en nuestro centro un protocolo de detección y manejo transfusional de D var, a fin de minimizar el riesgo de aloinmunización en pacientes susceptibles sin incurrir en un gasto innecesario de stock negativo. **Objetivo:** analizar el cumplimiento y la utilidad del protocolo.

Métodos: Se definen como criterios de sospecha de D var: 1) resultado serológico =2+ o campo mixto en tarjeta y 2) discordancia entre el resultado en tarjeta y tubo con dos reactivos diferentes. Todos los pacientes son considerados inicialmente D+, excepto mujeres en edad fértil, pacientes pediátricos y/o politransfundidos. En base al estudio genético, realizado en el Centro de Transfusión de referencia, se modifica la asignación inicial de Rh considerando D+ a los D débil tipo 1, 2, 3 y D- al resto, dado el riesgo de aloinmunización. Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo unicéntrico del manejo transfusional de los D var detectados entre 08/2018 y 01/2020.

Resultados: De 24 sospechas de D var se confirmaron 22 (Tabla 1). Los resultados del genotipo se obtuvieron en una mediana de 6 días (3-7).

La asignación inicial de Rh se ajustó al protocolo en 15/22 casos (68.2%); 7 (31.8%) fueron asignados de entrada como D+ y 15 (68.2%) como D-, 7 de ellos sin indicación por protocolo. De 22 D var, 5 (22.7%) resultaron subtipos genéticos con riesgo de aloinmunización (1 D débil tipo 4.0, 2 D débil tipo 59 y 2 D parcial). 3 de esos 5 (13.6% del total) pertenecían a subgrupos clínicos de alto riesgo de aloinmunización: 2 mujeres en edad fértil y un paciente politransfundido, todos considerados D- de inicio según el protocolo (Tabla 2). La asignación de Rh fue modificada en 14 pacientes (63.6%) tras los resultados genotípicos. 2/14 cambiaron de D+ a D- por riesgo de aloinmunización; ninguno de estos pacientes pertenecía a un subgrupo clínico de alto riesgo ni fue transfundido. 12/14 cambiaron de D- a D+. En total se expuso a aloinmunización a 2/22 casos (9%). No se ha registrado ningún caso de aloinmunización anti-D. La implementación del protocolo permitió un ahorro de 33 concentrados de hematies (CH) Rh negativo, con un gasto innecesario de 12 CH por incumplimiento de este.

Conclusiones: El protocolo descrito es seguro y eficiente. Si bien el porcentaje de acierto en la asignación inicial del RhD es bajo, la protección frente a aloinmunización en subgrupos clínicos de alto riesgo es adecuada y permite un ahorro de hemocomponentes Rh negativos.

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses

PO-033

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA VIABILIDAD DEL PRODUCTO DE AFÉRESIS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CALCULADA POR CITOMETRÍA DE FLUJO Y AUTOMATIZADOR CELL-DYN SAPPHERE

López Rodríguez Juan Francisco¹, Lemes Castellano María Angelina¹, Fiallo Suárez Dolly Viviana¹, Segura Díaz Adrián¹, Guerra Domínguez Luisa María¹, Acosta Fleitas Cynthia¹, González Del Castillo Luz María¹, Déniz Marrero Isabel¹, Robaina Sánchez Esther Lidia¹, Bolaños Monroy Begoña¹, Fernández-Caldas González Paula¹, De la Nuez Melián Haridían¹, Borrero Borrego Asunción¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Cabezas De la Cruz Marcos¹, Gómez Casares María Teresa¹, Molero Labarta Teresa¹

¹HUGCDr. Negrín

Introducción: La criopreservación de progenitores hematopoyéticos (PH) tiene como objetivo el mantenimiento de la viabilidad y funcionalidad de éstos, obtenidos mediante aféresis a bajas temperaturas durante periodos cortos de tiempo. Los periodos críticos para la supervivencia celular son la fase inicial de enfriamiento y el periodo de retorno a condiciones fisiológicas (descongelado).

La viabilidad de las células CD34+ obtenidas tras el proceso de descongelado constituye un parámetro de gran valor para asegurar el éxito del implante del producto de PH trasplantado. Realizamos un análisis comparativo entre la viabilidad automatizada por Cell-Dyn sapphire (CS) (Ioduro de propidio) y la obtenida por Citometría de Flujo (CF) (FACS CANTO II), con el software Stem cell enumeration kit (BD).

Métodos: Se analizaron 25 productos de aféresis de PH (Cobe Optia) sometidos a proceso de criopreservación en nuestro centro, con descongelado entre Enero y Junio de 2020. Se estudian las viabilidades de las muestras mediante CS, CF y tinción de azul Tripán (AT). Análisis estadístico: a) Test de kolmogorov-Smirnov b) ANOVA para medidas repetidas c) U de Mann-Whitney. El programa estadístico utilizado ha sido IBM SPSS Statistics 23.

Resultados: Los datos epidemiológicos se resumen en la Tabla 1. Se observa una diferencia significativa en el valor absoluto de CD45 (CF) del descongelado entre los dos tipos de TPH (87373.37 vs 70618.16; p=0.029) y en la viabilidad de CD34+ pre-criopreservación (98.77 vs 99.42; p=0.025), siendo ambas mayores en el caso de TPH alogénico frente a TPH autólogo. Se comparan los resultados de viabilidad celular total medidos por CF frente a CS (61.68% vs 57.8%; p=0.8) y frente a valores por AT (61.68% vs 98%; p<0.001). Como otros análisis se estudiaron las diferencias en el producto de aféresis de PH en el momento pre-criopreservación, frente al de descongelado (Tabla 2), con una disminución significativa de todos los parámetros salvo el ratio CD34+/CD45+ viables. La viabilidad media de CD34+ en el descongelado fue 87.33%.

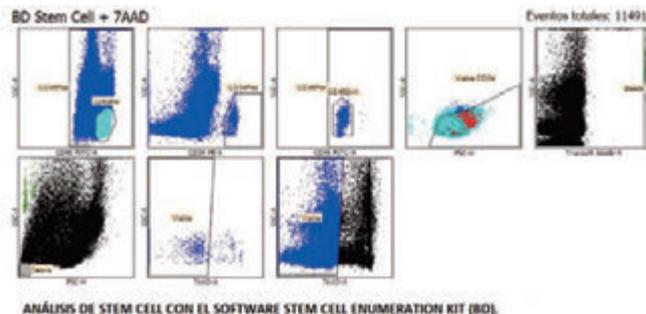
Tabla 1. Datos epidemiológicos.

Parámetro	Resultados
Sexo, n (%)	8 (32%) Varón / 17 (68%) Mujer
Edad, años	53 años (Rango 32.5-60)
Tipo de TPH, n (%)	11 (44%) Autólogo / 14 (56%) Alogénico

Tabla 2. Análisis del producto de aféresis de PH en el momento previo a la criopreservación frente al de descongelado.

Parámetro	Pre-criopreservación	Descongelado	Significación
CD34 viables, células/µl	1085.43	695.56	<0.01
CD45 viables, células/µl	179834.85	82236.09	<0.01
Ratio CD34/CD45 viables, (%)	0.61	0.77	<0.01
Viabilidad CD34+, (%)	99.03	87.33	<0.01

Figura 1.



Conclusiones: -Los resultados obtenidos muestran una media de viabilidad de celularidad total del descongelado mayor en el caso de AT frente CF y CS, pudiendo explicarse esta diferencia por el tiempo transcurrido entre la llegada de la muestra y la lectura de los resultados, inmediata en el caso de AT y diferido en el CS y la CF en nuestro centro, poniendo de manifiesto el incremento de la toxicidad del dimetilsulfóxido a mayor retraso en la lectura. -Al interpretar los resultados obtenidos de viabilidad de CD34+ por CF, el hecho anteriormente descrito no se pone de manifiesto, siendo plausible por una mayor resistencia al efecto citotóxico del agente criopreservante de la célula CD34+ frente al resto, demostrándose porcentajes mayores de viabilidad. -Los efectos de la

criopreservación sobre el producto de aféresis quedan reflejados por una disminución de la celularidad total y CD34+ en el descongelado frente al producto de aféresis previamente a la criopreservación, pero observamos un aumento del ratio CD34/CD45 que traduce una probable mayor resistencia de la CD34+. - Se evidencia un aumento de la celularidad y la viabilidad total en casos de donante de TPH alogénico frente a autólogo, pudiendo explicarse por la no exposición a esquemas de quimioterapia en estos sujetos al ser donantes sanos. -Por último, destacar la optimización del proceso de descongelación en nuestro centro, con una media de viabilidad de CD34+ de 87.33%, que cumple los requisitos establecidos para este proceso.

PO-034

UTILIDAD DE LA ERITROAFÉRESIS EN DIFERENTES PATOLOGÍAS NO MALIGNAS

Morente Constantín Estefanía¹, Lamarca Eraso Laura¹, Mesa Simón Beatriz¹, Núñez García Amanda¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Servicio de Hematología)

Introducción: La aféresis es un procedimiento de gran utilidad también en patología no maligna, con beneficio clínico para los pacientes, por sus escasos efectos adversos y potencial curativo de problemas a largo plazo como la sobrecarga férrica. Ésta puede acontecer en hemocromatosis hereditaria, politransfusiones por hemopatías malignas que han requerido aloTPH, talasemias y pacientes con enolismo crónico. Además, la eritroaféresis con recambio hemático reduce las crisis vasooclusivas en drepanocitosis, al disminuir la hemoglobina S, sustituyéndola por hemoglobina normal, sin riesgo de anemia; también previene sobrecarga férrica secundaria en anemia falciforme y no incrementó el desarrollo de aloanticuerpos en los pacientes que sometidos al procedimiento.

Material y Métodos: Eritroaféresis en pacientes con patologías no malignas entre 2.017-2.020.

Objetivo: Evaluar la efectividad de la eritroaféresis en reducción de sobrecarga férrica, porcentaje de hemoglobina S en la anemia falciforme y hematocrito en pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas.

Resultados: 23 pacientes (media de edad: 46 años; 17 varones y 5 mujeres) sometidos a eritroaféresis por los siguientes motivos: -Sobrecarga férrica: 2 heterocigotos para la mutación H63D de la hemocromatosis hereditaria que además habían sido sometidos a trasplante renal; 1 heterocigoto H63D con beta-talasemia menor; 2 heterocigotos H63D y sometidos a alo-TPH (politransfusión por hemopatías malignas), uno de ellos en tratamiento con eritropoyetina por anemia post aloTPH; 1 doble heterocigoto H63D/C282Y y sometido a alo-TPH (politransfusión por hemopatía maligna previa); 1 sobrecarga férrica secundaria a politransfusión por hemopatía maligna y alo-TPH; 7 homocigotos C282Y; 2 dobles heterocigotos C282Y/H63D; 1 homocigoto H63D; 1 con enolismo crónico. En 16 pacientes se hicieron previamente sangrías, suspendidas por mala tolerancia o escasa disminución de la ferritina. En 4 se trató previamente con deferasirox y en 1 con deferoxamina. La media de ferritina al inicio era 1.438,28 ng/mL y tras la eritroaféresis fue 540,99 ng/mL. Media del IST al inicio: 57,52%. Media del IST después: 37,48%. La media de reducción de la ferritina fue 930,07 ng/mL. En la RMN hepática 11 pacientes tenían alta sobrecarga férrica, 2 moderada y 3 leve (2 no realizada). Tras la aféresis, 8 ausencia de sobrecarga y el resto están pendientes de evaluación. Ningún paciente desarrolló complicaciones por la aféresis; sólo se planteó la suspensión en una paciente con malos accesos venosos. La media de procedimientos hasta la desaparición de la sobrecarga férrica hepática fue de 7 eritroaféresis.

-Reducción de hemoglobina S: 3 pacientes con drepanocitosis. La hemoglobina S se redujo al 20% en las crisis vaso-oclusivas agudas y al 30% cuando se ha establecido la eritroaféresis con reposición hemática como tratamiento crónico. Un paciente tuvo un síndrome hemolítico que había desarrollado previamente con las transfusiones. Una vez realizado el procedimiento de forma regular ningún paciente ha vuelto a tener crisis vaso-oclusivas. Un paciente falleció de complicaciones cardiopulmonares asociadas a la drepanocitosis. -Reducción del hematocrito en pacientes con síntomas de hiperviscosidad: 2 pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas que no toleraban sangrías. La hemoglobina media antes de la eritroaféresis era 22,7 g/dL y el hematocrito medio 77,5%. El hematocrito final se mantuvo entre el 65-70% y la hemoglobina entre 19 -24 g/dL.

Conclusiones: La eritroaféresis reduce significativamente la sobrecarga

férrica y complicaciones asociadas. Es muy útil para prevenir crisis vaso-oclusivas en pacientes con anemia falciforme cuando se realiza regularmente y mejora la sintomatología en las crisis agudas. En pacientes con cardiopatía y síntomas de hiperviscosidad es un arma terapéutica muy valiosa.

*Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Figura 1.



PO-035

ALOINMUNIZACIÓN RH EN MUJERES EMBARAZADAS. SERIE DE CASOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Calvo Sánchez JA¹, Fernández García S¹, Fernández Luis S¹, Gómez Lamas D¹, Domínguez García JJ¹, Cerezo Martín JM¹, Mendez Navarro GA¹, Romón Alonso JI¹, Ocio San Miguel EM¹, Cortés Vazquez MA¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander. España

Introducción: La aloinmunización durante el embarazo de las mujeres Rh negativas se ha reducido hasta el 0,17 - 0,28% con la profilaxis rutinaria con inmunoglobulina anti D. Las gestaciones de fetos Rh positivos en mujeres Rh negativas sensibilizadas suponen un reto clínico multidisciplinar. Las causas de sensibilización siguen siendo transfusiones previas, fallo en la administración de la inmunoglobulina o dosis insuficientes de anti D para el volumen de hemorragia fetomaterna. Investigamos las causas y describimos la evolución de una agrupación inesperada de cuatro casos de gestantes con aloinmunización y feto Rh+.

Métodos: El escrutinio de anticuerpos irregulares se realiza previamente al embarazo a las mujeres que acuden a la consulta preconcepcional, y en todos los casos al diagnóstico y en la semana 28 de gestación. En mujeres con aloinmunización anti D, se detecta el genotipo Rh fetal en plasma materno. El título de anti D se determina mensualmente hasta la semana 28 y luego semestralmente hasta el parto. El bienestar fetal se evalúa con el flujo de la arteria cerebral media mediante ecografía doppler. Se analizó la historia clínica electrónica de las cuatro pacientes afectas, se investigaron las posibles causas de sensibilización y la evolución del embarazo, así como aparición de complicaciones en el neonato.

Resultados: De Junio 2018-Junio 2020, se analizaron 7678 gestantes, de las cuales 67 (0,87%) presentaron anticuerpos irregulares. De éstas, se detectaron 6 (9%) pacientes con anti D, lo que supone una incidencia de 0,08% sobre los embarazos totales. En la tabla adjunta se describen cuatro casos de mujeres embarazadas aloinmunizadas con anti D con fetos Rh+ durante el período descrito.

Conclusiones: A pesar de la baja incidencia de esta patología, hemos observado cuatro casos agrupados en dos años. La sensibilización en tres casos se produce por fallo en la administración de gammaglobulina anti D, por diferentes motivos: error del tipaje del recién nacido, ausencia de indicación de la administración de gammaglobulina en amenaza de aborto < semana 12, y probablemente por el mismo motivo en el tercer caso, sin poder afirmarlo con los datos disponibles. Los cuatro neonatos están vivos, aunque uno de ellos presentó complicaciones importantes precoces derivadas de la prematuridad asociada a la enfer-

medad hemolítica del recién nacido. Nuestra experiencia muestra que es necesario revisar periódicamente los protocolos de prevención de alo sensibilización materna por fetos Rh+, y profundizar en las estrategias de seguridad que aseguren su cumplimiento.

Los autores declaran no tener algún conflicto de interés.

Tabla 1. Descripción de cuatro casos de embarazos en mujeres aloimmunizadas por Rh. (1) E: Edad. (2) G: Número de gestación. (3) RN. Recién nacido. (4) CIR: Retraso del crecimiento intrauterino.

Caso	E ¹	G ²	Antecedentes obstétricos	Sensibilización	Seguimiento y tratamiento	Evolución neonato
Caso 1	26	2	Cesárea previa en 2015	Fallo administración anti D por error de grupo del RN ³ en el parto anterior.	<ul style="list-style-type: none"> Detección anti D en semana 10 Título anti D máximo: 128 Anti D en semanas 24 - 34 	<ul style="list-style-type: none"> Cesárea semana 37. Anemia e hiperbilirrubinemia leve que no precisaron tratamiento.
Caso 2	40	3	Parto previo prematuro (semana 35) de una niña que precisó exanguinotransfusión. Aborto en 2017	<ul style="list-style-type: none"> Uno de los dos episodios de amenaza de aborto en la semana 10 del primer embarazo, por los que no recibió profilaxis anti D (no indicada a sem. 12) 	<ul style="list-style-type: none"> Anti D comercial (aloimmunización embarazo previo). Título anti D máximo: 1024. El feto recibe tres transfusiones intravenosas. 	<ul style="list-style-type: none"> Parto prematuro semana 35. Anemia leve e hiperbilirrubinemia. Exanguinotransfusión. Fototerapia. Una dosis de gammaglobulina. EPO por anemia moderada. Enteroscopia neonatal y estenosis sigmoide resuelta con cirugía.
Caso 3	31	4	2 Abortos (2006 y 2014). Cesárea 2015	<ul style="list-style-type: none"> Preconcepción. Administración insuficiente de anti D en cesárea. Amenaza de aborto en semana 4 del último embarazo. Hemorragia fetomaternal durante el primer trimestre del último embarazo. 	<ul style="list-style-type: none"> Detección anti D en semana 25 (negativa al diagnóstico). Título anti D máximo: 64 	<ul style="list-style-type: none"> Cesárea semana 37. Anemia leve e hiperbilirrubinemia resuelta con fototerapia.
Caso 4	41	2	Gestación con CNI ⁴ en 2008	<ul style="list-style-type: none"> Inyecciones subcutáneas de sangre de su madre (Rh+) durante su infancia como "tratamiento" de dermatitis alérgica 	<ul style="list-style-type: none"> Anti D comercial (aloimmunización embarazo previo). Título anti D máximo: 128 	<ul style="list-style-type: none"> Parto inducido en semana 37. Anemia leve. Hiperbilirrubinemia resuelta con fototerapia.

cedimiento. En 2/12 casos se observó una nueva aloimmunización tras las TIUs (anti-Lea y anti-JKa). En cuanto al parto, el 80% fueron eutócicos con una media de edad gestacional de 34 semanas (28-38). El 90% los neonatos recibieron fototerapia y el 50% precisaron de exanguinotransfusión posterior.

Conclusiones: -En nuestra cohorte, la principal indicación para la TIU es la aloimmunización anti-D y es un procedimiento seguro. -La mitad de los neonatos precisará de una exanguinotransfusión durante los primeros días de vida.

Los autores no tienen conflictos de interés ni recibieron financiación para la realización de este trabajo.

PO-037

ANTICUERPOS FRENTE A ANTIGENOS DE ALTA INCIDENCIA. UN RETO DIAGNOSTICO Y TRANSFUSIONAL

Diaz Mogollon Adrian¹, Montero Martin Laura¹, Vazquez Rodriguez Marcela¹, Lucea Gallego Irene², Gomez Vazquez Maria Jesús¹

¹Hospital Universitario de Mostoles; ²Centro Transfusiones Comunidad de Madrid

Uno de los problemas más complejos en los servicios de transfusión es el hallazgo de una panaglutinación en los test pre-transfusionales. Las posibles causas son la presencia de un autoanticuerpo, la mezcla de aloanticuerpos o un anticuerpo frente un antígeno de alta incidencia. La historia clínica (antecedentes obstétricos y transfusionales, medicación, raza) y los test de laboratorio iniciales son fundamentales para orientar el diagnóstico. La sospecha de la presencia de un anticuerpo (Ac) frente a un antígeno (Ag) de alta incidencia requiere con frecuencia la intervención de un laboratorio de referencia para completar el estudio.

Objetivo- Describir los datos clínicos y los estudios inmunohematológicos de pacientes con Ac frente a Ag de alta incidencia.

Material y Métodos: Realizamos la revisión de los datos clínicos y los estudios de laboratorio inmunohematológicos de los 3 pacientes que han presentado anticuerpos frente a antígenos de alta incidencia en los últimos 10 años en el Hospital Universitario de Mostoles.

Resultados: **Caso Nº 1.** Mujer de raza negra, sin antecedentes de transfusión. Dos gestaciones previas con estudio de Ac irregulares negativo. Tercera gestación con TEP bilateral en la semana 18. En la semana 24 muerte fetal. Informe de anatomía patológica: Feto sin malformaciones. Muy discretos signos de asfisia - sufrimiento fetal. Signos de inmadurez visceral generalizada. Placenta con alteraciones en el flujo materno-fetal con infartos placentarios. Estudio inmunohematológico:

Caso clínico Nº 1.

- Grupo sanguíneo: B (-)
- Ac. Irregulares: Panaglutinina homogénea en medio Liss-Coombs y con hematies papinizadas.
- Título: 4
- Autocontrol: (-)
- Coombs directo: (-)
- Fenotipo eritrocitario: D+, C, E, c+, e+, K, Kpa, Kpb+, Fya+, Fyb-, Jka+, Jkb-, Lea-, Leb-, F1+, M-, N+S-, s, Lsa+, Lsb+

Ante la sospecha posible aloanticuerpo frente a Ag de alta incidencia se envía muestra al Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid (CTCM), donde se identifica un aloanticuerpo de especificidad Anti-U. La paciente realizó donación para criopreservación de hematíes. El estudio de genotipo de su hermana mostró presencia de Ag U. El Anti-U está dirigido al Ag U que pertenece al sistema MNS ubicado en la glucoforina B (GPB). El antígeno U se encuentra en los hematíes de todos los individuos de raza caucásica y en aproximadamente un 99% de los de raza negra. Los individuos U negativo son S-s- y carecen de la GPB, o poseen una GPB alterada y pueden generar aloanticuerpos que pueden producir reacciones transfusionales hemolíticas (RTH) y enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN).

Caso Nº2. Mujer con antecedente de gestaciones previas y transfusiones. Estudio pretransfusional previo a cirugía oncológica por adenocarcinoma estenosante de recto-sigma.

Caso clínico Nº 2.

- Ac. Irregulares: Panaglutinina en Liss-Coombs y frente a hematies papinizadas.
- Autocontrol: (-)
- Coombs directo: (-)
- Título: 32
- Fenotipo eritrocitario: C+, E+, c+, e+, K, k+, Kpa-, Kpb+, Fya+, Fyb-, Jka+, Jkb-, Lea-, Leb-, F1+, M-, N+, S+S-, Lsa-, Lsb+

PO-036

MANEJO Y RESULTADOS NEONATALES EN LAS TRANSFUSIONES INTRAUTERINAS (TIUS) EN UN CENTRO DE REFERENCIA, UNA APROXIMACIÓN MULTIDISCIPLINAR

Catalá Bardisa E¹, Pons Escoll V², Linares Alberich M², Rodríguez Aliberas M², Acedo Rodríguez A², Sánchez Durán MA³, Avilés García M³, Ferraro Rosset M², Martín Rodríguez L¹, Rodríguez Aquino Y¹, Sánchez Cayuela A¹, Miranda Pinzón N¹, Tabares Cardona E¹, Domínguez Ruíz L², Parra López R²

¹Servicio De Hematología, Hospital Vall D'hebrón; ²Banc De Sang I Teixits - Bst; ³Servicio De Ginecología Y Obstetricia, Hospital Vall D'hebron

Introducción: La anemia fetal principalmente debida a isoimmunización eritrocitaria feto-materna, es una complicación grave del embarazo que está asociada a un aumento de mortalidad y morbilidad perinatal. La TIU es la estrategia terapéutica de elección en el manejo antenatal de la anemia fetal grave. A pesar de ser un procedimiento seguro, no está exento de complicaciones y precisa de un enfoque transversal que incluya a obstetras y hematólogos del banco de sangre en unidades especializadas.

Objetivo/Método: Analizar las características, el manejo, las complicaciones y los resultados neonatales en las pacientes embarazadas que precisaron de transfusión fetal en un hospital universitario de tercer nivel. Se realizó un estudio retrospectivo en un único centro, donde se incluyeron todas las TIUs desde enero de 2017 a enero de 2020. Se registraron características demográficas de las pacientes, de la transfusión, del parto y de la evolución de los neonatos.

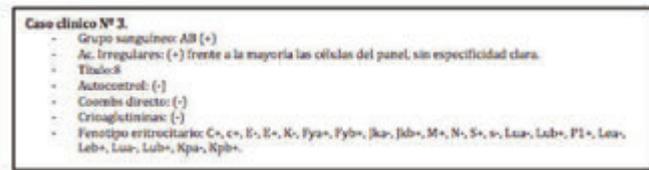
Resultados: Se incluyeron 12 mujeres embarazadas y 32 procedimientos en el análisis. La media de edad fue de 32 años (rango 28-39). El 41,7% (n=5) de las pacientes eran multiparas y sólo un caso era embarazo gemelar. En 10 gestantes (83,3%) la indicación del procedimiento fue debida a aloimmunización eritrocitaria (anti-D: n=6, anti-D+C: n=3, anti-c: n=1) y en los dos casos restantes, uno por muerte de un gemelo en un síndrome de transfusión feto-fetal y otro caso de infección por parvovirus B19 con hidrops fetal. Los concentrados de hematíes transfundidos fueron de menos de 72 horas, irradiados, CMV negativos, sin SAG-Manitol y con un hematocrito medio de 82% (78-88). La edad media gestacional en el momento de la transfusión fue de 28 semanas (26-30) y todas las TIUs se realizaron mediante cordocentesis. El resto de las características se muestran en la tabla. No se registraron complicaciones; en un caso se realizó una cesárea urgente por desprendimiento de placenta, pero no estaba relacionada con el pro-

Estudio en Laboratorio de referencia: Anti-Kn^a

Previo al procedimiento se seleccionaron 4 unidades de concentrado de hematíes con prueba cruzada compatible que no fueron transfundidas. El Ag Kn^a pertenece al sistema Knops controlado por el gen CR1 que codifica el receptor C3b/C4b. Comprende 5 Ag, de los cuales 4 son de alta incidencialocalizados en el receptor C3b/C4b. Los Ac a los Ag de este sistema no se han implicado en RTH ni EHRN y se acepta que unidades compatibles en prueba cruzada o con poca reactividad serológica pueden ser transfundidas.

Caso N°3. Mujer de 18 años primigesta que no refería antecedentes de gestaciones previas ni de transfusión, con estudio de Ac irregulares en el primer trimestre negativo.

Estudio del segundo trimestre:



No se pudo completar el estudio por falta de muestra y la paciente no acudió a repetir la extracción. En el ingreso para el parto se completa el estudio en el CTCM identificándose aloanticuerpo de especificidad anti-Jr^a. La paciente presenta hemorragia post parto con hemoglobina de 7.2 g/dl, sintomática por lo que se solicitó una unidad de concentrado de hematíes Jr^a al CTCM que se transfundió con buen rendimiento transfusional. Se realizó estudio a 3 hermanos, siendo una hermana Jr^a (-) con Anti Jr^a. Se recomendó tanto a la paciente como a la hermana la donación para criopreservación de las unidades. El sistema Jr tiene un solo Ag altamente prevalente en todas las poblaciones. El Ag Jr^a se encuentra en el transportador ABCG2, una glicoproteína de membrana también conocida como proteína de resistencia al cáncer de mama. El fenotipo Jr^a(-) en más frecuente en población japonesa, norte de Europa, árabes beduinos y personas de raza gitana y se debe a la herencia recesiva de los alelos nulos ABCG2. El Anti-Jr^a se ha visto implicado en EHRN y RHT, aunque se han descrito casos en los que la transfusión de unidades Jr^a (+) no han producido RTH.

Conclusiones: La significación clínica de los Ac guiará las actitudes a seguir en las pacientes gestantes y cuando se precise transfusión. No se realizó seguimiento en las 2 pacientes en las que el Ac se detectó durante la gestación debido a muerte fetal en el primer caso (el estudio anatomopatológico no mostró afectación fetal por este motivo) y en el caso N° 3 porque la paciente no acudió a los controles recomendados. En los casos en los que se precise transfusión y la especificidad del Ac carezca de significación clínica se puede ignorar el fenotipo de las unidades a transfundir. En otras especificidades será suficiente con transfundir unidades compatibles en prueba cruzada en antiglobulina. Si el Ac tiene capacidad hemolítica habrá que seleccionar unidades carentes del Ag. Previo a cirugía programada con posibilidades de transfusión se debería corregir la anemia si existe, realizar autodonación y examinar fenotipo a familiares para identificar posibles donantes. En los casos de Ac con significación clínica y transfusión urgente se han utilizado las inmunoglobulinas y/o esteroides para minimizar o modificar la respuesta inmune. Es importante recomendar que tanto las personas con Ac frente a Ag de alta incidencia como los familiares Ag negativos identificados realicen donación para criopreservación de las unidades.

Bibliografía

1. Issitt PD. Heterogeneity of anti-U. Vox Sang 1990; 58:70-1.
2. M. Moulds, B.J. Thomas, et al. Identification of the Kna/Knb polymorphism and a method for Knops genotyping. Transf. 2004 February ; 44(2): 164-169.
3. Castilho L, Marion E Reid. A Review of the JR Blood Group System. Immunohematology.2013;29:63-8.
4. Win N, Almusawy M, et al. Prevention of hemolytic transfusion reactions with intravenous immunoglobulin prophylaxis in U- patients with anti U. Transfusion. 2019 Jun;59(6):1916-1920.
5. Win N, Needs M, et al. Transfusions of Least-Incompatible Blood With Intravenous Immunoglobulin Plus Steroids Cover in Two Patients With Rare Antibody. Transf. 2018;58(7):1626-1630.
6. Holmgren C, Porter F. Management of Alloimmunization During Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Mar;131(3):e82-e90.
4. Mostafa Moghaddam M, Amir A Naghi A. Clinical significance of antibodies to

antigens in the Raph, John Milton Hagen, I, Globoside, Gill, Rh-associated glycoprotein, FORS, JR, LAN, Vel, CD59, and Augustine blood group system. Immunohematology. 2018;34(3):85-90.

PO-038

ANÁLISIS DE LA RECOLECCIÓN, CRIOPRESERVACIÓN, TRASPLANTE Y ELIMINACIÓN DE PRODUCTOS DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS EN NUESTRO CENTRO

Olivencia Plaza Virginia¹, Hinojosa Orantos Cristina¹, Kumar Seri Anjana¹, Correa Alonso M.^a Ángeles¹

¹Hospital Jerez

Introducción: El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas de sangre periférica, forma parte hoy en día del tratamiento estándar en muchas hemopatías malignas tales como linfomahodgkin/no hodgkin o mieloma múltiple, y constituye una opción terapéutica en otras entidades, tanto malignas (tumores sólidos) como no malignas (enfermedades autoinmunes). En muchos centros, se realiza de forma rutinaria 1 o más colectas de progenitores de sangre periférica que asegure a estos pacientes, la posibilidad de realizar un autotrasplante/trasplante en tándem durante el curso de su enfermedad. Sin embargo, con cierta frecuencia y por diferentes causas (recaída, progresión, deterioro del estado general...), dicho trasplante no llega a realizarse y el producto de dicha colecta queda criopreservado durante un largo período de tiempo.

Objetivo: El objetivo es analizar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes a los que se realiza aféresis de sangre periférica para obtención de células madre hematopoyéticas en nuestro centro, las características del producto obtenido, la proporción de dicho producto que finalmente se trasplanta y el tiempo medio de almacenamiento.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes a los que se realizó colecta de CSPS en nuestro centro entre los años 2006-2015. Se recogieron parámetros relacionados con el paciente y su enfermedad (sexo, edad al diagnóstico, enfermedad de base, edad a la colecta) así como los relacionados con la colecta (n° días colecta, fallo colecta, total CD34+ recogida, n° bolsas criopreservadas, tiempo almacenamiento de la bolsa, n° trasplantes realizados)

Resultados: Incluimos a un total de 283 pacientes a los que se realizó recogida de CSPS en nuestro centro entre los años 2006-2015, siendo la mayoría hombres (168) y el resto mujeres (115), con una mediana de edad al diagnóstico y a la recogida de 53 años. Agrupados por patología, el 40.63% de los pacientes estaban diagnosticados de LNH (43 LDCCGB, 18 L.Manto, 18 LF, 12 linfoma T, 3 L. Burkitt, 2 LZM, 2 L. cerebral primario, 2 L plasmablastico, 15 no especificados); el 36% (102 pacientes) de Mieloma Múltiple; casi el 10% diagnosticados de Linfoma Hodgkin (28 pacientes); 25 pacientes (8.8%) con Leucemia aguda (19 mieloblástica, 4 mixta, 1 linfoblástica, 1 células plasmáticas); 3 pacientes con LLC-B, 1 paciente con LMC; 2 pacientes con M. Waldenström; y 6 pacientes con diagnóstico no hematológico (1 amiloidosis, 2 tumores germinales, 1 cancer testicular, 1 carcinoma embrionario, 1 neuroblastoma, 1 granulomatosislinfomatoidea). El proceso de recolección de los progenitores hematopoyéticos se realizó en un promedio de 2.53 días de aféresis (rango 1-6 días), presentando 9 pacientes fallo de colecta primario (3.2%). La mediana de CD34+ obtenidas fue de 5.49 x10⁶/kg (promedio 7.37 x10⁶/kg). La mayoría de los pacientes analizados (217 pacientes, 76.68%) recibieron autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en al menos una ocasión. 12 pacientes (4.2%) recibieron 2 autotrasplantes, 11 de ellos diagnosticados de MM y 1 con tumor germinal; y hasta en un 18% de los pacientes (51) el producto de aféresis no fue utilizado para autotrasplante. Cabe destacar que ninguno de los pacientes con L. Burkitt a los que se realizó colecta fue finalmente trasplantado, tampoco el paciente con LMC. En los casos en los que el producto no fue utilizado para trasplante, estuvo almacenado una media de 87 meses hasta que fue eliminado, en una media de 6 bolsas que contenían un promedio de 6.4 x10⁶/kg CD34+ en total. En los casos en los que se realizó un segundo trasplante, el producto se almacenó en una media de 3 bolsas que contenían un promedio de 4.37 x10⁶/kg de CD34+, durante una media de 55 meses. En nuestro centro, cada año era analizado y retirado todo producto de aféresis almacenado durante 10 años, así como el producto de pacientes que fallecieron.

Conclusiones: Existe un porcentaje no despreciable de pacientes (18%) a los que realizamos recolección de progenitores de CSPS y a los que finalmente no trasplantamos. Los procedimientos de movilización,

bien sea con quimioterapia o factores estimulantes de colonias, así como de recolección, no están exentos de efectos secundarios y/o posibles riesgos. Para evitar procedimientos innecesarios, la indicación de auto-trasplante debe ser exhaustivamente evaluada antes de iniciar la colecta. Además, dichos procedimientos, suponen una serie de costes, también a nivel de almacenamiento y criopreservación que en algunos casos podrían ser evitados.

PO-039

OPTIMIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE ALBÚMINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Leache Alegria Leire¹, Gutiérrez Valencia María², Saiz Fernandez Luis Carlos³, Erviti López Juan¹, García Erce José Antonio⁴

¹Servicios Centrales. SNS-O; ²Complejo Hospitalario de Navarra; ³Investigación Biomédica. SNS-O; ⁴Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

Introducción: La albúmina es un hemoderivado ampliamente utilizado, siendo las Unidades de Cuidados Intensivos, Digestivo, Hematología y Medicina Interna los servicios más implicados. Su consumo en Navarra en 2019 se incrementó en torno a un 40% respecto al año anterior, haciendo necesario analizar su utilización.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sobre la eficacia y seguridad de la albúmina en las distintas indicaciones. En el marco de una comisión multidisciplinar de mejora de la práctica asistencial se establecieron propuestas para su optimización.

Resultados: En pacientes con enfermedad hepática, el uso de albúmina se vio justificado tras paracentesis superiores a 5 litros. En paracentesis de menor volumen se reservó para pacientes de mayor riesgo. En peritonitis bacteriana espontánea (PBE) su uso se restringió a los pacientes con bilirrubina >4 md/dl y/o creatinina >1 mg/dl. En el síndrome hepatorenal se estableció su uso asociado a vasoconstrictores. En situaciones de cirrosis y ascitis con edemas importantes se redujo la cantidad máxima a administrar a 10 g/día. El uso rutinario de albúmina no se vio justificado en: infecciones bacterianas diferentes a PBE, hiponatremia ni en la prevención de la encefalopatía hepática. En cirrosis descompensada, se estableció un estudio piloto para evaluar los resultados clínicos con la administración semanal de albúmina durante 18 meses en pacientes seleccionados candidatos a trasplante hepático que presenten ascitis recidivante (≥3 episodios de ascitis a tensión/año) y que no presenten un deterioro significativo de la función hepática, cirrosis refractaria ni otras comorbilidades que limiten el pronóstico a corto plazo. Se determinó la no utilización de albúmina en pacientes cirróticos con hipoalbuminemia fuera de las indicaciones señaladas. En pacientes críticos en situación de shock, coagulopatía traumática, quirúrgicos y quemados se establecieron los cristaloides como primera opción, reservando la albúmina para casos refractarios. Se determinó la no utilización en pacientes críticos con patología neurológica ni en casos de hipoalbuminemia sin shock séptico/hipovolémico asociado. Su uso rutinario no se vio justificado en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Para el cebado del circuito extracorpóreo en cirugía cardíaca se sustituyó el empleo de albúmina por cristaloides, y si fuese necesario por coloides sintéticos. En hematología previamente se había sustituido la albúmina por plasma para la criopreservación de progenitores hematopoyéticos. Adicionalmente, se acordó la reducción de la concentración de la albúmina empleada como fluido de reposición en los recambios plasmáticos terapéuticos del 5% al 4%.

Conclusiones: Analizar la evidencia acerca del uso de albúmina en las distintas indicaciones y constituir grupos multidisciplinarios para establecer su lugar en la terapéutica resulta esencial para garantizar la utilización racional y el autoabastecimiento. Se espera que las modificaciones de protocolos y las propuestas de optimización realizadas ayuden a alcanzar este objetivo.

Financiación: sin financiación

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al trabajo presentado

PO-040

EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DE LA ADECUACIÓN TRANSFUSIONAL EN MUJERES INGRESADAS POR PARTO EN UN PERÍODO DE 5 AÑOS

Calvo Sánchez JA¹, Fernández García S¹, Fernández Luis S¹, Gómez Lamas D¹, Domínguez García JJ¹, Cerezo Martín JM¹, Mendez Navarro GA¹, Cortés Vazquez MA¹, Ocio San Miguel EM¹, Romón Alonso JI¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

Introducción: La transfusión durante la gestación y el parto es un procedimiento relativamente frecuente (1-2%) que conlleva un riesgo no desdeñable de consecuencias potencialmente graves. Evaluamos la adecuación de la transfusión de concentrados de hematíes (CH) durante la gestación y el parto en nuestro centro.

Métodos: Estudio retrospectivo de las transfusiones de CH en gestantes ingresadas por parto en nuestro hospital durante 5 años (Enero 2014-Diciembre 2018). Para evaluar la adecuación transfusional, realizamos un muestreo aleatorio simple sobre las unidades registradas, calculando un tamaño muestral para una confianza del 95% e imprecisión del 1%. La transfusión se consideró adecuada, siguiendo la guía transfusional de nuestro hospital, en caso de hemoglobina (Hb) menor de 7 g/dl, inestabilidad hemodinámica o sangrado activo. Si la unidad formaba parte de una trasfusión múltiple, la Hb pre y postransfusional se estimaron, asumiendo que cada unidad aportaba 1 g/dl.

Resultados: De los 15540 partos registrados en el periodo de estudio, en 322 (2.1%) se transfundieron un total de 877 CH, de los que se seleccionaron 94 para el análisis de la indicación de la transfusión. La tabla 1 resume las características de los partos y de las mujeres transfundidas. La indicación de transfusión más frecuente fue el sangrado activo (51.1%), seguida del nivel de Hb (36.2%) y la anemia sintomática (12.8%). Un 57% de las transfusiones se indicaron en pacientes con parto por cesárea. El 34% de las transfusiones se realizaron en UCI. La mediana de Hb pretransfusional fue de 7.3 (3.3-11.8) y la de Hb postransfusional de 8.3g/dl (3.9-12.4). La mediana de CH transfundidos por paciente fue de 4 (1-18) y un 25.5% recibieron plasma y/o plaquetas. De los 94 concentrados de hematíes analizados, 69 (73.4%) cumplían los criterios de indicación transfusional preestablecidos. Las pacientes con transfusión inadecuada recibieron un menor número de CH que las que recibieron transfusiones adecuadas (mediana 2 vs 4; p=0,024), se les transfundió plasma o plaquetas con menor frecuencia (8% vs 31.9%; p=0,03) presentaron un nivel de Hb pretransfusional mayor (7.6g/dl vs 6.9; p=0.001) y un nivel de Hb postransfusional mayor (8.7g/dl vs 8.1; p=0,003)

Conclusiones: Nuestra tasa de transfusión del 2.1%, está en línea con publicaciones previas. El 73% (IC 95% 64-81.9) de las bolsas analizadas estuvieron bien indicadas de acuerdo a los parámetros establecidos. La elevada proporción de cesáreas presente en la muestra probablemente condicione mayor patología obstétrica que, a su vez, se puede relacionar con mayor riesgo hemorrágico. Las transfusiones inadecuadas se asociaron a mujeres con menor número de hemocomponentes transfundidos. Por tanto, algunas de estas trasfusiones probablemente podrían haberse evitado, dado que se trata de una población que, en general, puede tolerar grados moderados de anemia hasta que otros tratamientos surtan efecto.

Los autores declaran no tener algún conflicto de interés.

Tabla 1. Características de las mujeres transfundidas.

Edad mediana	38 (19-47)
Días de estancia hospitalaria	5 (2-34)
Número de gestaciones	
1	44 %
2	35.2%
3 o más	20.8%
Parto	
Vaginal	25.5%
Instrumental	17%
Cesárea	57%
Causas de hemorragia registradas	
Atorria uterina	7.4%
Rotura uterina	5.3%
Hemoperitoneo	4.2%
Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta	2.1%

Valores expresados en mediana (rango) o porcentajes, según corresponda.

PO-041

LIMITACIONES EN LA DETERMINACIÓN MOLECULAR PRE-NATAL DEL GEN RHD EN GESTANTES DE ORIGEN AFRICANO

García Espeso Julia¹, García Lázaro Sandra¹, Jácome Yerovi Cristina¹, García-Sánchez Félix², Ríaza Grau Rosalía¹, Berberana Fernández de Murias Margarita¹

¹Hospital Universitario Severo Ochoa; ²Inmunohematología Molecular - Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

El análisis del genotipo RhD fetal es una metodología empleada actualmente en la práctica clínica de rutina en las gestantes D negativo. La elevada complejidad y variabilidad genética del gen RHD implica ciertas limitaciones en la interpretación de resultados obtenidos por esta técnica. Presentamos el caso de una mujer nigeriana de 45 años derivada a nuestro servicio desde Ginecología para seguimiento por presencia de anti-D inmune materno en gestaciones previas. La paciente, con grupo sanguíneo O RhD negativo, presentaba como antecedentes dos cesáreas previas con recién nacido grupo sanguíneo B RhD positivo y en ambos casos presencia de anti-D inmune materno que llegó en una de las gestaciones hasta un título 16. En la actual gestación presenta escrutinio de anticuerpos irregulares positivo con anti-D a título puro solo visible en medio potenciador LISS y Papaína. Dado que en las gestaciones previas el recién nacido fue RhD positivo y se trata del mismo padre, se decide mandar muestra al CTCM para realización de genotipo RhD fetal en plasma materno. El estudio molecular detecta que la madre es RhD negativa por delección (no portadora del gen) y en el feto se amplifican de forma específica los exones 5, 7 y 10 del gen RHD, obteniendo positividad en el exón 10 y negatividad en los exones 5 y 7. La interpretación del resultado fue feto portador del gen RHD. Durante toda la gestación persiste anti-D a título puro, llamando la atención la discrepancia entre el título mínimo de este y la presencia de gen RHD fetal. En el momento del parto, recién nacido grupo sanguíneo B Rh negativo. Ante la discrepancia en los resultados, se manda muestra de sangre de cordón al CTCM para confirmación de estudio inmunohematológico de variantes RHD. En el estudio genético realizado mediante NGS en la sangre de cordón umbilical, se detecta la presencia de un gen híbrido RHD-CE (4-8)-RHD (RHD*01N.07). Se trata de un alelo nulo, incapaz de expresar proteína. La presencia de esta variante explica la discrepancia detectada entre el fenotipo del recién nacido y el genotipo obtenido, así como la ausencia de incremento en el título de anti-D materno. El padre sería portador de dos genes RHD, siendo un gen D normal y otro nulo. De esta manera, se explicaría la sensibilización en embarazos previos. Sus dos hijos mayores heredaron el gen D normal, mientras que este ha heredado el gen nulo. La alta variabilidad de genes híbridos en población africana, produce resultados genéticos en los cuales, la detección de un gen RHD mediante detección limitada de algunos exones, no se traduce necesariamente en la expresión de dicho gen, lo que implica la realización de estudios moleculares más amplios tipo NGS.

Sin conflictos de interés.

PO-042

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL PROGRAMA DE AUTODONACION PREDEPOSITO. IMPLEMENTACION DE UN PROGRAMA MULTIDISCIPLINAR PBM EN CIRUGIA ORTOPEDICA

Aranguren Azparren Alicia¹, Zalba Marcos Saioa¹, Rodríguez Wilhelm Pablo¹, Viudez Ferreira Agueda¹, Pastor Ordoqui Leire¹, Rodríguez Segura Eva², García Erce José Antonio², Gutiérrez Dubois Jorge¹, Ortiz Gómez José Ramón¹

¹Complejo Hospitalario de Navarra; ²Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

Introducción: En nuestra comunidad se estableció un circuito de autodonación pre-depósito para los pacientes de traumatología candidatos a cirugía de prótesis de columna vertebral, cadera y rodilla para evitar el riesgo asociado con el uso de sangre alogénica. Desde la incorporación del ácido tranexámico en estas cirugías, la caducidad de las autodonaciones predepósito ha aumentado, lo que condujo a la implementación de un programa PBM (Patient Blood Management). En este trabajo se realiza un análisis comparativo después de un año de la implantación del procedimiento multidisciplinar de optimización de la hemoglobina preoperatoria.

Material y métodos: Búsqueda retrospectiva por ordenador de datos en el programa de gestión de hemoterapia (e-delphyn®) e historia clínica

informatizada. Análisis estadístico de datos (Microsoft Excel 2010).

Resultados:

Table 1.

	2018	2019
Pacientes con cirugía programada	8521	8226
Unidades transfundidas de autodonación/donante altruista	57366 (15,5%)	5209 (2,4%)
Unidades desechadas de autodonación/total de productos sanguíneos	73106 (68%)	1230 (10%)
Pacientes transfundidos sólo con sangre autóloga/ Total de pacientes transfundidos	44158 (27,8%)	4153 (3,8%)
Pacientes de donación autóloga transfundidos que también requirieron transfusión de donante	314 (0,81%)	21 (0%)
Media (media) de hemoglobina pre (g/l) [*]	8,00 (8,10)	8,73 (8,20)
Media (media) de hemoglobina post (g/l)	10,38 (10,30)	10,30 (10)
Estancias hospitalarias medias (medias)	11 (10)	8 (8)
Número de pacientes con donación autóloga que utilizan ácido tranexámico	28	4
Número de pacientes con donación autóloga que utilizan hierro IV	32	3
Número de pacientes con donación autóloga que utilizan Eposc	8	3
Patología cardíaca	0	0
Complicaciones postoperatorias	1	0
Patologías	E7 AT 13 PTC 17 PTR 6 RC 2 RR 0	E3 AT 1 PTC 0 PTR 0 RC 0 RR 0

* El dato de la hemoglobina pretransfusión es la media de las hemoglobinas que se incluyen en la solicitud de productos sanguíneos, también están incluidas las cifras de hemoglobina 24h antes de la cirugía

Conclusiones: La evaluación, el estudio y el tratamiento precirugía, por parte de los médicos de medicina interna y servicios de anestesia, es un punto clave para la mejora en la práctica de la transfusión. La reducción de la autodonación no causó un aumento de la transfusión alogénica, complicaciones, mortalidad u hospitalización, no supuso un riesgo incrementado para los pacientes. La autodonación solo debe reservarse para pacientes de alto riesgo, con antecedentes de riesgos de transfusión (tipo alérgico o con deficiencia de IgA, con aloanticuerpos) o de fenotipo eritrocitario raro. Valorando la media de las cifras de hemoglobina post transfusional y teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes no tenían patología cardíaca, deducimos que se puede ser más restrictivo en la indicación de la transfusión.

Únicamente presenta conflicto de intereses José Antonio García Erce: ha impartido charlas, moderado mesas en congresos y jornadas u organizado cursos con becas o financiación de Alexion, Amgen, Braun, Celgene, Ferrer, Fresenius, GSK, Inmucor, Jansen, Novartis, Octapharma, Sanofi, Sandoz, Terumo, Vifor-Uriach, Zambon.

PO-043

EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON UN PROGRAMA DE PATIENT BLOOD MANAGEMENT PARA LA OPTIMIZACION DE HB PREOPERATORIA EN CANCER COLORRECTAL

Cabezas de la Cruz Marcos Antonio¹, González del Castillo Luz María¹, Guerra Domínguez Luisa¹, Acosta Fleitas Cynthia¹, González Pinedo Leslie¹, De la Nuez Melián Haridán¹, Fernández-Caldas González Paula¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Borrero Borrego Asunción¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Gordillo Azorín Volga¹, Gómez Casares María Teresa¹, Molero Labarta Teresa¹

¹HUGCDN

Introducción: Entre el 30-50% de los pacientes candidatos a cirugía electiva presentan anemia preoperatoria (AP). Está descrita en la bibliografía como factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones perioperatorias, mayor estancia hospitalaria, mayor incidencia de infecciones y aumento de la morbimortalidad posquirúrgica global. Se considera, además, un factor pronóstico independiente de transfusión perioperatoria. Por este motivo existen programas de optimización multidisciplinarios, conocidos como Patient Blood Management (PBM), que tienen como objetivo no solo identificar precozmente (en los 30 días previos a la cirugía) la causa de la anemia preoperatoria y tratarla, sino disminuir las pérdidas sanguíneas y conseguir un adecuado manejo transfusional en estos pacientes.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 52 pacientes incluidos en el protocolo PBM afectos de cáncer colorrectal (CCR). Analizamos los datos de hemoglobina (Hb) pre, posquirúrgica y al alta, estancia hospi-

talaria, tratamiento administrado, tiempo medio en realizar la optimización dependiendo del tratamiento, Concentrados de Hematíes (CH) transfundidos al ingreso, a las 24h del procedimiento y durante el resto del ingreso hasta el alta hospitalaria. Se valoró la cifra de Hb y la necesidad de tratamiento al mes posterior de la cirugía (fin de protocolo). El tratamiento consistió en diferentes combinaciones de Hierro oral (FEO), intravenoso (FEIV), agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEP), ácido fólico (ACFO) y vitamina B12 (B12) dependiendo del tipo de déficit y características del paciente. Se incluyeron 52 pacientes entre Julio de 2017 hasta Enero de 2020 (35 hombres; 17 mujeres) con una mediana de edad de 71 años, con CCR en diferentes localizaciones (Tabla 1). De estos, 31 presentaban anemia ferropénica; 12 ferropenia; 3 déficit de B12 y 2 déficit de fólico. 7 presentaban un perfil férrico normal. Se optimizaron 48 pacientes de todos los incluidos inicialmente utilizando diferentes combinaciones terapéuticas (Tabla 2). 4 no fueron candidatos a tratamiento: 3 por Hb > 13g/dL; 1 por desestimar la cirugía, al progresar la enfermedad, antes de iniciar protocolo.

Resultados: - Se observó un incremento medio de la Hb previa a la cirugía de 1.4 g/dL, de 0.22 g/dL al alta hospitalaria y de 2.08 g/dL al mes de la cirugía con respecto a la Hb pre tratamiento. - La estancia hospitalaria media fue de 7 días. - Requirieron transfusión de CH previa al ingreso 7 pacientes por fallo en el protocolo (Hb < 10 g/dL). 3 requirieron transfusión en las primeras 24h post cirugía. Solo 1 paciente requirió transfusión durante el resto del ingreso. - Se indicó tratamiento de soporte al mes de la cirugía en 7 pacientes por cifras de Hb < 13 g/dL. - En 8 pacientes optimizados se desestimó finalmente cirugía por progresión de la enfermedad. - 10 pacientes sufrieron exitus en los 2 años posteriores al periodo de optimización por progresión de la enfermedad.

Conclusiones: El programa PBM parece obtener resultados satisfactorios en nuestro centro para pacientes con CCR, dado el número bajo de transfusiones requeridas, así como de una estancia hospitalaria de una semana de media, asociado a incremento de las cifras de Hb prequirúrgica, especialmente antes de la cirugía y al mes de la misma. Cabe destacar que sería preciso comparar estos resultados con un grupo control de pacientes no optimizados de similares características así como ampliar la muestra de pacientes analizados para mayor robustez de las observaciones descritas.

Tabla 1. CCR en diferentes localizaciones: Colon derecho-sigma (n=22), Colon Transverso (n=5), Colon descendente (n=4), Recto sigma (n=21).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	PACIENTES CON CCR (n=52)
Edad (años)	71 (62-80)
Hb pre tratamiento (g/dL)	11.11 (8.6-13.62)
Hb post tratamiento (g/dL)	12.55 (10.59-14.51)
Hb 24h post cirugía (g/dL)	11.11 (9.61-12.61)
Hb al alta (g/dL)	11.33 (9.92-12.74)
Hb fin de protocolo (g/dL)	13.19 (11.82-14.56)
Estancia Hospitalaria (días)	7.28 (2.13-12.43)

Tabla 2. Número de pacientes por tipo de tratamiento (tto) y mediana de tiempo hasta optimización. EAP: Epo A 30000 UI; FEIV: Fer-Inject 500 mg; FEO: Tardyferon 256.3 mg; ACFOyB12: foli-doce 400 umg/2 umg.

COMBINACIÓN TTO	Nº	Tiempo de optimización (días)
EAP+FEIV	10	30
EAP+FEO	4	20
EAP+FEIV+FEO	6	31
EAP+FEIV+FEO+ACFOyB12	3	18
FEIV	1	42
FEIV+FEO	5	26
FEIV+FEO+ACFOyB12	7	28
FEO	6	25
FEO+ACFOyB12	4	8
ACFOyB12	1	37

PO-044

APLICACIÓN DEL PRIMER PILAR DEL PATIENT BLOOD MANAGEMENT (PBM) EN CIRUGÍA NEOPLÁSICA DE COLON

Algar Ester¹, Saez Tomás¹, Salvador Elvira¹, Arroyo Ignacio¹, Gómez Montse¹, García-Botello Stephanie¹, Goterris Rosa¹

¹Hospital Clínico Valencia

Introducción: Las estrategias de PBM en el paciente quirúrgico tienen como finalidad disminuir la necesidad de transfusión de sangre alogénica y así mejorar la evolución clínica de los pacientes. En nuestro centro, la optimización de la eritropoyesis en el primer pilar corresponde al Servicio de Transfusión. Nuestro objetivo es analizar esta estrategia en los pacientes sometidos a cirugía por una neoplasia de colon.

Métodos: Durante el año 2018 fueron intervenidos 174 pacientes por una neoplásica de colon en nuestro centro (sigma/recto 94, colon 61, sincrónico 6, lesión premaligna 13). La mediana de edad fue de 70 años (extremos 40-91) y un 60% fueron varones. La cifra de hemoglobina (Hb) en la visita de preanestesia fue 12.9 g/dl (mediana, extremos 6.5-17), 61 pacientes tenían una Hb menor a 12 g/dl. El criterio de derivación de los pacientes por el Servicio de Anestesia en 2018 era presentar una Hb inferior a 12 g/dl para ambos sexos.

Resultados: Un total de 24 pacientes fueron remitidos al Servicio de Transfusión, 16 varones y 8 mujeres. La mediana de Hb fue 10.3 /dl (extremos 6.5-11.7). Un paciente fue remitido 5 días antes de la cirugía con una Hb 11.4 g/dl, por lo que no se optimizó. Los tratamientos recibidos fueron: hierro carboximaltosa 1000mg (n=10), 2000mg (n=6), 1500mg (n=1), 500mg (n=1), 1000mg más dos dosis de eritropoyetina (n=1), hierro oral (n=2) y dos pacientes recibieron 2000mg de hierro intravenoso además de la transfusión de 3 concentrados de hematíes (CH) (Hb pre 6.5 g/dl y post hierro 6.8 g/dl) y 2 CH (Hb pre 7.9 g/dl y post hierro 9 g/dl), respectivamente. El intervalo de tiempo entre la consulta de optimización y la cirugía fue de 21 días (mediana, extremos 5-105). En el control previo a la cirugía (realizado en 16 pacientes) la mediana de Hb fue 11.4 g/dl (extremos 6.8-13.4) con un aumento de 1.1 g/dl respecto a la cifra pre-tratamiento (extremos -0.2-3.3). De los 174 pacientes intervenidos, el 75% fue por vía laparoscópica. Precisaron transfusión el 10% de los pacientes (n=18) (mediana 2 CH, extremos 1-5), con mayor tasa transfusional en cirugía abierta que en laparoscópica (20% vs 7%, p=0.019). Hubo 14 complicaciones quirúrgicas. La duración del ingreso fue mayor en los pacientes que recibieron transfusión (17.5 días vs 9.3 días, p=0.034). De los 24 pacientes remitidos a optimización, la cirugía fue por vía laparoscópica en un 62%. Precisaron transfusión 9 pacientes (37%) (mediana 2CH, extremos 1-5), en 5 de ellos la transfusión estuvo relacionada con complicaciones quirúrgicas (2 perforaciones intestinales y 3 dehiscencias de sutura). De los 37 pacientes con Hb inferior a 12g/dl no remitidos a optimización, la cirugía fue por vía laparoscópica en un 73% , la mediana de Hb fue 11 g/dl (extremos 8.2-11.9) y no hubo ninguna complicación quirúrgica. Precisaron transfusión 6 pacientes (16%).

Conclusiones: En 2018 tan solo un 39% de los pacientes con Hb < 12 g/dl son derivados a optimización de eritropoyesis, con un intervalo de tiempo hasta la cirugía de 21 días, no obstante se objetiva un aumento de la cifra de Hb en 1.1 g/dl. La tasa de transfusión de estos pacientes es del 37% pero cabe destacar que el 55% de ellos presentó complicaciones quirúrgicas y hubo un mayor porcentaje de cirugía abierta, aspectos que favorecen el sangrado.

PO-045

UTILIDAD DE LA AUTOTRANSFUSIÓN EN CIRUGÍA PROGRAMADA: PROGRAMA DE AHORRO DE SANGRE

Morente Constantín Estefanía¹, Muñoz Ballester Julia¹, Leyva Ferrer Rosario Nieves², Rivera Ginés Ana Beatriz², Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Servicio de Hematología); ²Hospital Nuevo San Cecilio (Granada)

Introducción: Los programas de autodonación de sangre en cirugía programada de escoliosis y prótesis de cadera permiten ahorrar sangre alogénica, minimizan el riesgo de infecciones y, en mujeres, eliminan la posibilidad de desarrollar anticuerpos que puedan complicar futuros embarazos.

Material y métodos: Programa de autotransfusión de sangre en cirugía programada de columna y cadera 2.019-2.020.

Objetivos: Evaluar la efectividad de la autodonación en población joven y sana en reducción de necesidad de sangre alogénica en cirugía programada que implica alto riesgo de sangrado y, por tanto, de anemia. Este proceso consiste en extracción, almacenamiento y, finalmente, la transfusión de la propia sangre.

Resultados: 22 pacientes (5 varones y 17 mujeres), media de 21 años (rango: 14-49 años). Los requisitos para poder realizar la autodonación fueron: edad inferior a 70 años, peso superior a 50 kg, negatividad en infecciones de determinación obligatoria, ausencia de cardiopatía, neumopatía, hipertensión arterial, enfermedad isquémica cerebral y no haber padecido infecciones recientemente que puedan asociarse a bacteriemia. En pacientes con anemia preoperatoria, primero se corrigió ésta antes de realizar el programa de autodonación. Se realizó la donación de una unidad de sangre por semana y la última se efectuó, mínimo, 72 horas antes de la cirugía. La programación de autodonaciones con respecto a la cirugía se realizó gracias a una colaboración con el servicio de Traumatología y teniendo en cuenta la vida media de los hematíes (42 días en solución conservante SAG-manitol). La media de ferritina antes de iniciar las donaciones fue 35,95 ng/mL y posteriormente fue 224,26 ng/mL. La media del ácido fólico previo fue 10,43 ng/mL y de vitamina B12 fue 393,91 pg/mL. La hemoglobina media antes del inicio de las donaciones fue 13,74 g/dL y tras finalizarlas fue 12,61 g/dL. En todos se trató con hierro vía oral (excepto un paciente que padecía hemocromatosis hereditaria), ácido fólico y vitaminas B1, B6, B12 y C; este tratamiento se mantuvo en los 3 meses siguientes a la cirugía. 8 pacientes recibieron hierro carboximaltosa tras las autodonaciones, 1 paciente previamente a las mismas por anemia ferropénica, 4 pacientes entre la primera y la segunda autodonación y 2 pacientes entre la primera y la segunda bolsa y tras finalizar la autodonación. 9 pacientes recibieron eritropoyetina tras las autodonaciones, 4 entre las donaciones y una vez finalizadas las mismas y 3 pacientes entre las donaciones. Todas las cirugías fueron de escoliosis excepto en 1 paciente (prótesis total de cadera). En 2 se realizó autodonación de 3 bolsas (cirugía complicada con compromiso neurológico), en 2 pacientes sólo se pudo recolectar una bolsa de sangre (uno por muy mal acceso venoso y otro por síncope vasovagal); en el resto de pacientes se realizó autodonación de 2 bolsas. 2 pacientes no requirieron transfusión de las unidades extraídas y en 5 sólo se transfundió una unidad; en el resto se transfundió la totalidad de las unidades. Sólo precisaron transfusión de sangre alogénica 5 de 22 pacientes: 1 por cirugía complicada que requirió reintervención y otro porque sólo se pudo extraer una bolsa de autodonación.

Conclusiones: En cirugía programada, el hematólogo puede poner a disposición de los pacientes, cirujanos y anestesiistas, un programa de ahorro de sangre destinado a disminuir el riesgo de recibir sangre alogénica, con el que se han obtenido muy buenos resultados en nuestra serie de pacientes. La satisfacción de los pacientes fue muy alta.

*Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Figura 1.



PO-046

UN CASO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA INDUCIDA POR PANCREATITIS

Garzó Moreno A¹, Campos Davó E, Sarmiento Palao H, López Marín J, Pérez Sala M, Gutiérrez Pastor N, Morillas Franco M, Tarín F, Marco P, Hernández Mateo L.

¹Centro de trabajo de todos los autores: Hospital General Universitario de Alicante

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica causada por el déficit severo de la actividad (<10%) de la metaloproteasa ADAMTS13, responsable de la degradación de los multímeros de alto peso molecular (MAPM) de factor von Willebrand (FvW).

Métodos: determinación de actividad de ADAMTS-13 a través de técnica de quimioluminiscencia. Revisión bibliográfica. **Caso clínico:** Mujer de 67 años con antecedentes de pancreatitis crónica alcohólica y coledocolitiasis con frecuentes episodios de reagudización que acude por cuadro de deterioro neurológico, dolor abdominal intenso y mal estado general de 24 horas de evolución. Presenta Hb de 11.90 g/dL, 26.000 plaquetas/mm³, urea 118 mg/dL, Bilirrubina total 3.9 mg/dL y PCR 4.8 mg/dL, con TC craneal y ecografía abdominal sin alteraciones y un frotis de sangre periférica en el que se observó un 10% de esquistocitos con trombopenia confirmada. Ante la sospecha de PTT se inicia de forma urgente recambio plasmático y Metilprednisolona 10mg/kg/día. En el segundo día de ingreso se confirmó PTT tras obtener un nivel de actividad de ADAMTS13 de 2.40%, sin presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 y se realizó un TC abdominal que evidenció reagudización de pancreatitis crónica. Se mantuvo la dosis de corticoides durante 3 días y posteriormente se realizó un descenso paulatino; los recambios plasmáticos fueron suspendidos al décimo día por cifra de plaquetas >150.000/mm³ y actividad de ADAMTS13 del 54%. Ocho días después, la paciente presenta exacerbación de la PTT con nuevo descenso de ADAMTS13 al 3%, 24.000 plaquetas/mm³ y disartria, nuevamente sin detección significativa de anticuerpos. Además, asoció nuevo empeoramiento clínico y radiológico de su pancreatitis. Reiniciamos los recambios plasmáticos, junto con intensificación de la corticoterapia e inicio de Rituximab con medidas de soporte para la pancreatitis. Responde adecuadamente al tratamiento y actualmente mantiene una actividad de ADAMTS13 >40% y se encuentra en espera de tratamiento definitivo para su pancreatitis.

Conclusiones: La PTT es una patología rara, con una incidencia alrededor de 6 por millón. Los casos adquiridos son más frecuentes que los congénitos y entre sus causas encontramos una gran variabilidad. Se dividen en adquiridos idiopáticos, con presencia de un autoanticuerpo inhibidor de ADAMTS13, y adquiridos secundarios, con una causa subyacente, dentro de las cuales las más frecuentes son conectivopatías, neoplasias, gestación y fármacos. En los casos secundarios podemos no encontrar la presencia de anticuerpos inhibidores, sin embargo, la actividad de ADAMTS13 puede verse reducida en condiciones inflamatorias como en la pancreatitis aguda. A propósito de ello, se han descrito varios casos en la literatura con mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar el déficit de ADAMTS13 en estas enfermedades inflamatorias, sin anticuerpo inhibidor. Se produciría por un daño endotelial con liberación de citoquinas que inhibirían la unión de ADAMTS13 con los MAPM de FvW, provocando así la reducción de la actividad de la enzima. En la pancreatitis aguda se produce a su vez la liberación de óxido nítrico con acción antiplaquetar y una activación inapropiada del complemento que perpetúa el daño endotelial. Dada la concordancia temporal entre las reactivaciones de pancreatitis de nuestra paciente y el diagnóstico de PTT, tenemos una alta sospecha de que existe una relación causal entre ambas.

Declaración de conflictos de interés: No tengo conflictos de interés.

PO-047

DONACIÓN DE SANGRE AUTÓLOGA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL. CONTINUA SIENDO UNA OPCIÓN?

Pons Escoll Verónica¹, Fernandez-Sojo Jesús¹, Linares Alberich Mónica¹, Ferraro Rosset Mariana¹, Parra López Rafael¹

¹Banc de Sang i Teixits-Hospital Vall d'Hebron

Introducción: En las últimas décadas, la donación de sangre autóloga preoperatoria ha experimentado un gran descenso, debido a un menor riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y a la implementación de estrategias de "Patient Blood Management". A pesar de no haber consenso en el riesgo-beneficio para los donantes de médula ósea, continúa siendo una práctica habitual en muchos centros.

Objetivos/Método: Analizar las características e indicaciones de las donaciones de sangre autóloga, así como la transfusión de esos componentes en un hospital universitario de tercer nivel. Se realizó un estudio retrospectivo en un único centro, donde se incluyeron todos los

donantes en el programa de autotransfusión desde enero de 2017 a febrero de 2020. Se registraron los datos demográficos, el motivo de la solicitud, las características de la donación y variables clínicas y analíticas en relación a la transfusión.

Resultados: Se incluyeron 19 donantes (21 episodios) en el análisis. La media de edad fue de 24 años (rango 8-62), siendo el 63,2% (n=12) mujeres. El 47,3% (n=9) de los casos eran menores de 18 años. En cuanto a la indicación, se pueden establecer dos grupos; niñas adolescentes intervenidas de escoliosis (n=7, 36,8%; todas en 2017) y donantes de médula ósea (n=12, 63,2%). Las principales indicaciones para el trasplante de médula ósea fueron leucemia aguda (n=5, 41,7%) y aplasia medular (n=4, 33,3%). Las características de cada subgrupo se pueden observar en la tabla. En cuanto a la donación, en el 52,4% de los casos se realizó una semana después de la visita médica y en la analítica basal sólo se solicitó estudio del hierro en 5 ocasiones (23,8%). La hemoglobina (Hb) media inicial fue de 13,6 mg/dl (11.9-15.8) y el tiempo entre la donación y la intervención fue de 12 días (1-23). En el 90,5% de los procedimientos, se transfundieron las unidades reservadas. Se realizó analítica pretransfusional en 11 casos (57,8%) y en 8 (42,1%) la transfusión fue intraoperatoria sin disponer de una Hb previa. En cuanto al umbral de transfusión, en 6 ocasiones (31,5%) se realizó con una Hb superior a 10 g/dl.

Conclusiones: En nuestra cohorte, la principal indicación para entrar en el programa de autotransfusión fue la donación de médula ósea. A pesar de que en la mayoría de las intervenciones se transfundirán las unidades reservadas, en la mitad se desconoce la hemoglobina pretransfusional y en un tercio de los casos, el umbral con la que se solicita es una Hb superior a 10 g/dl. La autotransfusión es un procedimiento minoritario con escasa estandarización entre los profesionales. Se precisan de más estudios colaborativos para establecer el beneficio en algunos subgrupos como los donantes de médula ósea.

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla 1.

Características según subgrupos		Pacientes con escoliosis	Donantes de médula ósea
Características de los donantes	Sexo—n (%)		
	Hombres		7 (36,9)
	Mujeres	7 (36,8)	5 (26,3)
	Edad (años)—media (rango)	15 (14-16)	29 (8-62)
	Pacientes < 18 años n (%)	7 (36,8)	2 (10,5%)
	Antecedentes de anemia ferropénica—n (%)	1 (5,3)	1 (5,3)
Características de la donación	Peso (kg)—media (rango)	55,8 (49-65)	68,6 (25-96)
	Diferencia de peso, donante-receptor (kg) media (rango)	No aplica	13 (0,8-46)
	Tiempo desde visita basal a primera extracción—n (%)		
	1 semana	3 (14,3)	8 (38,1)
	2 semanas	3 (14,3)	1 (4,8)
	3-4 semanas	1 (4,8)	5 (23,8)
Donación de dos unidades n (%)	3 (14,3)	3 (14,3)	
Tiempo entre las extracciones (días)—media (rango)		8 (6-14)	
Tiempo entre última donación e intervención (días)—mediana (rango)	10 (6-13)	14 (3-23)	
Hb basal g/dl—promedio (rangos)	13,3 (11,9-14,3)	13,8 (12,1-15,8)	
Estudio basal del hierro—n (%)	0	5 (23,8)	
Intervención	Extracción de sangre médula:		
	ml (rango)	No aplica	1055 (700-3054)
	ml/Kg receptor (rango) volemia del donante—% (rango)		19,3 (13,3-23,3) 23,9 (15,2-39)
Autotransfusión	AG previa al día de la intervención—n (%)	1 (4,8)	5 (23,8)
	Transfusión de las unidades reservadas—n (%)	13 (62)	6 (28,6)
	Transfusión de 2 botas—n (%)	0	1 (5,2)
	Transfusión intraoperatoria sin determinación de Hb—n (%)	2 (10,5)	6 (31,5)
	Nivel de Hb con el que se transfunde—Hb media mg/dl (rangos)	9,5 (7,9-10,8)	9,9 (8,5-12,1)
	Transfusiones con Hb previa > 10 g/dl—n (%)	2 (18,2)	4 (36,4)

*Sólo 13 pacientes tenían AG

PO-048

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS RECIEN NACIDOS CON PRUEBA DE ANTIGLOBULINA DIRECTA POSITIVA EN EL AÑO 2019 EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Sánchez Villalobos M¹, Salido Fierrez E¹, Funes Vera C¹, Leal Rubio JD¹, Serrano Jara C¹, Navarro Almenzar B¹, Fernández Poveda E¹, Cabañas Perianes V¹, Blanquer Blanquer M¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) se ha convertido en una patología excepcional. Los avances en materia de prevención han contribuido a disminuir la incidencia de EHRN grave, siendo la incompatibilidad ABO, carente de repercusión pre- y postnatal, la principal causa.

Objetivos: Los objetivos principales del estudio son analizar las causas de positividad de la prueba de antiglobulina directa (PAD+) en sangre de cordón y determinar la necesidad de soporte terapéutico en función de la repercusión clínica de los RN en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) en el año 2019.

Métodos: Se registraron un total de 6840 RN en el HCUVA en el año 2019 de los cuales 112 tuvieron PAD+.

Las variables analizadas fueron: grupo ABO y RH en sangre materna y en sangre de cordón; escrutinio de anticuerpos irregulares en la gestante y en sangre de cordón; existencia o no de repercusión clínica y tipo de tratamiento administrado. Los datos se recogieron a partir de la revisión de las historias clínicas y mediante el empleo del programa de gestión de banco de sangre e-Delphyn®

Resultados:

Los resultados obtenidos se muestran en Tabla 1.

Tabla 1.

Causa PAD+	Nº de casos	Tratamiento	
		Nº de casos	Tipo
Incompatibilidad ABO	95	23/95 (24%)	Fototerapia
Alloinmunización	9	4/9 (44%)	Fototerapia
		1/9 (11%)	Exanguinotransfusión
Autoanticuerpo	1	-	-
Profilaxis gammaglobulina	7	-	-

*Alloanticuerpos detectados: anti-C, anti-D, anti-E y anti JKq

Conclusiones: Aunque la incompatibilidad ABO ocurre aproximadamente en el 25% de los embarazos, en nuestro centro sólo un 1,4% presentaron PAD+ requiriendo un 24% de los casos positivos fototerapia y sólo un 0,009% exanguinotransfusión. Esta baja prevalencia de tratamiento intensivo adicional es debida a la escasa repercusión clínica de dicha incompatibilidad. Por otro lado, queda manifiesto el escaso valor de la PAD para el diagnóstico de la EHRN por incompatibilidad ABO.

PO-049

IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS PATIENT BLOOD MANAGEMENT PARA LA MINIMIZACIÓN DE LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA EN CIRUGÍA GINECOLÓGICA

Ortega López Ana Belén¹, Morente Constantín Estefanía¹, Gámez Jimenez Elena María¹, Garcia Ruiz Maria Almudena¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: La transfusión sanguínea (TSA) es actualmente uno de los procedimientos con mayor sobreutilización. Existe una evidencia creciente que los programas "Patient Blood Management" (PBM) reducen de manera eficaz la transfusión innecesaria evitable y mejoran la evolución postoperatoria y los costes. En nuestro centro se crea a finales de 2010 un grupo multidisciplinar formado por Anestesiología, Hematología, Ginecología y Enfermería. Se han desarrollado líneas de trabajo para minimizar la TSA en pacientes sometidas a cirugía ginecológica, en las que según nuestra base de datos (2008-2009) se calcula una tasa transfusional del 15,69%. La anemia preoperatoria fue el mayor factor de riesgo para la transfusión, de modo que de entre las 274 pacientes incluidas en esta base de datos, 77 pacientes presentaban anemia preop-

eratoria (28.1%), de las cuales recibieron TSA perioperatoria 25 pacientes (32.47%).

Método: Se creó un circuito de corrección de anemia preoperatoria captando aquellas pacientes propuestas de forma programada para cirugía ginecológica con una Hb <12gr/dl y corrigiendo la anemia, en los casos susceptibles, con hierro intravenoso 2-4 semanas antes de la intervención. Medimos hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) previos y posteriores al tratamiento con hierro intravenoso para valorar la respuesta de estas pacientes. Así mismo calculamos el porcentaje de pacientes transfundidas perioperatoriamente y las comparamos con nuestra base histórica.

Resultados: Desde 2010 hasta junio de 2019 captamos 131 pacientes programadas para cirugía ginecológica con una Hb. La media de Hb y Hto previos al hierro intravenoso fue de 8.58 gr/dl y 28.11% respectivamente. El día previo de la intervención se realizó un hemograma de control para determinar la respuesta al tratamiento con hierro intravenoso: Hb media 10.46 gr/dl y Hto 32.69%. Aunque la respuesta al tratamiento con hierro intravenoso es clínicamente eficaz, ya que conseguimos un aumento medio de Hb de 1.88 gr/dl y de Hto de 4.38%, el 19.8% de las pacientes llegaron a la intervención con una Hb <12 g/dL. De las 131 pacientes incluidas en nuestro programa de corrección de anemia preoperatoria recibieron TSA periprocedimiento un 12.2% (16 pacientes), valor significativamente inferior al previo de la instauración de esta estrategia PMB. El umbral transfusional medio en este grupo de pacientes fue de Hb 8.22 gr/dl y la media de concentrados de hemáties por acto transfusional fue de 2.29.

Conclusiones: La optimización del volumen sanguíneo preoperatorio parece eficaz en la reducción de la TSA, siendo sensiblemente inferior en el grupo de pacientes ginecológicas con anemia tratada con hierro intravenoso previo a la intervención. A pesar de la respuesta positiva al hierro intravenoso, la eficacia del tratamiento es inferior al esperado. Analizando las posibles causas hemos detectamos: - Hemorragias posteriores al tratamiento con hierro intravenoso. - Menor eficacia de hierro sacarosa respecto a hierro carboximaltosa, por falta de adherencia al tratamiento. - Falta de coordinación entre la administración de hierro intravenoso y fecha de intervención (tiempo insuficiente para su efectividad). Además de esta estrategia, tenemos que mejorar en medidas como la reducción del umbral transfusional y acto de transfusión de 1 concentrado de hemáties. Desde la comisión de Transfusión se establecerán estrategias de adecuada política transfusional hospitalaria y otras PBM con el apoyo de la dirección del centro y en la difusión de conocimientos sobre estos programas para obtener el compromiso y la adherencia de los profesionales involucrados.

PO-050
ISOINMUNIZACIÓN ANTI KELL

Lacalzada Higuera C.¹, Machado Machado P.¹, Pardina Echevarria M.¹, Mayani Mayani K.¹, Pérez Pinilla B.¹, Andreu Sánchez P.¹, Garcés Miranda GE.¹, Betancor González L.¹, Benítez García A.¹, Perdomo Baute MB.¹, Alvarez Brito AN.¹, Hernández Pérez MJ.¹, Ojeda Martín C.¹, Solé Magdalena A.¹, Bienert García A.¹, Hernández García MT.¹, Avila Idrovo LF¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: La isoinmunización es el proceso por el cual una mujer, expuesta a antígenos no presentes en su propia sangre, desarrolla anticuerpos contra tales antígenos. En el caso de la sensibilización anti-Kell es importante recordar que el mecanismo fisiopatológico de la anemia fetal es diferente, se debe fundamentalmente a la supresión de la eritropoyesis, inducida directamente por una acción peculiar de los anticuerpos anti-Kell. Por otra parte, el antígeno Kell presenta una inmunogenicidad mucho menor que el antígeno responsable de la isoinmunización Rh, lo que explica que solo el 5% de las personas Kell negativas sometidas a transfusión incompatible desarrollen respuesta inmune con formación de anticuerpos.

Material y métodos: Describimos 2 casos clínicos registrados en el Hospital Universitario de Canarias de isoinmunización anti-Kell, y la utilidad de técnicas de detección del genotipo fetal en sangre materna. El primer caso se trata de una mujer secundigesta de 31 años de edad, que a la semana 8 de gestación se le diagnostica de un Anti-Kell, a título de 1/64 (técnica en tarjeta y tubo), fenotipo del padre Kell +, el segundo caso es una múltipara de 28 años ya diagnosticada en su segundo em-

barazo de Anti-Kell, que en su embarazo actual (E:3) se confirma dicha sensibilización a título indetectable, fenotipo del padre Kell +. Tabla 1 Ambas pacientes se incluyeron en las consultas de alto riesgo sin tener en cuenta la titulación de los anticuerpos dado que se consideran de alto riesgo de anemia fetal, se realizó seguimiento inmunohematológico cada 4 semanas desde el diagnóstico y ecográfico cada 4 semanas a partir de la semana 20. En la semana 20 se realiza el estudio del genotipo Kell fetal mediante secuenciación NGS de un fragmento del gen KEL amplificado a partir del DNA de plasma de la gestante en nuestro Laboratorio de referencia Banc de Sang i Teixits.

Resultados En los dos casos los resultados obtenidos en el análisis del DNA obtenido a partir de la muestra de plasma materno indican que el feto es Kell positivo, y se decide control ecográfico semanal, sin evidencia de anemia gestacional, de igual manera se ha acordado con el servicio de Ginecología y Obstetricia que ante el mínimo hallazgo ecográfico sugestivo de anemia se iniciará tratamiento dado que ya se ha confirmado que los fetos con Kell positivos. El primer caso finaliza la gestación a la semana 38 de gestación obteniéndose un recién nacido sano de 37 SG, que presenta ligera ictericia, Coombs directo positivo 4+, en el eluido se evidencia Anti Kell. En la primera analítica se evidencia Bilirrubina 5 (BI: 4,6) Hb: 12,6 g/dl e inicia fototerapia, permanece hospitalizado durante 8 días evolucionando de manera satisfactoria. El segundo caso finaliza la gestación a la semana 32 de gestación, por rotura prematura de membranas, y se obtiene recién nacido pretermino de 32 SG, Coombs directo negativo, Bilirrubina 2,1 (BI: 1,8) Hb: 16,4 g/dl e inicia fototerapia, con evolución favorable.

Conclusiones: En la actualidad es posible realizar el genotipo fetal en sangre materna para los antígenos D, K, c, C, E ù, y se pueden realizar a partir de la semana 11 de gestación, si bien la máxima sensibilidad es a partir de la 22, con el consiguiente ahorro de inmunoprofilaxis en gestantes con fetos RhD neg o inicio de tratamiento precoz únicamente en portadoras de fetos antígeno positivos.

Tabla 1. Antecedentes personales.

Características	Caso 1	Caso 2
Edad	31	28
Gestas	2	3
Abortos	0	0
Partos	1	2
Hijos vivos	1	1
Hijos muertos	0	1
FUM	15/09/19	25/10/20
Transfusiones	NO	SI
Número de transfusiones	0	2
Fecha de la última transfusión	0	21/05/11
Grupo	A+	O+
Fenotipo de la Madre	C+,c+,E+,e+,Cw-,Kell-	C+,c+,E+,e+,Cw-,Kell-
Fenotipo del padre	Kell +	Kell +

PO-051
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA REFRACTARIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Campos Davó E¹, Garzó Moreno A¹, Sarmiento Palao H¹, Gutiérrez Pastor N¹, López Marín J¹, Morillas Franco M¹, Pérez Sala M¹, Marco Vera P¹, Hernández Mateo L¹

¹Hospital General Universitario de Alicante

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad rara causada por el déficit de la actividad de la enzima ADAMTS13.

Métodos: Revisión bibliográfica.
Caso clínico: Mujer de 19 años que acude por sospecha de PPT. Se trata de una puérpera con trombopenia 7000/mm³ y anemia de 6,6 g/dL. Se objetivan esquistocitos (3,5%), por lo que se inicia de plamaféresis. Se confirmó PTT tras observarse actividad de ADAMTS13 de 0%, con presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 25 UA/mL. Se administra metilprednisolona 10mg/kg/día durante tres días y posteriormente se

realiza descenso paulatino hasta 5mg/kg/día. Al tercer día, se inicia rituximab en pauta estándar semanal. Al no lograr un aumento significativo de plaquetas, se procedió a plasmáferesis cada 12 horas e introducción de otros tratamientos inmunosupresores como vincristina y N-acetil-cisteína. Ante persistencia de trombopenia, se inicia el día 20 caplacizumab diario remontando las plaquetas a 100.000/mm³ en 36 h, con normalización de recuento plaquetar a los cuatro días. Sin embargo, los niveles de actividad de ADAMTS13 permanecieron 0%, por lo que se introdujo tratamiento con micofenolato de mofetilo y borte-zomib (4 ciclos). Tras cuatro meses de tratamiento con caplacizumab, se logra mantenimiento de cifras plaquetares, pero sin normalización de la actividad ADAMTS13.

Conclusiones: Los pacientes con sospecha de PTT deben ser tratados inmediatamente con recambios plasmáticos y terapia inmunosupresora: corticoides y rituximab, pudiendo precisar otro tipo de fármacos como vincristina, ciclofosfamida o borte-zomib. Actualmente, existe cada vez mayor consenso acerca del uso del anticuerpo anti-FvW, caplacizumab para control de la trombopenia. Nuestra paciente no alcanzó remisión completa tras ningún ciclo de tratamiento, pues la actividad de ADAMTS13 siempre se ha mantenido por debajo del 40%. A pesar de ello, no ha vuelto a presentar sintomatología de PTT, por lo que destacamos la importancia del uso de este fármaco y de un estrecho seguimiento. Existen distintas situaciones predisponentes al desarrollo de una PTT adquirida, como el embarazo, y también pueden aparecer asociadas a otros tipos de microangiopatía trombótica (MAT) como el SHUa, con alteración de la vía del complemento. Dada la ausencia de respuesta al tratamiento, es conveniente valorar la posibilidad de coexistencia de distintas alteraciones fisiopatológicas. Por ello, se ha solicitado el estudio genético del complemento en esta paciente, para descartar algún tipo de mutación a este nivel.

En el momento actual, existen distintas opciones de inmunosupresores cuyo objetivo es resolver el mecanismo basal, pero no se dispone de evidencia totalmente demostrada en ninguno de ellos.

Declaración de conflictos de interés: No tengo conflicto de interés.

PO-052

ANTÍGENOS DE ALTA INCIDENCIA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

Avila Idrovo LF¹, Rodríguez López JA¹, Mayani Mayani K¹, Lacalzada Higuera C¹, Pardina Echevarria M¹, Pérez Pinilla B¹, Andreu Sánchez P¹, Garcés Miranda GE¹, Ojeda Martín C¹, Betancor González L¹, Alvarez Brito AN¹, Hernández Pérez MJ¹, Benítez García A¹, Perdomo Baute MB¹, Bienert García AN¹, Solé Magdalena A¹, Hernández García MT¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: Los antígenos de alta incidencia son aquellos que están presentes en los hematíes de más del 99% de la población general, se han descrito cerca de 200 antígenos de alta incidencia, y su importancia radica, precisamente, en carecer de alguno de ellos, con el consiguiente riesgo de aloinmunización cuando estos sujetos se exponen mediante transfusión o embarazo a hematíes portadores de esos antígenos.

Métodos: Describimos tres casos, que presentaron una panaglutinina y autocontrol negativo, los resultados del estudio inmunohematológico se recogen en la Tabla 1, se envían las muestras a nuestro laboratorio de Referencia Banc de Sang i Teixist para completar el diagnóstico, el primer caso se trata de una paciente de sexo femenino, de 66 años, natural de Alemania, que se le diagnostica de un anti Kpb-b, la segunda paciente, de 59 años, Española, se le diagnostica anti Yta, la tercera paciente sexo femenino de 42 años, Española, se le diagnostica de un anti-Lu-b. Los antecedentes transfusionales se recogen en la Tabla 2. A todos los pacientes se les realizó adsorciones diferenciales con PEG y se descartó la presencia de aloanticuerpos significativos enmascarados. En todos los casos se identificó el anticuerpo de alta incidencia al enfrentarlos con una selección de células de fenotipo conocido, reaccionando con todos excepto con las de fenotipo implicado.

Resultados: El 100% de los casos son de sexo femenino, en el 100% de los casos se sensibilizaron tras recibir una transfusión de hematíes, en dos de los casos se precisó de transfusión de hematíes con el consiguiente proceso de obtención de hematíes carentes de antígenos, y en todos los casos se precisó optimizar cifras de hemoglobina con hierro y eritropoyetina.

Conclusiones: Ante una panaglutinación homogénea con autocontrol

positivo se deber tener presente como posibilidad diagnóstica un anticuerpo frente a un antígeno de alta incidencia, siendo imprescindible la identificación del mismo con las técnicas oportunas, dado que ocasionalmente pueden ser clínicamente significativos, en cuyo caso sería necesario transfundir sangre carente del antígeno.

Tabla 1. Antecedentes transfusionales.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (años)	66	59	42
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
Procedencia	Alemania	Española	Española
Embarazos	Si	No	Si
Historia Transfusional	Si	Si	Si
Fecha del diagnóstico	14/02/20	13/12/19	20/11/19
Fecha última transfusión	11/05/19	05/01/19	12/11/18
Número de transfusiones	2	4	3

Tabla 2. Estudios Inmunohematológicos.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Grupo Sérico	O	A	A
Grupo Hemático	O	A	A
Rh	Positivo	Positivo	Positivo
Escrutinio de anticuerpos irregulares	Positivo 4+ (4 células)	Positivo 4+ (4 células)	Positivo 4+ (4 células)
Identificación de Anticuerpos Irregulares	Panaglutinina	Panaglutinina	Panaglutinina
Autocontrol	Negativo	Negativo	Negativo
Coombs directo	Negativo	Negativo	Negativo
Prueba Cruzada	Incompatible 4+	Incompatible 4+	Incompatible 4+

Biología Hematológica, Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

PO-053

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA DE NEOPLASIAS MIELOIDES CON MUTACIONES EN LÍNEA GERMINAL EN DDX41

Andrés-Zayas Cristina¹, Suárez-González Julia¹, Rodríguez-Macías Gabriela², López Patricia³, Osorio Santiago³, Carbonell Diego³, Chicano María³, Muñoz Paula³, Kwon Mi³, Anguita Javier³, Díez-Martín José Luis⁴, Buño Ismael⁵, Martínez-Laperche Carolina³

¹Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España.; ²Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.; ³Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España.; ⁴Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.; ⁵Unidad de Genómica, Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.

Introducción: Tradicionalmente, las neoplasias mieloides (NM) han sido consideradas enfermedades esporádicas. Sin embargo, gracias al mayor uso de la secuenciación masiva (NGS), en los últimos años ha ido aumentando la identificación del número de pacientes con mutaciones germinales que predisponen al desarrollo de NM. En este contexto, uno de los genes reportados es *DDX41*. Este gen pertenece a la familia de helicasas DEAD-box y presenta múltiples funciones reguladoras. Se han descrito alrededor de 70 familias, haciendo de *DDX41* uno de los genes más frecuentemente mutados en el campo de la predisposición a NM. Así, en este estudio se plantea como objetivo analizar la frecuencia de mutaciones germinales en el gen *DDX41* y describir las características clínicas de los pacientes que las presentan dentro de una cohorte de pacientes diagnosticados de NM a través del empleo de un panel de genes de NGS.

Métodos: Se llevó a cabo el *screening* mutacional en 279 pacientes diagnosticados de NM. La extracción de ADN al diagnóstico se realizó a partir de muestras de MO o SP. Se prepararon las librerías mediante un panel de captura incluyendo 32 genes recurrentemente mutados en NM (Myeloid Neoplasm-GeneSGkit; Sistemas Genómicos). La secuenciación se llevó a cabo por NGS (MiSeq; Illumina). Para el análisis bioinformático se utilizó la plataforma GeneSystems[®] y el grado de patogenicidad de cada variante se valoró en base al *score* de la ACMG de 2015. Se evaluó el origen germinal de las variantes en muestras de LT o cultivo de fibroblastos por secuenciación Sanger. En los casos en los que fue posible amplió el estudio genético a los familiares.

Resultados: Se identificaron 8 variantes en el gen *DDX41*. Entre ellas, 6 variantes de 6 pacientes diferentes presentaban una VAF > 0.4 y se confirmaron en muestras no tumorales (3 en LT; 3 en fibroblastos), lo que representa una frecuencia en el estudio del 2.15% (6/279) (Figura 1; Tabla 1). Las variantes se describen en la Tabla 1; una de las variantes no había sido descrita con anterioridad (p.Asp30_Asp32del) y la más recurrente en este estudio fue la p.Arg339Cys, ambos con una segunda variante somática en el otro alelo del gen. Se comparó la localización de las mutaciones encontradas con las reportadas en la literatura. Así se observó que las mutaciones germinales suelen localizarse en la región N terminal y agruparse en el dominio DEAD-box, mientras que las mutaciones somáticas tienden a situarse en la región C terminal del gen (Figura 1). En la Tabla 1 se muestran las características clínicas y genéticas de los pacientes con NM de origen germinal. La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue de 63 años (47-77). Solo dos pacientes (33%) presentaban antecedentes familiares. Se encontraron mutaciones somáticas adicionales en un 67% de los pacientes (4/6) y un 80% presentaron cariotipo normal. El 50% de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad.

Conclusiones: El estudio de un panel de genes por NGS es una herramienta útil para identificar pacientes diagnosticados de NM con variantes germinales en el gen *DDX41*. La mayoría de los pacientes no

presentan antecedentes familiares, tienen cariotipo normal y adquieren mutaciones somáticas en el otro alelo del gen o en otros genes. Los pacientes confirmados, al igual que sus familiares, deben ser derivados a una consulta de consejo genético.

Declaración de conflicto de interés: Todos los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Figura 1. Distribución de las variantes a lo largo del gen *DDX41* en nuestra cohorte de pacientes y las descritas en la literatura. El color verde representa un origen germinal de la variante, mientras que el color rosa indica que la variante es somática.

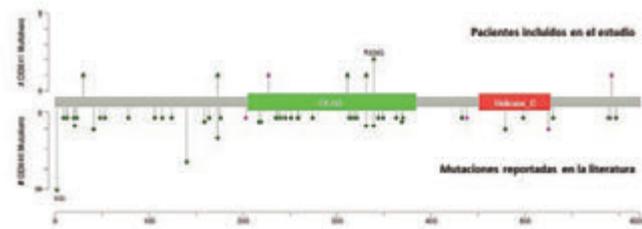


Tabla 1. Características de los pacientes con mutaciones germinales en *DDX41*. Abreviaturas: F: femenino; M: masculino; NM: neoplasia mieloides; AH: antecedentes hematológicos; AF: antecedentes familiares; LMA: leucemia mieloides aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; MO: médula ósea; SMP: síndrome mieloproliferativo; LPA: leucemia promielocítica aguda. El tiempo de latencia queda definido como el tiempo transcurrido entre la presentación de algún antecedente hematológico y el momento del diagnóstico de la neoplasia mieloides.

ID	Sexo	Edad al diagnóstico/años	Antecedentes	Tiempo de latencia/años	NM	Mutaciones germinales en DDX41	Alteraciones genómicas adicionales			Evolución clínica	AF	Estudio familiar (parentesco/%)
							Gen	Cariotipo	Trastorno			
1	F	77	Neoplasia	3 años	LMA	p.Arg339Cys	MLR(2)	Normal	Asintomático	Estable	No	0
2	F	52	Neoplasia	10 años	LMA	p.Arg339Cys, p.Arg339Cys	MLR(1), MLR(2), MLR(3), MLR(4), MLR(5), MLR(6), MLR(7), MLR(8), MLR(9), MLR(10), MLR(11), MLR(12), MLR(13), MLR(14), MLR(15), MLR(16), MLR(17), MLR(18), MLR(19), MLR(20), MLR(21), MLR(22), MLR(23), MLR(24), MLR(25), MLR(26), MLR(27), MLR(28), MLR(29), MLR(30), MLR(31), MLR(32), MLR(33), MLR(34), MLR(35), MLR(36), MLR(37), MLR(38), MLR(39), MLR(40), MLR(41), MLR(42), MLR(43), MLR(44), MLR(45), MLR(46), MLR(47), MLR(48), MLR(49), MLR(50), MLR(51), MLR(52), MLR(53), MLR(54), MLR(55), MLR(56), MLR(57), MLR(58), MLR(59), MLR(60), MLR(61), MLR(62), MLR(63), MLR(64), MLR(65), MLR(66), MLR(67), MLR(68), MLR(69), MLR(70), MLR(71), MLR(72), MLR(73), MLR(74), MLR(75), MLR(76), MLR(77), MLR(78), MLR(79), MLR(80), MLR(81), MLR(82), MLR(83), MLR(84), MLR(85), MLR(86), MLR(87), MLR(88), MLR(89), MLR(90), MLR(91), MLR(92), MLR(93), MLR(94), MLR(95), MLR(96), MLR(97), MLR(98), MLR(99), MLR(100)	Evolutivo	Progresivo	No	0	
3	F	52	Neoplasia	13 años	SMD	p.Arg339Cys	MLR(1)	Normal	Asintomático	Estable	No	0
4	F	77	Neoplasia	3 años	SMD	p.Arg339Cys	Normal	Normal	Progresivo	Estable	No	20
5	M	66	Neoplasia	-	SMD	p.Arg339Cys	MLR(1), MLR(2)	Normal	Asintomático	Progresivo	No	0
6	F	67	Neoplasia	17 años	SMP	p.Arg339Cys	MLR(1), MLR(2)	Normal	Progresivo	Estable	No	0

PO-054

DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE. IMPLICACIÓN DEL REORDENAMIENTO DE MYC

De La Torre Corona Laura¹, Morales Camacho Rosario María², Caballero Velázquez Teresa², González Carrasco Noelia¹, Prats Martín Concepción², Vargas De Los Monteros María Teresa²

¹Hospital Universitario Virgen Macarena; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: La implicación de factores genéticos en el pronóstico del mieloma múltiple (MM) ha supuesto una revolución en el seguimiento y tratamiento de esta patología en los últimos años. Entre ellos, el reordenamiento del gen MYC es de los más recientemente estudiados, siendo numerosas las guías que apuestan por su papel en la recaída tras el tratamiento. Sin embargo, no existen aún series de casos sobre la implicación del mismo al diagnóstico del MM.

Objetivos: Estudio de la incidencia del reordenamiento del gen MYC entre la población estudiada en el Hospital Virgen del Rocío (HUVR) tanto en el diagnóstico como en la recaída de MM; implicación clínica y asociación con anomalías recurrentes.

Materiales y Métodos: Análisis retrospectivo de estudios FISH realizados en el HUVR sobre selección de células plasmáticas (CP) en médula ósea (MO) desde enero de 2019 hasta abril de 2020 en pacientes diagnosticados de MM. Las sondas empleadas fueron LSI p53 (17p13.1), LSI IgH break apart, LSI t(11;14) IgH / CCND1, LSI t(4;14) IgH / FGFR3, aneuploidia multicolor panel (LSI D5S23/D5S721, CEP9 y CEP159), LSI 1q21

/ 1p32 y sonda LSI MYC break apart. Para el diagnóstico de MM se utilizaron los criterios OMS-17.

Resultados: De las 113 muestras de MO recibidas de pacientes con MM, 12 fueron positivas para reordenamiento MYC, 6 en el diagnóstico y 6 en la recaída. La media de edad fue de 66,8 años al diagnóstico y de 69,8 años en recaída. De los casos con MYC reordenado al diagnóstico, tres lo fueron como anomalía única, dos junto a la amplificación 1q21 y uno con reordenamiento IGH-MAF-t(14;16)(q32;q23) asociado. La infiltración media de CP en MO fue de 35,3%, 24% con MYC como única anomalía y 46,7% con MYC asociado. En cuanto al estadio, el ISS-R fue de II-III y el estadio Durie-Salmon de III, tres con síntomas B (pérdida de peso) y tres sin ellos. Destacar que todos los pacientes se diagnosticaron en el contexto de fracturas patológicas y dos asociaban fracaso renal agudo; a su vez, solo un paciente mantenía seguimiento previo por GMSI. Actualmente, los seis pacientes se encuentran en tratamiento, dos pendientes de trasplante y cuatro recibiendo esquema de primera línea. Todos los pacientes con MYC reordenado en recaída (6 casos) tenían antecedente de GMSI y llevaban años de seguimiento y tratamiento; las alteraciones citogenéticas asociadas más frecuentes fueron la amplificación 1q21 y la aneuploidía, ninguno de ellos con síntomas B. En la recaída infiltración en MO fue de 37,2%, IIS-R II-III y Durie-Salmon II-III. Tres de los pacientes presentaron síntomas B (pérdida de peso) y dos tuvieron fracturas patológicas. Destacar que tras la recaída, dos pacientes se encuentran en tratamiento, tres siguen progresando tras segunda y tercera línea, y uno falleció tras siete estrategias.

Conclusiones: El reordenamiento de MYC es una alteración de baja incidencia en la serie de pacientes con MM estudiados. Un análisis preliminar de nuestros datos indica que en pacientes en recaída y coincidiendo con la literatura, aparece como segunda mutación. La presencia de MYC reordenado al diagnóstico podría acompañarse de un porcentaje alto de infiltración de MO por CP, más aún cuando se asocia a otras anomalías genéticas. A su vez, los pacientes debutan de una forma más rápida y florida. Destacamos que estos pacientes están presentando una evolución tórpida y progresiva. Para poder llegar a conclusiones definitivas, será necesario aumentar casuística y completar la evolución de los pacientes.

PO-055

TRANSLOCACIONES EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA: REVISIÓN DE 69 PACIENTES DE LA BASE DE DATOS DEL GRUPO ESPAÑOL DE SMD CON UN CARIOTIPO EVALUABLE

Grau Javier¹, Costa Dolors², Nomdedeu Meritxell³, Solé Francesc⁴, Cervera José⁵, Such Esperanza⁵, Insunza Andrés⁶, Calasanz María José⁷, Oiarzabal Itziar⁸, Hernández Jesús María⁹, Azaceta Gemma¹⁰, Cañamero Eloi¹, Sánchez Joaquín¹¹, Martín María L¹², Bargay Joan¹³, Gómez Valle¹⁴, Cervero Carlos Javier¹⁵, Allegue María J¹⁶, Collado Rosa¹⁷, Granada Isabel¹

¹Institut Català d'Oncologia. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras. Hospital Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona; ²Unidad de Hematopatología. Hospital Clínic. Barcelona; ³Banc de Sang i Teixits. Hospital Clínic. Barcelona; ⁴Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras; ⁵Hospital Universitario La Fe. Valencia; ⁶Hospital Marqués de Valdecillas. Santander; ⁷Universidad de Navarra; ⁸Hospital Txagorritxu. Vitoria; ⁹Hospital Universitario de Salamanca; ¹⁰Hospital Clínico Universitario de Zaragoza; ¹¹Hospital Reina Sofía. Madrid; ¹²Hospital Doce de Octubre. Madrid; ¹³Hospital Son Llatzer. Mallorca; ¹⁴Hospital Universitario de la Princesa. Madrid; ¹⁵Hospital Virgen de la Luz. Cuenca; ¹⁶Complejo Hospitalario de Pontevedra; ¹⁷Hospital General de Valencia

Introducción: En los síndromes mielodisplásicos (SMD) *de novo* se detectan anomalías cromosómicas en la mitad de los casos, siendo las pérdidas y ganancias de material genético los hallazgos citogenéticos más frecuentes. Por el contrario, las translocaciones equilibradas recurrentes son poco frecuentes (1-4%). En un estudio anterior, sobre las translocaciones en SMD y LMMC en una cohorte de 8016 pacientes de la base de datos del Grupo Español de SMD, la incidencia de translocaciones fue del 4%, en la mayoría de los casos fueron translocaciones equilibradas (86%) y en el 55% de casos se encontró formando parte de un cariotipo complejo o monosómico. Los cromosomas más frecuentemente involucrados en frecuencia decreciente fueron 3, 1, 7, 2, 11, 5, 12, 6 y 17.

Objetivo: Identificar las translocaciones asociadas a los SMD rela-

cionados con la terapia (SMD-t), establecer su frecuencia en una cohorte de 677 pacientes de la base de datos del Grupo Español de SMD y comparar los resultados con las translocaciones observadas en los SMD y LMMC *de novo*.

Tabla 1. Frecuencia de los puntos de rotura involucrados ≥ 2 translocaciones.

Translocación	Cariotipo	Translocación reportada
der(1)t(1;5)(p36;p22)	CC>3 (CM)	LAM-NOS,ARS: t(1;5)(p36;p21)
t(1;8)(q22;p22)	CC>3 (CM)	
t(2;3)(p21;q28)	A	M2,LAM-NOS: t(2;3)(p22;q28)
t(2;4;5)(p13;p15;q12)	CC>3 (CM)	
t(2;6)(q32;p21)	CC>3 (CM)	
der(3)t(3;5)(p11;p11)	CC>3 (CM)	
der(3)t(3;5)(p13;p13)	CC>3 (CM)	
t(3;11)(q26;q23)	A	LMC,M4: t(3;11)(q25;q23)
t(4;6)(q24;q23)	CC>3 (CM)	
t(4;18)(q31;q22)	CC>3 (CM)	
der(5)t(5;5)(q13;q33)	CC>3 (CM)	
der(5)t(5;12)(q13;q13)	CC>3 (CM)	
t(5;20)(q13;q13)	CC>3 (CM)	
der(6)t(3;6)(q11;p25)	CC (CM)	
t(6;10)(q14;q26)	A	
der(7)t(7;18)(p12;q11)	AA (CM)	
der(7)t(7;21)(p11;q11)	AA (CM)	
t(7;11)(q11;p13)	CC>3 (CM)	
t(7;13)(q10;q10)	CC>3 (CM)	
der(8)t(3;8)(q24;p14)	CC>3	
t(9;12)(q10;q10)	AA	
t(10;11)(q11;q23)	CC>3 (CM)	
der(11;16)(q13;p13)	CC>3 (CM)	
der(11)t(11;17)(p13;q27)	CC>3 (CM)	
t(11;15)(q25;q11)	A	M3: t(11;15)(q25;q12)
der(12)t(12;18)(q10;q10)	CC>3 (CM)	
t(12;13)(q12;p11)	AA (CM)	
t(12;17)(p12;q12)	AA	M1,M2,LAM-NOS: t(12;17)(p13;q11-12)
t(12;18)(p12;18q21)	AA (CM)	
t(12;18)(q13;q11)	CC>3 (CM)	
der(16)t(15;16)(q11;p13)	CC>3 (CM)	
der(17)t(3;17)(q11;p11)	CC>3 (CM)	
der(17)t(5;17)(p11;p11)	CC>3 (CM)	
der(17)t(7;17)(p12;p11)	CC>3 (CM)	
t(17;20)(q10;p10)	CC>3 (CM)	
der(18)t(6;18)(q11;q23)	CC>3 (CM)	
der(22)t(8;22)(q13;q13)	CC	
t(X;5)(q13;q35)	A	
t(X;14)(q26;q32)	AA	

A: translocación aislada; AA: translocación asociada a otra alteración; CC: cariotipo complejo; CC>3: cariotipo complejo con >3 alteraciones; CM: cariotipo monosómico; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; LMMCJ: leucemia mielomonocítica crónica juvenil

Tabla 2. Translocaciones no reportadas previamente en LAM/SMD.

Cromosomas	Puntos rotura brazo p	n	Puntos rotura brazo q	n
1	p36 (PRDM16)	3	q10	4
			q21-22	3
2	p21 (THADA)	4	-	-
3	p11	2	q11	2
			q21 (RPN1)	3
			q26 (MECOM)	4
5	p11	3	q12-13	4
6	p21	3	q11	2
7	p10	3	q10-11 (HIP)	3
	p11-p12	4		
8	-	-	q13	2
11	p13 (RBTN2)	2	q12-13 (HRASLS5)	3
			q23 (KMT2A)	9
12	p11-12	3	q10	2
			q12-13	5
13	-	-	q10	3
14	-	-	q10-11	2
15	-	-	q11	2
16	p13.3	2	-	-
17	p11 (CYT5B)	2	q10	2
18	-	-	q10	2
			q11	3
			q23	3
19	p13 (ENL,EZA,TCF3,BCL3 y ELL)	2	-	-
21	-	-	q11	2
			q22 (RUNX1)	3
22	-	-	q13 (PHF21B)	2

Resultados: Seiscientos setenta y seis pacientes presentaron anomalías cromosómicas, 72 (11%) presentaron una pérdida aislada del cromosoma

soma sexual (67 cromosoma Y y 5 cromosoma X). Identificamos 94 translocaciones en 89 (13%) pacientes. Los puntos de rotura del reordenamiento fueron evaluables en 75 (80%) translocaciones. Las translocaciones fueron equilibradas en 45 (60%) casos y desequilibradas en 30 (40%). Todos los cromosomas, excepto el Y, estaban involucrados. Los cromosomas más frecuentemente implicados en orden decreciente fueron: 3 (n = 16), 11 (n = 16), 7 (n = 14), 1 (n = 12), 5 (n = 10), 6 (n = 10), 12 (n = 10), 18 (n = 10), 2 (n = 8), 17 (n = 6), 4 (n = 5), 21 (n = 5), 8 (n = 4), 13 (n = 4), 10 (n = 3), 14 (n = 3), 16 (n = 3), 19 (N = 3), 15 (n = 2), 20 (n = 2), 22 (n = 2), X (n = 2) y 9 (n = 1). Diecinueve translocaciones (25%) se encontraron en cariotipos como alteración cromosómica única, 17 (23%) asociada con otra alteración cromosómica (7 como parte de un cariotipo monosómico), 3 (4%) como parte de un cariotipo complejo con 3 alteraciones y 36 (48%) como parte de un cariotipo complejo con > 3 alteraciones. Todos los cariotipos complejos eran cariotipos monosómicos, excepto uno. El 67% de las translocaciones que afectaron las regiones 3q26-28 y 11q23 se presentaron como alteración cromosómica aislada. Hubo 39 translocaciones no descritas previamente en LAM/SMD y ninguna de ellas recurrente.

Conclusiones: En este estudio los SMD-t, en comparación con los SMD *de novo*, presentaron más incidencia de translocaciones (13% vs 4% reportado en la literatura), más translocaciones no balanceadas (40% vs 14%) y con mayor frecuencia como parte de un cariotipo complejo y/o monosómico (61% vs 55%). Los cromosomas más frecuentemente involucrados fueron por orden decreciente: 3, 11, 7, 1, 5, 6, 12 y 18, similares a los descritos en los SMD y LMMC *de novo*. La mayoría de las translocaciones que afectaron las regiones 3q26-28 y 11q23, al igual que en los SMD y LMMC *de novo*, fueron alteraciones aisladas (83 y 67% respectivamente).

PO-056

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LAS VARIACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNV) DE LOS GENES *IKZF1*, *CDKN2A/B*, *PAX5*, *EBF1*, *ETV6*, *BTG1*, *RB1* Y *PAR1* EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA-B

Hidalgo Gómez Gloria¹, Velasco Pablo², Murillo Laura², Murciano Thais², Martínez Morgado Noemí¹, Blanco Adoración¹, Tazón Vega Bárbara¹, Gallur Laura¹, Saumell Silvia¹, Navarrete Mayda¹, Fox Maria Laura¹, Palacio Garcia Carlos¹, Barba Pere¹, Bosch Francesc¹, Díaz de Heredia Cristina², Ortega Margarita¹

¹Servei d'Hematologia, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Experimental Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona; ²Servei d'Oncologia i Hematologia pediàtrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona

Introducción: La variación en el número de copias (CNV) en forma de delección completa o parcial de los genes *IKZF1*, *RB1*, *PAR1* y/o *EBF1* en la leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) confiere un peor pronóstico, con supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 10 años del 68%. Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación para estratificar los pacientes pediátricos con LLA-B en función de las alteraciones citogenéticas y las CNV, definiendo cuatro grupos de riesgo con impacto pronóstico. El objetivo de este trabajo ha sido determinar si las CNV pueden cambiar el pronóstico determinado por las alteraciones citogenéticas en una serie de pacientes pediátricos con LLA-B.

Métodos: Análisis retrospectivo de CNV en 97 pacientes diagnosticados de LLA-B entre enero-2014 y mayo-2020 incluidos en las guías de recomendaciones terapéuticas LLA/SEHOP-PETHEMA 2013, mediante el kit SALSA MLPA P335 (MRC Holland), que incluye sondas para *IKZF1*, *CDKN2A/B*, *PAX5*, *EBF1*, *ETV6*, *BTG1*, *RB1* y *PAR1*.

Resultados: De los 97 casos se incluyeron en el estudio 49 que cumplían los criterios para poder realizar el MLPA (=30% de blastos en médula ósea y DNA de alta calidad). Las características clínico-biológicas se detallan en la Tabla 1. Los genes que se deleccionaron con más prevalencia fueron: *ETV6* (41%), *PAX5* (28%), *CDKN2A/B* (26%) e *IKZF1* (18%). No se observaron CNV en el 27% de los casos, mientras que mostraron 1, 2 o =3 CNV el 26%, 18% y 29% respectivamente. El 51% de los casos presentaron CNV de buen pronóstico (CNV-BP), 21 con citogenética de riesgo estándar (CIT-RE) (43%), 4 con citogenética de riesgo intermedio (CIT-RI) (8%) y ningún paciente con citogenética de alto riesgo (CIT-AR). En el 33% de los casos se observaron CNV de mal pronóstico (CN-MP);

6 pacientes con CIT-RE (12%), 9 con CIT-RI (19%) y 1 con CIT-AR (2%). La edad =10 años, el riesgo citogenético intermedio y alto y la presencia de recaída se ha dado con mayor frecuencia en el grupo CNV-MP, siendo las diferencias significativas (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínico-biológicas según el grupo de riesgo de CNV.

	Grupo de riesgo de CNV*			P
	CNV-BP	CNV-PI	CNV-MP	
Pacientes totales	25	8	16	
Sexo				
Femenino	13	1	8	ns.
Masculino	12	7	8	
Edad				
0-9 años	23	6	7	0,008
10-15 años	2	1	8	
≥16 años	0	1	1	
Recuento de leucocitos				
<50 x 10 ⁹ /L	23	5	13	ns.
>50 x 10 ⁹ /L	2	3	3	
Tipo de LLA-B				
Pro B	0	1	1	ns.
B común	25	6	11	
Pre B	0	0	2	
EMR día+14				
<5%	20	6	9	ns.
>5%	5	2	5	
EMR día+33				
<0,05%	23	8	10	ns.
>0,05%	2	0	3	
Grupo de riesgo citogenético[†]				
CIT-RE	21	4	6	0,025
CIT-RI	4	3	9	
CIT-AR	0	1	1	
Remisión completa				
Sí	25	8	13	ns.
No	0	0	2	
Recaída				
Sí	0	1	4	0,027
No	25	7	11	
Éxito				
Sí	1	0	2	ns.
No	24	8	14	
Supervivencia global (mediana en meses)	32	32	16	
Supervivencia libre de enfermedad a los 2 años	100%	80%	64%	0,004

*Grupo de riesgo de CNV-CNV de buen pronóstico (CNV-BP; no presentaban ninguna delección de los genes estudiados, delecciones aisladas de *ETV6*, *PAX5* o *BTG1* y los casos con delecciones de *ETV6* acompañadas por una delección adicional aislada de *BTG1*, *PAX5* o *CDKN2A/B*); CNV de mal pronóstico (CNV-MP; delección en *IKZF1*, *PAX1*, *EBF1* o *RB1*) y CNV de pronóstico intermedio (CNV-PI; cualquier otro patrón no mencionado anteriormente) (Hamadeh et al. 2019).
[†]Grupo de riesgo citogenético: estándar (CIT-RE; *ETV6*-*IKZF1*, hiperdiploidia alta), alto (CIT-AR; *BCR-ABL1*, reordenamientos de *KMT2A*, casi hipodiploidia, hipodiploidia baja, *AMP21* o *t(17;19)*) e intermedia (CIT-RI; todos los demás casos con citogenética alterada o normal). [Se ha considerado significativa cuando p<0,05]

Tabla 2. Características de los pacientes que han recaído.

Caso	Características	Alteraciones citogenéticas	Grupo de riesgo citogenético	Grupo de riesgo de CNV	Perfil CNV (delecciones)	Grupo de riesgo de CNV*
A	43 años, 2 años de evolución (CIT-RE) (SLE 1,2%)	30% reordenamiento de <i>ETV6</i> (30% reordenamiento 7:8)(<i>BCR-ABL1</i>), <i>CDKN2A/B</i> y 30% <i>IKZF1</i> (30%)	CIT-RE	Alto	<i>IKZF1</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>PAX5</i> , <i>ETV6</i> , <i>BTG1</i>	CNV-MP
B	44 años (CIT-RE)	60% <i>CDNF2</i>	CIT-RE	Alto	<i>IKZF1</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>PAX5</i>	CNV-PI
C	44 años (CIT-RE) (SLE 1,2%)	60% <i>PAX5</i>	CIT-RE	Alto	<i>CDKN2A/B</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>PAX5</i>	CNV-PI
D	43 años (CIT-RE) (SLE 1,2%)	40% 3 copias <i>PAX5</i>	CIT-RE	Estándar	<i>IKZF1</i>	CNV-PI
E	43 años (CIT-RE) (SLE 1,2%)	70% <i>PAX5</i>	CIT-RE	Alto	<i>PAX5</i> , <i>RB1</i>	CNV-MP

CIT-RE: reordenamiento de *ETV6*-*IKZF1*, hiperdiploidia alta; CIT-RI: reordenamiento de *KMT2A*, casi hipodiploidia, hipodiploidia baja, *AMP21* o *t(17;19)*; CIT-AR: *BCR-ABL1*, reordenamientos de *KMT2A*, casi hipodiploidia, hipodiploidia baja, *AMP21* o *t(17;19)*; y intermedia (CIT-RI; todos los demás casos con citogenética alterada o normal). [Se ha considerado significativa cuando p<0,05]

La SLE a los dos años ha sido del 100% para CNV-BP, del 80% para las CNV de pronóstico intermedio (CNV-PI) y del 64% para CNV-MP (Figura 1). De los 49 pacientes han recaído cinco, todos ellos dentro del grupo de citogenética estándar o intermedia; cuatro con CNV-MP y uno CNV-PI (Tabla 2). Dos casos (A y B) presentaban reordenamiento de *CRLF2* y ambos tenían un perfil de CNV con delección de *IKZF1*, delección de *CDKN2A* y delección bialélica de *CDKN2B*. El caso C tenía un cariotipo complejo con reordenamiento de *PAX5* y un perfil de CNV-PI

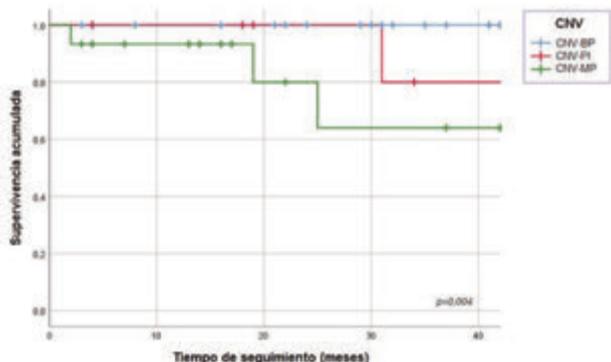
con delección bialélica *CDKN2A/B* y delección de *PAX5*. El caso D era una alta hiperdiploidía y presentaba una delección aislada de *IKZF1*. Por último, el caso E tenía un cariotipo complejo con la *t(1;19)* y un perfil de CNV-MP con delección de *PAX5* y *RB1*.

CONCLUSIÓN: El análisis de CNV en pacientes pediátricos con LLA-B permite una mejor clasificación del riesgo biológico de la enfermedad. A pesar de ser una muestra pequeña, los resultados aquí presentados reproducen lo descrito en la literatura. La combinación del riesgo citogenético convencional y el análisis de CNV permite identificar un grupo de muy buen pronóstico (CIT-RE y CNV-BP) y un grupo con una mayor probabilidad de recaída (CIT-RE/RI y CNV-MP).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Proyecto financiado por la fundación FERRO.

Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad según el grupo de riesgo de CNV.



Se recogió el cariotipo, los datos clinicobiológicos del diagnóstico y la respuesta al tratamiento con ITK de 1ª línea. Para el estudio de la incidencia acumulada de respuesta óptima y la obtención de la respuesta molecular mayor (RMM) se llevó a cabo un análisis de riesgos competitivos donde el evento principal fue la obtención de respuesta óptima a los 3, 6 o 12 meses o la obtención de RMM. El evento competitivo fue cambiar de ITK o morir antes de la revaloración de los 12 meses sin haber realizado respuesta óptima o sin haber alcanzado RMM, respectivamente.

Resultados: Se analizaron un total de 378 cariotipos de pacientes diagnosticados de LMC de 13 centros. 221 (58%) fueron hombres, 324 (86%) presentaban una *t(9;22)(q34;q11)* clásica, 26 (7%) una *t(9;22)v* y 27 (7%) ACA. De los 262 (69%) pacientes evaluables, el 97% se diagnosticaron en fase crónica y el 82% presentaban un índice de Sokal bajo o intermedio. La incidencia acumulada de respuesta óptima a los 3 meses fue del 57% (IC 95%: 55-58%), a los 6 meses del 71% (IC 95%: 68-75%) y a los 12 meses del 73% (IC95%: 69-78%) sin observarse diferencias estadísticamente significativas según el cariotipo (clásico, Phi variante o ACA) ($p=0.317$) (Figura 1). La incidencia acumulada de obtención de RMM fue del 65% (IC95%: 58-71%) sin encontrarse tampoco diferencias estadísticamente significativas en función de la citogenética ($p=0.161$). La SG a los 5 años del total de la serie fue del 85% (IC95%: 80-90%). Según el tipo de cariotipo al diagnóstico, clásico, Phi variante o ACA, la SG a los 5 años fue del 88% (IC95: 83-93%), 76% (IC95: 57-95%) y 64% (IC95: 42-88%) respectivamente ($p=0.010$) (Figura 2).

PO-057

CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y SU IMPACTO PRONÓSTICO AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN QUINASA

Cañamero Giró Eloi¹, García Olga¹, Boque Concepción², Sitges Marta³, Vallansot Rolando Omar⁴, Cisneros Adela¹, Cortes Montserrat⁵, Gener Georgina⁶, Vela Dolors⁷, Font Llorenç⁸, Pineda Alberto⁹, Xandri Marisol¹, Santafé Encarnación¹, Espasa Andrea¹, Comes Martina¹, Xicoy Blanca¹, Zamora Lurdes¹, Granada Isabel¹, Navarro José Tomás¹, Grau Javier¹

¹Institut Català d'Oncologia. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras. Hospital Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona; ²ICO-Hospital Duran i Reynals (Hospital de Llobregat); ³ICO-Hospital Universitari Josép Trueta (Girona), Hospital Sant Jaume (Calella), Hospital Comarcal de Blanes (Blanes); ⁴Hospital Universitari Joan XXIII (Tarragona); ⁵Hospital de Granollers (Granollers); ⁶Hospital de Mataró (Mataró); ⁷Hospital de Mollet del Vallès (Mollet); ⁸Hospital Verge de la Cinta (Tortosa); ⁹Hospital Esperit Sant (Santa Coloma)

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por la translocación *t(9;22)(q34;q11)* responsable del gen de fusión *BCR-ABL1* en el cromosoma 22 derivativo o cromosoma Philadelphia (Ph). Actualmente sigue habiendo un pequeño grupo de pacientes que todo y el correcto tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa (ITK) no alcanzan respuestas moleculares profundas y/o evolucionan a formas agresivas de la enfermedad o fase blástica (FB). El impacto pronóstico de las alteraciones cromosómicas adicionales al cromosoma Philadelphia (ACA) en el momento del diagnóstico, (5-10% de los pacientes en FC), no está bien definido. Si bien se observa una menor tasa de respuestas moleculares mayores, no parecen influir en la supervivencia global de los pacientes. Por otro lado, las translocaciones variantes al cromosoma Ph (*t(9;22)v*), presentes en el 2-10%, no parecen tener impacto pronóstico en la respuesta al tratamiento ni en la supervivencia global de la enfermedad.

Objetivo: Caracterizar las alteraciones citogenéticas presentes en el momento del diagnóstico en pacientes con LMC y analizar su impacto pronóstico al tratamiento con ITK.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes con LMC cuyo análisis citogenético se realizó en nuestro centro entre los años 2007 y 2019.

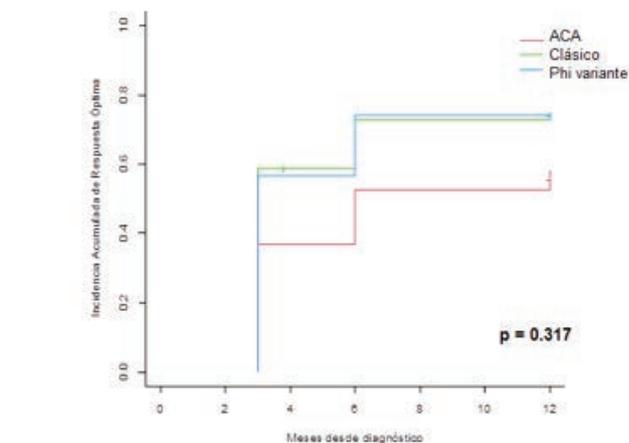


Figura 1. Incidencia acumulada de respuesta óptima según el cariotipo.

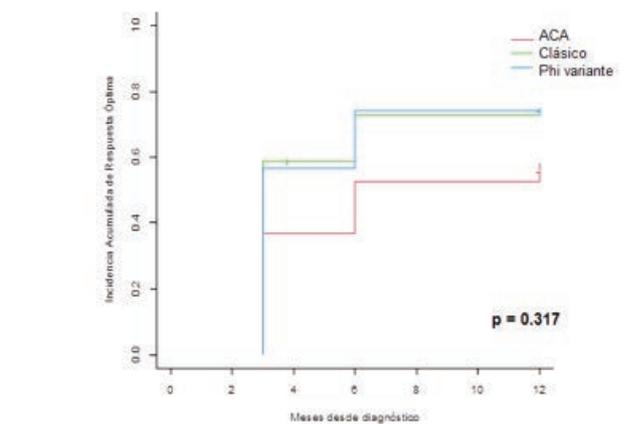


Figura 2. Supervivencia global según el cariotipo.

Conclusiones: En esta serie la incidencia de *t(9;22)v* y ACA ha sido similar a la descrita en otros trabajos. En este estudio no se ha observado

que las t(9;22)v y las ACA al diagnóstico condicionen una peor respuesta a los ITK de primera línea. A diferencia de lo observado en otros estudios, en esta serie, los pacientes con ACA al diagnóstico presentan de forma estadísticamente significativa una menor supervivencia global.

Subvencionado en parte con las becas PI14/01974 FIS, Instituto Carlos III, SGR 288 (GRC) y Fundación "La Caixa"

PO-058

LINFOCITOSIS B MONOCLONAL: SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN UN PERÍODO DE 10 AÑOS EN UN ÚNICO CENTRO

Aliste Fernández Miguel¹, Perea Durán Granada¹, Muñoz Marín Luz¹, Aguadero Acera Vicente¹

¹Hospital Universitario Parc Taulí. Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí I3PT-Universidad Autónoma de Barcelona. Sabadell

Introducción: La linfocitosis B monoclonal (LBM) se define por la presencia en sangre periférica de $<5 \times 10^9/L$ linfocitos B clonales (LBC) en ausencia de un síndrome linfoproliferativo crónico B. El 75% de las LBM presentan un fenotipo LLC. Se han identificado diferentes factores de riesgo que predicen evolución a LLC. En este estudio se han analizado las características y la evolución de una cohorte de pacientes diagnosticados de LBM en un único centro.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados de LBM desde enero de 2009 a mayo de 2018. Según el inmunofenotipo se clasificaron en 3 categorías: LBM tipo LLC, tipo LLC-Atípica y fenotipo NO-LLC. Se recogieron los datos al diagnóstico de edad, sexo, cifra absoluta de LBC, lactato deshidrogenasa (LDH), β_2 microglobulina (β_2 MG) y de los estudios citogenéticos. Se evaluó la progresión a LLC y se calculó la tasa de progresión a los 5 años del diagnóstico. Se analizó la relación entre marcadores inmunofenotípicos (CD38 y ZAP70) y citogenéticos (test Chi-cuadrado) y de la cifra absoluta de LBC (test t-Student) con la evolución a LLC. Finalmente se realizó una curva ROC con la cifra de LBC. Para los cálculos estadísticos se empleó el programa SPSS, considerándose estadísticamente significativo una $P=0,05$.

Resultados: Los resultados de cada variable en cada uno de los grupos aparecen recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1.

	Tipo LLC	Tipo LLC-Atípica	Tipo NO-LLC
N (%)	92(72)	11(9)	24(19)
Edad, media (años)	70	80	70
Sexo (M/F)	48/44	5/6	5/19
LBC, media ($\times 10^9/L$)	2,99	1,65	1,64
LDH elevada (%)	3/90(3,3)	3/10(30)	0/24(0)
β_2 MG elevada (%)	14/60(23,3)	3/4(75)	12/18(66,6)
FISH:			
Del13q (%)	23/59(39)	1/1	1/4
+12 (%)	5/59(8)	0/1	1/4
Del11q/Del17p (%)	2/59(3)	0/1	0/4
CD38+	4	2	1
ZAP70+	7/80	0/1	0/2

Con una mediana de seguimiento de 59 meses, un 20,4% de los pacientes con LBM progresaron a LLC siendo la tasa de progresión a los 5 años del 20%. Sólo un 3,9% (n=5) de los pacientes precisaron tratamiento de la LLC siendo la tasa de progresión a una LLC que requirió tratamiento del 4,9%. Dentro de los grupos de LBM NO-LLC y LLC-Atípica sólo un paciente en cada grupo progresó a síndrome linfoproliferativo. No se observó una relación significativa entre la presencia de CD38, ZAP70 o alteraciones citogenéticas y la evolución a LLC. Sin embargo, la cifra absoluta de LBC fue superior en los pacientes que progresaron a LLC respecto a los que no ($P=0,003$). El estudio de la curva ROC mostró un área bajo la curva de 0,696. Una cifra absoluta de LBC = $1,85 \times 10^9/L$ predice la ausencia de progresión a LLC con una sensibilidad del 94,4%, especificidad del 37,8% y un valor predictivo negativo del 96,9%. **Conclusiones:** La mayoría de pacientes diagnosticados de LBM se mantuvieron estables durante el periodo de estudio, siendo la tasa de progresión a LLC a los 5 años del 20% aunque sólo un 3,9% de estos pacientes requirió tratamiento por su enfermedad.

La presencia de alteraciones citogenéticas, CD38 o ZAP70 no predicen la evolución a LLC en nuestra cohorte, probablemente por el bajo número de pacientes con factores de mal pronóstico. Sin embargo, la cifra absoluta de LBC, al igual que en otros estudios, se asocia de forma significativa con la progresión a LLC.

Conflicto de interés Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PO-059

ANÁLISIS DE PRECISIÓN DEL ESTUDIO DE SUBPOBLACIONES MONOCÍTICAS EN SANGRE PERIFÉRICA POR CITOMETRÍA DE FLUJO

Risco Gálvez Irene¹, Alonso Prieto Carmen¹, Benet Campos Carmen¹, Tejada Chaves Christian¹, Garcés Piquer Sonia¹, Martí de Talavera Jaime¹, Valero Nuñez Marta¹, Lorente Alegre Pablo¹, López Martínez Aurelio¹, Más Ochoa Carmen¹, López Chuliá Francisca¹, Hueso Alejandro¹

¹Hospital Arnau de Vilanova

Introducción: El estudio por citometría de flujo (CMF) de subpoblaciones monocíticas en sangre periférica (SP) es una prueba recomendada por la ELN para el diagnóstico de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Se ha observado un aumento del porcentaje de monocitos clásicos (MO1) en pacientes con LMMC. El principal inconveniente de esta estrategia es la dificultad para definir la separación entre subpoblaciones de monocitos (MO1, MO2, MO3), cuyas variaciones podrían conllevar implicaciones clínicas. En el estudio inicial realizado por Selimoglu-Buet *et al*, se empleó un algoritmo de selección de poblaciones automatizado (SPADE) para confirmar la selección, sin embargo, estos algoritmos no son empleados generalmente en la práctica clínica habitual. El objetivo de este estudio es evaluar la precisión (reproducibilidad y repetibilidad) del análisis manual por citometría de flujo para el diagnóstico de LMMC.

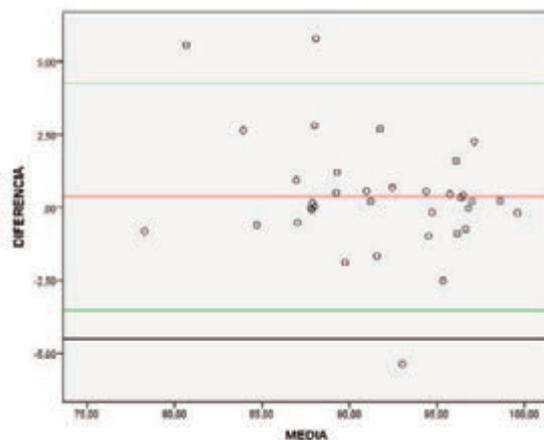


Figura 1. Gráfico de Bland-Altman. Reproducibilidad entre observadores expertos (O1 y O2). Eje X: media de las mediciones de O1 y O2. Eje Y: diferencia entre las mediciones de O1 y O2. La línea roja representa el promedio de las diferencias de las mediciones. Las líneas verdes representan los límites de concordancia (límites superior e inferior del intervalo de confianza 95% del promedio de las diferencias de las mediciones). No se observaron errores sistemáticos en las mediciones ($p=0,11$).

Material y Métodos: Se incluyeron 71 muestras de SP de 64 pacientes que correspondían a monocitosis persistentes (n=21), monocitosis reactivas agudas (n=5), LMMC (n=20) y controles sanos (n=25). Se empleó el siguiente panel de anticuerpos monoclonales: CD16/CD64/CD56/CD2/CD24/CD14/CD45 (Navios, BC) y se analizó manualmente con el software Infinicyt 2.0 (Cytognos). Para el estudio de reproducibilidad, todas las muestras se evaluaron por tres observadores independientes [O1, O2 (expertos) y O3 (principiante)]. La repetibilidad se estudió analizando 2 muestras extraídas en momentos diferentes (intervalo < 3 meses) de 6 pacientes con diagnóstico de LMMC. La pre-

cisión se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI) para la comparación del porcentaje de subtipos de monocitos y el coeficiente de concordancia kappa para el diagnóstico de LMMC vs monocitosis reactiva (MR).

Resultados: La reproducibilidad interobservador para los MO1, MO2 y MO3 fue muy buena (CCI 0,96, 0,92 y 0,93, respectivamente). La concordancia diagnóstica fue excelente entre O1 -O2 (kappa = 0,83) (Figura 1), y fue buena entre O1-O3 (kappa = 0,79) y O2-O3 (kappa = 0,79). La repetibilidad se evaluó para cada uno de los observadores. Para el O1, la concordancia fue muy buena para los MO1 y MO3 (CCI 0,95 y 0,93) y buena para los MO2 (CCI 0,74). La concordancia del O2 fue buena para los MO1, MO2 y MO3 (CCI 0,79, 0,86, 0,79). Para el O3, la repetibilidad fue muy buena para los MO1, MO2 y MO3 (CCI 0,96, 0,97, 0,92). La concordancia diagnóstica fue moderada para O1 y O2 (kappa = 0,57) y aceptable para el O3 (kappa = 0,33).

Conclusiones: La precisión del estudio de subpoblaciones de monocitos (% MO1, MO2 y MO3) por CMF es buena o muy buena en cuanto a reproducibilidad interobservador y repetibilidad. La concordancia diagnóstica (LMMC vs MR) muestra una mayor variabilidad, especialmente en cuanto a repetibilidad. El grado de experiencia del observador, las limitaciones de un punto de corte fijo y probablemente otros factores intrínsecos de la muestra influyen estas discordancias, por tanto, el estudio de CMF debe emplearse de manera integrada con otros procedimientos diagnósticos.

Los investigadores de este estudio no tienen conflicto de intereses.

PO-060

ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS TRANSCRIPCIONALES ENTRE LAS MUTACIONES IDH2 R140 Y R172 MEDIANTE LA MODELIZACIÓN EN EL ORGANISMO CAENORHABDITIS ELEGANS

González Romero Elisa¹, Rosón Burgo Beatriz², Liquori Alessandro², Ibáñez Mariam³, Boluda Navarro Mireia, Morote Faubel Mireya², Martínez Cristina², SanJuan-Pla Alejandra², Sargas Claudia², García Cristian², Llop Marta⁴, Barragan Eva⁴, Montesinos Pau, Sanz Guillermo, Sanz Miguel Ángel, Millán José María⁵, Vázquez Manrique Rafael⁶, Cervera José Vicente⁶

¹Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ²Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia, ES.; ³CIBER de oncología (CIBERONC), Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia; ⁴CIBER de oncología (CIBERONC). Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia; ⁵Grupo de Investigación Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, IIS La Fe, Valencia. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid. Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras IIS La Fe-CIPF, Valencia.; ⁶Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia.

Introducción: Mutaciones heterocigotas en el gen isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) se encuentran en distintos tipos de cáncer, como en la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), donde las mutaciones más recurrentes son la R140 y la R172. La proteína mutada resultante presenta una ganancia de función por la cual es capaz de producir el oncometabolito 2-hidroxiglutarato (2-HG). Este produce alteraciones epigenéticas y celulares que desencadenan el bloqueo de la diferenciación celular de las células hematopoyéticas. A pesar de afectar al mismo gen, los pacientes muestran un comportamiento clínico diferente. En trabajos previos hemos identificado variaciones transcriptómicas entre pacientes con estas dos mutaciones que pueden explicar, al menos en parte, las diferencias clínicas y moleculares observadas. Para estudiar de forma exhaustiva estas diferencias hemos aprovechado la alta conservación evolutiva que existe en la vía de IDH2 para modelizar estas mutaciones en el organismo *Caenorhabditis elegans*.

Métodos: Para desarrollar los modelos *in vivo* se empleó el protocolo co-CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)/Cas9, que nos ha permitido, además de editar el homólogo en gusano *idh2*, modificar el gen *dpy-10*, alterando la morfología del gusano. Para ello se ha usado una mezcla con la proteína Cas9 recombinante, sgRNA y un DNA molde con cada una de las mutaciones y otro mix similar para editar el gen *dpy-10*. Además de introducir las mutaciones de forma individual, se generó un modelo con ambas mutaciones en homocigosis.

Resultados: Mediante PCRs y secuenciación Sanger se confirmó la presencia de cada una de las mutaciones en la descendencia de los gusanos inyectados. Además, se analizaron las posibles modificaciones

inespecíficas (*off targets*) derivadas de la técnica CRISPR/Cas9. Los *off targets* analizados fueron el gen *Y43F4B.5*, en los modelos con la mutación R140, y los genes *F32H5.3*, *C37H5.13* y *F35D2.2*, en el caso de los modelos con la mutación R172. Se estudiaron los mismos cuatro genes en los modelos de gusano con ambas mutaciones, confirmando la ausencia de modificaciones indeseadas en estos genes. Para comprobar si estos modelos reproducen las características moleculares observadas en los pacientes, se analizarán los niveles del oncometabolito 2-HG mediante espectrometría de masas, esperando observar un aumento en estos modelos. Por otro lado, mediante RNAseq se estudiarán los cambios transcriptómicos entre las tres cepas de gusanos generadas y se compararán con los resultados previos obtenidos.

Conclusiones: Mediante el método de edición génica CRISPR hemos generado modelos de gusanos *C. elegans* con las mutaciones R140, R172 o ambas. Estos modelos permitirán explorar los procesos moleculares que podrían estar implicados en las diferencias observadas entre las dos mutaciones de IDH2

Financiación: CB16/12/00284, FEHH 2018-2020; GV/2019/084; ISCIII: PI16/01113, PI16/00665, PI18/01472, PI18/01340, PI19/0730 y PI19/00812; IMI2 Exp.116026.

Conflicto de interés: Los autores declaran no presentar conflicto de interés.

PO-061

VALORACIÓN DEL PANEL MIELOIDE PLUS (SOPHIA GENETICS) DE FUSIONES GÉNICAS ASOCIADAS A HEMOPATÍAS MALIGNAS EN COMPARACIÓN CON TÉCNICAS CITOGENÉTICAS

Bernal Sánchez Mónica¹, Morente Constantín Estefanía¹, Palacios Rodríguez Jorge², Garrido Collado María Pilar¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada; ²Hospital Universitario Nuevo San Cecilio De Granada

Introducción: El estudio de anomalías cromosómicas mediante técnicas citogenéticas (cariotipo y FISH (Hibridación Fluorescente *In Situ*)) constituye una herramienta importante en la caracterización y estratificación de riesgo de las hemopatías malignas. Sin embargo, en los últimos años, el desarrollo de técnicas de secuenciación masiva en Oncohematología, ha permitido la incorporación de nuevas aplicaciones como la detección de reordenamientos cromosómicos con una sensibilidad mayor que las técnicas citogenéticas. En este trabajo presentamos una validación del panel Mieloide Plus (MYS+) (Sophia Genetics), que permite evaluar más de 100 transcritos de fusión asociados a neoplasias hematológicas.

Material y Métodos: 43 pacientes con hemopatías malignas (25 pacientes diagnosticados de Leucemia Mieloide Aguda [LMA] *de novo*, 12 con LMA secundaria, 5 con Leucemia Linfocítica Aguda de estirpe B [LLA-B] y 1 paciente con LLA de estirpe T [LLA-T]) fueron secuenciados con el panel MYS+. Partiendo de muestras de ARN, se siguió el protocolo indicado y las librerías se secuenciaron junto a librerías de ADN para el estudio de mutaciones en genes mieloides, en un MiSeq (Illumina) con química V2 (2*250 ciclos). Los resultados de secuenciación se analizaron con la aplicación DDM de Sophia Genetics. A 33 de estos pacientes se les realizó cariotipo de médula ósea, e igualmente, 33 pacientes fueron estudiados para FISH empleando sondas para los reordenamientos *CBFB-MYH11*, *MLL*, *PML-RARA*, *AML1-ETO* y/o *BCR-ABL1*, según la patología. En el estudio de concordancia se determinó el índice Kappa.

Resultados: En 17 de los 43 (39.5%) pacientes estudiados con el panel MYS+ se detectó una fusión génica, mientras que 13 de los 33 casos de FISH (39.9%) y 6 de los 33 pacientes de cariotipo (18.2%), presentaron una translocación cromosómica. La concordancia alcanzó el 81% entre los resultados del panel MYS+ y FISH, con solo 3 casos en los que se obtuvo discrepancia de resultados (2 muestras con reordenamiento *MLL* positivo por técnica FISH y negativo por secuenciación y un caso *PML-RARA* positivo por FISH y cariotipo que no fue detectado por técnicas moleculares [secuenciación y PCR cuantitativa], por lo que se sospechó de un posible transcrito atípico). En cambio, la concordancia fue del 46% entre los resultados de secuenciación y cariotipo, debido probablemente a la menor sensibilidad de éste último en la mayoría de las discordancias observadas.

Conclusión: La detección de transcritos de fusión con el panel MYS+ mediante técnicas de secuenciación masiva puede constituir una metodología de gran utilidad en el diagnóstico y pronóstico de las hemopatías malignas, bien complementando la información aportada

por la citogenética, bien pudiendo desempeñar, en algunos casos, el papel abordado por el FISH. En contraposición, estas técnicas de secuenciación de alto rendimiento siguen siendo procedimientos largos y complejos, siendo preciso una mejora de la metodología encaminada a acortar los tiempos de respuesta en el estudio de las hemopatías malignas.

*Los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-062

NUEVA PROPUESTA DE ESTUDIO DEL LINFOMA DE HODGKIN MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO

Álvarez Flores Beatriz¹, Sopena Corvinos María¹, Fernandez González Ataulfo¹, Villarubia Espinosa Jesús¹, Medrano Élez María¹, García de la Fe Javier¹, Soto del Pecho Beatriz¹, Guillén Santos Raquel¹, Cava Valenciano Fernando¹

¹Laboratorio Clínico Central de la Comunidad de Madrid. Hospital Infanta Sofía

Introducción: La citometría de flujo, a pesar de ser de gran relevancia en el diagnóstico de una amplia variedad de leucemias y linfomas, no ha resultado de utilidad en el diagnóstico del linfoma de Hodgkin (LH). Se hipotetiza que es debido al gran tamaño celular y a la fragilidad de las células de linfoma de Hodgkin y de Reed-Stenberg. Algunos autores (Jonathan R. Fromm y colaboradores) han conseguido detectar con alta sensibilidad y especificidad linfomas de Hodgkin en muestras procedentes de biopsias ganglionares, pero estos resultados no han sido reproducibles por los laboratorios de rutina de diagnóstico clínico.

El objetivo de este trabajo es mostrar una nueva estrategia de estudio mediante citometría de flujo del linfoma de Hodgkin, sencilla y reproducible que permitirá orientar de una forma más precisa al patólogo para el diagnóstico final de esta entidad.

Métodos: Se estudiaron un total de 162 muestras, 123 procedentes de biopsias ganglionares, 33 de punción de aguja fina y 6 de biopsias de aguja gruesa. Se aplicó un panel de tres tubos (Tabla 1), el primero para descartar linfoma no Hodgkin B (tubo 1) y los otros dos (tubo 2 y 3) para, en caso de no detectarse población B clonal, estudiar la población linfocitoide T y valorar presencia de LH. Las células se adquirieron en un citómetro de flujo de 8 Colores (BD FACSCanto II) y se analizaron con el programa *Infinicyt*. El análisis estadístico se realizó con el programa MedCalc. Estudio de LH: aquellos casos en los que no se detectó población B clonal se estudió la expresión de CD71 en la población T CD4+ y en los linfocitos no T (B + NK). Para su correcta valoración se utilizó un tubo “fluorescence minus one” (FMO). Se calculó el ratio de expresión de CD71 en la población T CD4+ y en la población de linfocitos B+NK (Ratio CD71). El punto de corte óptimo según la curva ROC del ratio de CD71 fue de 0.5, considerándose casos sugestivos de LH aquellos con ratio superior o igual a 0.5 y no sugestivos de LH aquellos cuyo ratio resultó menor de 0.5.

Tabla 1.

Panel de anticuerpos								
Tubo	FITC	PE	PerCP-Cy5.5	PE-Cy7	APC	APC-Cy7	V450	V500
1	Kappa	Lambda	CD19	CD5	CD10	CD20	CD45	HLA-DR*
2	CD15	CD30	CD4	CD8	CD71	CD3	CD45	
3	CD15	CD30	CD4	CD8	FMO	CD3	CD45	

* Opcional

Resultados: Considerando el estudio anatomopatológico como técnica gold estándar, un 83,95% de casos (136) fueron correctamente diagnosticados por citometría de flujo con una sensibilidad y especificidad de 82% y 85% respectivamente. 12 de los casos resultaron falsos negativos y 14 falsos positivos.

Conclusiones: La citometría de flujo a pesar de no ser una técnica diagnóstica del linfoma de Hodgkin, sirvió para realizar una correcta orientación en un 83,95% de los casos tras la aplicación de esta nueva aproximación de estudio del linfoma de Hodgkin. Esta propuesta de estudio resulta fácil de implementar en los laboratorios de rutina clínica y de una forma estandarizada, ya que la aplicación de FMO reduce la variabilidad interpersonal en el análisis de los casos. El diagnóstico final, no obstante, debe ser integrado considerándose fundamentalmente el estudio anatomopatológico.

PO-063

CITOGÉNÉTICA 2.0: UNA NUEVA VERSIÓN DEL ATLAS DE GENÉTICA Y CITOGÉNÉTICA EN ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA

Rodríguez Vicente AE¹, Matías Martín J¹, González T², Santos Mínguez S¹, Miguel García C¹, Hernández MA¹, Dessen P³, García JL⁴, Dal Cin P⁵, Huret JL⁶, Hernández Rivas JM⁷

¹IBSAL. IBMCC. CIC Universidad de Salamanca-CSIC, Spain; ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario. Salamanca, Spain; ³Génétique des Tumeurs, 985 INSERM, Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif, France; ⁴Molecular Medicine Unit, Department of Medicine, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL) and Institute of Molecular and Cellular Biology of Cancer (IBMCC), University of Salamanca-SACYL-CSIC, Salamanca, Spain; ⁵Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston (MA), USA; ⁶Genetics, Department Medical Information, University and Hospital of Poitiers, INSERM U 935, 86021 Poitiers, France; ⁷IBSAL. IBMCC. CIC Universidad de Salamanca-CSIC. Servicio de Hematología. Hospital Universitario. Salamanca, Spain

Desde su creación en 1997 por Jean-Loup Huret, el Atlas de Genética y Citogenética en Oncología y Hematología se ha convertido en un recurso imprescindible para citogenetistas, biólogos moleculares y hematólogos. Además es una herramienta educativa para estudiantes de medicina y ciencias de la salud. Recibe más de 1 millón de visitas anuales y se publica como una revista científica, referenciada por Scopus y Embase. El desarrollo de las herramientas tecnológicas ha favorecido la creación de un entorno digital donde la rapidez, el dinamismo y la flexibilidad en el intercambio de información son esenciales. Por lo tanto, es imprescindible mejorar la capacidad de adaptación del Atlas e incorporar nuevos contenidos como datos de biomarcadores, dianas terapéuticas y los procedentes de metodologías de alto rendimiento como Next Generation Sequencing.

Métodos: Se ha construido una base de datos relacional en MySQL basada en la estructura original del Atlas, migrándose los datos y almacenándolos en formato JSON para darle más versatilidad. Además, para dotarla de solidez y funcionalidad, se está trabajando en la limpieza y purificación de los datos. La estructura de las páginas se ha programado en lenguajes sólidos como PHP y Javascript.

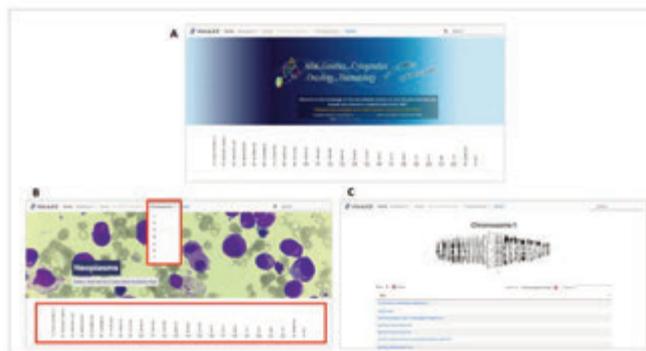


Figura 1.

Resultados: Hemos desarrollado una versión actualizada del Atlas, adaptada a las nuevas herramientas de Internet, con una imagen renovada más visual y un diseño atractivo (Figura 1A) que facilita una navegación intuitiva y de fácil acceso. Manteniendo la esencia del Atlas, los contenidos se han organizado en cuatro bloques: *Neoplasms* (que comprende neoplasias hematológicas, tumores sólidos y enfermedades propensas al cáncer), *Genes*, *Scientific Reviews* y *Chromosomes*. Además, desde la página de inicio se puede acceder a los cromosomas mediante una lista desplegable o mediante los ideogramas situados en la parte inferior (Figuras 1B y 1C). Como novedad, las enfermedades se han organizado según las clasificaciones de la WHO. Los genes se organizan en tablas dinámicas (Figura 2A) y permite el acceso rápido al artículo correspondiente clicando en el gen/enfermedad. Todos los artículos se pueden descargar en formato pdf (Figura 2B). Además se ha desarrollado un nuevo motor de búsqueda que permite realizar búsquedas avanzadas y rápidas gracias a palabras

clave dentro del contenido del Atlas. El sitio web se ha optimizado para su visualización en diferentes dispositivos (ordenadores, tablets, móviles) y navegadores, minimizando el tiempo de carga de la web a pesar de la gran cantidad de elementos e imágenes que contiene. La recepción, revisión y aceptación de nuevas contribuciones deben ser abordadas de manera efectiva y rápida, por lo que se ha desarrollado una herramienta online, similar a las de las revistas científicas, para facilitar su manejo y gestión (Figura 3).

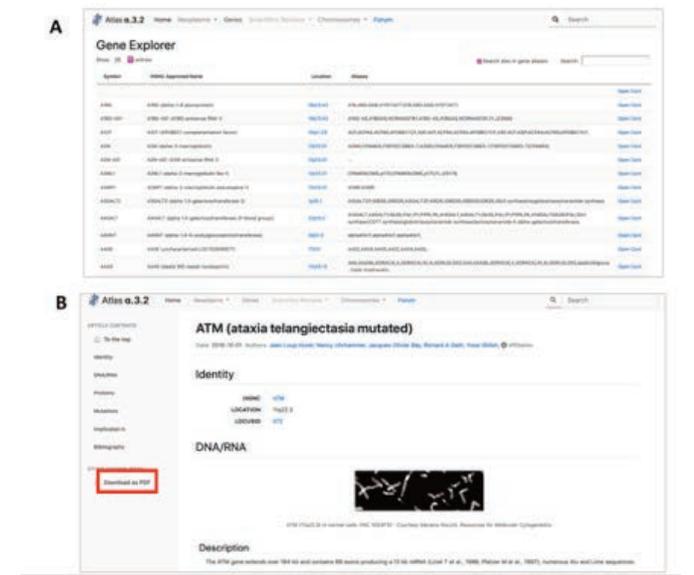


Figura 2.



Figura 3.

Conclusiones: Todos estos cambios están encaminados a desarrollar una nueva versión del Atlas, con la misma esencia pero adaptada a las herramientas informáticas más avanzadas, con un diseño actual y poniendo los recursos más modernos al servicio de la Citogenética. No existe ningún conflicto de interés.

PO-064
IMPACTO PRONÓSTICO DE LA FRACCIÓN DE DELECCIÓN DE TP53 EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

Quintela Vílchez D¹, Grau Cat J¹, García Calduch O, Sureda Balari AM², Clapés Puig V², González Montes Y³, Martín Batista S⁴, Sarra Escarre J⁴, Font Ferre L⁵, Ruiz Xivillé N¹, Méndez López A, Villena Permanyer C, Abril Sabater L, Ibarra Fernandez G, Huguet Mas M, De la Fuente Montes C, Ribera Santasusana JM, Granada Font I, Oriol Rocafiguera A, Navarro Ferrando JT

¹Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut Català d’Oncologia. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona.; ²Servicio de Hematología. Institut Català d’Oncologia. Hospital Duran i Reynals, Institut d’Investigació Biomèdica de Bellvitge, Universitat de Barcelona.; ³Servicio de Hematología. Institut Català d’Oncologia. Hospital Universitari Dr. Josép Trueta. Universitat de Girona.; ⁴Servicio de Hematología. Institut Català d’Oncologia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Universitat Rovira i Virgili.; ⁵Servicio de Hematología. Institut Català d’Oncologia. Hospital Verge de la Cima de Tortosa

Introducción: La delección del cromosoma 17p13 (TP53) tiene un impacto pronóstico desfavorable en pacientes con MM por lo que se recomienda su detección, mediante FISH, en el momento del diagnóstico. En un estudio reciente, los pacientes con = 55% de células patológicas con la delección presentaron una menor supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), aunque se desconoce el porcentaje mínimo de células con la delección que se asocian a un efecto peyorativo.

Objetivo: Evaluar el impacto pronóstico del porcentaje de núcleos con delección de TP53 al diagnóstico en pacientes con MM.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 60 pacientes con MM y delección de TP53 al diagnóstico, detectada por FISH (XL TP53/17cen/deletion Probe, MetaSystems) a partir de selección de células plasmáticas mediante bolas magnéticas CD138+, en 6 hospitales del Institut Català d’Oncologia, entre los años 2009-2019. Se recogieron las características clínico-biológicas al diagnóstico, los tratamientos realizados y fecha de la muerte o último control. La categorización de los pacientes según el punto de corte de células con delección de TP53 se obtuvo mediante el paquete de R *maxstat*.

Resultados: En la Tabla 1 se describen las características clínico-biológicas de la serie. No se observó una relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de células plasmáticas con delección de TP53 como variable continua y la SG, [HR 1,009 (IC 95%: 0,995-1,023), p=0,211]. El punto de corte de TP53 que maximizó las diferencias entre las curvas de SG fue de 84%. Categorizando los pacientes tomando como punto de corte este valor, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG [mediana (IC95%)] [TP53=84 (n=51): 4,5 años (2,7-6,4) y TP53>84 (n=9): 1,5 años (0,7-2,4), p=0,018], e indicadoras para la SLP [mediana (IC95%)] [TP53=84 (n=51): 2,7 (0,7-4,6) y TP53>84 (n=9): 0,98 (0,3-1,7), p=0,05] (Figura 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las categorías de R-ISS (p=0,587) ni en el número de líneas de tratamiento (p=0,925) al comparar los puntos de corte de TP53.

Conclusiones: En esta serie, no se observó una relación directa entre el porcentaje de delección de TP53 y la SG, aunque cuando se categorizaron los pacientes alrededor del valor de TP53 obtenido para maximizar la diferencia entre las curvas de SG (84), los pacientes con mayor porcentaje de núcleos delecionados presentaron una tendencia a una menor SG.

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

Tabla 1. Características clínico-biológicas de la muestra.

		SERIE TOTAL (n=60)
Hombre, n (%)		35/60 (58)
Edad, mediana (min, max) años		69.5 (40, 87)
Fracción de delección TP53 (min, max)		48.5 (6, 98)
R-ISS, n (%)	I	5/51 (10)
	II	30/51 (59)
	III	16/51 (31)
Beta2 microglobulina, mediana (min, max) mg/L		4.15 (2, 21)
Albumina, mediana (min, max) g/L		38.8 (4, 49)
LDH, mediana (min, max) U/L		183 (79, 660)
Seguimiento (min, max) años		1.9 (0.1, 10)
Supervivencia global (min, max) años		3.4 (2.6, 4.1)
Nº líneas tratamiento	Soporte/Paliativo	8
	1	29
	2	11
	>2	6

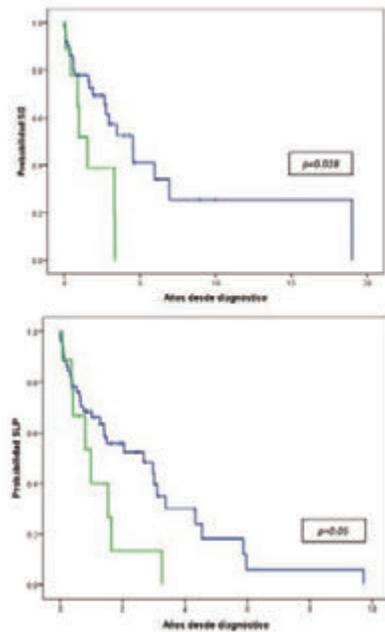


Figura 1. SG y SLP de TP53 \leq 84 (azul) y TP53>84 (verde).

PO-065

PERFIL DE LAS POBLACIONES T CIRCULANTES REGULADORAS DEL SISTEMA INMUNE EN LINFOMA NO HODGKIN B DE NUEVO DIAGNÓSTICO

García Ballesteros C¹, Alonso Prieto C¹, Gómez Beltrán E², Valero Nuñez M¹, Navarro Cortina I¹, Fernández Zarzoso M², Donato Martín E², Risco Gálvez I¹, López Martínez A¹, Mas Ochoa C¹, Benet Campos C¹, López Chuliá F¹

¹Hospital Arnau Vilanova (Valencia); ²Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia)

Introducción: La interacción de las células tumorales con el microambiente circundante ha demostrado ser un factor determinante en la biología tumoral de los LNH-B. Las células T son importantes moduladoras de la interacción entre las células linfomatosas y el microambiente tumoral. Algunas subpoblaciones T son de especial relevancia por su interacción con las células B o su papel en la respuesta inmune tumoral. Asimismo, la expresión de algunos marcadores (PD-1, PD-L1...) es fundamental en el desarrollo de tolerancia al clon tumoral y constituye una diana terapéutica. Estas subpoblaciones han sido estudiadas ampliamente a nivel ganglionar, sin embargo, la información acerca de la distribución y valor pronóstico de las diferentes subpoblaciones linfocitarias T circulantes en pacientes con LNH-B es escasa. El objetivo de este estudio es determinar la distribución de diferentes subpoblaciones linfocitarias T relacionadas con la respuesta inmune tumoral [linfocitos T reguladores (Treg), T helper, T helper foliculares (THF), T reguladores foliculares (TRF), linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), células CD8+CXCR5+], así como la expresión de PD-1 en estas subpoblaciones en una cohorte de pacientes con LNH-B de nuevo diagnóstico en comparación con controles sanos.

Material Y Métodos: Se incluyeron en el estudio 42 muestras, 31 pacientes con LNH-B al diagnóstico (48,4% LDCGB n=15; 42% LF n=13; 9,6% otros subtipos n=3) y 11 controles sanos, procedentes de 2 centros. Se realizó un análisis por citometría de flujo (Navios, BC) con los siguientes marcadores: tubo 1 (CXCR5/CCR8/CD25/PD1/linaje/CD4/CD127/CD3/CD45) y tubo 2 (CXCR5/CCR6/CD25/PD1/linaje/CD4/CD127/CD3/CXCR3/CD45); y un estudio automatizado de poblaciones linfocitarias (CD3/CD4/CD8/CD19/CD56) (Aquios, BC). Las diferentes subpoblaciones se definieron según los siguientes marcadores: Treg (CD4+CD25+CD127-), Thelper(CD4+CD25-CD127+), THF (CD4+CD25-CD127+CXCR5+), TRF (CD4+CD25+CD127-CXCR5+), TIL (CD3+CCR8+). El estudio estadístico se realizó mediante la comparación de medias o medianas con el software SPSS v24.

Resultados: La mediana de edad (años) fue de 64 (40-91) y 52 (41-70) en los pacientes y controles, respectivamente; y la distribución por sexo

(V/M) fue de 48.5% (n=16)/51,5% (n=17) en los pacientes y 36% (n=4)/64% (n=7) en los controles, sin diferencias significativas entre ellos. El porcentaje de linfocitos T (CD3+) en pacientes con LNH-B fue inferior a los controles (p=0.07). En el análisis univariante, se encontraron diferencias significativas (p < 0.05) entre pacientes con LNH-B y controles sanos en el recuento de PMN, la ratio de linfocitos absolutos/monocitos absolutos (ratio L/M), la ratio CD4/CD8, y los porcentajes de células NK, TRF, TIL y células CD8+CXCR5+. La expresión de PD1 en los pacientes con LNH-B se encontró aumentada con respecto a los controles en las células CD8+ y en los TIL. El análisis multivariante mostró como variables independientes la ratio L/M, el porcentaje de células NK, TRF, TIL y células CD8+CXCR5+, así como, el aumento de expresión de PD1 en CD8+ y en TIL (Tabla 1).

Conclusiones: La distribución de subpoblaciones linfocitarias circulantes relacionadas con la respuesta inmune tumoral en pacientes con LNH-B muestra un patrón diferencial que podría reflejar las alteraciones inmunitarias asociadas al linfoma, constituyendo un potencial marcador subrogado del estado inmune.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Tabla 1. Variables con diferencias estadísticamente significativas entre controles y pacientes con LNH-B. DE: Desviación Estándar.

	LNH Media/Mediana (rango)/DE	CONTROLES Media/Mediana (rango)/DE	Análisis Univariante p-valor	Análisis Multivariante p-valor
L/M ratio	3/3,9 (0,5-19,7) 3,9	3,2 / 3,2 (2,2-4,6) 0,8	0,022	0,74
TRF	7,8 / 8,1 (0,21-16,76) 3,9	4,4 / 4,4 (1,74-7,01) 1,7	0,038	0,015
TIL	10,7 / 7,7 (0,5-39,89) 9	2,1 / 2,2 (1,4-3,05) 0,5	0,001	0,002
CD4+/CD8+	1,8 / 1,7 (0,4-4,5) 0,9	2,6 / 2 (0,51-5,48) 1,4	0,047	0,04
CD56+	16,4 / 12 (1-44,2) 11,8	4,5 / 4,5 (0,26-8,80) 3,3	0,001	0,001
CD8+CXCR5+	42,7 / 15,4 (1-99) 43	4,1 / 2,4 (1,12-9,28) 3,2	0,000	0,007
CD8+ PD1	11,5 / 11,2 (0,55-47,60) 11,7	3,6 / 3 (0,77-7,91) 2,6	0,037	0,016
TIL PD1	10,6 / 7,5 (0,68-52,27) 11,7	2,9 / 2 (1,40-6,37) 1,6	0,01	0,037

PO-066

CITOMETRÍA DE FLUJO COMO HERRAMIENTA COMPLEMENTARIA EN EL ESTUDIO DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA GANGLIONAR

Uribe Morales L¹, Notario C¹, Breña J¹, Busnego MT¹, Tenorio P¹, Alberich MP¹, Hillebrand P¹, Marin A¹, Lorenzo Y¹, González H¹, Figueroa A¹, Hernández P¹, Sánchez A¹, Cabello A¹, Marrero C¹, Hernanz N¹, Rios P¹, Oliva A¹, Rios M¹, Mesa MC¹

¹Hunsc

Introducción: Las adenopatías pueden ser de causa reactiva, metastasis, linfomas, leucemias, etc. La técnica de elección para el diagnóstico de la patología ganglionar es la anatomía patológica (AP) (histopatología e inmunohistoquímica). Sin embargo presenta algunas limitaciones: subjetividad del análisis, reproducibilidad limitada e inversión de tiempo. La citometría de flujo (CF) requiere una muestra pequeña y es capaz de detectar células aberrantes con una sensibilidad de 1/10000. La gran cantidad de anticuerpos monoclonales específicos y la posibilidad de combinar 4 o más fluorocromos para definir el perfil celular y la naturaleza neoplásica de las proliferaciones linfoides hacen que esta herramienta sea más sensible y rápida. Existe un circuito protocolizado en nuestro hospital por el que los ganglios extraídos se reciben en fresco en el Servicio de AP y este nos proporciona muestra a Hematología. Allí se corta y se suspende en 1 ml de solución salina/ PBS. El panel de anticuerpos monoclonales empleado es el LST (Lymphoid Screening Tube) según Euroflow (CD20, CD4, CD8, IgL, IgK, CD5, CD19, TCRgd, CD3). Se realiza un registro de los tiempos y resultados obtenidos del estudio inmunofenotípico (IF) de ganglio con respecto al anatomopatológico.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se revisaron los informes de Hematología y AP de las muestras recibidas en nuestro servicio desde el 1 de enero de 2018 hasta el 30 de junio del 2020. Se elaboró una hoja de cálculo incluyendo servicio remitente, edad y sexo de los pacientes, diagnósticos IF y AP, días hasta la emisión de los informes y concordancia de resultados. Se entendió como concordante la detección de clonalidad, síndromes linfoproliferativos B, proliferación aumentada de celularidad T, aumento de cociente CD4/CD8.

Resultados: Se obtuvieron 164 informes procedentes de 82 muestras. Los servicios remitentes: Otorrinolaringología (40), Cirugía General (24), Torácica (5), Medicina Interna (5), Maxilofacial (4), Cirugía Pediátrica (2), Urología (1) y Radiología Vascul Intervencionista (1). 39 de las muestras fueron de mujeres, 43 de varones. El rango de edades comprendía de los 6 a los 89 años, con una media de edad de 54. El material obtenido: 75 exéresis de ganglio completo, 6 PAAFs y 1 testicular. 11 de las muestras no valorables (insuficiente, contaminada por formol, tejido necrótico, graso...) y de las 71 valorables, en 7 de ellas hubo disparidad diagnóstica (1 a favor del IF), obteniendo 65 diagnósticos, 47 correspondientes a procesos tumorales. Con respecto al tiempo de emisión de informes por parte de Hematología, 21 fueron emitidos en el mismo día, aumentando a 51 en las primeras 24 horas (71%) con una mediana de días de 1 frente a 7 de AP.

Conclusiones: A pesar de las limitaciones de este estudio (muestra no siempre representativa, escasez de anticuerpos monoclonales empleados), la CF se abre paso como herramienta de apoyo y aproximación diagnóstica al estudio de la patología ganglionar. Las cualidades que la caracterizan objetividad, sensibilidad y rapidez del método, la llevan a tener muy en cuenta sobretodo en aquellos casos en los que el factor tiempo sea primordial por la urgencia clínica, pero siempre sin olvidar que el diagnóstico definitivo lo aportará el estudio anatomopatológico.

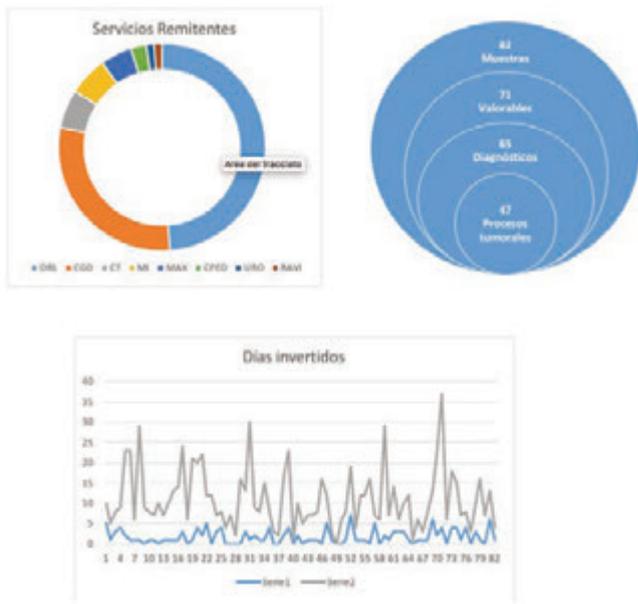


Figura 1.

PO-067

UTILIDAD CLÍNICA DE LA RT-QPCR PARA LA DETECCIÓN DE LA RECAÍDA MOLECULAR EN LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA CON REORDENAMIENTO PML-RARALFA. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Insunza Oleaga Lucía¹, Del Orbe Barreto Rafael¹, Arzuaga Mendez Javier¹, Blanco Barbero Socorro¹, Roldán Pérez Lidia¹, Serrano Sanz Maite¹, Roldán Galiacho Verónica¹, Ancin Arteaga Idoya¹, Céspedes López Roberto¹, Moreno Gámiz Maite¹, Lobo Olmedo Ana¹, Aranguren del Castillo Laura¹, Amutio Díez Maria Elena¹, García Ruiz Juan Carlos¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) con reorde-

namiento PML-RARalfa conforma una entidad propia dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2017 de las Leucemias Agudas con alteraciones genéticas recurrentes. Aunque pueden debutar con clínica grave (coagulación intravascular diseminada con aumento de fibrinólisis), tienen un pronóstico favorable con altas tasas de curación, no obstante, existe un grupo de pacientes que pueden experimentar recaídas tras el tratamiento. Las recomendaciones actuales del grupo PETHEMA sobre la monitorización molecular del reordenamiento PML-RARalfa, establecen que se determine mediante RT-PCR de ARN obtenido de médula ósea, y en nuestro laboratorio lo realizamos siguiendo el protocolo estandarizado BIOMED-1 (Biondi et al. Blood 1992;80:492-7), tras el tratamiento de inducción, consolidación y durante el tratamiento de mantenimiento y seguimiento posterior, con una periodicidad que varía en función del grupo de riesgo, permitiendo de esta forma identificar precozmente los casos de recaída molecular. Recientemente la European Leukemia Net recomienda incluir la RT-qPCR como técnica estándar para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes ya que aporta mayor sensibilidad. El objetivo de este trabajo es describir las características clínico-biológicas de los casos de LPA diagnosticados en una cohorte de pacientes entre los años 2002-2020 y valorar la utilidad clínica de la RT-qPCR en la detección de recaídas.

Métodos: Se recogieron los datos clínicos de las historias de los pacientes diagnosticados de LPA en nuestro centro desde enero 2002 hasta mayo 2020, incluyendo los resultados de la RT-PCR al diagnóstico y sucesivos seguimientos. Se realizó la RT-qPCR utilizando el kit comercial Ipsogen PML-RAR ipsogen bcr1, bcr2 y bcr3 (siguiendo las instrucciones del fabricante) con remanente de muestra de ARN obtenido de médula ósea al diagnóstico y diferentes etapas del seguimiento en los casos que presentaron recaída tras haber alcanzado remisión tras la inducción.

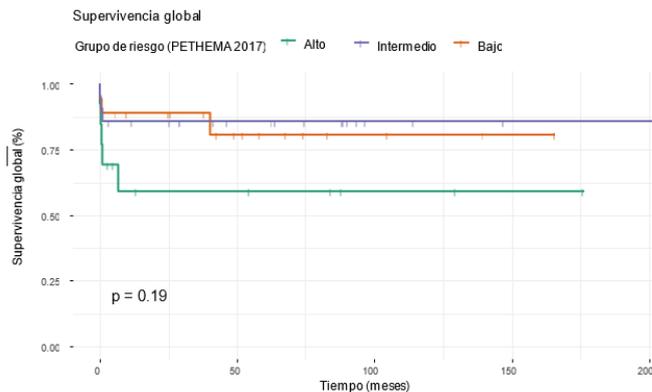


Figura 1.

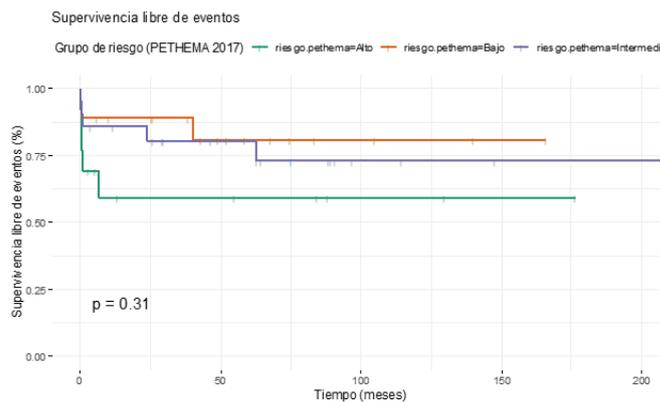


Figura 2.

Resultados: En un período de 18 años se diagnosticaron 52 casos de LPA en nuestro centro. La distribución por sexos fue 50% hombres y 50% mujeres, la edad media al diagnóstico fue de 47,4 años. La distribución por grupos de riesgo según el protocolo PETHEMA-LPA 2017

fue: bajo riesgo 18 pacientes (34,6%), riesgo intermedio 21 pacientes (40,4%), alto riesgo 13 pacientes (25%). 9 pacientes fallecieron durante el tratamiento de inducción (17%) y 2 pacientes (3,8%) recayeron tras haber alcanzado remisión completa y haber finalizado el tratamiento de inducción y consolidaciones. La Supervivencia Global (SG) y la supervivencia libre de recaída (SLE) a los 3 años por grupos de riesgo fue: bajo riesgo 75% y 75%, riesgo intermedio 72,2% y 71.1%, alto riesgo 64,8% y 64.8% (p: >0,05). En los dos casos que presentaron recaída molecular se realizaron 4 y 6 RT-PCR respectivamente, las cuales se mantuvieron negativas tras la inducción hasta el momento de la recaída. La RT-qPCR de esas mismas determinaciones fue indetectable en todos los casos, presentado un número de copias de gen control (ABL) > 100.000.

Conclusiones: en nuestra cohorte no hemos encontrado mayor sensibilidad de la RT-qPCR sobre la RT-PCR en la detección precoz de recaída molecular de LPA; sin embargo, consideramos necesario incluir un mayor número de pacientes para poder determinar la superioridad de una metodología sobre la otra.

PO-068

EVALUACIÓN DE INFORMES EN HEMATO-ONCOLOGÍA: REPORTES DE MARCADORES DE DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARIO (CDX) EN LA PRÁCTICA ACTUAL EN ESPAÑA

Bargiela Iparraguirre J¹, Calasanz MJ², Colomer D³, Anguita E⁴, Bellosillo B⁵, Blanco Álvarez A⁶, Gómez Casares MT⁷, Lombardía L⁸, Marco de Lucas F⁹, Martínez-Laperche C¹⁰, Quinteiro García C¹¹, Zamora Plana L¹², Delic S¹

¹Diaceutics; ²Laboratorio de enfermedades hematológicas, CIMA Lab Diagnostics, Universidad de Navarra; ³Sección de hematología, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), CIBERONC; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia, IML, IdISSC. Hospital Clínico San Carlos Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; ⁵Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Patología, Hospital del Mar; ⁶Unidad de Genética Molecular Hematológica, Sección de Diagnóstico Hematológico. Servicio de Hematología. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario de G.C. Dr. Negrín; ⁸Unidad de Diagnóstico Molecular Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO; ⁹Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Basurto; ¹⁰Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; ¹¹Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica; ¹²Unidad Biología Molecular. Servicio Laboratorio Hematología. Institut Català d'Oncologia - Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras

En la era de la medicina personalizada, los CDx ("companion diagnostics") se han convertido en un elemento fundamental para la atención óptima del paciente. Si bien los aspectos técnicos relativos a los ensayos de CDx se evalúan regularmente mediante la participación en programas de evaluación de calidad externa (EQA), el informe de estos marcadores rara vez se analiza. El objetivo de este programa de informes de CDx consistió en obtener una imagen detallada de los informes de marcadores hemato-oncológicos en España. Se invitó a 30 laboratorios clínicos de España a participar en el programa. Diez de ellos proporcionaron información sobre hasta 7 biomarcadores utilizados para la toma de decisiones relativas al tratamiento en hemato-oncología en su laboratorio. Los 7 marcadores CDx cubiertos en este programa fueron: BCR-ABL1 en LMC (diagnóstico), BCR-ABL1 en LMC (EMR), IDH1 e IDH2 en LMA, FLT3-ITD en LMA, FLT3-TKD en LMA, IGHV en LLC y TP53 en LLC. Para cada marcador se solicitaron dos informes anónimos, uno con resultado positivo y otro con resultado negativo. Los informes fueron revisados por dos expertos de acuerdo con los criterios de revisión acordados previamente. Además, los laboratorios respondieron a una breve encuesta en línea mediante la cual se recopiló información sobre los volúmenes de muestras, el tiempo de respuesta (TAT), las tasas de positividad, la participación en un programa EQA, el estado de acreditación y el reembolso de la prueba. En total, recibimos 58 conjuntos de datos de encuestas y 48 conjuntos de informes anónimos. La revisión de los informes reveló principalmente que existe una alta heterogeneidad en la representación de los resultados, así como en la información mostrada para la interpretación de los mismos, lo cual pone de manifiesto la necesidad de estandarización de los informes y de mejora en este aspecto. De acuerdo con los resultados obtenidos en las encuestas, el conjunto de datos representaron 1007 pruebas por mes

para el total de los marcadores, con un TAT promedio de 7 días. Además, la encuesta reveló que el 22% (13/58) de los laboratorios participaron en programas de control de calidad externo. El 12% (7/58) de los laboratorios fueron acreditados de acuerdo a la normativa ISO15189 y el 12% (7/58) acreditados por la CAP (College of American Pathologists). El 24% (14/58) indicó que el reembolso para el diagnóstico del biomarcador era suficiente.

Actualmente se está realizando un programa idéntico en otros 10 países, incluidos EE. UU., Alemania y China. Los datos anónimos y agregados generados proporcionarán la base para otras iniciativas y pueden respaldar las actualizaciones de las directrices para la posible armonización internacional de los informes de CDx en oncohematología.

Declaro que no hay ningún conflicto de intereses.

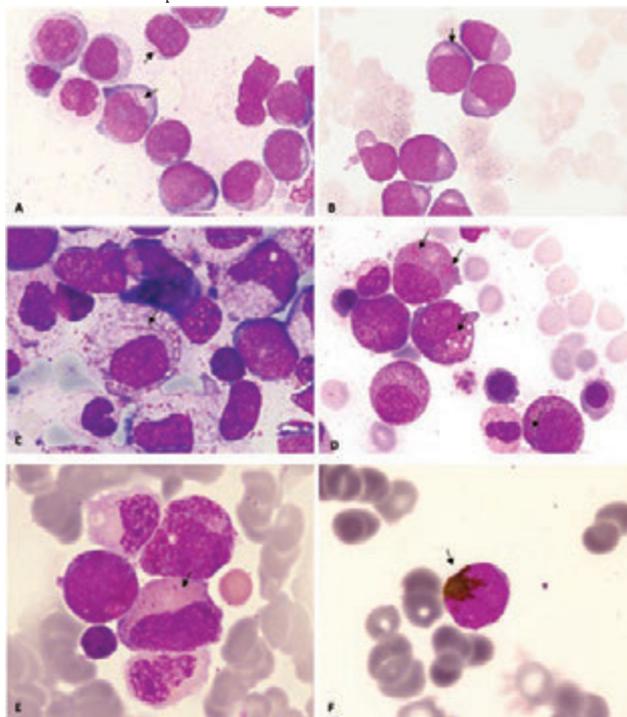
PO-069

LEUCEMIA AGUDA CON T(8;21): CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS

Mesa Tudel Alba¹, Orna Montero Elisa¹, Granada Font Isabel¹, Zamora Plana Lurdes¹, Sorigue Tomas Marc¹, Huguet Mas Maria¹, Quintela Vilchez David¹, De La Fuente Montes Cristina¹, Garcia Calduch Olga¹, Navarro Ferrando José Tomas¹

¹Hospital Germans Trias I Pujol - Ico Badalona

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) con t(8;21)(q22;q22.1) produce la fusión de los genes RUNX1 localizado en el cromosoma 21 y RUNX1T1 en el cromosoma 8, dando lugar a la formación del gen quimérico RUNX1-RUNX1T1. Este subtipo de leucemia, que representa entre un 1 y un 5% de todas las LMA, es más frecuente en individuos jóvenes y se asocia a un buen pronóstico. Para su diagnóstico no es necesaria la presencia de más de un 20% de blastos en médula ósea o sangre periférica. Varios autores a lo largo de la historia han hecho hincapié en los rasgos citológicos y citoquímicos típicos de esta entidad y han establecido diferentes índices que permiten predecirla de una manera más o menos fiable (Kamada et al. 1976; Trujillo et al. 1979; Berger et al. 1981; Tricot et al. 1981; Swirsky et al. 1984; Nucifora et al. 1994). El objetivo del estudio ha sido revisar dichas características en nuestra cohorte de pacientes.



A: Diversos blastos con reborde citoplasmático basófilo y presencia de bastones finos y alargados. **B:** Diversos blastos con reborde citoplasmático basófilo y presencia de bastones finos y alargados. **C:** Bastón fino y alargado en mielocito. **D:** Promielocitos con inclusiones globulosas rosadas. **E:** Metamielocito con citoplasma asalmonado. **F:** Mieloperoxidasa con refuerzo centrosómico tipo mazacote.

Métodos: Se han revisado de manera retrospectiva los datos de los pacientes diagnosticados de LMA con t(8;21) en nuestro centro en los últimos 20 años. La búsqueda de los datos clínicos y analíticos se ha realizado a través de la historia clínica digital. Para la revisión citológica, realizada por dos citólogos, se han valorado dos extensiones de médula ósea teñidas con May Grünwald-Giemsa, en las cuales se ha realizado un recuento celular (500 células) y una extensión para valorar la presencia de mieloperoxidasa. Después de una revisión bibliográfica, se han definido las 7 características citológicas y citoquímicas típicas de la entidad (Tabla 2) y se ha hecho una revisión dirigida de cada caso para detectar su ausencia o presencia.

Tabla 1.

		TOTAL (N=16)
HOMBRE, n (%)		10/16 (63)
EDAD, mediana (min, máx)		42 (14, 79)
HEMOGRAMA		
Hemoglobina (g/dL), mediana (min, máx)		9.6 (4.7, 12.4)
Plaquetas (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		71 (8, 198)
Leucocitos (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		15.2 (3.3, 34.8)
Neutrófilos (%), mediana (min, máx)		12 (1, 50)
Linfocitos (%), mediana (min, máx)		25.5 (6, 51)
Monocitos (%), mediana (min, máx)		1 (0, 13)
Eosinófilos (%), mediana (min, máx)		0 (0, 4)
Blastos (%), mediana (min, máx)		46 (0, 83)
Desviación izquierda, n (%)		9/16 (56)
MIELOGRAMA		
Celularidad, n (%)	Normal	4/16 (25)
	Aumentada	12/16 (75)
Serie megacariocítica, mediana (min, máx)	Disminuida	8/16 (50)
	Normal	4/16 (25)
	Ausente	4/16 (25)
Dismegacariopoyesis		12/12 (100)
Serie eritroide (%), mediana (min, máx)		5 (2, 40)
Diseritropoyesis		3/16 (19)
Serie granulocítica (%), mediana (min, máx)		22.5 (2, 59)
Disgranulopoyesis		14/14 (100)
Blastos (%), mediana (min, máx)		65 (2, 87)
Mastocitos, n (%)	Normal	13/16 (81)
	Aumentados	3/16 (19)
FAB, n (%)	M1	4/16 (25)
	M2	10/16 (63)
	M4	1/16 (6)
	M5	1/16 (6)
	SMD	1/16 (6)

Tabla 2.

		TOTAL (N=16)
Eosinofilia medular >5%, n (%)		4/16 (25)
Bastones de Auer afilados en granulocitos maduros/inmaduros, n (%)		14/16 (88)
Neutrófilos con citoplasma asalmonado, n (%)		1/16 (6)
Blastos con reborde citoplasmático basófilo, n (%)		14/16 (88)
Blastos con inclusiones citoplasmáticas globulosas color rosado, n (%)		11/16 (69)
Blastos con vacuolas citoplasmáticas, n (%)		6/16 (38)
Mieloperoxidasa con refuerzo centrosómico en forma de mazacote, n (%)		14/14 (100)
TOTAL FACTORES, n (%)	0	1/16 (6)
	3	2/16 (12)
	4	7/16 (44)
	5	6/16 (38)

Resultados: En las tablas 1 y 2 se muestra el resumen de resultados. Se han encontrado un total de 16 pacientes (63% hombres) con una mediana de edad al diagnóstico de 42 años. En cuanto a las variables analíticas cabe destacar que la mayoría de los casos se presentaron con anemia, trombocitopenia, leucocitosis moderada y blastosis periférica variable. La eosinofilia no fue un hallazgo frecuente. La presencia de desviación a la izquierda se observó en más de la mitad de los pacientes. El estudio medular mostró una médula hiper celular en un 75% de los

casos. Los rasgos de disgranulo y dismegacariopoyesis fueron una constante, mientras que la diseritropoyesis fue menos frecuente. La mediana de blastos fue del 65%. La mayoría de los casos correspondían a los subtipos M2 (63%) y M1 (25%) de la FAB. Solo en 3 pacientes se detectó un aumento de mastocitos de morfología atípica. El 82% de los pacientes presentó entre 4 y 5 alteraciones morfológicas típicas, siendo las más frecuentes el refuerzo centrosómico de la mieloperoxidasa en los blastos (100%), la presencia de bastones afilados en granulocitos (88%), el contorno citoplasmático basófilo de los blastos (88%) y la presencia de inclusiones citoplasmáticas rosadas (69%). A destacar que solo 4 de ellos presentaban eosinofilia medular así como solo 1 de ellos presentaba neutrófilos con citoplasma asalmonado.

Conclusiones: La mayor parte de los pacientes diagnosticados de LMA t(8;21) presenta entre 4 y 5 de las características morfológicas típicas de esta entidad en médula ósea, siendo las más comunes el refuerzo centrosómico de la mieloperoxidasa, la presencia de bastones afilados, el contorno citoplasmático basófilo y las inclusiones citoplasmáticas rosadas.

PO-070

RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y CARIOTIPO COMPLEJO

Uribe B Marisol¹, García-Serra R², Puiggros A³, Ramos-Campoy S³, López-Menargues P¹, Mompel O¹, Lis MJ¹, Orero M¹, Fernández F¹, Roig M¹, López-Pavía M¹, Pérez PL¹, Mena A¹, Ibañez F¹, Linares M¹, Espinet B³, Collado R¹

¹Consortio Hospital General Universitario de Valencia; ³Laboratori de Cito-genètica Molecular, laboratoris de Citologia Hematològica. Servei de Patologia i Servei Hematologia. Hospital del Mar, Barcelona, ⁴Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques. Programa de Recerca en Càncer. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona.

Introducción: La introducción de nuevas técnicas de cultivo ha permitido la proliferación específica de células B mejorando las tasas de detección de anomalías cromosómicas en la leucemia linfática crónica (LLC). Diferentes estudios han destacado el valor pronóstico independiente de estas alteraciones, y actualmente, se está evaluando el papel del cariotipo complejo (CC) como factor predictivo de respuesta a los diferentes tratamientos.

Objetivos: 1. Analizar la respuesta a diferentes esquemas de inmunoterapia (IQ) y al inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton (Ibrutinib) en pacientes con LLC y CC. 2. Estudiar características de los CC (momento de adquisición del CC, tipo de anomalías citogenéticas, complejidad genómica) que puedan influir en la supervivencia de los pacientes.

Métodos: Se seleccionaron 23 pacientes diagnosticados entre 1989-2019 (22 LLC y 1 linfoma linfocítico con expresión periférica) con CC obtenido tras cultivos de sangre periférica estimulados con TPA o con oligonucleótido DSP30+Interleucina 2. Se recogieron los datos clínico-biológicos en el momento de la detección del CC (Tabla 1), así como el requerimiento terapéutico, la supervivencia global (SG) y el tiempo transcurrido hasta el primer tratamiento. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 48 meses.

Resultados: El 65.2% de los pacientes requirieron tratamiento: 10 casos fueron tratados con quimioterapia sola o en combinación, 4 con Ibrutinib, y un paciente recibió tratamiento paliativo con corticoides. Respecto a los casos tratados con IQ en 1ª línea, el 33% no respondieron al tratamiento, el 55% alcanzó una respuesta parcial y un único caso (11%) logró una respuesta completa cayendo a los 7 años. Los pacientes tratados con IQ precisaron una media de dos tratamientos (rango: 1-3). En 2/4 pacientes tratados con Ibrutinib se objetivó una respuesta radiológica con persistencia de linfocitosis. Respecto a las alteraciones citogenéticas detectadas mediante FISH, el 60% de los pacientes tratados presentaron del(17p), el 20% del(11q), el 13% del(13q) y el 7% mostró un FISH normal. Los casos con CC y trisomía 12 permanecieron estables y no necesitaron tratamiento. La supervivencia hasta el primer tratamiento y la SG se vio influenciada por el tipo de anomalía cromosómica detectada por FISH y por el momento de adquisición del CC (Figuras 1-2).

Conclusiones: 1. Los pacientes con LLC y CC muestran pobres respuestas a la IQ con independencia de las alteraciones citogenéticas detectadas mediante FISH. 2. Los casos que adquieren el CC durante la progresión y los que presentan del(17p) tienen peor pronóstico y super-

vivencias más cortas.

Agradecimientos: Ayuda Abbvie SLU Spain (Proyecto FIHGU 306/18). G-SR agradece PEJ2018-004520-A.

Declaración conflicto de intereses: Abbvie, Janssen

Tabla 1. Parámetros clínico-biológicos en el momento de la adquisición del cariotipo complejo (n=23).

Edad (años)	73 (62-89)
Hombres	14 (61 %)
Estadio Binet (n=22)	
A	11 (50 %)
B	7 (32 %)
C	4 (18 %)
Hemoglobina (g/dl)	12.9 (8.5-16.0)
Linfocitos (x10 ⁹ /l)	19.8 (5.1-212.3)
Plaquetas (x10 ⁹ /l)	199 (48-281)
LDH (U/l)	403.5 (220-923)
B ₂ -microglobulina (g/l)	3.1 (1.6-10.1)
Adenopatías	11 (48 %)
FISH	
del(17p)/TP53	10 (43.5 %)
del(11q)/ATM	4 (17.4 %)
Trisomía 12	3 (13 %)
del(13q) aislada	5 (21.7 %)
Normal	1 (4.3 %)
Ausencia mutaciones IGHV (n=7)	6 (85.7 %)
Adquisición CC	
Diagnóstico	15 (65.2 %)
Progresión	8 (34.8 %)
Tratamiento	15 (65.2 %)

* Resultados expresados como mediana (rango) o % (nº de casos)

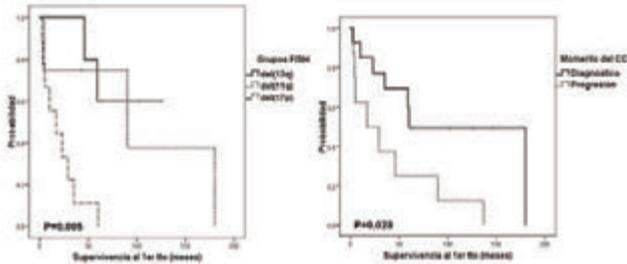


Figura 1.

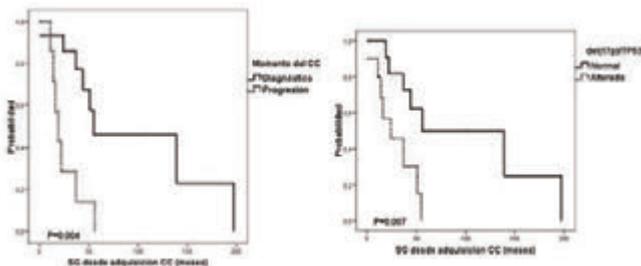


Figura 2.

PO-071

ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL INMUNOFENOTIPO DE POBLACIONES MONOCITARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Risco Gálvez Irene¹, Benet Campos Carmen¹, Alonso Prieto Carmen¹, Tejada Chaves Christian¹, Garcés Piquer Sonia¹, Martí de Talavera Jaime¹, Valero Nuñez Marta¹, Lorente Alegre Pablo¹, López Martínez Aurelio¹, Más Ochoa Carmen¹, López Chuliá Francisca¹, Hueso Alejandro¹

¹Hospital Arnau de Vilanova

Introducción: La citometría de flujo (CMF) ha adquirido recientemente un papel importante en el diagnóstico diferencial de monocitosis reactiva (MR) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). El porcentaje de monocitos clásicos (MO1) es significativamente superior en pacientes con LMMC respecto a MR (96,6% vs 79%). Un valor de MO1 =94% diferencia con elevada sensibilidad (90,6%) y especificidad (95,1%) ambas entidades, por ello, la ELN recomienda el estudio por CFM en sangre periférica (SP) como apoyo al diagnóstico. Asimismo, el porcentaje monocitos no clásicos (MO3) es inferior en pacientes con LMMC. Algunos trabajos han encontrado correlación entre los porcentajes disminuidos de MO3 y el diagnóstico de LMMC. Dado que la falta de estandarización es una limitación de los análisis por citometría de flujo, evaluamos la validez de esta técnica en las condiciones estándar de nuestro centro.

Material y Métodos: Se incluyeron 36 muestras de SP con la siguiente distribución: monocitosis reactivas (n=5), LMMC sin tratamiento previo (n=16) y controles sanos (n=15). Se realizó marcaje de superficie con el siguiente panel de anticuerpos monoclonales: CD16/CD64/CD56/CD2/CD24/CD14/CD45 (Navios, BC) y se analizó mediante el software Infinicyt 2.0 (Cytognos). Se empleó una estrategia de análisis superponible a la descrita por Selimoglu-Buet et al (Blood 2015) para la selección de las subpoblaciones MO1, MO2 y MO3. Se adquirieron 100.000 eventos por muestra. La sensibilidad y especificidad se estudiaron mediante curvas ROC. Se empleó SPSS v21 para el análisis estadístico.

Tabla 1.

	LMMC* (n = 16)	Monocitosis agudas (n = 5)	Controles sanos (n = 15)
Edad	79 (66 - 91)	77 (45 - 89)	62 (53 - 86)
mediana (rango)			
Sexo			
Varón	8 (50%)	1 (20%)	8 (53,3%)
Mujer	8 (50%)	4 (80%)	7 (46,7%)
Leucocitos n x10⁹/L	9,8 (6,5 - 20,1)	11,9 (4 - 15,3)	7 (4,5 - 10,2)
mediana (rango)			
Monocitos n x10⁹/L	2,2 (1,1 - 9)	1,2 (1,1 - 1,6)	0,6 (0,4 - 1)
mediana (rango)			
Monocitos %	24,4 (11,1 - 51,6)	10,4 (8 - 27)	8,2 (5,3 - 13,8)
Mediana (rango)			
Hemoglobina g/dL	10,7 (7,9 - 15,6)	12,2 (9,6 - 12,5)	14 (11,5 - 18,3)
mediana (rango)			
Plaquetas n x10⁹/L	104 (27 - 958)	379 (196 - 549)	255 (163 - 421)
mediana (rango)			

*Los pacientes con LMMC estudiados no habían recibido tratamiento.

Resultados: Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La media de MO1, MO2 y MO3 de la serie global fue de 91,7%, 3,5% y 4,9% respectivamente. Se observaron diferencias significativas en los porcentajes de MO1 y MO3 (p<0,001) entre los 3 grupos: MO1 (Controles 87,3%, LMMC 95,9%, MR 91,4%) y MO3 (Controles 8,9%, LMMC 1,1%, MR 4,6%). No se observaron diferencias significativas (p=0,2) en el porcentaje de MO2 (Controles 3,7%, LMMC 3%, MR 4%). El análisis de curva ROC para los MO1 estableció un área bajo la curva (AUC) de 96,7%. La sensibilidad y especificidad empleando el punto de corte MO1 =94% fueron 81% y 95%, respectivamente. La mayor validez en nuestro estudio se estableció con MO1

=93,6%, con una sensibilidad de 87,5% y especificidad del 95%. El AUC para los MO3 fue de 98,1% con una sensibilidad de 87,5% y especificidad del 95% para valores <4%.

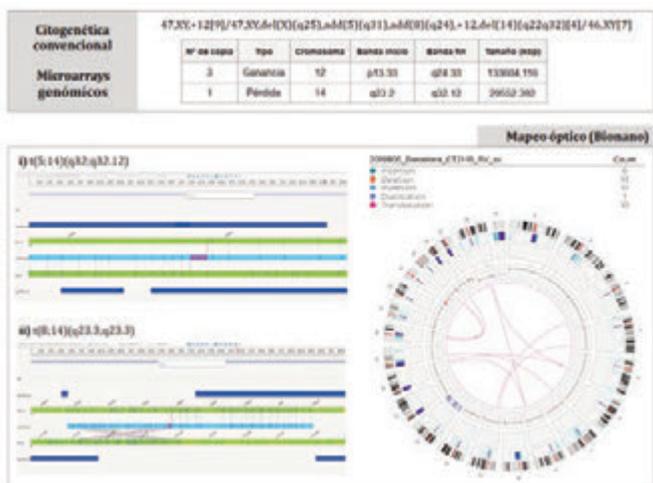
Conclusiones: Los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos fueron elevados con el punto de corte establecido en la literatura. Sin embargo, nuestro estudio determinó un umbral óptimo ligeramente inferior para los MO1, aunque sería recomendable realizar una validación en una serie más amplia. La validez del estudio fue similar analizando los MO1 o los MO3, por tanto, ambos parámetros son útiles para el diagnóstico diferencial.

Los investigadores de este estudio no tienen conflicto de intereses.

análisis del mapeo óptico y determinar la relevancia de las alteraciones adicionales en la práctica clínica.

Agradecimientos: 17SGR437, GLD17/00282, FPU17/00361

No se declaran conflictos de interés.



PO-072
EL MAPEO ÓPTICO: UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA EL ANÁLISIS CITOGENÉTICO

Ramos-Campoy S¹, Puiggros A², Mantere T¹, Bougeon S², Collado R³, Gimeno E⁴, Blanco G⁵, Delpu Y¹, Schoumans J¹, Hoischen A², Espinet B⁶
¹Laboratori de Citogenètica 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; ³Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Holanda; ⁴Oncogenomic laboratory, Hematology service, Lausanne University Hospital, Lausanne, Suïza; ⁵Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia; ⁶Bionano Genomics

Introducción: El mapeo óptico es una nueva tecnología que permite la identificación de variantes estructurales (VE), ampliamente asociadas al desarrollo y progresión del cáncer, a lo largo de todo el genoma. Gracias al análisis de moléculas grandes de ADN que se mapean contra un genoma de referencia, se pueden detectar VE con un tamaño que oscila entre unos 500 pares de bases (pb) hasta millones de pb, que pueden estar presentes en una fracción alélica baja. Con este nuevo método se pretende vencer las limitaciones de la citogenética convencional (CC), los microarrays genómicos (MG) y el FISH en un solo test, ya que no requiere células en división, puede detectar alteraciones estructurales equilibradas (no detectables por MG) y tiene resolución y sensibilidad mayores que éstas. No obstante, se han realizado pocos estudios que comparen los resultados del mapeo óptico con los de las técnicas utilizadas hoy en día en la rutina diagnóstica.

Objetivos: 1. Evaluar la complejidad genómica detectada mediante mapeo óptico; 2. Comparar las alteraciones detectadas y el grado de complejidad definido por CC, MG y mapeo óptico en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC).

Métodos: Se recogieron muestras de sangre periférica de tres pacientes con LLC y cariotipo complejo. Las células mononucleadas se procesaron para obtención de ADN y análisis mediante mapeo óptico utilizando la plataforma Saphyr de Bionano Genomics (San Diego, USA). Se usó la herramienta "Genomic Rare Variant pipeline" para detectar variantes estructurales somáticas por mapeo óptico. Además, se hibridó el ADN tumoral en plataformas de SNP-arrays (Cytoscan HD, ThermoFisher). Se compararon los resultados de CC, MG y mapeo óptico.

Resultados: Mientras que los MG únicamente detectaron 2 alteraciones en el número de copias (CNAs) en dos de los pacientes con cariotipo complejo (#1 y #2), el mapeo óptico detectó una alta complejidad; se observaron las mismas CNAs que los MG, además de CNAs presentes en clones minoritarios que se perdían por MG y otros reordenamientos equilibrados en los que estaban implicados los puntos de rotura de los cromosomas afectados en el cariotipo (Figura 1). En cuanto al tercer paciente, las tres técnicas permitieron identificar una elevada complejidad. En este caso, el mapeo óptico detectó alteraciones en las mismas regiones que la CC y los MG, así como el patrón de cromotripsis en el cromosoma 11 identificado por MG (Tabla 1). No obstante, mediante mapeo óptico se observaron una gran cantidad de VE y CNAs adicionales en los tres casos, incluyendo varias translocaciones, pendientes de validación (Figura 2). Además de los nuevos hallazgos, las CNAs detectadas por MG estaban segmentadas al ser analizadas por mapeo óptico, contribuyendo a la imagen de mayor complejidad ofrecida por esta última técnica (Rango: VE: 31-60; CNA: 42-211).

Conclusiones: 1. El mapeo óptico detecta la mayoría de las alteraciones previamente identificadas por citogenética convencional y microarrays genómicos, pero establece una mayor complejidad que las técnicas clásicas; 2. Es necesario validar los resultados obtenidos para refinar el

Figura 1. Resultados obtenidos en el paciente #2. Por microarrays genómicos solo se detectó la ganancia del cromosoma 12 y la del(14)(q22q32) a pesar de tener otras alteraciones en el cariotipo. Por mapeo óptico se encontraron varias translocaciones que implicaban a los cromosomas afectados en el cariotipo, como la t(5;14) (i) y t(8;14) (ii).

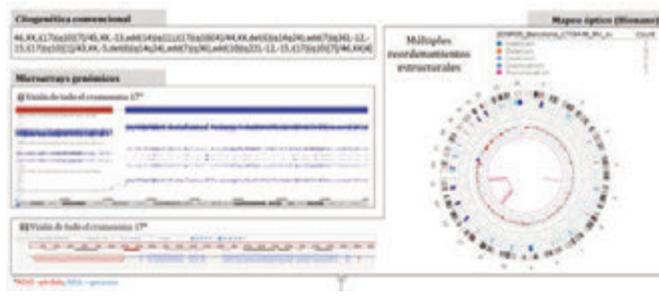


Figura 2. Resultados obtenidos en el paciente #1. Los microarrays genómicos sólo detectaron el i(17)(q10) (i). Mediante mapeo óptico se identificó el i(17)(q10) (ii) así como otras variantes estructurales adicionales, representadas en el Circos-plot.

Tabla 1. Resumen de los resultados obtenidos por citogenética convencional, microarrays genómicos y por mapeo óptico en los tres casos analizados.

Paciente	Citogenética Convencional		Microarrays genómicos			Mapeo Óptico		
	Cariotipo	Nº de Alteraciones	Tipo	Cromosoma	Rango inicio - Rango fin	Tamaño (pb)	Nº de Alteraciones	Variantes estructurales / CNAs
1	46,XX,t(17;17)(q10;q10)	1	Translocación	17	463.2-463.12	39.632.340	1	Translocación 17 (q10;q10)
2	46,XX,t(17;17)(q10;q10)	1	Translocación	17	463.2-463.12	39.632.340	1	Translocación 17 (q10;q10)
3	46,XX,t(17;17)(q10;q10)	1	Translocación	17	463.2-463.12	39.632.340	1	Translocación 17 (q10;q10)

PO-073

ANÁLISIS CITOGENÉTICO EN VIDA REAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO. Resultados: DEL GRUPO DE ESTUDIO DE MIELOMA MÚLTIPLE DE LA COMUNITAT VALENCIANA (GREMI)

Gómez Beltrán Elena¹, Arnao Herráiz Mario², Ribas García Paz¹, López Martínez Aurelio³, Conesa García Venancio⁴, Cánovas Gimenez Verónica⁵, Lluch García Rafael⁶, Guinot Martínez María⁷, Freiria Alberte Carmen⁸, Carral Tatay Ana⁹, Avaria Navalón Amparo¹⁰, García Feria Ana¹, Cejalvo Andújar M. José¹, De la Rubia Comos Javier¹

¹H.U. Dr.Peset. Valencia; ²H.Universitari i Politècnic La Fe. Valencia; ³H. Arnao de Vilanova; ⁴H. General Universitari d'Elx. Alacant; ⁵H. Manises. Valencia; ⁶H. La Ribera. Valencia; ⁷H. La Plana. Castellón; ⁸H. General. Castellón; ⁹H. Sagunto. Valencia; ¹⁰Instituto Valenciano de Oncología

Introducción: En el mieloma múltiple (MM) el estudio cariotípico tiene un rendimiento limitado debido al bajo índice proliferativo de las células mielomatosas y a la infiltración desigual y generalmente escasa de la médula ósea. Por este motivo, la hibridación in situ fluorescente (FISH) se ha convertido en la técnica de análisis genético más utilizada en el MM y sus resultados son actualmente uno de los factores pronósticos más importantes en esta enfermedad.

Tabla 1. Características de los pacientes

CARACTERÍSTICA	Alto riesgo (n=55)	Riesgo estándar (n=97)	No realizado (n=43)
Edad, años (extremos)	71(39-92)	65(38-92)	71(36-88)
Sexo (H/M)	29/26	49/48	23/20
Tipo de mieloma			
IgG/IgA/Bi/Oligosecretor	25/21/6/3	59/27/5/5	29/5/6/3
ISS			
I/II/III	13/20/22	22/43/30	11/16/14
ISS-R			
I/II/III	10/27/18	20/61/13	3/6/3
Tratamiento			
VTD/VCD	20/3	38/8	11/4
VMP/Rd	19/7	29/16	14/08
Otros	5	6	6
Candidato a TASPE			
Si/No	24/31	43/54	14/29

Abreviaturas: H: Hombre; M: Mujer; Bi: Bence Jones; ISS: International staging system; ISS-R: International staging system revisado; VTD: Velcade, talidomida, dexametasona; VCD: Velcade, ciclofosfamida, dexametasona; VMP: Velcade, melfalan, prednisona; Rd, Lenalidomida, dexametasona; TASPE: Trasplante autólogo de sangre periférica.

Tabla 2. Distribución de las alteraciones de alto riesgo citogenético.

Tipo de alteración	Número de pacientes
Alteración única	
gan/amp1q	17
del TP53/del 17p	5
t(4;14)	4
t(14;16)	1
Dos alteraciones	29
gan/amp1q + reordenamiento Igh	11
gan/amp1q + del TP53/del 17p	3
gan/amp1q + otras	3
del TP53/del 17p + reordenamiento Igh	3
del TP53/del 17p + otras	2
Más de dos alteraciones*	5

*gan/amp1q + del TP53/del 17p + reordenamiento Igh (8); *gan/amp1q + del17p + monosomía 14 (1); del TP53/del 17p + +hiperdiploidia +del13q (1).

Material y Métodos: Analizamos los resultados del análisis citogenético efectuado en 195 pacientes consecutivos con MM diagnosticados en 2018 y 2019 en diez hospitales de la Comunitat Valenciana. El estudio se realizó por FISH en muestras de médula al diagnóstico de la enfermedad. El panel de sondas recomendado incluía las diseñadas para detectar las alteraciones asociadas con pronóstico desfavorable: t(4;14), t(14;16), del(17p) y ganancia/amplificación de 1q.

Resultados: En total, en 152 (78%) de los 195 pacientes se dispuso del resultado del análisis citogenético mediante FISH. De los 188 pacientes que se obtuvo muestra para estudio de FISH en 117 pacientes (94,1%) el estudio se realizó en el laboratorio del hospital donde se diagnosticó la enfermedad y en 71 (37,8%) se envió la muestra a un laboratorio de

referencia. La tasa de éxito fue similar cuando el estudio se realizó en el laboratorio local (89,7%) o en el de referencia (89,2%). Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. En los 43 pacientes en los que no se pudo obtener el resultado, el motivo fue la baja infiltración inicial de CP en la muestra de médula (15 pacientes), una escasa obtención de células CD138 tras la selección celular (6 pacientes), decisión clínica (7 pacientes), pacientes remitidos de otros centros sin datos de citogenética (3 pacientes) o causas no conocidas (12 pacientes). En 135 el estudio se realizó sobre muestras de células CD138 seleccionadas y la media de infiltración de CP en estos casos fue del 33%, frente al 67% en aquellos casos (n=17) en los que no se efectuó la selección. En 55 pacientes (41%) se detectaron hallazgos compatibles con citogenética de alto riesgo, en 29 de ellos con más de una alteración citogenética simultánea. Globalmente la distribución se muestra en la Tabla 2.

Conclusiones: Los resultados de ausencia de resultados de FISH de nuestro estudio de vida real son similares a los publicados en ensayos clínicos. No se observa diferencia en el porcentaje de éxito de estudios realizados en laboratorio local con respecto a los realizados en laboratorio de referencia. En un bajo porcentaje de pacientes (11%) el procedimiento se efectúa sin selección celular. Las alteraciones de 1q (21%) son las más frecuentemente observadas. La presencia de pacientes con del17p (11%) es similar a lo descrito en los ensayos clínicos. Todos los pacientes que presentan más de una alteración a excepción de uno son pacientes de alto riesgo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

PO-074

MUTACIONES BCOR Y BCORL1 EN PANEL DE NGS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Colmenares Gil R¹, Poza Santaella M¹, Álvarez Sánchez-Redondo N¹, Gil Alós D¹, Gil Manso R¹, Iñiguez García R¹, Zamanillo Herreros I¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz MN¹, Vera Guerrero E¹, García P¹, González I¹, Rapado Martínez I¹, Cedena Romero MT¹, Martínez López J¹, Ayala Díaz R¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de alteraciones hematológicas que se caracterizan por displasia y hematopoyesis ineficaz, transformándose en una proporción relevante en leucemia mieloide aguda. Existe una gran variedad de mecanismos patogénicos que se reflejan en la diversidad de mutaciones genéticas. La presencia de mutaciones en los genes TP53, ETV6, ASXL1, EZH2 y RUNX1 se ha propuesto como marcador adverso en SMD. El gen co-represor de BCL6 (BCOR) tiene acción supresora de la proteína relacionada con la apoptosis BCL6 y juega un importante papel en la hematopoyesis normal como factor regulador de la transcripción con acción supresora de la proliferación y diferenciación mieloide. El gen co-represor-like1 de BCL6 (BCORL1) es un homólogo del gen BCOR. Ambos genes se localizan en el cromosoma X. Algunos estudios han mostrado que las mutaciones BCOR y BCORL1 se asocian con peor pronóstico y menor supervivencia en SMD, y se han asociado a la presencia de otras mutaciones como RUNX1 y DNMT3A.

Objetivo: Estudiar las correlaciones de las mutaciones en BCOR y BCORL1 con genes con impacto pronóstico demostrado como paso inicial a definir su papel pronóstico independiente en SMD.

Métodos: En el estudio se incluyeron todos los casos de SMD estudiados mediante panel mieloide de NGS entre enero de 2018 y junio de 2020 en el Hospital 12 de Octubre. Se describe la frecuencia alélica y la variante de las mutaciones BCOR o BCORL1 detectadas. Se dividieron los casos en dos grupos (pacientes con mutación BCOR o BCORL1 frente a pacientes sin esas mutaciones) y se comparó (utilizando el programa estadístico SPSS) la presencia del resto de mutaciones analizadas en el panel, empleando el test de Fisher excepto en la mutación TET2, donde se empleó Chi-cuadrado.

Resultados: Se analizó un total de 89 pacientes, de los que 8 (9,0%) pacientes presentaron la mutación BCOR, 5 (5,6%) pacientes presentaron la mutación BCORL1 y 1 (1,1%) paciente presentó ambas mutaciones (BCOR y BCORL1). Además de las mutaciones BCOR o BCORL1, se detectaron otras 38 mutaciones, siendo la más frecuente en el conjunto de la muestra TET2 (37,1%). La segunda mutación más frecuente en el grupo BCOR/BCORL1 fue DNMT3A (28,6%). En la comparativa entre los dos grupos, resultó más frecuente en el grupo con

mutación BCOR o BCORL1 de forma estadísticamente significativa la presencia de NRAS (21,4% vs. 4.0%; P = 0,047), STAG2 (21,4% vs. 4.0%; P = 0,047) y U2AF1 (21,4% vs. 2,7%; P = 0,026); sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las mutaciones RUNX1 y DNMT3A.

Tabla 1. Casos con mutación BCOR o BCORL1.

PACIENTE	MUTACIÓN BCOR O BCORL1 (FRECUENCIA ALÉLICA) (VARIANTE)	OTRAS MUTACIONES DETECTADAS
1	BCOR (37,01%) (p.F1600del)	ETV6, STAG2
2	BCORL1 (46,26%) (p.L17f)	DNMT3A, FLT3
3	BCOR (5,85%) (p.L1558fs)	CEBPA, EZH2, MPL, TET2
4	BCOR (6,65%) (p.R1547*)	IDH1, IDH2, SRSF2, STAG2
5	BCOR (78,41%) (p.G1602D)	CALR, NRAS, U2AF1
6	BCOR (76,64%) (p.R1164*)	EPOR, EZH2, NRAS, RUNX1, TET2, ZRSR2
7	BCOR (11,45%) (p.W1509fs)	DNMT3A, U2AF1
8	BCORL1 (30,48%) (p.R1420*)	DNT3A, PHF6, TET2
9	BCORL1 (46,68%) (p.L17f)	
10	BCORL1 (57,31%) (p.E588K)	NRAS, PRPF40B, TET2, TP53
11	BCOR (29,62%) (p.W1509fs) BCORL1 (6,67%) (p.N629S)	DNMT3A, U2AF1
12	BCOR (100%) (p.S209L)	SF3B1
13	BCORL1 (96,70%) (p.F111L)	CBL, KDM6A, RUNX1, SRSF2, SATG2, TET2
14	BCOR (2,81%) (p.R976*)	KMT2A, TET2

Tabla 2. Comparación de frecuencia de otras mutaciones en ambos grupos. Se emplea el test exacto de Fisher excepto en TET2 (chi cuadrado).

MUTACIÓN	TOTAL	NO MUTACIÓN BCOR O BCORL1 (N=75)	MUTACIÓN BCOR O BCORL1 (N=14)	P		
ASLX1	10	10	13.3%	0	0.0%	0,163
CALR	2	1	1.3%	1	7.1%	0,291
CBL	6	5	6.7%	1	7.1%	0,653
CEBPA	4	3	4.0%	1	7.1%	0,502
CSF3R	9	9	12.0%	0	0.0%	0,198
DNMT3A	12	8	10.7%	4	28.6%	0,091
EPAS1	1	1	1.3%	0	0.0%	0,843
EPOR	5	4	5.3%	1	7.1%	0,584
ETV6	6	5	6.7%	1	7.1%	0,653
EZH2	6	4	5.3%	2	14.3%	0,238
FLT3	3	2	2.7%	1	7.1%	0,405
IDH1	7	6	8.0%	1	7.1%	0,697
IDH2	2	1	1.3%	1	7.1%	0,291
JAK2	5	5	6.7%	0	0.0%	0,416
KDM6A	2	1	1.3%	1	7.1%	0,291
KIT	2	2	2.7%	0	0.0%	0,709
KMT2A	7	6	8.0%	1	7.1%	0,697
KRAS	1	1	1.3%	0	0.0%	0,843
MPL	5	4	5.3%	1	7.1%	0,584
NF1	5	5	6.7%	0	0.0%	0,416
NRAS	6	3	4.0%	3	21.4%	0,047
PHF6	3	2	2.7%	1	7.1%	0,405
PRPF40B	3	2	2.7%	1	7.1%	0,405
RAD21	1	1	1.3%	0	0.0%	0,843
RUNX1	10	8	10.7%	2	14.3%	0,491
SETBP1	6	6	8.0%	0	0.0%	0,347
SF3A1	1	1	1.3%	0	0.0%	0,843
SF3B1	23	22	29.3%	1	7.1%	0,072
SH2B3	4	4	5.3%	0	0.0%	0,498
SMC1A	2	2	2.7%	0	0.0%	0,709
SRSF2	15	13	17.3%	2	14.3%	0,567
STAG2	6	3	4.0%	3	21.4%	0,047
TET2	33	27	36.0%	6	42.9%	0,235
TP53	7	6	8.0%	1	7.1%	0,697
U2AF1	5	2	2.7%	3	21.4%	0,026
WT1	4	4	5.3%	0	0.0%	0,498
ZRSR2	7	6	8.0%	1	7.1%	0,697

Conclusiones: Algunas mutaciones condicionan el pronóstico de los pacientes con SMD. Este estudio muestra una prevalencia superior de

mutación BCOR o BCORL1 en pacientes con SMD que a las descritas previamente. A pesar del limitado tamaño muestral, resultó significativa la relación entre BCOR o BCORL1 y NRAS (de mal pronóstico en algunos subtipos de SMD), STAG2 (con algunas variantes patogénicas en enfermedad mielóide) y U2AF1 (con algunas variantes patogénicas para neoplasias hematológicas); sin embargo, no se ha hallado relación entre BCOR o BCORL1 y RUNX1 o DNMT3A.

Las mutaciones en BCOR y BCORL1 pueden jugar un papel como marcador independiente de mal pronóstico en SMD si se confirma su impacto adverso en la supervivencia pues no se han encontrado asociaciones significativas con los genes incorporados en los scores pronósticos propuestos de esta patología.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PO-075

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PROLIFERATIVA DE LINFOCITOS B MEDIANTE MARCAJE CON ÉSTER DE SUCCINIMIDIL-CARBOXIFLUORESCÉINA

Gil Bescós Rubén¹, Vallejo Ruiz Miren¹, Ostiz Urroz Ainhoa¹, Rojas de Miguel Elvira¹, Valiente Martín Alberto², Pérez-Juana del Casal Aránzazu², Ramírez Huerto Natalia¹

¹Grupo de Investigación en Oncohematología, Navarrabiomed - Departamento de Salud (Gobierno de Navarra) - Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA); ²Servicio de Genética, Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: El estudio citogenético es una herramienta clave para el diagnóstico de la Leucemia Linfática Crónica (LLC) ya que tiene especial relevancia para determinar el pronóstico, el estado del tumor y su posible tratamiento. Para su desarrollo, se deben estimular los linfocitos B (LB; CD19+) con mitógenos que induzcan su proliferación. Tradicionalmente, el mitógeno utilizado ha sido el 12-o-tetradecanolyphorbol-13-acetate (TPA). Sin embargo, debido a su alta tasa de falsos negativos, está siendo sustituido por otras alternativas como el oligonucleótido bacteriano DSP30 en combinación con Interleuquina 2. El objetivo de este trabajo es optimizar la técnica de proliferación celular de LB, intentando así mejorar la metodología tradicional.

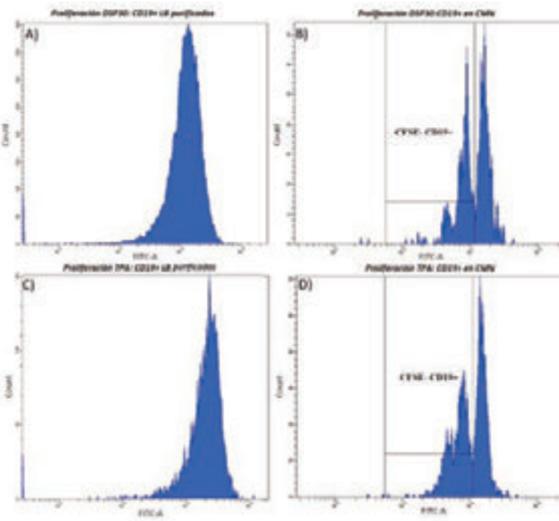


Figura 1. Ensayo de proliferación de LB purificados y CMN en presencia de TPA y DSP30+IL-2. En dichos ensayos se analizó el porcentaje de LB (CD19+) en proliferación (CFSE). Las condiciones utilizadas fueron: CD19+ purificados estimulados con DSP30+IL-2 (A), CMN estimulados con DSP30+IL-2 (B), CD19+ purificados estimulados con TPA (C), CMN estimulados con TPA (D).

Metodología: Se obtuvieron células mononucleadas (CMN) a partir de sangre periférica de donantes sanos, mediante centrifugación sobre gradiente de densidad. Paralelamente, los LB fueron también purificados mediante selección negativa (autoMACS Pro Separator, Miltenyi Biotec). Las CMN y los LB purificados fueron marcados con CFSE para realizar ensayos in vitro de proliferación. Todas las células fueron cultivadas independientemente con los mitógenos: PHA+IL-2, TPA, TPAmix

(TPA+IL-2+IL-4+CD40L+β-mercaptoetanol), DSP30, DSP30+IL-2, LPS+IL-4 y DSP30mix (DSP30+IL-2+IL-4+LPS); y en presencia de dos medios de cultivo: medio estándar (RPMI 1640 + Suero AB 10%) o medio complejo (RPMI + Glutamax + FCS 10% + aminoácidos no esenciales + Piruvato Sódico + Penicilina/Estreptomicina + β-mercaptoetanol) durante 3 días a 37°C. Las muestras fueron marcadas con anticuerpos monoclonales para LB y con colorante de viabilidad 7-aminoactinomicina (7-AAD) y analizadas en un citómetro de flujo FAC-Scanto II™ (Becton Dickinson).

Resultados: Los resultados obtenidos en el ensayo de proliferación de LB purificados muestran que no existe división celular al no apreciarse picos independientes en el análisis (Figura 1A, Figura 1C). Este hecho no ocurre tras analizar los LB de las CMN, en donde, si existen picos estrechos e independientes susceptibles de ser identificados como células en proliferación (Figura 1B, Figura 1D). En CMN cultivadas con el medio estándar el TPAmix es la condición que más proliferación induce en células CD19+, seguido del TPA, PHA+IL-2 y DSP30+IL-2 (Tabla 1). Sin embargo, los cultivos en los que las células han estado expuestas a TPAmix, TPA o PHA+IL-2 presentan un menor porcentaje de células CD19+ en su análisis. Los ensayos con 7-AAD muestran que el TPAmix es la condición que mayor muerte celular induce (24,3±6,4 en medio estándar; 52,3±6,9 en medio complejo) junto con el TPA y la PHA+IL-2, mientras que el resto de mitógenos no condicionan la viabilidad de los LB (Figura 2).

Conclusiones: A diferencia de las CMN, el cultivo de LB purificadas con mitógenos no induce proliferación celular. El cultivo de CMN en medio estándar con DSP30+IL-2 es la condición que induce una mayor tasa de proliferación y que genera un menor grado de muerte en los LB. Nuevos ensayos son necesarios para inducir la proliferación de LB purificados con este mitógeno.

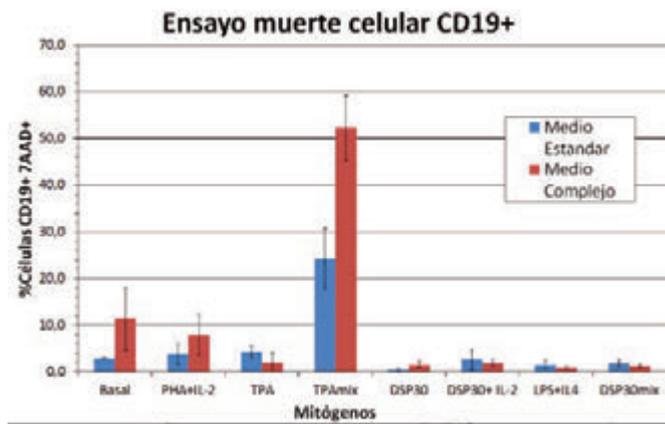


Figura 2. Porcentaje de LB no viables (CD19+ 7-AAD+) tras exponer durante 3 días CMN a diferentes mitógenos y medios de cultivo.

Tabla 1. Porcentaje de células CD19+ en proliferación tras exponer CMN a diferentes mitógenos y medios de cultivo. Los valores son expresados como media ± desviación estándar.

Condición	Medio estándar		Medio complejo	
	CD19+CFSE-	CD19+	CD19+CFSE-	CD19+
PHA + IL-2	33,3 ± 5,2	2,6 ± 0,4	25,1 ± 2,1	1,7 ± 0,4
TPA	22,4 ± 4,7	5,0 ± 1,3	28,6 ± 0,4	2,1 ± 1,2
TPAmix	50,9 ± 10,7	3,1 ± 1,1	42,7 ± 4,0	2,4 ± 1,1
LPS + IL-4	10,5 ± 3,5	8,2 ± 0,7	21,3 ± 5,6	4,0 ± 1,3
DSP30	12,2 ± 2,4	6,1 ± 0,2	27,9 ± 5,1	4,1 ± 0,6
DSP30 + IL-2	21,6 ± 2,6	5,7 ± 0,8	34,6 ± 9,6	4,3 ± 0,9
DSP30mix	13,2 ± 3,4	7,1 ± 1,1	27,7 ± 2,7	4,9 ± 1,6

PO-076

ESTUDIO DE EXPRESIÓN DEL GEN WT1 EN SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS. RELACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS

Campos Davó E¹, Antón A¹, Piñero Romero P¹, Marco Vera P¹, García Hernández C¹, Garzó Moreno A¹, Vázquez C¹, Manresa P², López Castaño F², Suárez M², Amorós C³, Costa S³, López Cedeño T⁴, Jiménez Esteso M⁵, Díaz Rodríguez V⁶, Blázquez L¹, Ruiz Sogorb P¹, Cobo J¹, Mollá MA¹, Tarín F¹

¹Hospital General Universitario de Alicante; ²Hospital Vega Baja Orihuela; ³Hospital Virgen de los Lirios Alcoy; ⁴Hospital de Elda; ⁵Hospital de Villajoyosa; ⁶Hospital de San Juan Alicante

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) forman un grupo de trastornos clonales de la célula madre hematopoyética de presentación clínica variable. La creciente utilización técnicas moleculares permite investigar genes candidatos para desarrollar nuevos modelos diagnósticos e identificar factores pronósticos. En este aspecto, el gen Wilm's Tumour 1 (WT1), podría ser un gran candidato ya que se sobreexpresa en muchas neoplasias hematológicas, incluyendo la leucemia aguda mieloide y los SMD.

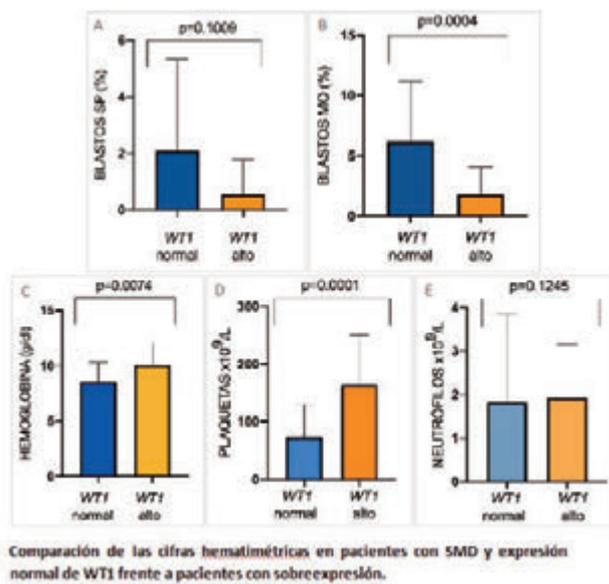


Figura 1. Comparación de las cifras hematómicas en pacientes con SMD y expresión normal de WT1 frente a pacientes con sobreexpresión.

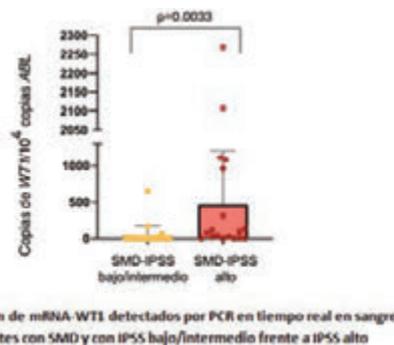


Figura 2. Niveles de expresión de mRNA WT1 detectados por PCR en tiempo real en sangre periférica en pacientes con SMD y con IPSS bajo/intermedio frente a IPSS alto

Métodos: PCR: Medición de la expresión de WT1 en sangre periférica total y poblaciones separadas mediante RT-Qpcr, usando cebadores y sondas específicas, en células sanguíneas de 53 pacientes con SMD y en 30 controles sanos. Citometría y separación celular: Identificación, separación y aislamiento de poblaciones granulocíticas y monocíticas en distintos estadios madurativos empleando Sorter BD FACSMelody™. NGS: Estudio de mutaciones mediante en panel OncoPrint Myeloid Research Assay Chef Ready. Estudio estadístico: Paquete estadístico SPSS, test de bondad de ajuste (Kolmogorov-Smirnov) y aplicación de tests paramétricos o no paramétricos según el

resultado del mismo.

Resultados: 1- Un 38% de los pacientes con SMD presentan aumento de expresión de WT1 en sangre periférica respecto a los controles sanos. 2- Los pacientes con aumento de expresión de WT1 tienen un porcentaje de blastos en médula ósea mayor, así como presencia de anemia y trombopenia más severa (Figura 1). 3- Comparando los diferentes grupos de riesgo, se observó una expresión de WT1 mayor en los pacientes que tenían un valor de Índice Pronóstico Internacional (IPSS) alto y un cariotipo intermedio/desfavorable que también fue estadísticamente significativa (Figura 2). 4- Un 30% de los pacientes sin presencia de blastos en SP presentan sobreexpresión de WT1. En estos casos el aumento de expresión se detectó en neutrófilos y monocitos maduros. 5- El estudio por NGS en pacientes con aumento de expresión de WT1 detectó mutaciones en importantes genes reguladores como IDH1, SRSF2 y KRAS, pero no en WT1.

Conclusiones: • El estudio de expresión del gen WT en células de SP es un parámetro fácil de analizar y monitorizar. • La sobreexpresión de WT1 parece relacionada con afectación de mecanismos reguladores incluyendo alteraciones epigenéticas. • En el momento del diagnóstico, la sobreexpresión de WT1 en células maduras (granulocito/ monocito) puede tener interés en el diagnóstico diferencial en pacientes con SMD de bajo riesgo sin blastos en SP. • En el seguimiento la sobreexpresión de WT1 puede relacionarse con la progresión de enfermedad a estadios avanzados y la adquisición de anomalías citogenéticas avanzadas.

Declaración de conflictos de interés: No tengo conflicto de interés.

PO-077

MUTACIONES SOMÁTICAS Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

Illarregi Unai¹, López Santillan María¹, Gaafar Ayman², Arzuaga Mendez Javier³, Martin Arruti Maialen⁴, Guerra Isabel⁵, López López Elixabet⁶, Martin Guerrero Idoia⁶

¹Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Leioa, España; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España; ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.; ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián, España; ⁵Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Araba. Vitoria, España; ⁶Departamento de genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Leioa, España

Introducción: El Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma no-Hodgkin más frecuente. Se presenta con un curso clínico agresivo, con respuestas muy variables al tratamiento y en torno al 30-40% de los pacientes son refractarios o recaen tras la primera línea de tratamiento. Actualmente, se están estudiando varios biomarcadores clínicos y genéticos para estratificar el riesgo de los pacientes. En este contexto, nuestro objetivo ha sido caracterizar el conjunto de mutaciones del LDCGB en una cohorte española e identificar un panel de mutaciones que pueda ser usado como biomarcador pronóstico.

Materiales y métodos: Se recogieron muestras de tejido fijado en formalina y embebido en parafina de biopsias obtenidas al diagnóstico de 45 pacientes con LDCGB tratados en primera línea con R-CHOP en tres hospitales del País Vasco. De estas muestras se extrajo DNA usando Covaris y se reparó utilizando NEB Next FFPE DNA Repair Kit. Se prepararon bibliotecas mediante Illumina TruSeq Custom Amplicon (TSCA) para generar 1458 amplicones cubriendo 36 genes frecuentemente mutados en linfomas no Hodgkin. El alineamiento y la llamada de variantes se realizó utilizando los softwares Variant Studio, Cancer Genome Interpreter y Genome One. Se consideraron significativas las variantes encontradas en ambas hebras, con más de 500 lecturas, VAF > 0.05 y presentes en <0.1% de la población general.

Resultados: Se encontraron 203 mutaciones diferentes que cumplían los criterios de calidad en 31 genes. Los genes más frecuentemente mutados fueron KMT2D (n=14), seguido de CREBBP, y PIM1 (n=9). Las mutaciones en los genes de implicados en la vía NOTCH (NOTCH1, NOTCH2 y SGK1) se asociaron con una mejor supervivencia libre de progresión a 5 años (p-valor = 0,015).

Conclusión: Las mutaciones somáticas en LDCGB son frecuentes y podrían utilizarse como marcadores pronósticos y para estratificar el tratamiento.

Los autores no tienen conflictos de interés.

Eritropatología

PO-078

HEMOGLOBINA J-BALTIMORE ASOCIADA A B+ TALASEMIA

Alfayate Lobo Ana¹, González Fernández Fernando Ataulfo¹, Cubillas García de la Torre Damian¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Martínez Nieto Jorge¹, Roperio Gradilla Paloma¹, González Fernández Beatriz¹, Torrejón Martínez María José¹, Benavente Cuesta Celina María¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Las hemoglobinopatías comunes son aquellas alteraciones genéticas de la hemoglobina (Hb) que poseen una prevalencia superior al 1% de la población en alguna región del mundo. Comprenden la Hb S, Hb C, Hb E y las α y β talasemias, constituyendo las alteraciones monogénicas más frecuentes del mundo y dando lugar a un importante problema de salud pública. Existen otro tipo de hemoglobinopatías, muchas de ellas silentes, que presentan muy baja prevalencia y se detectan en estudios de hemoglobinopatías comunes o en estudios de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos.

Objetivo: Se estudia la expresión fenotípica de una hemoglobinopatía no común, la hemoglobina J-Baltimore, detectada en un alelo del gen β , asociada a una $\beta+$ talasemia en el otro alelo.

Material y métodos: Paciente de 63 años, diabética, remitida para estudio de hemoglobinopatías por presentar, en análisis de control, una interferencia en la determinación de HbA1c. La separación y cuantificación de Hbs se realizó por High performance liquid chromatography (HPLC) Variant TMBiorad y Electroforesis capilar Minicab Sebia (EEFc). El análisis molecular del clúster β se realizó mediante secuenciación automática del gen β (ABI Prism TmRhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready). El análisis del gen α se realizó mediante PCR multiplex (Alpha-Globin Strip Assay kit).

Resultados: Los datos hematimétricos y los % de Hb variante se resumen en la Tabla 1. El cromatograma del HPLC e histograma de la EEFc están representados en las Figuras 1 y 2 respectivamente. El estudio molecular demostró la presencia de una mutación GGC→GAC en el codón 16 del 1º exón del gen β en estado heterocigoto que determina un cambio de aminoácido glicocola por ácido aspártico en la posición 13 de la hélix A de la cadena β codificada por el alelo mutado. Esta variante es conocida como hemoglobina J-Baltimore [β 16 (A13) Gly→Asp]. Asimismo, se detectó en el otro alelo, una mutación C>T en el nucleótido 6 del 1º intrón que determina la disminución de síntesis de cadena β , compatible con una $\beta+$ talasemia heterocigota asociada [IVS-1-NT6(C>T)]. Se descartaron deleciones y mutaciones puntuales en el clúster α .

Tabla 1.

Datos hematimétricos y cuantificación de hemoglobinas		
Valores hematimétricos		
Hb (g/dl)		13,9
Hto (%)		45,3
VCM (fl)		69,8
HCM (pg)		21,4
CHCM (g/dl)		30,6
ADE (CV)		16,2
Cuantificación de hemoglobinas (%)		
HPLC	HbA	19,2
	HbA2	3,5
	HbF	2,9
	HbJ	68,8
EEF	HbA	19,8
	HbA2	3,9
	HbF	-
	HbJ	75,9

Discusión: La hemoglobina J-Baltimore es una variante de hemoglobina caracterizada por la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena β por lisina. Descrita por primera vez en 1693 en una familia afroamericana, con casos reportados a lo largo del tiempo

en las distintas etnias en todo el mundo. Interfiere en la cuantificación de la hemoglobina glicosilada, siendo diagnosticada en ocasiones, de forma incidental, durante el estudio de otras hemoglobinopatías o seguimiento de pacientes diabéticos. No se asocia con alteraciones en los recuentos hematimétricos ni sintomatología. Tal y como se muestra en el caso (>70% de la hemoglobina corresponde a dicha variante), no produce alteraciones funcionales ni de estabilidad. De hecho, el fenotipo de la paciente es el de un rasgo talasémico (talasemia menor) superponible a la expresión fenotípica de los casos con β^+ talasemia heterocigota debido a la presencia de la mutación C>T del otro alelo, que condiciona la asociación con esta β talasemia.

"No existen conflictos de intereses"

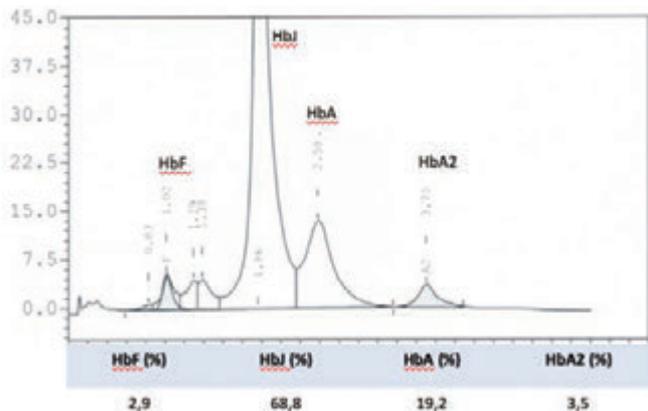


Figura 1.

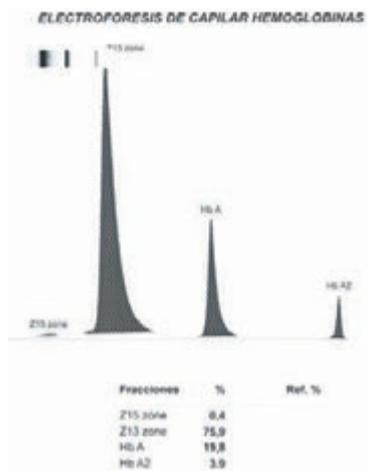


Figura 2.

PO-079
UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN BETA GLOBINA ORIGINA UNA α -TALASEMIA EN UNA FAMILIA ASTURIANA

Ropero Paloma¹, López-García Alberto¹, Daorta Melisa A¹, Moren-Paredes Nahir¹, Alfayate-Lobo Ana¹, Menéndez-Cuevas Marina¹, Cubillas García de la Torre Damián¹, González Fernández Fernando A¹, González Fernández Beatriz¹, Nieto Jorge M¹, Villegas Ana¹, Sarasa Valdés², Ruiz Gutiérrez Mónica², Sánchez Argüello Diana², Murúzabal Siges³, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital Comarcal de Laredo. Servicio de Hematología; ³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio de Hematología

Antecedentes: La heterogeneidad molecular de la b-talasemia es muy elevada, más de 900 mutaciones diferentes han sido descritas. Las deleciones son las mutaciones menos frecuentes, el 16% de las alteraciones en el gen HBB se debe a este tipo. Pueden ir desde la deleción de todo

el cluster b, hasta la pérdida de una sola base. Producen una alteración del marco de lectura (*frameshift*) lo que origina la ausencia de síntesis de la cadena b de globina (b^0 -talasemia).

Objetivos: Presentamos una nueva mutación (deleción de 102 bp) en el gen HBB, no descrita en la literatura y primera en una familia natural de Asturias.

Métodos: El propositus un varón caucasiaco de 13 años de edad, nacido en Laredo y antecedentes asturianos, presentó en la última revisión un aplanamiento de la curva de crecimiento. El análisis posterior mostró microcitosis acompañada de ferropenia. Dado que en la familia paterna había antecedentes de talasemia, se solicitó un estudio genético que se amplió a su progenitor. Los niveles de Hb A₂ y Hb F se midieron mediante HPLC de intercambio iónico (VARIANT II). La hemoglobina se estudió mediante electroforesis capilar zonal 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 del gen b globina.

Resultados: El propositus y su padre presentaron microcitosis, hipocromía y reticulocitos normales. No se detectaron hemoglobinas anómalas, los niveles de Hb F estuvieron dentro de la normalidad, por el contrario la Hb A₂ estuvo aumentada (Tabla 1). La caracterización molecular del gen b de globina identificó una nueva mutación, una deleción de 102 bp desde el IVS-2-nt767 hasta el CD 111 del 3º Exon en estado heterocigoto [HBB:c.316-84_333del]. El fenotipo es severo, no se produce síntesis de cadena b de globina.

Conclusión: La distribución de la talasemia en España es muy desigual, con una mayor prevalencia en el sur y en el mediterráneo. Esta mayor prevalencia parece estar relacionada con zonas tradicionales de malaria. Se han descrito más de 100 mutaciones diferentes, aunque el 90% de la b-talasemia en España es debida a 5 mutaciones. Esta nueva mutación ayuda a completar el mapa genético de la b-talasemia en España, es la primera vez que se describe en la literatura y por tanto privativa de la población asturiana. Aun tratándose de regiones donde la frecuencia de la b-talasemia no es muy elevada, se viene observando un aumento en el diagnóstico de hemoglobinopatía S y/o b-talasemia, en relación directa con la llegada de migrantes. Por lo que el diagnóstico y caracterización de este tipo de anomalías es muy importante para ofrecer consejo genético y si fuera solicitado un diagnóstico prenatal y así evitar las formas graves de la enfermedad ya sea una talasemia mayor o una anemia falciforme.

Tabla 1. Datos hematológicos.

	Sexo/Edad	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	ADE (%)	Reticulocitos (%)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)
Propositus	V/13	10.8	57.7	17.7	16.8	1.1	5.9	0.8
Padre	V/45	13	60.2	18.7	16.2	0.8	5.3	0.5

PO-080
HB MIGUEL SERVET. HISTORIA DE UN HALLAZGO

Ropero Paloma¹, Recaséns Valle², López-García Alberto¹, Daorta Melisa¹, Moreno Paredes Nahir¹, Alfayate Lobo Ana¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Cubillas García de la Torre Damián¹, González Fernández Fernando A¹, González Fernández Beatriz¹, Nieto Jorge M¹, Villegas Ana¹, Montañas Ángeles², Rodríguez-Vigil Carmen³, González Yolanda⁴, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital Universitario Miguel Servet (Hematología); ³Hospital Universitario Miguel Servet (Pediatría); ⁴Hospital Universitario Miguel Servet (Bioquímica)

Introducción: Introducción:El cribado de hemoglobinopatías está indicado, principalmente, para la detección de la anemia falciforme y con ello los neonatos puedan beneficiarse de tratamientos precoces y adecuados que eviten daños neurológicos, reduzcan la morbi-mortalidad por infecciones invasivas por microorganismos encapsulados y disminuyen las posibles discapacidades asociadas a la enfermedad. En ocasiones, este tipo de programas conducen a hallazgos inesperados que requieren, de pruebas más específicas para su identificación y caracterización que permitan la confirmación del hallazgo. Las pruebas confir-

matorias se realizan cuando en el cribado inicial aparece una hemoglobinopatía clínicamente significativa; si antes del cribado hubo transfusión sanguínea, o si en el cribado inicial se visualizan cuatro o más hemoglobinas diferentes.

Objetivo: Presentamos una nueva variante de hemoglobina la cual fue identificada en el cribado neonatal. Esta nueva variante ha sido denominada Hb Miguel Servet, al ser detectada en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

Material y Métodos: Durante el cribado neonatal de hemoglobinopatías por HPLC de intercambio iónico (HPLC-CE) se detectó una variante de Hb. A los 8 meses de edad se confirma mediante Electroforesis Capilar (CE). Su caracterización molecular mediante secuenciación automática de los genes α y β globina en un secuenciador ABI PRISM1 3100 GeneticAnalyzer.

Resultados: El análisis de hemoglobinas por HPLC-CE en el centro de referencia no reveló hemoglobinas anómalas. Mientras que por CE mostró un pico en la zona Z12 de un 3,3%. Idénticos resultados fueron obtenidos en la muestra materna. Ante esta disparidad, ambas muestras, fueron analizadas mediante HPLC-CE con un Tosoh G8-2 (Horiba) apareciendo un pico añadido en la región de la Hb A1b, imposible de cuantificar y sin interferir en la cuantificación de la Hb A1c. La secuenciación del gen β mostró, en el CD 69 del 2º exón la sustitución de una guanina por una timina (GGT>TGT) lo que determina el cambio de aminoácido glutamina por cisteína [β 69(E13)Gly>Cys; HBB:c.208G>T].

Conclusiones: La Hb Miguel Servet, es una variante de cadena β de globina, su detección fue un hallazgo casual y gracias al screening neonatal y a su capacidad cualitativa y no cuantitativa. Se detecta por HPLC-CE newborn de Bio-Rad, por CE, y por HPLC-CETosoh G8, aunque no fue posible su separación por HPLC-CE utilizando el programa corto para la β -talasemia de Bio-Rad. En realidad, por todas las técnicas que se visualiza, lo que se detectaría sería la variante de hemoglobina glutatonada (GS-Hb Miguel Servet).

PO-081

DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA Y CONFIRMACIÓN DE ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA TIPO II EN ADULTO

Bonete Román Mónica Clara¹, González Carrasco Noelia¹, Pérez López Olga¹, Duro Millán Rafael¹, Rodríguez Fernández Alicia¹, Vargas Espinosa de los Monteros María Teresa²

¹Hospital Universitario Virgen Macarena; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) son un grupo heterogéneo e infrecuente de anemias hereditarias, causadas por mutaciones en genes implicados en la maduración selectiva de la serie eritroide, que provoca una eritropoyesis ineficaz con aborto intramedular. La forma más común es la tipo II, con herencia autosómica recesiva y que se caracteriza por presentar más de un 10% de eritroblastos binucleados en médula ósea. Los criterios diagnósticos clásicos hacen referencia a pruebas en desuso y complejas. Se describe el caso de un paciente adulto cuyo diagnóstico se retrasó debido a que la edad avanzada y clínica leve hicieron que no se sospechara esta entidad.

Material y Métodos: Varón de 74 años con antecedentes de síndrome de Gilbert y colitis ulcerosa, remitido por anemia crónica. Negaba sintomatología anémica. El paciente había sido estudiado por este motivo 5 años atrás, siendo diagnosticado entonces de anemia inflamatoria en base al patrón ferrocínético y su patología intestinal. A la exploración se palpaba esplenomegalia de 2 cm. El hemograma mostraba Hb 103 g/L, VCM 86 fl, CHCM 33 g/dl, Reticulocitos $92 \times 10^9/L$ (corregidos 1.7%). En sangre periférica se observó una anisopoiquilocitosis marcada con 3 eritroblastos por cada 100 leucocitos. Destacaba una hiperbilirrubinemia a expensas de indirecta con LDH normal, y metabolismo férrico con sideremia 59 mg/L, ferritina 737 ng/ml y transferrina 139 mg/dl. Ácido fólico y vitamina B12 fueron normales. El estudio de médula ósea mostró una médula hiper celular a expensas de serie eritroide (62% de la celularidad). El rasgo morfológico más llamativo era la presencia de un 21% de eritroblastos bi y multinucleados, junto con otros con aspecto de mórula, cariorrexis y núcleos picnóticos. También se observaron histiocitos azul marino. En la tinción de Perls aparecía un aumento de hierro hemosiderínico. Cariotipo 46XY. Se realizó panel NGS de 53 genes implicados en eritropatología, detectándose 2 mutaciones en el gen SEC23B: c.40C>T, p.Arg14Trp y c.2101C >T, p.Arg701Cys, ambas heterocigotas, siendo la primera patológica y la segunda probablemente patológica, lo que permitió fijar el diagnóstico de ADC tipo II.

Tabla 1. Datos hematológicos.

	Propositus	Madre
Sexo/Edad	M/8 meses	F/33 años
Hb (g/dL)	10.6	13.4
Hto (%)	33.1	41.4
VCM (fl)	67.8	87.2
HCM (pg)	21.7	28.2
ADE (%)	17.2	13.5

Tabla 2. Datos cromatográficos y electroforéticos.

HPLC-CE (BioRad)	Propositus				Madre	
	(%)*	RT (min)	(%)**	RT (min)	(%)**	RT (min)
Hb A	20.7	0.79	83.1	2.51	86.9	2.54
Hb A2	0.3	0.98	2.9	3.63	3.0	3.66
Hb F	57.3	0.46	2.5	1.09	0.2	1.09
Hb X	2.9	0.72	NS		NS	
CE	(%)**	Zona	(%)**	Zona	(%)**	Zona
Hb A	89.4	HbA	91.0	HbA	93.5	HbA
Hb A2	2.7	Hb A2	3.2	Hb A2	3.2	HbA2
Hb F	3.6	HbF	2.6	HbF	0.0	
Hb X	4.3	212	3.2	212	3.3	212
HPLC-CE (Horiba)			(%)**	min	(%)**	min
Hb A			91.0	0.87	92.1	0.87
Hb A2			NS		NS	
Hb F			3.0	0.38	0.4	0.42
Hb A1B+X			1.8	0.30	1.7	0.30

* Al nacimiento; ** A los 8 meses; *** Al año, en el lab. de referencia; NS (No se separa) RT (Tiempo de retención)

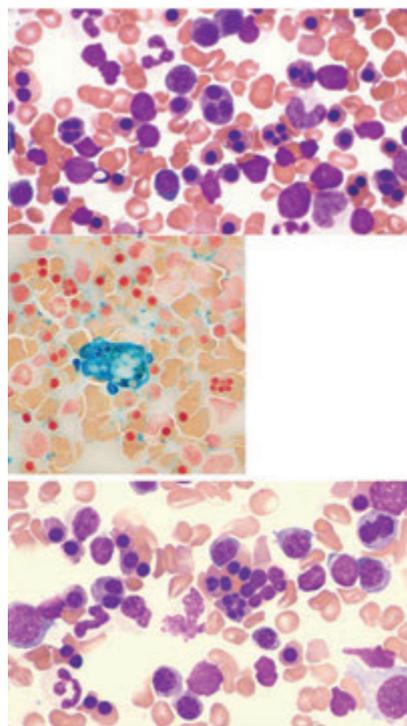


Figura 1.

Resultados: La ADC tipo II debe sospecharse en presencia de anemia con respuesta reticulocitaria subóptima, ictericia y esplenomegalia. Debido a su baja incidencia, heterogeneidad clínica y presencia de formas asintomáticas puede estar infradiagnosticada. Así ocurrió en la primera valoración de nuestro paciente, donde se emitió un diagnóstico erróneo. La valoración morfológica de médula ósea en estos casos es fundamental para establecer su sospecha. En presencia de cuadro clínico y analítico compatible, el siguiente paso debe ser identificar las mutaciones en el gen implicado en su patogénesis que es el SEC13B.

Conclusiones: - La ADC tipo II entra dentro del diagnóstico diferencial de anemias con características hemolíticas crónicas o con sobrecarga férrica, independientemente de la edad del paciente. - El dato morfológico que orienta es la presencia de más de un 10% de eritroblastos binucleados. - Cuando se sospecha debe confirmarse mediante estudios moleculares.

PO-082

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA DE 59 PACIENTES CON ESFEROCITOSIS HEREDITARIA DE UN SOLO CENTRO

Castilla García Lucía¹, López Rubio Montserrat¹, Argüello Marina María¹, Magro Mazo Elena¹, Callejas Charavía Marta¹, Gutiérrez Jo-marrón Isabel¹, Flores Ballester Elena¹, Sánchez Prieto Irene¹, Valenciano Martínez Susana¹, Martínez Vázquez Celia¹, Aspa Cilleruelo José María¹, Morán Jiménez María José², Rosa Ayala³, Jorge Martínez⁴

¹Servicio de Hematología, Hospital Príncipe de Asturias; ²Instituto de investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre; ³Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Clínico San Carlos

Introducción: La Esferocitosis Hereditaria (EH) es la anemia hemolítica congénita más frecuente producida por defectos de membrana. La severidad clínica varía desde formas asintomáticas hasta hemólisis severa, con colelitiasis y esplenomegalia secundaria. El diagnóstico se realiza con la presencia de esfrocitos en sangre periférica (% hiper Cromos y RGO) y test de Coombs directo (CD) negativo. El manejo de los pacientes incluye la profilaxis con ácido fólico, valoración de esplenectomía y colecistectomía y la vigilancia y manejo de la sobrecarga férrica.

Material y Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 59 casos de pacientes diagnosticados de EH en el Hospital Príncipe de Asturias entre 1982 y 2020. Del total, 35 fueron diagnosticados a partir de 2012, fecha de introducción de equipos ADVIA en nuestro hospital. Se analizaron los datos biológicos y clínicos de los pacientes con EH al diagnóstico así como durante la evolución de la enfermedad. Los autores concluyen que no presentan conflicto de intereses.

Resultados: Estudiamos 59 pacientes (54% varones) de los cuales el 56% tenían antecedentes familiares de EH. La mediana de edad al diagnóstico fue de 31 (0 - 72) años siendo el motivo del diagnóstico en la mitad de los casos el hallazgo de esfrocitos o aumento del% de hiper Cromos en sangre o estudio familiar (Tabla 1). Los datos analíticos y clínicos se muestran en la Tabla 2. Aunque la mediana de Hb es de 13.5 g/dl, 43 pacientes presentaban Hb > 12 g/dl. El% hiper Cromos fue mayor de 3.5 en 38 pacientes sirviendo como screening para el estudio de EH. La mediana de reticulocitos absolutos fue de $132 \times 10^3/\text{mL}$, con 12 pacientes con cifras inferiores a $100 \times 10^3/\text{mL}$. Aplicando el índice de respuesta de médula ósea (IRMO) < 100, 10 de nuestros casos podrían corresponder a anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) tipo II. En 8 de esos pacientes se realizó estudio genético de ADC encontrando alteración patogénica en sólo uno de ellos. La mediana de los niveles de ferritina al diagnóstico fue de 166 ng/ml. Se objetivó sobrecarga férrica al diagnóstico en 4 pacientes y en otros 6 pacientes a lo largo del seguimiento estudiando las mutaciones de hemocromatosis más frecuentes (H63D y C282Y) encontrando alteraciones en 7 pacientes. 5 pacientes requirieron sangrías. Se realizó colecistectomía en 13 pacientes y esplenectomía en 10, aumentando la Hb y disminuyendo los parámetros bioquímicos de hemólisis en todos los casos. Dos pacientes presentaron episodios de eritroblastopenia por Parvovirus B19, tratados con Inmunoglobulina intravenosa con buena evolución. Otro paciente presentó una crisis hemolítica por Virus Varicela Zóster, recibiendo tratamiento con Famiclovir.

Conclusiones: Nuestra serie de pacientes presenta poca expresividad clínica debido en gran parte a que el diagnóstico se ha realizado a través del screening del% hiper Cromos, presentando cifras normales de hemoglobina y estando muchos de los pacientes asintomáticos. Es re-

comendable la aplicación de IRMO y el diagnóstico molecular en aquellos casos con razonable duda de diagnóstico diferencial entre EH y ADC II. Muchos pacientes presentan sobrecarga férrica asociada a mutaciones genéticas de hemocromatosis. La colecistectomía y esplenectomía se han realizado sin complicaciones y con mejoría clínica y analítica de los pacientes.

Tabla 1. Datos Demográficos de los pacientes (n y %).

Sexo	- Varones 32 (54%) - Mujeres 27 (46%)
Edad al diagnóstico	- Diagnóstico neonatal: 9 (15.25%) - Niños (<18 años): 10 (17%) - Adultos (>18 años): o 20-40 años: 16 (27.11%) o 40-60 años: 17 (28.8%) o > 60 años: 7 (11.86%)
Motivo de estudio inicial	- % Hiper Cromos aumentados: 14 (23.7%) - Esfrocitos en frotis SP: 3 (5%) - Estudio familiar: 17 (28.8%) - Estudio por ictericia neonatal: 12 (20.3%) - Crisis hemolítica: 6 (10.1%) - Otras causas: 7 (11.8%)
Antecedentes familiares de EH	- Sin antecedentes conocidos: 26 (44%) - Con antecedentes familiares: 33 (56%)

Tabla 2. Datos analíticos y clínicos (mediana y rango).

Datos analíticos (mediana y rangos)	- Hb (g/dL): 13.5 (6-17.1) - % Hiper Cromos: 7.3 (0.3 - 51) - Reticulocitos ($\times 10^3/\text{mL}$): 132 (300-500) - IRMO: 302 (38-644) - Bilirrubina total (mg/dL): 1.6 (0.3-15.3) - Haptoglobina (mg/dL): 23.5 (4 - 196)
Estudios moleculares:	- 4 pacientes (3 con mutaciones en ankirina y 1 espectrina) - 7 pacientes estudiados: o 1 con mutación patogénica c.293A>G (p.Asn98Ser) encontrada en heterocigosis en el gen KIF23 o 4 con variantes benignas en KIF23, CDAN1, KLF1.
Esplenomegalia	- 28 (47%)
Colelitiasis	- 20 (33.9%)
Sobrecarga férrica	- Ferritina>350(ng/mL): 11 (18.4%) - Sangrías: 5 pacientes. - Estudio genético de hemocromatosis: 8 pacientes estudiados y 7 pacientes positivos (2 homocigotos H63D, 1 doble heterocigoto H63D, C282Y y 4 heterocigotos H63D).
Crisis anémicas	- Hemolíticas 16 (27.11%) - Aplásicas 3 (3.4%) - Megaloblásticas 0 (0%)

PO-083

ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES (HEMOGLOBINA S + 0 TALAEMIA) CON UNA MUTACIÓN INUSUAL

Pinzon Mariño S.F¹, Ropero Gradilla P², González Fernandez F.A², Villegas Martínez A.M², Méndez Martínez S¹, Viladés Palomar E¹, Isanta Otal C¹, Córdón Ciordia B¹, Casanovas Marsal J.O¹, Villalba Montaner M³, García Ortego A¹, Gómez Martínez A¹, Martín-Consuegra Ramos Sofía¹, Hernández Mata C.F¹, González Gómez E¹, Moreno Carbonell M¹, Montañez Gracia M.A¹, Recaséns Flores V¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet; ²Hospital Clínico Universitario San Carlos; ³Hospital Universitari Vall d'Hebron

Introducción: Las alteraciones congénitas de la producción de hemoglobina son los trastornos monogénicos humanos más frecuentes, siendo la enfermedad de células falciformes (ECF) y la β -talasemia los trastornos más relevantes asociados a una alteración en el gen de la cadena β -globina^[1]. La ECF es una enfermedad genética autosómica recesiva definida por la presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los eritrocitos. Los individuos heterocigotos compuestos se presentan con el fenotipo ECF-talasemia en menos del 1% de los casos siendo uno de los subtipos HbS⁰ talasemia. Se realiza una descripción de un caso de una mutación en el segundo exón del gen β solamente descrita hasta la fecha en raza oriental (Japón y Corea).

Métodos: Descripción del caso clínico.

Resultados: Paciente de 17 años de raza negra, natural de Gambia diagnosticado de ECF (HbS⁰ talasemia) participante en un estudio clínico de nuestro hospital que incluía estudio genético de su hemoglobinopatía de base. El estudio de ADN realizado en el centro

de referencia estableció el diagnóstico genético de hemoglobinopatía S en estado heterocigoto [$\beta 6(A3) \text{Glu} > \text{Val}$; HBB:c.20A>T] asociada a una β^0 Talasemia heterocigota, que presenta una inserción de una base de timina entre los codones 42 y 43 en el segundo exón del gen β que determina el cambio del marco de lectura con la ausencia de síntesis de cadena β codificada por el alelo mutado [$\beta 0 \text{CD}42/43 (+T)$; HBB:c.129_130insT]. Esta última mutación solo ha sido descrita hasta la fecha en raza oriental y solo como β talasemia aislada sin asociarse a hemoglobina S^[2].

Conclusiones: Los pacientes con HbSS o HbS β^0 talasemia, presentan una hemoglobina intracelular conformada casi en su totalidad por HbS y tienden a tener un espectro de la enfermedad más grave, seguida de talasemia HbSC y HbS β^+ ^[3], evidenciando así la importancia para establecer el estudio diagnóstico más preciso bajo el uso de técnicas moleculares. Los estudios moleculares han tenido éxito en caracterizar algunas de las variantes y vías claves de la enfermedad, proporcionando nuevos objetivos terapéuticos, diagnósticos y un mayor entendimiento de la ECF.

Declaración de conflictos de interés: Ninguno de los autores tiene conflictos de interés con el anterior trabajo científico.

Bibliografía

- [1] Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>.
- [2] Ohba Y, Hattori Y, Harano T, Harano K, Fukumaki Y, Ideguchi H. β -Thalassemia mutations in Japanese and Koreans. *Hemoglobin* 1997;21:191-200. <https://doi.org/10.3109/03630269708997524>.
- [3] Thein SL. Genetic basis and genetic modifiers of β -thalassemia and sickle cell disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 1013, Springer New York LLC; 2017, p. 27-57. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7299-9_2.

PO-084

ERITROCITOSIS POSTTRASPLANTE RENAL. REVISIÓN DE LA CASUÍSTICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES

Provencio Rincón Andrea¹, Pérez Montaña Albert¹, Villagrassa Tania¹, Cabello Sheila¹, Durán María Antonia¹, Sampol Antonia¹

¹Hospital Son Espases

Introducción: La eritrocitosis post-trasplante renal (EPTR) se define como la persistencia de niveles de hematocrito (Hto) $>51\%$ (correspondientes a cifras de hemoglobina [Hb] $>17 \text{ g/dl}$) durante 6 meses, en varones y mujeres, pudiéndose sospechar ante niveles mantenidos durante 3 meses. Esta entidad aparece en un 8-15% de los pacientes receptores de trasplante renal. Suele debutar entre los 8 y 24 meses post-trasplante y está asociado a un 10-30% de complicaciones tromboembólicas (venosas y arteriales). Su mecanismo de acción es multifactorial (factores de crecimiento, hormonales, etc.) y cursa con niveles elevados de eritropoyetina (EPO) y con activación del sistema renina angiotensina (SRAA). Algunos factores de riesgo establecidos son el sexo varón y la patología renal basal (poliquistosis renal, glomerulonefritis o estenosis de la arteria renal). Otros factores asociados son el tabaquismo y la diabetes mellitus. Tradicionalmente el tratamiento consistía en las flebotomías intermitentes hasta la aparición de los inhibidores del sistema renina angiotensina (iSRAA) que son actualmente el tratamiento de elección con el objetivo de disminuir los síntomas y las complicaciones tromboembólicas.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico en el Hospital Universitario Son Espases que evalúa la prevalencia de EPTR en pacientes receptores de trasplante renal realizados entre los años 2012 y 2019 (442 casos). Se incluyeron aquellos pacientes que presentaron cifras mantenidas de Hb $>17 \text{ g/dl}$ durante al menos 6 meses. Se recogieron datos epidemiológicos, analíticos, tratamientos previos, así como las complicaciones trombóticas durante la evolución.

Resultados: Se analizaron 442 trasplantes renales de los cuales encontramos 8 casos confirmados de EPTR (1.8% del total). Siete de los pacientes eran varones (87,5%). La edad media fue de 49 años (rango 35-67). Tres pacientes (37,5%) eran fumadores, 2 exfumadores (25%) y 1 diabético (12,5%). Todos los trasplantes fueron de donante cadáver. Previamente al trasplante, el 87,5% (7 pacientes) seguían tratamiento con iSRAA. Todos recibían tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con tacrólimus; 4 en asociación con micofenolato y 4 con everólimus. Como patología renal basal se detectó poliquistosis

hepatorenal en 5 pacientes (62,5%), 1 caso (12,5%) de nefritis tubulointersticial (NTI), 1 caso de glomerulonefritis (GN) IgA y 1 caso de NTI combinada con GN focal y segmentaria. El tiempo medio de aparición de la EPTR fue de 10,4 meses. La mediana de seguimiento fue de 40 meses. Cuatro pacientes presentaron remisión de la EPTR bajo tratamiento con iSRAA, aunque uno de ellos también fue tratado con eritroaféresis periódicas. La media de los valores de Hb en el pico fue de 18,9 g/dl, con una media pretrasplante renal de 13,3 g/dl. Los niveles medios de creatinina sérica y filtrado glomerular (FG) durante el seguimiento fueron de 1,31 mg/dl y 70 ml/min. 2 pacientes (25%) presentaron complicaciones tromboembólicas, ambos de tipo venoso.

Conclusiones: En nuestra serie, la prevalencia de EPTR resultó inferior a la descrita en la literatura (2% vs 8-15%); de todas formas solo se recogieron datos según Hb y no con el Hto. Esta diferencia podría deberse al hecho que muchos de los pacientes reciben iSRAA en su tratamiento habitual previo al trasplante y se mantiene en el post-trasplante. La trombosis es una complicación frecuente, de predominio venoso.

El tratamiento con iSRAA es una alternativa terapéutica eficaz para tratar la EPTR.

PO-085

ESTUDIO DE PREVALENCIA DE ANEMIA E HIPERFERRITINEMIA EN PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS

Morales Curbelo Alejandro¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Henríquez Palop Fernando², De la Iglesia Iñigo Silvia¹, Segura Diaz Adrian¹, Veiga Vaz Alvaro¹, De la Nuez Melian Haridian¹, Fernandez-Caldas González Paula¹, Borrero Borrego Asunción¹, Cabezas de la Cruz Marcos Antonio¹, Molero Labarta Teresa¹

¹HUGC Dr Negrín; ²Centro de diálisis AVERICUM

Introducción: En pacientes sometidos a diálisis es frecuente la ferropenia a causa de distintos factores, por lo que la mayoría de pacientes sometidos a este procedimiento reciben periódicamente tratamiento con Ferrotterapia intravenosa. Existen distintas guías de las sociedades científicas internacionales (KDIGO, ERBP, KDOQI...) para el tratamiento con hierro en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Dichas recomendaciones acarrear en muchas ocasiones hiperferritinemias en estos pacientes, con una prevalencia no muy bien conocida. **OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de hiperferritinemia con sobrecarga férrica y sin ella, además de anemias de trastornos crónicos en pacientes sometidos a diálisis.

Métodos: Se recogieron los datos analíticos (HG y patrón de Fe) de 268 pacientes sometidos a diálisis en un centro dependiente del HUGC Dr Negrín en tratamiento con EPO y Fe IV (Fe sacarosa), con periodicidad variable. Se estudió la prevalencia de anemia y se analizó el perfil férrico, distinguiéndose 5 grupos: patrón de hierro normal(PN), ferropénico(PF), inflamatorio(PI), Hiperferritinemia con sobrecarga férrica (HCS) y sin sobrecarga férrica (HSS). Se estudió la prevalencia de cada uno de ellos y se comparó con la literatura y con la aplicación de las guías más frecuentemente utilizadas.

Resultados: Los pacientes del estudio tenían una edad de entre 26-88 años ($X=66$), 163 hombres, 105 mujeres, con Hemoglobinas (Hb) entre 7-13,63 ($X=11,19$). 168 pacientes presentaban anemia (62,68%), siendo la cifra de Hb inferior a 11 g/dl en 81 pacientes (30,22%). 214 pacientes (79,8%) tenían Hb entre 10 y 12 g/dl. 177 pacientes (66%) presentaban HSS, 52 pacientes PN (19,40%), 36 pacientes PI (13,43%) (31 de ellos con anemia), 2 pacientes PF (los dos con anemia) y una única paciente HCS. Dicha paciente recibía transfusiones periódicas (cada 2-3 semanas) por su patología de base (anemia falciforme). Los niveles de ferritina observados se encontraban entre 22,1-4287,32 ng/ml ($X=418,92$).

Conclusiones: En nuestro centro no se utiliza ninguna de las guías de tratamiento con Fe en pacientes con ERC. Dicha indicación se realiza de forma individualizada. A pesar de ello, la prevalencia de anemia en nuestra serie fue similar a la descrita, aunque el porcentaje de pacientes con hemoglobina $>11 \text{ g/dl}$ fue superior al reportado en la literatura (30% vs 15%). Las guías recomiendan Hb entre 10 y 12 g/dl en los pacientes con ERC, lo cual se cumplía en la mayoría de pacientes (79,8%). Por otro lado, la sobrecarga férrica fue mucho menor que la descrita cuando se utilizan determinadas guías que indican ferrotterapia IV con niveles elevados de ferritina, observándose únicamente en una paciente afecta de hemoglobinopatía. En el resto de los casos la hiperferritinemia no se acompañó de un aumento del IST, por lo que no se puede hablar de

HCS si no de PI, frecuente en estos pacientes. En conclusión, creemos que el uso individualizado de la ferroterapia IV en los pacientes sometidos a diálisis aporta los mismos beneficios, pero con un menor riesgo de sobrecarga férrica.

PO-086

ANEMIA FERROPÉNICA REFRACTARIA A LA FERROTERAPIA ORAL SUSTITUTIVA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI. EXPERIENCIA DE LA SECCIÓN DE ERITROPATOLOGÍA DE UNA CONSULTA GENERAL DE HEMATOLOGÍA

Díaz Jordán B¹, Faya Palomares S¹, Valverde Templado A¹, Marín Domínguez E¹, Hueso Espinosa J¹, Gómez Romero de Ávila R¹, Corredor García Y¹, García Arias M¹

¹Hospital General de Valdepeñas

Introducción: La anemia ferropénica es la alteración hematológica más frecuente, con etiología muy diversa y generalmente atendida y tratada de forma eficaz desde Atención Primaria. Sin embargo, es habitual la derivación a nuestras consultas para estudio a aquellos pacientes refractarios a la ferroterapia oral sustitutiva. *Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo muy frecuente en nuestro entorno y asociado a varias alteraciones extradigestivas, estando confirmada su implicación directa en la anemia ferropénica refractaria. El objetivo del presente trabajo es describir la experiencia dentro de la sección de eritropatología de las consultas generales de Hematología de nuestro centro, tanto en prevalencia, diagnóstico y tratamiento.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico realizado entre junio de 2.017 y junio de 2.018 revisando historias clínicas de 44 pacientes a los cuales nos interconsultaron por diagnóstico de anemia ferropénica refractaria a la ferroterapia oral (al menos, dos formulaciones de las cuales una fue ferroglicina sulfato). La presencia de *H. pylori* se objetivó a través del test del aliento por medio de la prueba en aliento con sustrato carbono13 (13C) dándose los resultados de forma cualitativa. Además, dentro del estudio de refractariedad, también se solicitaron estudio ferrocínético, determinación de sangre oculta en heces (x3) y transglutaminasa IgA, completando el protocolo para su posterior análisis estadístico descriptivo.

Resultados: Durante el tiempo analizado, las interconsultas sobre anemia ferropénica refractaria a la ferroterapia oral ocuparon el 11,2% de la totalidad de consultas nuevas del servicio, exponiendo su alta prevalencia. La mediana de edad de la muestra fue de 47,5 años (DS: 18, intervalo: 16-90 años), con claro predominio de sexo femenino (79,5%). La mediana de hemoglobina al diagnóstico fue 10,6 g/dl (DS: 2,01, intervalo: 6,5-14,8 g/dl) y de volumen corpuscular medio fue 74,4 fL (DS: 10,7, intervalo: 55,2-93,7 fL). Sobre el perfil ferrocínético, la mediana de índice de saturación de transferrina fue de 6,0% (DS: 3,5, intervalo: 0,2-15,2%), mientras que la de ferritina fue de 7 ng/dl (DS: 17,5, intervalo: 1-86 ng/dl). De la totalidad de estudios de anemia refractaria a la ferroterapia oral, un poco más de la mitad (52,3%) presentó positividad del test de ureasa, siendo la etiología de origen digestivo más frecuente detectada en nuestra serie. Muy por debajo, el 13,6% de la muestra evidenció presencia de sangre oculta en heces positiva y un 4,5% dio positividad en la detección de transglutaminasa IgA. Desde el punto de vista terapéutico, todos los pacientes iniciaron tratamiento antimicrobiano erradicador y, desde el punto de vista hematológico, los pacientes que no presentaban síndrome anémico, iniciaron tratamiento con hierro liposomado oral; aquellos que presentaban síndrome anémico, intolerancia al hierro liposomado o falta de respuesta ferrocínética, se inició tratamiento con hierro carboximaltosa intravenoso, todos con recuperación hematimétrica.

Conclusiones: La infección por *H. pylori* es causante de más de la mitad de las anemias ferropénicas refractarias a la ferroterapia oral en nuestro centro, por lo que es relevante agilizar el diagnóstico de esta infección para optimizar la ferroterapia sustitutiva.

Declaración Conflictos de Interés: Ninguno.

Ayudas-Fuentes Financiación: Ninguno.

PO-087

PRESENTACIÓN DE PTT ATÍPICA CON DIFICULTAD DIAGNÓSTICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Bonete Román Mónica Clara¹, Tallón Ruiz Inmaculada¹, Fernández Román Isabel¹, De la Torre Corona Laura¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: La Púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa), es una entidad rara, considerada como una emergencia médica, cuyo desenlace puede ser fatal e imprevisible. El diagnóstico e inicio de tratamiento de 1ª línea (recambios plasmáticos y corticoides) deben ser rápidos, ya que su curso natural sin tratamiento lleva a la muerte al 90% de los pacientes antes de las primeras 24 horas. La triada diagnóstica: anemia hemolítica microangiopática + trombocitopenia grave (que pueden llevar a un diagnóstico erróneo y en las que su sospecha, búsqueda activa de esquistocitos en sangre periférica y el análisis de ADAMTS13 es esencial para su confirmación e inicio terapéutico.

Métodos: Se expone el caso de una paciente diagnosticada de PTTa con presentación clínica y respuesta al tratamiento atípica, que llevó a un diagnóstico inicial erróneo.

Resultados: Mujer, 51 años. Antecedentes personales: fenómeno de Raynaud primario, episodios de trombopenia moderada por lo que consultó en consultas de Hematología durante los años 2012-2016, sin otras alteraciones, y que se resolvieron de forma espontánea siendo dada de alta en tres ocasiones con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática (PIT). A destacar en 2014, crisis focales de etiología vascular con imágenes de ictus lacunares versus vasculitis, tratada con AAS. Ingresó en Nefrología en abril de 2019 por fiebre + hematuria + proteinuria + insuficiencia renal (Cr 1,92 mg/dl, FG 45 ml/min)+ trombopenia severa (8 x10⁹/L), con FSP donde no se hacía referencia a la presencia de esquistocitos. No anemia (Hb 14,8 d/dL), LDH 1308 U/L, GPT 86 U/L, GOT, Bbt y Tpn normales. Se consultó con Hematología que dados los antecedentes de autoinmunidad, trombopenia idiopática y los datos analíticos disponibles inicia tratamiento con corticoides 1 mg/Kg/día ante la sospecha de una PIT, con buena respuesta normalizándose la cifra de plaquetas al 10º día de tratamiento. Durante los días posteriores presentó descenso de la Hb hasta 11,5 g/dL, empeoramiento de las transaminasas. Se amplía estudio con nuevo FSP con aparición de 1,2% de esquistocitos, haptoglobina 0 mg/dl. Se decide enviar estudio para determinación de actividad enzimática ADAMTS13 siendo ésta del 0%, con presencia de alto título de Ac. Para entonces la paciente presentaba ya una cifra normal de plaquetas (10º día de tratamiento con corticoides), función renal normalizada y LDH en notable descenso.

Conclusiones: Para cualquier mínima sospecha de PTT con dificultad en el diagnóstico, resulta esencial la determinación de esquistocitos y ADAMTS13. - En nuestra paciente, la rara presentación de la enfermedad, con ausencia de parámetros analíticos típicos, supuso un retraso en el diagnóstico correcto. - Al igual que el desarrollo de la enfermedad, la evolución clínica y la respuesta favorable al tratamiento resultó ser diferente a la que se esperaría en una PTT típica.

PO-088

ANÁLISIS PROSPECTIVO DE LA PREVALENCIA DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN ADOLESCENTES INMIGRANTES RECIÉN LLEGADOS A CANARIAS

De la Iglesia Iñigo Silvia¹, Pérez Peñate María del Carmen², Rodríguez Camejo Amparo María³, Veiga Vaz Alvaro¹, Segura Díaz Adrián¹, López Juan Francisco¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Fiallo Suárez Dolly Bibiana¹, Lemes Castellano Angelina¹, Molero Labarta Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; ²Complejo Universitario Hospital Insular- Materno Infantil; ³Subdirectora Centro de Salud de Moya. Las Palmas de GC

Introducción: Canarias ha recibido 1.936 inmigrantes llegados a sus costas en pateras o cayucos durante los cuatro primeros meses del 2020, la mayoría procedentes de zonas de alta prevalencia de hemoglobinopatías. El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de hemoglobinopatías en esta población.

Pacientes, Material y métodos: Se trata de un estudio prospectivo que pretende analizar la prevalencia de hemoglobinopatías y déficit de G-6PDH en una muestra de sujetos procedentes de países del Africa Sub-

sahariana, aprovechando la analítica rutinaria solicitada por su médico de atención primaria. Se trata de adolescentes que se encuentran en centros de acogida de la isla. Nuestro objetivo es poder ampliar el número de individuos estudiados.

Resultados: Hasta el momento llevamos analizado 30 pacientes, 25 adolescentes (13-20 años) y 5 niños (2-4 años), que se encuentran en la actualidad en dos centros de acogida de la isla. Todos son originarios de países de África subsahariana (Malí, Costa de Marfil, Senegal, Sierra Leona, Gambia). Hemos encontrado la presencia de dos pacientes doble heterocigoto (HbSC), 8 portadores heterocigotos (5 Hb AS, 3 Hb AC). Los dos pacientes doble heterocigotos fueron citados en consulta y, aunque no habían sido diagnosticados previamente, referían dolores óseos de repetición. Asimismo se realizó la determinación de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en 13 pacientes no encontrándose ninguno con déficit.

Discusión: se confirma a la alta prevalencia de hemoglobinopatía en la población subsahariana. Creemos conveniente añadir el cribado de hemoglobinopatías al protocolo que Atención Primaria tiene en marcha para esta población, para poder realizar un posterior consejo genético y seguimiento de los sujetos homocigotos o dobles heterocigoto por consulta de hematología

PO-089

CAUSA POCO HABITUAL DE PANCITOPENIA EN UN NEONATO

Abío Calvete María De La O¹, Albiño Salazar Karen Gabriela¹, Raynero Mellado Roberto¹, Domínguez Pinilla Nerea¹, Díaz Merchán Raquel¹, Rodríguez Alén Agustín¹, Cuesta Tovar Jorge¹

¹Complejo Hospitalario De Toledo, Hospital Virgen De La Salud

Introducción: La pancitopenia neonatal requiere una investigación minuciosa y un manejo rápido para prevenir complicaciones secundarias. Presentamos el caso de un lactante de 6 meses remitido al servicio de Urgencias por decaimiento, palidez, estancamiento ponderal y vómitos. En urgencias se objetiva anemia grave y neutropenia moderada, se inicia tratamiento antibiótico empírico e ingresa para estudio.

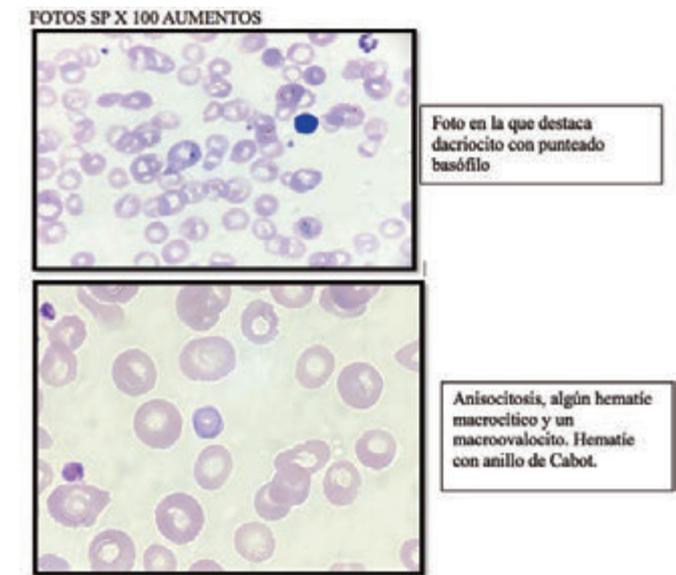


Figura 1.

Caso Clínico: Lactante de 6 meses que ingresa por bicitopenia. Antecedentes: neutropenia neonatal al nacer de probable origen aloimmune (se observaban IgG fijados a neutrófilos, pero no se observaban Ac. Anti neutrófilos libres en suero). Analítica al ingreso: Hb 7,3 g/dL, VCM 88,5 fL, L 5,4 x 10⁹/L con 600 neutrófilos, 4500 linfocitos y 200 monocitos. Plaquetas 177x10⁹/L. Se solicita estudio de anemias e inmunofenotipo (IF), serologías víricas, hemocultivos y coprocultivo. FSP: Marcada anisocitosis, algunos dacriocitos y macroovalocitos. Hematíes con punteado basófilo y aislado anillo de Cabot. Algún neutrófilo hipersegmentado. Linfocitos sin atipias y presencia de agregados plaquetarios. Los

resultados impresionaban de anemia megaloblástica (AM) por déficit de vitamina B12, con B12=100 pg/mL (220-900), solicitándose niveles de homocisteína y ácido metilmalónico (AMM) previo al inicio del tratamiento, que confirmaban la sospecha estando ambos elevados (85 y 14 mcromol/L respectivamente). En los primeros días de ingreso, presentó pancitopenia progresiva (nadir: neutrófilos 0.2 x10⁹/L, Hb 6.8 g/dL, Plaquetas 14x10⁹/L) requiriendo la transfusión de hematíes y plaquetas. Se realiza AMO: MO normocelular con diseritropoyesis y disgranulopoyesis leve. Datos morfológicos en probable relación con el déficit de vitamina B12 observado. Cariotipo: 46,XY[20]. Reordenamiento del gen IGH policlonal. IF, coprocultivo y serologías víricas sin hallazgos relevantes. En el hemocultivo se aísla un Staphylococcus epidermidis sensible a la antibioterapia que recibía. Se continuó el aporte de B12 im y posteriormente se normalizaron las cifras de sangre periférica manteniéndose estables en su revisión ambulatoria. Se trata de un lactante alimentado con lactancia materna exclusiva. En la búsqueda etiológica se investigaron los niveles de vitamina B12 de la madre que estaban disminuídos (190 pg/mL), por lo que el aporte de B12 a su hijo a través de la leche resultaba insuficiente. La madre seguía una dieta variada, no restrictiva y tras ser estudiada se diagnosticó de anemia perniciososa.

Conclusiones: La AM clínicamente significativa en un neonato es rara en países desarrollados, tiene una prevalencia desconocida y se debe tratar precozmente para evitar problemas neurológicos. La lactancia materna exclusiva se puede asociar con un bajo estado de cobalamina en lactantes asintomáticos, incluso con madres con vitamina B12 normal y no está clara la necesidad de tratamiento en niños asintomáticos. Ante una alta sospecha clínica, se recomienda solicitar niveles de homocisteína y AMM aunque la B12 sea normal. Se debe pensar en problemas malabsortivos además de trastornos congénitos, sobre todo si el déficit se presenta entre los 1-3 meses (se han descrito casos hasta los 18 meses, cuando se agotan las reservas de B12 adquiridas en el útero). Siempre se debe evaluar la alimentación del niño y si es lactancia materna exclusiva, investigar a la madre ante un posible déficit de vitamina B12 y su etiología.

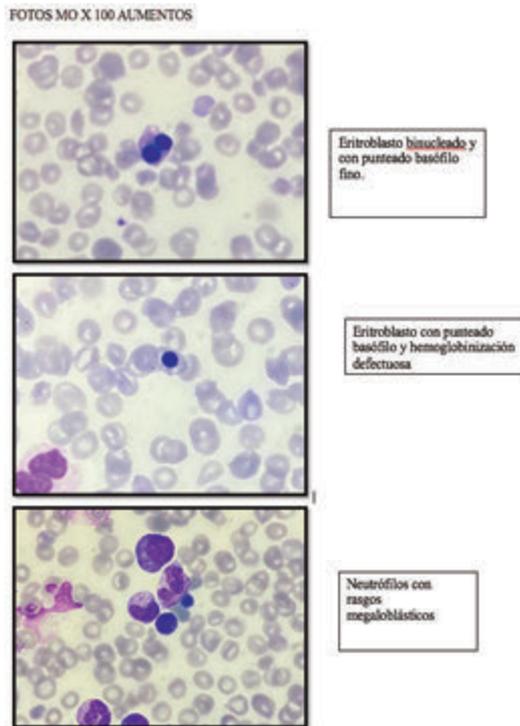


Figura 2.

PO-090

NUEVO PERFIL DE ESTUDIO INICIAL DE ANEMIA: RESULTADOS DE LA PRUEBA PILOTO CON TRES CENTROS DE SALUD

Uranga Aguirregomezcorra Alasne¹, González González Carmen¹, Iriondo Alzola June¹, Ondarra Seguro Laida¹, Arambarri Oyarzabal Amaia¹, Zumalde Murua Amaia¹, Mendibil Esquisabel Begoña¹, Martínez Pérez Bruno¹, Vicente Blanco Ricardo², Furundarena Sal-samendi José Ramon¹

¹Hospital Universitario Donostia; ²Centro De Salud De Zumarraga

Introducción: Ante la sospecha clínica de anemia, los médicos de atención primaria solicitan el hemograma junto a múltiples parámetros para el estudio de anemia a demanda libre (Perfil férrico, Vitamina B12, folato, Lactato deshidrogenasa (LDH), Bilirrubina, haptoglobina, Creatinina...) o con perfiles fijos de "anemia microcítica" o de "anemia normocítica-macroscítica" de forma que se crean determinaciones innecesarias cuando no se confirma la anemia. El objetivo de este trabajo es diseñar un algoritmo para dirigir de forma eficiente los estudios iniciales de anemia, y analizar los resultados obtenidos en la prueba piloto realizada en tres centros de salud de Gipuzkoa.

Métodos: En los peticionarios de analíticas de los tres centros de salud seleccionados para la prueba piloto, se incluyó el perfil "estudio inicial de anemia". Al solicitarlo, se indica la extracción de sendos tubos de suero y EDTA. Cuando estas muestras entran al circuito del laboratorio se realiza el hemograma, según los resultados del mismo, siguiendo el algoritmo diseñado (figura 1) y las subsiguientes reglas de gestión y validación implementadas en el sistema informático del laboratorio (SIL) GestLab, se procede a la realización del resto de pruebas de forma escalonada y automatizada. Finalmente, un hematólogo emite un comentario a modo de conclusión.

Tabla 1. Resultados estudio inicial de anemias. Etiología de la anemia de los casos confirmados.

Conclusión	N	% de grupo	% del total
No anemia	316	79.80	
No anemia	214	54.00	
Macrocitosis sin anemia	56	14.10	
No anemia (Mujer >60)	5	1.30	
No anemia (Mujer <60)	17	4.29	
Microcitosis/hipocromía sin anemia	24	6.06	
Anemia	80	20.20	
Anemia microcítica/hipocromía	26	6.57	
Patrón de anemia ferropénica	20	76.92	5.05
Déficit de hierro muy improbable	3	11.54	0.76
Déficit de hierro improbable	2	7.69	0.51
No se puede descartar déficit de hierro	1	3.85	0.25
Anemia normocítica	41	10.35	
Anemia hemolítica	0	0.00	0.00
Déficit B12/ Folatos	3	7.32	0.76
Enfermedad Hematológica (SMD...)	0	0.00	0.00
Perfil ferropénico	11	26.83	2.78
Otras causas (Insuficiencia renal, Enf. Autoinmune...)	27	65.85	6.82
Anemia macrocítica	13	3.28	
Anemia hemolítica	1	7.69	0.25
Déficit B12/ Folatos	1	7.69	0.25
Enfermedad Hematológica (SMD...)	0	0.00	0.00
Otras causas (Insuficiencia renal, Enf. Autoinmune...)	11	84.62	2.78

SMD: Síndrome Mielodisplásico, Enf. Enfermedad.

Resultados: Entre el 3 de enero y el 7 de mayo del 2020, se recibieron 423 solicitudes de estudio inicial de anemia, de los que se evaluaron 396 (quedaron excluidos 10 pacientes pediátricos, 14 pacientes repetidos y 3 por muestras no procesadas o falta de recepción de algún tubo). Los algoritmos diagnósticos integrados en el SIL han permitido una gestión automatizada de la generación y medición de todas las pruebas deseadas. En la Tabla 1 y el Gráfico 1 se recogen los resultados obtenidos. Se confirmó la anemia en el 20.2% (80) de los pacientes. La mitad de ellos (41, 10.35%), presentaban anemia normocítica, siendo la anemia de trastornos crónicos (por insuficiencia renal, enfermedad autoinmune...) la causa más frecuente, al igual que entre las anemias

macrocíticas. Entre las anemias microcíticas (26, 6.57%), la ferropenia se demostró en casi el 77% de los casos. De las anemias macrocíticas (13, 3.28%) sólo una resultó ser por déficit de B12 o folato (1, 0.25%). No se detectó ningún caso de enfermedad hematológica en el periodo estudiado.

Conclusiones: Sólo se ha detectado anemia en 1 de cada 5 pacientes con sospecha clínica. Del total de los pacientes con anemia, casi la mitad se deben a anemias de trastornos crónicos, seguidos en frecuencia por la anemia ferropénica. No se ha diagnosticado ningún caso de enfermedad hematológica en el periodo estudiado. El nuevo perfil de estudio inicial de anemia para centros de atención primaria ha permitido una gestión automatizada de las pruebas analíticas siguiendo los algoritmos integrados en el SIL.

Se declara que no hay conflicto de interés.



Gráfico 1. Resultados del estudio inicial de anemias.

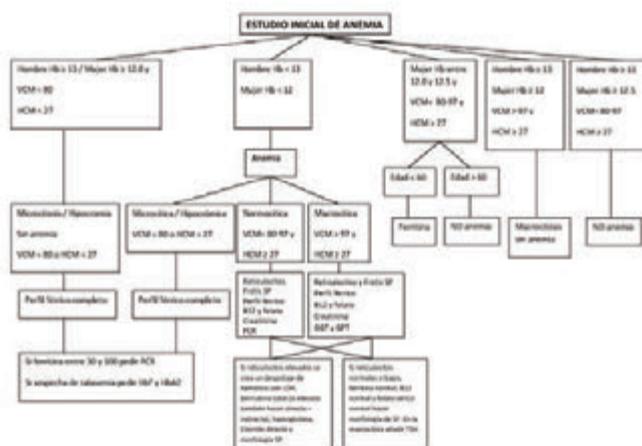


Figura 1. Algoritmo estudio inicial de anemias. Hb: Hemoglobina, VCM: Volumen Corpuscular Medio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media, PCR: Proteína C Reactiva, SP: Sangre periférica, B12: Vitamina B12, GGT: Gamma glutamil transpeptidasa, GPT (ALT): Transaminasa glutámico pirúvica; TSH: Tirotrópina.

PO-091

ERITROCITOSIS INEXPLICADA

Espina García M¹, Ibáñez Espacio F¹, Cáceres Hernández S¹, Arcos Carmona MJ¹, Casas Avilés I¹, Ferre Bermejo O¹, Higuero Saavedra V¹, Moriano Palacios B¹, Ramos Guerra L¹, Bañas Llanos H¹, Bermejo Vega N¹, Carnicero González F¹, Cabrera Silva C¹, Bergua Bргуés JM¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Introducción: Las hemoglobinopatías son un grupo de patologías de etiología genética con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y analíticas causadas por mutaciones en los genes que codifican las cadenas alfa y/o beta globinas. El diagnóstico se establece mediante la sospecha clínica y/o analítica, dado que en muchas ocasiones son asintomáticos. Por esta razón, necesitamos unos criterios diagnósticos ade-

cuados para su estudio, así como programas para diagnóstico familiar y consejo genético. El objetivo de ésta comunicación es evaluar la eritrocitosis inexplicada de años de evolución en un paciente sintomático.

Métodos: Estudio familiar de Eritrocitosis. **ESTUDIO:** Varón de 50 años que consulta por cefalea de larga evolución y prurito hidrogénico que mejora con donaciones de sangre total hasta que se detecta la mutación en heterocigosis de H63D del gen HFE. En ese momento, se suspende la donación y comienza seguimiento en consultas de hematología por empeoramiento clínico. Analíticamente presenta poliglobulia (Hb 16.7 gr/dl, Hematíes 7 mill/mm³), hematocrito elevado (54.5%), fórmula leucocitaria y plaquetas normales. Presenta adecuada función renal y hepática. Iones, perfil férrico, B12 y ácido fólico normales. Niega tóxicos o alteraciones del sueño, es deportista. Se descartan causas de eritrocitosis secundarias (Gasometría arterial, radiografía tórax y coximetría normal). Ecografía abdominal normal, electrocardiograma normal, EPO sérica 24 (N: 3-30). No se detecta la mutación Val 617 Phe ni del exón 12 de JAK2 por PCR. El estudio electroforético capilar de hemoglobinopatías normal, sin otras hemoglobinas anómalas. No se detectan delecciones 3.7 y 4.2 por PCR de las cadenas alfa globinas. Inicialmente se cataloga como Eritrocitosis Idiopática. Se inician sangrías por clínica y hemacrito elevado. Tras sangrías repetidas desarrolla ferropenia iatrogénica, mejora clínicamente y el hematocrito se reduce. Solicitamos la P50 O2 (16.5 mmHg; N 22-25). Desde el laboratorio se recomienda repetir estudio, presentando un P50 O2 normal. Informa que tiene dos hijos; un varón asintomático con hematocrito 49.8%, hemoglobina 16.8 g/dl, hematíes 5.6 mill/mm³, EPO 4.9 y portador heterocigoto para H63D, resto de pruebas complementarias normales; una hija asintomática con hemograma y EPO normales. Con éstos datos ampliamos el estudio para Eritrocitosis Secundarias Congénitas. Decidimos solicitar estudio por NGS de eritrocitosis congénita (genes EGLN1, EPAS1, EPOR, VHL). Se identifica la variante c.173G>Tp. (Cys58Phe) en el gen EGLN1, catalogada como una variante de significado incierto, con herencia autosómica dominante. Se detecta la misma mutación en el hijo, no detectándose en la hija.

Resultados: Eritrocitosis congénita por mutación en el gen EGLN1. Dos de los tres pacientes presentaban la mutación c.173G>Tp. (Cys58Phe) del gen EGLN1, ambos con eritrocitosis y sólo uno de ellos sintomático. El gen EGLN1 codifica la proteína PHD2, fundamental en la homeostasis del oxígeno.

Conclusiones: Las variantes de hemoglobina de alta afinidad constituyen una causa rara de eritrocitosis secundaria que debemos tener en cuenta en aquellos casos con eritrocitosis inexplicada en los que no se llega un diagnóstico claro a través de los algoritmos diagnósticos habituales.

Los autores de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto respecto a lo expuesto.

Métodos: Realizamos un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, analizando datos sociodemográficos, datos de evolución clínica y variables analíticas recogidas en la historia clínica electrónica (HCE) del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza de los pacientes con AHAI tratados con Rixhaton de forma ambulatoria desde la consulta de Eritropatología de un hospital de tercer nivel. **Criterios de inclusión:** pacientes diagnosticados de AHAI refractarios a corticoides a los que se les administró Rixhaton en algún momento del tratamiento. Las variables elegidas para evaluar la respuesta fueron los niveles de hemoglobina, haptoglobina, bilirrubina total y LDH, siendo el objetivo terapéutico una cifra de hemoglobina superior a 10 g/dL.

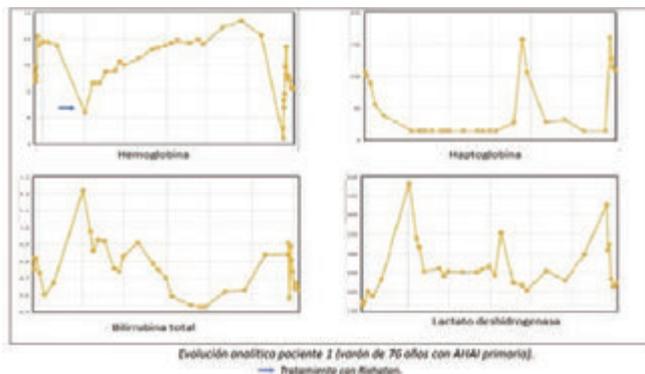


Figura 1.

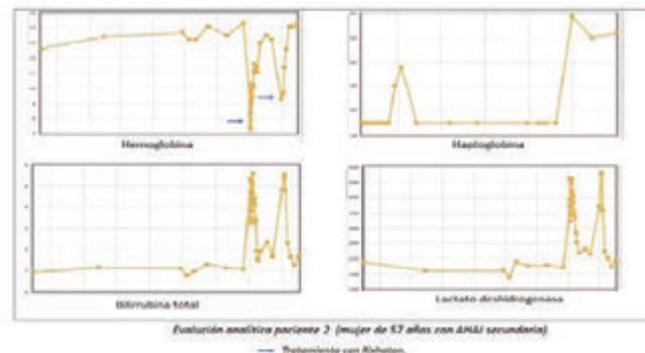


Figura 2.

PO-092

USO DE ANTI-CD20 BIOSIMILAR (RIXHATON®) EN PACIENTES CON ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE CORTICORREFRACTARIOS

Carbonell M¹, García Ortego A¹, Pinzón Mariño S¹, Gómez Martínez A¹, Hernández Mata C¹, Martín-Consuegra Ramos S¹, González Gómez E¹, Civeira Marín M¹, López Peña A¹, Rodríguez Lefler C¹, Delgado Beltrán P¹, Montañés Gracia A¹, Recaséns Flores V¹

¹Hospital Universitario Migue Servet

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una entidad caracterizada por el aumento de destrucción periférica de hematíes debida a la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie. A pesar de estar ampliamente descrita, la heterogeneidad clínica que presenta hace que sea una enfermedad de difícil manejo en muchas ocasiones. Dado que el 80% de las AHAI son debidas a anticuerpos calientes IgG o IgG+C, la base del tratamiento de primera línea es la corticoterapia, surgiendo el reto terapéutico, en aquellos pacientes refractarios al tratamiento esteroideo. En estos casos, cada vez existe mayor empleo del anticuerpo monoclonal Anti-CD20 como terapia de segunda línea antes de otras opciones terapéuticas como la esplenectomía.

Objetivos: Evaluar la seguridad, tolerancia y respuesta al tratamiento, de los pacientes con AHAI tratados con Anti-CD20 biosimilar (Rixhaton) en nuestro centro.

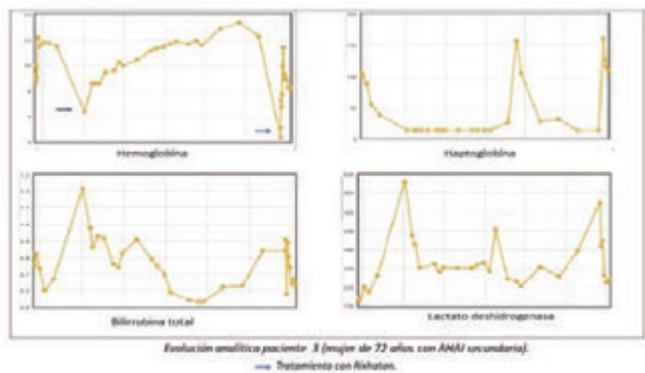


Figura 3.

Resultados: Aplicando los criterios de inclusión, obtuvimos una muestra de 3 pacientes. De 56, 72 y 76 años respectivamente. Dos de ellos con AHAI IgG secundaria (Macroglobulinemia de Waldenström, Sarcoidosis) y un paciente con AHAI primaria. Se infundió una media de 3,7 dosis en pauta semanal de 375 mg/m² sin presentarse en ninguna

ocasión reacción infusional ni efecto adverso. Los pacientes no asociaron complicaciones infecciosas ni isquémicas. Valorando la respuesta al tratamiento (Figuras 1,2,3), en dos de los pacientes estudiados encontramos buena respuesta analítica, con cifras de hemoglobina post tratamiento superiores a 10 g/dL con independencia transfusional. No siendo así en el tercer paciente, en el que no hallamos respuesta.

Conclusión: El anticuerpo monoclonal Anti-CD20 biosimilar Rixhaton es un fármaco seguro, y cuya eficacia, como en el caso de otras terapias frente a AHAI, va condicionada a la forma de presentación de la enfermedad en cada paciente, presentando en nuestra experiencia mayor respuesta aquellos pacientes con AHAI secundaria. Dadas las características de nuestra muestra deben realizarse estudios más amplios para establecer conclusiones con significación estadística.

Conflicto de intereses: Los autores de este estudio declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con la elaboración de este trabajo.

PO-093

EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO: POLIGLOBULIA. ANÁLISIS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DESDE 2014 HASTA 2019

Andrés Hernández N¹, Campano García A¹, Gómez-Cornejo Díaz F¹, Carpizo Jiménez N¹, Cantalapiedra Díez A¹, Gutiérrez Pérez ON¹, Angomas Jiménez EB², Bonis Izquierdo E¹, Cidoncha Morcillo B¹, Fernández Fontecha ME¹, Fernández Fernández E¹, Pozas Mañas MA¹, Cristóbal Silvestre AL¹, Urrutia Rodríguez SY¹, Ortín Miguel M¹, García-Frade Uria LJ¹

¹Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.; ²Hospital Universitario Río Carrión. Palencia

Introducción: Ante toda poliglobulia descartaremos una neoplasia mieloproliferativa (NMPc), Policitemia Vera (PV).

Material y Métodos: Estudio retrospectivo observacional abierto incluyendo estudios JAK2 solicitados desde 2014 hasta mayo de 2019. Realizamos un análisis descriptivo de las características de la muestra y eficacia terapéutica.

Resultados: Analizados 285 pacientes. 242 hombres (84,9%) y 43 mujeres (15,1%). La mediana de edad fue 59 años (10-96). La media de hemoglobina (Hb) 17,7 g/dL (10,3-22,5) y hematocrito (Hto) 53,2% (32,1-71,8). Diagnosticadas 23 PV (8,1%). La mediana de edad fue 74 años (51-94). 13 varones (56,5%) con una media de Hto 55,7% (32,1-71,8) y Hb 18,1 g/dL (10,3-22,5) y 10 mujeres (43,5%) con Hto 54,9% (48-63) y 17,9 g/dL (13,8-21) de Hb. Un caso con JAK 2 negativo diagnosticado mediante biopsia medular. El resto (91,9%), no mieloproliferativas: 6,5% de poliglobulias espúreas con normalización de cifras. 56,1% secundarias a: tabaco (47), Síndrome apnea-hipoapnea del sueño (SAHS) (45), EPOC (11), tabaco y SAHS o EPOC (27), otras patologías respiratorias (3) y otros motivos (14). 37,4% poliglobulias a estudio sin etiología (98). No presentan causa fija responsable y el resto de estudios normales. En dos biopsias signos sugestivos de PV pero sin correlación clínica. No identificamos formas familiares. La mediana de edad en no mieloproliferativas fue 58 años (10-96), 217 varones (85%) con media de Hto 53,4% (48,8-64,9) y Hb 17,8 g/dL (14,9-21,2) y 28 mujeres (15%), con Hto 51,4% (46,5-60,5) y 17,1 g/dL de Hb (15,5-19,9). En PV, 47,8% con hidroxycarbamida mantienen niveles medios de Hb de 13,1 g/dL (3,2-16,7) y Hto 39,6% (10,8-52,3). El 30,4% combinan hidroxycarbamida y flebotomías, registrando Hb y Hto 14,3 g/dL (6,7-17,7) y 43,8% (22,3-52,3) respectivamente. Un 17,4% con sangrías mantenían Hb 16,1 g/dL (15,5-17) y Hto 51,1% (48,5-56,6). En las poliglobulias no mieloproliferativas, las opciones terapéuticas son: flebotomías o vigilancia. En régimen de flebotomías (62,4%) registraron medias de Hb y Hto 16,4 g/dL (11-19,7) y 48,85% (35,6-57,7) respectivamente, mientras que el 35,6% sin tratamiento, presentaban Hb 16,3 g/dL (11,7-19,3) y Hto 48,4% (36,2-56,6).

Discusión: Existe predominio de poliglobulias secundarias a patologías respiratorias o tabaquismo. El origen renal, alterando la producción de EPO, es menos frecuente. Un tercio no presentan causa directa. El seguimiento clínico, los estudios moleculares y la posibilidad de realizar estudios familiares ayudarían a determinar su causa y facilitar su manejo. La poliglobulia por factores de riesgo cardiovascular puede ser compensadora (patrón respiratorio restrictivo por obesidad) o una pseudoeritrocitosis con disminución del volumen plasmático (antihipertensivos). La masa eritrocitaria ayudaría a identificarlas. La biop-

sia es clave en los NMPc JAK 2 negativo. Ante signos inespecíficos sin correlación clínica ni genética y descarte de eritrocitosis congénita, el diagnóstico de exclusión de poliglobulia idiopática sería adecuado. En poliglobulias secundarias, la Hb y Hto son estables independientemente del tratamiento. La intolerancia a las flebotomías o las ferropenias secundarias obliga a cambiar de actitud terapéutica. Hay que analizar valores analíticos, sintomatología, tolerancia al tratamiento y beneficio del mismo. En el grupo de PV, presentan valores óptimos con tratamiento citorreductor, tanto en monoterapia o con flebotomías.

PO-094

ESTUDIO DE FERROPENIA EN EL LABORATORIO: SABEMOS DETECTARLA?

Alonso Gutiérrez P¹, Dávalos Cedillo CA¹, Torres Varona J¹, Serrano Gomez L¹, Alberdi García del Castillo C¹, Fernández Álvarez R¹, Robles Marinas V¹, Cepera Piorno J¹, Álvarez A², González A², Bernal T³, González AP³, Seco Seco C⁴, Fernandez Alvarez C¹, González Garcia E¹

¹Hospital Universitario de Cabueñes; ²FINBA; ³Hospital Universitario Central de Asturias; ⁴Centro Comunitario de Sangre y Tejidos

Introducción: La transformación actual del laboratorio hematológico permite influir en el manejo clínico del paciente de forma que la implementación de algoritmos podría facilitar el proceso diagnóstico. Se debe evitar el sobrediagnóstico o infradiagnóstico, esto es, realizar pruebas analíticas que no repercuten en una mejoría de la salud del paciente. Entre las patologías más frecuentes en Atención Primaria (AP) se encuentra la Anemia Ferropénica (AF).

Objetivo: Conocer si se hace una utilización adecuada utilización de las pruebas analíticas fundamentales en el despistaje de AF en AP.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo del total de peticiones analíticas realizadas desde AP que solicitaban la determinación de ferritina para el despistaje de anemia ferropénica. Periodo de estudio 12 meses y la población perteneciente a un Área Sanitaria de 300.000 habitantes. Los datos fueron obtenidos de la base datos del laboratorio, programa SERVOLAB (SIEMENS)

Resultados: Se analizaron un total de 63903 peticiones, solicitando Ferritina a 42811 mujeres y 21092 hombres, edad media de 59 años (DS 20 años). El 98% de las peticiones de ferritina se realizó de modo aislado, mientras que solamente el 2% (1046 solicitudes) incluían la petición conjunta ferritina, transferrina e índice de saturación de transferrina. Esto es, se realizaron 61 ferritinas por cada transferrina solicitada. Del total de ferritinas realizadas, solo 4336 se encontraron por debajo del límite de referencia, lo que supone un rendimiento diagnóstico de ferropenia del 6,78%

Conclusiones: Las pruebas solicitadas para el estudio de anemia ferropénica no permiten una evaluación adecuada de esta patología. Es necesario favorecer el desarrollo de actividades formativas que impliquen la participación conjunta de especialistas en medicina familiar y comunitaria y otros especialistas (medicina interna, hematología, analistas) con objeto de conseguir un diagnóstico más óptimo. Resulta esencial crear perfiles o reglas expertas en el laboratorio que favorezcan una mejor detección de la AF.

PO-095

CASO CLÍNICO DE HEMOCROMATOSIS JUVENIL

Leal Bento Marta¹, Lopes Ana², Porto Graça³, Kovalenko Maryna², Pregoça Bilro Joaquina³, Leal Isabel⁴

¹S. Hematología, Centro Hospitalar Lisboa-Norte; ²Centro de Genética Predictiva y Preventiva, Instituto de Biología Molecular y Celular, Universidad de Oporto;

³Instituto i3S de Investigación e Innovación en Salud, Universidad de Oporto;

⁴CHUP-HSA - Centro Hospitalario Universitario de Oporto, Hospital Santo António

La hemocromatosis tipo 2 (juvenil) es la forma más antigua y grave de hemocromatosis hereditaria (HH), un grupo de enfermedades de origen genético caracterizadas por una deposición excesiva de hierro en los tejidos. Se trata de una enfermedad rara (menos de 100 casos descritos), con dos formas descritas de transmisión autosómica recesiva. El tipo 2A, la forma más común, es causada por mutaciones en el gen de la hemojuvenina (HFE2) y el tipo 2B es causado por mutaciones en

el gen de la hepcidina (HAMP). Presentamos un caso clínico de un hombre portugués de 38 años diagnosticado con hemocromatosis juvenil tipo 2B desde la edad de 21 años, en homocigoto con variante c.-25G>A del gene HAMP, descrito como causante de HH juvenil tipo 2B (Mateo et al., Sangre 104:2181-3, 2004). Los síntomas en el diagnóstico consistieron en artralgias en las articulaciones del codo, manchas cutáneas bilaterales y simétricas e hiperpigmentadas, ubicadas en las extremidades superiores. El paciente tenía 3291 ng/mL ferritina y fue tratado con sucesivas flebotomías. Inicialmente se sometió a un régimen mensual de 1 flebotomía, sin alivio sintomático ni mejoría analítica. La RMN hepática en el momento del diagnóstico mostró un hierro hepático de 310 umol/g. Posteriormente, el régimen de Flebotomías se intensificó para 1 procedimiento semanal durante 3 meses, con una respuesta favorable de reducción de las manchas de la piel y reducción de la sobrecarga de hierro, con una ferritina de 57,6 ng/mL y la última RMN hepática ya tenía un valor de hierro hepático de 32 umol/g. A pesar de la mejora de los parámetros de sobrecarga, no hubo reversión de los síntomas articulares, manteniendo las artralgias, que progresaron con el logro de las pequeñas articulaciones de las manos. Además, se diagnosticó hipogonadismo que no se invierte después de una terapia intensa. Excepto que los síntomas de la artropatía se describen más raramente en pacientes con HH juvenil en comparación con HH HFE (Sandhu et al, Blood, 132(1):01-110, 2018).

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

PO-096

PRESENTACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA Y DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA EN PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATÍAS. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

García Feria Ana¹, Jiménez Castillo María¹, Gómez Beltrán Elena¹, Marco Buades Pepa¹, Fernández Llavador María José¹, Rubio Lopes-García Lucía¹, Francés Aracil Eva¹, Meseguer Martínez Elena¹, Donato Martín Eva¹, Fernández Zarzoso Miguel¹, Ribas García Paz¹, Juan Marco M. Luz¹, Cejalvo Andújar María José¹, Panero Ruiz Miriam¹, Tolosa Alejandra¹, Sayas Lloris María José¹, De la Rubia Comos Javier¹

¹Dr Peset

Introducción: Los tres grandes grupos de hemoglobinopatías son las talasemias (déficit cuantitativo de cadenas globínicas), la drepanocitosis HbS/HbC (alteración cualitativa), o su combinación. La detección prenatal identifica y aconseja personas que pueden transmitir la enfermedad, con el fin de permitirles tomar decisiones reproductivas, y en el caso de la α -talasemia maior, monitorizar el embarazo en busca de hidrops fetalis no inmune. Otras entidades se manifiestan en edades más tardías y por tanto no tienen repercusión en el feto, en el recién nacido o en la madre. La talasemia es la alteración monogénica global más frecuentemente descrito y hasta un 5% de la población mundial tiene una variante alélica talasémica. Puede cursar de forma asintomática o con clínica de anemia hemolítica crónica de intensidad variable con cierto componente de eritropoyesis ineficaz. Las características clínicas de la HbS son los fenómenos vasooclusivos y la anemia hemolítica crónica. En estos pacientes, el diagnóstico prenatal por estudio del ADN puede enmascarse por el aumento de HbF y es habitual el inicio de los síntomas en los primeros meses de vida al descender la HbF y aumentar los niveles de HbS.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo de 24 pacientes diagnosticados de hemoglobinopatías desde enero de 2019 hasta abril de 2020, en el servicio de Hematología del hospital Dr. Peset (Valencia). El diagnóstico se realizó mediante cromatografía de alta resolución (HPLC) y confirmación por biología molecular con técnica PCR multiplex. **Resultados:** Se han diagnosticado 7 pacientes con α -talasemia, 8 con β -talasemia, uno con $\delta\beta$ - talasemia, uno con $\delta\beta$ - talasemia + esferocitosis hereditaria, 3 con HbS, uno con HbS+HbC, 2 con HbS+ β -talasemia y 1 con HbS + α -talasemia. Los motivos del estudio fueron: anemia microcítica (n=13), antecedentes familiares (n= 3), poliglobulia con microcitosis (n= 2), anemia hemolítica crónica (n=2) y crisis vasooclusiva (n=1). En los 3 pacientes restantes el diagnóstico se realizó en la infancia. La mediana de Hb al diagnóstico fue de 11,4 gr/dL (8,3-14 gr/dL) en el grupo de las talasemias y de 10,8 gr/dL (7,7-16 gr/dL) en el resto de pacientes. Se observó un perfil de hemólisis en 4 pacientes (3 pacientes con HbS/HbC y uno con talasemia) y un patrón de ferropenia en 4 pacientes diagnosticados de talasemia. Además, la HPLC demostró resultados alterados en todos los pacientes con HbS/HbC (extremos de

hemoglobina anómala del 33-91%), y en todos los pacientes con β -talasemia, siendo los resultados de la HPLC normales en los pacientes con α -talasemia. En todos los pacientes estudiados la morfología eritrocitaria en sangre periférica mostraba alteraciones típicas y el diagnóstico se confirmó mediante PCR.

Conclusiones: Frecuentemente los pacientes con hemoglobinopatías se diagnostican erróneamente de anemia ferropénica o de anemia de trastornos crónicos ante la ausencia de clínica o antecedentes familiares conocidos. Una correcta anamnesis que incluya antecedentes, junto con el estudio de parámetros de hemólisis y/o perfil férrico, morfología de sangre periférica y métodos de HLPC o electroforesis son esenciales para realizar el diagnóstico que se confirmará con estudios de biología molecular.

Tabla 1.

	TALASEMIA	HbS/HbC	COMBINACIONES
EDAD AL DIAGNÓSTICO(años)	33,5 (1-56)	30 (7-35)	29,5 (1-44)
SEXO (H/M)	4/12	3/1	3/1
ANTECEDENTES FAMILIARES	N= 2	N= 1	N=0
Hb (11.5 - 16.5 gr/dL)	11,3 (8,3-14)	11,1 (8,7-16,6)	10,4 (7,7-11,5)
RETICULOCITOS (25.00 - 75.00X10e3/mm3)	83,7 (43-171)	80,5 (50-133)	172,3 (77-224)
LDH (125 - 243 UI/L)	172 (158-288)	336,5 (155-518)	359 (148-632)
HIERRO (50 - 170 mcg/dL)	64.5 (24-138)	46 (20-60)	62 (43-184)

Insuficiencia Medular

PO-097

DISQUERATOSIS CONGÉNITA COMO CAUSA DE INSUFICIENCIA MEDULAR. A PROPÓSITO DE CUATRO CASOS DIAGNOSTICADOS EN BALEARES

Pérez León Sandra¹, Navarro Noguera Samuel¹, Lo Riso Laura¹, López Andrade Bernardo¹, Obrador Sánchez Álvaro¹, Aguirregomezcorra García Fernando¹, Lorite Reggiori Mikael¹, Ferrés Ramis Laia¹, García Macías Elena¹, Salinas Sanz José Antonio¹, Sampol Mayol Antonia¹, Durán Pastor María Antonia¹

¹Hospital Universitario Son Espases

Los síndromes de insuficiencia medular hereditaria se presentan clásicamente con citopenias y/o alteraciones fenotípicas que pueden permitir un diagnóstico precoz. Algunas presentan una expresión variable pudiendo diagnosticarse en edades más tardías. Con la aplicación creciente de la secuenciación genómica, el diagnóstico de estas entidades es más frecuente. Su reconocimiento implica una conducta específica y un pronóstico distinto del de la aplasia medular adquirida y los síndromes mielodisplásicos esporádicos, ya que además de las afectaciones extramedulares pueden presentar otras comorbilidades limitantes. Los Síndromes de fallo medular hereditario más frecuentes son la Anemia de Fanconi, los trastornos teloméricos, la anemia de Diamond-Blackfan, el síndrome de deficiencia del GATA2, el síndrome de Shwachman-Diamond, y la neutropenia congénita severa. La disqueratosis congénita DC es una de estas entidades caracterizada por uñas distróficas, piel con pigmentación reticulada y leucoplasia oral. Este trastorno esta asociado con varios genes que implican acortamientos de los telómeros y pueden tener un patrón ligado al cromosoma X (DKC1), autosómica dominante (TERT, TINF2) o autosómico recesivo (NOP10, NHP2, TCAB1).



Figura 1 Atrofia cerebral (Hoyeraal-Hreidarsson.)



Figura 2. Leucoplasia oral en el mismo paciente de la imagen anterior.

Tabla 1.

Resumen de las características de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Mutación	WT	Homocigoto de RTEL1	Homocigoto de RTEL1	Mutación en TINF2
Sexo-Edad	18M	30,0-30,0 x10 ⁹	60,0-130,0 x10 ⁹	300,0 x10 ⁹
Pliegues	30,0-30,0 x10 ⁹	30,0-30,0 x10 ⁹	60,0-130,0 x10 ⁹	300,0 x10 ⁹
Neutrófilos	1,400-0,7x10 ⁹	1,200-0,78x10 ⁹	2,32x10 ⁹	1,8x10 ⁹
Hb	11g/dl	8,5 g/dl	10,4g/dl	6,8 g/dl
Edad al diagnóstico	16	5	4	4
Sexo	M	V	V	V
Edad al inicio	8 años	3 años	1 mes	3 años
Pliegues orales	Trombocitopenia periferica	Trombocitopenia central	Pliegues orales atrofia	Eritroidiopenia
Estudio de médula ósea	Aplasia medular. Sin signos de displasia.	AM no valorada	Hipoplasia sin signos de displasia	Normocitular eritroidiopenia moderada
Afectación extramedular	Dactilitis	Microcefalia e hipoplasia del cerebelo. Leucoplasia oral	Microcefalia e hipoplasia del cerebelo	-Disqueratosis normal
Afectación neurológica	Atrofia medular	Microcefalia e hipoplasia del cerebelo. Leucoplasia oral	Microcefalia e hipoplasia del cerebelo	-Baja talla
Tratamiento	Danzol En proceso de alo THF	Danzol Falta alo THF	Seguimiento	- Retirado en el lenguaje Superior. Transfusional / Danazol

La prevalencia estimada es de 1 en 1 millón de habitantes con aproximadamente 900-1000 casos publicados. La insuficiencia medular es la principal causa de morbimortalidad, un 80% de los pacientes desarrollan alguna citopenia y el trasplante alogénico es el único tratamiento curativo, con una mejor supervivencia en pacientes menores de 20 años y sin afectación pulmonar. Presentan un mayor riesgo de neoplasias sólidas secundarias. El tratamiento con Danazol mostró respuestas hematológicas cercanas a un 80% pero con efectos adversos que limitaron su uso. Presentamos 4 casos de niños en seguimiento por citopenias y que tras estudio específico fueron diagnosticados de Disqueratosis congénita. Teniendo en cuenta la baja prevalencia de esta enfermedad resulta interesante comunicar este hallazgo en la población de nuestra comunidad autónoma. Se describen la edad de presentación, las características del hemograma y del estudio de médula ósea, la afectación extramedular y las mutaciones observadas, así como el tratamiento que han recibido. En cuanto a sexo se comporta en esta serie de forma similar con predominio de varones. La edad al diagnóstico ha sido fundamentalmente en la infancia y uno en la adolescencia. El estudio de médula ósea ha mostrado aplasia /hipoplasia en todos los casos estudiados. La trombocitopenia es la alteración hematológica más frecuente. En ninguno de los casos se ha manifestado mediante la tríada clásica aunque han presentado grados variables de afectación extramedular entre ellos dos casos (hermanos) con afectación neurológica compatible con el síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson. Los cuatro pacientes estudiados presentan mutaciones previamente descritas en este trastorno y longitud de los telómeros inferior al percentil 1. Dos de los pacientes han recibido tratamiento con Danazol uno de ellos lo ha suspendido por reacciones adversas. Uno de los pacientes está en búsqueda de donante para trasplante alogénico y otra ya ha iniciado el proceso de trasplante. Los síndromes de fallo medular hereditario son típicamente una enfermedad de la infancia y en ocasiones no se diagnostican hasta la edad adulta donde forman parte del diagnóstico diferencial del estudio de citopenias. Dada la disponibilidad creciente de estudios de secuenciación genómica, cada vez será mas frecuente observar estos casos en la practica clínica diaria del hematólogo tanto en pediatría como en adultos. Los autores niegan conflicto de intereses con esta publicación.

PO-098

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL USO DE ROMIPILOSTIN EN APLASIA MEDULAR GRAVE/MUY GRAVE: EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO.

Díaz Roldán Bianca¹, Gil Espárraga Encarnación¹, Carranco Falcón Ana Rosa¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: La aplasia medular (AM) es una patología en la que se produce la destrucción inmunomediada de las células progenitoras hematopoyéticas dando lugar a pancitopenia periférica. El tratamiento estándar en pacientes mayores de 40 años se basa en el uso de tratamiento inmunosupresor (TIS). El 30% de los pacientes son refractarios a estos tratamientos y sus opciones terapéuticas están muy limitadas. Los análogos de la trombopoyetina (aTPO) se han empleado fuera de indicación como tratamiento de 2º línea en la aplasia medular grave o muy grave logrando la recuperación hemoperiférica de las tres

series en el 50% de los pacientes.

Objetivo: Nuestro objetivo es describir de forma retrospectiva el resultado del uso de Romiplostim tras TIS en los pacientes con aplasia medular grave/muy grave refractarios a TIS de nuestro hospital.

Métodos: Se recogieron de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de aplasia medular grave/muy grave que han recibido Romiplostim en nuestro hospital tras el uso de TIS y Eltrombopag entre 2019 y 2020. Se evaluó la eficacia al fármaco siguiendo los criterios de respuesta de la guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares del GETH.

Resultados: En la Tabla 1 se describen las características de los tres pacientes tratados con Romiplostim. Los pacientes no eran candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en primera línea por la edad por lo que todos habían recibido TIS y Eltrombopag sin alcanzarse respuesta adecuada. Tras una mediana de 5 meses de seguimiento desde el inicio del Romiplostim dos de los tres pacientes alcanzaron respuesta parcial mantenida sin complicaciones graves y uno de ellos respuesta completa mantenida con dosis máxima de 10mcg/kg. Los resultados se exponen en la Tabla 2.

Conclusiones: En nuestra experiencia el Romiplostim ha resultado más eficaz que Eltrombopag en pacientes refractarios al TIS en primera línea, observándose respuestas en las tres series sanguíneas. Sería necesario realizar ensayos clínicos para plantear la indicación del Romiplostim en pacientes que no responden al TIS.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con Romiplostim.

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	TIS	Refractariedad plaquetaria	Tratamiento Eltrombopag
1	73	M	Aplasia medular muy grave	SI	SI	SI (No respuesta)
2	52	M	Aplasia medular muy grave	SI	SI	SI (No respuesta)
3	68	H	Aplasia medular grave	SI	NO	SI (No respuesta)

Tabla 2. Resultados del uso de Romiplostim en aplasia medular grave/muy grave en nuestro hospital.

Paciente	Inicio Romiplostim	Respuesta +50x10e9/L	Complicaciones	Actualmente
1	Hb: 9.5 g/dL N: 0.7x10e9/L Pla: 21x10e9/L (transfundidos)	A los 2 meses a dosis de 8 mcg/Kg	NO	Respuesta completa mantenida a dosis de 10 mcg/Kg Hb: 12.9 g/dL N: 1.7x10e9/L Pla: 150x10e9/L
2	Hb: 10.1 g/dL N: 0.98x10e9/L Pla: 41x10e9/L (transfundidos)	A los 4 meses a dosis de 7 mcg/Kg	NO	Respuesta parcial mantenida a dosis de 7 mcg/Kg Hb: 9.4 g/dL N: 2.34x10e9/L Pla: 152x10e9/L
3	Hb: 11 g/dL N: 0.59x10e9/L Pla: 26x10e9/L (transfundidos)	A los 8 meses a dosis de 10 mcg/Kg	NO	Respuesta parcial mantenida a dosis de 10 mcg/Kg Hb: 12.1 g/dL N: 1.72x10e9/L Pla: 50x10e9/L

PO-099

DIAGNÓSTICO TARDÍO DE ANEMIA DE FANCONI CON MUTACIÓN C1511_1515DEL-GAGTA DEL GEN FANCM

Encarnación Navarro Juan Antonio¹, Cerezuela Fuentes Pablo¹, Español Morales Ignacio¹, García Hernández María Rosario¹, Garrigós Gómez Noemí², José Luis Alonso Romero¹, Moraleda Jiménez José María¹, María Isabel De la Fuente Muñoz¹, Clara Manso Murcia¹

¹Hospital clínico universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia); ²Centro Inmunológico de Alicante

Introducción: La anemia de Fanconi (AF) es un síndrome hereditario autosómico recesivo que presenta pancitopenia, aplasia medular (AM), malformaciones congénitas y predisposición a tumores hematológicos y de cabeza y cuello.

Métodos: Varón de 32 años con carcinoma epidermoide de amígdala izquierda (cT1 cN2b cM0) estadio IVA, que ingresó por fiebre y pancitopenia tras la primera dosis de cisplatino (100 mg/m²). Se complicó con mucositis, melenas, obstrucción intestinal y deterioro de la función hepatorenal por enfermedad veno-oclusiva hepática que precisó defibrótide e ingreso en UCI, donde fue exitus. Ante el tipo de tumor, la azoospermia detectada al intentar criopreservación y la evolución del paciente se realizó estudio genético para diagnóstico de AF, detectando una nueva mutación del gen FANCM.

Resultados: La AF es un síndrome de insuficiencia medular en el que las células no pueden reparar el daño del ADN y se debe a mutaciones en uno de 17 genes diferentes (FANCA a FANCO). Los más comúnmente mutados son FANCA (60-65%), FANCC y FANCG (1). Detectamos una nueva mutación variante de FANCM, c1511_1515delGAGTA (pArg504AsnfaTer29), en homocigosis. Es una delección de cinco nucleótidos que genera un cambio en el patrón de lectura (*frameshift*) y un codón de parada prematuro que implicaría una pérdida de funcionalidad del gen. Es una variante no descrita en la base de GnomAD. La mutación FANCM, según la clasificación *The American College of Medical Genetics* (ACMG), es patogénica (2). El primer signo clínico suelen ser malformaciones esqueléticas, cutáneas, renales... Existe predisposición a desarrollar tumores de cabeza y cuello y de región anogenital entre los 20 y 40 años y la infertilidad es muy frecuente. Datos como la azoospermia, el tipo de tumor y la edad, podrían orientar al diagnóstico, pero al no presentar rasgos característicos de la AF inició tratamiento con QT-RT a dosis plenas. El diagnóstico de confirmación requiere la detección de rotura cromosómica tras la exposición de linfocitos de sangre periférica o fibroblastos cutáneos a diepoxibutano o mitomicina C. Tras esto, se recomienda secuenciar el gen FANCA causa de la hipersensibilidad a la QT-RT, la cirugía es el tratamiento de elección para los tumores sólidos malignos de la AF, pero nuestro caso no era abordable quirúrgicamente.

Conclusiones: 1. La AF es un síndrome hereditario con dificultad celular para reparar el ADN originando hipersensibilidad a la QT-RT, predisposición a tumores e insuficiencia medular. 2. Describimos una nueva mutación del gen FANCM y una mala evolución clínica como consecuencia de la QT. 3. Ante un paciente joven con tumor poco frecuente para su edad, sin factores de riesgo asociados a ese tumor y con azoospermia se debe sospechar una AF. 4. Si un paciente con AF desarrolla una neoplasia maligna que requiere QT y/o RT se recomiendan reducciones de dosis o regímenes alternativos.

Bibliografía

- Fiesco-Roa MO, et al. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev.* 2019 Sep 1;37:100589.
- Bogliolo M, et al. Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia. *Genet Med.* 2018;20(4):458-63.

PO-100

APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA: EXPERIENCIA DE 29 AÑOS EN UN CENTRO DE SEGUINDO NIVEL

Velarde López De Ayala P¹, Solé Rodríguez M¹, Gil Espárraga E¹, Zapata Bautista R¹, Díaz Roldán B¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción. La incidencia de Aplasia Medular (AM) es de 2-3 casos por millón de habitantes/año en Europa. El tratamiento inmunosupresor

(TIS) se considera el tratamiento estándar en primera línea en pacientes con formas menos graves, pacientes mayores y jóvenes que no dispongan de un donante HLA idéntico para proceder a Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH). En los últimos años se han incorporado los Análogos de la Trombopoyetina al tratamiento de la AM: Eltrombopag en monoterapia está aprobado para pacientes no candidatos a TAPH no respondedores a TIS y está siendo usado también en combinación con TIS al mejorar las tasas de respuesta y Romiplostin aún en fase de investigación o uso compasivo.

Tabla 1. Características basales de los pacientes (n=22).

Sexo (Hombre)	16/22 (72.7%)
Edad (media/rango)	40.82 (5-85)
Hemograma al diagnóstico:	
- Hb g/dl (media/rango)	7.11 (3.2-4.4)
- Neutrófilos (x10 ⁹ /L) (media/rango)	0.94 (0.11-2.7)
- Plaquetas (x10 ⁹ /L) (media/rango)	6.92 (1-23)
- Reticulocitos absolutos (media/rango)	24.45 (105-3)
- LDH	231 (139-733)
Índice Pronóstico	
- Aplasia menos grave	8/22 (36%)
- Aplasia grave	12/22 (55%)
- Aplasia muy grave	2/22 (9%)
Hallazgos en estudios realizados:	
- Positividad Test de Coombs	1/22 (4.5%)
- Cariotipo convencional y/o FISH alterados	0/22 (0%)
- Detección Clona HPN (Citometría)	4/22 (18%)
- Alteración en Test de fragilidad cromosómica	0/4 (0%)

Tabla 2. Tratamientos recibidos por los pacientes (n=22)

TIS	16/22 (72.72%)
-1 Solo ciclo	12/16 (54.54%)
-2 Ciclos	4/16 (18.18%)
Respuesta alcanzada	
-Respuesta Completa (RC)	3/16 (13.63%)
-Respuesta Parcial (RP)	7/16 (31.81%)
-No Respuesta (NR)	6/16 (27.27%)
Eltrombopag	7/22 (31.8%)
- Línea 1	2/7 (9.09%)
- Línea 2	3/7 (13.62%)
- Línea 3	2/7 (9.09%)
Respuesta alcanzada	
-No respuesta (NR)	7/7 (100%)
Romiplostin	4/22 (18.18%)
- Línea 1	1/4 (4.54%)
- Línea 3	1/4 (4.54%)
- Línea 4	2/4 (9.1%)
Respuesta alcanzada	
-RP (Independencia transfusional)	2/4 (50%)
-NR (Dependencia transfusional)	2/4 (50%)
Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (Donante no emparentado)	2/22 (9.09%)
- Éxito	2/2 (100%)

Métodos: Análisis retrospectivo de eficacia y seguridad de las distintas terapias recibidas por los pacientes con AM desde 1992 hasta 2020 en nuestro centro. Para el diagnóstico, la clasificación pronóstica y la evaluación de la respuesta se siguieron los criterios del GETH (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular).

Resultados. Se diagnosticaron 22 pacientes en este período. La Tabla 1 muestra sus características basales. Se detectó clona de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) en un 18.18%. Los tratamientos

recibidos se muestran en la Tabla 2. El 62.5% (10/16) de los tratados con TIS alcanzaron respuesta completa o parcial (RC o RP); 43.75% (7/10) tras primer TIS y 18.75% (3/10) tras segundo TIS. 100% (7/7) de los que recibieron Eltrombopag (independientemente de TIS previo) requerían transfusiones periódicas en el cuarto mes de tratamiento, en base a esto 3/7 (42%) pasaron a recibir tratamiento con Romiplostin. El 50% (2/4) de los que recibieron Romiplostin han alcanzado RC en la actualidad y el 50% (2/4) restante RP. El 81.8% (18/22) están vivos: 40.9% (9/18) en RC, 31.81% (7/18) en RP y 9.08% (2/18) en NR. Un 44% (8/18) de ellos se encuentra actualmente sin tratamiento y un 27% (5/18) mantiene respuesta con Análogos de la Trombopoyetina. Cuatro pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas o hemorrágicas, dos de ellos tras TAPH.

Conclusión. La incidencia de AM en nuestro medio fue de 0.9 casos por millón de habitantes/año (CPMH/A) en el período comprendido entre 1990-2000 frente a 2.5 CPMH/A entre 2010-2020. Este aumento podría explicarse por una mejora tanto en el diagnóstico como en el registro de los pacientes (historia electrónica). Un 62.5% de los pacientes tratados con TIS alcanzaron RC o RP, algo inferior a otras series que describen hasta un 70% lo que podría deberse al escaso número de pacientes o a que la mayor parte son formas graves o muy graves (64%). El 100% de los que recibieron Eltrombopag precisaban transfusiones periódicas (NR), el decalaje de nuestros resultados con la bibliografía (Desmond et al, 2014) radica en los criterios de respuesta, ya que otros autores aumentan la laxitud de la RP (8 semanas de independencia transfusional IT). Los resultados de TAPH en nuestra serie son muy pobres debido al escaso número de pacientes (sólo dos pacientes). Aunque el tratamiento con Romiplostin no ha mejorado las tasas de respuesta sí ha disminuido la necesidad de soporte transfusional, más estudios son necesarios para aclarar su papel en la AM.

PO-101

COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS A LA DEFICIENCIA DEL GEN GATA2. A PROPÓSITO DE UN CASO

López-Muñoz Nieves¹, Redondo Velao Sara¹, Martínez Sánchez Pilar¹, Jiménez Ubieto Ana¹, Vera Guerrero Elena¹, Hidalgo Soto Marta¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, De Nicolás Sol Rodrigo¹, Gutiérrez López de Ocariz Xabier¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Zamanillo Herreros Irene¹, Poza Santaella María¹, Gómez Rojas Sandra¹, Pérez Segura Gloria¹, Ayala Rosa¹, Rapado Inmaculada¹, Sánchez Pina José María¹, Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: La deficiencia del gen GATA2 se caracteriza por un déficit severo de monocitos, linfocitos B y células natural Killer. Puede ser de herencia autosómica dominante o una mutación de novo. Los pacientes suelen presentar una neutropenia moderada y una mayor predisposición a infecciones por micobacterias no tuberculosas, virus y hongos. Entre un 10-20% desarrollan patologías mieloides tipo SMD/LMA, además de asociarse a otras patologías como proteinosis alveolar y tumores sólidos (VEB, HPV).

Caso clínico: Paciente varón de 21 años, con antecedentes personales de: - Leucotrombopenia moderada (Hb 12.9, 2750 leucocitos (1500 NT, 900 linfocitos, 100 monocitos), 118000 plaquetas) desde año 2004. Ingreso en UCI por mononucleosis grave. - Neumonía LSD sin aislamientos microbiológicos en 2006. - Neumonía gripe A en 2009, ingreso en UCI. - Epiglotitis, faringitis por Sp. Pyogenes con ingreso en UCI en 2018. - Múltiples GEAs, otitis media aguda, infecciones respiratorias, orquitis. Acude a urgencias en diciembre de 2019 por fiebre e inestabilidad hemodinámica que requiere ingreso en UCI. A la exploración destaca hepatoesplenomegalia marcada. Analíticamente presenta pancitopenia grave (Hb 7.8, 100 leucocitos (0 neutrófilos, 100 linfocitos, 0 monocitos), 14000 plaquetas), alteración de perfil hepático con LDH 9960 y ferritina 7150. Por tanto, dado que presenta un HF score de 99% es diagnosticado de Síndrome Hemofagocítico y se inicia tratamiento con etopósido y dexametasona. Presenta múltiples complicaciones infecciosas: - Reactivación de VEB con carga viral de hasta 17255. Recibe tratamiento con rituximab hasta negativización. - Reactivación de VHS y VVZ. Recibe tratamiento con aciclovir. - Infección pulmonar por Metapneumovirus y rinovirus. - Bacteriemia por Staphylococcus haemolyticus. Recibe tratamiento con ceftarolina y daptomicina. - Infección fúngica pulmonar con GMN positivo. Recibe tratamiento con

voriconazol. (Figura 1). Tras tratamiento dirigido y soporte con G-CSF el paciente presenta resolución de complicaciones infecciosas y resolución de pancitopenia grave (Hb 10.2, 2100 leucocitos (1200 neutrófilos, 600 linfocitos, 300 monocitos), 64000 plaquetas), así como mejoría de parámetros analíticos. El estudio de autoinmunidad e inmunodeficiencia es negativo. Se realiza estudio de M.O. que describe: hipoplasia de médula ósea con marcada hiperplasia macrofágica. Marcados rasgos dismielopoyesis en probable relación a SMD de base. Sin exceso de blastos. (Figura 2). Se realiza estudio genético que no muestra alteraciones en cariotipo y estudio de biología molecular que constata una mutación en *GATA 2* (c. 869 C>A) en heterocigosis, no reportada, de características patogénicas. Por tanto, el paciente es diagnosticado de *síndrome MonoMac*, realizándose el estudio a familiares que resulta negativo. Dado que la única opción curativa de ello es el trasplante de médula ósea alogénico, actualmente se encuentra realizándose TPH haploidéntico de su padre, con acondicionamiento de intensidad reducida, se ha realizado profilaxis de EICR con ciclofosfamida, inhibidor de calcineurina y micofenolato.

Conclusiones: El síndrome MonoMac es una causa infrecuente de inmunodeficiencia pero que se asocia a una mortalidad de hasta un 30-70% debido a complicaciones infecciosas graves y desarrollo de neoplasias hematológicas de estirpe mieloide. Por ello, debe considerarse de forma precoz la realización de TPH alogénico, dado que es la única opción curativa.

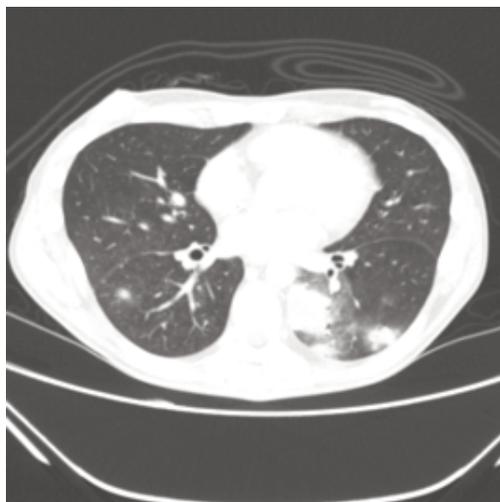


Figura 1. TAC pulmonar con lesiones sugerentes de IFI.

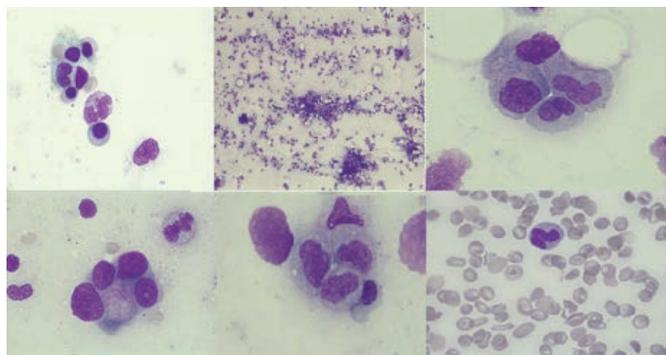


Figura 2. Médula ósea hipoplásica con rasgos displásicos e hiperplasia macrofágica.

PO-102

ALTERACIONES DEL ESTROMA MEDULAR: NECROSIS MEDULAR Y DEGENERACIÓN GELATINOSA. 6 CASOS EN UN SOLO CENTRO

Ancín Arteaga Idoya María¹, Roldan Galiacho Verónica², Arzuaga Mendez Javier², Landeta Callejo Elena², Diaz Zubia Helena², Insulza Oleaga Lucia², Cespedes López Roberto², Moreno Gamiz Maite², García Ruiz Juan Carlos²

¹Hospital Universitario Cruces; ²Hospital Universitario Cruces

Introducción: La homeostasis del estroma medular es fundamental para que se lleve a cabo una hemopoyesis fisiológica. Este compartimento medular está ocupado por fibroblastos, adipocitos, osteoblastos, osteoclastos, células endoteliales y células dendríticas. Hay dos patologías propias de este nicho celular: la necrosis medular (NM) y la degeneración gelatinosa (DG). La NM da lugar a una sustancia gelatinosa eosinofílica y células necróticas. Los síntomas más frecuentes son dolor óseo, fiebre citopenias. 80% son secundarios a neoplasias y el 20% a enfermedades no neoplásicas. La mortalidad es muy elevada. La DG ocurre por la sustitución de las células grasas por ácido hialurónico (positivo para el azul alcian). Su etiología depende de la edad: en <40 años anorexia nerviosa en mujeres, y SIDA en varones; 40-60: alcoholismo y linfomas y en >60: linfoma, carcinomas e insuficiencia cardíaca crónica. La mortalidad depende de la enfermedad de base.

Material Y Metodos: Se han revisado de forma retrospectiva los casos de alteraciones del estroma medular ocurridos entre 2015 y 2019 en nuestro centro.

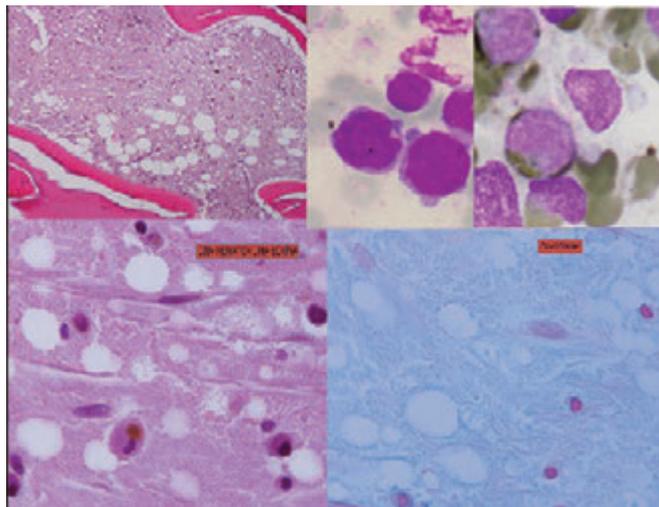


Figura 1. Degeneración gelatinosa en un caso de Leucemia mieloide aguda.

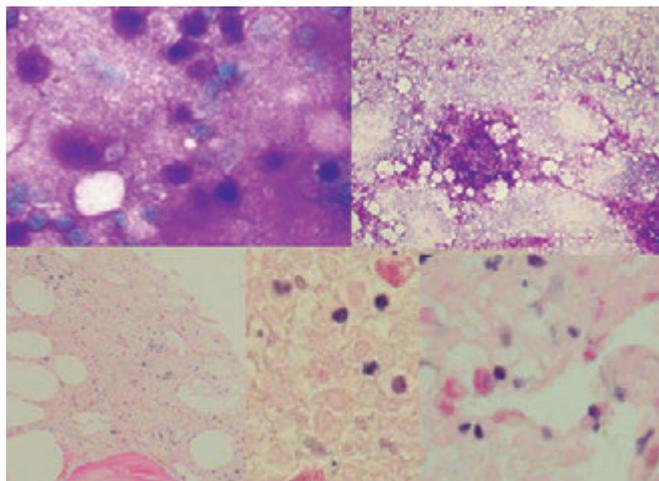


Figura 2. Necrosis Medular en un caso de colitis ulcerosa.

Tabla 1.

Caso	Fecha Diagnóstico	Edad	Hb g/l	Leucocitos x10 ⁹ /l	Plaquetas x10 ⁹ /l	Diagnóstico	Enfermedad Asociada	Evolución	Fecha Último seguimiento
Varón	19/9/2015	80	87	17,3	221	Neuromiéloma	Adenocarcinoma de origen desconocido	Éxito	24/9/2015
Varón	11/6/2017	73	173	17,3	39	Neuromiéloma	L Manto	Éxito	12/6/2017
Mujer	28/11/2017	81	68	1,3	75	Neuromiéloma	C. Úlcerosa	Curación tras tratamiento	16/6/2020
Varón	2/10/2018	68	73	4,4	66	Degeneración plasmocítica	LMA	Éxito	26/6/2018
Varón	17/8/2018	82	81	7	108	Degeneración plasmocítica	LMA	Éxito	18/8/2018
Varón	25/9/2018	38	113	2,6	111	Degeneración plasmocítica	Desarrollada	Curación tras radiación	20/9/2020

Resultados: Se diagnosticaron 6 casos: 3 NM y 3 DG. Todos los pacientes eran varones. La mediana de edad fue de 59 años (38-87). La causa para realizar la BMO fueron las citopenias. La media de Hemoglobina fue de 98,5 g/l (67-173), leucocitos 8,3 x10⁹/l, (1,3-17,3) plaquetas 108 x10⁹/l (39-221). El diagnóstico se hizo mediante aspirado (AMO) y biopsia de médula ósea (BMO). En los casos de NM, 2 fueron secundarios neoplasias (adenocarcinoma de origen desconocido, con infiltración medular masiva y linfoma del manto blástico). Ambos resultaron éxitos. El otro caso fue secundario a colitis ulcerosa y se resolvió al instaurar tratamiento para la misma. En las DG, 2 casos presentaron leucemia aguda mieloblástica (LMA). Ambos fueron éxitos. El tercer caso fue consecuencia de una dieta extrema que se recuperó tras normalizar la nutrición. La mediana de seguimiento fue de 4,9 meses (0,16-31). La supervivencia global a los 24 meses de 33% (mediana de supervivencia de 4,38 meses). No hubo diferencias entre la NM y DG.

Conclusiones: Las alteraciones del estroma medular son patologías poco frecuentes, de etiología múltiple y cuyo pronóstico depende de la causa del mismo. Causan una insuficiencia medular por ocupación del estroma medular, que inhibe la hemopoyesis normal. Para su diagnóstico es necesario realizar AMO y BMO. La causa más frecuente es la neoplasia hematológica y no hematológica, en cuyo caso la mortalidad es elevada a corto plazo. En el caso de patologías no malignas, la corrección de la patología de base, hace reversible el proceso.

Los autores no presentan conflictos de interés.

Laboratorio Básico y Automatización en Hematología

PO-103

APLICACIÓN DE LOS NUEVOS PARÁMETROS DEL AUTOANALIZADOR SYSMEX XN EN EL SCREENING DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Albiol Nil¹, Gómez-Pérez Lucía¹, Sales Xavier¹, Pérez Anna¹, Criado Vanessa¹, Serra Marta¹, Payán-Pernía Salvador¹, Nomdedéu Josép¹, Remacha Ángel¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) se caracterizan por citopenias y sus alteraciones morfológicas en sangre periférica. Los autoanalizadores de últimas generaciones incorporan citometría de flujo con fluorescencia, proporcionando información acerca del tamaño celular (forward-scatter light; FSC), la granularidad (side-scatter light; SSC) y la cantidad de ácidos nucleicos (lateral fluorescent light; SFL). Estos parámetros aplicados a las diferentes poblaciones leucocitarias nos informan de sus características estructurales y se representan en *scattergrams*.

Objetivo: Estudiar las características de los *scattergrams* y su utilidad en el diagnóstico diferencial y *screening* rápido de SMD.

Métodos: Las variables incluidas en el análisis fueron: hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), plaquetas (Plt), leucocitos (WBC), neutrófilos absolutos (Ne-abs), monocitos absolutos (Mo-abs), los *scattergrams* (FSC, SSC, SFL) y los parámetros de dispersión en las tres coordenadas del espacio X, Y, Z para neutrófilos y monocitos. Los datos fueron proporcionados por los autoanalizadores *Sysmex XN* (Sysmex Corp. Kobe, Japan). Se estudiaron 89 pacientes con SMD (diagnosticados según los criterios de la WHO 2017) y pacientes con citopenias por otras causas (31 cirróticos) y sanos (29) como grupo de validación. El estudio estadístico se realizó mediante *SPSS 25*. Se empleó el análisis de la varianza para la comparación de medias (test ANOVA, asumiendo n>30 = distribución normal). La regresión logística se empleó para el análisis multivariante. Para estudiar el valor diagnóstico de las variables se usaron curvas ROC, calculándose así sensibilidad (S) y especificidad (E). Con las variables significativas se ha elaborado un modelo predictivo, que permite la identificación rápida, precisa y fiable.

Resultados: En los dos grupos usados como control no se encontraron diferencias significativas entre ellos, por lo que se trataron como un único grupo. Las variables con mayor capacidad de discriminación diagnóstica y que, de forma combinada, distinguían mejor entre los grupos fueron Ne-WX, SFL, Mo-abs, Mo-Z y Mo-WZ. A destacar en Ne-WX el valor 335 (S 76,4%; E 88,3%) y en Mo-Z el 73,25 (S 66,3%; E 100%). Se clasificaron correctamente un 98,3% de controles y un 95,5% de SMD. (Figura 1 y Tabla 1). Se creó una variable derivada de las cinco anteriores en forma de probabilidad (de 0 a 1) a través de regresión logística. La curva ROC de dicha variable mostró un AUC de 0,99% (IC95%=0,98-1). Destacamos el valor 0.81, con una S 93.3% y E 100% (Figura 1).

Conclusiones: -Estos parámetros fácilmente accesibles en cualquier laboratorio de hematología permiten un *screening* de SMD eficiente. -Se facilita así el cribado y el ulterior diagnóstico de SMD a partir de simples hemogramas. -Destacamos las variables Ne-WX y Mo-Z como las de mayor utilidad para la correcta clasificación.

Los autores declaran que no hubo conflictos de interés.

PO-104

CALIDAD PREANALÍTICA EN EL ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LA VIDA REAL

Ríos-Tamayo R¹, Delgado Campos L^{1,2}, Rodríguez Gil MA^{1,3}, Lamarca Eraso L¹, Garrido Collado P¹, Salas Camacho G¹, Sánchez Pérez MJ², Sainz Pérez J¹, Gómez Rojas S³, Pérez Segura G³, Carreño G³, Lahuerta Palacios JJ³, Martínez-López J³, Rodríguez Nicolás A¹, Jiménez Gámiz P¹, Ruiz Cabello F¹, Pérez Zenni FJ¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ²Escuela Andaluza de Salud Pública; ³Hospital Universitario Doce de Octubre

Introducción: Un sistema de gestión de calidad integral en el laboratorio clínico es crítico para garantizar la validez de los resultados. El impacto

de la calidad preanalítica (QP) en los errores del laboratorio está bien documentado. Sin embargo, la información sobre QP en las muestras de aspirado de médula ósea (AMO) es poco conocida debido a la aceptación de estas muestras debido a que son obtenidas por un procedimiento invasivo. El objetivo del estudio es medir los eventos preanalíticos (EP) asociados al AMO y su potencial impacto en el recuento diferencial celular (RDC) en dos centros independientes, analizando en este estudio el primero.

Métodos: Todos los AMOs consecutivos durante un periodo de 6 meses (agosto 2019-enero 2020) fueron analizados con dos niveles de RDC (200 y 500) en un laboratorio acreditado por la Norma ISO 15189-2013, con el estudio morfológico de médula ósea (EMMO) incluido en el alcance. De acuerdo con el procedimiento normalizado de trabajo (PNT), la muestra (que debe corresponder a la primera extracción del AMO) se introduce en un tubo con EDTA y se envía al laboratorio lo antes posible. Alternativamente, se pueden realizar extensiones in situ tras la extracción. Todos los EP son detectados por el personal técnico en el momento de la recepción de la muestra y grabados en el informe final. La celularidad se clasifica como normal, hiper o hipocelular (HC). Dentro de las HC, se denominan desérticas cuando no se supera un recuento celular mínimo (RCM) de 50, y semidesérticas cuando no se supera 100. Se realiza un informe para cada AMO. Sólo se describe de forma estándar el RDC si se alcanza un RCM de 200, y sólo se informa en el texto en caso de RCM menores.

Resultados: 330 AMOs consecutivos fueron incluidos en el estudio, 113 en pacientes de nuevo diagnóstico y 174 (60.6%) en reevaluaciones. En 287 casos se alcanzó un RDC de 500 (grupo A) y en 43 casos (13%) (grupo B) no se pudo alcanzar un RCM de 500, siendo el recuento medio de 200 (0-400). La celularidad en el grupo A fue HC en 104 casos (36.4%) y en el grupo B en 25 casos (58.1%) (p<.000). Todas las muestras desérticas (n=6, 14%) o semidesérticas (n=12, 27.9%) estaban incluidas en el grupo B. Se documentó algún EP en 56 casos (17%). La Tabla 1 muestra los tipos de EP. 12 AMOs (3.6%) fueron muestras coaguladas, 4 en el grupo A (1.4%) y 8 en el grupo B (18.6%) (p<.000). 44 muestras (13.3%) tuvieron otro EP, 32 (11.1%) en el grupo A y 12 (27.9% en el grupo B, p=.001. Por diagnóstico, el más frecuente fue la leucemia aguda mieloblástica (n=56), que también fue donde más muestras HC se detectan: 26 casos (46.4%), 5 (8.9%) semidesértica y 2 (3.6%) desértica.

Conclusion: El informe del EMMO debe indicar el RDC alcanzado y los EP acontecidos. En nuestra serie, al menos un 17% de los AMOs presenta algún EP. El EP más frecuente es la presencia de agregados plaquetarios, que generalmente no impide realizar un RDC completo. La fiabilidad del informe final puede verse comprometida en muestras muy HC o muestras coaguladas. En estos casos, se recomienda repetir un nuevo AMO o una biopsia ósea.

Tabla 1.

EVENTO PREANALÍTICO	N (%) GLOBAL	N (%) GRUPO A	N (%) GRUPO B	P VALOR
MUESTRA COAGULADA	12 (3.6)	4 (1.4)	8 (18.6)	<.000
OTROS	44 (13.3)	32 (11.1)	12 (27.9)	0.001
AGREGADOS PLAQUETARIOS	32 (9.7)	28 (9.7)	4 (9.3)	-
CONTAMINACIÓN POR SANGRE PERIFÉRICA	3 (0.9)	0 (0)	3 (7)	-
VOLUMEN ESCASO	3 (0.9)	0 (0)	3 (7)	-
RETRASO EN LA RECEPCIÓN (>24H)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (2.3)	-
AUSENCIA DE INFORMACIÓN CLÍNICA	3 (0.9)	2 (0.7)	1 (2.3)	-
MUESTRA DUPLICADA	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	-

PO-105

APLICACIÓN DE LOS NUEVOS PARÁMETROS LEUCOCITARIOS DEL ANALIZADOR SYSMEX XN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Ramil López Guillermo¹, Payán Pernía Salvador¹, Gómez Pérez Lucía¹, Albiol Zamora Nil¹, Companys Armengol Eva¹, Pariente Cano Aida¹, Sales García Xavier¹, Remacha Sevilla Ángel Francisco¹

¹Hospital Sant Pau

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una neoplasia mielóide que se caracteriza por una monocitosis persistente (>1x10⁹/L y >10%) en sangre periférica acompañada de rasgos displásicos y de riesgo de transformación a una leucemia mielóide aguda. Sin embargo, existen múltiples condiciones médicas benignas causantes de monocitosis reactiva, que antes se deben descartar. Los autoanalizadores de las últimas generaciones incorporan citometría de flujo con fluorescencia, proporcionando información acerca del tamaño celular (forward-scatter light; FSC), la granularidad (side-scatter light; SSC) y la cantidad de ácidos nucleicos (lateral fluorescent light; SFL), todos ellos representados en scattergramas. Estos parámetros, aplicados a las diferentes poblaciones leucocitarias, nos informan de sus características estructurales.

Objetivo: Estudiar las características de los scattergramas en las monocitosis y la utilidad en su diagnóstico diferencial.

Material y métodos: Se ha usado los scattergramas proporcionados por autoanalizadores Sysmex XN (Sysmex Corp. Kobe, Japan) en pacientes con monocitosis por LMMC (39 casos) y se compararon con los observados en 41 monocitosis reactivas (monocitosis de recuperación tras quimioterapia, infecciones...) y con 30 controles sin monocitosis. Después con los valores significativamente diferentes se ha construido un modelo predictivo de clasificación diferencial útil en la rutina diaria. Para ello, se compararon los resultados del recuento leucocitario y los valores del scattergrama mediante un análisis univariante (ANOVA) y con las variables significativas se realizó un análisis multivariante (regresión logística). Con las variables resultantes se estudió el valor diagnóstico y los puntos de corte de esas variables (curvas ROC).

Resultados: En las comparaciones univariantes entre el grupo de LMMC y los controles, se hallaron diferencias en la edad, el recuento de monocitos y los parámetros NEU-FSC, NEU-WX, NEU-WY, NEU-WZ y MO-WX. En el análisis multivariante las variables significativas finales fueron NEU-FSC, NEU-WX, NEU-WY, NEU-WZ y MO-WX. En las curvas ROC de estas variables se observó un área bajo la curva de 0,852 para NEU-WX, de 0,824 para NEU-WY, de 0,781 para NEU-WZ, de 0,317 para MO-WX y de 0,259 para NEU-FSC. Es de destacar que el punto de corte de 360.5 para NEU-WX permitió clasificar entre LMMC y los controles normales con una sensibilidad del 67.6% y una especificidad del 96.4%. Al comparar el grupo de LMMC y las monocitosis reactivas, la edad, el recuento de monocitos, NEU-WX, MO-X y MO-WX presentaron diferencias estadísticamente significativas. Tras el análisis multivariante, resultaron significativas NEU-WX y MO-WX con un área bajo la curva ROC de 0,711 y 0,315, respectivamente.

Conclusiones: Los pacientes con LMMC presentan diferencias con respecto a un grupo control en variables como MO-WX y NEU-WX. El NEU-WX presentaba un valor global de clasificación del 85%. El punto de corte 360,5 tenía una de la sensibilidad de 67,6% y especificidad del 96,4%. También, la comparación entre LMMC y monocitosis reactivas mostró diferencias significativas en NEU-WX y MO-WX. Por ello, ambas variables ayudan en el diagnóstico de las monocitosis.

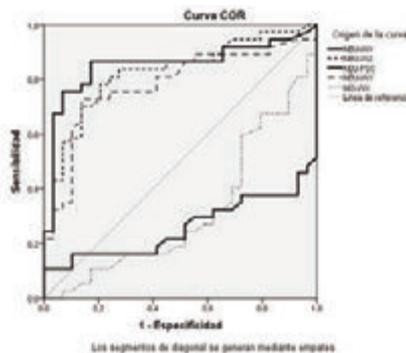


Figura 1. Curva ROC para la comparación entre el grupo de LMMC y los controles.

PO-106

VALIDACIÓN RESTROSPECTIVA DE LA RELACIÓN NEUTRÓFILOS A LINFOCITOS COMO COMPLEMENTO DIAGNÓSTICO EN LA APENDICITIS AGUDA. COMPARACIÓN CON EL SCORE DE ALVARADO

Aspas Requena Gaspar¹, Jeri-McFarlane Sebastian¹, López-Andrade Bernardo¹, Jiménez-Julià Sara Aida¹, Álvarez Ferrer Carlos¹, Rull Bertran Pedro¹, Craus-Miguel Andrea¹, Muncunill Farreny Josép¹, Loriso Laura¹, González-Argente Francesc Xavi¹, Sampol Mayol Antonia¹, Duran Pastor Maria Antonia¹

¹Hospital Son Espases

Introducción: La apendicitis aguda es una de las emergencias quirúrgicas más comunes. Se han creado distintos scores para el diagnóstico precoz y preciso de apendicitis aguda, entre ellos el más popular el Score de Alvarado. Nuestro objetivo es validar la utilidad de la relación de neutrófilos a linfocitos (NLR) para predecir la gravedad de las apendicitis y compararlo al score de Alvarado y valorar la posibilidad de añadirlo para mejorar su sensibilidad y especificidad.

Métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de apendicitis aguda durante un período de 12 meses (enero de 2018 a diciembre de 2018). Se recogieron retrospectivamente datos demográficos de pacientes, resultados de hemograma y parámetros bioquímicos. A su vez, se registraron variables intra-operatorias y post-operatorias, para determinar la gravedad de la apendicitis. Finalmente, se recogieron 62 controles negativos con diagnóstico de dolor abdominal no apendicitis que acudieron a Urgencias de nuestro hospital en el mismo periodo de tiempo. Los valores de corte recomendados de NLR para la severidad de la apendicitis se determinaron usando el análisis de características operativas del receptor (ROC).

Resultados: En primer lugar, utilizando un análisis de ROC para el NLR se encontró un punto de corte de 3,8 por encima del cual, se clasificaba de apendicitis aguda versus no apendicitis con una especificidad de 80% y una sensibilidad de 61%. Confirmándose que el 77% de los controles negativos tuvieron un NLR <3,8. Por otro lado, se encontró una correlación directa entre el puntaje en el Score de Alvarado y el aumento del NLR con una p <0,001. La media de los controles negativos tuvo un NLR medio de 3,94, mientras que las apendicitis confirmadas clasificadas como “negativa” según Alvarado fue de 4,63 para el NLR, las clasificadas como “posible” fue de 6,88, las “probable” fue de 10,6, y por último las “apendicitis” fue de 13,1. Y finalmente, también se analizó la distribución del NLR entre los distintos grupos en función de la complicación de la apendicitis, encontrándose valores de NLR en las apendicitis complicadas (perforadas y gangrenosas) de 9,78; en las apendicitis no complicadas 8,24 y en los controles negativos de 3,94, con una p<0,001.

Conclusiones: En primer lugar, nuestro estudio valida la utilidad del NLR como variable independiente para diagnosticar apendicitis aguda. E incluso predecir la gravedad y posible complicación de la apendicitis. Por otro lado, describimos una correlación directa entre el aumento de NLR con aumento del puntaje del Score de Alvarado por lo que proponemos incluir este nuevo parámetro analítico a dicho score para mejorar su sensibilidad y especificidad o incluso modificarlo.

PO-107

EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE ESPECIFICACIONES DE CALIDAD PARA LAS PRINCIPALES MAGNITUDES HEMATOLÓGICAS DEL PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD

Molina Borrás Angel¹, Alcaraz Quiles José¹, Pérez Aranzazu¹, Segurana Anna¹, Merino González Anna¹, Bedini Chesa José Luis¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: Los programas de evaluación externa de la calidad constituyen una herramienta incomparable de información que proporcionan a los laboratorios indicadores de evaluación del rendimiento analítico de sus analizadores. Los criterios de evaluación de los controles externos suelen estar basados en el índice de desviación (ID), las Especificaciones Mínimas de Consenso (EMC) o la Variabilidad biológica (VB). Sin embargo, la disponibilidad de diferentes criterios para valorar los resultados de los controles externos puede dificultar la interpretación de los resultados.

Objetivo: Comparar la evaluación del desempeño analítico realizada por los participantes del programa de evaluación externa de la calidad

en hematología según los criterios ID, EMC o VB, para los para los principales parámetros hematológicos.

Métodos: Se ha calculado el error total y el ID de 381.516 resultados obtenidos por 533 laboratorios durante 2019 en los siguientes parámetros: leucocitos, hematías, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH), plaquetas, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y fibrinógeno. Posteriormente, para cada parámetro se ha comprobado el grado de cumplimiento de estos, según los diferentes criterios de especificaciones: *ID*: Porcentaje de resultados con un ID inferior a 2. *EMC*: Porcentaje de resultados con un error total inferior a la EMC correspondiente. *VB*: Porcentaje de resultados con un error total inferior a la VB correspondiente, para los criterios mínimos, deseables y óptimos.

Resultados: El criterio de VB resultó ser difícilmente alcanzable en VCM, CHCH, basófilos y TTPA, incluso con los criterios mínimos. ID y EMC mostraron una exigencia similar en la mayoría de los parámetros, excepto en el TTPA principalmente.

Conclusiones: A pesar de que la VB es el criterio de elección para el establecimiento de especificaciones de calidad, la tecnología actual no permite alcanzar los criterios mínimos para algunos parámetros, por lo que no parece un objetivo realista en esos casos. Aunque ID y EMC muestran unos resultados similares, EMC promueve en la mayoría de los casos un mayor nivel de exigencia, por lo que se recomienda su uso en combinación con el ID.

Table 1.

	Porcentaje de cumplimiento				EMC
	ID	VB mínima	VB deseable	VB óptima	
Leucocitos	90,4	96,7	95,2	83,0	91,5
Hematias	92,7	97,6	92,5	66,0	93,6
Hemoglobina	92,5	97,0	91,7	64,3	95,0
Hematocrito	96,4	60,8	38,2	17,2	84,6
VCM	98,2	22,5	14,2	6,8	83,8
HCM	92,4	64,5	47,8	23,6	95,1
CHCM	97,0	18,2	12,1	5,4	84,8
Plaquetas	82,7	82,4	66,1	38,2	85,3
Neutrófilos	91,3	98,2	97,0	92,0	90,3
Linfocitos	88,7	93,5	88,4	71,4	91,6
Monocitos	90,3	63,2	50,7	31,9	91,7
Eosinófilos	88,9	94,6	90,7	79,9	90,6
Basófilos	95,3	18,5	13,8	7,3	77,8
TP	91,0	71,3	39,2	31,4	88,2
TTPA	94,0	38,5	27,7	15,0	58,3
Fibrinógeno	88,8	88,7	78,1	50,1	89,3

PO-108

ANÁLISIS DE LA ADECUACIÓN EN LA SOLICITUD DE FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA EN NUESTRO ÁREA SANITARIA (HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA)

Bonete Román Mónica Clara¹, Pérez López Olga¹, González Carrasco Noelia¹, De la Torre Corona Laura¹, Martínez Chinchilla Carlos¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: El estudio de sangre periférica mediante frotis constituye uno de los análisis más frecuentes en la práctica diaria de Hematología y más solicitados por otras especialidades. Mediante su evaluación se pueden apreciar alteraciones citomorfológicas, orientando así al diagnóstico de un síndrome o enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los datos que aporta su análisis son inespecíficos y no patognomónicos, por lo que es necesario conocer en qué situaciones esta prueba va a tener rentabilidad diagnóstica y por ello deba ser solicitada.

Objetivo: Estudiar el número de muestras analizadas diariamente en nuestro servicio, las áreas con mayor solicitud, la presencia de justificación clínica aportada en ellos y la adecuación a los criterios de petición.

Material y métodos: Análisis descriptivo prospectivo de los frotis solicitados desde octubre 2019 a febrero 2020. Se han excluido los frotis activados desde el laboratorio por alteraciones hematimétricas. Hemos recogido el origen de las peticiones [atención primaria (AP) y especializada]. Hemos anotado en qué casos las peticiones iban acompañadas de orientación diagnóstica y en qué situaciones estaban correctamente indicados o por el contrario no existían criterios para la realización de tal prueba (hemograma normal, diagnóstico ya conocido, frotis previo

reciente).

Resultados: - Media de frotis realizados/día: 15.49 - Media de frotis justificados/día son: 5.62 (36%) - Media de frotis que no proceden/día: 5.52 (35%) - Del número total de solicitudes analizadas: (1239) el 42.61% (528) corresponden a AP y el 57.39% (711) a especialidades hospitalarias. - De las solicitudes de AP un 53% (283) de estudios no proceden mientras que en el caso de especializada sólo representan un 22.7% (162). - El motivo más frecuente por el que no procedían era la presencia de un hemograma normal.

Conclusiones: - La mayoría de los frotis incorrectamente indicados proceden de Atención Primaria. - Por el contrario, Atención Especializada demanda mayor número de frotis, aunque con mejor adecuación a los criterios de solicitud. - Esto evidencia la necesidad de impartir formación sobre los criterios de derivación y la importancia de su justificación clínica, lo que lograría de este modo reducir las peticiones innecesarias y concentrar los recursos y medios en la realización de aquellos casos con rentabilidad diagnóstica.

PO-109

LA AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN DE MONOCITOS (MDW) COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO Y PREDICTIVO DE SEPSIS

Poza Santaella María¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Zamanillo Herrero Irene¹, Gómez Rojas Sandra¹, Pérez Segura Gloria¹, Calvo Boyero Fernando¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo¹, De Nicolás Sol Rodrigo¹, Gutiérrez López de Ocáriz Xabier¹, Vera Guerrero Elena¹, Hidalgo Soto Marta¹, López Muñoz María de las Nieves², Colmenares Gil Rafael², Gil Alós Daniel², Gil Manso Rodrigo², Martínez López Joaquín²

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La sepsis es una de las entidades que acarrear mayor morbimortalidad en el departamento de urgencias y el retraso en la instauración de tratamiento precoz repercute negativamente en el pronóstico de los pacientes. El MDW (por sus siglas en inglés: Monocyte Distribution Width) es un parámetro novedoso que informa sobre el ancho de distribución de la población monocitaria. En respuesta a diversos microorganismos infecciosos los monocitos se activan, cambiando su tamaño y forma y aumentando el MDW. Existen trabajos recientes que proponen el MDW como nuevo biomarcador precoz de cribado de sepsis, con mejores resultados que otros biomarcadores, como la proteína C reactiva (PCR) o la procalcitonina (PCT).

Métodos: Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos de 121 pacientes del departamento de urgencias con diagnóstico de sepsis, independientemente de su origen. El MDW se obtuvo del hemograma gracias al DXH900 Beckman Coulter®. Los pacientes fueron categorizados según el índice SOFA. Para formar un grupo comparador se obtuvo la misma información de 50 controles sanos. Para los resultados estadísticos se empleó el programa MedCalc, analizando el MDW como marcador diagnóstico de sepsis mediante curvas ROC, estableciendo el mejor punto de corte para obtener una sensibilidad (S) y especificidad (E) óptimas. La comparación entre grupos se realizó mediante test de Kruskal Wallis. De la misma forma se compararon los resultados del MDW como predictor de gravedad con el valor de la PCR y la PCT.

Resultados: De los 121 pacientes codificados como sepsis, 54,5% eran varones, con un rango de edad comprendido entre 24-100 años, hallándose positividad en cultivos microbiológicos en el 32% de los casos. El MDW medio fue de 21,7 en el grupo control y de 29,7 en los pacientes sépticos (p<0.001). En el análisis del MDW como marcador diagnóstico de sepsis se obtuvo una AUC de 0,872 con una p<0,001. Estableciendo 21,7 como punto de corte se obtiene una sensibilidad del 89% con una especificidad de 54%, con un VPN del 99%. Además, cuando se busca determinar la utilidad del MDW como factor pronóstico en aquellos pacientes con diagnóstico de sepsis, se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre las medias de MDW de los pacientes dados de alta, hospitalizados o fallecidos (21,3; 26,4 y 37,8 respectivamente con p<0,0001). Al analizarse como valor predictivo de gravedad en la cohorte de pacientes sépticos, estableciendo como criterio de gravedad un score de SOFA ≥2, el MDW presenta una AUC de 0,673 [IC: 0,58-0,76; p<0,001], equiparable o superior a las AUC obtenidas con otros biomarcadores como la PCR (0.527 con p= 0.639) o la PCT (0,657 con p = 0,044).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren la utilidad del MDW como marcador de cribado de sepsis (MDW >21,7 presenta un VPN del 99%) y su valor pronóstico una vez los pacientes ya han sido diagnosticados (MDW > 27 predice sepsis grave). Como valor añadido en comparación con otros biomarcadores cabe mencionar la precocidad en la obtención de los resultados, el menor coste y mayor fiabilidad como predictor de gravedad.

Declaración de conflicto de intereses: no existe ningún conflicto de intereses.

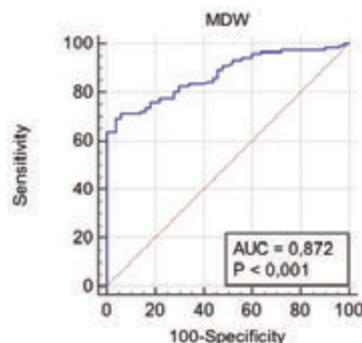


Figura 1.

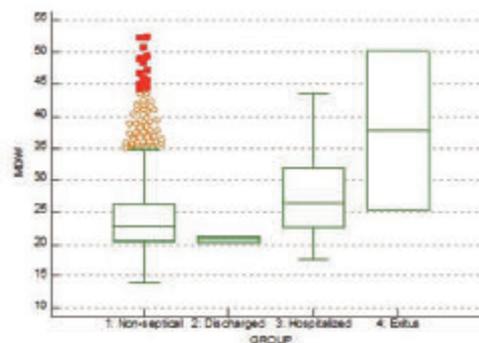


Figura 2.

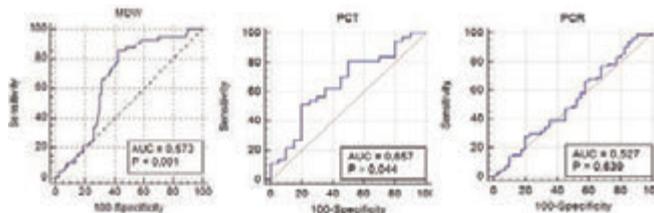


Figura 3.

PO-110

ESTUDIO INICIAL DE ANEMIA EN CENTROS DE PRIMARIA: NUEVO PERFIL EN LAS SOLICITUDES JUNTO A LA AUTOMATIZACION DE LA GESTION DE LAS PRUEBAS GENERADAS POR REGLAS DE VALIDACION INTEGRADAS EN LOS SISTEMAS INFORMATICOS DEL LABORATORIO

Furundarena Salsamendi José Ramón¹, Uranga Aguirregomezcorta Alasne¹, González González Carmen¹, Martínez Pérez Bruno¹, Iriando Alzola June¹, Ondarra Segurola Laida¹, Arambarri Oyarzabal Amaia¹, San Vicente Blanco Ricardo¹, Sarasqueta Eizaguirre Cristina², Lombardi Iglesias Clara¹, Altuna Mongelos Ane¹, Rois Pego Nicolás Froilán¹

¹Hospital Universitario Donostia; ²Biodonostia

Introducción: Entre las principales razones por las cuales se solicitan pruebas analíticas a los pacientes se encuentra la sospecha de una posi-

ble anemia. El médico de familia habitualmente solicita junto al hemograma aquellas pruebas analíticas que se asocian con frecuencia a la anemia de tal manera que resultan innecesarias en aquellas ocasiones en las que no existe anemia.

Material Y Metodos: El sistema informático de nuestro laboratorio hasta el 2019 fue OMEGA y en ese año fue sustituido por GestLab.

En 2020 se inició un programa piloto con 3 centros de Primaria a los cuales se les abrió la posibilidad de solicitar un nuevo perfil de “Estudio inicial de anemia” que se asocia a la extracción de un tubo con EDTA y un tubo de suero. Los hemogramas fueron procesados en analizadores Sysmex XN dispuestos de forma modular en una cadena que incluye analizadores XN10, XN20, extensor-teñidor Sysmex SP10, Cellavision y clasificador de muestras TS-1000. Los resultados son transmitidos a un middleware E-IPU y después a GestLab. En ambos sistemas se configuraron unas reglas de gestión y creación de pruebas (Figura 1) así como la generación de un comentario a modo de conclusión (Tabla 1). Las pruebas de bioquímica se procesaron en una cadena Cobas 8100 (Roche) que incluyó un archivo refrigerado de muestras modelo Cobas p701 permitiendo la reintroducción de sueros archivados nuevamente al circuito de los analizadores.

Figura 1. Algoritmo de reglas de generación de pruebas según resultados en el nuevo perfil de “Estudio inicial de anemia” para centros de atención primaria.

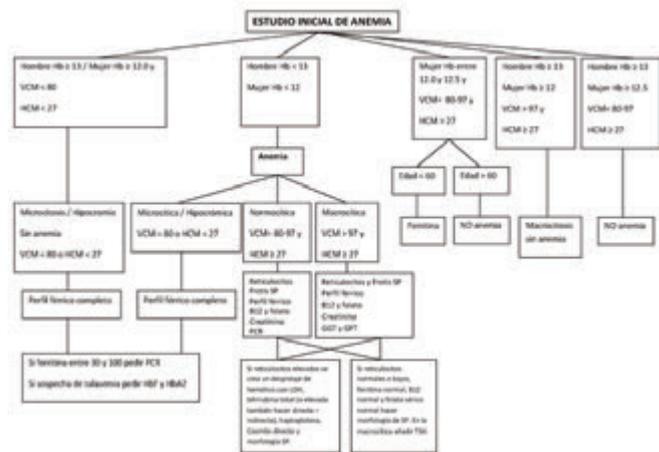


Tabla 1. Conclusiones generadas por las reglas de validación (sólo se han incluido algunos ejemplos).

Sexo y edad	Hb	Ferritina	Índice saturación	PCR	Comentarioconclusión
Mujer > 50 años	< 12.0	< 30	< 16	---	Patrón de anemia ferropénica
Mujer > 50 años	≥ 12.0	< 30	< 16	---	Patrón de déficit de hierro sin anemia
Mujer > 50 años	< 12.0	> 100	---	---	Anemia microcítica y/o hipocrómica, déficit de hierro muy improbable
Mujer > 50 años	< 12.0	30-100	< 16	Normal	Anemia microcítica y/o hipocrómica, déficit de hierro improbable
Mujer > 50 años	< 12.0	30-100	< 16	> 5	Anemia microcítica y/o hipocrómica, no se puede descartar déficit de hierro
Sexo y edad	Hb	VCM	HCM	Comentarioconclusión	
Hombre ≥ 16 años	< 13.0	80-97	≥ 27	Anemia normocítica	
Hombre ≥ 16 años	< 13.0	> 97	≥ 27	Anemia macrocítica	
Hombre ≥ 16 años	≥ 13.0	> 97	≥ 27	Macrocitosis sin anemia	
Hombre ≥ 16 años	≥ 13.0	80-97	≥ 27	No se detecta anemia	

Resultados: Al solicitar este perfil se generó un hemograma y una prueba llamada “Estudio inicial de anemia”. Con el tubo con EDTA se procesaba un hemograma y el tubo de suero era archivado por el sistema. Dependiendo de los resultados del hemograma las reglas de validación configuradas en la E-IPU generaron inmediatamente si era necesario reticulocitos, extensión sanguínea con tinción y lectura en Cellavision y el clasificador ubicó la muestra para llevarla a hacer un Coombs directo o lo archivó. Además cuando los resultados fueron enviados a GestLab, otras reglas de validación permitieron generar en caso necesario pruebas para realizar con el suero: perfil férrico, B12, folato, GPT, GGT, PCR, creatinina, TSH, LDH, bilirrubina y/o haptoglobina.

El tubo de suero que se encontraba archivado se redireccionaba hacia los analizadores de bioquímica. Con todos los resultados el sistema creó un comentario a modo de conclusión en la prueba “Estudio inicial de anemia” (Tabla 1). Un hematólogo decidió si era necesario valorar la morfología en Cellavision y/o microscopio y completó y validó el comentario generado por las reglas de validación.

Conclusiones: La creación de un nuevo perfil de “Estudio inicial de anemia” en tres centros piloto de Primaria junto con la integración de reglas de gestión y validación en los sistemas informáticos del laboratorio permitieron gestionar de forma racional, rápida y automatizada los casos de pacientes con sospecha de posible anemia evitando la realización de pruebas innecesarias e incorporando una conclusión final que aportó un valor añadido al médico de familia.

PO-111
UN NUEVO PERFIL DE ESTUDIO INICIAL DE ANEMIA CON ALGORITMOS AUTOMATIZADOS EN EL LABORATORIO REDUCE LA DEMANDA DE PRUEBAS DEL PERFIL FÉRICO, B12 Y FOLATO

Furundarena Salsamendi José Ramón¹, Uranga Aguirregomezcora Alasne¹, González González Carmen¹, Martínez Pérez Bruno¹, Iriondo Alzola June¹, Ondarra Seguro Laida¹, Arambarri Oyarzabal Amaia¹, San Vicente Blanco Ricardo¹, Sarasqueta Eizaguirre Cristina², Lombardi Iglesias Clara¹, Altuna Mongelos Ane¹, Rois Pego Nicolás Froilán¹

¹Hospital Universitario Donostia; ²Biodonostia

Introducción: Las pruebas analíticas relacionadas con el estudio de las anemias se encuentran entre las más solicitadas y las que más gasto generan. En general dichas pruebas son realizadas a demanda libre. En nuestro laboratorio hemos pilotado un estudio para valorar un nuevo perfil que permite solicitar al médico de familia un “Estudio inicial de anemia”.

Material Y Metodos: En 2019 fue implantado GestLab como sistema informático de nuestro laboratorio (SIL). En su inicio se crearon dos perfiles denominados “anemia microcítica” y “anemia normo o macrocítica” con pruebas analíticas fijas. Para sospechas de anemia o anemias nuevas en 2020 se puso a disposición de los médicos de familia de 3 centros piloto de Primaria un nuevo perfil de “Estudio inicial de anemia”. Al solicitar este perfil en primer lugar se hace un hemograma y dependiendo de sus resultados las reglas de gestión y validación configuradas en los sistemas informáticos van creando el resto de pruebas. Finalmente un hematólogo emite un comentario a modo de conclusión. Se ha comparado la demanda de las pruebas más directamente relacionadas con las anemias en 3 momentos: octubre-noviembre 2018 (SIL: OMEGA), octubre-noviembre 2019 (SIL: GestLab con 2 perfiles fijos de anemia) y febrero-marzo-abril 2020 (SIL: GestLab con perfil de estudio inicial de anemia). Además se ha valorado la demanda de número de pruebas solicitadas por cada 1000 hemogramas en los 3 centros piloto de Primaria en comparación con todos los centros de Primaria cuyas extracciones analíticas se reciben en el H.U.D. Se han comparado usando Chi cuadrado con el programa Epidat.

Resultados: En los 3 centros piloto en 2020 hubo 396 peticiones valorables del perfil de “Estudio inicial de anemia” (96 peticiones / 1000 hemogramas). El 79.8% de dichas muestras no presentaron anemia. Se produjo una disminución significativa de la demanda de pruebas respecto a 2018 y 2019 tanto para ferritina (17.8% y 6.4%), B12 (45% y 39.3%) como folato (46% y 41.4%) (ver Figura 1). Por otro lado, en la Figura 2 se puede observar la creciente demanda de dichas pruebas por cada 1000 hemogramas si se tiene en cuenta a todos los centros de atención primaria. Al comparar la demanda de los 3 centros piloto con respecto a todos los centros de Primaria en 2018 los 3 centros solicitaban de forma significativa más pruebas de ferritina, B12 y folato (Tabla 1). En 2019 la demanda prácticamente se igualó. En 2020 con el perfil de “Estudio inicial de anemia” la demanda de estos 3 centros fue significativamente menor que en toda la Primaria para hierro, transferrina, ferritina, B12 y folato.

Conclusiones: La incorporación de un perfil de “Estudio inicial de anemia” en las solicitudes analíticas en los centros de Primaria con algoritmos automatizados en el SIL ha permitido ordenar la demanda de las pruebas analíticas más directamente relacionadas con un descenso significativo en las pruebas de hierro, transferrina, ferritina, B12 y folato. El hecho de que casi el 80% de estas muestras no presentaron anemia influyó en este descenso.

Tabla 1. Comparativa de pruebas solicitadas por cada 1000 hemogramas entre los 3 centros piloto respecto a todos los centros de Atención Primaria.

Pruebas solicitadas / 1000 hemogramas	2018		2019		2020	
	Primaria global	3 centros piloto	Primaria global	3 centros piloto	Primaria global	3 centros piloto
HIERRO	323	364	336	343	422	316 (*)
TRANSFERRINA	246	264	286	308	404	280 (*)
FERRITINA	337	393 (*)	335	345	417	323 (*)
FOLATO	167	215 (*)	164	198	206	116 (*)
B12	178	222 (*)	172	201	217	122 (*)

(*) p < 0,05

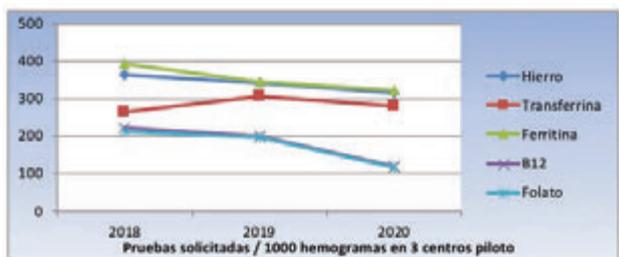


Figura 1.

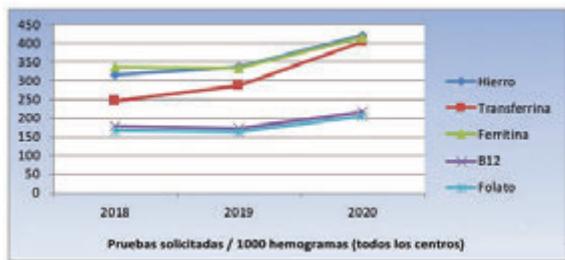


Figura 2.

PO-112

REVISIÓN DE VALORES CRITICOS NOTIFICADOS EN NUESTRO CENTRO A TRÁVÉS DE LA PLATAFORMA SICA

Campo Palacio Heidy Johana¹, Arrébola Ramírez Maria Monsalud², Arribas Amaña Ana Isabel², Ballesteros Martin Inmaculada², Romero Alcántara María José²

¹Hospital Materno Infantil De Málaga; ²Hospital Comarcal La Axarquía

Introducción: La actitud del laboratorio frente a los resultados críticos de una analítica, juega un papel decisivo en la práctica clínica. Se conoce como valor crítico (VC) o valor de pánico, al resultado de una prueba de laboratorio alejado de la normalidad y que puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que precisa la comunicación inmediata al facultativo solicitante para una intervención sanitaria urgente. Por ello, es importante, que todo el personal de laboratorio conozca dichos valores y que se lleven a cabo las medidas oportunas para su comprobación y notificación inmediata.

Objetivos: Revisar los valores críticos de hematimetría notificados en el año 2019 y destacar la importancia de la puesta en marcha y funcionamiento correcto del sistema informático de comunicación de alarmas (SICA).

Resultados: En nuestro centro hospitalario, durante el año 2019, se notificaron un total de 167 avisos críticos: 148 (89%) casos por Hb ≤ 7 gr/dl, 2 (1.2%) por Hb ≥ 20 gr/dl; un total de 9 (5.4%) casos por recuento absoluto de Neutrófilos ≤ 500 , de los cuales 6 (3.6%) casos pertenecían a pacientes hematológicos, 2 (1.2%) casos secundaria a fármacos y 1 (0.6%) caso por hepatopatía de base. En cuanto a trombopenia ≤ 50.000 se observaron 5 (3.03%) casos de los cuales 4 (2.42%) pertenecían a pacientes hematológicos y otro pertenecía a un paciente con cirrosis hepática (Tabla 1). La criba de los resultados críticos se realiza en nuestro SIL (Sistema informático de laboratorio) de acuerdo con programación

previa. Posteriormente, se comprueban dichos resultados a través de la validación manual realizada por facultativos de Hematología. Una vez comprobado, se informan en el sistema informático SICA, implantado hace varios años en nuestro hospital. Se trata de un sistema conectado en red mediante el cual se envían las alarmas generadas a los responsables de las unidades peticionarias. En todos los casos se logró contactar a través de vía telefónica o fax los resultados obtenidos. En cuanto al origen de la petición, un 73% proceden de atención primaria y un 27% proceden de hospitalización. Se recogen todos los datos para dar el aviso, nombre del médico que avisa, del receptor, del paciente y fecha del aviso. Una vez comprobada la resolución de la alarma se da por finalizado cada aviso y se procede al cierre de este en el sistema.

Conclusiones: En nuestro centro hospitalario, la puesta en marcha del sistema de notificación de alertas establecido por consenso con distintas unidades peticionarias (Atención primaria, Medicina Interna, Pediatría y Urgencias) supone una estrategia clave del laboratorio, que garantiza la seguridad del paciente y nos permite adoptar acciones precoces para prevenir el retraso en el tratamiento.

Tabla 1.

PARAMETRO EVALUADO	PACIENTES HOSPITALIZADOS	PACIENTES AMBULATORIOS
Hemoglobina ≤ 7 gr/dl	43	124
Neutrófilos ≤ 500	-	2
Plaquetas ≤ 50.000	2	3

PO-113

ANÁLISIS COMPARATIVO DE PARÁMETROS DE HEMOSTASIA ESPECIAL MEDIDOS CON ATHELICA COAG 360 VS. BCS / TRITURUS

Moreno-Castaño A¹, Sánchez A¹, García E¹, Bonastre L¹, Escolar G¹, Diaz-Ricart M¹

¹Laboratorio de Hemostasia y Eritropatología, Hematopatología, Anatomía Patológica, CDB. Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La medición de los parámetros de la hemostasia especial requiere diferentes metodologías y tecnologías. Esto implica una alta interacción manual, una trazabilidad y estabilidad de los reactivos limitada y necesidad de acceso a diferentes equipos. El nuevo coagulómetro Atellica™ COAG 360, desarrollado por Siemens, es un analizador automático de alto rendimiento que simplifica las técnicas de laboratorio al unificar cinco metodologías en una misma plataforma: coagulación (óptica y óptico-mecánica), cromogénica, inmunológica, agregación plaquetaria e inmunoensayos de alta sensibilidad.

Métodos: Los equipos comparados fueron el coagulómetro automatizado Atellica COAG 360 (Siemens) con el coagulómetro de rutina y la plataforma de inmunoensayo usados hasta la fecha (octubre de 2019) en nuestro servicio (BCS, Siemens; Triturus, Grifols, respectivamente). Los tests de los diferentes parámetros analizados se realizaron en los dos equipos en paralelo sobre remanentes de las muestras de plasma recibidas en el laboratorio. Se incluyeron unas 50 muestras para la evaluación de cada parámetro.

Resultados: Los resultados del Grupo 1 son los de BCS y los resultados del Grupo 2 se corresponden con los de Atellica COAG 360. Los resultados se expresan como Media \pm DE y, entre paréntesis, SEM o error estándar de la media. Se llevaron a cabo análisis comparativos mediante *t-student* para datos pareados, coeficiente de correlación (Tabla 1) y test de Bland Altman de todos los parámetros evaluados. Hubo una buena correlación entre las determinaciones entre ambos aparatos en el caso de los factores de la coagulación, donde se observó con coeficiente *r* en torno a 0.9 en todos los casos. La correlación de valores bajos de FVIII también fue excelente en ambos equipos. Además, hubo una buena correlación de los valores de proteína C funcional y de plasminógeno y los tests de screening, confirmación y ratios para el diagnóstico del anticoagulante lúpico, entre ambos equipos. Respecto a los valores de Antitrombina III se observó que, a pesar de que el coeficiente de correlación fue *r*=0.76, la mayoría de los valores estaban dentro del rango de normalidad usando ambas metodologías. En cuanto a la cuantificación del antígeno de factor de von Willebrand (VWF:Ag), el test de Bland Altman mostró diversos resultados discordantes, todos ellos cuando los valores eran $>200\%$. Atellica COAG 360 cuantifica de au-

tomáticamente los valores altos, por encima de este umbral. Respecto a la determinación de la resistencia a la proteína C activada, cabe destacar que el reactivo usado en BCS era de la casa Werfen, mientras que el utilizado en Atellica COAG 360 es de Siemens (ProC Global). Comparando los dos reactivos en BCS, ProC Global mostró una mayor sensibilidad para la detección de ratios bajas o *borderline* que se beneficiaron de la confirmación genética. La correlación de las determinaciones de proteína S libre entre los dos equipos (Atellica COAG360 vs. Triturus, Grifols) fue perfecta con $r=0.96$ y todos los casos de déficit, congénito u adquirido, fueron catalogados correctamente según los rangos de cada equipo.

Conclusiones: Tras un análisis comparativo con nuestro coagulómetro de rutina (BCS, Siemens) se concluye que Atellica COAG 360 (Siemens) aporta resultados equiparables y con una buena correlación respecto a los extraídos con BCS.

Conflicto de Interés: Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Tabla 1.

		BCS	ATELLICA	Diferencia	p	r
#	N	Media+/-DE (SEM)	Media+/-DE (SEM)			
II	57	95.9+/-31.7 (4.2)	76.1+/-25.1 (3.3)	19.8+/-11.1 (1.5)	0.000	0.9499
V	59	91.5+/-31.3 (4.1)	74.5+/-28.5 (3.7)	16.9+/-10.5 (1.4)	0.000	0.9433
VII	42	83.2+/-30.9 (4.6)	75.6+/-29.0 (4.5)	7.6+/-7.1 (1.1)	0.000	0.9736
IX	31	106.8+/-34.8 (6.3)	111.5+/-47.5 (8.6)	-4.7+/-24.0 (4.3)	0.287	0.8747
X	68	89.3+/-32.0 (3.9)	70.3+/-28.7 (3.2)	19.0+/-8.9 (1.1)	0.000	0.9703
XI	28	103.5+/-21.8 (4.1)	126.4+/-30.8 (5.8)	-22.9+/-18.5 (3.5)	0.000	0.8055
XII	31	90.0+/-20.1 (3.6)	97.8+/-26.8 (4.8)	-6.9+/-15.6 (2.8)	0.020	0.8155
XIII	5	105.0+/-28.5 (12.7)	114.9+/-33.0 (14.7)	-9.9+/-5.1 (2.3)	0.012	0.9966
FVIII	50	158.8+/-71.7 (10.1)	131.4+/-66.2 (9.4)	27.4+/-17.4 (2.6)	0.000	0.971
ATIII	50	106.9+/-16.3 (2.3)	105.2+/-17.6 (2.5)	0.9+/-11.8 (1.7)	0.587	0.761
PGN	55	89.2+/-22.5 (3.0)	97.3+/-22.1 (3.0)	-8.1+/-12.1 (1.6)	0.000	0.853
RPCa Ratio	121	2.7+/-0.3 (0.03)	3.6+/-1.1 (0.1)	-0.8+/-0.9 (0.1)	0.000	
PC	50	109.8+/-31.7 (4.5)	110.3+/-30.4 (4.3)	-0.4+/-12.7 (1.8)	0.814	0.917
VWF: Ag	36	176.4+/-105.1 (17.5)	169.9+/-100.7 (16.8)	6.4+/-20.5 (3.4)	0.068	0.981
VWF: GPIIb/IIIa	32	161.1+/-92.1 (16.3)	169.2+/-98.4 (17.4)	-8.1+/-11.2 (2.0)	0.000	0.995
LA1	136	37.9+/-13.2 (1.1)	36.7+/-11.9 (1.0)	1.2+/-2.2 (0.2)	0.000	0.990
LA2	31	35.9+/-6.1 (1.1)	35.8+/-5.6 (1.0)	0.1+/-1.0 (0.2)	0.432	0.988
RATIO	31	1.5+/-0.4 (0.1)	1.4+/-0.3 (0.1)	0.1+/-0.1 (0.0)	0.000	0.983

Leucemias Agudas

PO-114

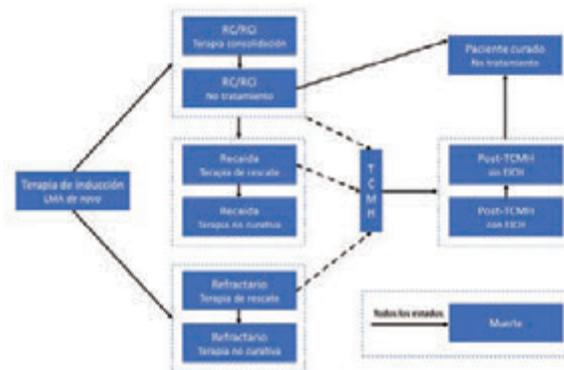
COSTE-EFECTIVIDAD DE GEMTUZUMAB OZOGAMICINA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA HABITUAL EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CD-33 POSITIVA EN ESPAÑA

Montesinos P¹, Font P², Mareque M³, Soto J⁴, Sierra J⁵, De La Fuente A⁶, Iglesias T⁴, Pulido S⁴, Llinares J⁴, Brockbank J⁷, Oyagüez I³, Guinea JM⁸

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España; ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ³Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España; ⁴Pfizer SLU, Madrid, España; ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Madrid; ⁶Hospital MD Anderson, Madrid, España; ⁷RTI Health Solutions, Manchester, Reino Unido; ⁸Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, España

Objetivo: Estimar la eficiencia de incorporar gemtuzumab ozogamicina (GO) a la quimioterapia estándar (SOC) con la combinación de idarubicina y citarabina como 1ª línea de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) CD-33 positiva *de novo* frente a SOC, con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. La aprobación actual de GO en España, se basa en resultados del ensayo ALFA 0701 que testó la terapia con GO+SOC (daunorubicina + citarabina) versus SOC en esta población, excluyendo la Leucemia Promielocítica Aguda.

Material y Métodos: Se adaptó un modelo de Markov con 12 estados de salud para realizar un análisis coste-utilidad estimando, en ciclos mensuales, los años de vida ganados (AVG), años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados y los costes acumulados por paciente en un horizonte temporal de toda la vida. El análisis incluyó pacientes con LMA y beneficio tras el tratamiento con GO en el ensayo ALFA 0701 (perfil citogenético favorable, intermedio o desconocido) y se excluyeron pacientes con perfil de riesgo adverso. El perfil de la población reflejó las características de los pacientes del ensayo ALFA 0701 (50-70 años, no tratados previamente y candidatos a recibir quimioterapia intensiva). Se asumió como SOC idarubicina y citarabina, al ser la combinación más utilizada en España actualmente. Un panel de 5 hematólogos expertos en LMA definió los regímenes terapéuticos en base a su experiencia en práctica clínica. La eficacia de las alternativas se modelizó usando las curvas de supervivencia libre de recaída y supervivencia global derivadas del ensayo ALFA 0701. Para estimar los AVAC se consideró la calidad de vida de los pacientes aplicando utilidades en función del estado de salud de los pacientes y disutilidades asociadas a los acontecimientos adversos (AA). El coste total (€,2020) incluyó coste farmacológico (PVL con deducción obligatoria), coste de trasplante de células madre hematopoyéticas, coste de manejo de la LMA por estado de salud, coste de manejo de AAs y coste de cuidados paliativos. Los costes unitarios se obtuvieron de bases de datos nacionales y las utilidades de la literatura. Todos los parámetros fueron validados por el panel de expertos. Se aplicó una tasa de descuento (3% anual) a costes y resultados. Se realizaron análisis de sensibilidad (AS) determinístico y probabilístico (ASP) para comprobar la robustez del modelo.



EICRO: enfermedad en remisión contra células leucocíticas; LMA: leucemia mieloide aguda; RC: remisión completa; TCMI: trasplante de células madre hematopoyéticas; RC: Remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

Figura 1. Estructura del modelo.

Resultados: La terapia con GO+SOC proporcionó 7,8 AVG y 5,7 AVAC/paciente versus SOC (6,4 AVG y 4,6 AVAC). Los costes totales/paciente al final de la simulación fueron 177.646€ (GO+SOC) y 151.470€ (SOC); los mayores costes de GO+SOC se debieron principalmente al coste farmacológico. La relación coste-utilidad incremental (RCUI) fue 24.196€/AVAC ganado con GO+SOC vs SOC. Los AS univariantes confirmaron la robustez de los resultados. En el ASP con 1.000 simulaciones de MonteCarlo el RCUI promedio fue 25.704€/AVAC ganados (IC95%: 23.930€-27.746€).

Conclusiones: Asumiendo los valores umbrales más aceptados en España (10.000-30.000€/AVAC), GO+SOC (idarubicina y citarabina) se puede considerar una opción coste-efectiva para el tratamiento de pacientes con LMA de novo en España.

Declaración de conflicto de interés: Pau Montesinos, Patricia Font, Jorge Sierra, Adolfo de la Fuente y José María Guinea recibieron honorarios de Pfizer por la participación en el proyecto. Itziar Oyagüez y María Mareque son empleados de PORIB, empresa que recibió honorarios de consultoría de Pfizer por la realización del proyecto. Javier Soto, James-Brockbank, Tamara Iglesias, Susana Pulido y Julia Llinares son empleados de Pfizer.

PO-115

PERFIL GENÉTICO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: EL VALOR CLÍNICO DE LA SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN

Pereira Coelho Daniela¹, Marques Bárbara¹, Roque Adriana¹, Afonso Carolina¹, Simões Ana Teresa¹, Coucelo Margarida¹, Guilherme Raquel¹, Marini Sandra¹, Cortesão Emília¹, Espadana Ana Isabel¹, Ribeiro Letícia¹

¹Serviço de Hematologia Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: Los avances recientes de las técnicas de secuenciación, como la secuenciación de nueva generación (NGS), han permitido información relevante sobre la base molecular de las neoplasias mieloides y es particularmente valiosa en enfermedades con mutaciones recurrentes y altamente heterogéneas, como la leucemia mieloide aguda (LMA). Recientemente, lo grupo European LeukemiaNet (ELN, 2017) publicó una clasificación genómica de LMA, reforzando el valor del perfil molecular.

Objetivos: Nuestro objetivo es evaluar el patrón de mutación en LMA con citogenética convencional normal y en los casos en que esta no estaba disponible.

Métodos: Caracterización del perfil de mutación por NGS en pacientes con LMA recién diagnosticados, de 2015 a 2019 en un centro único y correlación con el resultado clínico. Análisis estadístico utilizando SPSS.

Resultados: Analizamos 31 pacientes, 19 hombres, con una mediana de edad de 60 (54-68) años. El cariotipo fue normal en 19 y no disponible en 12 pacientes. Se detectó ≥ 1 “driver” mutación por paciente, mediana de 4 mutaciones (1-9) y 20 pacientes. (64.5%) con =3 mutaciones. Se detectaron mutaciones en NPM1 [18], metilación del ADN (DNMT3A [12], TET2 [7], IDH1 [5], IDH2 [4]), complejo de las cohesinas (KMT2A [3], BCOR [4], STAG2 [3], EZH2 [2], SMC3 [2]), *splicing* (SRSF2 [1], SF3B1 [1]), vías de señalización (NRAS [8], FLT3 [11], KIT [1], PTPN11 [5], CBL [2], JAK2 [1]) y factores de transcripción (RUNX1 [5], GATA1 [1], GATA2 [1], CUX1 [1], ETV6 [2]). Los pacientes se clasificaron según WHO2016: 18 LMA con NPM1 mutado (mNPM1), 8 LMA sin otra especificación (NOS), 3 LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (MRC) y 2 LMA con RUNX1 (mRUNX1) mutado. Según el estado genómico, 13 (46,4%) pacientes fueron reclasificados. Todos las LMA NOS fueron reclasificadas en LMA con modificadores de la cromatina, genes de *splicing* de ARN, o ambos (Chr / Spl) [3] y a AML con mutaciones “driver”, pero que no se detectan clases definitorias (Mut / NoClass) [5]. Dos mNPM1, 2 mRUNX1 y 3 pacientes con MRC también se reclasificaron en Chr / Spl [7]. De 25 (80,6%) pacientes tratados con quimioterapia intensiva, 60,0% alcanzaron la remisión completa. La supervivencia general fue de 7,5 meses, con una mediana de seguimiento de 19,7 meses. En el análisis multivariante, =3 mutaciones se asociaron con mayor mortalidad (Hazard Ratio [HR] = 12.7; IC 95% = 2.128-75.358; P = 0.005), así como Mut / NoClass (HR = 16.086; IC 95% = 1.355- 190,913; P = 0,028).

Conclusión: NGS permitió reclasificar AML con una metodología única y rápida, con impacto pronóstico. Los resultados apoyan a NGS como una herramienta clínica importante que proporciona información

de patogénesis molecular en el diagnóstico y estratificación del riesgo y también en la identificación de pacientes que podrían beneficiarse de nuevas terapias, en la nueva era de terapia molecular dirigida.

Sin conflictos de interés.

PO-116

ACALABRUTINIB VS IDELALISIB MÁS RITUXIMAB (IDR) O BENDAMUSTINA MÁS RITUXIMAB (BR) EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) EN RECAIDA/REFRACTARIA (R/R): RESULTADOS FINALES DE ASCEND

Ghia Paolo¹, Pluta Andrzej², Wach Małgorzata³, Lysak Daniel⁴, Kozak Tomas⁵, Simkovic Martin⁶, Kaplan Polina⁷, Kraychok Iryna⁸, Illes Arpad⁹, De la Serna Javier¹⁰, Dolan Sean¹¹, Campbell Philip¹², Musuraca Gerardo¹³, Jacob Abraham¹⁴, Avery Eric J.¹⁵, Lee Jae Hoon¹⁶, Wang Denise¹⁷, Patel Priti¹⁷, Jurcza Wojciech¹⁸

¹Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS Ospedale San Raffaele, Milán, Italia; ²Department of Hematological Oncology, Oncology Specialist Hospital, Brzozow, Polonia; ³Department of Hemato-Oncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin, Lublin, Polonia; ⁴Fakultní Nemocnice Plzen, Pilsen, República Checa; ⁵Fakultní Nemocnice Královské Vinohrady, Praga, República Checa; ⁶University Hospital Hradec Kralove, Charles University, Hradec Kralove, República Checa; ⁷City Clinical Hospital No. 4 DCC, Dnipro, Ucrania; ⁸National Cancer Institute, Kiev, Ucrania; ⁹University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Hematology, Debrecen, Hungría; ¹⁰Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ¹¹Saint John Regional Hospital, University of New Brunswick, New Brunswick, Canada; ¹²Barwon Health, University Hospital Geelong, Geelong, Victoria, Australia; ¹³Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola, Italia; ¹⁴The Royal Wolverhampton NHS Trust, Wolverhampton, Reino Unido; ¹⁵Nebraska Hematology Oncology, Lincoln, NE, EEUU; ¹⁶Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Corea del Sur; ¹⁷Acerta Pharma, South San Francisco, CA, EEUU; ¹⁸Maria Skłodowska-Curie National Institute of Oncology, Krakow, Polonia

Introducción: Acalabrutinib es un fármaco inhibidor covalente altamente selectivo de la tirosina quinasa de Bruton de nueva generación, aprobado para pacientes con LLC incluyendo aquellos con LLC R/R.

Objetivos: La eficacia y seguridad de Acalabrutinib solo vs IdR o BR en pacientes con LLC R/R se presentó en un análisis intermedio predefinido de ASCEND; Se presentan ahora los resultados finales.

Métodos: En este estudio fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico (NCT02970318), los pacientes con LLC R/R fueron aleatorizados 1:1 para recibir 100 mg de acalabrutinib oral (VO) dos veces al día (BID) o, a elección del investigador (INV), IdR (Id:150 mg VO, BID hasta progresión o toxicidad; R: 375x1 luego 500 mg/m² vía intravenosa VI 8 infusiones en total) o BR (B:70 mg/m² VI y R:375x1 luego 500 mg/m² VI durante 6 ciclos en total) hasta progresión o toxicidad. Fueron evaluadas la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (ORR) y la seguridad. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Tabla 1. Eventos adversos frecuentes.

EAs ^a , n (%)	Acalabrutinib		IdR		BR	
	Cualquier Grado	Grado ≥3	Cualquier Grado	Grado ≥3	Cualquier Grado	Grado ≥3
Cefalea	34 (22)	1 (1)	7 (6)	0	0	0
Neutropenia	33 (21)	26 (17)	54 (46)	47 (40)	12 (34)	11 (31)
Diarrea	30 (20)	3 (2)	58 (49)	29 (25)	5 (14)	0
Infección del tracto respiratorio superior	30 (20)	3 (2)	19 (16)	4 (3)	4 (11)	1 (3)
Tos	25 (16)	0	18 (15)	1 (1)	2 (6)	0
Anemia	24 (16)	19 (12)	11 (9)	8 (7)	4 (11)	3 (9)
Pirexia	21 (14)	1 (1)	22 (19)	8 (7)	6 (17)	1 (3)
Fatiga	17 (11)	2 (1)	10 (9)	1 (1)	8 (23)	1 (3)
Náusea	11 (7)	0	16 (14)	1 (1)	7 (20)	0
Reacción relacionada con la infusión	0	0	9 (8)	2 (2)	8 (23)	1 (3)

^aCualquier grado en ≥15% de los pacientes.

Resultados: Un total de 310 pacientes (acalabrutinib, n=155; IdR, n=119; BR, n=36) fueron incluidos (edad media: 67a; del(17p) 16%, del(11q) 27%, 42% estadio Rai 3/4). Con una mediana de seguimiento

de 22 meses, acalabrutinib prolongó significativamente la SLP evaluada por INV vs IdR/BR (mediana: no alcanzada vs 16,8 meses; hazard ratio: 0,27, P <0,0001). La tasa de SLP a 18 meses fue del 82% para acalabrutinib y del 48% para IdR/BR. La tasa de SG a 18 meses fue del 88% para ambos regímenes de tratamiento. La ORR fue del 80% con acalabrutinib vs del 84% con IdR/BR. La ORR, incluyendo la respuesta parcial con linfocitosis, fue del 92% frente al 88%, respectivamente. Los eventos adversos (EA) frecuentes se enumeran en la Tabla 1. Los EAs conllevaron la interrupción del tratamiento en un 16% con acalabrutinib, en un 56% con IdR, y en un 17% con BR. Los EA de interés incluyeron fibrilación auricular (acalabrutinib 6%, IdR/BR 3%), hemorragia mayor (todos los grados; acalabrutinib 3%, IdR/BR 3%), infecciones grado ≥ 3 (acalabrutinib 20%, IdR/BR 25%), y segundas neoplasias primarias excluyendo cáncer de piel no melanoma (acalabrutinib 5%, IdR/BR 2%).

Conclusión: Los resultados finales con seguimiento adicional de ASCEND confirman los hallazgos anteriores y apoyan la eficacia y seguridad favorables de acalabrutinib en comparación con los regímenes estándar en pacientes con LLC R/R.

PO-117

ESTUDIO DEL PAPEL DEL FACTOR DE SPLICING SRRM2 EN LA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON CITARABINA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Morales ML¹, García-Vicente R¹, Álvarez N¹, Rodríguez-García A¹, Ortiz-Ruiz A¹, Reyes-Palomares A², Ayala R¹, Martínez-López J³, Linares M¹

¹Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H12O-CNIO, CIBERONC, Madrid, España; ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, España; ³Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España

Introducción. La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad muy compleja y dinámica, que se caracteriza por la expansión clonal de blastos del linaje mieloide aberrantemente diferenciados. A pesar de que en los últimos años se ha profundizado en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la enfermedad, y a consecuencia, han aparecido numerosas nuevas dianas, el tratamiento no ha cambiado sustancialmente. Los esquemas de quimioterapia 3+7 siguen siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. La refractariedad a los mismos, y la recaída tras haber alcanzado la remisión completa constituyen la principal causa de muerte en la enfermedad. Para mejorar los tratamientos actuales, es crucial, por tanto, no sólo conocer el perfil molecular de los pacientes al diagnóstico, sino conocer también los mecanismos de resistencia farmacológica que puedan desarrollarse, con el fin de proponer tratamientos más adecuados y personalizados.

Métodos. El análisis del perfil proteómico asociado a la resistencia al tratamiento con citarabina de muestras pareadas de 3 pacientes de LMA se realizó mediante LC-MSMS tras enriquecimiento por IMAC. La línea celular OCI-AML3 se empleó para generar un modelo de resistencia a citarabina, mediante la exposición mantenida a dosis crecientes del fármaco, generando de este modo la línea OCI-AML3_R (figura 1A). Los niveles de expresión génica de *SRRM2* se estudiaron en los modelos celulares (n=3), así como en muestras pareadas de pacientes de LMA (n=7) por qPCR, además de en los datos depositados en repositorios públicos procedentes de los proyectos TCGA-LAML y GTEx-BM. Por último, se estudiaron los niveles de fosforilación de proteínas SR en extensiones de médula ósea pareadas por inmunohistoquímica (n=7).

Resultados. El análisis proteómico de muestras pareadas de pacientes de LMA ha permitido identificar el aumento de la fosforilación de *SRRM2*, entre otras proteínas SR, en el momento de resistencia a citarabina. Mediante el análisis de datos públicos se han observado diversas mutaciones y variaciones en el número de copias en genes relacionados con el espliceosoma. Sin embargo, estos estudios, así como análisis *in vitro*, han descartado que los cambios en la fosforilación de *SRRM2* se deban a cambios de expresión génica o proteica (Figura 1B y 1C). Por otro lado, se ha detectado un aumento significativo en la fosforilación de proteínas SR tras el desarrollo de resistencia a citarabina (Figura 1D). Este aumento en la fosforilación es notable en el momento del diagnóstico en pacientes que muestran refractariedad al tratamiento.

Conclusiones. Los resultados obtenidos en este trabajo muestran la afectación de la vía de corte y empalme en la LMA y en la resistencia a citarabina. Además, el aumento del número de casos pareados estudiados por inmunohistoquímica, permitiría dilucidar el papel del estudio de los niveles de fosforilación de proteínas SR como un posible biomarcador pronóstico de respuesta al tratamiento con citarabina.

M disfruta de una ayuda de investigación de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Este estudio ha sido financiado por el proyecto PI19/01518.

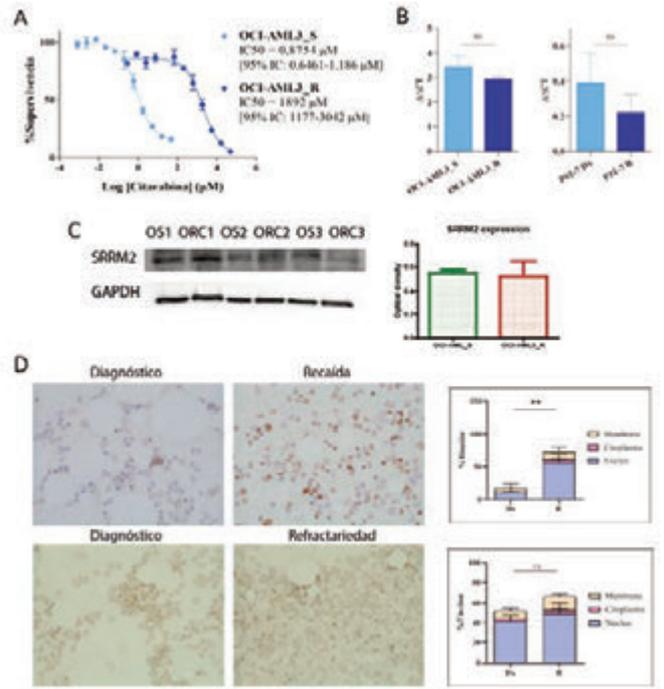


Figura 1. (A) Gráfico IC50 comparativo de la respuesta a citarabina entre OCI-AML3 y OCI-AML3_R. (B) Estudio pareado de los niveles de expresión génica de *SRRM2* en cultivos (n=3) y pacientes (n=7) por qPCR. (C) Estudio comparativo de los niveles de expresión proteica entre OCI-AML3 y OCI-AML3_R (n=3) por western blot. (D) Los niveles de proteínas SR fosforiladas son significativamente mayores en pacientes de LMA resistentes a citarabina en comparación al diagnóstico (imagen representativa de 4 pacientes), mientras que son notablemente altos en el momento del diagnóstico de LMA en pacientes refractarios al tratamiento con citarabina (imagen representativa de 3 pacientes).

PO-118

VALIDACIÓN DEL SCORE PRONÓSTICO DE ALTO RIESGO DEFINIDO POR LA PRESENCIA DE MUTACIONES EN NRAS O TP53 EN UNA COHORTE DE 497 PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Álvarez N¹, Morales ML¹, Gutiérrez X², Pozas M², Colmenares R², Cáceres M², García B², García-Bravo A², Martínez P², Rapado I, De la Rosa JM, Barrio S¹, Martínez-López J¹, Ayala R

¹Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12) Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H12O-CNIO, CIBERONC, Madrid, España; ²Departamento de Hematología Traslacional, Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de pacientes viejos es una enfermedad diferente de la que presentan los jóvenes, con distintos mecanismos patogénicos como lo muestra el diferente perfil mutacional. La clasificación pronóstica de la LMA propuesta por la European Leukemia Net (2017) se basa en la presencia de mutaciones en FLT3 (ITD), NPM1, CEBPA, RUNX1, ASXL1 y TP53. Sin embargo trabajos del grupo PETHEMA han identificado otros marcadores pronósticos en pacientes mayores con LMA sometidos a esquemas de tratamiento con azacitidina o citarabina a baja dosis más fludarabina.

Objetivo: Validación del score pronóstico de alto riesgo identificado previamente, basado en la presencia o ausencia de los genes TP53 o

NRAS, en función del tipo de tratamiento recibido (esquemas intensivos, hipometilantes o esquemas con citarabina a baja dosis) en una cohorte de pacientes con LMA a los que se les ha realizado el estudio por NGS de un panel custom de genes dentro de la práctica asistencial.

Métodos: El estudio se llevó a cabo en una serie de 535 pacientes diagnosticados de LMA (media de edad 67 años). Pacientes evaluados para SG y SLR fueron 497 casos: tratamiento intensivo (n=238), hipometilantes (n=113) y tratados con citarabina a bajas dosis (n=146). Se excluyeron 38 pacientes en tratamiento de soporte. Se identificó el perfil mutacional al diagnóstico mediante la técnica NGS (Ion Torrent System), usando un panel de 41 genes implicados en patologías mieloides. Se comparó la media de SG y SLR mediante curvas de Kaplan-Meier utilizando el test de log-rank.

Resultados: La mediana de SG y SLR de la serie es 10.8 meses y 6.9 meses respectivamente. El perfil mutacional en pacientes viejos es diferente que el analizado en jóvenes. En estos últimos podemos observar mayor presencia de mutaciones en los genes NPM1 o JAK2, mientras que en mayores de 65 años identificamos ASXL1, TP53 o RUNX1. La mediana de SG para pacientes con tratamiento intensivo que presentan un score pronóstico de bajo riesgo es de 49,1 meses (17,56; 80,60) vs. 18,9 (14,98; 22,79) para pacientes con alto riesgo (p=0,015). La mediana de SLR fue de 45,2 meses (5,2; 85,14) para los pacientes de bajo riesgo vs. 42,1 (18,35; 65,92) para aquellos de alto riesgo (p=0,167). La mediana de SG para los pacientes tratados con hipometilantes con bajo riesgo es de 13,2 meses (9,02; 17,47) vs. 4,8 (1,6; 7,9) para pacientes con un score de alto riesgo (p=0,002). La mediana de SLR fue de 9,9 meses (7,4; 12,3) para los pacientes de bajo riesgo vs. 14,9 (10,1; 19,8) para aquellos de alto riesgo (p=0,682). La mediana de SG para los pacientes tratados con citarabina a baja dosis es de 8,4 meses (4,9; 12,1) para bajo riesgo vs. 3,1 (1,22; 4,94) para los que presentan un alto riesgo (p<0,001). La mediana de SLR fue de 6,8 meses (5,28; 8,42) para los pacientes de bajo riesgo vs. 3,7 (2,75; 4,66) para aquellos con un score de alto riesgo (p=0,008).

Conclusiones: El score pronóstico identificado a partir de la presencia de mutaciones en los genes TP53 y NRAS, se objetiva como marcador de pronóstico adverso para SG en los tres grupos de tratamiento estudiados (tratamiento intensivo, hipometilantes y Citarabina a bajas dosis), y para SLR únicamente en los pacientes tratados con Citarabina a bajas dosis.

ML.M. disfruta de una ayuda de investigación de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Este estudio ha sido financiado por el proyecto PI19/01518.

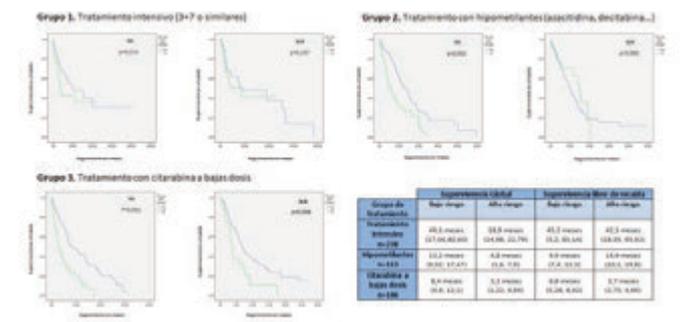


Figura 1. Kaplan-Meier. Supervivencia global (SG) y Supervivencia libre de recaída (SLR) comparada con la presencia de score de alto riesgo (definido por la presencia de mutaciones en TP53 o NRAS) y tipo de tratamiento. Panel mielóide de 41 genes analizado por NGS: ASXL1, BCOR, BCORL1, CALR, CBL, CEBPA, DNMT3A, EPAS1, EPOR, ETV6, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KDM6A, KIT, KMT2A, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PRPF40B, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SRSF2, STAG2, TET2, THPO, TP53, U2AF1, VHL, WT1 y ZRSR2.

PO-119

CRIBADO DE POTENCIALES OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS PARA LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE PRECURSORES B CON DELECCIONES DE IKZF1

Ribera Jordi¹, Morgades Mireia¹, Malinverni Roberto¹, Zamora Lurdes¹, Torrent Ana¹, Granada Isabel¹, Coll Rosa², Mercadal Santiago³, Escoda Lurdes⁴, Montesinos Pau⁵, Pratorcorona Marta⁶, Tormo Mar⁷, Martínez-López Joaquín⁸, Barba Pere⁹, Esteve Jordi¹⁰, González-Campos José¹¹, Buschbeck Marcus¹, Orfao Alberto¹², Hernández-Rivas Jesús María¹², Ribera Josép Maria¹

¹José Carreras Leukaemia Research Institute, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ²ICO-Hospital Josép Trueta, Girona; ³ICO-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat; ⁴ICO-Hospital Joan XXIII, Tarragona; ⁵Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València; ⁶José Carreras Leukaemia Research Institute, Hospital de Sant Pau, Barcelona; ⁷Hospital Clínic Universitari, Instituto de investigación INCLIVA, València; ⁸Hospital Universitario Doce de Octubre, Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Universidad Complutense de Madrid, Madrid; ⁹Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona; ¹⁰Hospital Clínic, Barcelona; ¹¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ¹²Hospital Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, IBMCC (CSIC/USAL), IBSAL and CIBERONC, Salamanca

Introducción: Existe controversia acerca del significado pronóstico de las delecciones de IKZF1 (*Ikaros*) en la leucemia aguda linfoblástica de precursores B (LAL-B), y si éste es independiente del valor de la enfermedad residual mínima (ERM).

Objetivos: - Analizar la frecuencia e impacto pronóstico de las delecciones de IKZF1 en pacientes adultos con LAL-B. - Identificar la firma de expresión génica característica de las delecciones de IKZF1 para detectar posibles oportunidades terapéuticas derivadas de dicha firma.

Material y métodos: Se analizaron muestras de MO o SP de 151 (109 Ph-negativa y 42 Ph+) pacientes adultos de LAL-B tratados con protocolo con determinación de ERM del grupo PETHEMA. Se analizaron las alteraciones en el número de copias mediante MLPA o SNP array y se seleccionaron 48 pacientes para el análisis de RNAseq (27 Ph-negativa y 21 Ph+; 28 con delección de IKZF1 y 20 sin delección de IKZF1).

Resultados: La mediana de edad de la serie fue de 40 [15-72] años. Los pacientes con LAL Ph+ tenían mayor frecuencia de delecciones de IKZF1 (26/42 [62%] vs. 36/109 [33%], p=0.001) que los pacientes Ph-negativos. En pacientes Ph-negativos, aquellos con delecciones parciales de IKZF1 presentaron mayor tasa de recaída que los pacientes sin delecciones parciales, o con pérdidas del gen entero (81% [41%;95%] parcial vs. 43% [30%;56%] WT vs. 18% [2%;46%] gen entero, p=0.009). El análisis multivariado de la cohorte Ph-negativa identificó la edad, la cifra de leucocitos y la ERM al final de inducción como factores independientes para la supervivencia global. La cifra de leucocitos se asoció significativamente con una mayor incidencia de recaída, mientras que las delecciones parciales de IKZF1 mostraron una tendencia (p=0.100) a mayor probabilidad de recidiva. Utilizando dinteles de expresión muy restrictivos (Log2Fold Changes <-1.5 y >1.5) y después de ajustar para comparaciones múltiples (FDR Bonferroni, p<0.05) en el análisis estadístico, se identificó una firma de expresión génica muy robusta en los pacientes con delección de *Ikaros* por RNAseq. Dicha firma la formaban 119 genes significativamente sobreexpresados (p.ej. CCND1, LAMA3, SLC2A9, SNAI1, LDHC, CD34, ID3, CDH2, MAF) y 39 genes significativamente infraexpresados (p.ej. ROBO1, HES6, KREMEN1, MEIS1, DHCR24, ABHD15). Los genes infraexpresados participan en las rutas metabólicas Slit/Robo/EMT, Notch, Wnt/beta-catenina, hematopoyesis y metabolismo de la glucosa y ácidos grasos, entre otras; mientras que los genes sobreexpresados participan en vías de adhesión celular, homeostasis de ROS, modificación de las histonas, metabolismo anaerobio, quiescencia de *stem cells* y la vía IL-6/JAK/STAT, entre otras. Además, se identificaron posibles dianas terapéuticas tratables con agentes quimioterápicos (ácido retinoico, doxorubicina, cisplatino, gemcitabina) o terapias dirigidas (inhibidores de FAK, ERK, BCL2, mTOR, JAK, BRK, EGFR y CDK).

Conclusiones: Los pacientes adultos de LAL-B Ph-negativa con delecciones de *Ikaros* presentan una elevada tasa de recaídas. El análisis mediante RNAseq permite la identificación de dianas terapéuticas potenciales para estos pacientes.

PO-120

IMPACTO DE LA DESCOLONIZACIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS (LA) QUE HAN SIDO COLONIZADOS DURANTE EL TRATAMIENTO POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS MULTI-RESISTENTES (BGNMR)

López de Ugarriza Paula¹, Escalada González Laura¹, Fernández Moreno Ainhoa¹, Vilorio Marqués Laura², Zambrano Márquez Walter Javier¹, Bernal del Castillo Teresa¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias; ²Instituto de Investigación del Principado de Asturias (ISPA)

Introducción: La colonización del tracto digestivo por Bacterias Gram Negativas Multi-resistentes (BGNMR) ocurre en la mitad de los pacientes con leucemia aguda (LA) que reciben quimioterapia (QT) intensiva y se asocia a una elevada mortalidad. Se han publicado diferentes estrategias encaminadas a disminuir su incidencia. Sin embargo, el impacto de la persistencia de la colonización sobre la supervivencia global (SG) es desconocido. El objetivo del estudio fue analizar el impacto de la descolonización en la (SG) de pacientes con LA sometidos a QT intensiva y los factores que la modulan.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes adultos diagnosticados de LA, tratados con QT en un centro de referencia durante el periodo comprendido entre el 01/2016 y 04/2020, que fueron colonizados por BGNMR. Se definió descolonización como el momento en que 2 cultivos tomados a partir de hisopos rectales en semanas diferentes fueron negativos. La (SG) se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte ocurrida por cualquier causa. Los datos se presentan como mediana y (rango intercuartílico). Las comparaciones univariantes se realizaron mediante la prueba chi cuadrado (variables categóricas), o la prueba de Wilcoxon (variables continuas). La incidencia acumulada de descolonización se calculó teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte. Los pacientes fueron censurados en el momento del último seguimiento o muerte. Los factores implicados en la SG y el tiempo hasta la descolonización se analizaron utilizando un modelo de riesgo proporcional de Cox multivariante. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el *R statistical package* (versión 3.2.1).

Resultados: Se incluyeron 56 pacientes de los que 34/56 (61%) fueron mujeres. La mediana de edad fue 56 años. De acuerdo con la clasificación ELN2017, el riesgo genético fue favorable en 21/56 (38%), intermedio en 14/56 (25%) y alto en 20/56(36%). El índice de comorbilidad HCTCI fue alto en 9/56 (17%) de los pacientes. Un 41% de los pacientes (23/56) fue sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos y el 36% (20/56) presentó recaída de su enfermedad. Los principales BGNMR causantes de la colonización fueron: *Klebsiella pneumoniae* (37/56), *Enterobacter cloacae* (10/56) y *Escherichia coli* (6/56). La incidencia acumulada de descolonización fue del 50%, con una mediana de 83 días (34-137) para el evento. En el modelo de Cox, los factores asociados a no descolonización fueron un índice de comorbilidad HCTCI inferior a 3 HR 0.26 (95% IC 0.09-0.7) P=0.01 y un riesgo genético elevado: HR 0.3 (95% IC 0.13-0.6), P=0.003. La supervivencia global (SG) fue significativamente superior en los pacientes que llegaron a descolonizarse respecto a los que no (mediana 385 d RIC 121-NA vs NA (RIC 938-NA) Log Rank P=0,009 (figura 1).

Conclusiones: La desaparición de las cepas de BGNMR influye favorablemente en la supervivencia de los pacientes con leucemia aguda. Es preciso confirmar estos resultados en cohortes más numerosas y profundizar en los factores que modulan este fenómeno.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

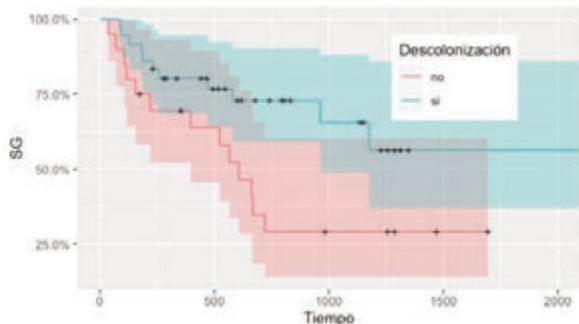


Figura 1.

PO-121

PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CAMBIOS ASOCIADOS A MIELODISPLASIA SEGÚN LOS DIFERENTES SUBGRUPOS DE LA OMS 2016 EN PACIENTES CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Núñez-Torrón Claudia¹, Jiménez Ana¹, Moro Fernando¹, García Irene¹, Michael Berta¹, Pérez Lucía¹, Jiménez Carlos¹, Astibia Beatriz¹, Piris Miguel¹, Villarubia Jesús¹, China Anabelle¹, García Valentín¹, Moreno Gemma¹, López Javier¹, Herrera Pilar¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: En la clasificación de la OMS 2016, dentro de la categoría de Leucemia Mieloide Aguda con cambios asociados a mielodisplasia (LMA-CAM) se distinguen 3 subgrupos: 1) LMA con alteración citogenética definitoria (LMA-ACD) 2) LMA con neoplasia hematológica previa (LMA-NHP) y 3) LMA con cambios displásicos morfológicos (LMA-CDM). Actualmente no está claro el impacto pronóstico que tiene la displasia morfológica significativa en pacientes sin citogenética adversa acompañante o antecedente de neoplasia hematológica previa.

Objetivos: Analizar el impacto en la supervivencia de la displasia morfológica significativa como criterio de clasificación de las LMA-CAM respecto al resto de pacientes con LMA-CAM.

Material y métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo de 48 pacientes candidatos a quimioterapia intensiva tratados en un centro entre los años 2013 y 2019. Se ha dividido a los pacientes en 2 grupos 1) LMA-CDM y 2) LMA-ACD+LMA-NHP. Se han calculado la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Evento (SLE) con el método de Kaplan Meier y para el riesgo se ha utilizado la regresión de Cox.

Resultados: Las características basales de la población están reflejadas en la Tabla 1. La mediana de seguimiento de la población fue de 15 meses (0-77). La mediana de SG y de SLE de la población total fueron de 18 meses y 11 meses respectivamente. La mediana de SG en el grupo 1 fue de 14 meses vs 19 meses en el grupo 2 con una Hazard Ratio (HR) de 0.9 (IC 95% 0.3-2.2, p=0.8). La mediana de SLE fue de 10 meses en el grupo 1 vs 14 meses en el grupo 2 (HR 0.9 IC 95% (0.4-2.1), p=0.9) (Figura 1). De la serie global, 11 pacientes presentaban cariotipo complejo al diagnóstico. La mediana de SG en estos pacientes fue de 23 vs 16 meses en aquellos con otras alteraciones citogenéticas o cariotipo normal (HR 0.8 (IC 95% (0.3-2.1), p=0.8) y la SLE 14 vs 10 meses (HR 1.1 (IC 95% (0.5-2.5), p=0.6). 34 pacientes recibieron trasplante (TPH) como terapia de consolidación (33 alogénico, 1 autólogo). La mediana de SG de los pacientes trasplantados fue de 26 meses vs 4 meses en aquellos que no consolidaron con TPH (HR 4.5 (IC 95% 2-10, p <0.0001) y la SLE 14 meses vs 3 meses (HR=4.2 IC 95% 2-8.5, p<0.001) (Imagen 2). Se ha realizado un análisis multivariante incluyendo LMA-DM vs LMA-ACD+LMA-NHP, cariotipo complejo, clasificación ELN al diagnóstico, la respuesta a la inducción y el TPH. Las variables con un HR significativo fueron el TPH (HR 3.3 (IC 95% 1.4-8), p<0.01) para la SG y el TPH (HR 2.8 (IC 95% (1.2-6.1), p=0.01) y la respuesta a la inducción (HR 1.6 (IC 95% 1.05-2.4, p=0.3) para la SLE.

Conclusiones: Los pacientes con LMA-CAM son un grupo de alto riesgo en cuanto a SG y SLE. Aunque el TPH alogénico en estos pacientes mejora la supervivencia, el pronóstico sigue siendo adverso. En nuestra serie la displasia morfológica sin criterios citogenéticos ni neoplasia hematológica previa identificó a un grupo de alto riesgo con resultados similares a los otros dos subgrupos. Los resultados en el subgrupo de LMA-CDM actualmente son controvertidos, por lo que probablemente necesitemos caracterizar mejor este subgrupo en próximos estudios.

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

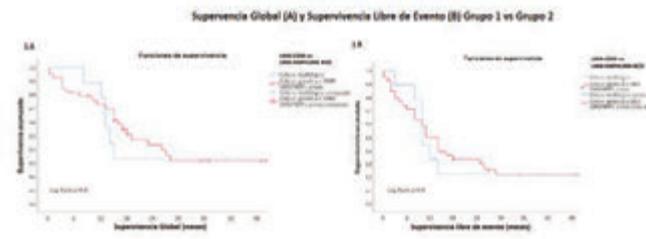


Figura 1.

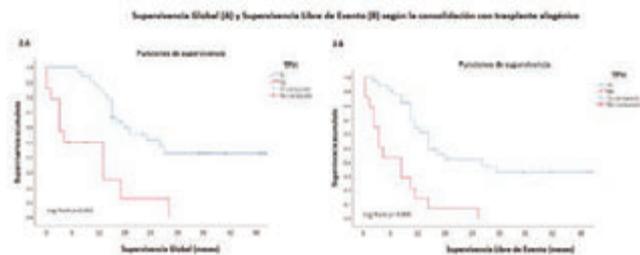


Figura 1.

Tabla 1

Características basales de la población		
	Displasia morfológica AizB	Alteración citogenética y IABD IABD/alteración No IABD
Sexo (M/F)	5/2	13/2
Edad, mediana (min-máx)	74 (56-84)	70 (52-77)
% de blastos al diagnóstico, mediana (min-máx)	29% (20-40)	52% (15-100)
Cariotipo complejo, n (%)	NA	11 (28.2%)
Neoplasia hematológica previa, n (%)	NA	25 (64.1%)
Hipometilantes previas, n (%)	NA	11 (28.2%)
Clasificación ELN		
Favorable (%)	0 (0%)	1 (2.1%)
Intermedia (%)	9 (300%)	20 (51.3%)
Adversa (%)	0 (0%)	18 (46.2%)
Mejor respuesta tras la inducción (1 a 3 ciclos)		
RC EMR -	3 (33.3%)	17 (44.7%)
RC EMR+	4 (44.4%)	5 (13.2%)
No RC	2 (22.2%)	14 (36.8%)
Muerte en inducción	0 (0%)	2 (5.3%)
Consolidación con trasplante, n (%)	8 (88.9%)	26 (70.8%)
RC/RCI EMR	4 (50%)	13 (30%)
RC/RCI EMR+	3 (37.5%)	6 (24%)
Enfermedad activa	1 (12.5%)	4 (10%)
Número de ciclos previos al trasplante, mediana	2.3	2.4

NA: No aplica; ELN: European LeukemiaNet; RC: Remisión citológica; RCI: Remisión citológica sin recuperación hemoperiférica; EMR: Enfermedad Mínima Residual.

PO-122

MODALIDAD DE TRATAMIENTO ELEGIDA Y RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE EDAD >65: DATOS DE VIDA REAL EN UN ÚNICO CENTRO

Esteban Corredera Daniel¹, Bataller Torralba Alex¹, Jimenez Segura Raquel¹, Tovar Gomis Natalia¹, Triguero Ana¹, Castaño Díez Sandra¹, Guijarro Francisca¹, Castillo Girón Carlos¹, Charry Paola¹, López Mónica¹, Jiménez Vicente Carlos¹, Pedraza Alexandra¹, Martínez Roca Alexandra¹, Rozman María¹, Esteve Reyner Jordi¹, Díaz Beyà Marina¹
¹Hospital Clinic Barcelona

Introducción: El tratamiento del paciente mayor con LMA es todavía muy insatisfactorio, lo que se traduce en una indefinición y gran variabilidad en los criterios de elección de la modalidad de tratamiento. En este contexto, analizamos las características y devenir de los pacientes diagnosticados de LMA mayores de 65 años en nuestro centro de acuerdo con la modalidad de tratamiento elegida (quimioterapia intensiva (TI), tratamiento no intensivo (TNI) o tratamiento de soporte TS). Asimismo, dentro de la modalidad de tratamiento no intensivo, analizamos la proporción de pacientes incluidos en un ensayo clínico y su pronóstico.

Pacientes y métodos: Se incluyeron pacientes con LMA con edad = 65 diagnosticados en nuestro centro desde 2013 hasta 2019.

Resultados: se identificaron 173 pacientes, cuyas características se resumen en Tabla 1. Una tercera parte (n=56) recibió únicamente tratamiento de soporte, mientras que 117 recibieron alguna forma de tratamiento activo. De los pacientes que recibieron alguna forma de tratamiento activo, dos tercios partes recibieron un tratamiento de baja intensidad (n=77) mientras que el resto recibió TI. Los pacientes asignados a TI eran más jóvenes (68 vs. 76, p<0.001) y en mayor proporción correspondían a formas *de novo* (90 vs. 57%, p<0.001), citogenética no adversa (81% vs. 62%, 0.001) categoría ELN favorable (45% vs. 11%, p<.0001) y presentaban mejor ECOG (p<0.001) La SG a un año en los 3 grupos fue de y 60%±16%, 42%±11%, y 4%±5%, respectivamente. Cuando se comparó la SG entre los pacientes que recibieron TI y TNI según categoría ELN, sólo se observó una SG más prolongada entre los pacientes de la categoría favorable, con una SG a 1 y 2 años de 82%±18% (vs 53% ±34%) y 57%±26% (vs 13% ±24%), respectiva-

mente, p=0.018. Entre los 77 pacientes que recibieron TNI, 51 (66%) lo hicieron dentro de un EC. Los motivos principales para no ser incluidos en EC fueron: no cumplir criterios de inclusión, 14 (54%); EC no disponible, 6 (23%); 4 (15%) rechazo del paciente. La no inclusión en un EC se asoció a una menor probabilidad de obtención de respuesta completa en la regresión logística (HR=0.20 [IC 0.055-0.732] y a una peor SG (SG-1año, SG-2años): 51%±14% vs 22% ±16%; 27%±14% vs 9% ±10%, respectivamente, p=0.002)(Figura 1), confirmada en el estudio multivariado (p=0.009, OR 2.23 [IC 95% 1.12-4.075]). La mortalidad precoz, a los 60 días, por otra parte, fue similar entre los pacientes incluidos o no en un EC (12 vs. 15%, p=0.7)

Conclusiones: sólo una tercera parte de pacientes mayores de 65 años diagnosticados de LMA en nuestro centro recibieron quimioterapia intensiva, mientras que casi en una tercera parte se optó por tratamiento de soporte por sus condiciones de fragilidad. El tratamiento intensivo sólo parece ofrecer un beneficio tangible en los pacientes con una categoría ELN favorable. Por otra parte, la mayor parte de los enfermos candidatos a TNI pudieron ser incluidos en un EC, con una tasa de respuestas y supervivencia superiores a las obtenidas con el tratamiento de baja intensidad estándar.

Financiación: PI16/01027 (JE; MDB); PI19/01476 (JE; MDB)

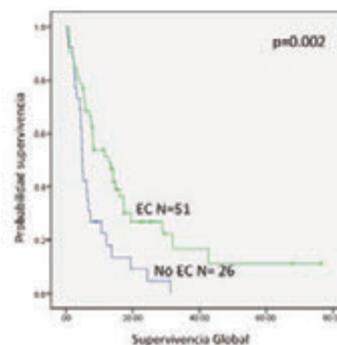


Figura 1. Supervivencia global en pacientes tratados de manera no intensiva dependiendo de la inclusión o no en EC

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos según el tratamiento recibido.

Características al diagnóstico	Global n=173	Tto no intensivo (TNI) n=77		P (EC vs no EC)	Tto soporte (TS) n=56	Tto intensivo (TI) n=68	P Tto/TNI vs TS
		No ensayo clínico n=26	Ensayo Clínico n=51				
Edad mediana (rango)	74(65-94)	75(65-84)	71(65-86)	0.94	77(65-94)	68(65-76)	<0.001
Género (masculino, n (%))	93(54%)	36(71%)	57(94%)	0.31	27(48%)	17(25%)	0.061
ECOG n (%)				0.007			<0.001
0	45(26%)	6(23%)	39(76%)		6(7%)	20(29%)	
1	62(36%)	13(46%)	49(94%)		11(20%)	34(50%)	
2	60(35%)	6(23%)	54(100%)		22(39%)	14(21%)	
3	38(22%)	2(8%)	36(70%)		14(25%)	10(15%)	
4	5(3%)	0	5(10%)		0	0	
Leucocitos mediana (rango)x10 ⁹ /L	4.6 (3.43-28)	2.2 (0.4-8)	3.4 (0.5-17)	0.30	3.8 (0.62-28)	3.3 (0.5-20)	0.046
PLT mediana (rango)	62 (4-50)	63 (14-24)	61 (10-28)	0.7	55 (5-27)	59 (5-30)	0.35
Hb mediana (rango)	94 (42-137)	97 (42-147)	98 (43-137)	0.32	93 (43-147)	88 (43-138)	0.54
Blastos en médula ósea mediana % (rango)	0 (0-20)	0 (0-8)	0 (0-8)	0.1	0 (0-20)	0 (0-8)	0.28
Presentación LMA n (%)				0.002			<0.001
LMA <i>de novo</i>	110(63%)	23(90%)	87(100%)		20(36%)	20(29%)	
LMA secundaria relacionada con la terapia	62(36%)	2(8%)	60(100%)	1	4(7%)	3(4%)	0.02
LMA <i>relapse</i>	51(29%)	4(15%)	47(92%)	0.027	24(43%)	17(25%)	<0.001
LMA cambios relacionados con mielodisplasia n (%)	30(17%)	0(0%)	30(59%)	0.75	3(5%)	4(6%)	0.001
MRC n (%)							0.008
Favorable	8(5%)	0	8(16%)		0	8(12%)	
Intermedia	105(61%)	18(69%)	87(100%)	0.44	30(54%)	38(56%)	
Desfavorable	54(31%)	7(27%)	47(92%)		22(39%)	17(25%)	
Información no disponible n	11	1	4		4	2	
Categoría de riesgo ELN (%)				0.23			<0.001
Favorable	32(19%)	4(15%)	28(55%)		0	10(15%)	
Intermedia	58(34%)	13(50%)	45(88%)		18(32%)	11(16%)	
Desfavorable	80(47%)	9(35%)	71(100%)		33(58%)	17(25%)	
Información no disponible n	3	0	1		1	0	

PO-123

ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (CLL) CON IBRUTINIB COMO AGENTE ÚNICO COMO SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE RUTINA EN ESPAÑA

Loscertales Pueyo Javier¹, Abrisqueta Costa Pau², Terol María José³, Ramírez Payer Ángel⁴, Ortiz Macarena⁵, Pérez Inmaculada⁶, Cuellar Cristina⁷, Fernández de la Mata Margarita⁸, Rodríguez Alicia⁹, Lario Ana¹⁰, Delgado Julio¹¹, Godoy Ana¹², Arguñano Pérez José M¹³, Berrueto María José¹⁴, Oliveira Ana¹⁵, Hernández Rivas José Ángel¹⁶, García Lola¹⁷, Medina Angeles¹⁸, Loriente Cristina¹⁹, Villanueva Forero Miguel Jesús¹⁹

¹Hospital Universitario de La Princesa; ²Hospital Universitario Vall d'Hebron; ³Hospital Clínico de Valencia; ⁴Hospital Universitario Central de Asturias; ⁵Hospital Carlos Haya; ⁶Hospital Virgen de la Victoria; ⁷Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁸Hospital Reina Sofía; ⁹Hospital Virgen de la Macarena; ¹⁰Hospital Ramón y Cajal; ¹¹Hospital Clínic i Provincial; ¹²Hospital Miguel Servet; ¹³Complejo Hospitalario de Navarra; ¹⁴Hospital de Jerez; ¹⁵ICO Hospitalet; ¹⁶Hospital Infanta Leonor; ¹⁷Hospital Morales Meseguer; ¹⁸Hospital Costa del Sol; ¹⁹Departamento Médico - Hematología Janssen-Cilag, S.A.

Introducción: Ibrutinib es el primer inhibidor covalente de la tirosina quinasa de Bruton, de administración oral una vez al día, aprobado para pacientes con LLC sin tratamiento previo o en recaída refractaria (R/R) que ha demostrado un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (OS). Recientemente se han comunicado los datos globales de la práctica clínica habitual en España (primera, segunda y tercera línea), en esta comunicación discutimos los resultados de segunda línea centrándonos en el manejo y el perfil de seguridad.

Objetivos: Describir las características basales, la eficacia, la seguridad y el manejo de ibrutinib en monoterapia en pacientes con LLC que reciben Ibrutinib en la segunda línea de tratamiento.

Métodos: Estudio nacional observacional, retrospectivo, multicéntrico. Los pacientes adultos diagnosticados de LLC (primera línea o primera o segunda recaída) tratados con ibrutinib en monoterapia se incluyeron desde la comercialización en España, febrero de 2016 hasta enero de 2019.

Resultados: Se incluyeron un total de 269 pacientes, 121 (45,0%) en segunda línea. La mediana (rango) de edad en años (rango) al inicio del tratamiento con ibrutinib fue 70,1 (62,2-78,5). Características de la enfermedad Rai-Binet riesgo intermedio-alto: 45,8%. ECOG 0-1: 93,6%.

Las características moleculares / citogenéticas de alto riesgo se representan en la Tabla 1.

Tabla 1.

	N _m /N _{total} (%)
del17p/TP53 M	27/117 (23,1)
del11q	22/114 (19,3)
IGHV no mutado	63/82 (76,8)
Cariotipo complejo	13/102 (12,7)

La mediana de exposición al tratamiento fue de 17,4 (12,8-26,5) meses.

Comorbilidades basales	N(%)
Hipertensión	50 (41,3)
Dislipidemia	31 (25,6)
Fibrilación auricular	6 (5)
Ictus	4 (3,3)
Cardiopatía isquémica	7 (5,8)
Insuficiencia cardíaca	2 (1,7)
Otras arritmias	2 (1,7)
Enfermedades respiratorias	22 (18,2)
Enfermedades gastrointestinales	15 (12,4)

Los pacientes recibieron la siguiente medicación concomitante con ibrutinib: anticoagulantes 21/121 (12,4%) (antagonista de la vitamina K 20%, anticoagulantes de acción directa (60%), heparina de bajo peso molecular 3%, agentes antiagregantes 13/121 (10,7%), antihiperten-

sivos 49/121 (40,5%). Tasa de respuesta global: 76,6% RC en 16/121 (13,2%) pacientes, RP: 30/121 (24,7%) pacientes, RP + L: 17/121 (14%) pacientes y RC no confirmada: 30/121 (24,7%) No se alcanzó la mediana de SLP y SG en pacientes que recibieron ibrutinib en monoterapia. SLP a los 24 meses: 83,5% (75-91,9). Un total de 28/121 (23,1%) pacientes tuvieron al menos una toxicidad hematológica, 78/121 (64,4%) al menos una toxicidad no hematológica y 45/121 (37,1%) pacientes al menos un episodio de infección. Se disminuyeron dosis en 22/121 (18,2%) pacientes; 16/121 (13,2%) debidas a toxicidades (7 toxicidad hematológica y 9 no hematológicas). Se registraron 87 episodios de suspensiones temporales en 52/121 pacientes, de ellos el 43,7% fue debido a toxicidad inaceptable (13 toxicidades hematológicas y 25 no hematológicas [1 crisis hipertensiva, 1 fibrilación auricular y 1 hemorragia digestiva tras polipectomía]). La re introducción a 420mg se produjo en 36 / 52 (72%) de los pacientes que disminuyeron dosis. 6/121 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una toxicidad inaceptable (4,9%), 9/121 progresión de la enfermedad (7,4%) y 6/121 otras razones (4,9%). Las toxicidades de grado 1-2 / 3-4 se describen en la Tabla 2.

Tabla 2.

	G1-G2, n (%)	G3-G4 n (%)	Total
Infecciones	21(17,4%)	14(11,6%)	35 (28,9%)
Sangrados	23 (19)	3 (2,5)	26 (21,4)
Diarrea	21 (17,3)	0(0)	21 (17,3)
Linfocitosis	9(7,5)	5(4,1)	14 (11,6)
Neutropenia	3 (2,5)	11 (9,1)	14 (11,6)
Artralgia / Mialgia	11(9,1)	1(0,8)	12 (9,9)
Infecciones respiratorias	10(8,3)	0(0)	10 (8,3)
Hipertensión	4(3,3)	1(0,8)	5 (4,1)
Fibrilación auricular	2 (1,7)	2 (1,7)	4 (3,3)

45/121 (37,1%) pacientes desarrollaron infecciones, en su mayoría de G1-G2.

Conclusiones: El tratamiento con Ibrutinib en monoterapia en este estudio de vida real en pacientes de segunda línea de LLC en España, demostró resultados similares en relación a eficacia y seguridad previamente informados en ensayos clínicos y otros estudios de práctica clínica habitual en la LLC.

PO-124

SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES ≥70 AÑOS CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE PRONÓSTICO FAVORABLE TRATADOS CON DOS ESTRATEGIAS DIFERENTES. EXPERIENCIA DEL GRUPO CETLAM

Gener-Ricós Georgina¹, Morgades de la Fe Mireia¹, Garrido Díaz Ana², Arnán Sangerman Montserrat³, Coll Jordà Rosa⁴, Cervera Calvo Marta⁵, Bargay Lleonart Juan⁶, Hoyos Colell Montserrat², Pomares Marín Helena³, García Guiñón Antonio⁷, Motlló Borrella Cristina⁸, Díaz Beyá Marina⁹, Novo García Andrés¹⁰, Salamero García Olga¹¹, Díaz Santa Johana Alejandra⁴, Vicent Castelló Ana⁵, Perales Amengual Jordi⁶, Sierra Gil Jorge², Ribera Santasusana Josép Maria¹, Vives Polo Susana¹

¹Servicio de Hematología Clínica. 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 la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ³Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia Hospitalet-Hospital Duran i Reynals, Barcelona; ⁴Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia Girona-Hospital Universitari Josep Trueta de Girona, Girona; ⁵Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia-Hospital Joan XXIII, Tarragona; ⁶Servicio de Hematología. Hospital Son Llàtzer, Mallorca; ⁷Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; ⁸Servicio de Hematología. Fundació Althaia, Manresa; ⁹Servicio de Hematología. Hospital Clínic, Barcelona; ¹⁰Servicio de Hematología. Hospital Son Espases, Mallorca; ¹¹Servicio de Hematología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: El pronóstico de los pacientes ≥70 años diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica (LAM) es desfavorable. En esta población se observa un menor uso de estrategias terapéuticas intensivas, menor tasa de remisiones completas (RC) e imposibilidad de re-

alzar un trasplante de progenitores hematopoyéticos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la supervivencia global (SG) en pacientes ≥ 70 años con LAM de pronóstico favorable tratados con esquemas de terapia intensiva frente a no-intensiva.

Método: Se han analizado los pacientes ≥ 70a incluidos en los protocolos asistenciales CETLAM2012 (grupo de tratamiento intensivo) y CETLAM2016 (grupo de tratamiento no-intensivo) que cumplían criterios de LAM de pronóstico favorable según la European Leukemia Net (ELN) 2017. Se recogieron de forma prospectiva las características clínicas y biológicas al diagnóstico, así como de los tratamientos recibidos. Los pacientes con tratamiento intensivo (n=17, 50%) recibieron inducción con idarrubicina y citarabina (esquema 3+7) y los pacientes con tratamiento no-intensivo (n=17, 50%) recibieron hipometilantes o esquema con fludarabina y citarabina con o sin G-CSF. Se analizó la respuesta al tratamiento, la SG y la tasa de mortalidad precoz a las 8 semanas (early death-8w).

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de los pacientes con LAM ≥70 años de pronóstico favorable según ELN.

	Serie global (n=34)	CETLAM2016 NO-INTENSIVO (n=17)	CETLAM2012 INTENSIVO ¹ (n=17)	P
Datos biológicos				
Edad mediana [extremos], años	73 [70-83]	79 [70-83]	71 [70-75]	0,001
Sexo, n (%)				0,724
Varón	13 (38%)	6 (35%)	7 (41%)	
Mujer	21 (62%)	11 (65%)	10 (59%)	
ECOG PS, n (%)				0,302
0	5/33 (15%)	2 (12%)	3/16 (19%)	
1	19/33 (58%)	8 (47%)	11/16 (69%)	
2	6/33 (18%)	5 (29%)	1/16 (6%)	
3	3/33 (9%)	2 (12%)	1/16 (6%)	
HCT-CI Index (n=30)	1 [0-12]	3 [0-12]	1 [0-4]	0,033
G8 Index (n=25)	12 [8-17]	11 [8-16]	14 [10-17]	0,111
GAI scale (n=16)	45 [20-75]	47 [0-75]	7 [0-60]	0,569
Datos analíticos, mediana [extremos]				
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	4,4 [0,43;79,66]	3,4 [0,7-79,66]	11,45 [0,43-66,22]	0,086
Hemoglobina (g/dL)	91,5 [55-132]	92 [55-120]	87 [68-132]	0,732
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	61,9 [11-314]	49 [11-265]	83 [23-314]	0,086
Blastos SP (%)	20,5 [0-95]	18 [0-89]	22 [0-95]	0,732
Blastos MO (%)	62 [20-84]	49 [20-83]	59 [20-84]	0,086
Citogenética y molecular, n (%)				
Riesgo cariotipo				0,601
Favorable	3/33 (9%)	1 (6%)	2/16 (12%)	
Intermedio	30/33 (91%)	16 (94%)	14/16 (88%)	
Biología molecular				1,000
NPM1	31 (91%)	16 (94%)	15 (88%)	
CBFB/MYH11	1 (3%)	0	1 (6%)	NA
RUNX1/RUNX1T1	2 (6%)	1 (6%)	1 (6%)	NA
CEBPA bialélico	0	0	0	NA
FLT3 (ITD/TKD)	5/33 (15%)	2/16 (12%) ²	3 (18%) ³	1,000

Abreviaciones: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation: specific Comorbidity Index; G8 Index: Geriatric 8 Index; GAI: Geriatric assessment in Hematology; MO: médula ósea; SP: sangre periférica.
¹ Cinco pacientes recibieron idarrubicina y citarabina en un esquema de 2+5.
² Los dos pacientes ITD tienen un ratio <0,5.
³ Estos 3 pacientes son FLT3 TKD mutados.

Tabla 2. Respuestas a tratamientos en función del protocolo recibido

	CETLAM2016 NO-INTENSIVO (n=17) ¹	CETLAM2012 INTENSIVO (n=17) ¹
Remisión completa, n (%)	8 (35%)	15 (88%) ²
RC EMR positiva	2/6 (33%)	6/15 (40%)
RC EMR negativa	4/6 (67%)	9/15 (60%)
Respuesta parcial, n (%)	2 (12%)	1 (6%)
Enfermedad estable, n (%)	3 (18%)	0
Resistencia absoluta, n (%)	2 (12%)	0
No evaluado por exitus, n (%)	4 (23%)	1 (6%)
Early-death (week 8)	3/4 (75%)	1/1 (100%)

Abreviaciones: EMR: enfermedad mínima residual; RC: remisión completa.
¹ Considerado mejor respuesta alcanzada (CETLAM2016) frente a respuesta post-inducción (CETLAM2012).
² Una remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

Resultados: Se incluyeron 34 pacientes diagnosticados entre 2015-2020 en 11 centros del Grupo Cooperativo CETLAM. Las características clínicas y biológicas se resumen en la Tabla 1. Los pacientes con tratamiento intensivo eran más jóvenes y tenían un mejor índice HCT-CI que los del grupo no-intensivo. La gran mayoría de pacientes presentaban NPM1 mutada. Las tasas de respuestas fueron superiores en el grupo de tratamiento intensivo frente al grupo no-intensivo (Tabla 2). Con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de la serie global de 1,57 años (0,15-4,85), la SG al año y 3 años fue del 63% (IC95% 46-80%) y 27% (IC95% 4-50%), respectivamente. Si comparamos la SG al año en función del tratamiento recibido, fue del 32% (IC95% 8-56%) en el grupo de tratamiento no-intensivo frente al 94% (IC95% 83-

100%) en el grupo de tratamiento intensivo (p<0,001) (Figura 1). En el momento del análisis, 14 pacientes con tratamiento no-intensivo habían fallecido (early death-w8 n=3, recaída/progresión n=9, otras n=2), frente a sólo 4 en el grupo intensivo (early death-w8 n=1, recaída n=3).

Conclusiones: 1. La realización de estudios moleculares y genéticos en los pacientes de edad avanzada diagnosticados de LAM es necesaria para estratificar y tratar según riesgo pronóstico; 2. Existe un número de pacientes ≥70 años con LAM de pronóstico favorable que se benefician de recibir quimioterapia intensiva, sin presentar más muertes en inducción; 3. La selección de estos pacientes podría basarse en escalas de valoración geriátrica y comorbilidades.

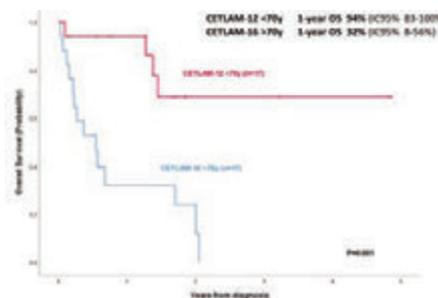


Figura 1. Supervivencia global en función del tratamiento recibido.

PO-125

ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICO E IMPACTO DE LA CONCENTRACION DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA. ESTUDIO PILOTO

Ródenas I¹, Amigo M.L¹, Jerez A¹, Ortuño F¹, Vicente V¹

¹Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca.

Introducción: La leucemia aguda mieloblástica (LAM) es un proceso complejo, con múltiples elementos clínicos y biológicos que influyen en la supervivencia. El objetivo principal de este estudio es analizar factores pronóstico y valorar el impacto en la supervivencia de presentar una concentración de plaquetas normal o elevada al diagnóstico.

Métodos: Estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes diagnosticados de LAM no promielocítica (M3) entre los años 2008 y 2019. Los pacientes se distribuyeron según la concentración de plaquetas al diagnóstico, obteniendo el mejor punto de corte mediante curva ROC en 100 x 10⁹/L. En el análisis de supervivencia, se distribuyeron en función de si recibieron o no tratamiento con quimioterapia intensiva. Se ha realizado un análisis estadístico mediante regresión de Cox uni- y multi-variante.

Figura 1. Supervivencia acumulada en función del grupo de riesgo según la clasificación ELN 2017 (EuropeanLeukemiaNet).

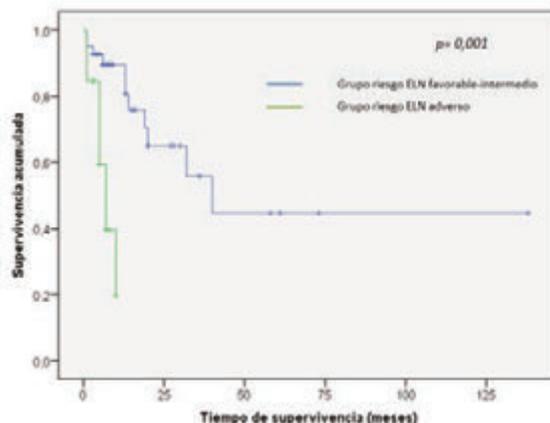


Figura 2. Supervivencia acumulada en función de la concentración de plaquetas al diagnóstico.

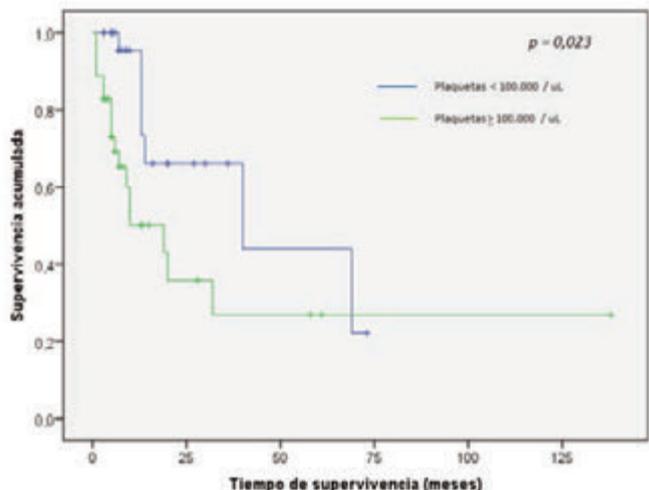


Tabla 1. Características clínico-biológicas al diagnóstico.

Características (n= 98)	Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L (n=48)	Plaquetas > 100 x 10 ⁹ /L (n=50)	P
Sexo varón, %	51	52,15	0,840
Edad, años (media +/- DT)	63,37 +/- 16,02	61,30 +/- 15,01	0,281
Edad > 60 años, %	66,4	65,0	0,554
Antecedentes enfermedad hematológica, %	11,2	10	1,000
Antecedentes familiares hematológicos, %	8,2	10	0,712
ECOG > 2, %	21,4	17,5	0,617
MC (kg/m ²) (media +/- DT)	26,66 +/- 5,43	26,71 +/- 5,89	0,941
Hb (g/dl) (media +/- DT)	9,05 +/- 2,10	8,94 +/- 1,87	0,653
Leucocitos x10 ⁹ /L (media, RIC)	8,15 (2,25-34,07)	15,80 (2,59-56,10)	0,139
LDH (U/L) (media +/- DT)	768,96 +/- 548,88	902,48 +/- 494,44	0,042
Creatinina (mg/dl) (media +/- DT)	0,86 +/- 0,27	0,87 +/- 0,25	0,968
Albumina (g/dl) (media +/- DT)	3,62 +/- 0,64	3,66 +/- 0,45	0,375
Bilirrubina (mg/dl) (media, RIC)	0,50 (0,38-0,86)	0,63 (0,40-1,19)	0,001
Dimero-D (ng/ml) (media, RIC)	1737,50 (410,0-2593,25)	1179,00 (395,25-2408,25)	0,360
Fibrinógeno (g/l) (media, RIC)	4,00 (3,60-4,7)	3,91 (3,48-4,11)	0,364
Blastos MO, % (media +/- DT)	55,48 +/- 24,08	59,08 +/- 23,75	0,334
Células CD34+ MO, % (media, RIC)	33,50 (17,00-66,50)	33,50 (18,25-67,50)	0,604
Mutación FLT3, %	25,3	20	0,402
Mutación NPM1, %	23,5	32,5	0,141
Mutación CBPA, %	6,1	12,5	0,074
Cariotipo complejo, %	11,2	7,5	0,847
Cariotipo monosomía, %	9,2	7,5	0,729
FSH Inv(3)(q21,q26.2) or (3)- (q21.3;q26.2)	5,1	5,0	0,751
GATA2, MRCOM (EVH1), %	19,4	17,5	0,592
Grupo ELN adverso, %	19,4	17,5	0,592
Requerimiento CH (media +/- DT)	9,64 +/- 4,81	10,35 +/- 4,12	0,217
Requerimiento plaquetas (pool) (media +/- DT)	7,82 +/- 4,56	8,16 +/- 4,80	0,362
Episodios trombóticos, %	15,3	10,0	0,233
Episodios hemorrágicos, %	16,3	30,0	0,002

Resultados: Se han incluido 98 pacientes, cuyas características se recogen en la Tabla 1. Sesenta y siete pacientes recibieron quimioterapia intensiva. En el análisis univariante, se obtuvieron diferencias en supervivencia acumulada según la concentración de plaquetas al diagnóstico (RR= 2,792, IC 95% 1,154-6,753, p= 0,023), el grupo de riesgo adverso ELN 2017 (*European LeukemiaNet*) (RR= 7,979, IC 95% 2,365-26,913, p=0,001), cariotipo (complejo) (RR= 9,330, IC 95% 2,807-31,015, p=0,000), NPM1 mutado (RR=0,179, IC 95% 0,041-0,770, p=0,021), requerimiento transfusional de plaquetas (RR= 0,862, IC 95% 0,728-1,022, p=0,087) y porcentaje de blastos en médula ósea (RR=0,984, IC 95% 0,966-1,001, p=0,063). En el análisis multivariante, solo el grupo de riesgo adverso (ELN) mantuvo un impacto desfavorable (RR= 5,656, IC 95% 1,585-20,180, p= 0,008) (Figura 1). Presentar una

concentración de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ mantuvo tendencia estadística (RR=2,792, IC 95% 0,896-8,698, p=0,076) (Figura 2). Treinta y un pacientes no recibieron tratamiento intensivo. En el análisis univariante, se obtuvieron diferencias según la situación funcional (ECOG ≥ 2) (RR=2,946, IC 95% 1,153-7,526, p=0,024), concentración de albúmina (RR=0,351, IC 95% 0,131-0,938, p=0,037), LDH (RR=1,001, IC 95% 1,000-1,001, p=0,032) y leucocitos (RR 1,005, IC 95% 0,999-1,012, p=0,117), y mutación de FLT3 (RR=4,348, IC 95% 0,790-23,949, p=0,091). En el análisis multivariante, solo mantuvieron un impacto desfavorable, el ECOG (RR= 5,292, IC 95% 1,731-16,179, p=0,017) y la concentración de albúmina (RR= 0,165, IC 95% 0,050-0,545, p=0,028).

Conclusiones: En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento intensivo, pertenecer al grupo de riesgo adverso (ELN), es la única variable que mantiene un impacto desfavorable en términos de supervivencia. Del resto de variables, solo presentar una concentración de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, mantiene tendencia estadística, por lo que creemos que debería ser objeto de estudios posteriores. Por el contrario, en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento intensivo, la situación funcional al diagnóstico cobra mayor impacto en supervivencia.

PO-126

"QUE 20 AÑOS NO ES NADA" EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA, TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LMA DURANTE 20 AÑOS. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Rodríguez-Medina Carlos¹, Jimenez Bravo de Laguna Santiago¹, Campo Adsuar Conrado¹, Perera Alvarez Maria¹, Mataix Corbi Rodolfo¹, Suarez Cabrera Alexia¹, Guerra Dominguez Luisa¹, Luzardo Henriquez Hugo¹, López Brito Jezabel¹, Navarro Garcia Nira¹, Cruz Cruz Naylen¹, Torres OChando Melissa¹, Acosta Fleitas Cynthia¹, González Pinedo Leslie¹, Fiallo Suarez Dolly¹, De la Iglesia Silvia¹, Lemes Castellano Angelina¹, Segura Adrian¹, Gomez Casares Maria Teresa¹, Molero Labarta Teresa¹

¹Hospital Dr Negrín

Introducción: En las dos últimas décadas se han producido pocos cambios en el tratamiento de la Leucemia mieloblástica aguda (LMA): mejora tratamiento (tto) de soporte, mejora indicaciones de TPH y aparición de fármacos hipometilantes, El objetivo de nuestro trabajo es analizar la incidencia y supervivencia en las dos ultimas decadas y comparar los cambios entre ambas.

Método: Estudio retrospectivo mediante revisión de historias y bases de datos de todos los pacientes con diagnóstico de LMA entre el 01-01-2000 y 31-12-2019. Fin de seguimiento fijado 30-6-20. Se revisaron datos de población asignada a nuestro centro de acuerdo a memoria anual ISTAC. Se calcularon medidas de tendencia central para variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje en las cualitativas. Estudio de supervivencia método de Kaplan-Meier con logrank Se considera significativo un p-valor < a 0,05

Resultados: Total de 277 pacientes que cumplían criterios inclusión. 101 (36,5%) entre 00-09 y 176 en 10-19. Por sexos el 59,6% varones. La edad mediana fue 67,7 años (53,6 -76,8) para el total, con 61 años(49-70) para 00-09 y 70 (57-78) para 10-19 (p<0,001) y cuasi significativa (p=0,07) para el grupo de riesgo cariotipo (CG) adverso. La incidencia por 100.000 hab/año fue 3,1 para década 00-09 y 5,2 en 10-19 con RR 1,76 (IC95% 1,3-2,1) χ^2 p<0,001. Para edad 15-64 años 2,2 entre 00-09 y 2 para 10-19 (p 0,647). Para edad ≥ 65 la incidencia es de 8,6 (década 00-09) y 17,2 (10-19) con RR 2,02 (IC95% 1,44-2,88) χ^2 p<0,001. La mediana de supervivencia (SG) de la serie fue 7 meses (5,1-8,8), con 10 m (5,8-14,1) vs 6m (2,4-8,5) respectivamente (p=0,290). Para grupo de CG intermedio, quimioterapia intensiva y edad <65 la diferencia fue 14 m (10,7-17,2) vs 67m (1,3-132) a favor 10-19 con p=0,07, con 33% vivos a 2 años vs 56,4%. Los resultados de SG por décadas, tipo tto y grupo de riesgo CG se adjuntan en Tabla1. Por quinquenios se aprecia tendencia al aumento de SG a 2 años, entre 00-04 (41%) y 15-19 (No alcanzada) p =0,110

Conclusiones: 1. Aumento progresivo de la incidencia poblacional de LMA pero solo para población >65 años. La incidencia entre 15-64 años permanece estable. 2. Aumento significativo de la edad media diagnóstico entre las dos décadas. 3. Se aprecia tendencia a aumento supervivencia en pacientes jóvenes (<65 años). En especial para los pacientes con LMA de CG intermedia y tto intensivo. 4. La probabilidad de SG

de las LMA CBF permanece estable. Tampoco se aprecian mejoras en la probabilidad de SG para el grupo de pacientes con CG adverso. 5. A pesar de la introducción de nuevas estrategias de tto en pacientes ancianos esto no se traduce en mejoras en la SG.

Figura 1.

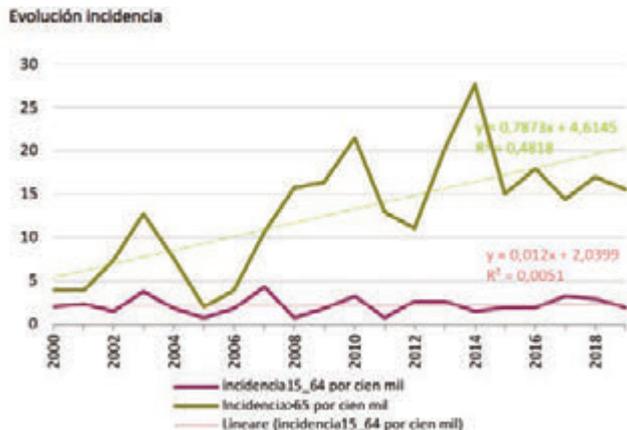


Figura 2.

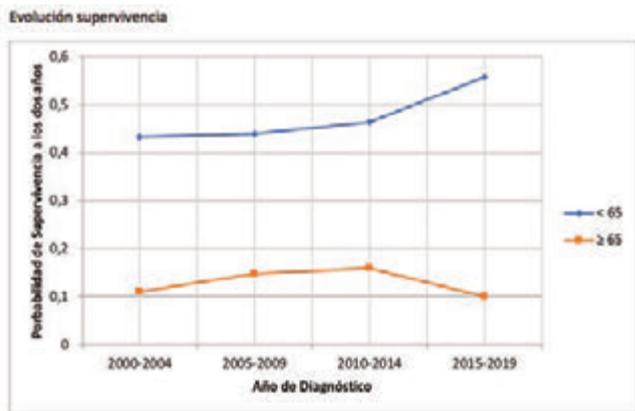


Tabla 1.

Según tratamiento recibido en primera línea									
Soporte			Atenuado			Intensivo			
Todas las edades									
	n	Meses (IC 95%)	P valor	n	Meses (IC95%)	P valor	N	Meses (IC 95%)	P valor
2000-09	17	1 (0,5-6,5)	0,3	4	4 (0,0-7,9)	0,8	77	14 (10,1-17,8)	0,230
2010-19	51	1 (0,7-3,1)		26	4 (1,1-6,8)		95	22 (9,7-34,3)	
Edad ≥65 años									
2000-09	16	1 (0,0-5,9)	0,5	4	4 (0,0-7,9)		25	7 (2,1-11,8)	0,135
2010-19	49	1 (0,7-3)		26	4 (1,1-6,8)	0,8	37	19 (5,9-32,1)	
Edad 15 a 64 años									
2000-09	1	N/A		N/A	N/A		52	20 (8,2-31,8)	0,250
2010-19	2	N/A		N/A	N/A		58	12 (0,0-81,1)	
Según grupo de Riesgo citogenético al diagnóstico									
Favorable			Intermedio			Adverso			
Todas las edades									
	N	Meses (IC 95%)	P valor	N	Meses (IC95%)	P valor	N	Meses (IC 95%)	P valor
2000-09	6	61 (0-172)	0,7	55	10 (7,1-16,8)	0,5	16	4 (2-5,9)	0,09
2010-19	9	44 (0-161)		108	12 (7,1-12,8)		41	1 (0,1-1,8)	
Edad ≥65 años									
2000-09	0		N/A	25	5 (1,3-8,6)		11	4 (1,6-6,3)	0,2
2010-19	3	2 (0-62)		65	54 (1,6-8,3)	0,5	30	1 (0,2-1,7)	
Edad 15 a 64 años									
2000-09	6	61 (0-172)	0,5	30	14 (10,7-17,2)	0,1	5	18 (0-39,8)	0,4
2010-19	6	NR		43	67 (0,9-133)		11	8 (2,5-10,1)	

PO-127

IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS ESCALAS DE VALORACIÓN GERIÁTRICA EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS DENTRO DEL PROTOCOLO CETLAM2016LAM70

Espasa Pérez A¹, Comes Escoda M¹, Arnán Sangerman M², Garrido Díaz A³, Coll Jordà R⁴, Morgades De La Fe M¹, Gómez Núñez M⁵, Cervera Calvo M⁶, Pomares Marin H², Motlló Borrellà C⁷, García Guiñón A⁸, Merchán Ruiz BM⁹, Díaz Santa JA², Hoyos Colell M³, Bargay Leonart JJ¹⁰, Tormo Díaz MM¹¹, Vall-Llovera Calmet F¹², Sierra Gil J⁸, Ribera Santasusana JM¹, Vives Polo S¹

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol; ²Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran y Reynals; ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁴Institut Català d'Oncologia-Hospital Josép Trueta; ⁵Corporació Sanitària Parc Taulí; ⁶Institut Català d'Oncologia-Hospital Joan XXIII; ⁷Fundació Althaia; ⁸Hospital Universitari Arnau de Vilanova; ⁹Hospital del Mar; ¹⁰Hospital Son Llàtzer; ¹¹Hospital Clínic Universitario de Valencia; ¹²Hospital Universitario Mútua de Terrassa

Introducción: Los pacientes de edad avanzada diagnosticados de leucemia mieloblástica aguda (LMA) tienen opciones limitadas de tratamiento. Las comorbilidades y el nivel de fragilidad condicionan la elección entre un tratamiento intensivo, semi-intensivo o de baja intensidad. El protocolo CETLAM2016LAM70 ofrece una guía de tratamiento para aquellos pacientes candidatos a realizar tratamiento semi-intensivo con fludarabina-citarabina +/- G-CSF (FA/G) o de baja intensidad con hipometilantes (HMA). En este protocolo se recogen de forma prospectiva distintas escalas de valoración geriátrica cuyo valor pronóstico todavía no está validado. El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de las escalas de valoración geriátrica (GaH y G8) y las comorbilidades previas (ECOG y HCT-CI) en el tratamiento del paciente con LMA tratado según el protocolo asistencial CETLAM2016LAM70 (CET-FLU-2016-01).

Métodos: Desde marzo del 2017 hasta marzo de 2020, 114 pacientes mayores de 70 años diagnosticados de LMA de 16 centros fueron incluidos en el protocolo CETLAM16LAM70. Dicho protocolo estratifica el tratamiento en función del riesgo citogenético, asignándose FA/G (n=11) a los pacientes de riesgo favorable e HMA (n=101) al resto de grupos de riesgo. Se recogieron de forma prospectiva las características clínicas al diagnóstico y su respuesta al tratamiento.

Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento salvo en lo que respecta a las características citogenéticas y moleculares (Tabla 1). Los pacientes tratados con FA/G, según estratificación del protocolo, presentaban en su mayoría alteraciones de buen pronóstico (8/11, 47%), mientras que las LMA relacionadas con cambios displásicos o relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de HMA (46/99, 73%), (p<0,001). La respuesta global (agrupando remisión completa y respuesta parcial) fue del 52% en los tratados con HMA y del 64% en los tratados con FA/G. Con una mediana de seguimiento de 11,3 meses, la mediana de supervivencia global (SG) fue de 7,4 meses y 6,8 meses, HMA frente a FA/G (p=0,675) (Figura 1). Se analizó el impacto en la respuesta al tratamiento y en la SG de las diferentes variables clínicas y biológicas, así como las escalas de valoración geriátrica en el grupo de tratamiento con HMA (n=101). En el análisis univariante se observaron como factores de mal pronóstico para SG el ECOG >1, la presencia de mielodisplasia previa, el aumento de leucocitos y el valor de LDH =375 U/L. En el análisis multivariante sólo se confirmaron como factores de mal pronóstico la presencia de mielodisplasia previa y el valor de LDH al diagnóstico (p=0,021 y 0,003, respectivamente) (Figura 2). Cabe destacar que ninguna de las escalas geriátricas y de comorbilidades tuvo impacto pronóstico.

Conclusiones: 1. La SG fue similar a las series ya descritas. 2. No se encontraron diferencias de supervivencia entre los dos grupos de tratamiento. 3. Las escalas geriátricas GaH, G8 y de comorbilidades ECOG y HCT-CI no tuvieron impacto pronóstico. La corta SG podría explicar la ausencia de diferencias entre pacientes con distinto estado funcional previo.

Tabla 1. Características basales de la serie global y estratificados según tratamiento realizado.

	Serie global (n=114)	Hipometilantes (n=101)	FA/G (n=11)	P valor	
Edad	Mediana [extremos]	78 [70 ; 90]	79 [70 ; 90]	74 [70 ; 82]	0,143
Sexo	Mujer	49 (43%)	42 (42%)	3 (45%)	1,000
	Varón	65 (57%)	59 (58%)	8 (55%)	
Clasificación de la OMS agrupado por grupos de enfermedad	LMA relacionada con cambios clonales/tratamiento	49/112 (44%)	46/99 (47%)	2 (18%)	<0,001
	LMA con alteraciones de suen predefinidas	21/112 (19%)	13/99 (13%)	8 (73%)	
	LMA no clasificadas	42/112 (37%)	40/99 (40%)	1 (9%)	
ECOG	0	21/112 (19%)	19/99 (19%)	2 (18%)	0,810
	1	48/112 (43%)	42/99 (43%)	6 (55%)	
	2	33/112 (29%)	31/99 (31%)	2 (18%)	
	3	10/112 (9%)	7/99 (7%)	3 (27%)	
Escala HCT-13 (n=109)	Mediana [extremos]	3 [0 ; 14]	3 [0 ; 14]	1 [0 ; 4]	0,547
Escala GB (n=96)	Mediana [extremos]	12 [5 ; 17]	12 [5 ; 17]	11,5 [8 ; 16]	0,438
Escala GAI (n=75)	Mediana [extremos]	40 [0 ; 89]	36 [0 ; 89]	50 [34 ; 68]	0,047
Neoplasia previa	No	83/110 (75%)	71/97 (73%)	12/11 (100%)	0,063
	Si	27/110 (25%)	26/97 (27%)	0	
Tratamiento con quimioterapia/radioterapia previas	No	91/111 (82%)	78/98 (80%)	13/11 (100%)	0,310
	Si	20/111 (18%)	20/98 (20%)	0	
Mielodisplasia previa	No	91/111 (82%)	82/98 (84%)	9 (82%)	1,000
	Si	16/111 (14%)	16/98 (16%)	2 (18%)	
Hemoglobina (g/l) (n=114)	Mediana [extremos]	93,5 [47 ; 141]	93 [47 ; 141]	96 [78 ; 130]	0,751
Plaquetas (x10 ⁹ /l) (n=114)	Mediana [extremos]	64 [5 ; 840]	67 [5 ; 840]	49 [14 ; 145]	0,373
Leucocitos (x10 ⁹ /l) (n=114)	Mediana [extremos]	3,5 [0,3 ; 186]	3,4 [0,3 ; 186]	4,1 [1,1 ; 137]	0,751
Ritmo en SP (%) (n=109)	Mediana [extremos]	12 [0 ; 94]	11 [0 ; 94]	18 [0 ; 93]	0,192
Creatinina (mg/dl) (n=114)	Mediana [extremos]	0,9 [0,4 ; 6,2]	1 [0,4 ; 2,7]	0,9 [0,4 ; 1,3]	0,373
LDH (U/L) (n=108)	Mediana [extremos]	380,5 [104 ; 13685]	375 [104 ; 13685]	447 [121 ; 13685]	0,750
Ritmo en MO (%) (n=110)	Mediana [extremos]	44 [10 ; 95]	42,5 [10 ; 95]	50,5 [10 ; 87]	0,307
Cariotipo según MRC	Favorable	2/104 (2%)	1/93 (1%)	1/10 (10%)	0,032
	Intermedio	71/104 (68%)	62/93 (67%)	3/10 (30%)	
	Adverso	31/104 (30%)	30/93 (32%)	0	
Clasificación ELN2017	Favorable	11/91 (12%)	4/61 (7%)	7/9 (78%)	<0,001
	Intermedio	12/91 (13%)	11/61 (18%)	1/9 (11%)	
	Adverso	48/91 (53%)	46/61 (75%)	1/9 (11%)	
Clasificación CELAM	Favorable	17/100 (17%)	10/89 (11%)	7/10 (70%)	<0,001
	Intermedio	41/100 (41%)	42/89 (47%)	3/10 (30%)	
	Adverso	34/100 (34%)	37/89 (42%)	0	

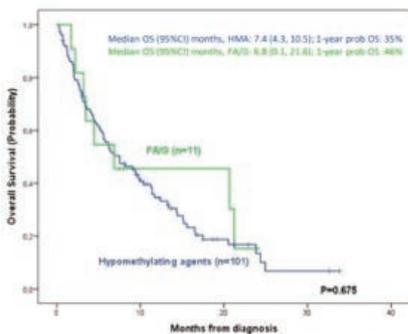


Figura 1. Supervivencia global según tratamiento realizado.

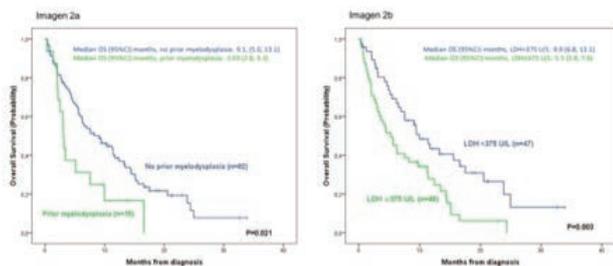


Figura 2.a. Supervivencia global (SG) según la presencia de mielodisplasia previa en los pacientes en tratamiento con hipometilantes (HMA). b. SG según el valor de LDH en los pacientes en tratamiento con HMA (punto de corte 375 U/L).

PO-128

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO DE VENETOCLAX EN COMBINACIÓN CON OBINUTUZUMAB COMO TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LLC QUE NO HAYAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO EN ESPAÑA

Moreno Martínez Estela¹, De la Serna Torroba Javier², Escudero Vilaplana Vicente³, Hernández Rivas José Ángel⁴, Sánchez Cuervo Marina⁵, Sánchez Hernández Raquel⁶

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ²Hospital 12 de Octubre, Madrid; ³Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁴Hospital Infanta Leonor, Madrid; ⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid; ⁶Abbvie Spain S.L.U., Madrid

Introducción: Venetoclax en combinación con obinutuzumab (VenO) es una alternativa de tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo, tras demostrar su eficacia en el estudio fase III CLL14 con una pauta de 12 ciclos de 28 días de tratamiento. El objetivo es presentar un análisis del potencial impacto presupuestario farmacológico que supondría su financiación en el ámbito del Sistema Nacional de Salud.

Métodos: En primer lugar se estimó el número máximo de pacientes susceptibles de recibir VenO según su indicación (población diana), a partir de datos epidemiológicos y estudios con información de mercado. En segundo lugar, se identificó un escenario sin VenO con el actual uso de tratamientos (derivado de estudios con información de mercado y la opinión de expertos clínicos) y un escenario con VenO en el que se consideró la incorporación de VenO durante los cinco primeros años y cómo modificaría el uso de los tratamientos actuales. Se asumió que los pacientes cuya duración de tratamiento es superior al año, continúan tratamiento en los años posteriores. Por último, se estimó el coste anual farmacológico por paciente para cada alternativa terapéutica en base a su pauta y duración de tratamiento. Una vez estimado el coste total de cada escenario, su diferencia representa el impacto presupuestario.

Resultados: Se estimó un total de casi 1.200 pacientes cada año susceptibles de recibir tratamiento de primer línea con VenO. El escenario sin VenO se compone actualmente de ibrutinib (con un uso actual en el 45% de pacientes) y se espera que incremente sustancialmente en los próximos cinco años, la combinación de bendamustina y rituximab, la combinación de clorambucilo y obinutuzumab. En el escenario con VenO se asumió que éste sustituya principalmente a ibrutinib de forma progresiva debido a su duración finita de 12 ciclos frente al tratamiento prolongado con ibrutinib (asumido en 60 meses). Se estimó que, a 5 años, el coste acumulado por paciente para ibrutinib se estime en 400.473€ mientras que para VenO se estime en 101.975€, un ahorro que representa un 75% del coste total de ibrutinib. El impacto presupuestario resultante es de unos 7 millones de € el primer año, tras el cual se calcula hasta un ahorro acumulado a 5 años de casi 94 millones de €.

Conclusiones: VenO se muestra como una alternativa en el tratamiento de pacientes con LLC sin tratamiento previo que, además de su eficacia evaluada en el estudio fase III CLL14, permitiría un ahorro en el coste farmacológico de la patología gracias a su duración finita de tratamiento, establecida en 12 ciclos.

Financiación y Conflicto de Intereses: El estudio fue financiado por Abbvie Spain. La Dra. Moreno, el Dr. De La Serna, el Dr. Escudero, el Dr. Hernández y la Dra. Sánchez percibieron honorarios por parte de Abbvie Spain por su asesoría para este estudio.

PO-129

LEUCEMIA AGUDA DE LÍNEA AMBIGUA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN 10 AÑOS (2009-2019)

Hillebrand Paulina¹, Cabello Ana¹, Notario Cristina¹, Hernanz Nuria¹, Marrero Carmen¹, Breña Joaquín¹, Ríos Pablo¹, González Héctor¹, Oliva Ana¹, Sánchez Ana¹, Moreno Tomás¹, Alberich María Pilar¹, Figueroa Alexander¹, Hernández Patricia¹, Lorenzo Yaxiraxi¹, Marín Alejandro¹, Uribe Lucía¹, Busnego María Teresa¹, Tenorio Pablo¹, Mesa María Carmen¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Introducción: La leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) es una entidad poco frecuente (<4% de las leucemias agudas) y heterogénea. Suele cursar con mal pronóstico y el tratamiento no está bien definido. La clasificación de la OMS de neoplasias hematológicas del 2008, incorporó los criterios EGIL para el diagnóstico y clasificación de este tipo de leucemia.

Métodos: Análisis retrospectivo de seis casos de MPAL estudiados a lo largo de 10 años (2009 a 2019) en un solo centro: incidencia, características clínicas e inmunofenotípicas, esquema de quimioterapia utilizado y evolución de los casos.

Tabla 1. Características de pacientes con MPAL diagnosticados entre 2009-2019.

EDAD (años)	SEXO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN	OTROS DATOS
65	M	MPAL T-M	QT	RC	...
67	F	MPAL B-M	QT	RC	...
68	M	MPAL T-M	QT	RC	...
68	M	MPAL T-M	QT	RC	...
68	M	MPAL T-M	QT	RC	...
69	M	MPAL T-M	QT	RC	...

Resumen: Presentamos seis casos diagnosticados entre 2009-2019 según la clasificación OMS 2016, cuatro hombres y dos mujeres, edad media de 59 años (44-70). Las características de nuestra serie se expresan en la Tabla 1, con la siguiente distribución: 3 casos MPAL T-mieloide, NOS, 2 MPAL con t(9;22) y 1 B-mieloide, NOS. Dos presentaron Leucemia secundaria relacionada con quimioterapia. La mayoría debutó con leucocitosis, sólo 1 con pancitopenia. Dos pacientes con t(9;22) presentaron además alteraciones numéricas en cariotipo (trisomía 17, monosomía 7). Un paciente presentó cariotipo normal y en tres no se determinó. Se detectaron mutaciones NPM1 y TET2 en pacientes con MPAL T-mieloide, NOS. El tratamiento administrado ha sido heterogéneo. En nuestro grupo, la mayoría de los pacientes fueron tratados con protocolos de leucemia aguda mieloblástica (junto con inhibidor de tirosinkinasa (ITK) en los casos con t(9;22)), esquemas detallados en tabla. Tres de los pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico y uno a trasplante autólogo de consolidación. Tres pacientes alcanzaron RC tras inducción, en dos de ellos se realizó enfermedad mínima residual (EMR) utilizando citometría de flujo, alcanzando EMR negativa sólo en un caso. Un paciente alcanzó RC tras 2º ciclo de reinducción y uno presentó RC con recuperación hematológica incompleta. Registramos 1 recaída a los 10 meses del diagnóstico inicial, exitus en recaída. Una paciente con MPAL secundaria a tratamiento previo se trasladó a otro centro para realizar trasplante de donante no emparentado y falleció durante el mes siguiente al mismo. La mediana de supervivencia en nuestro centro alcanza los 32,5 meses (10-115 meses), aunque un 50% de los pacientes se mantienen vivos a fecha de hoy (51-115 meses de seguimiento).

Conclusiones: Del total de seis enfermos, tres están vivos (MPAL T-mieloide, B-mieloide y B-mieloide con t(9;22)), de ellos dos recibieron Fludarabina y uno terapia dirigida con ITK. Fallecieron 3 enfermos, 2 de ellos afectados de MPAL secundaria a quimioterapia previa. En las re-

visiones actuales se muestra una tendencia a mejor supervivencia global en los pacientes que han sido tratados según protocolos de leucemia linfoblástica y no existe consenso acerca de la necesidad de realizar trasplante alogénico. Entre nuestros pacientes observamos mejor supervivencia con esquemas basados en Fludarabina, independientemente de consolidación con trasplante. Los datos recogidos confirman la heterogeneidad clínico-analítica asociada a este tipo de leucemia aguda. Serían necesarios estudios multicéntricos con mayor número de casos para definir con mayor precisión sus características biológicas y definir el tratamiento más idóneo.

PO-130

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN LA POBLACIÓN MAYOR A 65 AÑOS, RESPUESTA TERAPÉUTICA, EN UN ÚNICO CENTRO, DURANTE UN LARGO PERÍODO DE TIEMPO

Trejos Carvajal DM¹, García Boyero R¹, Fernandez-Delgado Mompalmer M¹, Buelvas Delaossa KM¹, Linares Latorre MD¹, Clavel Pia J¹, Gascon Buj A¹, Serrano Picazo L¹, Carrascosa Mastell P¹, Cañigral Ortiz C¹, Martínez Gaspar T¹, Mas Esteve M¹, Clarós Barrachina N¹, Freiria Alberte C¹, Guinot Martínez M¹, Cañigral Ferrando G¹

¹Hospital General de Castellón

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es el subtipo más común de leucemia aguda en el paciente de edad avanzada, tiene mal pronóstico y un enfoque terapéutico heterogéneo. Pretendemos conocer la influencia del tratamiento utilizado y del período diagnóstico en nuestro Centro durante 25 años.

Métodos: Análisis de tipo descriptivo, retrospectivo y observacional, en un único centro, de los pacientes diagnosticados de LMA (no M3) >65 años, de forma consecutiva, en el período 1994-2019. En ese tiempo se diagnosticaron 459 leucemias agudas, 349 fueron LMA no M3, y 215 tenían más de 65 años. La edad mediana fue de 74 años (65-98), 121 varones (56%). Hubo 29% de leucemias secundarias. Según riesgo citogenético: 43% riesgo intermedio; 20% riesgo desfavorable y 1% riesgo favorable con 36% no evaluable. Se efectuó un estudio por períodos de tiempo: 1994-2001; 2002-2006; 2007-2012; 2013-2019, con intención de analizar las características biológicas y clínico-demográficas así como las opciones y resultados terapéuticos a nivel global y en esos distintos períodos. Se recogió la información de forma retrospectiva y se analizó descriptivamente utilizando el programa estadístico SPSS v 15.0. Se utilizaron curvas de Kaplan Meier y test de log rank para cálculos de supervivencia.

Resultados: La caracterización de la LMA fue diferente según los períodos analizados, con mayor número de casos sin estudio genético valorable en los primeros tiempos y más estudios moleculares en los últimos años. La distribución por tratamientos fue: QT intensiva (QTI) 32%, semiintensiva (QTSI) (ARA-C sc o FLUGa) 22%, hipometilantes (HM) 7% y soporte (SP) 39%. El tipo de tratamiento utilizado difiere según períodos: grupo SP similar por períodos (entre 35 y 45% de casos); QTI en torno a 1/3 parte de los enfermos, salvo en el último período (solo 20%); HM principalmente en el último período (36%) y QTSI (20-30%), con ARA-C sc en los dos primeros períodos y FLUGA en los dos últimos. Las características de los pacientes difieren según tratamiento, así el grupo SP presenta mayor edad mediana con más comorbilidades, con menos estudios biológicos y más leucemias secundarias (30%); el grupo de QTI es el de menos edad y con menos leucemias secundarias (18%); el grupo de HM se caracteriza por el número de leucocitos más bajos y difiere del grupo de QTSI, con leucocitos más elevados. La respuesta terapéutica según subgrupo terapéutico: QTI tiene 12,1 meses de supervivencia mediana (50% vivos al año; 9% a 5 años), HM supervivencia mediana de 11 m (47% vivos al año; 19% a 2 años), QSI 4 meses de supervivencia mediana (12% al año; 10% para ARA-C sc; 17% al año y 8% a 2 años para FLUGA). Y para el grupo SP solo 2 meses, con 7% vivos al año. No hubo diferencias significativas al evaluar resultados por períodos.

Conclusiones: La descripción de nuestra serie confirma la frecuencia, heterogeneidad terapéutica y mal pronóstico evolutivo en este grupo de pacientes mayores. A pesar de adaptación diagnóstica y terapéutica con el tiempo, no se aprecian cambios significativos en estos últimos 25 años, por lo que se deben seguir buscando opciones dirigidas individualmente a este grupo de LMA de mal pronóstico.

PO-131

IMPACTO PRONÓSTICO DEL TIEMPO DE LATENCIA DESDE LA ADMINISTRACIÓN DE CITOTÓXICOS HASTA EL DESARROLLO DE LAS NEOPLASIAS MIELOIDES ASOCIADAS A TERAPIA

Núñez-Torrón Claudia¹, Marquet Juan¹, Sáez Adolfo Jesús¹, Luna Alejandro¹, Pérez Lucía¹, Jiménez Carlos¹, Astibia Beatriz¹, China Anabelle¹, García Valentín¹, Moreno Gemma¹, López Javier¹, Herrera Puente¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: En las neoplasias mieloides asociadas a terapia (NMaT), existen dos grandes grupos desde el punto de vista etiológico. Un primer grupo surge tras exposición a alquilantes y/o radiación en los 5-10 años previos y se asocian con anomalías cromosómicas no balanceadas, con frecuencia con alteraciones en Cr 5, 7, cariotipo complejo y TP53 mutado. El segundo surge tras exposición a inhibidores de topoisomerasa II en los 1-5 años previos, caracterizándose por presentar frecuentemente translocaciones balanceadas y reordenamiento de KMT2A. En aquellos casos con tiempo de latencia desde la exposición al quimioterápico al diagnóstico mayor de 10 años, existe la duda sobre si deben ser consideradas NMaT o leucemias *de novo*.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 34 pacientes con diagnóstico de NMaT tratados en nuestro centro entre los años 2013 y 2019. Hemos revisado las alteraciones citogenéticas al diagnóstico y las alteraciones en TP53 y/o del 17p y reordenamientos en KMT2A. Hemos dividido a la cohorte en dos grupos en función del tiempo de latencia en ≤ 10 años o > 10 años. La comparación entre ambos grupos se ha realizado mediante el test chi² para variables cualitativas y la t-student para cuantitativas. Se ha utilizado el método de Kaplan Meier para el cálculo de la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Evento (SLE) y el modelo de regresión de Cox para el análisis univariante y multivariante.

Tabla 1.

Características basales de la población		
Características basales de la población n=34	Latencia ≤ 10 años n=25	Latencia > 10 años n=9
Sexo varón, n (%)	3 (33.3%)	11 (44%)
Edad, mediana en años (min-máx)	63 (29-84)	64 (55-73)
Subtipo patológico, n (%)		
- SMD o SMD/NMPC	1 (5.3%)	7 (46.7%)
- LMA	18 (94.7%)	8 (53.3%)
- Fenotipo LMA por CMI	2 (11.2%)	1 (12.5%)
- Fenotipo mixto por CMI	16 (88.8%)	7 (87.5%)
Alteraciones citogenéticas al diagnóstico, n (%)		
- Cariotipo monosómico	11 (44%)	3 (33.3%)
- Cariotipo complejo	1 (4%)	2 (22.2%)
- Otras alteraciones	8 (32%)	1 (11.1%)
- Normal	4 (16%)	3 (33.3%)
- No disponible	1 (4%)	0 (0%)
Alteraciones TP53 y/o 17p, si (%)	4 (16%)	2 (22.2%)
KMT2A reordenado, si (%)	5 (20%)	1 (11.1%)
Antecedente quimioterápico previo, n (%)		
- Alquilantes	11 (44%)	5 (55.6%)
- Inhibidores topoisomerasa II	3 (12%)	0 (0%)
- Ambos subtipos	4 (16%)	0 (0%)
- Otros quimioterápicos/radioterapia	2 (8%)	3 (33.3%)
- No disponible	3 (12%)	1 (11.1%)
Tratamiento recibido para la NMaT, n (%)		
- Quimioterapia intensiva	13 (52%)	6 (66.7%)
- Quimioterapia no intensiva o soporte	12 (48%)	3 (33.3%)

Tabla 2.

Análisis Univariante y Multivariante de la SG y la SLE						
Tabla 2. Análisis Univariante y Multivariante de la SG y la SLE			SG, Análisis Multivariante			
Variable	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Latencia ≤ 10 años vs > 10 años	0.6	(0.2-1.7)	0.38			
LMA vs SMD o SMD/NMPC	3.1	(0.7-13)	0.12			
Antecedente quimioterápico previo (alquilantes vs no alquilantes)	1.5	(0.4-4.9)	0.48			
Cariotipo monosómico vs otros	3.3	(1.3-8.3)	0.008	2	(0.7-5.9)	0.1
Alteraciones TP53 y/o 17p	20.7	(4-105)	< 0.001	13.3	(2.4-74)	0.003
KMT2A reordenado	0.4	(0.1-1.4)	0.18			
Qt intensiva vs no intensiva	2.3	(0.9-6.1)	0.06			
Variable			SLE, Análisis Multivariante			
Variable	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Latencia ≤ 10 años vs > 10 años	0.7	(0.3-1.8)	0.57			
LMA vs SMD o SMD/NMPC	2.2	(0.7-6.6)	0.13			
Antecedente quimioterápico previo (alquilantes vs no alquilantes)	1.5	(0.4-4.8)	0.46			
Cariotipo monosómico vs otros	2.7	(1.2-6.4)	0.01	1.9	(0.7-4.8)	0.1
Alteraciones TP53 y/o 17p	8.3	(2.5-27.2)	< 0.001	5.6	(1.5-20.3)	0.008
KMT2A reordenado	0.6	(0.2-1.8)	0.37			
Qt intensiva vs no intensiva	1.8	(0.8-4.1)	0.14			

Resultados: La mediana de seguimiento de la serie fue de 8.5 meses (0-74). La mediana de SG de la cohorte global fue de 10 meses y la SLE de 8 meses. La mediana de SG fue de 12 meses en los pacientes con tiempo de latencia ≤ 10 años y 9 meses en los de > 10 años con un Hazard Ratio (HR) de 0.6 (IC 95% (0.2-1.7), $p=0.3$) y la SLE de 7 meses vs 9 meses respectivamente (HR 0.3, IC 95% (0.3-1.8), $p=0.7$). Las características basales de la población se ven reflejadas en la Tabla 1. En ambos grupos se observa un porcentaje similar de pacientes con cariotipo complejo o monosómico al diagnóstico, así como de alteraciones en TP53 y/o 17p. En el subgrupo de latencia > 10 años no había ningún paciente con exposición previa a Inhibidores de Topoisomerasa II. Dentro del grupo de latencia < 10 años hemos dividido a la cohorte dos grupos: de 1 a 5 años y de 5 a 10 años de latencia. No se encontraron diferencias para la SG (HR 1.5 IC 95% (0.4-5), $p=0.4$) ni para la SLE (HR 2.1 IC 95% (0.7-6.2), $p=0.1$). Se ha realizado un análisis univariante con las características reflejadas en la Tabla 2, siendo estadísticamente significativo para la SG y la SLE el presentar un cariotipo monosómico al diagnóstico y alteraciones en el TP53 y/o 17p. En el análisis multivariante solo las alteraciones en TP53 y/o 17p mantenían la significación estadística.

Conclusiones: Los pacientes con un tiempo de latencia desde la exposición a quimioterapia hasta el diagnóstico de la NMaT > 10 años, presentaron características citogenéticas y moleculares similares a aquellos con un tiempo de exposición =10 años, así como una SG y SLE similares. En cuanto las características citogenéticas al diagnóstico de la cohorte general, los pacientes con cariotipo monosómico y especialmente aquellos con alteraciones de TP53 y/o 17p presentaron peor pronóstico.

Ninguno de los autores de este trabajo presenta conflicto de interés.

PO-132

SUPERVIVENCIA CON EL ESQUEMA FLUGA TRAS PROGRESIÓN CON HIPOMETILANTES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Núñez-Torrón Claudia¹, Jiménez Ana¹, Sánchez-Torero Adrián¹, González Alberto¹, Corona Magdalena¹, Sáez Adolfo Jesús¹, Luna Alejandro¹, Lario Ana¹, Marquet Palomanes¹, Massó Pilar¹, Moreno Gemma¹, López Javier¹, Herrera Pilar¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: Los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) no candidatos a quimioterapia intensiva que progresan tras hipometilantes presentan actualmente un pronóstico infausto con escasas opciones terapéuticas. El esquema FLUGA (Fludarabina oral y Citarabina subcutánea a bajas dosis) propuesto por el grupo PETHEMA se ha considerado una opción terapéutica en 1ª línea, aunque no ha sido evaluado su uso en 2ª línea en aquellos pacientes que ya han recibido hipometilantes previamente.

Material y Métodos: Hemos realizado un análisis unicéntrico retrospectivo de 9 pacientes con diagnóstico de LMA no candidatos a quimioterapia intensiva, que han recibido esquema FLUGA en 2ª línea tras haber recibido hipometilantes entre los años 2017 y 2019. Para el cálculo de la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Evento (SLE) hemos utilizado el método de Kaplan Meier. Se ha definido como independencia transfusional mantenerse sin necesidad de transfusión durante un periodo mínimo de 8 semanas.

Resultados: La mediana de seguimiento de la población fue de 73 días (25-321). El 66.7% eran varones y la edad media al inicio del FLUGA fue de 77 años (68-83). El 88.9% de los pacientes presentaban un ECOG < 2 en ese momento. El 88.9% eran LMA secundarias y el 44.4% de los pacientes presentaban alto riesgo citogenético. Todos los pacientes previo al inicio del FLUGA habían recibido Azacitidina (1 de ellos previo a la Azacitidina había recibido 1 ciclo según esquema 2+5). La mediana de ciclos de Azacitidina fue de 10 (3-25). El motivo de cambio de esquema fue pérdida de respuesta o progresión a hipometilantes en el 89.9%. En el momento del inicio de la 2ª línea la mediana de blastos en médula ósea fue de 29% (12-72) y en sangre periférica la mediana de Hb fue de 8.7 g/dL (5.9-12.4), de plaquetas $47000 \times 10^3/\mu\text{l}$ (109000-295000) y de leucocitos $2700 \times 10^3/\mu\text{l}$ (970-18200). Tras el inicio del FLUGA el 37.5% de los pacientes presentaron dependencia transfusional de hemáties siendo previamente independientes (además, de los previamente dependientes un 50% no alcanzó independencia transfu-

sional). El 37.5% presentaron también dependencia transfusional de plaquetas siendo previamente independientes (y un 37.5% de los previamente dependientes no alcanzó independencia transfusional). La mediana de ciclos de FLUGA recibidos fue de 1 (1-6) y sólo 1 paciente alcanzó Remisión Citológica. El 88.9% de los pacientes requirieron 1 ingreso o más por toxicidad relacionada con el tratamiento. La mediana de SG fue de 73 días (37-108) y la SLE de 61 días (25-96) (Figura 1). La causa de la muerte fue infecciosa en el 42.8%, la enfermedad de base en el 28.6% y mixta (infecciosa/enfermedad de base) en el 28.6%.

Conclusiones: Los pacientes con LMA que recibieron FLUGA en 2ª línea presentaron un pronóstico infausto en términos de SG y SLE. Estos pacientes, a pesar de un ECOG aceptable previo al inicio del tratamiento presentaron una alta tasa de toxicidad hematológica y de complicaciones infecciosas. En nuestra experiencia este no es un esquema efectivo en el escenario de pacientes que progresan tras hipometilantes.

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

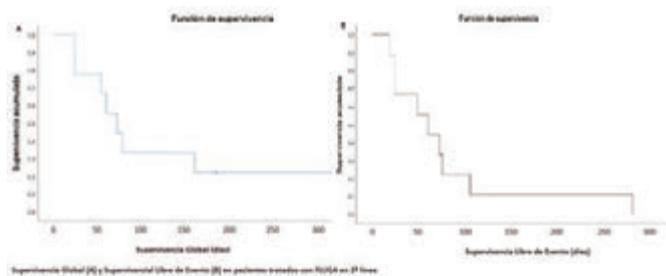


Figura 1.

menos 2/3 predicciones favorables a la alteración de *splicing*.

Resultados: Tras la evaluación *in silico* de las 174 variantes, un 6% (n=10) se localizaban en la posición +5 del donador, seleccionándose 3 para su estudio funcional (HSF: 70,-14.5%). De las restantes, el análisis determinó que un 80% (n=141) de las variantes no afectaban el *splicing*. Sin embargo, para un 14% (n=23) de las variantes, al menos 2/3 herramientas predecían un efecto sobre el *splicing* (medias para HSF: 80.8, regSNP: 0.57, SpliceAI: 0.45). De estas, 8 continúan en ensayo funcional y 15 se han evaluado completamente. En 13 casos no se ha confirmado la predicción. Sin embargo, 2/15 variantes analizadas, en los genes *TET2* y *EZH2*, alteraban el *splicing* produciendo el salto del exón 4 de estos genes y resultando en un efecto diferente sobre la proteína. En el caso de *EZH2*, el salto de exón mantendría la pauta de lectura del transcrito originando una isoforma capaz de actuar como represor de un subconjunto de genes relacionado con el mantenimiento celular. A pesar de que esta isoforma se ha asociado previamente a cáncer pancreático, se desconoce su efecto en la LMA. Por otro lado, la alteración en el *splicing* de *TET2* provocaría la pérdida del dominio funcional oxigenasa TET(2) con la consecuente pérdida de función de la proteína.

Conclusiones: Este estudio ha permitido identificar el efecto funcional asociado a 2 variantes ya conocidas y clasificadas previamente como *missense*. Además, lo mismo podría ocurrir para otras 8 variantes, destacadas por nuestros análisis *in silico*, permitiendo clasificar funcionalmente entre 2-6% de las variantes de la cohorte analizada. Estos resultados demuestran que para un estudio molecular exhaustivo de la LMA se tienen que considerar mecanismos de patogenicidad complementarios a los clásicos y que tengan en cuenta el impacto sobre el *splicing*.

Los autores de este estudio no presentan conflicto de interés.

Financiación: CB16/12/00284, FEHH 2018-2020; GV/2019/084; ACIF/2018/256; ISCIII: PI16/01113, PI16/00665, PI18/01472, PI18/01340, PI19/0730 y PI19/00812; IMI2 Exp.116026.

PO-133

RECLASIFICACIÓN FUNCIONAL MEDIANTE ENSAYOS DE MINIGENE DE VARIANTES MISSENSE CON EFECTO EN EL SPLICING EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Morote-Faubel Mireya¹, Liquori Alessandro¹, Ibáñez Mariam², Boluda-Navarro Mireia¹, González-Romero Elisa¹, Martínez-Valiente Cristina¹, García-Ruiz Cristian¹, Santiago Marta³, Avetisyan Gayane⁴, Sargas-Simarro Claudia¹, Llop Marta⁵, Barragán Eva⁵, Sanjuán-Pla Alejandra¹, Such Esperanza³, Montesinos Pau³, Senent Leonor³, Sanz Miguel Angel², Sanz Guillermo³, Cervera José⁶

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁴Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁵Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁶Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC) / Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

Introducción: Alrededor de un 10% de pacientes con LMA de novo tienen mutaciones en los genes que codifican para los factores de *splicing* (efecto en *trans*), demostrando la implicación de este proceso en la enfermedad. Sin embargo, continúa siendo casi inexplorado el impacto que cualquier variante identificada en estos pacientes puede tener sobre el *splicing* del mismo gen (efecto en *cis*). Por tanto, la finalidad de este estudio es investigar este posible efecto, mediante análisis *in silico* e *in vitro*, en una serie de variantes descritas previamente en una cohorte de 1.540 pacientes con LMA (Papaemmanuil *et al.* 2016), y clasificadas, aunque sin considerar el posible impacto sobre el *splicing*.

Métodos: Entre las 5.234 variantes identificadas por secuenciación de 111 genes implicados en neoplasias mieloides (Papaemmanuil *et al.* 2016), se seleccionaron 216 variantes únicas que habían sido clasificadas como "posiblemente patogénicas". De estas se excluyeron 42 variantes que se consideraron patogénicas por afectar los sitios canónicos (± 1 , ± 2) del *splicing*. El análisis *in silico* de las 174 variantes restantes se realizó empleando diferentes predictores de *splicing*: i) *Human Splicing Finder* (CV>65 y CVwt-CVmut> 10%) ii) *regSNP-intron/regSNP-splicing* (FDR <0.5) y, iii) *SpliceAI* (SpliceAI>0.2). Se emplearon ensayos de tipo *minigen* para la validación funcional de las variantes que tenían al

PO-134

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES MENORES DE 65 AÑOS: ESTUDIO EVOLUTIVO DE VIDA REAL E INFLUENCIA DE LOS PERÍODOS DIAGNÓSTICOS

García Boyero Raimundo¹, Fernandez-Delgado Momparler Manuel¹, Linares Latorre Maria Dolores¹, Clavel Pia Juana¹, Gascon Buj Adriana¹, Serrano Picazo Luis¹, Cañigral Ortiz Carolina¹, Carrascosa Mastell Patricia¹, Martinez Gaspar Teresa¹, Mas Esteve María¹, Clarós Barrachina Nuria¹, Freiría Alberte Carmen¹, Trejos Carvajal Diana Margarita¹, Buelvas Delaossa Katuska Mercedes¹, Guinot Martinez María¹, Cañigral Ferrando Guillermo¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica cuya base terapéutica no ha variado en las últimas décadas. Se pretende describir una larga serie e investigar la influencia del paso del tiempo en el manejo de esta enfermedad en un único centro y con resultados de vida real.

Metodología. - Se analiza el período 1994-2019 para conocer las características y los resultados diagnóstico-terapéuticos de pacientes diagnosticados de LMA (excepto M3) de menos de 65 años en un único centro y de forma consecutiva. En ese período se diagnosticaron 459 leucemias agudas, 349 LMA no M3 (79%), y de estas 134 de menos de 65 años (38%). La edad mediana fue de 51 años (20-64), 74 varones (55%). Según riesgo citogenético: 67% riesgo intermedio; 16% riesgo desfavorable y 5% riesgo favorable. La mayoría (132 de 134) recibió tratamiento intensivo estándar según protocolos PETHEMA. Se efectuó un estudio por períodos de tiempo con un número de pacientes con leucemia aguda similar: 1994-2001 (n=105); 2002-2006 (n=105); 2007-2012 (n=124); 2013-2019 (n=125), con intención de analizar las características biológicas y clínico-demográficas así como los resultados terapéuticos en esos distintos períodos. Se recogió la información de forma retrospectiva y se analizó descriptivamente utilizando el programa estadístico SPSS v 15.0. Se utilizaron curvas de Kaplan Meier y test de log rank para cálculos de supervivencia.

Resultados: La proporción de LMA <65 años respecto al total de LMA se ha ido incrementando a lo largo de los períodos desde un 24% en el primero hasta un 51% en el último. También la edad mediana ha ido disminuyendo desde 59 años al principio hasta 49 años al final. Hubo

una proporción de leucemias secundarias diferente en el primer período (47%) respecto al resto (<15%). En la caracterización biológica la principal diferencia fue el exceso de casos con genética no valorable en el primer período (26%) respecto al resto (10%, 14% y 2%), así como la diferencia de estudios moleculares por períodos (0, 7, 67 y 94%, respectivamente). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a sexo, ECOG, leucocitos u otros parámetros analíticos. En los resultados terapéuticos, la tasa de RC del primer periodo fue cercana al 50%, pero en el resto estuvo en torno a 70%, con una mortalidad de 26% en los primeros años y con <8% en el resto de períodos. Se ve un incremento del uso de TPH y de la complejidad del mismo según avanza el tiempo con 10% y 27% en los dos primeros periodos hasta casi 70% los últimos años. Es evidente la diferencia observada en la mediana de supervivencia con el paso del tiempo: 6; 10; 19,1 meses y mediana no alcanzada respectivamente ($p < 0,0001$), con 5, 17, 31 y 52% de pacientes vivos a los 5 años respectivamente.

Conclusiones: 1. Existe una clara mejora en los resultados terapéuticos con el paso del tiempo en esta serie de vida real en un único centro. 2. La mejora en la caracterización biológica de la LMA y la tasa de enfermos trasplantados pueden explicar los resultados. 3. La proporción de enfermos con LMA por edad según periodo, la edad mediana y la tasa de leucemias secundarias por período apoyan a una diferente aproximación temporal al enfermo tratado.

PO-135

LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA DEL ADULTO: ANÁLISIS EVOLUTIVO DE UNA SERIE DE PACIENTES DE UN ÚNICO CENTRO DURANTE UN PERIODO DE 25 AÑOS.

Buelvas de la Ossa Katusca¹, García Boyero Raimundo¹, Trejos Carvajal Diana Margarita¹, Carrascosa Mastell Patricia¹, Linares Latorre María Dolores¹, Fernandez-Delgado Momparler Manuel¹, Mas Esteve María¹, Claros Barrachina Nuria¹, Clavel Pia Juana¹, Serrano Picazo Luis¹, Cañigral Ortiz Carolina¹, Freiria Alberte Carmen¹, Gascon Buj Adriana¹, Martinez Gaspar Teresa¹, Guinot Martínez María¹, Cañigral Ferrando Guillermo¹

¹Hospital General Universitario de Castellón

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 15% de las LA del adulto y sus características clínico-biológicas varían claramente de la LLA de lapoblación pediátrica y de la leucemia mieloide aguda. Pretendemos describir las características clínico-biológicas y los resultados terapéuticos en pacientes adultos diagnosticados de LLA en un único centro durante más de 25 años.

Métodos: Se analiza el período 1994-2019 para conocer las características clínico-biológicas y los resultados diagnóstico-terapéuticos en vida real de pacientes adultos diagnosticados de LLA en un único centro y de forma consecutiva. En ese período se diagnosticaron 459 leucemias agudas, de las cuales 71 (15%) correspondieron a LLA. La mediana de edad fue de 37 años (15-84), predominio del sexo masculino (n=42; 59%). El estudio diagnóstico citológico, inmunofenotípico y genético permitió clasificar en LLA B madura o Burkitt (L3) en 11 casos (15,5%); LLA Ph+ 11 casos (15,5%) y LLA 49 (69%), 40 de línea B y 9 de línea T. Citogenética normal 20% casos y de mal pronóstico 42%. Se estudiaron variables biológicas, clínicas y terapéuticas recogiendo la información de forma retrospectiva a lo largo de los 26 años, se hizo análisis descriptivo y se utilizaron curvas de Kaplan Meier y test de log rank para cálculos de supervivencia todo ello con el programa estadístico SPSS v15.0.

Resultados: La presentación típica fue: síndrome anémico (62%), dolor óseo (25%), fiebre (24%), adenopatías (23%), esplenomegalia (25%) y afectación de SNC (11%). Destaca leucocitosis (mediana >15x10⁹/L), trombopenia <50x10⁹/L (38%), GPT elevada (35%) y LDH>900 UI (52%). La mayoría de los pacientes recibieron tratamientos con QT intensiva del grupo PETHEMA (92%), se alcanzó RC en 82% de la serie global con resistencia de 13,5% y mortalidad de 4,5%. Del total, 25 pacientes se trasplantaron, 32% de los pacientes LLA y 73% de los LLA Ph+. La mediana de supervivencia de los pacientes LLA (n=49) fue de 20,6 meses, y en menores de 55 años (n=37,) 34 meses (45% vivos a los 5 años), siendo las variables que influyen en la supervivencia: edad, riesgo estándar, ECOG, creatinina, albúmina y LDH. Respecto a L3, la supervivencia mediana no se alcanzó con 51% vivos a partir de 2 años. Los casos LLA Ph+ tienen una supervivencia mediana de 17,3 meses (27% vivos a partir de 3 años) claramente a favor en pacientes con trasplante, 34,7 meses de mediana con 38% vivos a partir de 3 años.

No se aprecian diferencias en resultados con el paso del tiempo en esta serie.

Conclusiones: El análisis de nuestra serie nos muestra un paciente tipo de edad joven y varón, con presentación clínica habitual y que se trata mayoritariamente con esquemas PETHEMA procediéndose al TPH en la tercera parte de casos. Los resultados terapéuticos se corresponden a lo esperado y publicado con clara influencia de la edad en el tratamiento y en la diferenciación según subtipo diagnóstico. No hay claras diferencias a lo largo del amplio período de estudio.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

PO-136

COMPLICACIONES CARDIACAS Y MORTALIDAD PRECOZ EN LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA): ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 8 AÑOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Vera Guerrero E¹, De Nicolás Sol R¹, De La Serna Torroba J¹, López Muñoz N¹, Hidalgo Soto M¹, Gutiérrez López de Ocáriz X¹, Buendía Ureña B¹, Zamanillo Herreros I¹, Iñiguez García R¹, Poza Santaella M¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La LPA constituye un 10-15% del total de leucemias mieloides agudas (LMA) y se define por presentar habitualmente la translocación t(15;17) que da lugar al oncogen de fusión PML-RARalfa, hecho que le confiere unas características clínicas y biológicas particulares, siendo subsidiaria de un tratamiento específico dirigido. En la mayoría de las ocasiones se manifiesta en forma de sangrados espontáneos y neutropenia. El tratamiento específico que posee (ATRA) permite la diferenciación de los promielocitos patológicos en neutrófilos maduros y se administra en combinación con antraciclinas o ATO atendiendo a riesgo, ambos fármacos conocidos por presentar una elevada tasa de toxicidad cardiaca. El objetivo del presente estudio consiste en evaluar la mortalidad temprana durante la inducción, prestando especial interés a las toxicidades cardiológicas y a su posible relación con la estratificación del riesgo y los fármacos concretos empleados.

Métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo de 28 pacientes con LPA tratados dentro de los protocolos PETHEMA 2012 y 2017 en nuestro centro entre junio de 2012 y junio de 2020, haciendo especial hincapié en el ámbito cardiológico. Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS, el test de chi cuadrado, el de Mantel-Cox, la U de Mann-Whitney y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 49 años (rango 13-77), con ligero predominio femenino (57,1%). Un 10,7% de los pacientes de nuestra serie presentaba antecedentes cardiológicos al diagnóstico, falleciendo todos ellos por complicaciones cardiacas durante la inducción. La estratificación del riesgo se realizó atendiendo al protocolo PETHEMA 2017 en bajo-intermedio (71,4%) y alto (28,6%). El 77,8% de los pacientes recibió tratamiento de inducción con antraciclinas y el 22,2% con ATO, además de la correspondiente profilaxis de síndrome de diferenciación. La SG a los 5 años fue del 71,42% y la SLE del 67,85%, presentando una paciente recaída en SNC con RC posterior. La mortalidad global (Figura 1) fue del 28,6%, siendo el 87,5% de la misma durante la inducción (2 síndromes de diferenciación severa con fallo multiorgánico, 3 infecciones, 2 sangrados intracraneales). Tras la inducción falleció únicamente 1 paciente por una LMA secundaria (12,5% restante). La mediana de seguimiento fue de 39 meses (rango 1-71). El 35,7% de los pacientes sufrieron complicaciones cardiacas, siendo el 50% graves, todas ellas durante la inducción y sin asociarse a un aumento de la mortalidad. No encontramos diferencias significativas entre las mismas y el tratamiento recibido, el riesgo, la trombopenia o el grado de coagulopatía, aunque sí cierta asociación estadística con la neutrofilia ($p = 0,062$). No obstante, destaca el mayor número de complicaciones cardiacas en varones ($p = 0,007$) sin asociarse a un aumento de mortalidad. Tampoco hemos encontrado asociación entre la SG y los parámetros descritos previamente (figuras 2 y 3).

Conclusión: A pesar de los avances en el tratamiento dirigido y de soporte en la LPA, aproximadamente 1 de cada 3 pacientes fallecen durante la inducción, concordando nuestra tasa de mortalidad con la descrita en la literatura. Superado este periodo, la tasa de RC es del 100%. Por todo ello es necesario: -Seguimiento estrecho e intervención precoz ante toxicidad, especialmente en varones y cardiopatas. - Propuesta de redefinición de la estratificación del riesgo de la LPA al no

mostrar diferencias en cuanto a supervivencia ni complicaciones acontecidas.

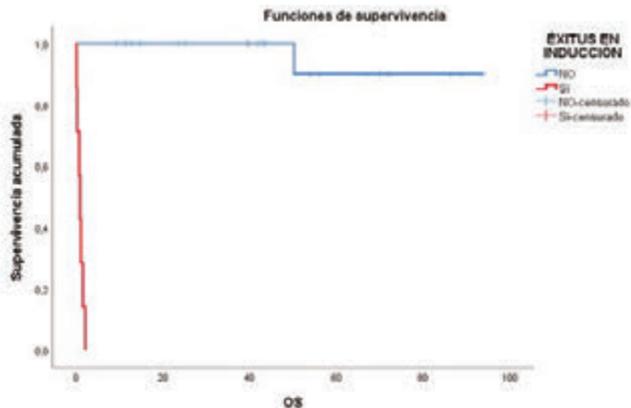


Figura 1.

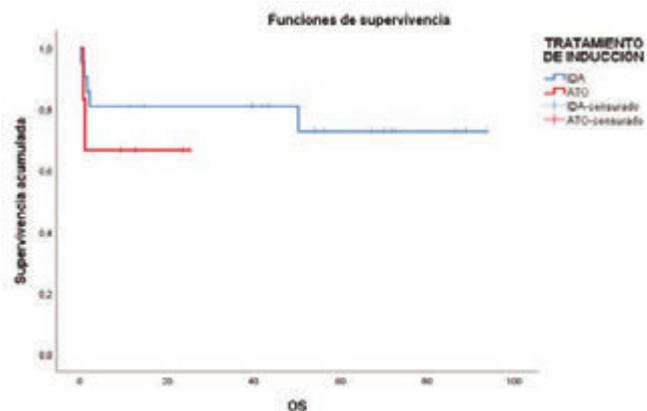


Figura 2.

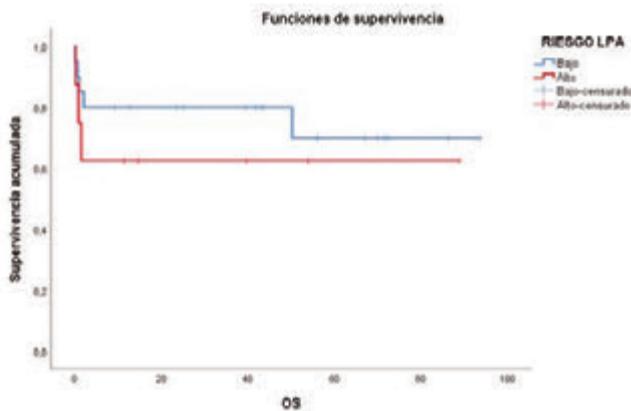


Figura 3.

PO-137

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN MAYORES DE 75 AÑOS. TRATAMIENTO Y MORTALIDAD EN LOS ÚLTIMOS 16 AÑOS EN NUESTRO CENTRO

Campuzano S. Verónica¹, Cuevas Beatriz¹, Díaz-Gálvez Francisco J¹, Cuevas M. Victoria¹, Alvarez Rodolfo¹, García-Díaz Covadonga¹, González -López Tomás¹, Hermida Gerardo¹, Olazábal Juan¹, Serra Fé¹, Dueñas Virginia¹, De Vicente Pilar¹, Labrador Jorge¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos

Introducción La leucemia mieloide aguda (LMA) se diagnostica con más frecuencia en mayores de 65 años. Este grupo tiene un pronóstico más desfavorable que el de los pacientes más jóvenes, por mayor incidencia de leucemias secundarias, citogenética adversa y resistencia y/o mala tolerancia a quimioterapia. No hay consenso en el tratamiento en pacientes de >75 años, y la mayoría son excluidos de los ensayos clínicos. Solo un 40% de pacientes mayores de 65 años reciben tratamiento anti leucemia, la mayoría menores de 80 años.

Objetivos y Métodos Describir y comparar de manera retrospectiva el manejo y la evolución de los pacientes con LMA >75 años, diagnosticados en nuestro centro, durante los periodos de 2004-2011 y 2012-2019. Se utiliza test de Chi2/Fisher y T Test/ U de Mann-Whitney para comparación de ambos periodos de tiempo.

Resultados Entre 2004 y 2019 se han registrado 249 casos de LMA. Ciento setenta y cuatro pacientes tenían > 65 años (70%) y 109 > 75 años (43.8%). Sesenta y cuatro casos (58,7%) fueron diagnosticados de 2004-2011 y 45 (41,3%) entre 2012-2019. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales al diagnóstico ni supervivencia (SG) entre ambos periodos. *Tabla 1.* La mayoría de los pacientes se diagnosticaron en sangre periférica, siendo más frecuente los estudios de médula ósea durante 2012-2019 (35,5% vs 15,6%; p=0,016). Mientras que el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento intensivo (TI) fue similar en ambos periodos (9,3 vs 9%), el porcentaje de tratamiento paliativo disminuyó del 84% entre 2004-2011 al 47% entre 2012-2019 (p<0,001) debido al mayor uso de los regímenes menos intensivos (TMI), sobre todo hipometilantes (35,5% de los pacientes entre 2012-2019). Sin embargo, la SG media estimada fue de 8,8m entre 2004-2011 vs. 6,13 m de 2012-2019 (p=NS). *Grafico 1.* La mediana de SG para pacientes tratados en el periodo de 2004 a 2011 fue de 46 días (IC95% 0-227) vs 176 días (IC 95% 76- 275.9) en el de 2012 a 2019 (p =0,7). *Grafico 2.* La SG fue mayor en los pacientes no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 30 días, aunque entre 2012-2019 esta mortalidad precoz solo se vio en pacientes con tratamiento paliativo.

Conclusiones: La incidencia de LMA ha disminuido en nuestro centro. El estudio medular se realiza más que antes, pero sigue siendo un porcentaje bajo. Se tratan más pacientes > 75 años desde 2012, especialmente con agentes hipometilantes, aunque la mediana de SG no ha mejorado. Las nuevas terapias dirigidas a mutaciones específicas junto con una mejor valoración de la fragilidad mediante escalas geriátricas para decidir tratamientos así como la inclusión en ensayos clínicos podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes.

* Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla 1. Características de los pacientes con LAM de >75 años.

LAM >75 años	2004-2011	2012-2019	P
N (109)	64 (59%)	45 (41%)	
S. masculino, n (%)	37 (58)	24 (53)	0.643
Edad, media ±desv	81,9± 5,0	82,1± 5,4	0.832
Edad, n (%)			0.687
75-79 años	25 (39)	17 (38)	
80-85 años	21 (33)	18 (40)	
>86 años	18 (28)	10 (22)	
LAM secundaria n (%)	25 (39)	20 (44)	0.508
AMO/BMO n (%)	10 (16)	16 (36)	0.016
HL (>100x10e9/l) n (%)	6 (9)	8 (18)	0.197
Tx paliativo n (%)	54 (84)	21 (47)	<0.001
TI n (%)	6 (9)	2 (4)	
TMI n (%)**	2 (3)	20 (44)	
AZA	1 (1,5)	16 (35,5)	
Mortalidad 30d n (%)	21 (33)	18 (40)	0.441
Mediana SG (IC95%)	44.5(1;3664)	77 (0; 2783)	0.861

TMI (hipometilantes, FLUGA, ARA-C a dosis bajas); TI (Esquemas 3+7, FLAGIDA, ARA-C a dosis altas), Paliativo (incluye a Hidroxiurea como único fármaco).

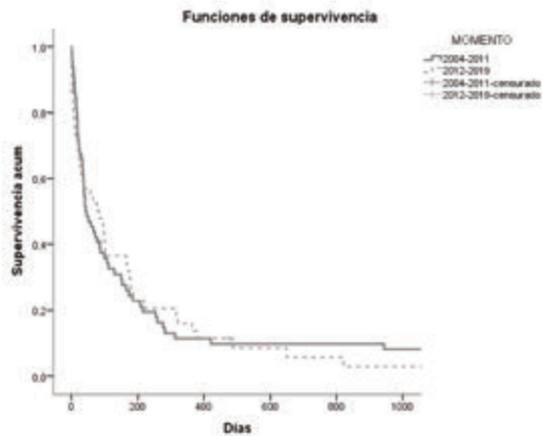


Gráfico 1. Supervivencia global por periodos de tiempo.

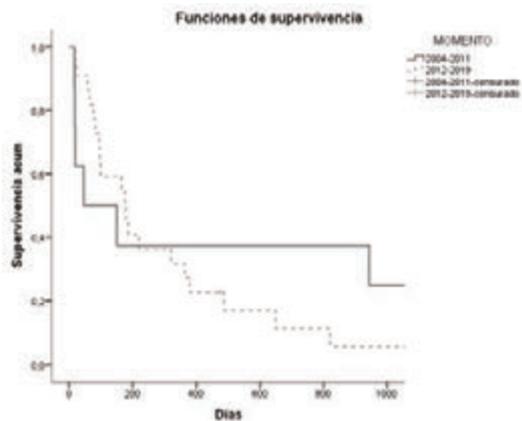


Gráfico 2. Supervivencia en pacientes tratados en periodos de 2004-2011 y 2012-2019.

PO-138

ANÁLISIS DEL PERFIL MOLECULAR Y SU IMPACTO PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES MAYORES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE NOVO O SECUNDARIA

Comes Escoda Martina¹, Espasa Pérez Andrea¹, Coll Jordà Rosa², Arnán Sangerman Montserrat³, Morgades de la Fe Mireia¹, Bargay Lleonart Joan Josép⁴, Motlló Borrella Cristina⁵, Díaz Santa Johana Alejandra², Calabuig Muñoz Marisa⁶, Vall-Ilovera Calmet Ferran⁷, García Guiñón Antoni⁸, Gómez Núñez Marta⁹, Cervera Calvo Marta¹⁰, Merchan Ruiz Brayan Marcel¹¹, Sampol Mayol Antonia¹², Cabezón Marco Marta¹, Sierra Gil Jordi¹³, Ribera Santasusana Josép Maria¹, Zamora Plana Lurdes¹, Vives Polo Susana¹

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol-Institut Josép Carreras; ²Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Josép Trueta; ³Institut Català d'Oncologia – Hospital Duran i Reynals; ⁴Hospital Son Llàtzer; ⁵Fundació Althaia; ⁶Hospital Clínic Universitari de Valencia; ⁷Hospital Universitari Mútua de Terrassa; ⁸Hospital Universitari Arnau de Vilanova; ⁹Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí; ¹⁰Institut Català d'Oncologia-Hospital Joan XXIII; ¹¹Hospital del Mar; ¹²Hospital Unisversitari Son Espases; ¹³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La presencia de algunas alteraciones genéticas concretas al diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda (LMA) en los pacientes jóvenes se ha asociado a impacto pronóstico, lo cual ha permitido crear estratificaciones de riesgo y adaptar el tratamiento. No obstante, en los pacientes de edad avanzada, se ha observado un perfil mutacional diferente y su impacto en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia global (SG) no está bien establecido. El pronóstico de esta población también está influido por la mayor presencia de comorbilidades y la peor tolerancia a tratamientos intensivos. El objetivo de nuestro estudio fue describir el perfil mutacional en pacientes de edad avanzada diag-

nosticados de LMA y analizar su impacto en la respuesta al tratamiento y en la SG.

Métodos: Entre marzo de 2017 y marzo de 2020 se incluyeron 114 pacientes ≥ 70 años con diagnóstico de LMA (*denovo* o secundaria) en el protocolo CETLAM16LAM70. Once pacientes recibieron tratamiento con fludarabina, citarabina +/- GCSF (FA/G) y 101 recibieron agentes hipometilantes (AHM). En 50 de ellos (AHM n=41, FA/G n=9) se determinó en el momento del diagnóstico su perfil molecular por *nextgenerationsequencing* (NGS) con un panel de 32 genes de SophiaGenetics (*myeloid panel*) (Tabla 1).

Resultados: En la Tabla 2 se resumen las características clínico-biológicas de los pacientes. La mediana de edad era de 77 años y la mayoría presentaban un cariotipo de riesgo intermedio (72%, n=31) según la clasificación *Medical Research Council* (MRC). En el 94% (n=47) de los pacientes se detectó al menos una mutación al diagnóstico, siendo la mediana de mutaciones por paciente de 3 (límites, 0-6 mutaciones). Los genes más frecuentemente mutados fueron: *DNMT3A* (n=13, 26%), *NPM1* (n=13, 26%), *RUNX1* (n=13, 26%), *SRSF2* (n=13, 26%), *TET2* (n=11, 22%) y *ASXL1* (n=9, 18%). Se analizó el impacto en la tasa de respuesta y en la SG en el grupo de pacientes tratados con AHM según el número de mutaciones o el estado mutacional de los genes *FLT3*, *NPM1*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *RUNX1*, *TET2* o *SRSF2*, sin observar diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias agrupando las mutaciones más frecuentemente observadas en LMA secundaria. Ante estos hallazgos, revisamos el impacto en tasa de respuesta y SG de nuestra serie global (n=101) según grupos pronósticos de las clasificaciones de la ELN (*EuropeanLeukemiaNet*) y CETLAM, y tampoco observamos diferencias (Tabla 3).

Conclusiones: 1. Nuestro estudio soporta los resultados ya descritos previamente en otras series (Ayala RM, ASH-3891 2019), en los que se observa que los pacientes mayores con LMA presentan un espectro mutacional diferente a los pacientes jóvenes. 2. No hemos podido demostrar que el aumento de mutaciones se asocie a diferencias en la tasa de respuesta ni a la SG en los pacientes de edad avanzada tratados con AHM. 3. Nuestro análisis no ha evidenciado un perfil mutacional molecular que influya en la respuesta al tratamiento.

Subvencionado en parte por Novartis y la becas PERO1200- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Tabla 1. Panel NGS Sophia Genetics.

Genes y regiones incluidas en el panel:							
Gen	Region (exones)	Gen	Region (exones)	Gen	Region (exones)	Gen	Region (exones)
ABL1	4-8	DNMT3A	todos	KIT	2, 8-11, 13, 17, 19	SETBP1	4
ASXL1	9, 11, 12	ETV6	todos	KRAS	2, 3	SP301	10-16
BRAF	15	EP302	todos	KMT2A	1-9, 27	SRSF2	1
CALR	9	FLT3	13-15, 20	MPL	todos	TET2	todos
CBL	8, 9	HRAS	2, 3	NPM1	10, 11	TP53	todos
CEBPA	todos	IDH1	4	NRAS	2, 3	UGAF1	2, 6
CSF3R	todos	IDH2	4	PTPN11	3, 7, 13	WT1	8-10
CSNK1A1	3-4	JAK2	todos	RUNX1	todos	ZRSR2	todos

PO-139

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON NEOPLASIA MIELOIDE ASOCIADA A TERAPIA EN FUNCIÓN DE LA INTENSIDAD DEL TRATAMIENTO RECIBIDO

Núñez-Torrón Claudia¹, Jiménez Ana¹, Marquet Juan¹, Luna Alejandro¹, Sáez Adolfo Jesús¹, Sánchez-Tornero Adrián¹, González Alberto¹, Corona Magdalena¹, Meijón María del Mar¹, Moreno Gemma¹, López Javier¹, Herrera Pilar¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: Las neoplasias mieloides asociadas a terapia (NMaT) engloban a pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico (SMD) o Leucemia Mieloides Aguda (LMA) y un antecedente de exposición previa a terapia citotóxica. Es una entidad de mal pronóstico en términos de supervivencia, debido tanto a las características biológicas de la enfermedad como por la toxicidad previa acumulada, que condiciona una alta mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT). El trasplante es una opción terapéutica para contrarrestar el alto riesgo de recaída en estos pacientes.

Objetivos: Analizar si el uso de quimioterapia intensiva en pacientes con NMaT se traduce en un aumento de la supervivencia respecto a los que reciben quimioterapia no intensiva o tratamiento de soporte.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 34 pacientes con diagnóstico de NMaT tratados en nuestro centro entre 2012 y 2020. Hemos dividido a la población en dos grupos según la intensidad del tratamiento recibido: Grupo 1: quimioterapia intensiva, grupo 2: quimioterapia no intensiva o mejor soporte. La comparación entre ambos grupos se ha realizado mediante el test chi² para variables cualitativas y la t student para cuantitativas. Se ha utilizado el método de Kaplan Meier para el cálculo de la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Evento (SLE) y la regresión de Cox para el cálculo del riesgo.

Resultados: Las características basales de la población se describen en la Tabla 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población en función de la intensidad del tratamiento		
	Qt intensiva n=19	Qt no intensiva n=15
Sexo varón, n (%)	5 (26.3%)	9 (60%)
Edad, mediana en años (mín-máx)	58 (29-68)	70 (52-84)
Subtipo patología, n (%)		
- SMD o SMD/NMPc	1 (5.3%)	7 (46.7%)
- LMA	18 (94.7%)	8 (53.3%)
- Fenotipo LMA por CMF	2 (11.2%)	1 (12.5%)
- Fenotipo misto por CMF	16 (88.8%)	7 (87.5%)
Leucocitos al dx 10 ³ /µL, mediana (mín-máx)	5925 (1000-69500)	3540 (1850-40100)
Plaquetas dx 10 ³ /µL, mediana (mín-máx)	67000 (13000-171000)	35800 (8000-371000)
Hemoglobina al dx g/dL, mediana (mín-máx)	10.7 (3-14.2)	7.9 (6.8-12.2)
Alteraciones citogenéticas al diagnóstico, n (%)		
- Cariotipo monosómico	5 (26.4%)	9 (60%)
- Cariotipo complejo	2 (10.5%)	1 (6.7%)
- Otras alteraciones	7 (36.8%)	2 (13.3%)
- Normal	4 (21.0%)	3 (20%)
- No disponible	1 (5.3%)	0 (0%)
Tratamiento recibido previamente, n (%)		
- Alquilantes	9 (47.3%)	7 (46.6%)
- Inhibidores topoisomerasa II	2 (10.5%)	1 (6.6%)
- Ambos subtipos	4 (21%)	2 (13.4%)
- Otros quimioterápicos/radioterapia	2 (10.5%)	3 (20%)
- No disponible	2 (10.5%)	2 (13.4%)
ECOG al diagnóstico		
0	6 (31.5%)	10 (66.6%)
1	1 (5.3%)	2 (13.4%)
2	0 (0%)	0 (0%)
3	0 (0%)	0 (0%)
4	0 (0%)	0 (0%)
No disponible	12 (63.2%)	3 (20%)

Los pacientes en el grupo 2 eran significativamente mayores (58 vs 70 años) y con mayor incidencia de SMD (46.7% vs 5.3%). La mediana de seguimiento de la serie fue de 8.5 meses (0-74), la mediana de SG de la cohorte global fue de 10 meses y la mediana de SLE de 8 meses. La mediana de SG del grupo 1 fue de 12 meses vs 8 meses en el grupo 2 (HR 2.3 (IC 95% 0.9-6.1), p=0.06) y la SLE 9 vs 5 meses (HR 1.8 (IC 95% 0.8-4.1), p= 0.1) (Figura 1).

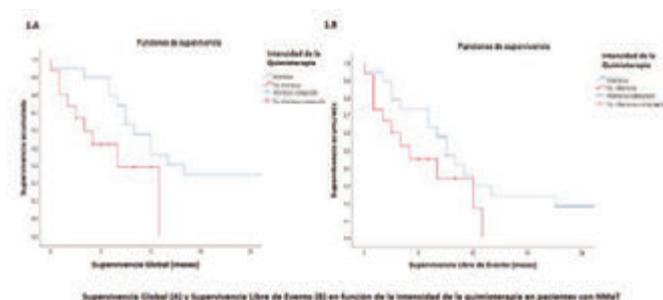


Figura 1.

Dentro del Grupo 1 el 73.4% de los pacientes alcanzaron remisión completa tras inducción (de los cuales el 50% alcanzaron enfermedad mínima residual negativa por citometría) y no hubo ningún fallecimiento durante la inducción. 15/19 pacientes (78.9%) del grupo 1 recibieron consolidación con trasplante alogénico. En los pacientes que consolidaron con trasplante la SG fue de 14 meses vs 4 meses en los que no (HR 3.9 IC 95% (1.1-13.4), p=0.027) y la SLE de 11 meses vs 2 meses (HR 5.3 IC 95% (1.4-19.4), p=0.01). Dentro del grupo 2 el 66.7% de los pacientes recibieron un esquema basado en hipometilantes y el 13.3% sólo recibieron tratamiento de soporte. De los 9 pacientes de los que

disponemos de estudio de reevaluación, sólo 2 (22.2%) alcanzaron remisión citológica.

Conclusiones: Los pacientes con NMaT son un grupo de mal pronóstico en términos de SG y SLE. En nuestra serie hemos objetivado una mejor SLE y SG en los pacientes con quimioterapia intensiva. En este grupo no hubo MRT durante la inducción y un alto porcentaje pudieron consolidar con trasplante alogénico. Una buena selección de pacientes candidatos a quimioterapia intensiva y la consolidación con trasplante alogénico se traduce en un beneficio de supervivencia. Aun así, el pronóstico sigue siendo infausto por lo que debemos investigar estrategias pre y postrasplante para mejorar los resultados.

PO-140

EFICACIA DE VENETOCLAX EN COMBINACIÓN CON OBINUTUZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LLC QUE NO HAYAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO EN ESPAÑA

Moreno Martínez Estela¹, De la Serna Torroba Javier², Escudero Vilaplana Vicente³, Hernández Rivas José Ángel⁴, Sánchez Cuervo Marina⁵, Sánchez Hernández Raquel⁶

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ²Hospital 12 de Octubre, Madrid; ³Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁴Hospital Infanta Leonor, Madrid; ⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid; ⁶Abbvie Spain S.L.U., Madrid

Introducción: Venetoclax en combinación con obinutuzumab (VenO) es una alternativa de tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo, tras demostrar su eficacia en el estudio fase III CLL14 con una pauta de 12 ciclos de 28 días de tratamiento. El objetivo del presente análisis es evaluar la eficiencia de VenO frente a otras alternativas de tratamiento a partir de un análisis de coste-utilidad.

Métodos: A partir de un modelo de análisis de la supervivencia adaptado al contexto español, se llevó a cabo una simulación de la evolución de los pacientes con LLC candidatos a iniciar una primera línea de tratamiento para un horizonte temporal de toda la vida del paciente. VenO se comparó frente a la combinación de clorambucilo con obinutuzumab (ClbO), ibrutinib, fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab (FCR), y bendamustina en combinación con rituximab (BR). Los datos de eficacia frente a ClbO fueron extraídos del estudio CLL14, mientras que frente al resto de comparadores los datos se derivaron mediante un metaanálisis en red. En cuanto a los costes, el análisis consideró únicamente los costes directos sanitarios, en concreto los farmacológicos y su administración (incluyendo los tratamientos tras progresión), los asociados al manejo de la enfermedad, y los asociados al manejo de eventos adversos. El consumo de recursos fue obtenido a partir de la evidencia disponible y a través de un grupo de expertos. Se emplearon datos de calidad de vida para estimar los años de vida ajustados por calidad (AVACs) obtenidos para cada alternativa. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad (entre ellos, un probabilístico) para evaluar la incertidumbre de los datos y comprobar la robustez de los resultados.

Resultados: VenO se mostró como una alternativa con un menor coste por paciente y una mayor ganancia en AVACs frente al resto de alternativas de tratamiento. VenO resultó con -67.869€ frente a ClbO, -375.952€ frente a ibrutinib, -61.996€ frente a FCR y -77.398€ frente a BR. En cuanto a AVACs, VenO resultó con +0,55 AVACs frente a ClbO, +0,51 AVACs frente a ibrutinib, +1,64 AVACs frente a FCR y +1,19 AVACs frente a BR. Los análisis de sensibilidad llevados a cabo apoyaron estos resultados. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró como entre un 70%-83% de las simulaciones realizadas mostraban a VenO con un menor coste y un mayor número de AVACs ganados.

Conclusiones: VenO se muestra como una alternativa eficiente como tratamiento de pacientes con LLC sin tratamiento previo frente a las alternativas disponibles y desde la perspectiva del contexto sanitario español.

Financiación y conflicto de intereses: El estudio fue financiado por Abbvie Spain. La Dra. Moreno, el Dr. De La Serna, el Dr. Escudero, el Dr. Hernández y la Dra. Sánchez percibieron honorarios por parte de Abbvie Spain por su asesoría para este estudio.

PO-141

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CORE-BINDING-FACTOR (CBF): EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Cornago Navascués Javier¹, Pardo Gambarte Laura¹, López Lorenzo José Luis¹, Solán Blanco Laura¹, Soto de Ozaeta Carlos¹, Blas López Carlos¹, Alonso Domínguez Juan Manuel¹, Atance Pasarisis Mireia¹, Salgado Sánchez Rocío¹, Llamas Sillero P¹

¹Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La fusión de los genes CBFβ/MYH11 y RUNX1/RUNX1T1 bloquea la diferenciación celular a través de la disrupción del complejo proteico “core binding factor” (CBF). Las leucemias CBF constituyen el 10-15% de las leucemias mieloides agudas (LMA) de *novo* y se asocian a un pronóstico favorable, a pesar de que hasta en un 50% de los casos, la curación no sea posible únicamente con tratamiento quimioterápico.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMA CBF de *novo* entre el 1 de Enero de 2016 y el 1 de Junio de 2020. Se recogieron distintas variables en relación con el paciente (sexo, edad al diagnóstico, comorbilidad previa), y la enfermedad: cifras hematológicas al diagnóstico, hallazgos morfológicos, citométricos, citogenéticos y moleculares del estudio medular tanto al diagnóstico como en el seguimiento. El tratamiento recibido, así como la evolución de los pacientes, también fueron documentados.

Resultados: Se han diagnosticado 8 LMA CBF en el estudio, 5 (62,5%) presentaban inversión del cromosoma 16 [inv(16)] y 3 (37,5%) la traslocación (8;21). Un paciente falleció antes del inicio del tratamiento por una neumonía bilateral y otra, decidió discontinuar seguimiento. Los 6 pacientes valorables para estudio tenían una mediana de edad al diagnóstico de 48 años. 3 (50%) eran varones. Sólo 1 (16,7%) paciente tenía antecedentes oncológicos previos. Ningún paciente presentaba al diagnóstico cardiopatía o insuficiencia renal. Al debut, la mediana de leucocitos fue de 13.200/mm³ (1.220 - 152.000), de Hb 9,6 g/dL (6,4 - 13,8) y de plaquetas 39.000/mm³ (17.000 - 321.000). 2 (33,3%) presentaron más de 25.000 leucocitos/mm³ al diagnóstico. 2 pacientes (33,3%) tenían alteraciones cromosómicas adicionales. En 4 pacientes se estudió el estado mutacional de *KIT*, encontrándose mutado en 2 (50%) de ellos. El 100% de los pacientes recibieron tratamiento de inducción según esquema estándar 3x7 (Idarubicina 12 mg/m² x 3 días y Citarabina 200 mg/m² x 7 días), obteniendo una remisión completa (RC). La mediana de recuperación de los neutrófilos tras la inducción fue de 22 (>100 neutrófilos/mm³) y 26 (>500 neutrófilos/mm³) días respectivamente. 1 paciente perdió seguimiento tras la inducción. El resto de los pacientes continuaron tratamiento de consolidación, con dosis altas de citarabina (3 g/m²), manteniendo la RC. En 1 paciente (2020) se ha asociado Dasatinib 50 mg/día al tratamiento de consolidación. Con una mediana de seguimiento de 48 meses (3 - 69), 1 (20%) paciente recayó a los 38 meses del diagnóstico (con mutación de *KIT*), fue rescatada con FLAG-Ida y llevada a trasplante alogénico. Tras 24 meses de seguimiento post-trasplante, la paciente está viva y en RC.

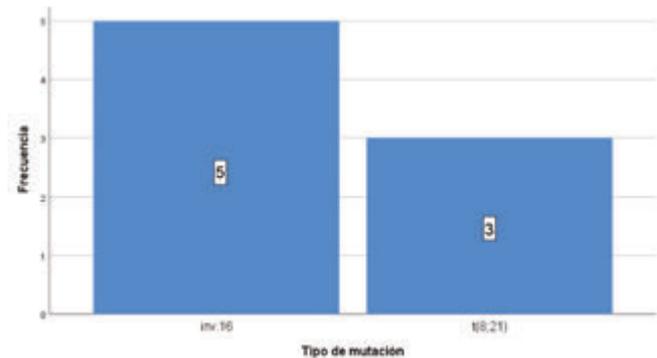


Figura 1. Frecuencia de CBF leucemias según tipo de mutación.

Conclusiones: Las leucemias CBF son poco frecuentes y están consideradas de bajo riesgo citogenético por la *European Leukemia Net* 2017. Existe un espectro mutacional, centrado sobre todo en el estado de *KIT*, que modula y empeora su pronóstico. Se obtiene una RC en todos los pacientes de nuestra serie tras el tratamiento de inducción, que se pro-

fundiza tras las consolidaciones. Incluso los pacientes que recaen, pueden ser satisfactoriamente rescatados y mantener su respuesta tras el trasplante alogénico en 2ª remisión. Es necesario realizar estudios prospectivos y con mayor número de pacientes para encontrar las diferencias entre las LMA situadas en este grupo (CBF) y así diseñar estrategias terapéuticas individualizadas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no conflicto de interés.

PO-142

TRATAMIENTO Y RESULTADOS CLÍNICOS CON VENETOCLAX EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA). EXPERIENCIA EN LA VIDA REAL EN UN CENTRO

Roldán Pérez Alicia¹, Penalva Moreno María José¹, Vázquez Paganini Juan¹, Vilches Moreno Alba¹, Giménez Mesa Eugenio¹, Herráez García Regina²

¹Hospital Universitario Infanta Sofía; ²Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: La LMA es una enfermedad con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años. Su incidencia aumenta con la edad. En pacientes mayores o no candidatos a quimioterapia intensivas, las opciones de tratamiento en el momento actual son muy reducidas. De ahí nuestro interés por ver en nuestra práctica clínica diaria los resultados del tratamiento con Venetoclax más hipometilantes en estos pacientes.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes diagnosticados de LMA tratados con Venetoclax más hipometilantes en el último año en el Hospital Universitario Infanta Sofía. Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica (Selene®) y del módulo de prescripción electrónica (Farmatools®). La respuesta al tratamiento se evaluó por aspirado de médula ósea a los 2 meses de tratamiento.

Resultados: Recogimos un total de 8 pacientes. Mediana de edad al diagnóstico de 74.5 años (46-77), 62,5% (5/8) eran mujeres. ECOG de 0 en 4/8 pac, 1 en 2/8 y 2 en 2/8. 7 eran LMA secundarias (5 a SMD y 2 LMCM) y 1 LMA de Novo diagnóstico. Porcentaje de blastos al diagnóstico <30% en 2/8, 30-50% en 3/8 y > 50% en 3/8. 2 pacientes tuvieron cariotipo complejo y en 1 pac no crecieron metafases. Ninguna LMA de la muestra fue NPM+ ni FLT3+ y solo 1/8 fue CEBPA+. Por NGS 3/8 pacientes fueron IDH2+. Los pacientes recibieron tratamiento con Venetoclax más Azacitidina (2/8) o Decitabina (6/8). Seis pacientes habían recibido previamente tratamiento con Hipometilantes. En 2 pacientes el tratamiento a estudio fue su primera línea terapéutica. La media de duración del tratamiento fueron 151 días (24-390). Las dosis de Venetoclax de 400 mg se administró en 2 pac. En 5/8 se administró 70 mg por interacción con Posaconazol, en 1/8 100 mg por interacción con Isavuconazol. En 2 que recibieron dosis de 70 mg, cambiaron a 400 mg tras la retirada de Posaconazol. Venetoclax fue bien tolerado en el 62,5% (5/8), la toxicidad más frecuentemente encontrada fue la neutropenia. El aspirado de médula ósea a los 2 meses de inicio del tratamiento, mostró que 5 pacientes (62,5%) se encontraban en remisión (RC + RCh) y 3 pacientes (37,5%) habían progresado durante el tratamiento. De los 5 que se encontraban en remisión, 2 continúan con tratamiento en la actualidad y mantienen la respuesta. Estos 2 pacientes son aquellos para los que el tratamiento del estudio ha constituido su primera línea terapéutica. En los otros 3 pacientes se suspendió el tratamiento por neutropenia: en 2 de ellos progresó la enfermedad durante el periodo sin tratamiento y 1 falleció por una neumonía fúngica.

Conclusiones: A pesar del pequeño tamaño de la muestra, las características de nuestra serie y las toxicidades presentadas, coinciden con otros datos publicados (Mei M, 2019). La tasa de RC + RCh de 62,5%, es similar a la descrita en otras series (59-67%, DiNardo CD, 2019). Y al igual que en otros estudios, se ha observado una mejor respuesta y más mantenida en el tiempo en aquellos pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con hipometilantes y que el tratamiento del estudio ha constituido su primera línea terapéutica (Poyllea DA, 2018). Por tanto, el tratamiento de Venetoclax con un agente hipometilante en pacientes con LMA es una opción terapéutica que está demostrando ser segura y que aporta un beneficio en determinados pacientes.

PO-143

ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE EL PERFIL MUTACIONAL EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES FIT. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Cobos González Elena¹, Casado Calderón María Soledad¹, Anaya Aznar Pilar¹, Guillèn Sarmiento Carla¹, López-Santamaria Castro Carolina¹, Hernández Sánchez Elena¹, Alonso Escobar Nieves¹, Cabanillas Nñez Yolanda¹, Ramos Fernández de Soria Rafael¹, Campano Val Javier¹, Groiss Buiza Jorge¹, Crespo Nñez Celia¹, Moreno Risco MB¹, De la Maya Retamar MD¹, Vagace Valero JM¹, Rincón Ferrari R¹

¹Hospital Universitario de Badajoz

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad con una incidencia baja, presentado una incidencia global de 3 a 4 casos por 100000 habitantes y año. La incidencia ajustada por la edad muestra un pico a partir 65-70 años. La LMA es una enfermedad clínica y biológicamente heterogénea. Su desarrollo es el resultado de la acumulación de mutaciones, translocaciones genéticas, o ambas, que se traducen en la proliferación y maduración alteradas de un clon hematopoyético inicial. Evolutivamente la adquisición de mutaciones o translocaciones adicionales hace que en el momento del diagnóstico se puedan identificar varias poblaciones clonales. En los pacientes mayores son más frecuentes las alteraciones genéticas que confieren pronóstico adverso y en los más jóvenes aquellas que se asocian a evolución más favorable. Los últimos avances en la caracterización molecular de la LMA mediante técnicas como la secuenciación de nueva generación (NGS) han permitido el descubrimiento de múltiples mutaciones recurrentes cuyo significado en muchas de ellas, hoy en día, no está totalmente establecido.

Métodos: Descripción del perfil mutacional en los pacientes diagnosticados de LMA, candidatos a quimioterapia intensiva, en el Hospital Universitario de Badajoz durante el periodo comprendido desde junio de 2016 a junio de 2020.

Tabla 1.

Mutación detectada	Nº de pacientes
FLT3 (ITD o TKD)	3 (11,11%)
NMP1	3 (11,11%)
RUNX1	2 (7,4%)
TP53	4 (14,8%)
FLT3/NMP1	4 (14,8%)
FLT3/RUNX1	1 (3,7%)
Sin significación pronostica	6 (22,2%)
Sin detección	4 (14,8%)

Tabla 2.

Pacientes	Mutaciones detectadas
Paciente 1	CSF3R, SRSF2, TET2, CEBPA no bialélicas.
Paciente 2	SRSF2
Paciente 3	SRSF2, CEBPA no bialélicas, TET2, STAG2
Paciente 4	PTPN11, PRPF8
Paciente 5	CEBPA no bialélicas, GATA2
Paciente 6	TET2, NF1, ASXL1, STAG2.

Resultados: En el periodo estudiado se diagnosticaron, en nuestro Hospital, 27 leucemias mieloblásticas aguda en pacientes "FIT" (candidatos a quimioterapia intensiva), con una edad media al diagnóstico de 49.75 años (19-69). En la Tabla n°1 y n°2 se exponen los resultados obtenidos de los estudios mutacionales, describiendo en la Tabla n°1 las mutaciones más relevantes según los grupos de riesgo establecidos por la ELN 2017 y en la Tabla n°2 las mutaciones sin significación pronóstica. Las mutaciones más frecuentes detectadas, en nuestra serie, han sido las llamadas mutaciones preleucémicas, que se han encontrado en un 22.2%, aunque si analizamos conjuntamente las mutaciones FLT3 y NMP1, ambas representan el 37% del total. La mutación TP53 se ha detectado en los pacientes de mayor edad (edad media 62.5 años). Se ha producido un total de 10 exitus siendo 4 ellos, el 40%, los pacientes que no alcanzaron la remisión completa con uno o más de un tratamiento de inducción de remisión y eran portadores de la mutación TP53, el resto de los exitus se produjeron secundario a complicaciones infecciosas durante los tratamientos de quimioterapia o durante el trasplante alogénico.

Conclusión: Aunque se trata de una casuística pequeña podemos concluir que el perfil mutacional mas frecuente en pacientes jóvenes son NMP1 y FLT3L y que la mutación TP53 se presenta en pacientes de mayor edad confirmándose su pronóstico adverso desfavorable. Estos datos obtenidos se asemejan a los publicados por la ELN 2017. Asimismo, se observó una mayor frecuencia de la esperada (22.2%) de mutaciones en genes cromatina-espllicesoma o también denominadas mutaciones preleucémicas, al tratarse de mutaciones más frecuentes en pacientes con LMA de mayor edad.

PO-144

PAPEL DE LA CIFRA DE LEUCOCITOS EN LA MORTALIDAD INMEDIATA DE LOS PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Campuzano S. Verónica¹, Cuevas Beatriz¹, Cuevas M.Victoria¹, Hermida Gerardo¹, Alvarez Rodolfo¹, García- Diaz Covadonga¹, González -López Tomás¹, Díaz-Gálvez Francisco J¹, Dueñas Virginia¹, Serra Fé¹, Olazábal Juan¹, De Vicente Pilar¹, Labrador Jorge¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos

Introducción La leucemia mieloide aguda (LMA) se diagnostica más frecuentemente en ancianos, en los cuales tiene peor pronóstico por mayor presencia de comorbilidades, las características biológicas de la LMA, más resistencias y peor tolerancia a los tratamientos. La hiperleucocitosis (HL), definida como una cifra de leucocitos >100 x 10⁹/L, se asocia a menores tasas de respuesta y mayor mortalidad en la inducción. En algunos subgrupos, el punto de corte en la cifra de leucocitos asociado a mortalidad parece ser incluso más bajo; cifras superiores a 10 x 10⁹/L junto con el ECOG se han asociado con mayor mortalidad en los pacientes con LMA tratados con hipometilantes.

Objetivos y Métodos Análisis retrospectivo del impacto de la cifra de leucocitos en la mortalidad inmediata (primeros 7 días desde el diagnóstico) y la supervivencia global (SG) de los pacientes mayores de 60 años diagnosticados en nuestro centro entre 2004 y 2019. Se excluyeron a los casos de LA promielocítica.

Resultados Se incluyeron 191 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 99 días (rango, 0-5496). El 61% eran varones y la mediana de edad 76 años (rango 60-98). La mediana de la cifra de leucocitos y plaquetas al diagnóstico fue de 9,7 x10⁹/L (rango, 1-360) y 52 x10⁹/L (rango, 1-586) respectivamente. El 46% de los casos eran LMA secundarias o con cambios relacionados con mielodisplasia. No se realizó cariotipo/HIS en la mitad de los casos. Veintitrés pacientes (12%) fallecieron en los 7 primeros días del diagnóstico. De estos, 13 fueron mujeres y 20 (87%) mayores de 70 años. La mediana de leucocitos en estos era de 60 x10⁹/L (rango, 1-360). Veinticinco de 191 (13%) debutaron con HL, 17 (68%) eran mujeres. La cifra de leucocitos influyó de manera significativa en la mortalidad inmediata (MI). Diez (43,4%) de los pacientes con MI debutaron con HL (p=0,001), sin embargo, establecimos el punto de corte para la MI en leucocitos > 30x10⁹/L, de 28% frente al 5% en pacientes con ≤ 30x10⁹/L (p=0,001). A pesar de que la MI en pacientes con HL (>100 x10⁹/L) fue del 40% vs 18,7% en aquellos con leucocitos entre 31-100 x10⁹/L, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,076), Grafico 1.

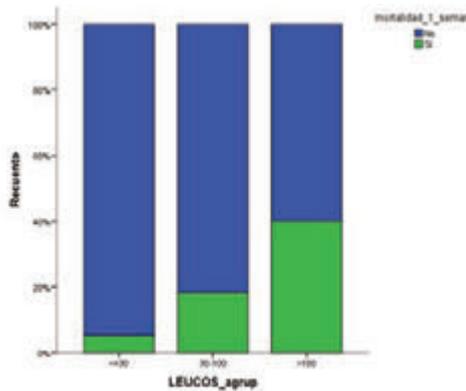


Grafico 1. Mortalidad temprana por cifras de leucocitos.

La MI también se relacionó con LMA secundaria (p=0,016), pero en

el análisis multivariante solo retuvo su significación estadística la leucocitosis > 30x10⁹/L (OR 4,64; IC95% 1,64 – 13,15, p = 0,004). La mediana de SG de los pacientes con HL fue de 23 días (IC 95% 0-55,6) frente 104 días (IC 95% 46,9-161) en los pacientes sin HL (p=0,18). Gráfico 2. Si se excluyen los pacientes que fallecieron en la primera semana, no encontramos diferencias en la SG en los pacientes con leucocitos > 30 x10⁹/L comparado con los pacientes con cifras de leucocitos inferiores. De 191 pacientes, 84 (44%) recibieron tratamiento paliativo y solo 11/25 (44%) de los pacientes con HL al diagnóstico llegaron a ser tratados.

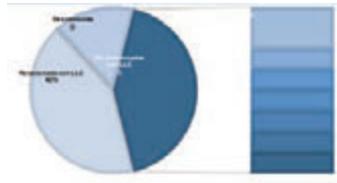


Gráfico 2. SG en LAM >60 años con HL vs sin HL.

Conclusiones El 12% de los pacientes con LMA > 60 años fallecen en la primera semana. Un poco más de la mitad de ellos llega a recibir tratamiento. Una cifra de leucocitos de > 30 x10⁹/L, se asocia a MI en nuestra cohorte de mayores de 60 años. La leucocitosis >30 x10⁹/L no afecta a la SG una vez superado el periodo de 7 días.

*Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

y 11% CD38(+). De los 21 pacientes con indicación de tratamiento, 16 lo recibieron (5 exitus previos) con una mediana de TIT de 24,5 mes es. Los IPI-CLL más frecuente fueron intermedio/alto/muy alto (14,29% respectivamente) y la alteración citogenética la del13q (63%). Un 14% de pacientes tenían p53 mutado y 43% IGVH no mutado. De los pacientes con indicación de tratamiento un 81% recibieron inmunoterapia, teniendo en cuenta la mediana de CIRS: 9 y p53 no mutado (62%). En la Tabla 1 presentamos las frecuencias de las variables estudiadas del total de la serie y de la cohorte de tratados. La mortalidad en nuestra cohorte es de 19 exitus (Figura 1), relacionada con LLC 42% y no relacionada 42% (11 segundas neoplasias). La supervivencia (Figura 2) media fue de 40,93 meses en pacientes con indicación de tratamiento vs 59,22 meses en los que no precisaban tratamiento; con una SG media de 55,58 meses en la serie total.

Tabla 1. Características de pacientes con LLC de nuevo diagnóstico (inmunofenotipo) 2015-2019.

Total de pacientes: 124					
Crono año	2015: 24 casos	2016: 23 casos	2017: 27 casos	2018: 24 casos	2019: 26 casos
Demográficas					
Sexo	Varones: 74 (59,68%)			Mujeres: 50 (40,32%)	
Edad	72 años (Mediana)				
Biológicas					
Subtipo	Típico: 108 (87,10%)			Atípico: 16 (12,90%)	
CD20	Negativo: 90 (73%)		Positivo: 14 (11%)		No determinado: 20 (16%)
Clinicas					
RAI-BINNET	A		B		C
0	80 (75%)		0		0
1	5 (4%)		7 (6%)		0
2	3 (2%)		3 (2%)		1 (1%)
3	2 (2%)		4 (3%)		0
4	6 (5%)		5		0
Pacientes con indicación de tratamiento: 21 (16,90%) (5 Exitus) - Mediana edad: 70 años					
16 pacientes reciben tratamiento, con las siguientes características:					
CIRS	9 (Mediana)				
IPI-CLL	No calculable	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Riesgo muy alto
	10 (47,62%)	2 (9,52%)	3 (14,29%)	3 (14,29%)	3 (14,29%)
RAI-BINNET	A		B		C
0	0		0		0
1	0		3 (14%)		0
2	2 (10%)		3 (14%)		1 (5%)
3	2 (10%)		0		4 (19%)
4	0		1 (5%)		3 (14%)
Estado molecular	Mutado		No mutado		No determinado
p53	3 (14%)		13 (62%)		5 (24%)
IgVH	2 (10%)		9 (42%)		10 (48%)
Tipo de terapia	Terapia dirigida: 3 (14%)			Inmunoterapia: 13 (61%)	
Tempo hasta inicio de tratamiento	Mediana de 24,5 meses				

PO-145

CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN NUESTRO CENTRO EN EL PERIODO 2015 -2019

Busnego Barreto MT¹, Marrero Santos C¹, Notario McDonell C¹, Breña Atienza J¹, Uribe Morales L¹, Hernanz N¹, Sánchez A¹, Alberich MP¹, Oliva A¹, Ríos Rull P¹, Moreno T¹, Lorenzo Y¹, Hernández P¹, Marín A¹, Hillebrand P¹, González Méndez H¹, Tenorio P¹, Mesa Lorenzo MC¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) supone el 11% de las neoplasias hematológicas y el 25-30% de las leucemias. La incidencia es variable y se estima 4-5.5 casos/100.000/habitantes-año. La edad mediana al debut es 70 años (68% >65 años). La secuenciación de su genoma ha permitido identificar alteraciones genéticas que definen su curso clínico y respuestas a tratamiento muy diferentes. El pronóstico por lo tanto es muy variable. Su manejo se basa en las recomendaciones del IWCLL-2008, diagnóstico por citometría de flujo (CMF), estratificación pronóstica de Rai-Binnet al diagnóstico, IPI-CLL y FISH pretratamiento. Pese a los avances se desconoce su incidencia y prevalencia reales en nuestro medio, siendo limitación para ello la ausencia de registros de pacientes. Analizar las características y manejo en vida real de esta entidad para responder a: ¿Cuánto y cómo hacemos? contribuye al avance en el nuevo modelo asistencial de terapia individualizada y tratamiento integral de la LLC, además de favorecer la sostenibilidad sanitaria.

Métodos: Estudio observacional-retrospectivo para el cálculo de tiempo hasta inicio de tratamiento (TIT) y supervivencia global (SG). Incluye pacientes con nuevo diagnóstico por CMF de LLC del 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019. Se recogen variables demográficas: edad y sexo; biológicas: morfología típica/atípica, expresión CD38; y clínicas: Rai/Binnet, indicación de tratamiento y mortalidad. En los pacientes con indicación de tratamiento: CIRS, IPI-CLL, TIT y SG.

Resultados: Se diagnosticaron 124 pacientes con una mediana de edad de 72 años, ligero predominio en varones (1,5:1), 85% estadios iniciales

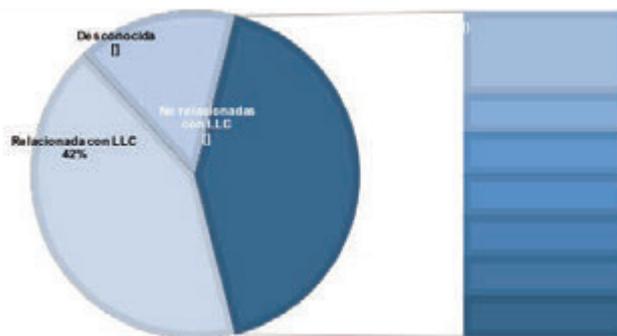


Figura 1. Causas de mortalidad de los pacientes con LLC de nuevo diagnóstico 2015-2019.

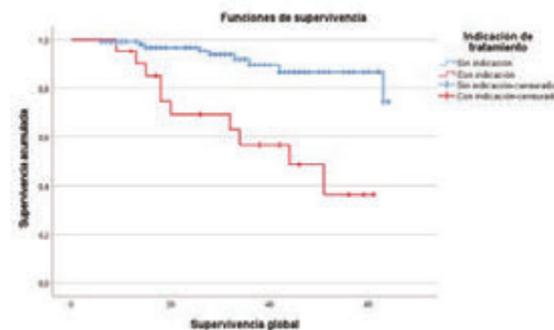


Figura 2. Supervivencia global de los pacientes con LLC de nuevo diagnóstico 2015-2019.

Conclusión: Actualmente en nuestro entorno el cálculo de la incidencia de LLC está sesgado por ser el informe de citodiagnóstico la única

fueron de recogida de casos. Las características clínicas de nuestra serie coinciden con las de otras series publicadas. El estudio mutacional de IGVH y la estimación del IPI-CLL, no siempre se realizan en nuestro medio (ASH 2018-Matos et al). La no disponibilidad in situ de las técnicas podría explicar el alto porcentaje de IPI-CLL no calculable (47,62%). La valoración de las comorbilidades, estado funcional y el cálculo de IPI-CLL son parámetros imprescindibles al diagnóstico para la elección del tratamiento más adecuado. Una base de datos sólida, preferiblemente un registro oficial, es necesario para conocer la magnitud y características de la LLC de nuestra población y trabajar de manera más eficiente.

PO-146
ASPERGILOSIS INVASORA DURANTE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON POSACONAZOL

Velarde López De Ayala P¹, Solé Rodríguez M¹, Gil Espárraga E¹, Martínez Marcos F¹

¹Hospital 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). Las guías recomiendan profilaxis con Posaconazol en estos pacientes desde la Inducción, pero debido a la potencial toxicidad, dudas sobre coste-efectividad y preocupación por las infecciones fúngicas de brecha, existen algunos recelos sobre su uso sistemático. En nuestro centro usamos Posaconazol como profilaxis antifúngica desde Febrero de 2017 en todas los pacientes con LMA tratados con QTi en Inducción. Nuestro objetivo es analizar la incidencia de AI e infecciones fúngicas (IFI) de brecha en este período.

Métodos: Revisión retrospectiva de pacientes con LMA tratados con Qti en Inducción desde Enero de 2017 hasta Junio de 2020. 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).

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Clasificación de la FAB (franco-americana-británica)	
- LMA mínimamente diferenciada (M0)	4/32 (12.5%)
- LMA sin maduración (M1)	4/32 (12.5%)
- LMA con maduración (M2)	5/32 (15.6%)
- LMA mielomonocítica aguda (M4)	2/32 (6.3%)
- LMA monocítica aguda (M5)	6/32 (18.8%)
- Eritroleucemia (M6)	1/32 (3.1%)
- NO clasificadas dentro de "FAB"	10/32 (31.3%)
Clasificación de la OMS 2016 (Organización Mundial de la Salud)	
- LMA con t(8;21)(q22;q22.1)RUNX1-RUNX1T1	1/32 (3.1%)
- LMA con inv(16)(p13.1q22 o t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11	1/32 (3.1%)
- LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)MLLT3-KMT2A	2/32 (6.3%)
- LMA con NPM1 mutado	5/32 (15.6%)
- LMA con RUNX1 mutado	2/32 (6.3%)
- LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	6/32 (18.8%)
- LMA relacionado con la terapéutica	2/32 (6.3%)
- LMA con FLT3 mutado	4/32 (12.5%)
- LMA NOS (No determinadas de otra forma)	9/32 (28.2%)
Grupo de riesgo	
-Riesgo Favorable	7/32 (21.9%)
-Riesgo Intermedio	9/32 (28.1%)
-Riesgo Adverso	8/32 (25%)
Criterios clínicos:	
- Protocolo 3+7 (Idarubicina/Citarabina)	31/32 (96.9%)
- Vyxeos (Daunorubicina/Citarabina)	1/32 (3.1%)
- Reinducción (FLAG-Ida)	7/32 (21.8%)

Resultados: 32 pacientes recibieron Qti durante este período de tiempo. Sus características basales se resumen en la Tabla 1. Se diagnosticaron dos AI probada (uno de ellos por cultivo además de hifas tabicadas en lavado broncoalveolar y el segundo por hallazgo de hifas en biopsia estéril de senos paranasales) y seis AI posibles (Tabla 2). Se

inició Anfotericina B liposomal ante sospecha de enfermedad fúngica por fiebre de duración prolongada sin aislamiento microbiológico y Voriconazol tras ausente respuesta a la primera o bien tras sospecha microbiológica o clínica de AI. Un 32.8% más de pacientes con AI (posible/probada) recibió tratamiento con Anfotericina frente al grupo de pacientes sin AI y un 75% más de pacientes con AI recibieron Voriconazol. No se detectó ninguna IFI de brecha en la serie. El 75% de los pacientes con AI falleció, frente al 20.8% de pacientes sin AI.

Conclusiones: La incidencia de AI probada durante la inducción de LMA en nuestro centro es de un 6% y 25% de AI probada y posible respectivamente. Dicha incidencia excede la descrita en la literatura (incidencia de 2-4%), lo que podría explicarse por un número pequeño de casos y por la inclusión de AI posible (lo que implica incluir casos muy dudosos especialmente en series como la nuestra donde el 100% de los pacientes tenían neutropenia persistente durante más de 10 días, sin aislamiento microbiológico y con frecuente foco pulmonar. La aparición de AI confiere muy mal pronóstico en los pacientes con LAM a pesar de tratamiento empírico precoz y no ha habido IFI de brecha por lo que el tratamiento con Posaconazol parece seguro en este sentido y su uso justificado.

Tabla 2: Características relacionadas con la infección por Aspergillus.es.

	No sospecha de Aspergilosis (24/32)	Aspergilosis (8/32) Posible (4/8), Probada (2/8)
Características de los pacientes		
- Edad (media, rango)	46.25 (34-69)	52 (20-64)
- Sexo varón (porcentaje, frecuencia)	58.3% (14/24)	12.5% (1/8)
Factores relacionados		
- Neutropenia (<0.5 x10 ⁹ neutrófilos/13>10 días)	100% (24/24)	100% (8/8)
- Fármacos inmunosupresores (Ciclosporina...)	4.2% (1/24)	0% (0/8)
- Inmunodeficiencia severa (SID, ISC)	4.2% (1/24)	0% (0/8)
Pruebas de imagen y Procedimientos invasivos		
-TACAR	37.5% (9/24)	87.5% (7/8)
-Fibronoscopia	16.7% (4/24)	75% (6/8)
Criterios clínicos:		
- Infección respiratoria vías bajas	4.2% (1/24)	75% (6/8)
- Infección orofaríngea/faríngea	0% (0/24)	12.5% (1/8)
- Infección diseminada	0% (0/24)	0% (0/8)
Criterios microbiológicos:		
- Directos (citológicos, cultivos)	0% (0/24)	25% (2/8)
- Indirectos (galactomanano en sangre o BAL)	0% (0/24)	25% (2/8)
Profilaxis		
- Posaconazol	100% (24/24)	100% (24/24)
Tratamiento antifúngico		
-Voriconazol	0% (0/24)	75% (6/8)
-Anfotericina	29.2% (7/24)	62% (5/8)
-Isavuconazol	0% (0/24)	0% (0/8)
Éxito		
-SI	20.8% (5/24)	75% (6/8)

Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

PO-147

INFECCIONES GRAVES EN PACIENTES CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS B EN TRATAMIENTO CON IBRUTINIB: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Astibia Mahillo Beatriz¹, Marquet Palomanes Juan¹, Martín Moro Fernando¹, Jiménez Chillón Carlos¹, Pérez Lamas Lucía¹, Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Sáez Marín Adolfo Jesús¹, Lario Arribas Ana¹, Herrera Puente Pilar¹, López Jiménez Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosin kinasa de Bruton (BTK) utilizado para el tratamiento de neoplasias linfoides B. La inhibición de BTK y otras kinasas de la familia Tec se ha asociado a un riesgo incrementado de infecciones, incluyendo gérmenes oportunistas. El objetivo de este estudio es analizar los cuadros infecciosos graves en pacientes en tratamiento con ibrutinib, poniendo énfasis en posibles factores de riesgo relacionados con su desarrollo.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con síndromes linfoproliferativos B en seguimiento en un hospital terciario que iniciaron tratamiento con ibrutinib entre enero de 2016 y enero de 2020. Los pacientes se dividieron en dos grupos según si habían presentado o no un cuadro infeccioso grave durante este periodo. Se consideraron episodios infecciosos graves aquellos que requirieron ingreso hospitalario, tratamiento antibacteriano intravenoso y/o tratamiento antifúngico sistémico. Se recogió información sobre tratamientos concomitantes, líneas previas y variables analíticas al inicio de ibrutinib. La comparación de variables entre los grupos se realizó mediante los estadísticos Chi2, test de Fisher y T de Student (paquete estadístico SPSS v.25).

Resultados: Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con ibrutinib: cohorte completa, pacientes con infecciones graves, pacientes no infectados.

Variables	Total (n = 42)	Infectados (n = 13)	No infectados (n = 29)
Edad al inicio de ibrutinib, años			
Mediana (rango)	74 (34-99)	75 (67-90)	74 (34-99)
≥80 años, n (%)	9 (21,4)	5 (38,5)	4 (13,8)
Sexo masculino, n (%)	32 (76,2)	11 (84,6)	21 (72,4)
Enfermedad de base, n (%)			
LLC	29 (69)	7 (53,8)	22 (75,9)
LLP	5 (11,9)	2 (15,4)	3 (10,3)
LCM	6 (14,3)	3 (23,1)	3 (10,3)
Otros LNH B de alto grado	2 (4,8)	1 (7,7)	1 (3,4)
Línea de tratamiento, n (%)			
1ª línea	14 (33,3)	2 (15,4)	12 (41,4)
2ª línea	10 (23,8)	3 (23,1)	7 (24,1)
3ª línea o posteriores	18 (42,9)	8 (61,5)	10 (34,5)
Dosis inicial ibrutinib, n (%)			
200 mg/día	5 (11,9)	2 (15,4)	3 (10,3)
420 mg/día	31 (73,8)	9 (69,2)	22 (75,9)
560 mg/día	5 (11,9)	2 (15,4)	3 (10,3)
840 mg/día	1 (2,4)	0 (0)	1 (3,4)
Tiempo de tratamiento con ibrutinib, meses			
Mediana (rango)	13,4 (0,6-58,8)	13,4 (0,6-47,1)	13,5 (0,6-58,8)
Administración, n (%)			
Monoterapia	38 (90,5)	11 (84,6)	27 (93,1)
Combinación con anti-CD20*	4 (9,5)	2 (15,4)	2 (6,9)
Esquemas quimioterapia previa, n (%)			
Con fludarabina	8 (19)	5 (38,5)	3 (10,3)
Con bendamustina	14 (33,3)	7 (53,8)	7 (24,1)
CHOP o CVP	5 (11,9)	3 (23,1)	2 (6,9)
Con rituximab	25 (59,5)	9 (69,2)	16 (55,2)
Tratamientos concomitantes al inicio de ibrutinib, n (%)			
Corticoterapia	10 (23,8)	4 (30,8)	6 (20,7)
Profilaxis <i>Pneumocystis</i> /rovecil	6 (14,3)	2 (15,4)	4 (13,8)
Déficit de inmunoglobulinas, n (%)			
IgA < 70 mg/dL	16 (38,1)	6 (46,2)	10 (34,5)
IgG < 700 mg/dL	13 (31)	6 (46,2)	7 (24,1)
IgM < 40 mg/dL	14 (33,3)	5 (38,5)	9 (31)
Número de episodios infecciosos, n (%)			
1 episodio		8 (61,5)	NA
2 o más episodios		5 (38,5)	
Tiempo desde ibrutinib hasta 1º episodio infección, n (%)			
<3 meses		5 (38,5)	
≥3-6 meses		2 (15,4)	NA
≥6 meses-12 meses		2 (15,4)	
≥12 meses		4 (30,7)	

Enfermedad de base salvo en paciente con linfomatoma. LLC, leucemia linfocítica crónica; LLP, linfoma linfoplasmocítico; LCM, linfoma de células del manto; LNH, linfoma no Hodgkin; CD20, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; CVP, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; NA, no aplica.

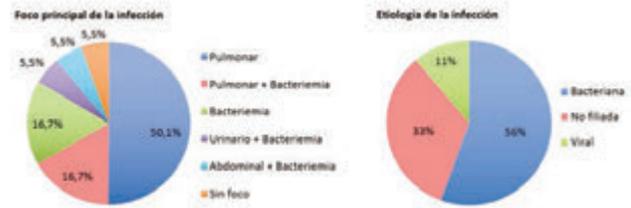


Figura 1. Distribución gráfica del foco principal y etiología de las infecciones graves recogidas en el estudio.

Se incluyeron 42 pacientes, siendo la LLC la enfermedad de base más frecuente (69%). Ibrutinib supuso la primera línea de tratamiento en el 33,3% de la serie, habiendo recibido el 42,9% tres o más líneas previas. Se registraron un total de 18 infecciones graves en 13 pacientes. El pulmón fue el foco primario de infección en la mitad de los casos y la etiología bacteriana la más frecuente (Figura 1). No se registró ninguna infección fúngica. Dos pacientes fallecieron debido a la infección (bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* y bacteriemia por *Listeria monocytogenes*). Los episodios infecciosos fueron más frecuentes en los primeros 3 meses de tratamiento (38,5%) y un 30% de los cuadros se produjeron tras más de 1 año desde el inicio de la terapia. Los pacientes que cursaron con infección grave habían recibido con mayor frecuencia líneas de quimio-inmunoterapia previa con análogos de las purinas (38,5 vs 10,3, $p=0,08$) o bendamustina (53,8 vs 24,1, $p=0,08$). Asimismo, el grupo de pacientes infectados recibió más comúnmente ibrutinib en tercera línea o posterior (61,5% vs 34,5%, $p=0,1$). Los pacientes infectados tendían a presentar déficit de IgG con mayor frecuencia que los no infectados (46,2% vs 24,1%, $p=0,18$).

Conclusiones: En nuestra serie, aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con ibrutinib presentan episodios infecciosos graves. A diferencia de otros trabajos, no encontramos infecciones fúngicas invasoras. A tenor de nuestros resultados, el haber recibido tratamientos previos, especialmente con análogos de las purinas o bendamustina, se comporta como el factor de riesgo más relevante. Son necesarios estudios con mayor cantidad de pacientes de cara a establecer la estrategia antiinfecciosa óptima en pacientes tratados con ibrutinib.

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

PO-148

CARGA ECONÓMICA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN ESPAÑA EN LA ERA DE LAS TERAPIAS ORALES DIRIGIDAS

Montañés Belén¹, Casado Gema², Medina Angeles³, Nieto Pablo⁴, Oliveira Ana Carla⁵, Ramirez Payer Angel⁶, Terol María José⁷, Sánchez Raquel⁸

¹Hospital La Plana de Villareal, Villareal, Castellón; ²Hospital de la Paz, Madrid; ³Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga; ⁴Hospital de Torrecárdenas, Almería; ⁵Hospital ICO, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ⁶Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ⁷Hospital Clínico de Valencia, Valencia; ⁸AbbVie, Madrid

Introducción: La leucemia linfocítica crónica (LLC), el tipo de leucemia más común en adultos, supone una carga económica considerable para el Sistema Nacional de Salud (SNS) español. Los agentes orales dirigidos han demostrado resultados notables en pacientes con LLC, mejorando su supervivencia libre de progresión tras el tratamiento y su supervivencia global, aunque hasta la aparición de venetoclax en combinación sólo debían ser administrados hasta progresión, con la consiguiente carga para el SNS. Con las terapias de duración definida y fija se prevé que disminuya la carga económica de la LLC. El objetivo principal de este estudio es estimar los costes directos de las terapias orales dirigidas para LLC de 2011 a 2025, inclusive, con la introducción de las terapias orales de duración fija (FTD).

Métodos: El curso clínico de los pacientes adultos con LLC se representa mediante modelo de Markov que incluye 4 estados de salud: vigilancia activa, tratamiento de primera línea, recaída y muerte. Patrón de tratamiento definido por tipo de paciente: estado o situación de la enfermedad, edad, presencia o no de delección en el brazo corto del cromosoma 17 (del17p) por hibridación fluorescente in situ (FISH), estado

mutacional TP53 y de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGHV) y año de tratamiento. El algoritmo de tratamiento se simula de 2011 a 2025, incluyendo terapias disponibles en España financiadas por el SNS y su uso en práctica clínica habitual, validado por expertos de referencia. Se asume una sola opción de tratamiento por tipo de paciente y período de tiempo (la más ampliamente utilizada en cada momento) (Figuras 1 y 2). Se incluyen costes directos: farmacológicos, administración (tratamientos intravenosos), pruebas realizadas, visitas rutinarias, hospitalizaciones y acontecimientos adversos.



Figura 1. Escenario 1: Terapias orales dirigidas sin FTD.



Figura 2. Escenario 2: Terapias orales dirigidas con FTD

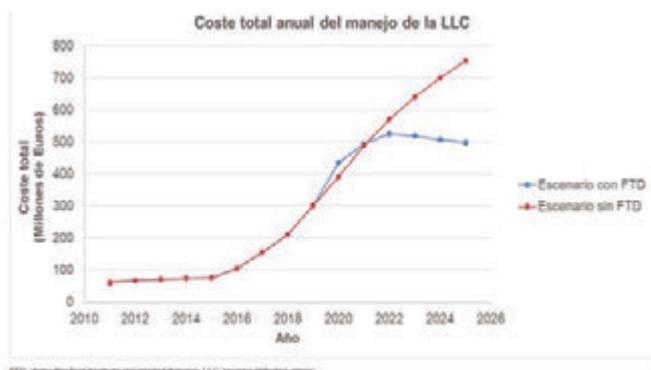


Figura 3. Costes totales desde 2011 a 2025

Resultados: Se estima una prevalencia media anual de LLC de 2011 a 2025 de 16.436 pacientes en el escenario de terapias orales dirigidas sin FTD y de 16.413 en el escenario con FTD. Los costes totales desde 2011 a 2025 en el escenario sin FTD ascienden a 4.676,7 millones de € y a 4.111,8 millones de € en el escenario con FTD. Así, la introducción de FTD supone un ahorro de 564,9 millones de € (Figura 3). El coste total por paciente en este período de tiempo pasa de 266.019 € en el escenario sin FTD a 236.852 € en el escenario con FTD, suponiendo un

ahorro de 29.167 € por paciente.

Conclusiones: Este estudio proporciona una estimación sobre la carga de la LLC para el SNS español con la introducción de las FTD respecto al escenario sin FTD, mostrando que la introducción de las FTD supondría un ahorro para el SNS español entre 2011 y 2025 de 564,9 millones de €.

Conflictos de interés: Dra. Montañés: Advisory board con Abbvie. Dra. de Oliveira: Advisory boards y ponencias - Abbvie, Alexion, Janssen y Roche, Financiación científica - Janssen. Dra. Terol: Consultoría con Janssen, Roche, Gilead, Abbvie, Takeda, Astra-zeneca y research grant con Janssen y Gilead. Dra. Casado, Dr. Nieto, Dr. Ramírez y Dra. Medina: sin conflictos de interés.

PO-149
OSTEOLISIS EN DEBUT DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Hoyos Brea Ana Maria¹, Fernández Valle Maria Carmen¹, Popa Oana¹, Medina Varo Fermin¹, Tinoco Racero Ismael¹

¹Hospital Puerta Del Mar

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos en países occidentales. Suele presentarse en mayores de 70 años, predominantemente hombres. El curso clínico es variable apareciendo en algunos casos un curso clínico más agresivo con progresión rápida de la enfermedad y posible transformación a linfoma de alto grado (2-8%). La presentación extranodal es de por sí infrecuente, más aún la aparición de lesiones líticas. En el tratamiento, en los últimos años ibrutinib ha adquirido un papel cada vez más relevante tanto en primera línea como en recaída, independientemente el estado funcional/edad del paciente.

Métodos: Descripción de un caso clínico de paciente con LLC y lesiones líticas al diagnóstico y evolución de la enfermedad.

Caso Clínico: Varón de 74 años con antecedentes de HTA que ingresa en octubre 2017 para estudio por pérdida de peso y de fuerza junto con atrofia de musculatura en miembros inferiores, asociado a dolor en muslo derecho. Analítica con anemia moderada y linfocitosis leve (6830/uL). En frotis de sangre periférica apariencia de LLC que se confirmó por inmunofenotipo (LLC-B). Proteinograma con datos de actividad inflamatoria sin pico monoclonal. Se realizó RMN de cadera derecha que mostraba destrucción y fractura patológica de cabeza y cuello femoral con infiltración de isquion, acetábulo y tumoración de partes blandas asociada. Adenopatías en cadena ilíaca de tamaño patológico, sin encontrarse en otras localizaciones. Tampoco tenía lesiones en el resto del esqueleto. La lesión se biopsió, evidenciando inflamación crónica y osteonecrosis sin malignidad. Recambio por prótesis en mayo de 2018. La anemia mejoró y no cumplía criterios de inicio de tratamiento para la LLC. En noviembre 2018 aparece dolor en hombro derecho. Se realiza RMN: osteólisis masiva de cabeza humeral y glena. No se evidenció en este momento progresión de su patología hematológica. Sospechando la asociación de estas dos entidades y el posible beneficio de inicio tratamiento, comenzó en octubre de 2019 ibrutinib (420 mg/día), pamidronato (40mg c/3 meses) y vitamina D. Actualmente ha corregido la anemia y los datos de inflamación aguda y ha dejado de precisar analgésicos para los dolores óseos, estando pendiente reevaluación radiológica. En ningún momento ha tenido hipercalcemia.

Discusión: La aparición de lesiones líticas en la LLC fuera del contexto de síndrome de Richter o mieloma múltiple es un evento infrecuente, pero descrito. Se postula que se produce por liberación de citoquinas que activan a los osteoclastos de forma similar al mieloma. La presentación clínica en la literatura revisada refiere curso agresivo con hipercalcemia que puede acompañar o no a la progresión de la enfermedad. La asociación se ha podido establecer a través de la biopsia de las lesiones óseas, y aunque no se ha podido demostrar en nuestro caso, la evolución y las características de las mismas nos inclinaron a iniciar tratamiento con ibrutinib en este paciente. Se postula que este ITK puede aportar mayor beneficio por inhibir la diferenciación y bloquear la función de los osteoclastos. Acompañando al tratamiento hematológico han sido empleados también radioterapia y bifosfonatos.

Conclusiones: Las lesiones líticas son muy infrecuentes en pacientes con LLC, pero su presencia puede ser un criterio no clásico de inicio de tratamiento. El ibrutinib, por su mecanismo de acción, podría ser efectivo en el tratamiento de la LLC asociada a lesiones líticas. Este tipo de pacientes deberán recibir tratamiento complementario reumatológico

que contribuya a la mejoría de la remineralización ósea.

Declaro que no tengo conflictos de interés en este trabajo.

PO-150

MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES TRATADOS CON IBRUTINIB: CONSENSO DE HEMATÓLOGOS Y CARDIÓLOGOS

López Fernández Teresa¹, Canales Miguel¹, Farmakis Dimitrios², García Sanz Ramón³, Bosch Frances⁴, Loscertales Javier⁵, Rivas Pollmar Isabel¹, Abad-Santos Francisco⁵, Anguita Manuel⁶, Zamorano José Luis⁷

¹H Universitario La Paz; ²Hospital Universitario Attikon; ³H Universitario de Salamanca; ⁴H Vall D Hebron; ⁵H U Princesa; ⁶H U Reina Sofía; ⁷H Ramón y Cajal

Introducción: El desarrollo de nuevos fármacos ha mejorado de forma significativa la supervivencia de muchas patologías onco-hematológicas; sin embargo, en muchos casos asocian efectos adversos cardiovasculares que requieren una monitorización adecuada para minimizar el riesgo de eventos y mejorar el pronóstico global de los pacientes y su adherencia al tratamiento. Ibrutinib es un inhibidor irreversible oral de Tirosina Quinasa de Bruton (BTK), aprobado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC)/ linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), linfoma de células del manto (LCM) y macroglobulinemia de Waldenström (MW). Ibrutinib se ha asociado a un aumento del riesgo de hipertensión arterial (HTA), sangrado, y arritmias cardíacas entre las que destaca la fibrilación auricular (FA). Estos eventos, más frecuentes en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, infecciones agudas y una historia previa de arritmias cardíacas, pueden precipitar interrupciones de un tratamiento que era eficaz para el control de la enfermedad, pero no afectan a la eficacia del fármaco. Por tanto, el control y prevención de los mismos resulta imprescindible para asegurar un tratamiento onco-hematológico adecuado.

Métodos: El presente trabajo expone recomendaciones prácticas para la monitorización del tratamiento y el manejo de la FA en pacientes tratados con ibrutinib basadas en las conclusiones de una reunión multidisciplinar entre hemato-oncólogos y cardiólogos españoles que tuvo lugar en 2017. Este consenso se ha actualizado con publicaciones recientes (Middeldorp ME, et al. *Heart* 2019 y Stühlinger MC, et al. *Wien Klin Wochenschr* 2020).

Resultados: Presentamos recomendaciones de monitorización del tratamiento con ibrutinib y de manejo de FA. Las recomendaciones del consenso están resumidas en la Figura 1. Una de las prioridades es potenciar antes y durante el tratamiento un estilo de vida cardiosaludable que permita optimizar el control de los factores de riesgo cardiovascular y revisar potenciales interacciones medicamentosas en cada visita. En el marco de un equipo multidisciplinar de cardio-onco-hematología la evaluación antes de iniciar ibrutinib y un protocolo estructurado de monitorización y manejo de FA y HTA son básicos para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes

Conclusiones: El tratamiento con ibrutinib prolonga la supervivencia en varias hemopatías malignas, pero también está asociado con un aumento del riesgo de HTA y FA. Las recomendaciones presentadas aquí pueden ayudar a optimizar el manejo de ibrutinib y evitar la interrupción y suspensión del tratamiento.

PO-151

PERFIL DE SEGURIDAD DE IBRUTINIB EN PACIENTES CON LLC

Alfayate Lobo Ana¹, Iñigo Rodríguez María Belen¹, Cubillas García de la Torre Damian¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Colas Lahuerta Blanca¹, Calo Pérez Aida¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Estival Monteliu Pablo¹, Gulino Martín Horacio¹, Escribano Serrat Silvia¹, Medina Salazar Sissy Fiorella¹, Bolaños Calderón Estefanía¹, Pérez López Cristina¹, Peña Cortijo Ascensión¹, Polo Zarzuela Marta¹, Mateo Morales Marta¹, Benavente Cuesta Celina María¹, Daorta Null Melisa Almendra¹, Moreno Paredes Nahir Daniela¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) constituye la forma de leucemia más frecuente en nuestro medio. En los últimos años se ha llegado a un mayor conocimiento de la biología de la enfermedad y al

desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas que han conseguido aumentar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de estos pacientes. Ibrutinib, inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) de primera generación, está aprobado para el tratamiento de LLC, tanto en primera línea como en sucesivas, sin necesidad de combinar con quimioterapia. Su administración continua hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, conduce a un tratamiento extendido con beneficio clínico en la mayoría de los pacientes, obteniendo un adecuado perfil de seguridad.

Objetivo: El objetivo primario es evaluar el perfil de seguridad de Ibrutinib en pacientes con LLC. El objetivo secundario es valorar su eficacia.

Material y métodos: Se recoge una serie de 26 pacientes con diagnóstico de LLC, que inician tratamiento con Ibrutinib (420 mg diarios), en primera línea o posteriores, entre los años 2016-2020. La edad media de los pacientes es de 64 años (46,2%, varones). El 50% presenta alguna comorbilidad, siendo la más frecuente la HTA (19,2%). Las características de los pacientes y enfermedad se recogen en la Tabla 1.

Table 1.

Características de los pacientes y enfermedad (n=26)		
Sexo (%)		
Mujeres	53,8	
Hombres	46,2	
Edad al diagnóstico (años)		
Media	64,04	
Comorbilidad previa (%)		
No	50	
Si	50	
Tipo comorbilidad (%)		
Dislipemia	7,7	
DM	3,8	
HTA	19,2	
HTA + ACV	3,8	
HTA + Dislipemia	3,8	
HTA + Dislipemia + IAM	3,8	
HTA + Dislipemia + IC	3,8	
HTA + DM	3,8	
No	50	
ECOG (%)		
<2	88,5	
>=2	11,5	
Estadio (%)		
RAI	>=3 80,8	
BNET	B+C 88,5	
Perfil mutacional (%)		
Del 17p y/o TP53	No	73,1
	Si	26,9
Mutacion IgHV	No	65,4
	Si	3,8
FISH	No realizado	30,8
	Del11q + Del13q	38,5
	Del11q Del13q	7,7 30,8
Riesgo (%)		
Bajo	19,2	
Intermedio	23,1	
Alto	38,5	
Muy alto	19,2	
Valores Analíticos (%)		
Linfocitos > 50000	42,3	
Hb < 11	34,6	
Plaquetas < 100000	53,8	
Neutrófilos < 1000	15,4	
LDH > 500	30	
IgA < 90	50	
IgG < 750	69,2	
IgM < 35	7,7	
β2 microglobulina > 3,5	69,2	

Resultados: La tasa de reacciones adversas (RAs) fue 61,5%, con una media de aparición de las mismas de 2,4 meses desde el inicio del tratamiento. La complicación más frecuente fue la neumonía bacteriana (26,9%), seguido de la clínica hemorrágica leve en forma de hematomas o petequias (23%), siendo menos frecuentes la fibrilación auricular (7,6%), hipertensión arterial (7,6%) o accidente cerebrovascular (7,6%). En la mayoría de los casos (88,5%), las reacciones fueron leves (grado 1/2), sin requerir ajuste de dosis (92,3%) ni suspensión del tratamiento. La frecuencia y gravedad de las RAs se recoge en la Tabla 2.

La tasa de respuestas globales (RG) fue del 92% (completas: 32%), con un tiempo medio hasta la obtención de las mismas de 4 meses y manteniéndose, en el momento actual, en el 72% de los pacientes (mediana de seguimiento de 22,5 meses). Siete pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento (tres de ellos a causa de la enfermedad). La supervivencia global (SG) fue del 80% a los 6 meses y 73% a los 22 meses.

Los datos en relación con el tratamiento y respuestas obtenidas se recogen en la Tabla 3.

Discusión: En nuestra serie de casos, Ibrutinib ofrece un adecuado perfil de eficacia y tolerabilidad, incluyendo pacientes con citogenética desfavorable y/o con tratamientos previos. Se trata además, de un fármaco oral, lo que ha permitido que durante la pandemia COVID19, y gracias a la colaboración del servicio de Farmacia hospitalaria, nuestros pacientes hayan mantenido el tratamiento de forma continuada, evitando la estancia e ingresos hospitalarios y contribuyendo a mantener su seguridad. La edad, estadio avanzado, riesgo alto o comorbilidad no se asociaron con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia y/o toxicidad.

No existen conflictos de intereses.

Table 2.

Reacciones adversas		
Porcentaje de pacientes con alguna reacción adversa = 61,5%		
Tipo de reacción	Frecuencia (%)	Grado
Neumonía bacteriana	26,9	2
Petequias y/o hematomas	23	1
Fibrilación auricular	7,6	2
Accidente cerebrovascular	7,6	2
Hipertensión arterial	3,8	1
Otras complicaciones infecciosas	8,3	1/2
Carcinoma basocelular	3,8	2
Bacteriemia	7,6	3/4
Citopenias	3,8	1/2
Exantema y/o urticaria	3,8	1
Hemorragia intracranial	3,8	4
Momento de aparición (meses)		
Media		2,38
Disminución de dosis (%)		
No		92,3
Si		7,7
Suspensión de tratamiento (%)		
No		88,5
Si		11,5

Table 3.

Datos en relación a esquema de tratamiento y eficacia de Ibrutinib			
Esquema de tratamiento actual		Respuestas obtenidas	
Línea de tratamiento (%)		Tasas de respuesta (%)	
Primera línea	42,3	KC	32
Segunda línea	28,9	RP	60
Tercera línea	28,9	EE	4
		EP	4
Monoterapia / Combinación (%)		Tiempo en alcanzar respuesta (meses)	
Monoterapia	84,3		4
Ibrutinib-B	3,8	SLP (mediana seguimiento 22,5 meses)	
Tratamientos previos recibidos (%)		77%	
Benda-B	19,2	56	
Benda-B + FCB	23,1	80% a los 6 meses, 73% a los 22 meses	
FCR	7,7	Éxito (%)	
Otros	7,6	26,9	
		Causas (%)	
		LIC	11,5
		Apenas a la enfermedad	15,4

PO-152

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS: CORRELACIÓN MORFOLÓGICA, INMUNOFENOTÍPICA, ANATOMOPATOLÓGICA Y TIPO HISTOLÓGICO PREVIO A PROPÓSITO DE UN ESTUDIO COMPARATIVO

Pérez Martínez Carmen¹, Bourgeois García Monique¹, Golvano Guerrero Eva María¹, Jiménez García María Teresa¹, Martínez García Gerardo¹, De La Fuente Graciani Ignacio¹, Caballero Berrocal Juan Carlos¹, Pérez González Sonia¹, Gómez García Lara María¹, Cuello García Rebeca¹, García de Coca Alfonso¹, Bombín Canal Carolina¹, Cebeira Moro María José¹, Acevedo García Rosa María¹, García Bacelar Ana¹, Tamayo Velasco Álvaro¹, Peñarrubia Ponce María Jesús¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: El objetivo de este estudio es comparar el rendimiento y correlación de la citomorfología y citometría de flujo del aspirado de médula ósea con el análisis histológico de biopsia de médula ósea (BMO) y el tipo histológico previo de síndrome linfoproliferativo crónico B / T (SLPc-B / SLPc-T) para poder detectar eventuales discordancias entre el tipo celular del ganglio y de la médula ósea (Tabla 2).

Métodos: En base a los datos recogidos en nuestro centro durante 1 año (febrero de 2019 a enero de 2020) con respecto al *proyecto piloto* de BMO "sin dolor" con sedación, se decidió analizar a todos los pacientes con diagnóstico reciente y previo de SLPc-B / SLPc-T que pertenecen a este estudio (Tabla 1), revisándose un total de 96 pacientes.

Resultados: En los SLPcT(10,4%) no se observa infiltración de médula ósea por citomorfología e inmunofenotipo en ninguno de los casos, a diferencia del análisis histológico, con una infiltración: 50% vs 25% (concordante con la bibliografía: 60-70% vs 20-40%) en los casos de *Linfoma T angioinmunoblástico* y *Linfoma T periférico NOS*, respectivamente, con detección de proliferación clonal linfoide T por biología molecular en el estudio medular. En contraposición con la bibliografía (15-25%), no se encontraron casos de infiltración de médula ósea en el subgrupo de *Linfoma T anaplásico*. En los SLPcB debemos diferenciar los casos de *Linfoma de Hodgkin* (7,3%), en los que no podemos evaluar con robustez la infiltración de médula ósea basándonos en los estudios de BMO (no se realiza de forma rutinaria y sólo es necesaria para aclarar citopenias o lesiones dudosas en PET-TAC), de los casos de *Linfoma no Hodgkin* (82,3%) que se subdividen en dos subgrupos: - *Linfomas* de bajo grado de agresividad o comportamiento indolente (52%), entre los que se incluyen: *Leucemia Linfática Crónica*, *Linfoma de células del Manto*, *Linfoma de la zona marginal nodal*, *Macroglubulinemia de Waldenström* o el *Linfoma Folicular* (41,5% dentro de este subgrupo) en el que destaca una sensibilidad mayor del inmunofenotipo para identificar infiltración de médula ósea con respecto a la citomorfología y la histología. Los resultados de infiltración histológica (70,6%) fueron mayores que los encontrados en la bibliografía (50-60%). - *Linfomas* de comportamiento más agresivo (48%), entre los que se encuentran: *Linfoma Primario del SNC*, *Linfoma mediastínico primario*, *Linfoma Plasmablastico*, *Linfoma de Burkitt* o el *Linfoma difuso de células grandes B* (70,7% dentro de este subgrupo) en el que destaca una infiltración en un 47,4% por histología de la médula ósea en contraposición con la literatura (15-30%) que podría estar en relación con el hallazgo histológico de *LNH difuso de células grandes B* concomitante con *Linfoma Folicular* en un 42% de los casos de infiltración histológica (observándose por inmunofenotipo ambas poblaciones) y que pone de manifiesto la transformación histológica de un linfoma indolente a uno más agresivo. En ninguno de los casos estudiados se observó disociación histológica entre la celularidad medular y la de la neoplasia extramedular, a diferencia de lo descrito en la bibliografía (8-70%).

Conclusiones: Concluimos una concordancia de infiltración de médula ósea mediante citomorfología, inmunofenotipo e histología muy parecida a la bibliografía, con un mayor porcentaje de infiltración histológica en los linfomas de bajo grado. Se necesitaría una base más amplia de pacientes para poder establecer datos más robustos que los reflejados en este estudio descriptivo.

No declaración de conflicto de interés.

Bibliografía

- Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non- Hodgkin's lymphoma. J Clin Pathol. 1990;43:630-2.
- Arber DA, George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. Am J Surg Pathol. 2005;29:1549-57.
- Hernández Nieto L, Brito Barroso ML, Ravina M, González Brito G, Rodríguez

Martín JM, Marsa Vila L, Chavez MI. Valor de la biopsia medular bilateral en los linfomas malignos. Estudio sobre 166 muestras. Sangre. 1985;30:117.

4. Cheah CY, Seymour JF. Bone marrow biopsy for the initial staging of patients with lymphoma: too soon to toss the trephine. Oncology (Williston Park). 2013;27:1288-90.

5. Cabezas-Quintario MA, Gmez P, Yuste-Del Pozo V, Valencia-Mesa AL, Sosa G, Ricard P, et al. Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: pattern of involvement and concordance with flow cytometry, in 10 years from a single institution. Clin Transl Oncol. 2016;18:537-40.

6. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. B-Cell lymphomas. Version 2.2018. February 26, 2018.

7. S P Sah, EMatutes, A CWhotherspoon, R Morilla, D Catovsky. A comparison of flow cytometry, bone marrow biopsy, and bone marrow aspirates in the detection of lymphoid infiltration in B cell disorders. J Clin Pathol 2003;56:129-132.

Tabla 1. Diagnóstico y número de pacientes por subgrupos en el estudio de BMO "sin dolor."

PACIENTES SOMETIDOS A BMO "SIN DOLOR"	
Hemopatía	166
SLPc B/T	96
SMPc	28
Otros (síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, ferropenia, neutropenia, cuadro leucoeritroblástico...)	42

Tabla 2. Tipo histológico de SLPc y concordancia: citomorfología, inmunofenotipo e histología de médula ósea (*número de casos en relación con el número de casos totales estudiados).

TIPO HISTOLÓGICO DE SLPc (*96)	BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA		
	CITOMORFOLOGÍA	INMUNOFENOTIPO	ANÁLISIS HISTOLÓGICO BIOPSIA MÉDULA ÓSEA
SLPcT (*10)	-	-	(1/2) 50%
Linfoma T angioinmunoblástico (*2)	-	-	(1/4) 25%
Linfoma anaplásico de células grandes (*1)	-	-	-
Linfoma T periférico NOS (*4)	-	-	-
Micosis fungoide (*1)	-	-	-
Papulosis linfomatosa (*1)	-	-	-
SLPcT sin especificar (*1)	-	-	-
SLPcB			
Linfoma de Hodgkin (*7)			
SLPcO			
Linfoma no Hodgkin (*79)	47%	82,4%	70,6%
Linfoma Follicular	21%	36,6%	47,4%
Linfoma Difuso de Células Grandes B			

PO-153

ASPERGILIOSIS CEREBRAL EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) EN TRATAMIENTO CON IBRUTINIB

Ceballos Bolaños C¹, Mugica Muñagorri I¹, Quispe Cuba I¹, Albuquerque Prieto C¹, Sánchez Anton MP¹, Sánchez Iglesias JM¹, Casamayor García A¹, Breeze RJ¹, Mateos Rodríguez MC¹, Laxe Vidal T², Cerezo Aguirre C³, Ibero Esparza C⁴, Redondo Izal AM¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Navarra; ²Servicio de Radiología del Complejo Hospitalario de Navarra; ³Servicio de Anatomía patológica del Complejo Hospitalario de Navarra; ⁴Servicio de Enfermedades infecciosas del Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: Ibrutinib es un inhibidor de BTK, que actualmente está aprobado para el tratamiento de la Leucemia linfática crónica (LLC) con anomalías citogenéticas de alto riesgo o en recaída. Algunos estudios describen un alto riesgo de infección fúngica oportunista, tal como Aspergillus, Cryptococco y Pneumocystis. Sin embargo, no existe evidencia para recomendar el tratamiento profiláctico con antifúngicos en pacientes con LCC en tratamiento con Ibrutinib.

Métodos: Varón de 69 años diagnosticado en 2009 de LLC A0 IgVH mutada. En marzo de 2017 se reevalúa la enfermedad por aparición de síntomas B. En el estudio, se observa infiltración masiva de un 90,6% de serie linfoide con inmunofenotipo asociado a LLC- B y se describe un cariotipo normal con del(13q14) por FISH. Se decide iniciar tratamiento con esquema fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR). En octubre de 2018 presenta varios episodios de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos (AHAI), tratándose con corticoides y rituximab. Dada la refractariedad al tratamiento, se decide iniciar tratamiento con Ibrutinib en junio de 2019 con buena respuesta.

En noviembre de 2019 es hospitalizado para estudio de dolor en hemicara izquierda siendo diagnosticado por RMN de absceso cerebral temporal izquierdo (Figura 1). Tras la valoración del caso en sesión multidisciplinar, se decide no suspender Ibrutinib e iniciar tratamiento empírico con isavuconazol (hifas) y linezolid (Nocardia, Listeria entre otros). Se solicita RMN craneal de control en diciembre de 2019, evidenciándose aumento del tamaño del absceso cerebral (Figura 2). Al no presentar mejoría tras tratamiento médico, el paciente es ingresado en Neurocirugía para realizar exéresis del absceso cerebral, aislándose en el cultivo *Aspergillus fumigatus*. Finalmente, se decide modificar el antifúngico por voriconazol 300mg c/12h y cambiar Ibrutinib por Venetoclax.

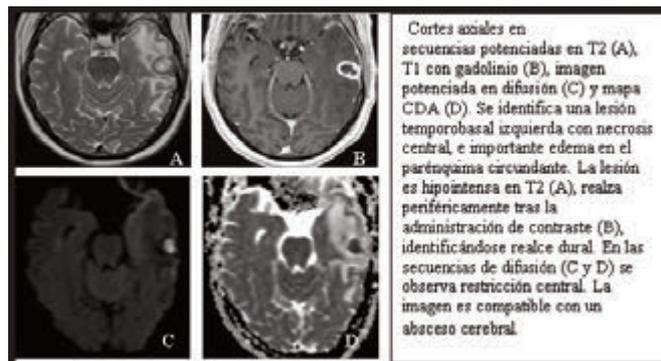


Figura 1.

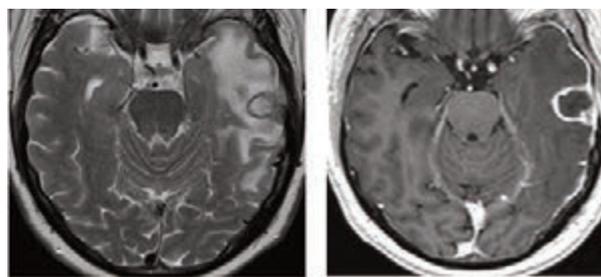


Figura 2.

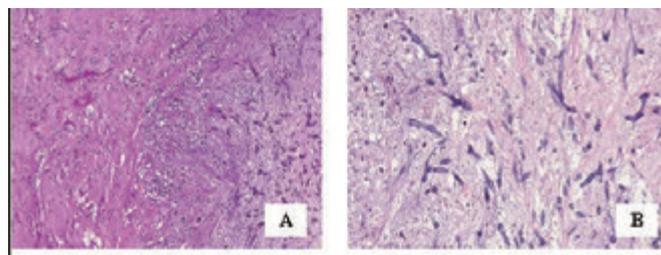


Figura 3.

Resultados: Tras finalizar la escalada de dosis de Venetoclax hasta 100 mg c/24h y reevaluar la LLC, se consigue una enfermedad mínima residual negativa. Tras seis meses de tratamiento, el paciente presenta aumento de transaminasas por lo que se decide disminuir las dosis de Venetoclax a 50mg c/24h y Voriconazol a 200mg c/12h consiguiendo mejoría de la hipertransaminasemia. Actualmente, el cuadro infeccioso se encuentra en resolución y el paciente no presenta signos de gravedad.

Conclusiones: Algunos pacientes tratados con Ibrutinib presentan aumento de los procesos infecciosos, esto puede explicarse por la inmuno-

supresión tras varias líneas de tratamiento recibidas previamente y el efecto del fármaco en el sistema inmune (disminuye la respuesta de linfocitos T, macrófagos, monocitos y neutrófilos). Las complicaciones infecciosas suelen aparecer tras pocos meses de iniciar tratamiento con Ibrutinib. Actualmente, no existe evidencia para recomendar profilaxis antifúngica en pacientes en tratamiento con Ibrutinib. En la aspergilosis cerebral en paciente en tratamiento activo con Ibrutinib es importante priorizar el tratamiento antifúngico dirigido, siendo necesario en algunos casos modificar el tratamiento de la LLC.

Conflicto de intereses: Ninguno de los autores tiene conflictos que declarar.

PO-154
SÍNDROME DE RICHTER, MÁS QUE UNA TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA

Rodríguez Fernández Alicia¹, De La Torre Corona Laura¹, Montero Benítez Julia¹, Bonete Román Mónica Clara¹, Martínez Chinchilla Carlos¹, Tallón Ruíz Inmaculada¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: El síndrome de Richter (SR) se define como transformación histológica (TH) de la Leucemia linfática crónica (LLC) a linfoma de alto grado. Prevalencia de 1-7% en la era de tratamiento quimioterápico y de 3-20% desde la inmunquimioterapia. Su diagnóstico exige únicamente demostración de TH. En un 90% ocurre hacia linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) y el resto a linfoma de Hodgkin (LH) o linfoma plasmablastico. La TH a LH puede ser tipo I (LH-like) o tipo II (LH clásico). Se han identificado diferentes vías moleculares de transformación, existiendo casos clonalmente relacionados y no relacionados con la población tumoral original.

Objetivos: Destacar la complejidad del proceso diagnóstico del SR, así como su heterogeneidad clínica y pronóstico variable.

Material y Métodos: Revisión de dos casos de LLC con TH, uno a LDCG-B y otro a LH-like, y estudio genético y de biología molecular completos.

Resultados: CASO 1. Varón de 73 años diagnosticado en febrero/2015 de LLC (CD20+ CD5+ CD43+) Binet A. FISH: ATM, del17p, tris12 y del13q negativos. Biología molecular (BM): IGHV mutado (VH4-34*01/JH6*02/DH5-18*01), TP53, NOCHT-1 y ATM no mutados. En febrero/2019 presenta dolor lumbar y adenopatías; PET-TAC: masa de partes blandas en pelvis menor de 9x10x7cm (SUVmáx de 40,5) y hepatoesplenomegalia. Biopsia de MO (BMO): LLC (CD20+ CD5+ CD23+). Biopsia ganglionar: LDCG-B, NOS; inmunohistoquímica: MUM1+, BCL2+, índice proliferativo 85%, CD5- CD23- CD43-; BM: TP53 no mutado, IGHV mutado (VH3-23*01/JH4*02/DH1-14*01). Según la bibliografía, la TH sin relación clonal, como es nuestro caso, implica un mejor pronóstico que la que tiene relación. Así pues, ante el diagnóstico de LBDCG de novo, se inició R-CHOP. No obstante, el paciente desarrolló síndrome hiperhemolítico y miocarditis, siendo éxitus en abril/2019. CASO 2. Varón de 73 años que en mayo/2014 se diagnostica de LLC (CD20+ CD5+ CD23+ CD43+) Binet C. FISH: ATM y del13q negativos, trisomía12 positivo. TAC al diagnóstico: adenopatías supra e infra diafragmáticas y hepatoesplenomegalia. En junio/2014 inicia Fludarabina+Ciclofosfamida, se suspende por toxicidad hematológica. En octubre/2014 se decide Rituximab+Bendamustina, se suspende tras 2 ciclos por alergia, habiendo conseguido normalización del hemograma, EMR 1,9% y disminución de adenopatías y hepatoesplenomegalia. Se decide actitud expectante. En septiembre/2017 presenta síntomas B, duplicación de linfocitos y trombopenia, se confirma infiltración medular por LLC (CD20+ CD5+ CD79a+) e inicia ibrutinib. En diciembre/2018 se diagnostica progresión por TAC y se realiza biopsia de adenopatía submaxilar, informada como LH-like (células tipo Reed-Sternberg CD20+ CD30+ CD15+ EBER+ sobre fondo de linfocitos pequeños CD20+ CD5+ CD23+ CD43+). BM: TP53 e IGHV no mutados. BMO: LLC (CD20+ CD5+ CD23+). Recibe tratamiento con 5 ABVD, con excelente respuesta metabólica por PET. En este caso, también TH hacia linfoma de novo, la evolución fue favorable, encontrándose el paciente actualmente en respuesta.

Conclusiones: Si bien la mayoría de los casos de SR representan TH con emergencia de una población clonal relacionada, existe un porcentaje de los mismos en el que no lo está, como los casos aquí presentados. La relación clonal tiene importantes implicaciones pronósticas para el paciente, siendo determinante en la elección terapéutica. Los

avances en el conocimiento de los factores genéticos y vías de señalización involucrados en la TH, podrían permitir el desarrollo de tratamientos dirigidos en un futuro próximo.

PO-155
LINFOMA DEL MANTO CD5-NEGATIVO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Vazquez Diaz Maria Sofia¹, Paumard Rodriguez Elena, Inmaculada Fernandez Camacho, Francisco Salas Hernández, Sanchez Garcia Joaquin, Martinez Losada Carmen

¹Hospital Universitario Reina Sofia

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo de linfoma no Hodgkin que fenotípicamente se caracteriza por una población monoclonal de línea B con positividad para CD5 y sobreexpresión de ciclina D1 asociada a la presencia de la translocación t(11;14) (q13;q32). Sin embargo, aproximadamente un 5% de los LCM son CD5 negativos (CD5-) y, su comportamiento clínico y valor pronóstico están pobremente caracterizados.

Objetivo: Analizar las características clínicas, supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con LCM CD5-, y compararlo con pacientes con LCM CD5 positivo (CD5+).

Métodos: Estudio retrospectivo de 63 pacientes con LCM desde Diciembre-1999 a Enero-2020 en nuestro centro. De los 63 pacientes, 52 (82,5%) pacientes son CD5+ y 11 (17,4%) CD5-. En el grupo de pacientes CD5+, un 38,5% (20) son \geq 65 años y 61,5% (32) son < 65 años, mientras que en los pacientes CD5-, 72,7% (8) son \geq 65 años y 27,3% (5) son < 65 años (p=0,03). Las características principales de ambos grupos se representan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la serie de pacientes (n=63).

CARACTERÍSTICAS	CD5- (11)	CD5+ (52)	p
SEXO			
• Masculino	63,6% (7)	75% (39)	0,4
• Femenino	36,4% (4)	25% (13)	
EDAD			
• \leq 65	27,3% (5)	61,5% (32)	0,03
• $>$ 65	72,7% (8)	38,5% (20)	
SÍNTOMAS B			
• NO	81,8% (9)	61,5% (32)	0,4
• SI	18,2% (2)	38,5% (20)	
ESTADIO ANN ARBOR			
• I-II	18,2% (2)	7,7% (4)	0,2
• III-IV	81,8% (9)	92,3% (48)	
LDH			
• ELEVADA	9,1% (1)	19,2% (10)	0,3
• NORMAL	90,9% (9)	80,8% (42)	
MPI			
• BAJO	36,4% (4)	36% (26)	0,2
• INTERMEDIO	45,4% (5)	21,2% (11)	
• ALTO	18,2% (2)	42,8% (25)	
VARIANTE HISTOLÓGICA			
• CLÁSICO	60% (6)	77,6% (32)	0,2
• PLÁSTICO	40% (4)	18,4% (9)	
• PLEOMÓRFICO	0%	3,4% (2)	
K67			
• $<$ 30%	80% (8)	66,7% (30)	0,4
• \geq 30%	20% (2)	33,3% (15)	
AFECTACION EXTRANODAL			
• \leq 1	36,4% (4)	65,4% (34)	0,1
• $>$ 1	63,6% (7)	34,7% (17)	
MASA BULKY			
• NO	9,1% (1)	9,6% (5)	0,9
• SI	90,9% (10)	90,4% (47)	
INFILTRACION MEDULA ÓSEA			
• NO	60% (6)	60% (31)	0,7
• SI	40% (4)	34% (16)	
INFILTRACION BAZO			
• NO	63,6% (7)	65,4% (34)	0,9
• SI	36,4% (4)	34,6% (18)	

Resultados: La mediana de seguimiento desde el diagnóstico fue de 40 meses (1-167 meses). La SG a los 8 años fue 34,7 \pm 8,6% en CD5+ vs 60,6 \pm 15,7% en CD5- (p=0,5). La SLE a los 8 años fue 46,6 \pm 8,9% en CD5+ vs 65,5 \pm 17,3% en CD5- (p=0,5). En los pacientes sometidos a AUTO-TPH la SG a los 8 años 40,7 \pm 14,5% en CD5+ vs 100% en CD5- (p=0,3), mientras que la SLE a los 8 años fue 52,7 \pm 10,8% en CD5+ vs 66,7 \pm 27,2% en CD5- (p=0,9). En los pacientes que no se realizaron AUTO-TPH la SG a los 8 años fue 22,9 \pm 9,7% en CD5+ vs 41,7 \pm 20,5% en CD5- (p=0,4) y la SLE a los 8 años fue 36,8 \pm 14,4% en CD5+ vs 75 \pm 15,3% en CD5- (p=0,3). El tratamiento en 1ª línea fue en ambos grupos, CD5+: 61,5% (32) R-HIPERCVD, 25% (13) RCHOP y 13,5% (7) otros

tratamientos, obteniendo un 57%(29) de respuestas completas (RC), 22% (3) de respuestas parciales (RP) y un 12%(2) no respuesta; CD5-: 60%(6) R-HIPERCYAD y 20% (2) RCHOP, obteniendo un 45,5% (5) de RC, un 27%(3) de RP y un 18%(2) no respuesta. Se realizó AUTO-TPH en un 53,8%(28) CD5+ vs 27,3%(3) CD5-. Se produjo recaída de la enfermedad en un 38,5%(20) de los CD5+ vs 36,4%(4) de los CD5-, con una mediana de meses de 31 (1-167) y 45 (7-161), respectivamente, siendo sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos un 5,8% (3) de los CD5+ y un 9,1% (1) de los pacientes CD5-. Un 40,4%(21) permanecen en RC en el grupo CD5+ y un 36,4%(4) en el grupo CD5-(p=0,2), mientras que un 53,8%(28) han fallecido en el grupo CD5+ y un 54,5%(6) en el CD5-(p=0,9), siendo la principal causa de muerte la progresión de la enfermedad.

Conclusión: Existe una tendencia a una mayor SG y SLE en los pacientes CD5- de forma global, que se mantiene en el subanálisis en función de realización de AUTO-TPH, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas probablemente por el pequeño tamaño de la muestra y un predominio de LCM CD5- en ≥ 65 años, siendo estadísticamente significativo.

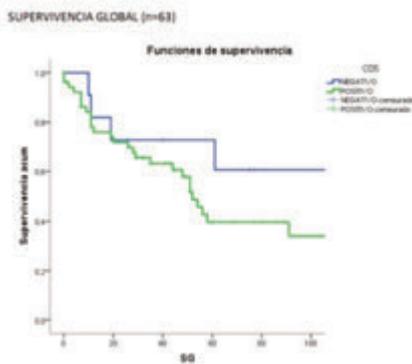


Figure 1.

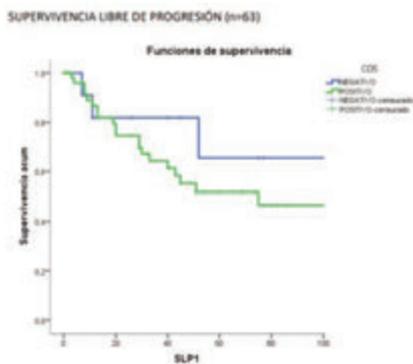


Figure 2.

PO-156
ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO EN VIDA REAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA ENTRE LOS AÑOS 2012 Y 2019

Carpizo Jiménez N.¹, Gómez-Cornejo Díaz F.¹, Andrés Hernández N.¹, Campano García A.¹, Cantalapiedra Díez A.¹, Bonis Izquierdo E.¹, Cidoncha Morcillo B.¹, Silvestre Cristóbal L.A.¹, Fernández Fernández E.¹, Gutiérrez Pérez O.¹, Fernández Fontecha E.¹, Pozas Mañas M.A.¹, Urrutia Rodríguez S.¹, Ortín Miguel M.¹, García-Frade Uria L.J.¹

¹Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

Introducción: La LLC-B es el SLPC más frecuente en nuestro medio.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional en el que incluyeron pacientes con diagnóstico de LLC-B en los años 2012-2019. Se realizó un análisis descriptivo del tratamiento, la respuesta y las complicaciones asociadas. Con el programa SPSS-IBM Statistics se hizo análisis de su-

pervivencia utilizando las variables de supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP).

Resultados: Se han analizado 70 pacientes, 44 hombres (62.86%) y 26 mujeres (37.14%). La mediana de edad fue 61 años (34-84). Se dividió 2 grupos de edad diagnóstica, con < 65 años (65.71%) y > 65 años (34.29%). La mediana de seguimiento fue 77.5 meses (12-336). Se estadió con la clasificación de Rai. 47.15% tenían estadio 0, 18.57% estadio I, 25.71% estadio II (riesgo intermedio: 44.28%), 7.14% estadio III y 1.43% un Rai IV (alto riesgo: 8.57%). 91.43% tenían inmunofenotipo clásico CD5+ y 8.57% eran CD5-. 35.71% presentaban mutación del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina; 64.29% la variante no mutada. Se valoró la mutación TP53, 12.86% eran positivos y 87.14% negativos. La citogenética se dividió en tres grupos de riesgo, siendo de riesgo bajo aquellas con del 13q (35.71%). Riesgo intermedio con trisomía 12 o cariotipo normal (57.14%). Y riesgo alto la del 17p, la mutación TP53 y la del 11q (18.57%). Recibieron tratamiento 49 (70%) y abstención terapéutica 21 (30%). El tratamiento en línea 1 más frecuente fue R-FC, 21 (42.86%), seguido de R-Bendamustina (R-B) 10 (20.41%), de R-Clorambucilo 9 (18.37%), e Ibrutinib 6 (12.24%). Recibieron línea 2 de tratamiento 21 pacientes, R-B (52.38%), Ibrutinib (33.4%) y Fludarabina (9.52%). 9 pacientes tuvieron línea 3 de tratamiento, Ibrutinib (40.7%), Venetoclax (29.65%) y R-CHOP (29.65%). 2 se sometieron a aloTPH. 31 (44.29%) tuvieron progresión de la enfermedad y 39 no (55.71%), con una mediana de SLP de 48 meses. La progresión por edad: un 45.83% en > 65 años vs 43.48% en < 65 años. La mediana de tiempo de recaída fue 24 meses para todos, 48 meses en < 65 años, y de 24 meses en > 65 años. Sufrieron una segunda recaída 7, en su mayoría > 65 años (71.43%). Han sido éxitos 12 pacientes (17.14%), encontrándose vivos 58 pacientes (82.86%), 18 pacientes (31.03%) en remisión completa. La supervivencia global (SG) a 5 años fue del 91.3% en < 65 y del 66.67% en > 65 años. Las causas de muerte fueron shock séptico (5), aplasia medular (3) y progresión a leucemia aguda (2). Uno desarrolló síndrome de Richter (LNH difuso).

Conclusiones: La LLC-B en muchos casos no va a precisar tratamiento y sólo observación, lo que permite estratificarse en grupos de riesgo por edad y situación biológica. La aparición de tratamientos frente a dianas biológicas ha permitido tasas elevadas de respuesta, menor número de efectos secundarios y mejor calidad de vida. Ello debería incidir en la SG.

No existen conflictos de interés en la presente comunicación.

PO-157
SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DEL PROTOCOLO CLORAMBUCILO-OBINUTUZUMAB EN PACIENTES CON LLC EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL. RESULTADOS EN HOSPITALES DE ARAGÓN

Rivas Estabén Irene¹, Ortiz López Alicia¹, Amarilla Lanzas Irene¹, Pimentel Feliciano Ana¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Angós Vázquez Sonia¹, Escobar Ramón María Jesús², Yus Cebrián Flor³, Cuadrado Orden Ignacio³, Sancho Val Luis Ignacio¹, Palomera Bernal Luis¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza; ²Hospital Ernest Lluch Martín de Calatayud; ³Hospital de Barbastro

Introducción: Clorambucilo-Obinutuzumab (Cl-O) es un régimen de inmuno-quimioterapia aprobado para pacientes con LLC unfit, ancianos o con comorbilidades que no son aptos para recibir un tratamiento quimioterápico intensivo con fludarabina o en aquellos en los que el tratamiento con bendamustina no sea recomendado.

Objetivo: Analizar la experiencia en la vida real en cuanto a seguridad y efectividad en primera línea del tratamiento Cl-O en pacientes tratados en centros de Aragón.

Metodología: Estudio descriptivo retrospectivo de 8 pacientes con LLC de 3 hospitales de Aragón (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, Hospital Ernest Lluch Martín de Calatayud y Hospital de Barbastro), tratados en primera línea y fuera de ensayo clínico desde diciembre de 2016 hasta junio de 2020 con protocolo Clorambucilo-Obinutuzumab. Antes del tratamiento los pacientes se valoraron con la escala de comorbilidades CIRS. Se han analizado datos demográficos, de la enfermedad, complicaciones y respuestas al tratamiento.

Resultados: Las características basales de los pacientes y la enfermedad son las siguientes: mediana de edad al diagnóstico: 78.5 años (66-86); mediana de edad al inicio del tratamiento: 80 años (69-86); sexo: 3 mujeres (37.5%) y 5 varones (62.5%). Estadio RAI I: 1 paciente (12.5%),

RAI II: 1 paciente (12.5%), RAI III: 3 pacientes (37.5%), RAI IV: 3 pacientes (37.5%). Estadio BINET B: 1 paciente (12.5%), BINET C: 7 pacientes (87.5%). Citogenética por FISH y estudios moleculares: trisomía del cromosoma 12: 1 paciente (12.5%); mutación gen *TP53* negativa en 6 pacientes (75%); mutación *IGHV* positiva en 1 paciente (12.5%) y negativa en 5 pacientes (62.5%); no realizado: 2 pacientes (25%). Puntuación en CIRS score: mediana 7 puntos (5-14), = 6 puntos: 7 pacientes (87.5%). ECOG 0: 4 pacientes (50%) y ECOG 1: 4 pacientes (50%). En el momento del análisis, ninguno de los 8 pacientes se encontraba en tratamiento con CI-O. En cuanto al número de ciclos recibidos, 6 pacientes completaron los 6 ciclos programados, 1 recibió 4 ciclos y 1 recibió 1 ciclo (por pancitopenia severa e insuficiencia respiratoria se decidió no continuar con el tratamiento). El 62.5% de los pacientes recibieron el tratamiento sin reacción infusional. Se produjeron 3 reacciones infusionales, el 33% en el día 1 del ciclo 1 (leve hipotensión arterial). No se reportó suspensión del tratamiento por reacción infusional grado 4. El 87.5% de los pacientes sufrió algún tipo de toxicidad grado III-IV: 50% neutropenia y 37.5% trombopenia, así como 3 casos de infección grado III-IV. Se evaluó la respuesta al final del tratamiento (EOT): las respuestas completas (RC) fueron del 87.5% (7 pacientes) y 1 paciente presentó progresión. Actualmente el 87.5% de los pacientes continúa sin recibir tratamiento de 2ª línea por ausencia de recaída, encontrándose el 62.5% asintomáticos y el 25% con menos infecciones de repetición. El paciente que progresó recibió a los 5 meses tratamiento de 2ª línea con Ibrutinib, sin obtener respuesta, encontrándose ahora con Rituximab semanal paliativo. No se han producido muertes.

Conclusiones: los resultados confirman la efectividad del tratamiento CI-O en el paciente frágil con LLC en vida real, con tasas de respuestas completas del 87.5%. Buen perfil de seguridad con baja tasa de infecciones graves y reacciones infusionales leves que no conllevan la suspensión del tratamiento de forma general. Declaro la ausencia de conflicto de interés.

neutropénicas. Fallecidos 3 pacientes: una con pancitopenia severa infiltrativa tras 3 ciclos por TRALI en contexto de neumonía; un paciente por IFI asociada a s.hemofagocítico a los 10 meses de finalizar tratamiento (en RP); otro fallecido tras ca.mediaestínico y ca.laringe tras 2 ciclos. No LA/SMD secundarios. Con mediana de seguimiento de pacientes vivos de 5 años, la duración de la respuesta (DOR) de 38.5 meses; 4 han recaído a los 30,37,49 y 52 meses y todos están vivos con tratamiento de 2ª línea. La Supervivencia Global (SG) de los 16 pacientes es de 43.5 meses. *Pacientes tratados con BR*(8) recibieron mediana de 6 ciclos (3-6); 6RC, 1NR y 1 no valorable. Ninguna anemia/trombopenia moderada-severa, 4 desarrollaron = 1 episodios de neutropenia G3-4. Ninguna neutropenia febril y la mitad alguna infección sin neutropenia.

Fallecieron 2 pacientes: uno por causa desconocida a los 5 días del 3º ciclo y otro por progresión tras 3 ciclos. No neoplasias 2º. Con mediana de seguimiento de pacientes vivos de 3 años, la DOR fue de 23 meses: 2 pacientes recaída a los 11 y 24 meses, sin evolución clonal y vivos con tratamiento de 2ª línea. SG de los 8 pacientes: 31.5 meses.

Conclusiones: La incidencia de alguna alteración citogenética fue frecuente, especialmente la del 13q, concordancia con los resultados reflejados en la literatura. Más de la mitad de los pacientes tenían perfil genético-molecular de riesgo intermedio (*IGHV* no mutado y/o delección ATM). Tanto FCR en paciente joven y "fit" como BR en paciente "vulnerable" más mayor y con comorbilidad, son tratamientos eficaces que consiguen respuestas prolongadas, incluso en pacientes de riesgo genético-molecular intermedio. Como se recoge en los diferentes ensayos clínicos, las principales toxicidades grado 3-4 de este tipo de Inmuno-QT son la neutropenia y las infecciones, especialmente en el tratamiento con FCR.

No conflictos de interés.

PO-158

INMUNOQUIMIOTERAPIA CON FCR O BR EN 1º LÍNEA EN PACIENTES CON LLC: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Padilla Conejo Irene¹, Vidal Manceñido María Jesús¹, Vidan Estébez Julia¹, Martín Aníbal², Almela Gallego Ágata¹, Fernández Ferrero Silvia¹, Castellanos Alonso Marta¹, Escalante Barrigón Fernando¹, De las Heras Rodríguez Natalia¹, Ramos Ortega Fernando¹

¹Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Farmacia.

Introducción: La inmuno-quimioterapia ha sido pilar de tratamiento de 1ª línea de LLC en la última década; actualmente está pasando a un 2º plano tras la aparición de tratamientos diana, más eficaces y con menos toxicidad hematológica, aunque a costa de tratamientos indefinidos y con mayor toxicidad extra-hematológica.

Objetivos: Recoger la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de LLC y tratados en 1ª línea con FCR (Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab) y BR (Bendamustina-Rituximab).

Material y métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo que recoge resultados de pacientes que iniciaron FCR o BR como 1ª línea para LLC en los últimos 10 años. (Excluidos pacientes con delección/mutación TP53)

Resultados: En el periodo 2010-2019, 24 pacientes iniciaron FCR/BR como 1ª línea para LLC: 17 hombres y 7 mujeres. Edad mediana: 62.5 años. Tratados con FCR 16 de 24 pacientes (edad mediana 58); con BR se trataron 8 con (edad mediana 72). Ratio de mujeres/hombres similar en ambos grupos. Puntuación media del CIRS: 3.9 en pacientes que recibieron FCR y 7.3 en los que recibieron BR. Alteraciones citogenéticas estudiadas en 22 pacientes (91.7%), encontrando algún tipo de alteración en 17 (77%): 10 con delección del 13q y 7 delección 11q. El estado mutacional de *IGHV* estudiado en 16 pacientes: no mutado en 10 y mutado en 6. El 50% pacientes tenían perfil genético-molecular de riesgo intermedio. Estadíos Rai/Binet: 10 pacientes estadio I/A, 3 II/A, 5 II/B y 6 IV/C; sin diferencias entre los dos grupos de tratamiento. Durante el tratamiento, 2 pacientes no profilaxis con Aciclovir y Seprin (comenzaron el tratamiento en 2010-2011). *Pacientes tratados con FCR*(16) recibieron mediana de 6 ciclos (2-8); 13RC (81.3%), 1RP, 1NR y 1 no valorable. Ninguna anemia/trombopenia G3-4, 5 neutropenias G3-4; 3 presentaron = 4 episodios de neutropenia febril y 4 infecciones leves no

Síndromes Mielodisplásicos

PO-159

SOBRECARGA FÉRRICA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS/MIELOPROLIFERATIVOS CON MUTACIONES DEL GENSF3B1.

Remacha Sevilla Angel F.¹, Payán-Pernía Salvador¹, Serra Ferrer Marta¹, Sánchez-García Jana², Pérez Cases Ana², Cerdá Gordillo Natalia², Oñate Hospital Guadalupe³, Aljarilla Medina Alba³, Pratorcorona Canela Marta³, Nomdedéu Guinot José F.³

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ³Servicio de Hematología. Hospital de Sant Pau, Barcelona

Introducción. Un 10-20% de los síndromes mielodisplásicos (SMD) presenta sobrecarga férrica (SF) al diagnóstico; la eritropoyesis ineficaz produce una disminución de hepcidina que media un aumento en la absorción intestinal de hierro. La SF influye negativamente en múltiples aspectos de la evolución de los SMD. La mutación de *SF3B1* define un subtipo de SMD con sideroblastos en anillo (SA), buen pronóstico y predisposición a la SF.

Objetivo. Evaluar el metabolismo férrico según el estado mutacional de *SF3B1* en neoplasias hematológicas.

Metodología. Se evaluaron 100 casos consecutivos en los que se había estudiado *SF3B1*. Se recogieron datos, correspondientes al momento del diagnóstico, del hemograma, el conteo de SA, el índice de saturación de la transferrina (IST) y la ferritina sérica (Ft). Se compararon los resultados según el estado mutacional (mutado vs no mutado) y se compararon entre sí las diferentes mutaciones) usando la *t* de Student, posteriormente se realizó un análisis multivariante con las variables significativas (regresión logística) y se estudió el valor diagnóstico (curvas ROC).

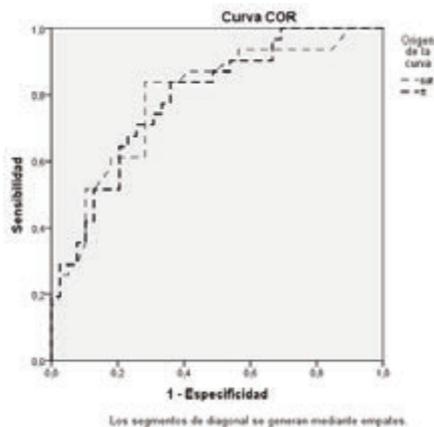


Figura 1. Curva ROC del valor diagnóstico de la ferritina sérica y de la saturación de la transferrina para predecir el estado mutacional del gen *SF3B1*.

Resultados. Setenta casos consistieron en SMD o síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP): 22 SMD-SA y displasia unilínea (16 con *SF3B1* mutado), 19 SMD-SA y displasia multilínea (10 con *SF3B1* mutado), 5 SMD/SMP-SA y trombocitosis (4 con *SF3B1* mutado), 17 SMD de otro tipo (ninguno mutado) y 7 SMD/SMP de otro tipo (1 caso de leucemia mielomonocítica crónica que presentaba un 4% de SA, con mutación). De estos 70, en 67 se disponía del conteo de SA. El resto de casos en que se evaluó *SF3B1* fueron 7 SMP, 3 LMA, y otros 19 casos de afectación no neoplásica; el estudio fue negativo. Las mutaciones más frecuentes fueron: K700E (n=14), K666R/E (n=7), E622D (n=6) y H662Q (n=4). Se compararon los 31 casos con mutación y los 35 sin ella; se diferenciaron en la cifra de SA, pero también en el patrón de SF, con IST y Ft significativamente superiores en los primeros (p<0,0001 y p=0,003, respectivamente). En el análisis multivariante, sólo el IST fue significativo (p<0,0001) y la FT mostró una tendencia (p=0,08). En el análisis ROC (Figura 1) el valor diagnóstico (área bajo la

curva ROC) fue del 79,1% para el IST y del 78,9% para la Ft. Además, todos los casos con IST>80% o con Ft>1100 µg/l eran casos con mutación de *SF3B1*. No se encontraron diferencias según la mutación.

Conclusiones. En SMD o SMD/SMP con *SF3B1* mutado existe SF desde el diagnóstico. No se observaron diferencias entre las diferentes mutaciones. Los valores iniciales de Ft e IST tienen un moderado valor diagnóstico para predecir el estado mutacional, aunque un IST>80% o una Ft>1100 µg/l predicen la presencia de mutación en *SF3B1*.

Bibliografía

1. Remacha ÁF, Arrizabalaga B, Villegas A, et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Ann Hematol.* 2015;94:779-787.
2. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. *SF3B1* mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood.* 2015;126:233-241.

PO-160

PAPEL DE LA SOBRECARGA FÉRRICA EN EL ESTROMA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Muntion Olave Sandra¹, Jimenez Solas Tamara, López Cadenas Felix², Ortega Herrera Rebeca, Preciado Pérez Silvia, Gomez De La Torre Armenteros Ana³, Lumbreras González Eva, Janusz Kamila⁴, Sanchez-Guijo Martin Fermin¹, Diez Campelo Maria¹

¹Instituto Biosanitario de Salamanca. Hospital Universitario de Salamanca; ²Universidad Salamanca Hospital Universitario de Salamanca; ³Centro de Investigación del Cáncer Instituto Biosanitario de Salamanca.; ⁴Hospital Reina Sofía de Córdoba

Introducción: El estroma medular está muy implicado en desarrollo y progresión de los síndromes mielodisplásicos (SMD). Distintos factores, como el estrés oxidativo (EO), determinan también la evolución de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con SMD presentan EO por la dependencia tranfusional de su enfermedad favoreciendo la formación de radicales libres de oxígeno (ROS). ROS actúa negativamente sobre las células hematopoyéticas pero su papel en células mesenquimales (CSM) es poco conocido. Por este motivo nos planteamos si también el estroma se afecta por el EO y podría tener implicación pronóstica.

Material y métodos: empleamos muestras de MO de 5 donantes sanos y 18 pacientes con SMD (9 pacientes con sobrecarga férrica, ferritina >1000 ng/mL, y 9 pacientes con niveles inferiores). Se obtuvieron CSM-MO y expandieron hasta fase 3. La detección de ROS en CSM se realizó mediante CMF (2 -7 10µM H2DCF-DA). El análisis del daño del DNA se realizó mediante el estado de fosforilación de la quinasa ATM y la histona pH2A.X. Se realizaron arrays de expresión Clariom S human Array, Affymetrix.

Resultados: Las CSM-SMD presentan mayores niveles intracelulares de ROS, más roturas de la doble cadena de ADN y mayor daño global de DNA que las CSM-controles (A) p=0.014 sanos vs SMD-Fe baja y p=0.031 sanos vs SMD Fe alta; B) p=0.02 sanos vs SMD-Fe baja y p=0.034 sanos vs SMD-Fe alta; C) p=0.039 sanos vs SMD-Fe baja, p=0.034 sanos vs SMD-Fe alta y p=0.019 SMD-Fe baja vs SMD-Fe alta, respectivamente, Figura 1). Los arrays de expresión demostraron la alteración significativa de 853 genes en CSM-SMD y sobrecarga férrica en comparación con CSM-SMD sin SF: 451 estaban sobre expresados y 402 infraexpresados (Figura 2).

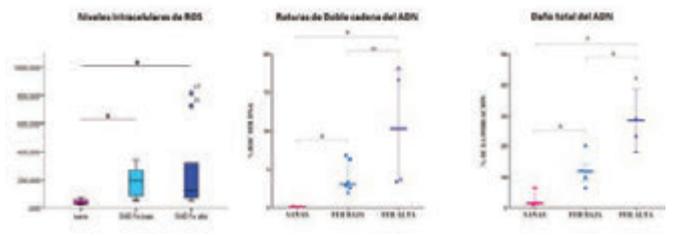


Figura 1.

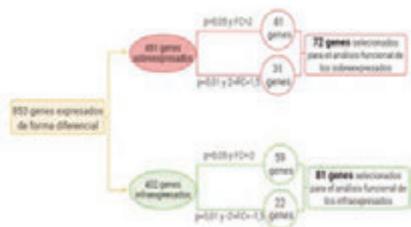


Figura 2.

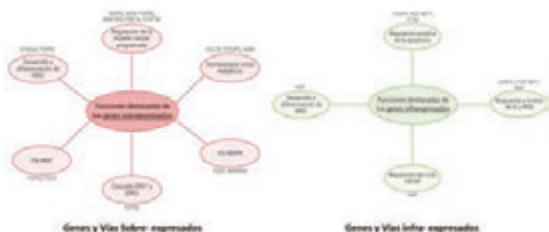


Figura 3.

Dentro de los genes y vías sobre e infra expresados en CSM-SMD con SF, cabe destacar (Figura 3): *Homeostasis de iones metálicos probablemente inducida por la mayor cantidad de hierro en estos pacientes con sobrecarga férrica. Entre los genes infraexpresados, están los implicados en respuesta a niveles de O₂ y ROS podría explicar una tolerancia de MSC al EO. La cual, podría estar en concordancia con la sobreexpresión del gen ADM en CSM-SMD y sobrecarga férrica y por tanto la resistencia a ROS. *Genes efectores de la vía PI3K/Akt e infraexpresado el gen de la caspasa-3 en CSM de pacientes con sobrecarga férrica respecto a las de pacientes sin sobrecarga, que están expuestos a menos estrés oxidativo. Entre los genes sobreexpresados encontramos CARD6 que activa la ruta de señalización de NF-κB que contribuye a una proliferación anormal, resistencia a la apoptosis y progresión de la enfermedad. *Infraexpresión de genes reguladores positivos de apoptosis por lo que las CSM de pacientes con SMD y sobrecarga férrica, presentan mayor resistencia a la apoptosis. *Sobreexpresión de la vía de WNT contribuye a la patogénesis de los SMD y aumenta la probabilidad de transformación a LMA.

Conclusiones: 1. CSM-SMD tienen mayores niveles de ROS y un mayor daño total del DNA que CSM-control. 2. El patrón de expresión de los pacientes con SMD y sobrecarga férrica es significativamente diferente al perfil de pacientes con SMD sin sobrecarga férrica. 3. CSM-SMD y sobrecarga férrica presentan sobreexpresión de genes, como ADM, que participa en la tolerancia al estrés oxidativo. 4. CSM-SMD y sobrecarga férrica presentan infraexpresión de genes implicados en respuesta a niveles de O₂ y ROS.

Financiado: Bio1600005 y PI17/01741

Ninguno de los autores presenta conflicto de interés

PO-161

DESPISTAJE DE MUTACIONES EN LÍNEA GERMINAL EN PACIENTES CON SMD Y LMA: A QUIÉN SE LE DEBERÍA REALIZAR?

Santiago Marta¹, Gil José Vicente², Avetisyan Gayane², Cerdón Lourdes², Martín Beatriz², Liquori Alessandro², Ibáñez Mariam², Mora Elvira¹, Sargas Claudia², González Elisa², Boluda Mireia², Morote Mireya², Llop Marta¹, Montesinos Pau¹, Barragán Eva¹, Sanz Miguel Ángel¹, Sanz Guillermo¹, Zúñiga Ángel¹, Such Esperanza¹, Cervera José¹

¹Hospital La Fe; ²Instituto Investigación Sanitaria La Fe

Introducción: Las neoplasias mieloides hereditarias (NMH) son entidades clínicas raras pero cada vez más importantes. Afectan al 5-10% de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA). La revisión de la OMS en 2016 destaca su relevancia al crear la categoría de “neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal”, que las distingue de las neoplasias mieloides esporádicas. La historia familiar es clave en la identificación de un posible caso de NMH. Es importante que los especialistas sepan identificar estas neoplasias para poner en marcha el proceso del consejo genético cuyo ob-

jetivo final es reducir el impacto que el cáncer tiene en estas familias.

Métodos: Llevamos a cabo una entrevista exhaustiva a 46 pacientes con SMD y LMA (16-76 años) para conocer su historia personal y familiar de cáncer, antecedentes de citopenias, defectos del desarrollo y asociación con síntomas relacionados con algunas NMH. Interrogamos a los pacientes de forma presencial o telefónica e incluimos pedigrís familiares de, al menos, 3 generaciones.

Resultados: De los 46 pacientes con SMD y LMA, 34 (74%) contaban con antecedentes familiares onco-hematológicos. 11 (24%) tenían varios familiares afectados de cáncer sólido en rama materna o paterna (al menos 2 de primer grado, ó 1 de primer grado + 2 de segundo grado). 4 pacientes (9%) presentaban al menos 1 familiar de primer grado ó 2 de segundo grado con neoplasia hematológica. 13 pacientes (28%) presentaban >1 neoplasia oncohematológica. 8 (17%) relataban antecedentes personales o familiares de citopenias crónicas no filiadas. Los familiares de 9 pacientes (20%) presentaban malformaciones físicas, retraso del crecimiento o retraso mental. 4 pacientes (9%) tenían antecedentes personales o familiares de enfermedad pulmonar tipo fibrosis o enfisema, 2 (4%) cirrosis no filiada, 11 (24%) alteraciones cutáneas y 1 (2%) infecciones frecuentes. Ningún paciente relató historia de alteraciones ungueales. 6 de los pacientes entrevistados (13%) tenían <40 años al diagnóstico de la neoplasia mieloide y los familiares de 9 pacientes (20%) eran <40 años al diagnóstico de su neoplasia.

Conclusiones: Dado que el cáncer es una enfermedad frecuente, muchos pacientes presentaron antecedentes familiares onco-hematológicos como consecuencia del azar. Algunos pacientes con NMH pueden no presentar inicialmente un historial familiar sospechoso debido a la falta de conocimiento sobre familiares, causas inexplicables de muerte en la familia, penetrancia incompleta, expresividad variable o mutaciones de novo. Para la selección de candidatos al análisis molecular de predisposición a NMH, no basta por tanto con los antecedentes familiares; sino que han de tenerse en cuenta otros factores como: edad al diagnóstico <40 años, citopenias crónicas o antecedente personal de múltiples neoplasias, múltiples antecedentes familiares onco-hematológicos o de inicio temprano, historia personal o familiar de sintomatología relacionada con síndromes de predisposición hereditaria. Por ello, la anamnesis dirigida es crítica en la selección adecuada de estos pacientes.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PO-162

LAS CÉLULAS MESENQUIMALES COMO POTENCIAL HERRAMIENTA TERAPÉUTICA EN LA MEJORA DE LA HEMATOPOYESIS SANA RESIDUAL DE LOS PACIENTES SMD DE BAJO RIESGO

Jiménez Solas Tamara¹, Muntión Olave Sandra¹, López Cadenas Félix¹, Ortega Herrera Rebeca¹, Martín Izquierdo Marta², González Martínez Teresa², Januz Kamila², Ezponda Itoiz Teresa³, Vilas Amaia³, Alfonso Ana⁴, Prósper Felipe⁴, Molero Antonieta⁵, Valcárcel David⁵, Sánchez-Guijo Martín Fermín¹, Díez Campelo María¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca; ²Servicio de Citogenética, Hospital Universitario de Salamanca-CIC, Salamanca; ³Área de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona; ⁴Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Vall d’Hebron, Barcelona

Introducción: Las células mesenquimales del estroma (MSC), juegan un papel fundamental en la fisiopatología de los SMD. Así, las MSC de pacientes SMD se caracterizan por tener una pobre capacidad de soporte hematopoyético y su disfunción contribuye a la expansión del clon maligno. Considerando la participación de las MSC en la fisiopatología de los SMD, nuestro objetivo es estudiar si las MSC sanas podrían tener potencial terapéutico en la regulación positiva de la hematopoyesis sana residual de los pacientes con SMD de bajo riesgo.

Métodos: Se analizaron muestras de médula ósea (MO) de pacientes SMD (n=15), todos de la categoría SMD-DM [WHO 2017] de bajo riesgo (IPSS: riesgo bajo/int-1 e IPSS-R: de muy bajo a intermedio) de nuevo diagnóstico, no expuestos a tratamiento hematológico, así como de donantes sanos (n=12), y se aislaron las células mononucleadas (MNC) y MSC de cada caso, las cuales se expandieron según la metodología estándar hasta pase 3. Se estableció un modelo de co-cultivo a corto plazo en transwell (proporción MNC:MSC de 3:1, durante 48h) con diferentes combinaciones celulares:

- Control MNC-SMD (MNC basales, no co-cultivadas)

- Control MNC-Sanas (MNC basales, no co-cultivadas)
- Grupo 1.1. MNC-SMD co-cultivadas MSC-SMD
- Grupo 1.2. MNC-SMD co-cultivadas MSC-SANAS
- Grupo 2.1. MNC-Sanas co-cultivadas MSC-SMD
- Grupo 2.2. MNC-Sanas co-cultivadas MSC-Sanas
- Grupo 3. MNC Mix (SMD+Sanas) co-cultivadas MSC-SMD
- Grupo 4. MNC Mix (SMD+Sanas) co-cultivadas MSC-Sanas

Tras las 48h de cultivo, se recogieron las MNC de cada grupo y se realizaron ensayos clonogénicos en medio semisólido de metilcelulosa con EPO, a 37°C y 5% CO₂. Pasados 14 días de incubación, se hizo el recuento de las CFU eritroides (CFU-E) y granulo-monocíticas (CFU-GM) por 5000 MNC sembradas.

Resultados: En estado basal, sin co-cultivo con MSC, las MNC-SMD presentan una formación deficiente de CFU-E y CFU-GM respecto a las MNC-Sanas, además de un desequilibrio entre el n° de CFU y clusters, lo que traduce una hematopoyesis defectuosa en los pacientes con SMD (Figura 1). Cuando analizamos las MNC de pacientes con SMD, Fig. 2 y 3, observamos cómo la adición de MSC, especialmente las sanas, mejora la formación de colonias, tanto eritroides (Figura 2) como granulomonocíticas (Figura 3). En un ambiente que simule la condición del enfermo, con mezcla de MNC de SMD y sanas (hematopoyesis residual), grupos 3 y 4, la mejor recuperación de la capacidad hematopoyética se produce con la adición de MSC-Sanas. En conjunto, nuestros resultados sugieren que las MSC-Sanas tienen la capacidad de rescatar la hematopoyesis sana residual, y por tanto, podrían ser una nueva terapia para los pacientes con SMD de bajo riesgo.

Conclusiones: El uso de MSC-Sanas en nuestros pacientes podría mejorar su capacidad clonogénica. Por tanto, podrían inducir la restauración parcial del potencial hematopoyético de estos pacientes.

Financiación: PI17/01741

Ninguno de los autores presenta conflicto de interés.

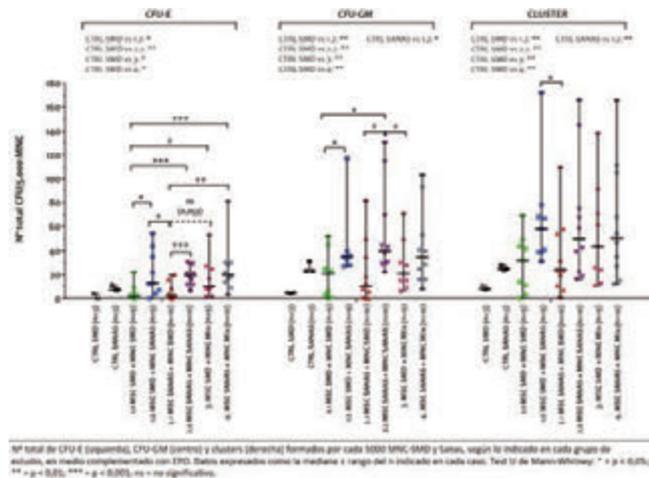


Figura 1.

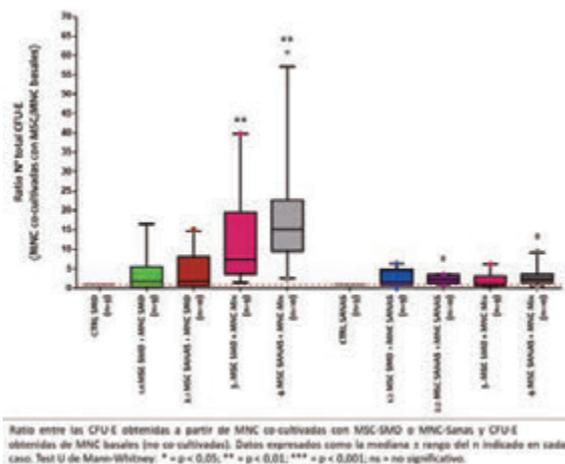


Figura 2.

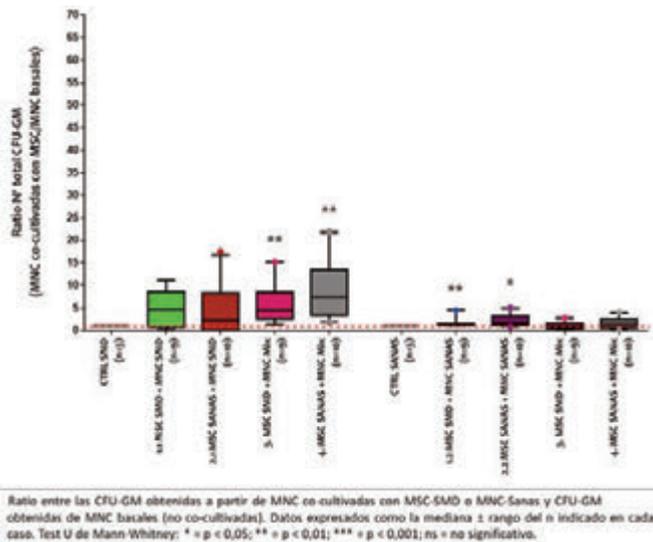


Figura 3.

PO-163

IMPACTO DEL SOPORTE TRANSFUSIONAL EN LA SUPERVIVENCIA Y LAS COMORBILIDADES EN LOS PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO (ANÁLISIS POST HOC DEL ESTUDIO ERASME)

Montoro Julia¹, Pomares Marin Helena², Coll Rosa³, Bernal del Castillo Teresa⁴, Tormo Mar⁵, Jiménez Ana⁶, Oartzabal Itziar⁷, Díez-Campelo María⁸, Ramos Fernando⁹, Romero Rafael¹⁰, Salido-Fierrez Eduardo¹¹, Pedro Carne¹², Bargay Joan¹³, Hernández Rivas José Ángel¹⁴, López Rocío¹⁵, Valcárcel David¹

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²ICO-Hospital Duran i Reynals, IDI-BELL; ³ICO-Hospital Universitari Doctor Josép Trueta; ⁴Hospital Universitario Central de Asturias; ⁵Hospital Clínico Universitario de Valencia e Instituto de Investigación INCLIVA; ⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁷Hospital Universitario Araba; ⁸Hospital Universitario de Salamanca; ⁹Hospital Universitario de León; ¹⁰Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra; ¹¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; ¹²Hospital del Mar; ¹³Hospital Son Llàtzer; ¹⁴Hospital Universitario Infanta Leonor; ¹⁵Celgene S.L.U

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son enfermedades neoplásicas caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz que produce principalmente anemia. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la carga transfusional en la supervivencia y las comorbilidades en pacientes diagnosticados de SMD de bajo riesgo incluidos en el estudio ERASME.

Métodos: Análisis post hoc del estudio post-autorización, observacional, prospectivo y multicéntrico realizado en España (estudio ERASME) en pacientes con reciente diagnóstico de SMD según la clasificación OMS 2008 y clasificados como de bajo riesgo (IPSS de bajo riesgo e intermedio 1) Los pacientes se estratificaron según la dependencia transfusional en dependientes de transfusión (DT) o no dependientes de transfusión (NDT) y a su vez según el requerimiento transfusional (criterios IWG 2018) en alto régimen transfusional (ART, =8 concentrados de hematías [CH] en 16 semanas) o bajo régimen transfusional (BRT, <8 CH en 16 semanas). Se analizaron las transfusiones, la evolución de la ferritina, el uso de eritropoyetina (EPO), la supervivencia global (SG) y la comorbilidad (Escala de Puntuación Acumulativa de Enfermedad en Geriatría, CIRS-G).

Resultados: Se incluyeron 214 pacientes con SMD de bajo riesgo de los cuales 90 (42,1%) eran DT (13 [14,4%] ART, 77 [85,6%] BRT) y 124 (57,9%) NDT. Las características demográficas y clínicas se detallan en la tabla 1. El 31,4% de los pacientes que inicialmente estaban en estrategia de observación recibieron EPO tras una mediana de 13,5 meses y el 18,2% acabaron recibiendo alguna transfusión. El 30,2% de los pacientes tratados inicialmente con EPO recibieron posteriormente otro tratamiento. La mediana de CH durante todo el estudio fue de 14,0 (más detalles en Tabla 2). La mediana de los niveles de ferritina en DT se in-

crementó significativamente entre la visita basal y el momento de progresión de la enfermedad (351,6 a 931,9 ng/dL, p=0,0082).

Con una mediana de seguimiento de 37,2 (35,6-42,0) meses en los pacientes vivos, el 30,8% había fallecido. La DT se asoció a una peor supervivencia (mediana 32,6 meses en DT vs no alcanzada en NDT; p<0,0001). Los pacientes con ART presentaron peor supervivencia que los BRT (mediana 11,8 vs 35,6 meses; p=0,0276). Los pacientes que tenían DT, tenían un mayor número de comorbilidades (mediana 6,0 vs 4,0, p=0,0004) y mayor severidad de las mismas (mediana 1,7 vs 1,5, p=0,0128) que los NDT. Además, la severidad empeoró en mayor grado durante el periodo de seguimiento en los pacientes con DT vs NDT (2,0 vs 1,4, p=0,0037), lo que, como hipótesis, se podría atribuir al efecto de la anemia sobre la comorbilidad previa.

Conclusiones: Nuestros datos confirman, en una serie prospectiva y representativa de la población de pacientes con SMD de bajo riesgo en España, que la dependencia transfusional es frecuente en ellos y que parece asociarse a una peor supervivencia y un empeoramiento de la comorbilidad existente en el momento del diagnóstico.

Financiación: Celgene S.L.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

	Pacientes dependientes de transfusión N=90	Pacientes no dependientes de transfusión N=124	#
Edad, mediana (Q1-Q3), años	79,5 (73,0-82,0)	75,0 (68,0-81,0)	0,0131
Género, n (%)			
Hombre	47 (52,2%)	69 (55,6%)	
Mujer	43 (47,8%)	55 (44,4%)	0,6188
Raza, n (%)			
Caucásico	90 (100%)	124 (100%)	—
Hemoglobina, mediana (Q1-Q3), g/dL	9,0 (7,9-9,5)	11,3 (10,0-12,6)	<0,0001
Estado de actividad ECOG, n (%)			
0	24 (26,7%)	75 (60,5%)	
1	42 (46,7%)	36 (29,0%)	
2	17 (18,9%)	5 (4,0%)	<0,0001
3	2 (2,2%)	2 (1,6%)	
Clasificación OMS 2008, n (%)			
AKIA	15 (16,7%)	9 (7,3%)	
CROM	47 (52,2%)	74 (59,7%)	0,1503
AREB-1	12 (13,3%)	13 (10,5%)	
AREB-2	2 (2,2%)	1 (0,8%)	
S ₀	5 (5,6%)	5 (4,0%)	
SMD no clasificable	7 (7,8%)	4 (3,3%)	
CRDU	6 (6,7%)	18 (14,5%)	
Categorías de riesgo IPSS-R ¹ , n (%)			
Muy bajo	14 (15,6%)	39 (31,5%)	
Bajo	43 (47,8%)	61 (49,2%)	0,0013
Intermedio	20 (22,2%)	9 (7,3%)	
Alto	6 (6,7%)	2 (1,6%)	
Muy alto	0	2 (1,6%)	
Sin metafeases	7 (7,8%)	11 (8,9%)	

Para seleccionar a los pacientes se siguió la clasificación IPSS (riesgo bajo/intermedio/L), así como se usó el criterio de menor dependencia según la clasificación IPSS-R.
AKIA, anemia refractaria con sideroblastos anillos; AREB-1, anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1; AREB-2, anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2; CRDU, citopenia refractaria con displasia multilineal; CROM, citopenia refractaria con displasia en SMD de una sola línea; S₀, Anemia refractaria con displasia multilineal; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMD, síndrome mielodisplásico.

Tabla 2. Descripción de las transfusiones.

	Pacientes transfundidos N=90
Requerimiento transfusional, n (%)	
<8 concentrados de hematías en 16 semanas	77 (85,6%)
≥8 concentrados de hematías en 16 semanas	13 (14,4%)
Transfundidos antes del diagnóstico de SMD, n (%)	30 (33,3%)
Tiempo entre 1ª transfusión y diagnóstico, mediana (Q1-Q3), meses	0,3 (0,0-1,4)
Transfundidos después del diagnóstico de SMD, n (%)	72 (80,0%)
Tiempo entre diagnóstico y 1ª transfusión, mediana (Q1-Q3), meses	6,9 (2,4-16,6)

Q1, primer cuartil; Q3, tercer cuartil; SMD, síndrome mielodisplásico

PO-164

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: ESTUDIO EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Gómez Martínez A¹, Hernández Mata C¹, Martín-Consuegra Ramos S¹, Pinzón Mariño S¹, García Ortego A¹, González Gómez E¹, Moreno Carbonell M¹, López Peña A¹, Rodríguez Lefler C¹, Civeira Marín M¹, Delgado Beltrán P¹, Montañés Gracia M¹, Iborra Muñoz A¹, Menéndez Jandula B¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: El término Síndrome Mielodisplásico (SMD) engloba a un conjunto heterogéneo de patologías caracterizadas por displasia en las distintas líneas celulares, citopenias, curso clínico variable y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda.

Material y Métodos: Para valorar la incidencia real de dicha patología en nuestro medio, se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo de pacientes con sospecha diagnóstica de SMD en el Hospital Universitario Miguel Servet entre 2018 y 2019. Sólo fueron incluidos aquellos pacientes diagnosticados siguiendo los criterios de la clasificación de la OMS 2016. Se analizaron variables sociodemográficas, analíticas y citogenéticas, obteniéndose los datos a través del registro de historia clínica electrónica.

Resultados y Discusión: Se obtuvo una muestra de 169 pacientes con sospecha diagnóstica de SMD, confirmándose el diagnóstico en 99 (58,6%), incidencia anual de 1/10.000 habitantes en nuestra área sanitaria. El 59,6% eran varones y el 40,4% eran mujeres. La edad media fue de 76 años (DE: 13,26) y el 87% de los pacientes tenían más de 61 años. La presencia de citopenias fue el principal motivo de estudio (92%). El 94% de los SMD fueron de origen primario. En el momento del diagnóstico, se analizaron variables hematimétricas y medulograma. El porcentaje medio de blastos en médula al diagnóstico fue del 3%. En la mayoría de pacientes existía displasia en al menos 2 series en diferente proporción (grado medio de displasia por series: granulocítica 41,92%, eritroide 12,74% y megacariocítica 27,32%). Las frecuencias relativas respecto a los SMD según su clasificación de la OMS (2016) fueron: SMD con displasia multilineal (48%), SMD con displasia unilínea (17%), SMD con exceso de blastos tipo 2 (10%), SMD con sideroblastos en anillo y displasia multilineal (8%) y SMD con exceso de blastos tipo 1 (7%). El 8% restante estaba constituido por diagnósticos de neoplasia mielodisplásica o mieloproliferativa (con presencia de los 3 subtipos). Hematimétricamente destacaban valores medios de los principales parámetros analíticos (Tabla 1), objetivándose mínima presencia de blastos en sangre periférica (porcentaje medio de 0,09%). El 22% de los pacientes mostraba alguna alteración citogenética con diferente índice pronóstico según la clasificación de estratificación pronóstica genética de la ELN de 2017 (Tabla 2). Respecto a variables terapéuticas, el 58% de los pacientes recibieron tratamiento con 5-Azacitidina, EPO, G-CSF y Eltrombopag. El 42% de pacientes no precisaron tratamiento y su estrategia terapéutica se basó en vigilancia activa. Fue necesario tratamiento de soporte con hemoderivados en el 21,43% de casos. Se obtuvo respuesta al tratamiento (cifras hematimétricas en rango de normalidad) en el 42% de los pacientes. De los 99 pacientes, sólo 7 presentaron transformación a leucemia mieloide aguda (7%) y fallecieron 24 de todos ellos (24,49%).

Conclusiones: Los SMD son relativamente frecuentes en la población general de edad avanzada y sexo masculino. Debe de ser sospechado en pacientes con esas características que presentan algún tipo de citopenia. El estudio citogenético es importante porque tiene un gran valor diagnóstico. Al igual que ocurre en la literatura descrita, más de 2/3 de nuestros pacientes presentaron cariotipo normal. En nuestra serie de casos el tipo de mutaciones demostraron un determinado índice pronóstico: aquellos pacientes que presentaban alteraciones citogenéticas de pronóstico adverso presentaron mortalidad superior que aquellos con alteraciones de pronóstico favorable.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con el artículo.

PO-165

ESTUDIO DEL IMPACTO PRONÓSTICO DE LA AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN EL HOSPITAL SON LLÀTZER

Herráez Balanzat Inés¹, Del Campo García Raquel¹, Mascaró Riera Martín¹, Cladera Serra Antonia¹, Borrás Vives José Bartolo¹, González Bachs Elena¹, Gómez Pérez Delia¹, Guerra Hernando José María¹, Vázquez Fernández Irene¹, Amer Salas Neus¹, Astudillo Romero Ivonne Lizett¹, Bargay Leonart Juan José¹

¹Servicio Hematología, Hospital Universitario Son Llàtzer. IdISBa

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto heterogéneo de trastornos oncohematológicos caracterizados por hematopoyesis clonal, citopenias y alteraciones en la maduración celular. Existe riesgo de transformación a leucemia aguda mieloblástica

(LAM), cuya incidencia depende del subtipo. Se han desarrollado diferentes índices que pronostican la supervivencia y riesgo de transformación. Recientemente, se ha descrito el rol de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW), que describe la heterogeneidad del tamaño de los hematíes, como factor pronóstico sobre todo en aquellos pacientes con blastos <5% al diagnóstico.

Objetivo: Validar y contrastar el parámetro RDW como índice pronóstico en nuestra serie de pacientes.

Metodología: Se realiza recogida de datos retrospectiva de los pacientes diagnosticados de SMD desde 2003 hasta enero de 2020. Se realiza análisis descriptivo de las variables de estudio y de supervivencia según el método Kaplan-Meier utilizando el test Log-rank para el contraste de factores.

Resultados: De los 209 pacientes, se han estudiado 155 SMD (se excluyen 38 LMMC y 17 LAMs).

Mediana de edad de 76 años (33-94), 84 hombres (54,2%), 71 mujeres (45,8%) y mediana de seguimiento de 32,9 meses (0,72-180,82). Supervivencia global (SG) de 44,07 meses (IC 95%: 37,86-50,29).

Diagnóstico (who2008): 11 CRDU (7,1%), 24 ARS (15,5%), 49 CRDM (31,6%), 22 AREB-I (14,2%), 24 AREB-II (15,5%), 5 SMD inclasificable (3,2%), 10 SMD 5q- (6,5%), 5 SMD/SMP no LMMC (3,2%), 5 SMD-t (3,2%).

Características de los pacientes:

	Muy bajo/bajo riesgo	Riesgo Intermedio	Alto/Muy alto riesgo	
N (%)	87 (56,1)	25 (16,1)	41 (26,4)	
Sexo				
H (%)	41(47,12%)	15(60%)	26(63,41%)	
M (%)	46(52,87%)	10(40%)	15(36,58%)	
Mediana Edad, (rango)	77 (33-94)	75 (34-93)	74 (33-92)	
Mediana HCT-CL, (rango)	2 (0-8)	1 (0-3)	1 (0-3)	
Mediana ECOG, (rango)	1 (0-2)	2(0-10)	1 (0-8)	
Mediana RDW (%), (rango)	16 (11,8-32)	16,9 (12,8-31,1)	17,2 (12,8-28)	$\chi^2: 4,645$ $p=0,098$
Mediana Supervivencia global, (meses)	67,23 (IC95 %: 57,43-77,04)	36,2 (IC95 %: 6,59-65,91)	15,7 (IC95 %: 8,21-23,3)	$p=0,000$

Estudio RDW: -en la serie global la SG con RDW elevado es 39,47 meses (IC 95%: 27,99-50,95) vs 69,93 meses (IC 95%: 45,87-92,99) con RDW normal $p=0,009$; -SMD de bajo riesgo vs alto riesgo según IPSS-R: A) Bajo riesgo/muy bajo riesgo: SG no alcanzada para RDW normal vs 65,75 meses para RDW elevado (IC 95%: 43,27-88,17) $p=0,026$; b) Intermedio: SG 65,32 meses (IC 95%: 63,98-66,67) para RDW normal vs 19,8 meses para RDW elevado (IC 95%: 14,05-25,55) $p=0,047$; c) Alto riesgo/Muy alto riesgo: SG 20,69 meses (IC 95%: 0-48,09) para RDW normal vs 13,91 meses para RDW elevado (IC 95%: 6,67-21,15) $p=0,971$. Este caso no es estadísticamente significativo, pero hay que destacar que solo hay 5 pacientes con RDW normal y 35 con elevado.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes, niveles elevados de RDW al diagnóstico, nos permitirían identificar aquellos pacientes que clasificados como grupo bajo o intermedio mediante el score IPSS-R, tendrían peor pronóstico y que por tanto se podrían beneficiar de terapias más intensivas.

Los autores no manifiestan ningún conflicto de interés.

Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

PO-166

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS EN MIELOFIBROSIS: ANÁLISIS DE LA SERIE DEL HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA

Palomino Alicia¹, Rovira Montserrat², Martínez Carmen², Fernández-Avilés Francesc², Gutiérrez García Gonzalo², Suárez María², López Guerra Mónica³, Correa Juan Gonzalo¹, Cervantes Francisco¹, Alvarez Larrán Alberto¹

¹Servicio Hematología, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona; ²Servicio Hematología, Unidad de Trasplante Hemopoyético, IDIBAPS, Hospital Clínic Barcelona; ³Servicio Anatomía Patológica, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona

Introducción y objetivo: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el único tratamiento curativo para la mielofibrosis (MF). El objetivo del presente estudio ha sido analizar una serie de pacientes diagnosticados de MF receptores de un alo-TPH en nuestra institución.

Pacientes y métodos: Se analizó de forma retrospectiva una serie de 25 pacientes que recibieron un alo-TPH durante los años 2005-2020. Se excluyeron los pacientes con leucemia aguda post-MF. Se evaluó el impacto en la supervivencia de las características clínicas y hematológicas previas al alo-TPH, presencia de mutaciones analizadas mediante un panel de NGS, las características del alo-TPH y los diferentes índices pronósticos (DIPSS, MIPSS y MTSS).

Resultados: Trece pacientes (52%) eran hombres, mediana de edad 57 años (extremos: 32-67), MF primaria 15 (60%). Catorce pacientes (56%) presentaban sintomatología constitucional, 10 (40%) esplenomegalia >7cm, 10 (40%) dependencia transfusional y 11 (44%) recibieron ruxolitinib. El estudio NGS mostró una mediana de 3 mutaciones (extremos: 1-6). Catorce pacientes (56%) presentaban mutaciones adversas (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2, U2AF1). El DIPSS en el momento del Alo-TPH fue de riesgo intermedio-1, intermedio-2 y alto en 20%, 56% 24%, respectivamente. El acondicionamiento fue mieloablativo en 5 (20%) pacientes, de intensidad reducida (FluBu3) en 18 (72%) y 2 fueron secuenciales. Diecisiete donantes (68%) eran HLA idénticos (5 familiares, 12 no emparentados) y 8 (32%) HLA 7/8 (todos no emparentados). Diez pacientes (40%) recibieron altas dosis de ciclofosfamida post-TPH (CF-PT) como profilaxis de enfermedad de injerto contra receptor (EICR). Un 24% y un 28% de los pacientes presentaban un índice de Karnofsky < 90 y un Sorror > 3, respectivamente. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la neoplasia mieloproliferativa (NMP) y desde el diagnóstico de la MF fue de 62 y 20 meses, respectivamente. El MTSS clasificó el riesgo del TPH como bajo, intermedio, alto y muy alto en el 24, 36%, 16% y 20% de los pacientes, respectivamente. La frecuencia de EICR aguda fue del 68% (grado 3, n=3; grado 4, n=4). Los pacientes que recibieron CF-PT presentaron con menor frecuencia EICR aguda grado 3-4 (10% vs 40%, $p=0,1$). Se documentó EICR crónica en un 52% de los pacientes. El 52% de los pacientes tuvieron un implante pobre y tres pacientes fallo de implante. Dos pacientes (8%) desarrollaron enfermedad veno-oclusiva hepática que requirió defibrotide. Se constató recaída de la MF en 4 pacientes (16%) en el mes +2, +7, +10 y +14, respectivamente. La probabilidad de supervivencia al año fue del 54%. De los 12 pacientes fallecidos, 10 (83%) lo fueron por complicaciones secundarias al alo-TPH. La mortalidad al año fue mayor en los pacientes trasplantados antes del 2015 (63% versus 30%, $p=0,05$). Las variables asociadas de forma significativa a peor supervivencia fueron: MF secundaria, tiempo transcurrido entre diagnóstico de NMP y TPH, esplenomegalia >7cm y DIPSS de alto riesgo. No hubo diferencias según tipo de donante, presencia/número de mutaciones adversas, índices MTSS, Karnofsky y Sorror. La introducción de CF-PT se asoció a una tendencia a mejor supervivencia (70% vs 43% $p=0,08$), especialmente en pacientes con MF primaria ($p=0,008$) y en trasplantes a partir de donantes HLA no idénticos ($p<0,001$).

Conclusiones: La mortalidad del alo-TPH en MF se ha reducido en los últimos años. La introducción de la CF-PT parece mejorar el resultado, incluso en pacientes que reciben progenitores de donantes no idénticos.

PO-167

ESTUDIO DE MUTACIONES EN EL DOMINIO QUINASA DE BCR-ABL1 MEDIANTE NGS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Stuckey Ruth¹, Florido Ortega Yanira¹, Rodríguez López Juan Francisco¹, Bilbao Sieyro Cristina¹, Gómez Casares María Teresa²

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas; ²Departamento de Morfología, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas

Introducción: El desarrollo de mutaciones en el dominio quinasa (DQ) de BCR-ABL1 es la causa más frecuente de resistencia a los inhibidores de tirosin quinasa (ITQ). Hoy en día se conoce el espectro de sensibilidad de las mutaciones descritas a los ITQ disponibles y su caracterización es clave en la elección del tratamiento adecuado. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de mutaciones en el DQ mediante NGS en pacientes con LMC y LLA Ph+ con una respuesta subóptima y evaluar su impacto clínico en la elección de ITQ.

Tabla 1. Criterios de alarma y fallo en la respuesta al tratamiento ITC. Adaptado de las recomendaciones de la ELN (2020).

	Alarma	Fallo
3 meses	Ratio BCR-ABL1 > 10%	> 10% si se confirma dentro de 1-3 meses
6 meses	Ratio BCR-ABL1 > 1-10%	Ratio BCR-ABL1 > 10%
12 meses	Ratio BCR-ABL1 > 0.1-1%	Ratio BCR-ABL1 > 1%
En cualquier momento	Ratio BCR-ABL1 > 0.1-1% Pérdida de MMR ≤ 0.1%	Ratio BCR-ABL1 > 1%, detección de mutaciones en dominio quinasa y/o anomalías cromosómicas

Métodos: Se analizaron pacientes =18 años con LMC que cumplían criterios de alarma o fallo de tratamiento (Tabla 1) entre 01/2016-12/2019 y todos los pacientes diagnosticados de LLA Ph+ durante 2017-2019. Los pacientes estaban recibiendo imatinib, dasatinib, nilotinib o ponatinib en 1ª, 2ª o 3ª línea. Para llevar a cabo la NGS, se amplificó la región del DQ de BCR-ABL1 (1493 pb) partiendo de 200 ng de ARN total en el momento de alarma o fallo de tratamiento. La librería se preparó con 1 ng de cADN de cada muestra con el kit NexteraXT (Illumina) y tras la desnaturalización se secuenció en un MiniSeq (Illumina) y se analizó con el software NEXTgene de SoftGenetics alineando con BCR-ABL1 (transcrito de referencia: ABL1-001-ENST00000318560). Entre las variantes identificadas en la región Gly227-Gly514 se consideraron aquellas con una profundidad > 10.000 lecturas y con un VAF=1% para aquellas variantes con sensibilidad conocida frente a los ITQ y con VAF =10% para aquellas cuya sensibilidad no está descrita.

Resultados: Se analizaron 56 pacientes (38 LMC FC, 11 LMC FB, 7 LLA Ph+), la edad media al diagnóstico fue de 49 años (rango 21-90, mediana 55.5) y el 55.3% eran varones. Se descartaron las secuencias de 12 pacientes por baja cobertura. Aplicando los criterios descritos se detectaron 51 mutaciones, el 59.1% (26/44) de los pacientes presentó al menos una mutación y 13 pacientes =2 mutaciones. Se detectaron 43 mutaciones diferentes, siendo las mutaciones más comunes E355G (3, 2 pacientes), Q252H (3, 2 pacientes), F311S (2), T315I (2), P269L (2), V299A/L (2), y E279V/G (2). Veinticuatro pacientes habían sido analizados previamente por secuenciación Sanger y en 17 no se había encontrado ninguna mutación, sin embargo, por NGS se identificaron mutaciones de resistencia a imatinib en 5 de los 17 (29.41%) con un VAF promedio de 7.5%. Siete de los 24 pacientes fueron positivos para la misma mutación por ambos métodos y en dos casos la NGS detectó mutaciones adicionales (no asociadas a resistencias). En dos pacientes la NGS permitió caracterizar la mutación en muestras previas con una anticipación de hasta 5 meses para uno de los casos.

Conclusiones: La técnica de NGS permitió detectar mutaciones en un 29.41% de los pacientes que fueron negativos por Sanger. La caracterización de estas mutaciones hubiera supuesto un cambio en la elección del ITQ, además en algunos casos la identificación hubiera sido más precoz. En definitiva, la NGS es una técnica más informativa que la secuenciación convencional Sanger para la detección y seguimiento de mutaciones del DQ. Desde el 2020 la European Leukemia Net (ELN)

recomienda la NGS como técnica de elección.

Financiación: Este estudio recibió financiación de Incyte.

Conflictos de interés: Los autores no tienen ningún conflicto de interés para declarar.

PO-168

PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS Y MUTACIONES EN CALRETICULINA

Roldán Galiacho V¹, Arzuaga Mendez J¹, De Miguel Sanchez C², Robles de Castro D², Martínez Bilbao C³, Atucha Aresti L³, Ancín Arteaga IM¹, Gaafar Eleraky A¹, Barredo Santamaría I⁴, Romero Abrio C⁵, Onaíndia Pérez A⁵, Amutio Díez ME¹, García Ruiz JC¹

¹Hospital Universitario Cruces; ²Hospital Universitario Alava; ³Hospital Galdakao Usansolo; ⁴Hospital Galdakao-Usansolo; ⁵Hospital Universitario Araba

Introducción: Las mutaciones en CALR están descritas en un 15-30% de pacientes con trombocitemia esencial (TE) y un 23-35% de mielofibrosis (MF), definiendo un subgrupo con diferencias clínicas y menor riesgo de trombosis respecto a los JAK2 o MPL mutados. Hay más de 50 mutaciones en el exón 9 de CALR, siendo las más frecuentes la delección de 52 pb (tipo 1) y la inserción de 5 pb (tipo 2). La mutación tipo 1 (CALR 1) se ha asociado a un fenotipo con mayor riesgo de transformación a MF y la mutación tipo 2 (CALR 2) a un fenotipo más indolente con bajo riesgo de trombosis a pesar de altos recuentos plaquetarios. Por tanto, el tipo de mutación en CALR contribuye a determinar tanto el fenotipo clínico como la evolución en neoplasias mieloproliferativas (NMP).

Pacientes y métodos: Evaluación retrospectiva de los casos de NMP CALR diagnosticados entre 1988 y 2019 en 3 hospitales de País Vasco. Variables recogidas mediante la revisión de historia clínica: edad, sexo, hemograma, fibrosis y bazo al diagnóstico, incidencia de trombosis, evolución a MF y a leucemia. Se analizó si hay diferencias en estos parámetros en relación al tipo de mutación en CALR (tipo 1 o tipo 2).

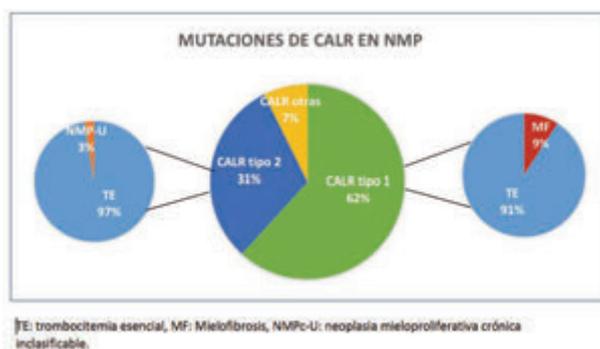


Figura 1. Distribución de los tipos de mutación de calr.

Resultados: Se incluyeron 123 pacientes: 115 diagnosticados de TE, 7 de MF y 1 de NMP-U. De ellos un 62.6% eran CALR 1, el 30.1% CALR 2 y el 7.3% presentaba otras mutaciones CALR (Figura1). Predominaban los varones en ambos grupos y no hubo diferencias en la edad al diagnóstico. Se presentaron como MF más pacientes con mutación de CALR 1 que los CALR 2 (9.21% vs. 0% respectivamente, p=0.035) (Tabla1). Los pacientes con TE CALR 1 presentaron más esplenomegalia al diagnóstico (bazo >12cm 33.3% vs. 7.41%, p = 0.024) pero no se encontraron diferencias en el grado de fibrosis. En lo relativo al hemograma, los pacientes con CALR 2 debutaron con mayor cifra plaquetar (940x10⁹/L vs. 801x10⁹/L, p=0.035) no se encontraron diferencias en cifras de hemoglobina y leucocitos (Tabla2). El 24.9% los pacientes con CALR 1 presentaron eventos trombóticos a 5 años frente al 9.3% de CALR 2.

Conclusiones: El perfil clínico de los pacientes con NMP CALR es diferente en función del tipo de mutación evidenciada. Los pacientes con TE CALR 1 debutan con cifras de plaquetas más bajas, más esplenomegalia y tienen mayor tendencia a transformación a MF. Respecto a la trombosis, la heterogeneidad en tratamientos, la edad y el tiempo de seguimiento dificultan ver diferencias entre las mutaciones, pero hay tendencia a mayor trombosis en CALR 1. Son necesarios más estudios

para evaluar el posible papel de los tipos de mutación de CALR como posible biomarcador pronóstico en pacientes con TE.

Los autores no tienen conflictos de interés.

	Tipo 1 N=76	Tipo 2 N=38	p,overall
Diagnóstico, n (%):			0.035*
TE	69 (90.9%)	37 (97.4%)	
MF	7 (9.21%)	0 (0.00%)	
NMPc-U	0 (0.00%)	1 (2.63%)	
Edad al diagnóstico, media (DE)	60.4 (17.5)	61.4 (16.5)	0.748
Sexo			0.947
Hombre	44 (57.9%)	21 (55.3%)	
Mujer	32 (42.1%)	17 (44.7%)	
Hemoglobina (g/L), media (DE)	137 (15.1)	137 (12.0)	0.803
Plaquetas (x10 ⁹ /L), media (DE)	789 (260)	939 (336)	0.019*
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	9.00 (4.40)	8.46 (3.09)	0.465
Esplenomegalia, n (%)	23 (39.7%)	2 (7.14%)	0.004*
Trombosis (a 5 años)	24.90%	9.38%	0.182
Supervivencia global (a 10 años)	81.70%	96.97%	0.302

TE: trombocitemia esencial, MF: Mielofibrosis, NMPc-U: neoplasia mieloproliferativa crónica in clasificable. n: número de pacientes. DE: desviación estándar de la media. Esplenomegalia: bazo >12cm.

Tabla 1. Diferencias entre calr tipo 1 y tipo 2 (excluyendo las otras mutaciones).

	Tipo 1 N=69	Tipo 2 N=37	p
Edad diagnóstica, media (DE)	59.3 (17.7)	61.5 (16.7)	0.524
Sexo:			0.917
Hombre	37 (53.6%)	21 (56.8%)	
Mujer	32 (46.4%)	16 (43.2%)	
Hemoglobina(g/L), media (DE)	139 (13.1)	138 (12.2)	0.650
Plaquetas (x10 ⁹ /L), media (DE)	801 (254)	940 (341)	0.035*
Leucocitos (x10 ⁹ /L), media (DE)	8.51 (3.48)	8.54 (3.09)	0.964
Esplenomegalia, n (%)	17 (33.3%)	2 (7.41%)	0.024*
Grado de fibrosis medular al diagnóstico:			1.000
Sin fibrosis	18 (66.7%)	12 (63.2%)	
Grado 1	9 (33.3%)	7 (36.8%)	
Trombosis al diagnóstico, n (%)	9 (13.0%)	2 (5.41%)	0.322
Incidenia de trombosis a 5 años	21.7%	20.1%	0.812
Evolución a mielofibrosis a 10 años	17.5%	5.88%	0.136
Supervivencia Global a 10 años	85.0%	96.88%	0.434
Tiempo de seguimiento (meses), media (DE)	125 (97.6)	99.2 (89.7)	0.174

n: número de pacientes, DE: desviación estándar de la media. Esplenomegalia: bazo >12cm.

Tabla 2. Diferencias entre calr tipo 1 y tipo 2 en trombocitemia esencial

PO-169

PERFIL GENÓMICO MUTACIONAL DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP) CRÓNICAS TRIPLE NEGATIVAS (TN) UTILIZANDO SECUENCIACIÓN MASIVA PARALELA (NGS)

Duarte Sara¹, Coucelo Margarida¹, Simões Ana Teresa¹, Azevedo Joana¹, Carda José Pedro¹, Ribeiro Letícia¹

¹Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: La activación de la señalización JAK-STAT a través de las mutaciones JAK2V617F, MPLW515 y CALR exón 9 es crucial en la patogénesis de las NMP. Sin embargo, alrededor del 10% de los casos de trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) son TN para esas mutaciones.

Métodos: 55 pacientes (41 adultos y 14 niños) con confirmación o sospecha de NMP TN. Análisis de mutaciones por NGS de muestras de ADN de sangre periférica con panel mieloides personalizado (45 genes) (ThermoFisher). Naturaleza germinativa de las mutaciones fue establecida a través de secuenciación de Sanger de ADN extraído de los folículos capilares.

Resultados: En 33 pacientes se identificarán 32 mutaciones diferentes - 10 JAK2, 6 MPL y 16 en otros genes asociados a NMP. Estudio molecular fue negativo en 22 pacientes. Se han identificado mutaciones atípicas de MPL o JAK2 en 21/55 (38%) de los pacientes. En 5 pacientes

fueran identificadas mutaciones MPL no canónicas: S204P (1), S505N (2) y C193Y (1) y el polimorfismo funcional MPLK39N (1). Tres pacientes presentaban la mutación MPLV501A, 2 en asociación con MPLW515L y MPLS505N y 1 con THPO R38H. En 4 pacientes han sido detectadas mutaciones MPLW515 de baja frecuencia alélica (VAF<5%), no detectadas por secuenciación de Sanger: 1 de estos pacientes tenía 3 mutaciones adicionales (ASXL1/U2AF1/TET2). Además, en 15 pacientes encontramos 10 mutaciones JAK2 no canónicas distintas (exones 6 a 25). Cinco pacientes tenían otros genes de señalización mutados: JAK3 (R445Q), THPO (R38H y c.13+2T>C) y SH2B3 (E400K). Tres pacientes presentaban mutaciones en genes mieloides no iniciadores de la enfermedad. Se ha demostrado que 16 mutaciones eran de origen germinativo (8/22 adultos y 11/11 niños).

Conclusiones: La aplicación de la tecnología de NGS ha permitido encontrar mutaciones en 33/55 pacientes. De 3 pacientes con MFP-TN, 1 presentó baja VAF de MPLW515R con perfil molecular de alto riesgo (ASXL1/U2AF1/TET2), por consiguiente, reclasificado como MFP con mutación MPL. Los restantes 2 pacientes se mantuvieron como MFP-TN. Tras la investigación mutacional, por NGS, de 3 pacientes con diagnóstico de TE-TN 1 presentaba mutación MPLW515L con baja VAF, 1 la mutación MPLS204P y 1 con evidencia de hematopoyesis clonal secundario a mutaciones DNMT3A. La etiología de la trombocitosis fue identificada en 11/28 pacientes, 8 de los cuales con trombocitosis hereditaria por mutaciones JAK2 (4 adultos y 4 niños). En 2 pacientes, fueran identificadas 2 mutaciones germinativas de THPO no descritas, muy probablemente causantes de trombocitosis. En 1 paciente, el polimorfismo funcional MPLK39N ha sido identificado como causa subyacente de la trombocitosis. Para 17/28 pacientes, el perfil mutacional ha sido insuficiente para establecer un diagnóstico. En conclusión, la tecnología NGS ha permitido no solo identificar mutaciones no canónicas en JAK2 y MPL, sino también mutaciones con baja VAF, en pacientes con sospecha de NMP-TN. Fue establecido un diagnóstico definitivo en 14/50 pacientes, permitiendo clasificarlos y establecer una estrategia clínica específica y adecuada.

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Tabla 1. Perfil mutacional de neoplasias mieloproliferativas triple negativas utilizando secuenciación masiva paralela.

Muestra	Diagnóstico	Edad al diagnóstico del paciente	Mutaciones
1	MFP	81	JAK2 S607F (1)
2	MFP	81	MPL W515R (2)
3	TE	81	DNMT3A V579F (4)
4	TE	81	DNMT3A S458L (2)
5	TE	81	DNMT3A S458L + T6A-A (2)
6	TE	81	DNMT3A G719F (2)
7	TE	36	MPL S204P (1)
8	TE	42	MPL W515L (1)
9	TE	26	JAK2 T857R (1)
10	TE	26	JAK2 C485F (1)
11	TE	20	JAK2 T857R (1)
12	TE	46	JAK2 E1782T (1)
13	TE	64	JAK2 W607R (1)
14	TE	66	MPL W515L (4)
15	TE	46	MPL W515R (2)
16	TE	61	MPL W515A (2)
17	TE	62	MPL S505N (1)
18	TE	40	JAK2 S607L (1)
19	TE	36	MPL C39N (1)
20	TE	39	MPL S505N (1)
21	TE	58	JAK2 T857R (4)
22	TE	62	SH2B3 S400R (2)
23	TE	64	MPLAS P194L (1)
24	TE	86	JAK2 N1709E (1)
25	TE	10	JAK2 G1711F (1)
26	TE	14	JAK2 G1711F (1)
27	TE	17	THPO R38H (1)
28	TE	4	JAK2 T857R (1)
29	TE	4	JAK2 W607R (1)
30	TE	10	JAK2 V617F (1)
31	TE	1	JAK2 W607R (1)
32	TE	1	MPL C193Y (1)
33	TE	12	THPO S + T6A + T272C (1)
34	TE	12	MPL W515R (1)

TE: trombocitemia esencial, TE: trombocitemia esencial, TE: trombocitemia esencial, TE: trombocitemia esencial. El número de 10F indica que se han usado todos los folículos capilares.

PO-170

VALIDACIÓN DE ESCALAS DE RIESGO TROMBÓTICO Y DE SUPERVIVENCIA DE LA ELN EN UN GRUPO DE PACIENTES CON POLICITEMIA VERA

Mellado I¹, Cuenca-Zamora EJ², Teruel Montoya R², Padilla J², Bohdan N², Cifuentes R², Ortuño F², Vicente V², Ferrer-Marín F³

¹Grado de Medicina. UCAM; ²Unidad de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB-Arraxaca; ³Grado de Medicina. UCAM. Unidad de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB-Arraxaca

Introducción: Los pacientes con policitemia vera (PV), en comparación con la población general, presentan un mayor riesgo de trombosis, hemorragias, segundas neoplasias y riesgo de progresión hacia formas más severas. Históricamente, la trombosis es considerada la principal

causa de morbimortalidad y el principal objetivo de tratamiento. Así, los pacientes con PV se clasifican en riesgo alto o bajo según la presencia o ausencia de edad =60 años y/o una historia de trombosis previa. La trombosis es además un factor de riesgo (FR) de mortalidad [índice pronóstico de supervivencia (IPSS) de la *European LeukemiaNet* (ELN), *Tabla 1*], junto con la leucocitosis.

Tabla 1. Score de supervivencia global de la IPSS en Policitemia Vera.

Anexo 3. Score de supervivencia global de la IPSS	
Factores de riesgo y puntuación	Grupos de riesgo
1. Edad ≥67 años (5 puntos)	Bajo riesgo (0 puntos) (mediana supervivencia 28 años)
2. Edad 57-66 años (2 puntos)	Riesgo intermedio (1-2 puntos) (mediana supervivencia 19 años)
3. Recuento leucocitario ≥15x10 ⁹ /L (1 punto)	Alto riesgo (≥3 puntos) (mediana supervivencia 11 años)
4. Trombosis venosa previa (1 punto)	

Tabla 2. Análisis univariante y multivariante de Cox para supervivencia libre de trombosis en pacientes con PV.

Factor	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	HR (IC)	p	HR (IC)	p
Edad ≥60 años	2,83 (0,61-13,0)	0,183		
Edad ≥67 años	3,52 (0,93-13,08)	0,063	4,39 (1,11-17,38)	0,035
Leucocitosis >15x10 ⁹ /L	4,18 (1,27-13,79)	0,019	5,65 (1,66-19,25)	0,006
Hipertensión arterial	1,92 (0,57-6,46)	0,291		
Riesgo ELN	1,70 (0,46-6,29)	0,424		

Objetivo: Evaluar si las clásicas escalas de riesgo trombotico y supervivencia se validan en una cohorte contemporánea de enfermos.

Materiales y métodos: Se incluyeron 91 pacientes diagnosticados consecutivamente en los hospitales Morales Meseguer y Reina Sofia de Murcia entre 2000 y 2018. Los parámetros evaluados figuran en el registro español de PV y fueron recogidos retrospectivamente de las historias clínicas.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 67,53 años y todos los pacientes presentaban una mutación en el gen *JAK2*. En el momento del diagnóstico, 25 pacientes (27,67%) habían presentado algún evento trombotico previo (principalmente arterial). Con una mediana de seguimiento de 4 años (rango 0,13-22,99) se produjeron 32 eventos vasculares, de los cuales 19 fueron hemorragias [18/19 menores, 1 mayor (hemotórax)] y 13 trombosis, especialmente arteriales. En nuestra cohorte, ni la edad =60 años ni la presencia de trombosis previa son factores independientes de trombosis. Así, aplicando la escala de riesgo de la ELN, no observamos diferencias en la supervivencia libre de trombosis (SLT) entre los grupos de riesgo bajo y alto. Por el contrario, la mayoría de pacientes que hacen trombosis durante la evolución de la enfermedad (n=12), corresponden a pacientes sin trombosis previa (n=9/12, 75%). Con la intención de encontrar otros FR tromboticos, evaluamos otras variables incluyendo FR cardiovascular, carga alélica de *JAK2* V617F, leucocitosis y trombocitosis (*Tabla 2*). Solo la edad >67 años y la leucocitosis =15x10⁹/L mantuvieron su significación estadística en el análisis multivariante. A los 5 años del diagnóstico, el porcentaje de pacientes con trombosis fue del 12% y 39% para los pacientes con recuentos < y =15x10⁹/L, respectivamente (p=0,003) (*Figura 1*). Esta variable mantuvo su significación estadística incluso en el grupo de pacientes sin trombosis previa (p=0,01). En relación a la supervivencia, 16 pacientes fueron *xixius*, siendo las causas más frecuentes infecciones, segundas neoplasias y hemorragias. En concreto, 10 pacientes (10,98%) desarrollaron 11 procesos neoplásicos nuevos (sobre todo adenocarcinomas seguidos de cáncer de piel). Dos de las 3 variables que constituyen el "IPSS-supervivencia", edad (HR 23; IC 95% 2,8-191,8; p=0,003) y leucocitosis =15x10⁹/L (HR 5,5; IC 95% 1,5-21,2; p=0,01), fueron validadas en nuestra serie, no así la historia de trombosis previa (p=0,08).

Conclusión: Posiblemente como consecuencia de los tratamientos aplicados al grupo de riesgo alto, no encontramos que la trombosis previa sea predictor de trombosis ni de mortalidad. Validamos la escala IPSS, siendo una cifra de leucocitos =15x10⁹/L un factor independiente de

riesgo tanto de mortalidad como de trombosis.

Financiación: PI18/00316

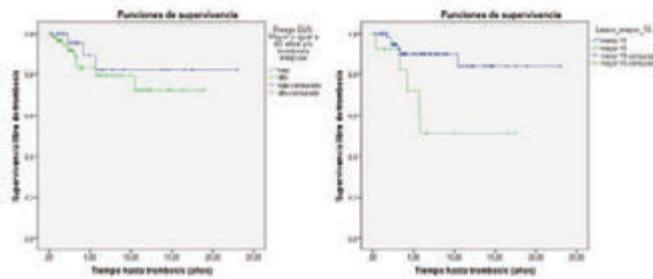


Figura 1. Supervivencia libre de primera trombosis según ELN (izq.) y recuento leucocitario ≥15x10⁹/L (dcha.).

PO-171

LA SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS) APORTA MAYOR PRECISIÓN AL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Rodríguez López Juan Francisco¹, Stuckey Ruth¹, Bilbao Sieyro Cristina¹, Segura Díaz Adrián², Florido Ortega Yanira¹, Sánchez Sosa Santiago¹, Santana Santana Guillermo¹, Molero Labarta Teresa¹, Gómez Casares María Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas; ²Departamento de Morfología, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas

Introducción: La presencia de mutaciones en los genes driver, *JAK2*, *CALR* y *MPL*, es un criterio diagnóstico en las neoplasias mieloproliferativas (NMP) policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP). El pronóstico de los pacientes con NMP es muy variable por razones que aún se desconocen y aproximadamente el 10–15% de las TE y MFP no presentan mutaciones driver (son triple negativo, TN). En el presente trabajo hemos analizado mediante secuenciación masiva (NGS) un panel mieloide en una serie consecutiva de pacientes con NMP con el fin de mejorar su diagnóstico y pronóstico.

Métodos: La serie consistió en 128 pacientes con NMP (68 PV, 29 TE, 19 MFP, 12 MF secundaria) con una edad media de 61.5 años diagnosticados entre 2004–2020. Se realizó NGS con el sistema de secuenciación MiSeq (Illumina) y el panel mieloide SOPHiA Myeloid Solution™, partiendo de 200 ng de ADN genómico extraído de sangre periférica al diagnóstico. Sólo se consideraron variantes con una frecuencia alélica (VAF) ≥2% y descritas como patogénicas o probablemente patogénicas.

Resultados: El 78.9% de los pacientes presentó mutación en *JAK2* (n=101), 6.3% en *CALR* (n=8), 4.7% en *MPL* (n=6), 1.6% comutación en dos genes driver (n=2) y 8.6% (n=11) fueron TN (2 PMF, 2 PV y 7 TE). La VAF media de las mutaciones en los genes driver fue 45.4% para MFS, 43.2% para PV, 40.7% para MFP, y 24.2% para TE. El análisis de NGS permitió la identificación de 10 mutaciones en genes driver que pasaron desapercibidas por las técnicas diagnósticas rutinarias: en 5 TE-TN, 3 MFP-TN, 1 en MFS-CALR+ (*JAK2*, VAF 13.1%), además de 1 en TE-CALR+ (*JAK2*, VAF 1.2%). De los 27 genes non-driver que constituían el panel mieloide, sólo 15 genes presentaron ≥1 mutación. El 49.2% (n=63 pacientes) presentó =1 mutación non-driver. Los genes más mutados fueron *TET2* (n= 28 pacientes, con un total de 35 mutaciones), *DNMT3A* (n=17, 20 mutaciones), *ASXL1* (n=12, 13 mutaciones), *SRSF2* (n=6), y *TP53* (n=6) (*Figura 1*). El 40.6% (n=52) de la serie presentó al menos 1 mutación en los genes DTA (*DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2*). La presencia de mutación en DTA se asoció a mayor edad (media 66.9 v 57.9 años en no mutados, p=0.001 prueba T) y también se observó una relación significativa entre la VAF de mutaciones DTA y edad =65 años (p=0.001 Fisher exact). De los 121 pacientes NMP con datos disponibles, 42 pacientes tuvieron ≥1 evento trombotico (34.7%). No se observó asociación entre evento y mutación non-driver o mutación DTA aunque sí hubo una asociación marginal entre evento

y mutación en *TET2* (p=0.078 Fisher exact).

Conclusiones: De los pacientes TN, el 54.5% no presentó ninguna mutación patogénica. En estos casos la NGS no proporcionó información molecular adicional sobre el origen de la patología o que pudiera orientar el tratamiento. Sin embargo, la NGS caracterizó mutaciones driver en baja carga en 10 pacientes previamente clasificados como TN, e identificó 2 casos de doble mutación en genes driver. Observamos que existen diferencias en la carga mutacional de los genes driver entre patologías (MFS>MFP>PV>TE); pudiendo esto reflejar una correlación entre carga mutacional y grado de agresividad. En la serie no se observaron asociaciones entre la presencia de mutaciones y trombosis.

Financiación: Este estudio recibió financiación de Colegio de Médicos de Las Palmas (Beca I+E 2018) y la Fundación Canaria de Investigaciones Sanitarias (PIFUN62/17).

Conflictos de interés: Los autores no tienen ningún conflicto de interés para declarar.

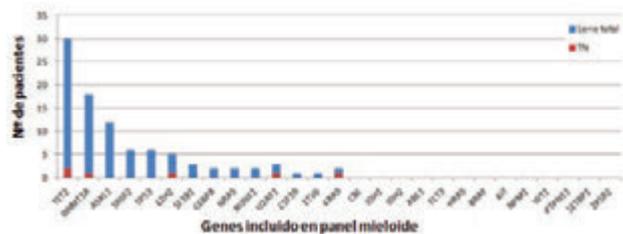


Figura 1. Mutaciones patogénicas detectadas por NGS en genes non-driver del panel mieloide, en la serie total de pacientes con NMP (azul, n=128) y en los triple negativos (TN, rojo, n=11).

PO-172

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRAS TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Núñez Martín-Buitrago Lucía¹, Beneítez Fernández Ángela¹, Garrido Paniagua Sara¹, Bocanegra Pérez-Vizcaíno Ana Belén¹, Mateos Pérez José Miguel¹, Liébana Villela Marta¹, Álamo Moreno José Ramón¹, González Santillana Clara Isabel¹, Alonso Trillo Rosalía¹, Prieto Martínez Pablo¹, Puyuelo Benito Alba¹, García García Álvaro¹, Ojeda Gutiérrez Emilio¹, Forés Cachón Rafael¹, Duarte Palomino Rafael¹, Bautista Carrascosa Guiomar¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es un tipo de síndrome mieloproliferativo crónico que se caracteriza por la translocación t(9;22)(q34;q11) que genera la proteína de fusión BCR-ABL. Los mecanismos que contribuyen a la expansión de un clon BCR-ABL son desconocidos, aunque la vigilancia y la respuesta inmunológica podrían jugar un papel importante en el desarrollo de la LMC. Desde 2000 el tratamiento se basa en los inhibidores de tirosin kinasa (ITK). Los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido y que reciben inmunosupresión mantenida durante años podrían tener un riesgo aumentado para el desarrollo de LMC.

Material y métodos: Se revisaron los casos que cumplían criterios de LMC según las ediciones vigentes de la WHO en el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda desde 01/01/2000 hasta el 31/12/2019 identificando 4 casos con antecedentes de trasplante de órgano sólido e inmunosupresión mantenida. La información de estos pacientes se extrajo de la historia clínica en papel hasta 2008 y posteriormente la historia clínica informatizada.

Resultados: Desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2019 se realizaron un total de 2129 trasplantes de órgano sólido (TOS). Cuatro de estos receptores desarrollaron LMC después del trasplante (Tabla 1). La tasa de incidencia es de 18,6 por 100.000 trasplantados/año. Esta incidencia es significativamente mayor que la incidencia de la población de Madrid 1,16 por 100.000 personas/año (Osorio S et al, 2016). De los 4 pacientes que desarrollaron LMC dos de ellos recibieron un trasplante de pulmón bilateral, un trasplante renal y un trasplante hepático. No se han encontrado diferencias respecto al sexo (hombre 50% vs mujeres 50%). La mediana de edad al diagnóstico de LMC fue de 67,35 años (52,4-82,3) y la mediana del tiempo de la-

tencia entre el trasplante y el desarrollo de LMC fue de 14,7 años (13,2-16,2). Los fármacos inmunosupresores que recibieron estos cuatro pacientes fueron esteroides (2/4), inhibidores de calcineurina 4/4 (ciclosporina A (2/4), tacrolimus (3/4)) y ácido micofenólico (3/4). Por el bajo número de casos, no se observa una asociación específica con el desarrollo de LMC y el tipo de inmunosupresión, aunque los inhibidores de calcineurina están presentes en todos los casos. Como tratamiento de la LMC todos los pacientes recibieron tratamiento con ITK. Dos de ellos se tuvo que ajustar la dosis por interacciones con otros fármacos. La mediana del tiempo en alcanzar una respuesta molecular profunda fue de 12 meses, tiempo similar al que tardan los pacientes que no han recibido un TOS ni inmunosupresión.

Conclusiones: Hay pocos casos recogidos en la literatura de desarrollo de LMC tras TOS. Nuestros datos indican que los pacientes con TOS presentan una mayor incidencia de LMC que la población general; los pacientes desarrollan la LMC tras más de 10 años desde el TOS; debido a los escasos casos, no se puede establecer correlación con el tipo de inmunosupresión recibida. Es necesario realizar estudios con una cohorte más amplia para confirmar estos hallazgos y determinar qué factores pueden influir en el desarrollo de la LMC tras TOS (edad, tipo de inmunosupresión, tiempo de latencia desde el trasplante...).

Declaro no presentar conflicto de intereses.

Tabla 1.

Características de los pacientes con trasplante de órgano sólido y LMC								
Caso	Sexo	Edad al diagnóstico o LMC	Tipo de trasplante	Inmunosupresión	Tiempo del trasplante al de LMC (años)	Tratamiento	Respuesta	Tiempo a la mejor respuesta
1	F	36	Renal	Ciclosporina, tacrolimus y	14,58	Imatinib 400 mg/día	BCR-ABL/FGS/ABL/INM 4.0	12 meses
2	F	66	Pulmonar	Micofenolato y tacrolimus	14,75	Imatinib 400 mg/día	BCR-ABL/FGS/ABL/INM 4.0	6 meses
3	M	68	Pulmonar	Ciclosporina, prednisona y micofenolato	11,63	Imatinib 200 mg/día	BCR-ABL/FGS/ABL/INM 5.0	12 meses
4	M	75	Hepático	Micofenolato y tacrolimus	17,63	Imatinib 200 mg/día	BCR-ABL/FGS/ABL/INM 5.0	12 meses

Bibliografía

- Dhanarajan A, Hsu JW, le Coutre P, Wingard JR, Chang M, Norkin M. Elevated incidence of chronic myeloid leukaemia in immunosuppressed solid organ transplant recipients. Br J Haematol. 2014;166(4):619-621. doi:10.1111/bjh.12885
- Le Coutre P, Reinke P, Neuhaus R, et al. BCR-ABL positive cells and chronic myeloid leukemia in immune suppressed organ transplant recipients. Eur J Haematol. 2010;84(1):26-33. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01357.x
- Osorio S, Casado LF, Giraldo P, et al. Chronic myeloid leukaemia in Spain: Its presentation characteristics have changed. Spanish section of the EUTOS population-based registry. Leucemia mieloide crónica en España: sus características de presentación han cambiado. Sección española del registro poblacional EUTOS. Rev Clin Esp. 2016;216(6):293-300. doi:10.1016/j.rce.2016.03.001
- Memorias anuales. Organización Nacional de trasplantes. http://www.ont.es/in-fesp/Paginas/Memorias.aspx

PO-173

LA REDUCCIÓN DE LA CARGA ALÉLICA MUTADA DE JAK2 V617F NO SE CORRELACIONA CON LA RESPUESTA CLÍNICA EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA EN TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB

Céspedes López Roberto¹, Del Orbe Barreto Rafael¹, Blanco Barbero Socorro¹, Roldán Pérez Lidia¹, Serrano Sanz Maite¹, Vara Pampliega Miriam¹, Arzuaga Méndez Javier¹, Insunza Oleaga Lucía¹, García Ruiz Juan Carlos¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: La Policitemia vera (PV) es una Neoplasia Mieloproliferativa Crónica caracterizada por eritrocitosis, pudiendo asociarse leucocitosis y trombocitosis, en la que está presente la mutación somática p.V617F en el gen JAK2 hasta en un 95% de los casos, que ocasiona una activación constitutiva del mismo, siendo el evento molecular “driver” de la enfermedad. La alta carga alélica de JAK2 mutado al diagnóstico se asocia con una enfermedad más severa con mayor esplenomegalia, prurito, necesidad de citorreducción o desarrollo de eventos cardiovas-

culares¹. Hasta ahora los únicos fármacos que han demostrado reducir la carga alélica mutada del JAK2 son Interferón Alfa Pegilado² y recientemente ruxolitinib³. Sin embargo, éste último tiene su indicación terapéutica como 2º línea de tratamiento, tras el fallo de un tratamiento citoreductor.

Métodos: Se seleccionaron aquellos pacientes con PV en tratamiento activo con ruxolitinib (n=8) y se realizó la cuantificación de la carga alélica mediante qPCR en el momento del diagnóstico, 1er seguimiento a partir de los 3 meses de inicio del tratamiento y un 2º seguimiento a los 6 meses después del primero utilizando el kit Mutaquant Ipsogen JAK2V617F. El resultado de la carga alélica JAK2 p.V617F se expresó como el porcentaje del alelo mutado relativo al total (wild type + mutado). Los criterios de respuesta molecular aplicados fueron los definidos por la International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment/European LeukemiaNet consensus criteria.

Resultados: La carga alélica al diagnóstico estuvo disponible en 7 de los 8 pacientes. Con una media de seguimiento de 87 semanas, se observó una reducción de la carga alélica en 5/8 pacientes respecto a la basal al iniciar al tratamiento con ruxolitinib, de estos pacientes, 1 cumplía criterios de respuesta molecular parcial (reducción >50%). En todos los casos incluidos en este grupo desapareció la sintomatología asociada a la PV y mantuvieron el Hcto <45%. En los 3 pacientes en los que no se observó reducción de la carga alélica, hubo un adecuado control de síntomas de la enfermedad (incluyendo reducción de la esplenomegalia en 1 caso) y no se observaron eventos trombóticos. Hay que reseñar que en estos pacientes la dosis habitual de ruxolitinib fue de 5mg/12h y en uno de ellos se interrumpió temporalmente.

Conclusiones: En nuestra experiencia parece que el tratamiento con ruxolitinib en PV disminuye la carga alélica de la mutación JAK2 p.V617F en aquellos pacientes que mantienen dosis > 10mg/12h durante periodos prolongados. Estos hallazgos están en consonancia con los encontrados en la evaluación de la carga alélica del estudio RESPONSE¹. No obstante, en todos los pacientes el inicio de ruxolitinib se acompañó de una mejora de la sintomatología y no se observaron eventos cardiovasculares. En este sentido, aún queda por definir la relación del descenso de la carga alélica con respecto a los parámetros clínicos y analíticos en ensayos diseñados para dicho propósito.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Vannucchi AM, Antolnoli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2 V617F allele burden.
2. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol. 2009.
3. Vannucchi AM, Verstovsek S, et al. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. Ann Hematol. 2017.

PO-174

REDUCCIÓN DE DOSIS DE ITKS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA EXPERIENCIA DE UN CENTRO: SEGURIDAD, EFICACIA E IMPACTO ECONÓMICO

Marco De Lucas Fernando¹, Otaolea Leyre², Martínez Leyre³, Uriarte Elguezabal Jasone¹, Diez Gallarreta Zuriñe¹, Davila Bernabé¹, Barrenetxea Cristina¹, Angela Blanco¹, Leticia Vidal¹, Irene Leal¹, Clara Alonso Caballero¹, Daniela Caballero¹, Susana Herráez¹, Sara Amandi¹, José Antonio Márquez¹

¹Servicio De Hematología. H. Universitario Basurto; ²Servicio De Genética. H. Universitario Basurto; ³Facultad De Medicina. Upv

Introducción: La discontinuación de los ITKs ha ido ganando terreno en los últimos años en la práctica habitual del tratamiento de la LMC. La reducción de la dosis a largo plazo constituye otra estrategia que ha mostrado en diferentes publicaciones que puede contribuir en algunos casos a mejorar la calidad de vida de los pacientes sin poner en riesgo el control de la enfermedad.

Objetivos: Evaluar de forma retrospectiva la evolución clínica y analítica de los casos de nuestro servicio en los que se han reducido las dosis de ITKs en el tratamiento de pacientes con LMC y realizar una

estimación del ahorro económico obtenido por dicha reducción.

Métodos: Hemos revisado el curso clínico y las analíticas de los pacientes con LMC en seguimiento en el H.U. Basurto entre Junio de 2013 y Abril de 2020. De entre ellos hemos seleccionado 20 pacientes en los que se redujo la dosis de ITK por debajo de la dosis estándar y hemos analizado la evolución de su curso clínico y diversos datos analíticos, incluyendo BCR-ABL/ABL (IS), hemograma, glucosa, colesterol, AST, ALT y triglicéridos, tanto antes como después de la reducción de dosis de ITK. El ahorro económico se calculó multiplicando el precio mensual de cada fármaco por el número de meses de reducción y la fracción de dosis reducida.

Resultados: Las características de esta población de 20 pacientes se recogen en la tabla 1. En el estudio se recogieron un total de 36 episodios de reducción de dosis. La media de tiempo de tratamiento con ITK previo a la reducción fue de 24.6 meses (extremos 0-135meses). El motivo de la reducción fue toxicidad en la mayoría de los casos, aunque en 4 casos con nilotinib fue para prevenir la toxicidad cardiovascular y en 1 caso fue por decisión propia de la paciente. Los niveles de respuesta molecular previos y posteriores a la reducción se recogen en la tabla 2. No se observó ningún caso de crisis blástica ni fase acelerada tras la reducción. De 26 reducciones empeoró la respuesta molecular en 4 casos y solo se observó una pérdida de RMM, que se recuperó posteriormente sin aumentar la dosis. La mejoría de la sintomatología por toxicidad fue superior al 80% con todos los fármacos. Se observó un aumento significativo de los niveles de Hb y de colesterol tras la reducción de la dosis de imatinib. El ahorro económico global estimado de la reducción de dosis de ITKs fue de 568.367 €.

Conclusiones: En nuestra serie se observó que la reducción de dosis de ITKs puede permitir en casos seleccionados reducir la toxicidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con LMC sin comprometer la eficacia de la respuesta y comporta además una importante reducción del gasto.

Conflictos de Interés: F. Marco de Lucas (Novartis consultant, speaker).

Tabla 1. Características de los pacientes y de los episodios de reducción de dosis de ITK.

Nº pacientes	20
Sexo (V/M)	19/10
Edad	Media: 60 años (40-89)
Índice Sokal al diagnóstico (alto/intermedio/bajo/N.D.)	1/6/10/3
Tiempo de tratamiento previo con ITK	Media: 24,6 meses (0-131)
Fármaco (EMA/NIL/DAS/BOS)	16/14/5/1
Línea de tratamiento (1º/2º/3º)	26/9/1

Tabla 2. Distribución de los casos por nivel de respuesta antes y después de la reducción de dosis de ITK.

Nivel de respuesta molecular pre-reducción	ND	Nivel de respuesta molecular post-reducción				Total
		RM1	RM2	RMM	RM<4.0	
ND	0	1	0	1	0	2
RM1	1	0	3	1	0	5
RM2	0	0	1	2	0	3
RM<4.0	1	0	0	3	22	26
Total	2	1	4	7	22	36

PO-175

BUSULFÁN EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PHILADELPHIA NEGATIVAS. EL GRAN OLVIDADO

Navarro-Almenzar Begoña¹, Pérez López Raúl¹, Fernández Poveda Elena¹, Leal Rubio Juan Diego¹, Sánchez Villalobos María¹, Serrano Jara Claudia¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) son trastornos clonales de la hematopoyesis que se caracterizan por la proliferación de una o más de las líneas mieloides. Busulfán, un fármaco alquilante usado en el pasado en estas patologías, ha pasado a segundo plano por su potencial efecto leucemógeno y la aparición de nuevos fármacos con menos efectos secundarios.

Objetivos: Evaluar la efectividad y tolerancia de busulfán en pacientes con NMP Ph negativo que no toleran o son refractarios a otros

tratamientos.

Métodos: estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectivo, que incluyó pacientes con NMP Philadelphia negativas que iniciaron tratamiento con busulfan, en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Los pacientes se siguieron hasta la fecha del último seguimiento o la fecha de óxitus. El seguimiento medio fue 62 ± 26 meses (5 años).

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes (7 mujeres y 3 hombres). La edad media al inicio del tratamiento fue 79 años (75-88). Siete pacientes tenían trombocitemia esencial (TE) - uno con calreticulina mutado, el resto JAK2-V617F -, 2 pacientes policitemia vera (PV) - uno JAK2-V617F y otro JAK2-exon 12 -, y un paciente con mielofibrosis primaria (MF) - no realizado estudio molecular -. Todos los pacientes habían estado en tratamiento con hidroxiurea previamente. De los pacientes con TE, 2 pacientes habían tomado previamente anagrelide, y los dos pacientes con PV habían sido sometidos a sangrías. Ocho pacientes consiguieron normalizar el hemograma (5 TE, 2 PV y 1 MF), de los cuales, 2 pacientes no precisaron más tratamiento. De los 6 pacientes que precisaron tratamiento nuevamente, 4 reiniciaron busulfan, con nueva normalización del hemograma en 3 de ellos. La media de supervivencia libre de tratamiento fue 25 meses. La dosis media de busulfan fue 586 mg (20-3800), y la duración media de tratamiento, 51 semanas (5-140). La tolerancia fue muy buena, no teniendo que discontinuar el fármaco en ningún paciente. El único efecto secundario registrado fue dolor epigástrico en un paciente. Durante el seguimiento se registraron 2 muertes: una por transformación a MF, y otra por una infección respiratoria. Ningún paciente desarrolló leucemia mieloblástica aguda.

Conclusiones: busulfan puede ser considerado como un tratamiento efectivo con un perfil de tolerancia aceptable, en pacientes con NMP de edad avanzada, cuando otras terapias no son efectivas o no son toleradas.

Tabla 1. Características de los pacientes con busulfan.

	Sexo	NPM	Dosis busulfan (mg)	Duración busulfan (semanas)	Respuesta	Tiempolibre de tto (meses)	Tto posterior	Óxitus
1	Mujer	TE	196	14	si	31	no	no
2	Mujer	TE	222	37	si	20	si	no
3	Hombre	TE	840	140	no	NA	si	si (MF)
4	Hombre	TE	3800	38	no	NA	si	no
5	Mujer	TE	36	9	si	22	si	no
6	Mujer	TE	56	64	si	12	si	no
7	Mujer	TE	242	121	si	54	no	si (neumonía)
8	Mujer	PV	76	19	si	15	si	no
9	Mujer	PV	378	63	si	22	si	no
10	Hombre	MF	20	5	si	1	no	no

TE: trombocitemia esencial; PV: policitemia vera; MF: mielofibrosis; NA: no aplica.

PO-176

EVALUACIÓN DEL IMPACTO CLÍNICO EN VIDA REAL DE DOSIS INFRATERAPÉUTICAS DE RUXOLITINIB EN RESPUESTAS Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Masana Flores E¹, Pardo Vela AM¹, Hernández Mohedo F¹, Expósito Ruiz M², Puerta Puerta JM¹, López Fernández E¹, Jurado Chacón M¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; ²Fundación Biosanitaria Andalucía Oriental Alejandro Otero

Introducción: Introducción: A pesar de que ruxolitinib es el estándar terapéutico en Mielofibrosis primaria (MFP) o secundaria post-Policitemia (MF post-PV) o post-Trombocitémica (MF post-TE) y las guías clínicas NCCN y ELN establecen algoritmos terapéuticos basados en la estratificación de riesgo (IPSS, DIPSS-Plus y MIPSS70+), los resultados en vida real en pacientes en terapia con ruxolitinib no han sido bien estudiados, si bien los datos de estudios pivotaes COMFORT-I y COMFORT-II indican beneficio clínico de ruxolitinib, con respuestas esplénicas del 41.9% (≥35% reducción volumen) y un estudio exploratorio de seguimiento a 5 años ha mostrado mejora en supervivencia global (SG) en rama de ruxolitinib vs. rama control (SG 5.3 vs 2.4 años (HR 0.53; 95% CI, 0.36-0.78; P = 0.0013), la anemia y trombopenia como efectos adversos (EAs) más frecuentes (50% grado 3-4) deter-

minan a menudo la necesidad de desescalado o discontinuación de ruxolitinib. El objetivo primario de nuestro estudio es explorar el beneficio clínico de Ruxolitinib en pacientes que requieren desescalado terapéutico, para reducir toxicidad hematológica y como objetivo secundario el impacto de desescalado terapéutico en supervivencia global (SG) en vida real.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo y no intervencionista sobre una cohorte de 53 pacientes diagnosticados de MFP o secundaria Post-TE o Post-PV, seleccionamos 41 pacientes no candidatos a trasplante alogénico (TPH) en terapia con Ruxolitinib (periodo 2013-2019), divididos en dos grupos en función de dosis máxima alcanzada de Ruxolitinib en último seguimiento (Grupo A ≥ 15 mg/ 12 horas y Grupo B <15 mg/ 12 horas). Para cada uno de los 2 grupos se ha realizado un análisis estratificado basado en scores pronósticos IPSS, DIPSS-PLUS y MIPSS 70, evaluación de respuesta según criterios de respuesta IWG-MRT-2013 y ELN y análisis de supervivencia global.

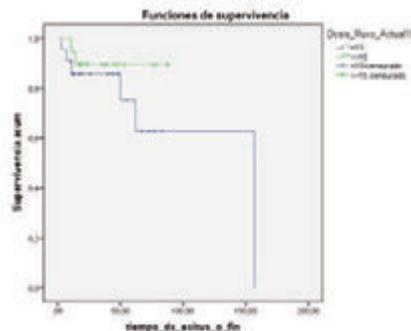


Figura 1. Supervivencia global en función de dosis de Ruxolitinib (Grupo A ≥ 15 mg/ 12 horas y Grupo B <15 mg/ 12 horas).

Tabla 1. Supervivencia global en función de dosis de Ruxolitinib.

Dosis_Ruxo_Actual15	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
<15	22	6	16	72,7%
≥15	19	2	17	89,5%
Global	41	8	33	80,5%

Tabla 2. Medias y medianas del tiempo de supervivencia en función de dosis de Ruxolitinib.

Dosis_Ruxo_Actual15	Media*			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<15	112,430	18,595	75,984	148,875
≥15	80,053	5,317	69,632	90,474
Global	123,706	12,515	99,176	148,235

Resultados: 41 no candidatas a TPH en terapia con Ruxolitinib (mediana 62 años; 11 MFP y 30 MF Post-TE o Post-PV). Grupo A ≥ 15 mg/ 12 horas (N=19) y Grupo B <15 mg/ 12 horas (N=22). Con una mediana de seguimiento desde inicio de Ruxolitinib de 19 meses (rango 9,5-45), sin diferencias en duración de tratamiento entre ambos grupos, ni en distribución de scores pronósticos IPSS y DIPSS-Plus. Pacientes con score MIPSS70+ de alto riesgo (8/22), son más frecuentes en grupo B (66,7% vs. 15,4%; p=0.026). En la evaluación de respuesta según criterios de respuesta IWG-MRT-2013 y ELN, no observamos diferencias estadísticamente significativas en respuesta sintomática (Grupo A 84,2% vs. Grupo B 63,6%; p=0.138) o esplénica (grupo A 52,9% vs.

Grupo B 25,0%; p=0.081). Siendo la tasa de mejoría clínica superior en grupo A respecto a pacientes con desescalado de dosis (63.5% vs. 22.7%; p=0.009). De igual modo, no hemos encontrado diferencias en SG estimada a 5 años entre ambos grupos (Grupo A 89.5% vs Grupo B 75.1%; P=0.300) (Figura 1)

Conclusión: a pesar de la tendencia observada de inferiores respuestassintomáticas y esplénicas en grupo B (ruxolitinib<15 mg), estas no son significativas, ni se traducen en un impacto clínico en vida real derivado del desescalado terapéutico en supervivencia global. Pacientes con MIPSS70+ de alto riesgo, son los que con más frecuencia requieren desescalado terapéutico de ruxolitinib, debido a citopenias basales más profundas y probablemente sea el factor más determinante a considerar al evaluar el beneficio clínico de la terapia con ruxolitinib.

Conflicto de intereses: No existen conflictos de intereses que declarar.

PO-177

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ EN TROMBOCITEMIA ESENCIAL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pardina Echevarria Marta¹, Lakhwani Lakhwani Sunil¹, Mayani Mayani Karan¹, Lacalzada Higuera Carolina¹, Pérez Pinilla Belén¹, Martín Martín Alejandro¹, Hernández García Miguel Teodoro¹, Raya Sánchez José María¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción y objetivo: La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por trombocitosis persistente e hiperplasia megacariocítica. Los eventos trombóticos son su complicación más importante y en muchas ocasiones precede al diagnóstico. Algunos de estos pacientes con trombosis previa al diagnóstico tienen una trombocitosis documentada tiempo antes en algún análisis y, por tanto, asumimos que con el tratamiento de la TE, esas trombosis serían potencialmente evitables. Nosotros nos preguntamos cuántas de esas trombosis son evitables y qué impacto podría tener esto en la supervivencia.

Material y métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de TE en nuestro centro entre 2003 y 2020, registrando variables demográficas, clínicas y biológicas al diagnóstico, previas al diagnóstico y en la evolución de la enfermedad. Estudiamos tanto la supervivencia global (SG) como la supervivencia libre de evento (SLE), considerando como eventos el fallecimiento, la trombosis o la transformación a mielofibrosis o leucemia aguda.

Resultados: Analizamos 130 pacientes, 76 mujeres (58,5%) y 54 varones (41,5%). La edad media al diagnóstico fue de 64 años, llamativamente esta edad media fue de 75 años en los pacientes con trombosis previa y de 61 años en el grupo sin trombosis previa, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (p=0,26). De estos 130, sólo 25 pacientes (19,2%) sufrieron algún evento trombótico previo al diagnóstico. De estos 25 casos, en 10 casos no había trombocitosis cuando ocurrió el evento trombótico, en 5 casos la trombocitosis se evidenció a la vez que la trombosis o muy poco tiempo antes (< 3 meses) y 10 casos (7,7% del total de pacientes) tenían una trombocitosis documentada al menos 3 meses antes del evento trombótico. El tiempo medio desde la evidencia de trombocitosis hasta el evento trombótico en este grupo fue de 13,6 meses (rango 7,4 a 181 meses). El tiempo medio desde la evidencia de trombocitosis hasta el diagnóstico de TE en el global de pacientes fue de 30 meses (rango de 11 días a 197 meses). Durante la evolución, 43 pacientes presentaron alguna complicación (evento), 15 pacientes del grupo que había sufrido trombosis previa (60%), y 28 pacientes del grupo sin trombosis previa al diagnóstico (26,67%). En la Tabla 1 se muestra la distribución de estos eventos. Se compararon en ambos grupos la SLE y SG, y las curvas de Kaplan Meier se pueden ver en las Figuras 1 y 2. Tanto la SLE como la SG fueron significativamente mejores en el grupo que no había sufrido trombosis previa al diagnóstico.

Conclusiones: Consideramos como potencialmente evitables los eventos trombóticos sucedidos antes del diagnóstico de TE con evidencia de trombocitosis sostenida al menos 3 meses antes del evento si se hubiera realizado un diagnóstico y tratamiento precoz. En nuestra serie son 10 casos los que cumplen estos criterios y suponen un 40% de las trombosis previas. Teniendo en cuenta la implicación de la trombosis previa en la supervivencia, parece probable que evitar estas trombosis supongan una mejora en la supervivencia global de estos pacientes.

Declaración de conflictos de interés: Los autores Sunil Lakhwani, Alejandro Martín Martín y José María Raya Sánchez han recibido honorarios de Novartis por charlas o conferencias.

- Los autores Sunil Lakhwani y José María Raya Sánchez han recibido honorarios de Novartis por asesoramiento al departamento médico.

Tabla 1.

	Éxito	Evento trombótico	Evolución a mielofibrosis	Evolución a leucemia aguda	Total eventos
Sin trombosis previa	18 (17,1%)	10 (9,5%)	5 (4,8%)	3 (2,9%)	28 (26,67%)
Con trombosis previa	14 (56%)	3 (12%)	1 (4%)	1 (4%)	15 (60%)

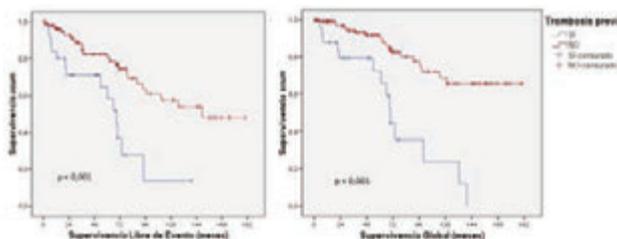


Figura 1.

PO-178

DISCONTINUACIÓN DE ITKS EN LMC FUERA DE ENSAYOS CLÍNICOS. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Andrade Campos Marcio¹, Rodríguez Sevilla Juan José¹, Calvo Xavie², García Ávila Sara¹, Merchán Brayan¹, Díez-Feijoo Ramón¹, Vallejo Karla¹, Flores Solange¹, Arenillas Leonor², Rodríguez-Fernández Concepción³, Salar Antonio¹, Bellosillo Beatriz³

¹Servicio de Hematología, Hospital del Mar Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona; ²Sección de Citología, Servicio de Patología, Hospital del Mar Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona; ³Sección de Biología Molecular, Servicio de Patología, Hospital del Mar Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona

Introducción: El tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (ITKs) y la evolución en las técnicas de biología molecular, han cambiado el manejo y pronóstico de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Actualmente, uno de los objetivos del tratamiento, según las guías ELN2020 es la discontinuación o alcanzar la supervivencia libre de tratamiento. Los estudios de discontinuación han demostrado un 38-50% de los pacientes pueden suspender el tratamiento exitosamente. Se acepta que el tiempo en tratamiento con ITK y la profundidad de la respuesta molecular influyen en el éxito de la discontinuación. Recientemente, el uso de citometría de flujo para identificar progenitores mieloides con un inmunofenotipo (IFT) CD34+/CD38-/CD26+ (célula madre-LMC quiescente) en sangre periférica ha tomado interés.

Objetivos: Analizar nuestra experiencia en la suspensión del tratamiento con ITKs en pacientes con LMC fuera de ensayo clínico.

Material y Métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con LMC del centro. Se analizaron características clínicas y demográficas; el tiempo libre de tratamiento fue definido desde el momento de la suspensión del ITK hasta la pérdida de la respuesta molecular RM4.0. Se realizó un estudio de IFT para identificar células progenitoras mieloides-LMC circulantes (CD34+,CD38-,CD26+), se analizaron 1 millón de eventos.

Resultados: 87 pacientes con LMC realizan seguimiento en el centro, 15 pacientes han discontinuado el ITK, 3 por complicaciones y 12 (14%) por estar en respuesta molecular profunda. La edad media al diagnóstico de estos 12 casos (7 hombres, 5 mujeres) fue de 58 años (20-81) y el tiempo de seguimiento medio fue de 157 meses (+/- 20). 5 pacientes presentaban riesgo intermedio para Sokal y Hasford, el resto era bajo riesgo. 4 pacientes, 2 de ellos con riesgo intermedio, iniciaron tratamiento en primera línea con Nilotinib (NIL) y 8 con Imatinib (IMA). Un paciente que inició IMA fue cambiado a NIL a los 18 meses por no

alcanzar RMM. Todos los casos alcanzaron una respuesta molecular profunda RM4.5 en una mediana de 24 meses (8-179). El BCR/ABL1 fue indetectable en todos los casos al momento de la suspensión. El tiempo medio de tratamiento con ITK fue de 112 meses (+/-15). Tras la suspensión, 3 pacientes reiniciaron el tratamiento al perder la respuesta profunda a los 3, 6 y 11 meses de haber parado el tratamiento. El resto de los pacientes 9 (75%), continúan sin TTK y con RM4.5 indetectable (7 pacientes) o RM4.0 con BCR/ABL detectable (2 casos). El tiempo libre de ITK para los 12 pacientes es de 68 meses (IC95% estimado: 46.2-91.2). No se identificó correlación entre recaída tras suspensión con el tiempo en ITK, riesgo sokal/hasford, sexo ni ITK utilizado. Se realizó el estudio de IFT en 4 casos, uno de ellos en muestra previo a la suspensión de ITK y no se evidenció la presencia de células CD34+,CD38-,CD26+.

Conclusiones: En nuestra cohorte, la suspensión del tratamiento fue realizada en menos del 15% de los pacientes, todos los casos estaban en RM4.5 y la suspensión fue exitosa en el 75% de los casos. El tiempo medio de tratamiento con ITK previo a la suspensión fue superior a la de los ensayos clínicos publicados (9 años).

PO-179

QUÉ SUPERVIVENCIA Y CALIDAD DE VIDA TIENEN LOS PACIENTES MAYORES CON MIELOFIBROSIS TRATADOS CON RUXOLITINIB?

Montero Cuadrado María Isabel¹, Márquez Malaver Francisco José¹, García Canale Silvia¹, Mezquita Lucía¹, Delgado Javier¹, Carrillo Estrella¹, De la Cruz Fátima¹, González Campos José¹, Falantes José Francisco², Pérez Simón José Antonio²

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla; ²Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

Introducción: Ruxolitinib es un fármaco que ha incrementado la supervivencia de pacientes con mielofibrosis permitiendo el control de la sintomatología constitucional y de la esplenomegalia secundarias a esta enfermedad. Las citopenias y el mayor riesgo de infección ligados a su uso suponen una limitación en pacientes mayores o con comorbilidad no candidatos a otras estrategias terapéuticas como el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Objetivos: 1. Analizar la respuesta y la supervivencia de un grupo de pacientes mayores de 65 años con MF tratados con ruxolitinib. 2. Establecer los indicadores de calidad de vida en este grupo que han mejorado como consecuencia de la acción del fármaco.

Pacientes y método: De un grupo de 135 pacientes diagnosticados en nuestro centro de MF, revisamos las historias clínicas de 86 pacientes con edad igual o superior a 65 años. Todos los enfermos fueron diagnosticados en base a los criterios actualizados de la OMS, estratificándose en categorías pronósticas IPSS. Se determinó la mutación V617F JAK2 en todos los enfermos mediante PCR a tiempo real y en el 80% para calreticulina y MPL. Se administró ruxolitinib en pacientes con puntuación IPSS de alto riesgo o intermedio-2. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS versión 15.0.

Resultados: La edad mediana del grupo fue de 73,9 años, la de leucocitos, hemoglobina y plaquetas en el momento del diagnóstico fueron respectivamente 13x10⁹/L, 10,9 g/dl y 356x10⁹/L. El 34% de los pacientes presentaba un diagnóstico previo de neoplasia mieloproliferativa; el 69% fueron positivos para la mutación V617F JAK2, el 11% para calreticulina y un 2% para MPL. El 28% de los enfermos fueron tratados con ruxolitinib; el 32% presentó respuesta completa, el 56% respuesta parcial y un 20% no respondió. Aunque en el 80% de los pacientes se controló la sintomatología constitucional y la esplenomegalia mejorando la puntuación en la escala MPN-SAF, el 60% continuó con dependencia transfusional. Con 52 meses de seguimiento mediano, la supervivencia fue del 68% frente al 42% de los pacientes en los que no se empleó el fármaco, con diferencia estadísticamente significativa (p=0,02).

Conclusiones: 1) Ruxolitinib es un fármaco seguro y eficaz en el paciente anciano con un impacto favorable en supervivencia si bien no mejora la dependencia transfusional en el grupo de pacientes con anemia. 2) Su uso se asocia en nuestro grupo a una mayor calidad de vida relacionada con un adecuado control de la sintomatología constitucional y de la esplenomegalia.

PO-180

10 AÑOS DE EXPERIENCIA EN LA SUSPENSIÓN DE INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA EN PACIENTES CON LMC EN RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA

Pimentel Feliciano Ana¹, Amarilla Lanzas Irene¹, Moreno Chulilla José Antonio¹, Vinuesa Hernando José Manuel¹, Gracia Piquer Raquel¹, Ortiz López Alicia¹, Rivas Esteban Irene¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Angós Vázquez Sonia¹, Dourdil Sahún Victoria¹, Martínez Lázaro Beatriz¹, Palomera Bernal Luis¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Introducción: La interrupción de los inhibidores de tirosin cinasas (ITK) en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC), se está implantando en la práctica clínica y es objetivo de las nuevas guías asistenciales. Así la remisión libre de tratamiento (RLT) está siendo considerada como un nuevo objetivo para los pacientes que presentan respuestas profundas y prolongadas (MR4 o mejor). La mayoría de la información corresponde a ensayos clínicos, donde se alcanza una RLT en torno al 50%, que ha sido mejorada en la práctica clínica. 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 10 años de discontinuación de tratamiento de un centro terciario.

Pacientes y métodos: Desde 2002 hasta la actualidad hemos tratado 66 pacientes con LMC e ITK, de los que siguen en tratamiento 58, (7 muertes, 4 de ellas no por LMC y 1 pérdida de seguimiento). De ellos han discontinuado el tratamiento con ITK 18 pacientes (31%), de los cuales 3 han sido en el contexto de ensayo clínico y 15 en práctica de vida real. El motivo de discontinuación fueron efectos adversos en 5 pacientes (paciente 1: edemas, paciente 2: estreñimiento, paciente 3: claudicación intermitente y pacientes 17 y 18: derrame pleural), 3 en ensayo clínico (pacientes 7,8 y 9) y 10 por consenso médico/paciente. El motivo de cambio de ITK en el paciente 1 fue por intolerancia, pacientes 2, 3, 17 y 18 por falta de respuesta (<RMM). Los casos 7, 8 y 9 dentro de ensayo clínico. Las características de los pacientes se reflejan en Tabla 1.

Resultados: La mediana de duración total del tratamiento con ITK fue de 134 meses (65-195). En pacientes con Imatinib fue de 178 meses (152-195), con Nilotinib 76 meses (65-77) y tratamiento combinado 117 (63-183). La mediana de duración de respuesta molecular profunda (RMP) fue de 67 meses (21-142), siendo estable en todos pacientes excepto en el 18. La mediana de seguimiento global sin ITK es de 33 meses (2-115) y de los 13 pacientes que no han recaído 45 meses (8-115). Han recaído 5 pacientes (3 con Nilotinib, 1 con Imatinib y 1 combinado) (Tabla 1). La tasa de RLT a los 12 meses fue del 72,2 %, que se ha mantenido posteriormente (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). Como efectos secundarios 6 pacientes han tenido "síndrome de privación" con dolores musculoesqueléticos.

Tabla 1. Principales características de los pacientes analizados.

Paciente	Edad	Sexo	Tratamiento ITK	Fecha inicio	Interrupción ITK	Med. d.R. (meses)	Fecha RLT	RLT (meses)
1	76	M	Imatinib/Desa/Nilu	28/05/2002	2002	94	14/5/2010	118
2	65	F	Imatinib/Desa/Nilu	23/02/2007	04	36	24/08/2010	62
3	68	F	Imatinib/Nilu	18/08/2009	02	34	18/08/2011	78
4	70	M	Imatinib	20/06/2002	102	108	28/02/2011	51
5	64	M	Imatinib	26/05/2002	172	60	06/07/2018	47
6	62	V	Imatinib	10/06/2002	169	70	12/05/2014	47
7	68	M	Imatinib/Nilu	21/02/2002	140	33	20/12/2014	42
8	62	V	Imatinib/Nilu	14/09/2008	104	21	28/12/2010	9
9	76	M	Imatinib/Nilu	12/08/2006	124	34	18/08/2017	2
10	71	M	Imatinib	25/02/2002	162	51	21/03/2018	27
11	47	V	Nilotinib	26/04/2012	62	36	21/04/2018	4
12	70	V	Nilotinib	10/02/2011	86	70	12/04/2018	26
13	51	V	Nilotinib	27/12/2011	76	60	04/09/2018	21
14	62	M	Imatinib	28/02/2002	104	142	22/04/2018	3
15	58	V	Imatinib	07/12/2002	160	121	24/07/2018	23
16	51	M	Imatinib	10/06/2002	166	180	27/08/2010	12
17	64	V	Imatinib/Desa	21/04/2009	124	62	06/03/2010	9
18	66	V	Imatinib/Desa	17/06/2004	282	76	12/11/2019	3

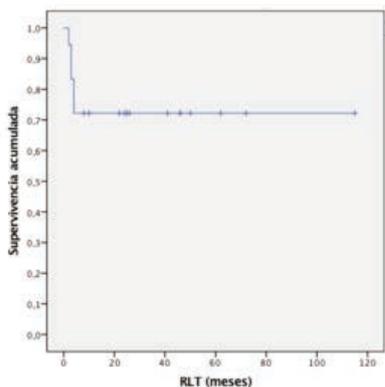


Figura 1. Remisión libre de tratamiento tras retirada ITK.

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. Nuestros datos están de acuerdo con los mejores resultados de RLT que se ven en práctica clínica, frente a ensayos clínicos, posiblemente debido a la mayor duración del tratamiento, por lo que una duración recomendada de RMP de 2 años podría ser insuficiente.

Este trabajo está ausente de conflicto de intereses.

PO-181

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y LA TOXICIDAD DE GLIVEC E IMATINIB GENÉRICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. REVISIÓN EN UN ÚNICO CENTRO

Vilaseca Creus Xavier¹, Rámila Herrero Maria Elena¹, Piedra Sánchez Jordi¹, Soriano Gutiérrez Laura¹, Segura de la Torre Laura¹, Martínez de Sola Montserrat¹, Piernas Pontanillas Sonia¹, Gómez Núñez Marta¹, Soler Campos Juan Alfonso¹, Roig Martínez Immaculada¹

¹Hospital universitari ParcTauli

Introducción: desde la introducción de imatinib (primer inhibidor de la tirosina cinasa (ITC)) el pronóstico de la Leucemia mieloide crónica (LMC) ha cambiado radicalmente. En el año 2016 se introducen las formas genéricas de imatinib, suponiendo una importante reducción en el coste del tratamiento. En nuestro centro a partir de 2017 se introdujo de forma generalizada el uso de imatinib Teva.

Objetivo: el objetivo de nuestro estudio es comparar los pacientes (pts) que reciben tratamiento con Glivec con aquellos que se tratan con imatinib Teva en cuanto a la eficacia y la toxicidad.

Métodos: estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de LMC en nuestro centro desde el año 2000 hasta 2019 y que han recibido como ITC de primera línea imatinib, ya sea Glivec o imatinib Teva (a partir de 2017). Hemos analizado y comparado las tasas de respuesta citogenética y molecular y la toxicidad en ambos grupos. En el grupo de pacientes que iniciaron Glivec y pasaron posteriormente a imatinib Teva hemos estudiado el mantenimiento de la respuesta y los cambios en la toxicidad.

Resultados: se incluyen un total de 54 pacientes de los cuáles 49 (90%) iniciaron tratamiento con Glivec y 5 (10%) con imatinib Teva. Obtuvieron una respuesta citogenética completa (RCC) 42 (85.7%) pts y 4 (80%) pts tratados en los grupos de Glivec e imatinib Teva respectivamente ($p=0.567$). Treinta y seis (73.5%) pts del grup Glivec y 3 (60%) pts del grupo imatinib Teva consiguieron una respuesta molecular mayor (RMM) ($p=0.688$). La media de tiempo hasta conseguir la RCC fue de 6.7 y 9.7 meses en los grupos de Glivec e imatinib Teva respectivamente ($p=0.527$). La RMM se consiguió a los 11.6 meses en el grupo de Glivec y a los 12.3 meses en de imatinib Teva ($p=0.902$). De los pacientes tratados con Glivec, 40 (82%) presentaron algún efecto adverso siendo los más habituales la toxicidad gastrointestinal (57.5%), cutánea (47%) y hematológica (47%); en la mayoría de los casos la toxicidad fue de grado 1-2. De los pacientes tratados inicialmente con imatinib Teva, 5 (100%) presentaron algún efecto adverso siendo el más fre-

cuento la toxicidad gastrointestinal (60%) de grado 1-2. Un total de 25 de los 49 pacientes que iniciaron Glivec cambiaron a imatinib Teva. De éstos, 22 (88%) mantuvieron la respuesta molecular mayor. Un paciente (4%) perdió la RMM con el cambio a imatinib Teva, obligando a cambiar a un ITC de segunda generación. En cuanto a la toxicidad en este grupo, 3 pts (12%) presentaron mejoría de la toxicidad, mientras que 9 (36%) mostraron un empeoramiento y 12 (48%), no refirió cambios. En total 3 pacientes tuvieron que cambiar de ITC por aumento de la toxicidad (2 pts cambiaron nuevamente a Glivec y 1 paciente a un ITC de segunda generación).

Conclusiones: en esta serie de pacientes tratados con Glivec e imatinib Teva no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la tasa de RCC, RMM ni en el tiempo empleado para conseguirlas. De los 25 pacientes que cambiaron de Glivec a imatinib Teva, 4 pacientes tuvieron que suspender el tratamiento tras el cambio, 1 de ellos por pérdida de la RMM y 3 por empeoramiento de la toxicidad gastrointestinal.

PO-182

LA BIOPSIA MEDULAR COMO HERRAMIENTA CRITERIO MAYOR EN EL DIAGNÓSTICO DE POLICITEMIA VERA

Andrés Hernández N¹, Campano García A¹, Gómez-Cornejo Díaz F¹, Carpizo Jiménez N¹, Cantalapiedra Díez A¹, Gutiérrez Pérez ON¹, Bonis Izquierdo E¹, Cidoncha Morcillo B¹, Angomas Jiménez EB², Fernández Fontecha ME¹, Fernández Fernández E¹, Pozas Mañas MA¹, Cristobal Silvestre AL¹, Urrutia Rodríguez SY¹, Ortín Miguel M¹, García-Frade Uria LJ¹

¹Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.; ²Hospital Universitario Río Carrión. Palencia

Introducción: La Policitemia Vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica con un predominio eritroide. En la mayoría de los casos, presentan mutación V617F del gen JAK2. Los criterios diagnósticos del 2016 inciden en la importancia de la biopsia medular.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron las poliglobulias sometidas a estudio JAK-2 en el periodo 2014-2019. Se realizó análisis descriptivo de las características de la muestra. Se hizo una comparativa de los criterios diagnósticos de PV según los establecidos en el 2008 y en el 2016.

Resultados: Se diagnosticaron 23 PV (8,1%) de 285 poliglobulias estudiadas. La mediana de edad fue 74 años (51-94). 13 varones (56,5%) con una media de Hto de 55,7% (32,1-71,8) y de Hb de 18,1 g/dL (10,3-22,5) y 10 mujeres (43,5%) con una media de Hto de 54,9% (48-63) y 17,9 g/dL (13,8-21) de Hb respectivamente. 21,7% Presentaban leucocitosis, un 39,1% leucocitosis y trombocitosis, 13% solo trombocitemia y 26% no tenían otras alteraciones. 39,1% presentaban esplenomegalia. 26,1% se realizó biopsia de médula ósea, observando dos compatibles con PV. 47,8% registraron eventos trombóticos, 45,5% arterial y 45,5% venosos. En un caso ambos. 78,3% tratamiento con hidroxycarbamida. 22% se tuvo que iniciar una segunda línea. 2 exitus del total de pacientes con PV. Uno por síndrome de Budd-Chiari, otro por transformación a Leucemia aguda (4,3%).

Discusión: Con los criterios de 2008, el 65,2% de los pacientes cumplirían criterios de PV, con los dos criterios mayores y en 12 de los casos, con un criterio menor positivo (Epo baja). En 2 casos se contaba con los resultados de la biopsia ósea compatible con NMPc como criterio adicional. Solo en un paciente, el diagnóstico se establece por tener Hto>48% (una mujer) y biopsia compatible junto con niveles de Epo bajos como criterios menores; ya que la mutación resultó negativa. Con los criterios 2016, solo en 17,4% se podría establecer el diagnóstico de PV, siendo éstos los casos que cuentan con una biopsia medular realizada y con signos compatibles con NMPc tipo PV en ella. Este bajo porcentaje se debe a las pocas biopsias que se solicitan actualmente en nuestro hospital en el estudio de PV que puede relacionarse con la alta sensibilidad y especificidad en poliglobulias, asociada a la determinación de la mutación JAK2V617F. Si analizamos nuestra muestra, del total de las biopsias realizadas, en un 33% no se observaron signos sugestivos de NMPc. En cambio, cuando presentaban un JAK2 positivo, era del 83,3%. En la práctica clínica, tener una mutación en el gen JAK2V617F parece ya, con clínica compatible, muy sugestivo de NMPc y es manejado como tal. Si bien, dados los criterios 2016 parece fundamental para filiar el proceso de forma adecuada la realización de la biopsia.

Por otro lado, el estudio medular valora el grado de fibrosis que puedan tener estos pacientes lo que puede tener relevancia al diagnóstico y sobre todo durante la evolución del proceso.

PO-183

COMPLICACIONES TROMBÓTICAS Y HEMORRÁGICAS EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Foncillas García Maria Angeles¹, Marin Mori Karen¹, Muñoz Novas Carolina¹, Infante Maria Stefania¹, González Gascón Isabel¹, Churruca Sarasqueta Juan¹, Landete Hernández Elena¹, Hernández Rivas José Angel¹

¹Hospital universitario Infanta Leonor

La policitemia vera es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por un riesgo aumentado de trombosis venosas y arteriales que aumentan la morbimortalidad de estos pacientes. De acuerdo con el registro español de Policitemia vera el 20% de los pacientes diagnosticados de P vera tenían antecedentes trombóticos, el 9% fueron diagnosticados de trombosis en el momento del diagnóstico y el riesgo estimado de trombosis a 5 y 10 años es del 10% y 16% respectivamente (de las cuales 59% son arteriales y 41% venosas). Los principales factores de riesgo de trombosis son la edad avanzada y los antecedentes trombóticos previos, aunque se deben tener en cuenta otros factores como FRCV no controlados, htc > 45%, leucocitosis...

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue analizar la incidencia y forma de presentación tanto de trombosis como de hemorragia de nuestros pacientes diagnosticados de P Vera.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas informatizadas de nuestros pacientes diagnosticados de P Vera desde la apertura del Hospital en 2008 hasta mayo de 2020.

Resultados: Se revisaron 42 pacientes (20 varones y 22 mujeres), la mediana de edad al diagnóstico fue de 68 años (34 – 88). Con una mediana de seguimiento de 79 meses (3 – 144) se registraron 7 eventos trombóticos (16.6% de los pacientes), de los cuales 5 fueron venosos (4 TEP y 1 T portal) y 2 arteriales (ICTUS). Ver Tabla 1 con características de los pacientes.

Tabla 1.

	Sexo	Edad	A P	Mutación	Htc>45%/leu>11.109/L	Tto	Lugar	Exitus
1	Varón	68	HTA	Jak2V617F	No	HU/adiro	TEP	Si
2	Varón	73	HTA Fumador	Jak2V617F	No	HU/adiro	TEP	No
3	Varón	86	HTA	Jak2V617F	Si	Debut	TEP	No
4	Mujer	76	HTA	Jak2V617F	¿	adiro	TEP	No
5	Mujer	53	HDA	Jak2V617F	No	Debut	T portal	No
6	Mujer	81	TVP	Jak2V617F	No	HU/sintrom	ictus	Si
7	Mujer	99	HTA Arteriopatía	Jak2V617F	No	HU/adiro	ictus	No

Los 4 pacientes que tuvieron un TEP eran hipertensos, uno de ellos se diagnosticó de P vera como consecuencia del TEP (fue el único que presentó htc > 45% y leucocitos > 11x10⁹/L), otra paciente tuvo un TEP al suspender tratamiento con Interferon por intolerancia (se desconoce cifra de htc/leucocitos ya que estaba en tratamiento en otro centro), otros dos pacientes tuvieron un TEP durante un ingreso hospitalario y uno de ellos falleció. Una paciente con anemia ferropénica por hemorragia digestiva se diagnosticó de P vera tras una trombosis portal. Los dos pacientes que tuvieron un ICTUS también tenían htc < 45% en el momento del diagnóstico, uno de ellos tenía antecedentes de TVP y falleció y la otra paciente que estaba previamente antiagregada por un problema vascular arterial en miembros inferiores tuvo el ICTUS durante un ingreso hospitalario. En cuanto a las complicaciones hemorrágicas 6 pacientes (14.2%) tuvieron alguna complicación hemorrágica clínicamente significativa, uno de ellos hemorragia intrabdominal tras una cirugía y los otros 5 hemorragia gastrointestinal

Conclusiones: Nuestros datos son similares a los del registro español de P vera, aunque durante el seguimiento de nuestros pacientes hubo mayor número de trombosis venosas que arteriales. Uno de los objetivos del tratamiento en P vera es mantener un htc < 45%, aunque nuestra serie es pequeña, únicamente uno de los pacientes cuyo diagnóstico de P vera coincidió con el episodio trombótico tenía un htc > 45% y

leucocitos > 11x10⁹/L. Es destacable que la mitad de los paciente que tuvieron una trombosis coincidió con un ingreso hospitalario y/o un cambio de tratamiento por lo que debe prestarse especial atención a estas situaciones

PO-184

DISCONTINUACION DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA EN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN UN HOSPITAL COMARCAL

Bobes Fernández A.M.¹, Taboada Alameda F.¹, Ramirez Garcia I.¹, Fernández Bobela R.¹, Chamorro Fernández C.¹

¹Hospital Vital Álvarez Buylla. Mieres.

Introducción Y Objetivos. La introducción de los Inhibidores de Tirocin Kinasa (ITKs) en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) ha supuesto un hito en la evolución de dicha enfermedad. Gracias a los ITKs, la esperanza de vida de los pacientes afectados de LMC se ha aproximado a la de la población general, cosa impensable hace pocos años. No obstante, a pesar de la buena tolerancia y respuesta al tratamiento, la toma de estos fármacos supone un importante handicap en la calidad de vida del paciente y un coste económico alto en los servicios de oncohematología. Está descrito en la literatura que aquellos pacientes que hayan alcanzado una respuesta molecular profunda al cabo de dos años de tratamiento, se podrían beneficiar de la discontinuación del fármaco sin futuras recaídas. El objetivo de este trabajo consiste en analizar la experiencia en nuestro centro sobre la discontinuación terapéutica en pacientes con LMC.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de pacientes con LMC que iniciaron tratamiento con ITKs en los últimos cinco años. Analizamos las características de los pacientes junto con el ITK utilizado y poniendo especial interés en la evolución de aquellos pacientes que discontinuaron tratamiento.

Resultados: Se incluyeron un total de 14 pacientes (42% mujeres y 58% varones) con LMC tomadores de ITKs. Media de edad de 63.8 (28-83) años. En cuanto al tipo de ITK, nueve pacientes (64%) bajo tratamiento con Imatinib. Cuatro pacientes (28%) con Dasatinib. Un paciente (7%) en tratamiento con Nilotinib. El 78% de los pacientes alcanzaron una respuesta molecular profunda dentro de los primeros 15 meses de tratamiento. En tres pacientes se tuvo que cambiar el ITK por efecto secundario objetivado mantenido. Tres pacientes fallecieron por crisis blástica como progresión de la enfermedad. En cuatro pacientes se discontinuó el ITK, siguiendo las recomendaciones de las guías de la ESMO y NCCN. Todos los pacientes llevaban al menos dos años en respuesta molecular profunda. De las cuatro discontinuaciones, tres de ellas continúan en respuesta molecular profunda dos años después de la discontinuación. Uno de ellos, sufrió una recaída al segundo mes de la retirada del ITK. En este último caso, se volvió a reintroducir el mismo tipo de ITK (Imatinib) volviendo alcanzar respuesta molecular mayor a los tres meses del reinicio.

Conclusiones: En nuestra cohorte se discontinuó el ITK en casi el 30% de los pacientes, manteniendo respuesta a largo plazo salvo en uno de ellos que recayó como está descrito en la literatura en los primeros seis meses tras la discontinuación. Se ha objetivado con esta medida un importante ahorro económico en nuestro hospital comarcal. Se ha comprobado que los pacientes sufren ansiedad y miedo ante la posibilidad de la discontinuación farmacológica por la posibilidad de que exista una recaída, lo que hace que en ocasiones resulte complicado discontinuar en algunos de ellos. En conclusión, la posibilidad de interrupción del tratamiento con ITKs es una realidad en los pacientes con LMC, y debe ser considerada como un objetivo en un grupo de pacientes seleccionados. Es necesario la publicación de nuevos estudios que nos faciliten la comprensión de aquellos motivos por los que la discontinuación falla en algunos pacientes con el fin de poder elaborar nuevas estrategias que incrementen el éxito de la interrupción del mismo.

Terapia Celular

PO-185

MANEJO DOMICILIARIO PRECOZ TRAS TERAPIA CAR-T, EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO

Martínez-Roca Alexandra¹, Gómez-Hernando Marta¹, Montoro-Lorite Mercedes¹, Gallego Cristina¹, Ortiz-Maldonado Valentín¹, García-Recio Marta¹, Juan Manel², Esteve Jordi¹, Delgado Julio¹, Urbano-Ispizua Alvaro¹, Fernández-Avilés Francesc¹

¹Hematología, Hospital Clínic, Barcelona; ²Plataforma de inmunoterapia Clínica Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción: La terapia CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) ha revolucionado el tratamiento de algunas hemopatías malignas, mostrando eficacia incluso en pacientes con enfermedades en fases avanzadas. Sin embargo, el manejo clínico de estos enfermos es complejo, especialmente en la fase precoz. En 2017 iniciamos el uso de CAR-T con nuestro constructo CART-19 (ARI-0001) y, posteriormente incorporamos otros. La experiencia acumulada desde entonces en el manejo de estos pacientes y la existencia en nuestro Servicio de una unidad especializada (UAD) en el trasplante autólogo y alogénico domiciliarios, nos permitieron iniciar un Programa de alta precoz asociado a la terapia CAR-T.

Métodos: A partir de las 72 horas tras completar la infusión del producto CAR-T, los pacientes que cumplían los criterios de derivación a domicilio (Figura 1) eran incluidos en el programa.

Figura 1. Criterios de inclusión en el programa domiciliario.

1. Aceptación voluntaria
2. ECOG ≤ 2
3. Ausencia de toxicidades activas grados ≥2 (específicas y no específicas del CART).
4. Ausencia de SLC e ICANS mínimo 48h previas al alta a domicilio.
5. Catéter venoso central.
6. Cuidador entrenado para la evaluación del paciente (ICE).
7. Domicilio a máximo 30 minutos del hospital.

Todos los pacientes recibieron profilaxis con fluconazol 400mg/24h o posaconazol 300mg/24h), aciclovir 800mg/12h y co-trimoxazol/pentamida inhalada. Los pacientes con neutropenia grado 4 recibieron profilaxis antibiótica con ceftriaxona (1 g/24h) hasta la aparición de fiebre o la recuperación hemoperiférica. Asimismo, la profilaxis antibacteriana y la terapia empírica de la fiebre se ajustaron al screening microbiológico previo. Se realizaron visitas de enfermería cada día por la mañana, haciendo especial énfasis en la evaluación de la escala de neurotoxicidad "Therapy Toxicity Assessment" (ICE) score. Además, el cuidador principal fue entrenado para realizar esta misma evaluación cada noche. En caso de complicaciones como fiebre o puntuación

Resultados: Entre junio de 2019 y junio de 2020, 25 pacientes tratados con CAR-T fueron evaluados para su inclusión. Once (46%) pacientes pudieron ser incluidos en el programa (grupo A) y su evolución fue comparada con la de los 14 restantes (grupo B) que no cumplían alguno de los criterios de inclusión. Las características demográficas y clínicas de ambos grupos de pacientes, así como las diferentes terapias CAR-T utilizadas constan en la Tabla 1. La mediana de neutrófilos al momento de su inclusión en el seguimiento domiciliario fue de $0,4 \times 10^9/L$ ($0,1-1,1 \times 10^9/L$). La fiebre fue más frecuente en el grupo ingresado que en el domiciliario aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (86% vs. 45%; $p=0,08$). Con respecto a la presentación de SLC en el grupo ingresado se observó una mayor incidencia del mismo (79% vs. 28%; $p=0,02$), así como en la presentación de ICANS (43% vs. 0%; $p=0,02$). La diferencia en cuanto a los días de ingreso tras la infusión del CAR-T fue significativamente más alta en el grupo A, 22 (8-162) con respecto al grupo B, 8 (5-12) ($p=0,05$), así como el total de días de ingreso hospitalario, grupo A: 28 (9-164) vs grupo B: 11 (7-34) ($p=0,05$).

La mediana del total de días de seguimiento domiciliario fue de 7 (4-11) días. Se produjo un único reingreso hospitalario por a una sepsis de catéter al día +3. Ninguno de los pacientes presentó ICANS durante el seguimiento.

Conclusiones: El alta precoz de pacientes receptores de terapia CAR-T es factible y segura, permitiendo acortar de manera significativa la estancia hospitalaria, y las complicaciones asociadas al ingreso prolongado.

*Los autores no declaran conflicto de intereses.

Tabla 1. Características generales.

	Domiciliario (Grupo A) (n=13)	Ingresado (Grupo B) (n=14)	P
Edad (rangos)	50 (25-58)	40 (23-66)	NS
Género, masculino, n (%)	8 (72)	7 (50)	NS
Diagnóstico, n (%)			
LLC-B	8 (72)	7 (50)	
LNH	2 (18)	7 (50)	NS
LLC	1 (8)	0 (0)	
ECOG, n (%)			
0-1	11 (80)	11 (79)	NS
Tipo de terapia CAR-T, n (%)			
ARI-0001	9 (82)	8 (57)	
Axiciclovir citoleuvir	1 (8)	4 (29)	
Ensayo clínico (anti-CD19)	0 (0)	1 (7)	NS
KTE-x19	0 (0)	1 (7)	
Tisagenlecleucel	1 (8)	0 (0)	
Estado de la enfermedad, n (%)			
Respuesta completa	3 (28)	0 (0)	0,07
Enfermedad activa	8 (72)	14 (100)	
Infiltración del sistema nervioso central, n (%)			
No	11 (100)	13 (93)	NS
Trasplante alogénico previo (%)			
Si	8 (72)	4 (29)	0,05
No	3 (28)	10 (71)	
Instituciones previas, n (%)			
Si	6 (53)	4 (29)	NS
No	5 (45)	10 (71)	
Fiebre en neutropenia, n (%)			
Si	4 (38)	12 (86)	0,08

PO-186

IMPACTO DE LA COMORBILIDAD PRE-TRATAMIENTO EN LA TOXICIDAD DE LA TERAPIA CON LINFOCITOS CON RECEPTOR ANTIGÉNICO QUIMÉRICO (T-CAR) EN PACIENTES CON LINFOMA B AGRESIVO

Catalá Bardisa E¹, Iacoboni G¹, Iraola Truchuelo J², García Roche A³, Vidal Jordana A⁴, Díaz Lagares C³, Tintoré Subirana M⁴, Ruíz Camps J⁵, Izuzquiza Fernández M¹, Carpio Segura C¹, Cabrita Touzón A¹, Pérez González A¹, Serna Pareja A¹, Jiménez Balarezo M¹, Bobillo Varela S¹, Abrisqueta Costa P¹, Bosch Albareda F¹, Barba Suñol P¹

¹Servicio De Hematología, Hospital Vall D'hebron, Barcelona; ²Instituto De Oncología De Vall D'hebrón, Barcelona; ³Servicio De Medicina Intensiva, Hospital Vall D'hebron, Barcelona; ⁴Servicio De Neurología, Centro De Esclerosis Múltiple De Cataluña; ⁵Servicio De Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall D'hebron, Barcelona

Introducción: La terapia con linfocitos T-CAR anti-CD19 ha mostrado ser un tratamiento eficaz en pacientes con linfoma B agresivo, aunque se asocia a toxicidad importante. Existe poca información acerca de las principales comorbilidades de los pacientes que reciben este tratamiento, así como de su influencia en la toxicidad posterior. El objetivo del estudio fue analizar las comorbilidades de los pacientes con linfoma B agresivo tratados con T-CAR y valorar la utilidad del índice de comorbilidad del trasplante (HCT-CI, en inglés) como factor predictivo del desarrollo de toxicidades asociadas a esta terapia.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de linfoma B agresivo que recibieron una infusión de linfocitos T-CAR en nuestro centro desde julio 2018 hasta mayo 2020 y que tenían un seguimiento superior a un mes. Se analizaron las características clínicas previas al tratamiento así como la toxicidad experimentada tras la terapia. Para

todos los pacientes se calculó el HCT-CI modificado (HCT-CImod) incluyendo todas las variables del HCT-CI excepto la función pulmonar. Los pacientes se clasificaron en HCT-CImod bajo (puntuación 0-1) o HCT-CImod alto (puntuación ≥ 2).

Tabla 1. Características basales de los pacientes que recibieron terapia CART.

CARACTERÍSTICA	TOTAL (N=62)	HCT-CI (0-1) (N=52)	HCT-CI (>1) (N=10)	p-valor
Sexo, número (%)				
- Masculino	41 (66)	34 (65)	7 (70)	0,78
- Femenino	21 (34)	18 (35)	3 (30)	
Edad, mediana (extremos)	43 (23-76)	57 (23-76)	44 (34-74)	0,84
Biología indolente grave, número (%)	22 (36)	19 (37)	3 (30)	0,67
Biología, número (%)				
- LDCGB	33 (53)	44 (85)	9 (90)	0,75
- DM/TM	8 (13)	7 (13)	1 (10)	
- LDM	3 (5)	3 (6)	0	
Refractario a primera línea, número (%)	33 (53)	33 (63)	0 (0)	0,00
Refractario a última terapia, número (%)	53 (86)	43 (83)	10 (100)	0,50
Célula de origen, número (%)				
- GCB	39 (63)	34 (65)	5 (50)	0,32
- Non-GCB	17 (27)	13 (25)	4 (40)	
- Desconocido	6 (10)	5 (10)	1 (10)	
Estadio, número (%)				
- I-II	8 (13)	4 (8)	4 (40)	0,47
- III-IV	54 (87)	48 (92)	6 (60)	
IFI, número (%)				
- I-2	25 (40)	23 (44)	2 (20)	0,69
- 3-5	37 (60)	29 (56)	8 (80)	
- Desconocido	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Extremos, número (%)	44 (71)	49 (94)	7 (70)	0,58
Bufo (F en), número (%)	29 (47)	25 (48)	4 (40)	0,37
ECOG, mediana (extremos)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,70
Índice grave, mediana (rango)	2 (0-4)	2 (0-4)	3 (3-4)	
TAPM grave, número (%)	21 (34)	18 (35)	3 (30)	0,78
LDM o LBN (extremos)	1,4 (0,3-15,4)	1,3 (0,3-15,4)	1,3 (0,3-15,4)	0,43
Dominio constituido, número (%)				
- EIB	57 (92)	49 (94)	8 (80)	0,37
- CD19	5 (8)	3 (6)	2 (20)	

HCT-CI Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index; LDCGB linfoma difuso de células grandes B; DM/TM double hit/triple hit; GCB: germinal center B; IFI International Prognostic Index; ECOG eastern cooperative oncology group; TAPM trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; LDM Lactato deshidrogenasa; LBN límite superior de la normalidad

Tabla 2. Análisis de la toxicidad experimentada tras la terapia T-CAR.

CARACTERÍSTICA	TOTAL (N=62)	HCT-CI (0-1) (N=52)	HCT-CI (>1) (N=10)	p-valor
Días de hospitalización, mediana (extremos)	20 (10-60)	18 (10-60)	22 (13-43)	0,22
Ingreso en UCI, número (%)	6 (10)	5 (10)	1 (10)	0,73
Trombopenia (<50000/mm³)				
- Número (%)	14 (23)	11 (21)	3 (30)	0,54
- Mediana días (extremos)	31 (1-136)	30 (3-136)	46 (1-76)	0,70
Neutropenia (<500/mm³)				
- Número (%)	50 (81)	40 (77)	10 (100)	0,09
- Mediana días (extremos)	8 (1-23)	7 (1-23)	11 (6-18)	0,10
CRS, número (%)				
- Cualquier grado	38 (61)	32 (62)	6 (60)	0,93
- Grado >1	16 (26)	14 (27)	2 (20)	0,64
ICANS, número (%)				
- Cualquier grado	14 (23)	11 (21)	3 (30)	0,54
- Grado >1	13 (21)	10 (19)	3 (30)	0,60
Tocilizumab, número (%)	17 (27)	14 (27)	3 (30)	0,93
Corticoides, número (%)	14 (23)	10 (19)	4 (40)	0,19
Infecciones, número (%)	11 (18)	8 (15)	3 (30)	0,32

Abreviaciones: HCT-CI Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index; UCI Unidad de Cuidados Intensivos; CRS Cytokine release syndrome; ICANS Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome

Resultados: Se incluyeron un total de 62 pacientes, cuyas características se encuentran resumidas en la tabla 1. Cincuenta y dos pacientes (84%) tenían un índice HCT-CImod de 0-1, mientras que en 10 pa-

cientes (16%) el HCT-CImod fue ≥ 2 . Los pacientes con HCT-CImod bajo eran más jóvenes (57 vs. 68 años) y presentaban una tasa más elevada de enfermedad primariamente refractaria (64% vs. 20%). Sobre un total de 32 ítems de comorbilidad registrados en 26 pacientes, los más frecuentes fueron cardiopatía (n=8, 25%), ansiedad (n=7, 22%), neoplasia previa (n=5, 16%), obesidad (n=4, 13%) y diabetes mellitus (n=4, 13%). El análisis de toxicidad de todos los pacientes que recibieron una infusión de terapia T-CAR está resumido en la tabla 2. Los pacientes estuvieron ingresados una mediana de 20 días (10-60) y 6 pacientes (10%) ingresaron en la unidad de cuidados intensivos. Un 81% de pacientes presentaron una neutropenia grado 4 con una duración mediana de 8 días (1-23), mientras que el 23% presentó una trombopenia grado ≥ 3 tras el tratamiento, con una mediana de 31 días de duración (1-136). Un 61% de pacientes presentó algún grado de síndrome de liberación de citoquinas, que fue de grado ≥ 2 en el 42% de los enfermos. Un 23% de los pacientes presentaron algún grado de ICANS, la mayoría G ≥ 2 . Diecisiete (27%) y catorce pacientes (23%) precisaron tocilizumab y corticoides, respectivamente, como tratamiento de complicaciones asociadas a la terapia. Finalmente, un 18% desarrolló infecciones durante los 30 días posteriores a la terapia. Ningún paciente falleció como consecuencia de la toxicidad del tratamiento. La toxicidad observada fue similar entre el grupo con HCT-CImod bajo y el grupo con HCT-CImod alto (Tabla 2).

Conclusiones: La mayoría de pacientes con linfoma B agresivo que reciben terapia T-CAR presentan comorbilidades leves. El HCT-CImod no fue útil para estratificar el riesgo de toxicidades asociadas al tratamiento por lo que su utilidad es cuestionable en este contexto.

Los autores no presentan conflictos de interés ni recibieron financiación para realizar este trabajo.

PO-187
GRANULOCITOAFÉRESIS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: SEGURIDAD Y EFICACIA

Martín Domínguez F¹, Mingot Castellano ME¹, Leo E², Escamilla Gómez V¹, Calderón Cabrera C¹, Pérez-Simón JA¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España; ²UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

Introducción: Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un conjunto de patologías crónicas digestivas, siendo la Colitis Ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) las más prevalentes. La base del tratamiento son fármacos inmunosupresores. No obstante, encontramos pacientes refractarios a inmunosupresores y/o biológicos, o bien en los que éstos están contraindicados. Se precisa de estrategias terapéuticas diferentes, entre las que se encuentra la granulocitoaféresis. Nos planteamos evaluar la eficacia y seguridad de la granulocitoaféresis en estos pacientes.

Métodos: Se analizan de forma retrospectiva nueve pacientes consecutivos con EII (CU y EC) refractarios a tratamiento inmunosupresor y/o biológicos, o bien en el que estas terapias estaban contraindicadas; se realizó granulocitoaféresis en nuestro centro, en algún momento de su evolución, entre junio de 2016 y junio de 2020. Se definió eficacia clínica a evitar intervenciones quirúrgicas y/o mantener el mismo esquema terapéutico de inmunosupresores/biológicos, sin adición de esteroides.

Resultados: De los nueve pacientes sometidos a granulocitoaféresis, la mediana de edad fue de 43 años (rango 17-67); 7 presentaban CU y 2 EC. De los pacientes con CU, 4 presentaban proctosigmoiditis y 3 colitis extensa; de los pacientes con EC, 1 presentaba afectación colónica y 1 ileal (ambos con contraindicación relativa a inmunosupresores y/o biológicos, por antecedentes oncológicos). Del global de pacientes con EII, el 66,7% nunca habían sido fumadores, mientras que el 11,1% eran fumadores activos; el 33% presentaban manifestaciones extraintestinales (de los cuales el 77,8% fue en forma articular y el 22,2% en forma cutánea). La mediana de sesiones de granulocitoaféresis fue de 9,78 (rango 2-23), con un seguimiento de 110,7 días. En 5 pacientes se optó por el esquema 2+2+1+1+1 (dos sesiones durante las dos primeras semanas, con tres sesiones adicionales, una por semana) y en 4 se optó por el esquema de mantenimiento mensual/bimensual. En cuanto a los grupos de tratamiento, 8 pacientes eran corticodependientes y 1 corticorefractario. De los 9 pacientes incluidos, 4 presentaron respuesta

clínica libre de esteroides (todos ellos, CU); de los 5 restantes, 3 fueron refractarios tanto a inmunosupresores como a biológicos, mientras que 2 lo fueron a inmunosupresores, no a biológicos. Sólo un paciente con CU (14,3%) requirió intervención quirúrgica posterior al inicio de granulocitoaféresis. En cuanto a la seguridad, dos pacientes presentaron efectos adversos asociados a la granulocitoaféresis, de carácter leve (una paciente mareos, hipotensión, rubor y molestias abdominales; un paciente cefalea y rubor). Ninguno de los pacientes incluidos desarrolló efectos adversos moderados-severos (hepatotoxicidad, infecciones, aritmias o alteraciones de los recuentos hematimétricos).

Conclusiones: La granulocitoaféresis se muestra como un método seguro y eficaz en el tratamiento de la CU refractaria a inmunomoduladores y biológicos, evitando la colectomía en el 85,5% de los pacientes y consiguiendo remisión libre de corticoides en el 57,1%. Los resultados de la granulocitoaféresis en la EC son modestos, considerándose como una opción terapéutica en pacientes con contraindicación para inmunomod

PO-188

INFUSIÓN DE LINFOCITOS DEL DONANTE: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EXPERIENCIA Y UTILIDAD EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Martín Domínguez F¹, Escamilla Gómez V¹, Pérez Ortega L¹, Mingot Castellano ME¹, Calderón Cabrera C¹, Pérez-Simón JA¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España

Introducción: Una de las complicaciones que conlleva mayor morbimortalidad en pacientes sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) es la recaída de su hemopatía de base. La infusión de linfocitos del donante (ILD), aislada o en combinación con quimioterapia, supone un método de rescate tanto en la recaída posttrasplante como en la conversión de quimerismo mixto a completo.

Objetivo: Evaluar la respuesta a la infusión de ILD en la recaída posttrasplante y en el manejo del quimerismo mixto en pacientes con leucemia aguda (LA) y síndrome mielodisplásico (SMD).

Métodos: Análisis retrospectivo, descriptivo y unicéntrico de 23 pacientes con LA y SMD que recibieron ILDs posttrasplante entre enero/2005 y diciembre/2019. Las características basales se describen en la tabla 1. Los análisis estadísticos fueron elaborados mediante SPSS v 25.0; los valores definidos como estadísticamente significativos fueron p < 0,05. El análisis de supervivencia global fue valorado mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Un total de 23 pacientes recibieron ILDs: 14/23 (60,8%) con intención terapéutica (combinados con quimioterapia), 6/23 (26,1%) de forma preventiva (EMR positiva) y 3/23 (13%) como manejo del quimerismo mixto. Se administraron en total de 59 ILDs, con una mediana de 2.5 infusiones por paciente (rango 1-7). La mediana de dosis fue de 1x10⁶/kg. El 34,8% comenzó con 1 x 10⁶/Kg y el 30,4% comenzó con 1 x 10⁷/Kg, según la patología. La dosis final fue de 1 x 10⁷/Kg en el 21,7% y > 1 x 10⁸/Kg en el 17,4%. Ningún paciente se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor en el momento de la primera ILD. La mediana de seguimiento desde el trasplante hasta la primera ILD fue de 385 días (113-1440). Los datos de seguimiento tras ILD se muestran en la Tabla 2. En cuanto a la enfermedad injerto contra huésped (EICH), el 65,2% desarrolló EICH en algún momento de su evolución; el 39,1% fue forma aguda (88,8% con índice = II) y el 26,1% forma crónica (50% = moderado). En cuanto a las respuestas alcanzadas, el 43,5% alcanza RC con EMR negativa, el 13% RC con EMR positiva, mientras que el 43,5% progresaron a pesar de terapia. Los datos de quimerismo tras infusión son: 73,9% quimerismo completo del donante, 17,4% mixto y 8,7% presentaron pérdida de quimera. Fallecieron un total de 15 pacientes. Las causas principales fueron: progresión (9), EICH (1), infección (2), toxicidad (1) y otras. La supervivencia global a 1 año fue del 78% (IC 55-90%) con una mediana de seguimiento de 664 días (57-4930). La indicación de ILD determina la supervivencia acumulada de los pacientes, de forma que aquellos pacientes sometidos a ILD como manejo del quimerismo presentan una supervivencia superior que aquellos con indicación terapéutica o preventiva (Log Rank test p = 0,033) (Figura 1).

Conclusiones: La ILD desempeña un rol en el tratamiento de la recaída post-TPH, sobre todo, si se combina con quimioterapia. Aquellos pacientes en los que se emplea ILD como manejo del quimerismo presen-

tan mejores tasas de supervivencia que aquellos con intención terapéutica o preventiva.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con LA que recibieron ILDs durante el periodo de estudio,

Tabla 1. Características demográficas	N (%)
N	23
Edad: mediana (rango)	22 (8-62)
Adulto/Niño	14 (60.9)/9 (39.1)
Sexo (hombre/mujer)	10 (43.5)/13 (56.5)
Patología de base	
- Leucemia mieloblástica aguda	10 (42.5)
- Leucemia linfoblástica aguda Phi+	4 (17.4)
- Leucemia linfoblástica aguda Phi-	4 (17.4)
- Leucemia bifenotípica	3 (13)
- SMD/Otras	2 (8.6)
Acondicionamiento	
- Mieloablativo	20 (87)
- No mioablativo	3 (13)
Fuente de PH	
- Sangre periférica	17 (73.9)
- Médula ósea	5 (21.7)
- SCU	1 (4.3)
Tipo de PH	
- Emparentado	13 (56.5)
- No emparentado	10 (43.5)
Situación pretrasplante	
- 1ª RC con EMR negativa	9 (39.1)
- 1ª RC con EMR positiva	4 (17.4)
- >1ª RC con EMR negativa	1 (4.3)
- >1ª RC con EMR positiva	4 (17.4)
- RP	2 (8.7)
- Enfermedad estable	1 (4.3)
- Progresión	2 (8.7)

Tabla 2. Seguimiento de la EICH, respuesta y mortalidad tras ILD.

Seguimiento tras ILD	N = 23 (%)
Sin EICH	9 (39.1)
EICH aguda	9 (39)
- Grados III-IV	4 (17.4)
- Grados II-IV	5 (21.7)
EICH crónica	5 (26)
- Leve	3 (13)
- Moderada	1 (4.3)
- Severa	2 (8.7)
Respuesta post-ILD	
- RC con EMR negativa	10 (43.5)
- RC con EMR positiva	3 (13)
- Progresión	10 (43.5)
Causas de muerte	15 (65.2)
- Progresión	9 (60)
- EICH	1 (6.6)
- Infección	2 (13.3)
- Toxicidad	1 (6.6)
- Otras	2 (13.3)

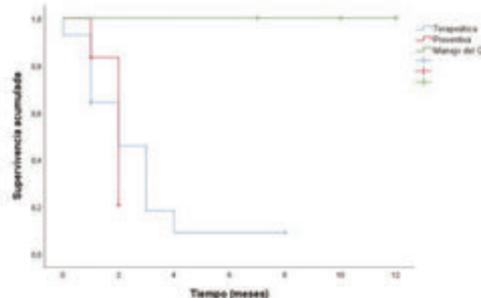


Figura 1. Análisis de supervivencia.

PO-189

NECESIDADES TRANSFUSIONALES EN PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA CAR-T

Zamanillo Herreros Irene¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Poza Santaella María¹, Rodero Villace M¹, Andrades Velazquez B¹, Pérez Tomás P¹, Elvira Cortaberría MN¹, Sánchez Lozano D¹, Martín Hernández M¹, Méndez Heredia A¹, Menéndez Cangas M¹, Güemes Arce ME¹, Paredes Heras Y¹, García Baena I¹, Aguilar Sánchez M¹, Jodar Sánchez MP¹, Paciello Coronel María Liz¹, Villegas Carolina¹, Ayala Rosa¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T, por sus siglas en inglés) es una forma emergente de inmunoterapia aprobada para hemopatías malignas de estirpe B en recaída o refractariedad, con alta tasa de respuestas. Las complicaciones más frecuentes son el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y la toxicidad neurológica asociada a la terapia inmunofectora (iCANS). También es frecuente la toxicidad hematológica derivada tanto de la mielotoxicidad causada por líneas previas como de la posible infiltración medular, así como el tratamiento linfodeplector o las propias complicaciones derivadas del tratamiento inmunofector. Nuestro objetivo es describir la toxicidad hematológica de una cohorte de pacientes que recibieron terapia CAR-T y evaluar los factores predisponentes a recibir transfusiones.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos y transfusionales de 21 pacientes tratados con CAR-T en nuestro centro en el periodo de 2019 hasta marzo de 2020. Se utilizó el programa SPSS® para el análisis descriptivo y univariante (comparación entre grupos mediante el test exacto de Fisher), y el R Studio® para el análisis multivariante y las curvas de supervivencia (comparación mediante regresión lineal).

Resultados: Se analizaron 21 pacientes con una media de edad de 51 años (rango 25-69), 38% mujeres. El 47.6% de los pacientes tenía diagnóstico de linfoma folicular (LF) y el 52.4% de linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), con una media de 2.62 líneas terapéuticas previas. En todos ellos se utilizó tratamiento de linfodeplección basado en fludarabina y ciclofosfamida, con posterior infusión de linfocitos TCAR 2.12×10^8 de media (0.8- 3.5) con un porcentaje medio de transducción de 24.24% (6.4- 46.7). Como complicaciones de la terapia inmunofectora desarrollaron CRS grado 1-2 un 28% de los pacientes, grado 3 un 19% y un 10% de pacientes desarrolló iCANS grado 1-2. 19% de los pacientes requirieron ingreso en UCI. Durante el ingreso un 28.6% de pacientes recibieron transfusión de concentrados de hematies (CH) y un 19% requirió transfusión de pooles de plaquetas. A los tres meses del tratamiento, el porcentaje de pacientes con transfusiones de CH y plaquetas disminuyó al 9.5%. 33% desarrollaron trombopenia severa y 62% neutropenia grado 4, con una mediana de tiempo hasta la recuperación de 14 y 12 días respectivamente. El 23.8% presentó neutropenia febril que requirió tratamiento antibiótico. Las respuestas globales alcanzadas con el tratamiento CAR-T, fueron del 66,6%. Se analizaron múltiples variables (diagnóstico, número de líneas terapéuticas previas, necesidad transfusional previa al ingreso y dosis de linfocitos CART) en relación con la necesidad de transfusión de CH que no alcanzaron significación estadística, pero existe una tendencia en la correlación con el diagnóstico del paciente (a favor del LBDCG [p=0.09]) y con el número de líneas previas (p=0.06). Ninguno de estos factores mostró relación estadísticamente significativa con los requerimientos de plaquetas o con la necesidad transfusional global al alta.

Conclusiones: La necesidad transfusional en los pacientes estudiados fue de 30% para CH y un 20% para plaquetas durante el ingreso hospitalario. Nuestros datos sugieren que existe una tendencia, sin llegar a la significación estadística, de correlación entre las líneas de tratamiento, el diagnóstico del paciente y la necesidad transfusional. Un 25% de los pacientes presentó neutropenia febril. Es necesario mayor tamaño muestral para obtener resultados estadísticamente significativos.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

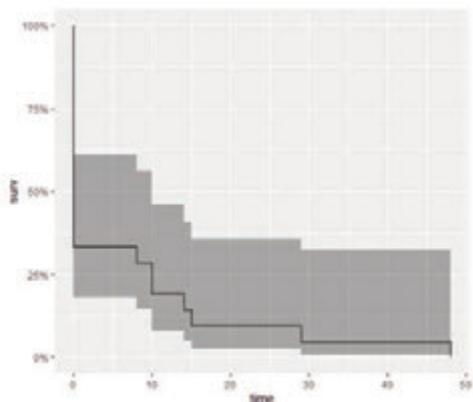


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier en la que se refleja el tiempo hasta la independencia transfusional de plaquetas.

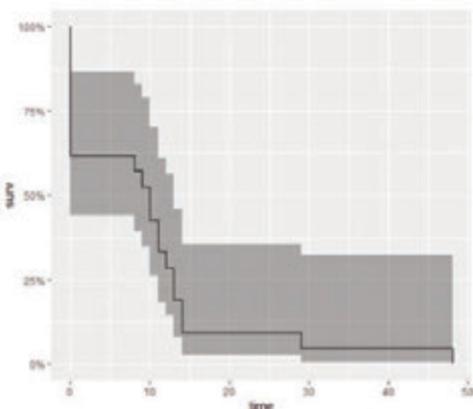


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier en la que se refleja el porcentaje de pacientes con neutropenia grado 4.

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

PO-190

LINFOMA POSTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (PTLD) Y REPLICACIÓN DE VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB): EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Garrido Paniagua Sara¹, De Miguel Jiménez Carlos¹, Núñez Martín-Buitrago Lucía¹, Benítez González Ángela¹, Alonso Trillo Rosalía¹, González Santillana Clara¹, Álamo Moreno José Ramón¹, Mateos Pérez José Miguel¹, Bocanegra Pérez-Vizcaíno Ana¹, Liébana Villela Marta¹, Alarcón Tomás Ana¹, Romera Martínez Irene¹, Losa Maroto Azucena¹, Fernández Maqueda Cristina¹, Krsnik Castelló Isabel¹, Ojeda Gutiérrez Emilio¹, Navarro Matilla María Belén¹, Laiglesia Lorenzo María Almudena¹, Forés Cachón Rafael¹, García Marco José Antonio¹, Bueno Cabrera José Luis¹, Martínez Muñoz María Esther¹, Bautista Carrascosa Guiomar¹, Duarte RF¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: La replicación de EBV y el consiguiente desarrollo de PTLD constituye una de las complicaciones más graves asociadas al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se han encontrado una serie de factores de riesgo para predecirlos, como por ejemplo, la depleción de las células T, el acondicionamiento de intensidad reducida y el TPH de donante no emparentado. Históricamente, la mortalidad descrita en la literatura por PTLD era muy elevada, pero en las últimas décadas con la introducción de nuevos tratamientos como el rituximab y linfocitos T citotóxicos específicos anti-EBV (CTL), el pronóstico de estos pacientes ha mejorado.

Objetivos y métodos: Estudio retrospectivo de recogida de datos de paciente sometidos a TPH alogénico entre Enero de 2009 y Diciembre 2018: características del TPH, la replicación de EBV, el tratamiento preventivo y el desarrollo de PTLD, del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (HUPHM).

Tabla 1. Características epidemiológicas comparativas de todos los pacientes con replicación del VEB y pacientes con PTLD.

	VEB+	PTLD
Sexo varón	60,3% (47)	50% (2)
Patología Base		
LMA	47,4% (37)	50 % (2)
LLA	16,7% (13)	
SMD	15,4% (12)	
SLP	14,1% (11)	
MM	1,3% (1)	
Aplasia	2,6% (2)	50% (2)
Inmunodeficiencia	1,3% (1)	
Otros	1,3% (1)	
Tipo de TPH		
Hermano-HLA idéntico	44,9% (35)	
Cordón dual	26,9% (21)	25% (1)
Haplodérmico	12,8% (10)	
No emparentado	15,4% (12)	75% (3)
Tipo de acondicionamiento		
Mieloablativo	56,4% (44)	25% (1)
Submieloablativo	43,6% (34)	75% (3)
Tipo de inmunosupresión		
Ciclosporina	23,1% (18)	50 % (2)
Tacrolimus	71,8% (56)	50 % (2)
Tacro + Micofenolato	3,8% (3)	
PCR EBV (máxima)	2525 (109-863000)	163134 (108268-218000)
Tiempo TPH-replicación (días)	125 (-7-2206)	94 (54-1862)
Replicación según presencia de inmunosupresión (IS)		
Inmunosupresión (días)	136 (9-2284)	80,5 (68-110)
Antes de finalizar IS	58,4% (45)	50% (2)
Después de finalizar IS	41,6% (32)	50% (2)

Resultados: Del total de los 237 trasplantes alogénicos realizados en dicho periodo, se documentó replicación de EBV en 79 (32.9%). Las características de dichos pacientes y comparativamente del grupo de los linfomas en particular, se recogen en la Tabla1. Se administró terapia preventiva con rituximab en un 19,2% de los pacientes con replicación de EBV, con una mediana de administración de ciclos de 4 (1-4). El

80,8% restante experimentaron replications transitorias de negativización espontánea. Ninguno de ellos desarrolló PTLD y además mostraron una buena tolerancia al tratamiento sin complicaciones relevantes. La mediana de copias de EBV con las que se administró tratamiento preventivo fue de 7640 (778-841000). Cuatro pacientes desarrollaron PTLD (Tabla 2), un 1,7% del total de los TPH y un 5,1% del total de los pacientes con replicación de EBV. La forma más frecuente de presentación del PTLD fue en forma de adenopatías cervicales y fiebre. La replicación del VEB se ha correlacionado en todos los pacientes con hibridación del ADN del VEB en la muestra del ganglio. El tratamiento más utilizado fue el rituximab en monoterapia, con un 50% (2) de respuestas completas y un 50% (2) de progresiones. La mediana de supervivencia fue de 6,8 meses. Otros factores de riesgo para PTLD no recogidos en las tablas: el 100% (4) fue tratado con globulina anti-mocítica (ATG), el 50% (2) presentaron enfermedad de injerto contra huésped (EICH) de al menos grado 2, ninguno de ellos presentó discrepancia serológica para VEB ni se usaron productos con depleción de células T.

Conclusiones: EL PTLD es una complicación del TPH grave y de mal pronóstico con una supervivencia acortada. No obstante, la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas como el rituximab así como los criterios de monitorización, han permitido la mejora en el pronóstico de esta entidad. De hecho, del total de pacientes con reactivación con VEB, solo un porcentaje pequeño de en torno al 5% desarrollan PTLD, incluyendo en nuestra serie un 18,9% de los pacientes con replicación del VEB que se controlaron con tratamiento con rituximab.

No obstante, sigue siendo necesaria la estandarización de los métodos de detección de carga viral de VEB, de modelos predictivos del riesgo de PTLD en base a factores de riesgos y de los criterios de tratamiento preventivo con rituximab.

Bibliografía

1. Styczynski J, van der Velden W, Fox C, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. Haematologica. 2016;101(7):803-811.
2. Al Hamed R, Bazarbachi A, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. Bone Marrow Transplantation. 2019;55(1):25-39.
3. Ru Y, Chen J, Wu D. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) after hematopoietic stem cell transplantation. European Journal of Haematology. 2018;101(3):283-290.

Tabla 2. Aspectos relacionados con el linfoma, VEB, tratamiento y mortalidad.

CARACTERÍSTICAS PTLD	
Tipo de linfoma	
LBDCG	50% (2)
SLP en LCR	25% (1)
Hiperplasia folicular	25% (1)
Presentación	
Síntomas B	75% (3)
Síntomas neurológicos	25% (1)
Adenopatías laterocervicales	75% (3)
Características	
IPI / Riesgo	3 / Alto-Intermedio (100%)
Hibridación EBV	100% (4)
Afectación BMO	50 % (2)
Tratamiento	
Rituximab	75% (3) + (1 Rituximab intratecal)
R-CHOP	25% (1)
Respuestas	50% (2)
Mortalidad	
Frecuencia	75% (3)
Progresión PTLD	50% (2)
Progresión enfermedad de base	25% (1)
Supervivencia	6,8 meses (2,1-111,7)

PO-191

IMPACTO DE LA SEROLOGÍA DE CMV EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES ALO-TRASPLANTADOS

Bizjak Ángelo¹, Arratibel Zalacaín Nerea¹, Bourantas Dimitrios², Aguirre Lazkano M. Lourdes¹, Artola Urain M. Teresa¹, Argoitia Ituarte Nagore¹, Uresandi Iruin Nerea¹, Ferreira Martínez José J.¹, Montes Ros Milá³, Vallejo Llamas J. Carlos⁴

¹UTH-H. U. Donostia; ²UTH_H. U. Donostia; ³S. Microbiología-H. U. Donostia; ⁴UTH-H. U. Donostia / Pethema

Introducción: el tratamiento anticipado de la infección por CMV ha permitido reducir en gran medida la incidencia y la mortalidad por enfermedad citomegálica en el alo-trasplante hematopoyético (TH). Sin embargo, dicha estrategia implica el empleo frecuente de drogas significativamente mielotóxicas (como el valganciclovir) o nefrotóxicas (como el foscarnet). Este hecho, entre otros, ha derivado en un incremento de la morbi-mortalidad indirecta de los pacientes (ptes) que reactivan CMV. Recientemente, letermovir ha demostrado gran eficacia y excelente tolerancia en la prevención de la reactivación del CMV. Es de gran interés, por tanto, conocer en que subgrupos de pacientes el empleo de dicha profilaxis es más importante. En este estudio, quisimos conocer el impacto de la serología pre-TH de ptes y donantes (dtes) frente a CMV en la supervivencia global del procedimiento.

Pacientes y Método: En el presente análisis se incluyeron todos los 303 procedimientos de TH realizados en nuestro centro del 01/01/15 al 15/04/20. La edad mediana fue de 52 años (rango: 7-69) y el 56,8% fueron varones. Las enfermedades de base fueron: 108 LAM; 62 NHL/HL, 42 SMD, 39 LAL; 20 SMPc, 16 MM, 12 FM y 4 SLPc. El dte fue no emparentado en 163 casos (41 de ellos *mismatched*), familiar HLA- idéntico en 85 y familiar haplo- idéntico en 55. La fuente de progenitores fue sangre periférica en el 94% de los casos. El acondicionamiento fue intensivo en el 43,6% y de intensidad reducida (aunque ablativo) en el 56,4%. La IgG frente al CMV de pte/dte pre-trasplante fue: 177 +/+ (58,4%), 77 +/- (25,4%), 37 -/- (12,2%) y 12 -/+ (4,0%). La mediana de seguimiento de la serie fue de 32 meses (rango: 3-66).

Tabla 1. Incidencia de infección y enfermedad por CMV según las serologías frente a CMV de paciente (pte) y donante (dte).

CMV IgG PTE/DTE	N	Infección CMV	Enfermedad CMV
TODOS	303	144 (47,5%)	5 (1,7%)
-/- y -/+	59	2 (4,1%)	0 (0%)
+/+	177	92 (52,0%)	1 (0,6%)
+/-	77	50 (64,9%)	4 (5,2%)

Tabla 2. Supervivencias globales según las serologías frente a CMV de paciente (pte) y donante (dte).

CMV IgG PTE/DTE	SUPERVIVENCIA AL DÍA +100	SUPERVIVENCIA AL DÍA +365
TODOS	275/301 (91,4%)	197/260 (75,8%)
-/- y -/+	46/49 (93,9%)	39/45 (86,7%)
+/+	162/175 (92,6%)	116/150 (77,3%)
+/-	67/77 (87,0%)	40/63 (63,5%) (p < 0,05)

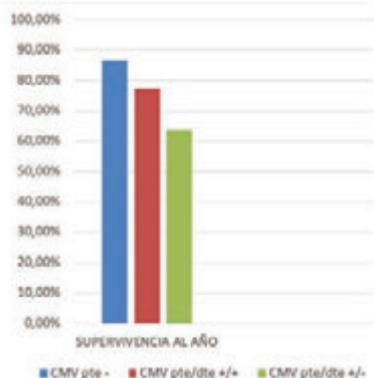


Figura 1. Supervivencia global al año del trasplante según las serologías frente a CMV de paciente (pte) y donante (dte).

Resultados: La infección por CMV, y la consiguiente necesidad de tratamiento, se presentó en el día +42 de mediana (rango: 2-399) y fue muy frecuente entre los ptes CMV+ (tabla 1). La enfermedad por CMV se presentó en un 5,2% de los ptes CMV + con dte CMV -, siendo excepcional en el resto (Tabla 1). Cuatro ptes se sometieron a un 2º TH por un fallo del injerto (2 antes del día +100 y otros 2 entre el +101 y el +365). Las supervivencias globales del resto de la serie en los días +100 y +365 se reflejan en la Tabla 2. El grupo formado por los pacientes CMV + con donantes CMV - presentó una supervivencia más de 20 puntos inferior al día +365 que el grupo de pacientes CMV - (Figura 1). El grupo formado por los pacientes CMV + con donantes CMV + presentó una supervivencia intermedia.

Conclusiones: 1. La infección y la consiguiente necesidad de tratamiento anticipado frente a CMV es un evento muy frecuente entre los pacientes seropositivos para CMV. 2. En la población estudiada, la combinación de pacientes CMV+ con donantes CMV- tuvo un impacto adverso muy evidente en la supervivencia del TH. 3) Consideramos, por tanto, que la elección de un donante CMV+ para un paciente CMV+ debe seguir siendo muy recomendable, siempre que sea posible. 4) Sería óptimo poder emplear letermovir en todos los pacientes CMV+; pero si tuviéramos que elegir, recomendamos incluir los ptes CMV+ con dtes CMV- entre los subgrupos prioritarios para recibir la profilaxis.

PO-192

EXPERIENCIA CONSECUTIVA CON TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Mora Pujades Jorge¹, García-Cadenas Irene¹, Esquirol Sanfeliu, Albert¹, Novelli Canales Silvana¹, Caballero González Ana Carolina¹, Garrido Díaz Ana¹, López Pardo Jordi¹, Moreno Atanasio Carolina¹, Saavedra Gerosa Silvana¹, Granell Gorrochategui Miquel¹, Sureda Baladi Anna², Brunet Mauri Salut¹, Brijones Meijide Javier¹, Martino Bofarull Rodrigo³, Sierra, Jorge³

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ²Institut Catala d'Oncologia, Hospital Duran I Reynals; ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: El trasplante alogénico se considera la única opción curativa para un grupo reducido de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) refractarios a los tratamientos previos, incluyendo la terapia intensiva con rescate autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE), brentuximab vedotin e inhibidores de la vía del control inhibitorio de la célula T.

Pacientes y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo que analiza los resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) por LH en el Hospital de Sant Pau entre enero 2007 y marzo 2019.

Resultados: Se identificaron 43 pacientes, de los que 24 (56%) presentaban enfermedad activa al ingreso (14% quimiorrefractoriedad). Catorce pacientes (32,6%) recibieron progenitores de donante emparentado HLA idéntico, 24 (55,8%) de donante no emparentado con o sin disparidad HLA y 5 (11%) de familiar haplo idéntico. Las características basales de los pacientes y el tipo de AloTPH se resumen en la Tabla 1. La mediana de injerto granulocitario y plaquetar fue en los días +17 y +18, salvo en 2 pacientes (4,6%) que presentaron un fallo primario de injerto. La incidencia acumulada (IA) de enfermedad del injerto contra el receptor aguda (EICRa) a día +120 fue del 39% (IC95%: 25-52%) con grados II-IV en el 28% (IC95%: 14-42%). Dos de los 6 pacientes tratados con nivolumab presentaron EICRa grave córtico-refractaria. Catorce pacientes desarrollaron EICR crónica, con una IA a dos años del 35,8% (IC95%: 15-56%) y formas moderadas-severas en un 20,6% (IC95%: 4-37%). Se diagnosticaron 13 recidivas, con una IA a 2 años del 32,4% (IC95%: 14-47%). Con un mediana de seguimiento de 5 años en los supervivientes, la supervivencia global a 2 años fue del 60% (IC95%: 45-76%) y la supervivencia libre de progresión del 56,9% (IC95%: 40-72%). Las causas más frecuentes de muerte fueron las infecciones (8), seguidas de la recidiva (5) y la EICR (4), siendo la MRT del 14% y el 28% a día +100 y 1 año, respectivamente. En el análisis univariable únicamente el desarrollo de EICRa grado II-IV mostró una tendencia a peores resultados en términos de supervivencia (SG a 2 años: 69% vs. 33%, p=0.07). El tamaño muestral no permitió hacer estudios multivariables.

Comentarios/Conclusiones: El aloTPH es un tratamiento de rescate efi-

caz en una proporción de pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario/recaído. La optimización de las profilaxis frente al desarrollo de EICR grave podría mejorar sus resultados. La introducción de nuevos fármacos y la extensión de la terapia CAR-T al LH han de permitir un mayor conocimiento del papel y fase de indicación del alo-TPH.

Los autores declaran que no hubo conflictos de interés

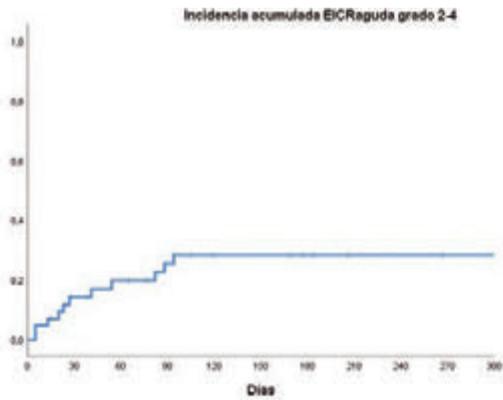


Figura 1.

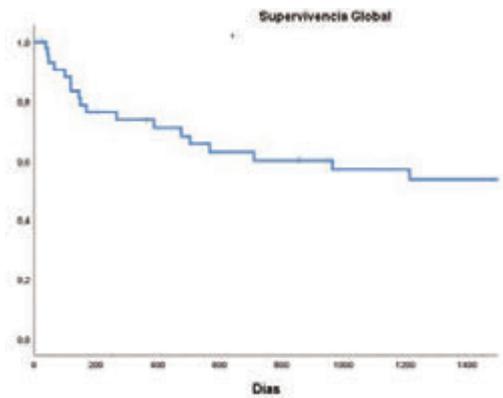


Figura 2.

Table 1.

	34 (100%)
Edad (años)	53
Sexo (masculino)	53%
Estado al diagnóstico	
LH	21 (49%)
LH+T	22 (51%)
Líneas de tratamiento vs	
1ª línea	31 (75%)
2ª línea	3 (12%)
TPH previo (largos)	30 (25%)
Neutropenia grave	8 (14%)
Brevitadibus previo	18 (32%)
Situación al TPH	
RC	10 (44%)
RP	17 (39%)
EIP/Progresión	6 (18%)
Tipo de donante	
GE	14 (19%)
DNEI	11 (29%)
DNEIms	13 (30%)
Haploidéntico	5 (17%)
Acondicionamiento	
FluAid	27 (39%)
TBF	13 (30%)
TFL	3 (7%)
Profilaxis	
Basada en CsA	23 (51%)
Cyclo	13 (27%)
Sin tacro	10 (27%)
Fuente FH	
SP	34 (79%)
CU	2 (22%)
HCT ±	5%
EBMI ±	6%
Compatibilidad ABO	
Mayor	13 (30%)
CD34 infundido ± HLA/HLA	5,7 (17,4-30,4)
CMV ±	20,7%

RT: radioterapia; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; GE: donante emparejado idéntico/una diferencia; DNEI: no emparejado idéntico; DNEIms: no emparejado mixto; HLAHLA: HLA-A/B/C/D/E; TBF: fotofobia-busulfán-flutardina; TFL: fotofobia-flutardina-melfalan; CsA: ciclosporina; Cyclo: ciclofosfamida; Sin tacro: sin tacrolimus; SP: sangre periférica; CU: cordón umbilical; CMV: citomegalovirus

PO-193

TRASPLANTE ALOGÉNICO EN MIELOFIBROSIS TRANSFORMADA

Fernández Pérez Beatriz¹, Hernani Morales Rafael¹, Martín Ana África², Álvarez Larrán Alberto³, Osorio Santiago⁴, Vallejo Carlos⁵, Piñana José Luis⁶, García Gutiérrez Valentín⁷, Sampol Antonia⁸, López Godino Oriana⁹, Reguera Juan Luis¹⁰, Parody Rocío¹¹, Sánchez Guijo Fermín², Hernández Boluda Juan Carlos¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia; ²Hospital Universitario de Salamanca; ³Hospital Clinic de Barcelona; ⁴Hospital Gregorio Marañón; ⁵Hospital Universitario de Donostia; ⁶Hospital Universitario de la Fe; ⁷Hospital Ramón y Cajal; ⁸Hospital Son Espases; ⁹Hospital Universitario Morales Meseguer; ¹⁰Hospital Virgen del Rocío; ¹¹Institut Català d'Oncologia

Introducción: Alrededor del 20% de los pacientes con mielofibrosis desarrolla una leucemia aguda, siendo la supervivencia mediana a partir de ese momento de unos 3 a 5 meses. El único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, aunque la mayoría de los enfermos no son candidatos debido a su edad avanzada y comorbilidad. El objetivo de este estudio es analizar de forma retrospectiva los resultados del trasplante en esta indicación.

Tabla 1. Características clínicas de los 26 pacientes con mielofibrosis transformada en el momento del trasplante.

Edad al diagnóstico, años*	59 (17-65)
Sexo masculino/ femenino, n (%)	16 (61,5) / 10 (38,5)
Mielofibrosis primaria (MFP), n (%)	12 (46,2)
Mielofibrosis secundaria (MFS), n (%)	14 (53,8)
Trombocitemia esencial (TE) / policitemia vera (PV)	9 (34,6) / 5(19,2)
Tratamiento previo con inhibidores de Jak2, n (%)	10 (38,5)
Tratamiento leucemia aguda, n (%)	23 (88,4)
Quimioterapia intensiva / Hipometilantes	22 (84,6) / 1 (3,8)
Perfil molecular, n (%) ¹	
JAK2 / CALR / MPL / TN	16 (69,6) / 4 (17,4) / 0 / 3 (13)
ASXL1	4 (33,3)
Respuesta al TPH, n (%) ¹	
Completa / Parcial / No respuesta	9 (36) / 2(8) / 14 (56)
Blastos en sangre periférica ≥ 5%, n (%) ²	11 (45,8)
Blastos en médula ósea ≥ 5%, n (%) ²	13 (56,5)
Karnofsky <90%, n (%)	13 (50)
HCT-CI ≥ 3, n (%) ¹	5 (20,8)
Plaquetas < 50x10 ⁹ /L, n (%)	7 (26,9)
Ferritina > 1000 ng/mL, n (%) ¹	17 (70,8)
Esplenectomía previa, n (%)	5 (19,2)
Esplenomegalia palpable, n (%)	13 (59,1)
Palpable >10 cm debajo del reborde costal ¹	5 (22,7)
Donante CMV neg / Receptor CMV pos, n (%)	5 (19,2)
Donante familiar / no familiar, n (%)	14 (53,8) / 26 (46,2)
Fuente de progenitores, n (%)	
Sangre periférica / Médula ósea / Cordón	25 (96,2) / 0 / 1 (3,8)
Compatibilidad HLA, n (%)	
Idéntico / Una diferencia / Haploidéntico	13 (50) / 5 (19,2) / 8 (30,8)
Trasplante secuencial	
Acondicionamiento, n (%)	9 (34,9)
Mieloablativo / Intensidad reducida	12 (46,2) / 14 (53,8)
Profilaxis enfermedad injerto contra receptor, n (%) ²	
Basada en Tacrolimus / Ciclosporina / Sirolimus/ ATG o Alemtuzumab / Ciclofosfamida post-TPH	13 (50) / 11 (42,3) / 2 (7,7) / 5 (19,2) / 10 (38,5)

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

Métodos: Entre abril de 2008 y noviembre de 2019, 26 pacientes con mielofibrosis transformada procedentes de 11 hospitales españoles recibieron un trasplante alogénico. Se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para determinar la probabilidad de supervivencia y el test de log-rank para las comparaciones. 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 tiempo entre el diagnóstico de la mielofibrosis y la transformación leucémica fue de 16 meses (0-193) y entre esta y el trasplante de 3 meses (0-33). Las características de los pacientes en el momento del trasplante se muestran en la Tabla 1. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 19 meses (2 – 79). Un total de 16 enfermos falleció debido a: progresión/recaída (n=7), fallo de injerto (n=3), infección (n=2), EICR agudo (n=1), EICR crónico (n=1), hemorragia cerebral (n=1) y hepatitis aguda fulminante de causa no filiada (n=1). Cuatro pacientes presentaron un fallo de injerto primario (15%). La incidencia acumulada (IA) del EICR aguda a 100 días fue del 46% (IC 95%, 27-65%). Siete pacientes fallecieron antes del día +100 de trasplante y no fueron evaluables para EICR crónica. Ocho (42%) de 19 pacientes evaluables desarrollaron EICR crónica (leve = 2; moderada = 6) a una mediana de tiempo de 201 días (rango 75-1395) desde el trasplante. La IA de EICR crónica a los dos años fue del 32% (IC 95%, 11-52%). En el análisis univariado, el donante haploidéntico se identificó como factor de riesgo para el desarrollo de EICR crónica, con una IA a 2 años del 40% (IC 95%, 0-83%) frente al 25% (IC 95%, 1-49%) del donante HLA idéntico (P = 0.01). La incidencia acumulada de recaída a los 2 años fue del 37% (IC 95%, 18-57%). En el análisis univariado, el Karnofsky inferior a 90 se identificó como factor de riesgo para recaída, con una IA a 2 años del 54% (IC 95%, 26-81%) frente al 8% si Karnofsky igual o superior a 90 (IC 95%, 0-22%) (P = 0.007). La probabilidad de supervivencia global a los 3 años fue del 33,8% (IC95% 11,66 – 55,9) (figura 1). No se detectaron variables estadísticamente significativas en el análisis univariado. La probabilidad de supervivencia a los 3 años en función del estado de la leucemia al trasplante fue de un 55,6% (IC 95% 23,1 – 88,1) si respuesta completa frente a un 27,3% (IC 95% 3,6 – 51) si respuesta parcial o enfermedad activa (figura 2).

Conclusiones: Aproximadamente un tercio de los pacientes con mielofibrosis transformada están vivos a los 3 años del trasplante, resultados ventajosos respecto a otras opciones terapéuticas en esta indicación. La elevada tasa de recaída constituye la principal causa de fracaso al trasplante.

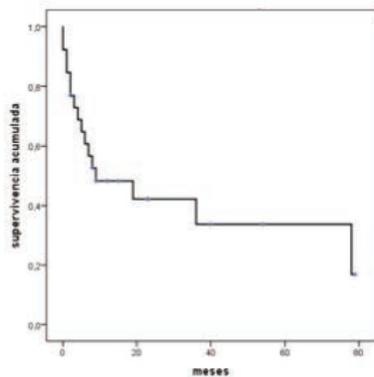


Figura 1. Supervivencia global de 26 pacientes con mielofibrosis transformada sometidos a trasplante alogénico.

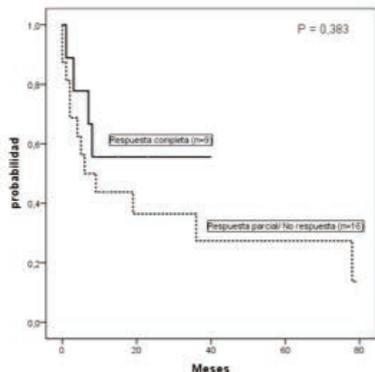


Figura 2. Supervivencia global en función de la respuesta al trasplante.

PO-194

DEFIBROTIDO EN TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO: UN ESTUDIO DEL GETH/GETMON

González Vicent Marta¹, Díaz de Heredia Cristina², Molina Blanca¹, Regueiro Alexandra¹, Pérez Martínez Antonio³, Palomo Pilar⁴, Riesco Susana⁵, García Estefanía⁶, Fernández José María⁷, Pérez Ariadna⁸, Jiménez María José⁹, Guerreiro Manuel⁷, Vallejo Carlos¹⁰, Gallardo Ana Isabel¹¹, López Oriana¹², Benito Ana¹¹, Marsal Julia¹³, Duarte Mónica¹⁴, Bento Leyre¹⁵, Díaz Miguel Ángel¹

¹H. Niño Jesús; ²H. Vall de Hebrón; ³H. La Paz; ⁴H. Central de Asturias; ⁵H. Universitario de Salamanca; ⁶H. Reina Sofía; ⁷H. La Fe; ⁸H. Cínico; ⁹H. Germans Trias; ¹⁰H. Universitario de Donosti; ¹¹H. Regional de Málaga; ¹²H. Morales Meseguer; ¹³H. Sant Joan de Deu; ¹⁴H. Marqués de Valdecilla; ¹⁵H. Son Espases

Introducción: El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es una complicación del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con elevada morbimortalidad. El diagnóstico se basaba tradicionalmente en criterios de Baltimore o Seattle modificados, pero la EBMT publicó recientemente nuevos criterios de diagnóstico para adultos y niños y revisó el tratamiento principalmente basado en defibrótido. El uso del defibrótido ahora está aprobado en Europa para el tratamiento del SOS hepático grave post-TPH en adultos y niños. Sin embargo, también se ha utilizado en la profilaxis de SOS, el tratamiento de SOS moderado y en otros casos de daño endotelial, como la microangiopatía trombótica (MAT) posterior al trasplante. El objetivo de este estudio es evaluar los usos actuales, la efectividad y el perfil de seguridad de defibrótido en diferentes complicaciones del TPH causadas por daño endotelial.

Métodos: Este es un estudio retrospectivo multicéntrico que incluye pacientes tratados con defibrótido por cualquier indicación en 28 centros de TPH del GETH y GETMON en España. El SOS fue diagnosticado principalmente usando criterios de Baltimore o Seattle modificados.

N= 388	
Edad	11 años (2 meses-70 años)
Género: Masculino/Femenino	240 / 148
Peso (Kg)	39 (4-136)
Diagnóstico:	
- LMA/SMD/SMP	114
- LLA	85
- Enfs. No malignas	56
- Tumores sólidos	46
- Linfoma	37
- Mieloma	8
- Otros	42
Acondicionamiento:	
- Mieloablatoivo	292
- Intensidad reducida	96
Número de trasplante:	
- Primero	294
- Segundo o más	94
Tipo de trasplante:	
- Autólogo	56
- Alogénico:	
• No emparentado	122
• Haploidéntico	92
• Hermano HLA idéntico	85
• Cerdón	33

Resultados: Se incluyeron un total de 388 pacientes tratados con defibrótido entre Enero de 2011 y Diciembre de 2018. La mediana de edad fue de 11 años (rango, 2 meses a 70 años) con 240 hombres. 253 pacientes eran niños y 135 adultos. La enfermedad de base fue predominantemente leucemia aguda y la mayoría de los pacientes recibieron acondicionamiento mieloablatoivo. 333 trasplantes fueron alogénicos, y el resto fueron autólogos. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Las principales indicaciones para el uso de defibrótido fueron SOS grave / muy grave en 173, profilaxis SOS en 133 pacientes, SOS moderado en 44, MAT en 6 pacientes y otras causas en 32 pa-

cientes. Los principales efectos adversos fueron hemorragia en el 19%, eventos tromboembólicos en el 11%, hipotensión en el 10% y alergia en el 0,8% de los casos. La tasa de remisión completa en SOS grave / muy grave fue del 64%. En general, en los 173 pacientes con SOS grave / muy grave, la supervivencia estimada del día +100 de Kaplan-Meier (KM) fue de 62% (IC 95%, 59% -65%). Si lo analizamos según la edad, la supervivencia estimada del día + 100 por KM fue del 77% (IC 95%, 72% -82%) en niños frente al 52% (IC 95%, 47% -57%) en adultos. La supervivencia estimada de KM en el grupo de profilaxis fue de 63% (IC 95%, 59% -67%). Solo 8/133 pacientes desarrollaron SOS mientras se sometían a profilaxis con defibrótido. La incidencia acumulada de EICH aguda moderada y grave con la muerte como un evento competitivo en este grupo de pacientes de alto riesgo fue del 16% (IC 95%, 12% -20%). 58 pacientes recayeron de su enfermedad de base. 190 pacientes han fallecido. El SOS fue la principal causa de muerte en 25 pacientes (13%).

Conclusiones: El defibrótido tiene un perfil de seguridad aceptable con una rmejoría del pronóstico del SOS grave / muy grave en comparación con los controles históricos. El uso de defibrótido en profilaxis podría mejorar el pronóstico en pacientes con alto riesgo de complicaciones por daño endotelial.

PO-195

UTILIDAD CLÍNICA DEL BIOMARCADOR BISMETIL-GLIOTOXINA PARA EL MANEJO DE PACIENTES EN RIESGO DE INFECCIÓN VIRAL DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO

Vallejo Miren¹, Viguria M^a Cruz², Zudaire Teresa², Solán Laura³, Gayoso Jorge³, Domingo M^a Pilar⁴, Redrado Sergio⁴, Galvez Eva M^a, Fernández-Irigoyen Joaquín¹, Santamaría Enrique¹, Ostiz Ainhoa¹, Rojas Elvira¹, Ibáñez Berta¹, Sánchez M^aPiva², Zabalza Amaya², Ramirez Natalia¹

¹Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra, Universidad Pública de Navarra, IdiSNA; ²Complejo Hospitalario de Navarra, IdiSNA; ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ⁴Instituto de Carboquímica (ICB-CSIC)

Introducción: Gliotoxina (GT) es la toxina producida mayoritariamente por las cepas de *Aspergillus fumigatus* (AF). Bismetil-gliotoxina (bmGT), metabolito secundario y de mayor estabilidad que GT, se ha detectado en el suero de pacientes con infección fúngica invasiva (IFI) y constituye un marcador más sensible y específico que el galactomanano (GM) en el diagnóstico de IFI. Estudios *in vitro* han demostrado que entre las funciones inmunosupresoras de la GT está la de bloquear la función fisiológica de los linfocitos T (LT). El objetivo del estudio es identificar la presencia de bmGT en pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH) y conocer su potencial inmunoregulatorio sobre la funcionalidad de los LT anti-virales de estos pacientes.

Métodos: Se incluyeron 35 pacientes adultos que recibieron un primer alo-TPH durante el período comprendido entre 2017-2019. Se recogieron muestras de suero antes del trasplante (pre-TPH) y +15, +30, +60, +90, +120, +150 y +180 días después del mismo. Se realizó la determinación del antígeno de GM empleando el kit “*Aspergillus Ag Kit*” (Bio-Rad) y la detección y cuantificación de bmGT (µg/mL) mediante cromatografía de capa fina de alta resolución (HPTLC). Las muestras de SP extraídas antes de la infusión de progenitores hematopoyéticos (pre-TPH) y en los días +30, +90 y +150 posteriores al alo-TPH, fueron estimuladas simultáneamente *ex vivo* con los PepTivators CMV^{pp65}, VE-BEBNA-1 y AdV^{Hexon} (Miltenyi Biotec), y analizadas mediante citometría de flujo (FACSCanto™ II, BD). La producción de IFN-γ, IL-2 y la expresión de CD40L, CD107a por parte de los LT activados fue estudiada.

Resultados: Las características de los 35 pacientes se recogen en la Tabla 1. 23 pacientes (65,7%) mostraron niveles positivos para bmGT en algún punto de los días monitorizados (Tabla 2). La determinación de GM arrojó resultados negativos en todos los casos. Un paciente con diagnóstico de probable IFI en al día +43 mostró GM sérico negativo y niveles cuantificables de bmGT: pre-trasplante (14,21 µg/mL), +120 (4,36 µg/mL), +150 (5,27 µg/mL) y +180 días (6,30 µg/mL). Con respecto a las variables clínicas, 14/21 pacientes (66,7%) con presencia de bmGT en el pre-trasplante recibieron un régimen de acondicionamiento mieloablativo (RAM) en comparación con 7/21 (33,3%) pacientes que recibieron régimen de intensidad reducida, OR: 7,33; IC 95%: 1,53-35,11; *p*=0,015. Además, 19/21 sujetos (90,5%) con presencia de bmGT

en el pre-trasplante recibieron Ciclofosfamida post-TPH (Cy-PT), a diferencia de los que recibieron otros regímenes de profilaxis frente a EICR (OR: 23,75; IC 95%: 3,69-152,89; *p*<0,001). El análisis multivariante confirma que la aparición de bmGT pre-trasplante reduce los niveles de LT CD107a+CD4+ anti-virales después del alo-TPH (*p*=0,032) e induce una tendencia negativa en los niveles de LT CD107a+CD8+ anti-virales (*p*=0,076).

Conclusiones: La detección de bmGT después de un alo-TPH se postula como un biomarcador más sensible que el GM para detectar infección subclínica por AF. Se ha descrito una estrecha relación entre el RAM, la presencia de bmGT y el empleo de fármacos anti-EICR como Cy-PT. La presencia en el paciente de bmGT puede regular negativamente la funcionalidad de la población de LT específica de virus, lo cual, puede condicionar la susceptibilidad del paciente de sufrir infecciones post-TPH.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos.

Parámetro	Pacientes (n=35)
Edad, mediana (rango), años	52 (20-71)
Ratio sexo (hombre/mujer)	20/15
Enfermedad, nº de pacientes (%)	
LAM	10 (28,6)
LNH	7 (20,0)
SMD	5 (14,3)
LAL	4 (11,4)
Neoplasia mieloproliferativa	4 (11,4)
LH	2 (5,7)
Leucemia bifenotípica	2 (5,7)
LLC	1 (2,9)
Tipo de donante, nº (%)	
Hermano HLA-identico	15 (42,9)
Haploidentico	15 (42,9)
DNE	5 (14,2)
Régimen de acondicionamiento, nº (%)	
Mieloablativo	18 (51,4)
De intensidad reducida	17 (48,6)
Depleción de células T: ATG, nº (%)	3 (8,6)
Serología CMV, nº (%)	
D+/R+	18 (51,4)
D-/R+	9 (25,7)
D+/R-	5 (14,3)
D-/R-	3 (8,6)
Profilaxis EICR, nº (%)	
CiA + MMF + Cy-PT	23 (65,7)
Tac + MTX	8 (22,8)
Tac + MTX + ATG	3 (8,6)
CiA + MMF	1 (2,9)
EICR aguda, nº (%)	
No	10 (28,6)
Grado II/IV	11 (34,4)
Grado III/IV	2 (5,7)
EICR crónica, nº (%)	
No	27 (77,1)
Limitada	6 (17,1)
Extensa	2 (5,8)

Tabla 2. Resultados obtenidos en el análisis de bmGT en los pacientes. Los resultados se expresan como mediana y rango.

Tiempo post-trasplante (días)	Nº de pacientes	Concentración de bmGT (µg/mL)
Pre-trasplante	21	5,68 (0,21-15,57)
+15	-	-
+30	3	2,61 (2,33-5,00)
+60	1	1,16
+90	6	2,65 (0,53-5,79)
+120	7	2,25 (0,41-8,67)
+150	11	3,71 (0,27-5,88)
+180	11	4,06 (0,77-6,30)

PO-196

EFFECTO DEL USO DE INHIBIDORES DEL CHECK-POINT (ANTI-PD1) EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LINFOMAS REFRACTARIOS/RECIDIVANTES (R/R). EXPERIENCIA UNICENTRICA.

Gutiérrez López de Ocáriz X¹, Vera Guerrero E¹, Sanchez Pina JM¹, Rodríguez Izquierdo A¹, Calbacho Robles M¹, Jiménez Ubieto A¹, Buendía Ureña B¹, De Nicolás Sol R¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El uso de inhibidores de PD-1 es una terapia puente efectiva para alo-TPH en pacientes con linfomas R/R. Sin embargo, esta modulación inmunológica parece alterar los resultados del alo-TPH, aumentando el efecto de injerto contra tumor (EICT) pero también la enfermedad de injerto contra receptor (EICR). Nuestro objetivo fue

evaluar la incidencia y la gravedad de esta última.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 12 pacientes (edad mediana: 36 años, rango 16-66, 55% hombres) con linfoma de Hodgkin (LH) R/R (80%) y linfoma de células T (LCT) (20%) que se sometieron a alo-TPH y que previamente habían recibido tratamiento en monoterapia con anti-PD-1, Nivolumab (240 mg /2 semanas) (80%) o Pembrolizumab (200 mg /3 semanas) (20%). Todos ellos presentaban estadio avanzado (III-IV Ann Arbor), IPS de alto riesgo y habían sido politratados (mediana de líneas previas fue de 4, 3-6). Véanse las características del trasplante (Tabla 1).

Resultados: El número medio de ciclos anti-PD1 fue 8 (2-18), el 60% de los pacientes experimentaron eventos adversos inmunomediados, principalmente toxicodermia, ninguno de ellos fue severo o precisó de interrupción de la terapia. El tiempo medio desde la última dosis hasta el alo-TPH fue 92 días (38-232). En el momento del trasplante, la tasa de respuesta global fue del 100% (70% completa, 30% parcial). 10 Pacientes (83%) desarrollaron EICR aguda (EICRa) con una mediana de 32 días (18-55) tras el alo-TPH, con la siguiente severidad aplicando los criterios de MAGIC: 2 (16%) grado I, 5 (42%) grado II, 2 (16%) grado III, 1 (8%) grado IV. De estos pacientes, 9 de ellos experimentaron una resolución completa con corticoterapia e inmunosupresión y 1 falleció a consecuencia de una EICR refractario primario. La EICR cutánea y ocular crónica ocurrió en 2 de estos 10 pacientes, 1 con buena evolución con corticoides y CsA y otro más con necesidad de fotoaféresis extracorpórea. Durante la mediana de seguimiento (18 meses), la supervivencia global fue del 66%. Cuatro pacientes (34%) murieron: 2 de infección, 1 de progresión y 1 por EICR.

Conclusión: Observamos una mayor tasa de EICR (83%) independientemente de la profilaxis utilizada, en comparación con las tasas históricas (25-40%). Esta elevada incidencia puede explicarse por el hecho de que todas las fuentes de progenitores son de sangre periférica pero también por la inhibición persistente de PD1 en los linfocitos T aumentando el efecto de éstos, pudiendo persistir hasta 10 meses tras su última administración. Además, no encontramos relación directa entre el riesgo o la gravedad de la EICR y los eventos adversos anti-PD1 sufridos con anterioridad, el número total de ciclos ni el tiempo transcurrido desde la última administración hasta el alo-TPH. Tras este análisis descriptivo, consideramos que los inhibidores de PD-1 son una terapia puente muy eficaz para conseguir una buena respuesta previa al alo-TPH, pero su uso conlleva un mayor riesgo de morbi-mortalidad relacionadas con EICR. Esto debería conducir a una cuidadosa selección de los pacientes candidatos a alo-TPH; así como un estrecho seguimiento clínico-analítico de los signos de EICR y a una reducción más lenta de la inmunosupresión.

Tabla 1.

Paciente	Tipo alo-TPH	Regimen de acondicionamiento	Profilaxis EICR	Grado EICR	Vivo	Causa de la muerte
1	Haplo-Idéntico	Ti/Bu/Flu	Depleción de células T	III	No	Infección
2	HLA-Idéntico de hermano	Mei/Flu	CsA y MTX	I	No	Enfermedad refractaria
3	Haplo-Idéntico	Cy/Flu/Bu	Cy-post, MMF y CsA	II	Si	-
4	Haplo-Idéntico	Cy/Flu/Bu	Cy-post, MMF y CsA	II	Si	-
5	Sangre de cordón umbilical	Ti/Bu/Flu	FK y esteroides	-	No	Infección
6	HLA-Idéntico de hermano	Mei/Flu	CsA y MTX	-	Si	-
7	HLA-Idéntico de hermano	Mei/Flu	CsA y MTX	IV	No	EICR refractario
8	Haplo-Idéntico	Cy/Flu/Bu	Cy-post, MMF y CsA	I	Si	-
9	Haplo-Idéntico	Cy/Flu/Bu	Cy-post, MMF y CsA	II	Si	-
10	HLA-Idéntico de hermano	Mei/Flu	CsA y MTX	II	Si	-
11	Haplo-Idéntico	Cy/Flu/Bu	Cy-post, MMF y CsA	II	Si	-
12	Haplo-Idéntico	Cy/Flu/Bu	Cy-post, MMF y CsA	III	Si	-

TT: Tiopeg, Bu: Busulfán, Flu: Fludarabina, Mei: Melphalan, CsA: Ciclosporina A, MTX: metotrexato, Cy-post: Ciclofosfárido post-trasplante, MMF: Melfalán.

PO-197

INFECCIONES GRAVES Y MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INFECCIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROFILAXIS DE EICR BASADA EN DOSIS ALTAS DE CICLOFOSFAMIDA: IMPACTO DE LA COMPATIBILIDAD HLA

García Cadenas Irene¹, Bosch Vilaseca Anna¹, Esquirol Albert¹, Awol Rahinatu¹, Novelli Silvana¹, Saavedra Silvana¹, Garrido Ana¹, López Pardo Jordi¹, Caballero Ana Carolina¹, Granell Miquel¹, Moreno Carolina¹, Briones Javier¹, Sierra Jorge¹, Martino Rodrigo¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La reducción en la incidencia de EICR observada con el uso de ciclofosfamida postrasplante (CyPT) en receptores de trasplante haploidéntico (haploTPH) extiende su uso a otros escenarios. Actualmente, poco se sabe sobre la frecuencia y tipo de infecciones con dicha profilaxis en los diferentes grupos de pacientes según el donante y la compatibilidad.

Tabla 1. Características principales de los pacientes.

	HaploTPH (n=45)	No Haplo (n=72)	Valor P
Médula de recipientes de los recipientes, extensión (n=117)	45 (100%)	72 (100%)	0,801
Médula-útil, extensión	47 (21,7%)	55 (29,7%)	0,13
Edad			
Medio	39 (2%)	39 (2%)	0,4
Compatibilidad HLA			
Donante idéntico	-	32 (29)	0,001
HLA-Idéntico	-	23 (26)	
H/3/3 + DNE	-	32 (40)	
Enfermedad subyacente			
LA/LLD	29 (7%)	39 (25)	0,2
NHL	1 (2)	16 (12)	
Mieloma múltiple/plasmocitoma	0 (0%)	39 (26)	
Otro	3 (3)	4 (3)	
Estado de la enfermedad previa (n=117)			
BC completo o parcial	29 (25)	41 (25)	
Otro	12 (26)	38 (47)	
Estado de riesgo por compatibilidad			
Alto	12 (26)	31 (25)	0,4
Bajo	33 (74)	41 (25)	
Reserva HLA			
Si	4 (9)	19 (25)	
Reserva CyPT			
Donante positivo/Receptor positivo	10 (22)	11 (14)	
Donante negativo/Receptor positivo	0 (0)	23 (29)	0,4
Donante negativo/Receptor negativo	3 (7)	10 (13)	
Regimen de acondicionamiento			
Intensificado	1 (2)	36 (25)	0,001
Estándar	39 (86)	36 (25)	
Médula (n=117)			
Médula CMV: Bact/fg	3 (7,2%)	3 (4,1%)	0,37
EICR aguda			
Grado I-IV	7 (15,6%)	29 (25)	0,4
Número de pacientes en riesgo de EICR a día 100			
EICR control	4 (9)	1 (1)	0,2

Abreviaturas: DE, donante emparentado; DNE, donante no emparentado; LA, leucemia aguda; NHL, linfoma no Hodgkin; MMF, melfalán; MIP, mieloma múltiple/plasmocitoma; TPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos; BC, respuesta completa; EICR, enfermedad de injerto contra receptor; H/3/3, anticompatibilidad de injerto contra receptor crítica.

Métodos: En este estudio se recogen de forma retrospectiva todos los eventos infecciosos graves diagnosticados en 117 pacientes adultos consecutivos receptores de un trasplante alogénico (aloTPH) con profilaxis postrasplante basada en CyPT entre junio del 2013 y enero del 2020 (Tabla 1). Un 34% recibieron un haploTPH, un 19% un aloTPH de familiar HLA idéntico y un 47% un aloTPH no emparentado (DNE).

Resultados: La mediana de seguimiento en los supervivientes fue de 2 años. Se identificaron 262 episodios de infección severa en 98 de los 117 pacientes totales (84%), con una media de 2 eventos/paciente (Tabla 2). A los 18 meses, la incidencia acumulada de infección bacteriana, vírica y fúngica invasiva (IFI) fue de 56%, 69% y 8.7%, respectivamente, sin encontrar diferencias entre los distintos tipos de donante,

excepto en el caso de la reactivación/infección por CMV y la aparición de cistitis hemorrágica vírica (CH), que fueron más frecuentes en receptores de haploTPH (incidencia en el día +90 de CMV+: 58% en haploTPH vs 41% en otros [Figura 1]; y un 30% vs 8% de CH, respectivamente).

Tabla 2. Etiología de las infecciones en diferentes períodos postTPH.

Tipo de Infección o reacción entre paréntesis	I. pre-trasplante (<30días)		I. Intermedias/tardías (>30días)	
	HaploTPH (n=46)	No Haplo (n=77)	HaploTPH (n=36)	No Haplo (n=75)
Pacientes con ≥ 1 infección grave	18 (45)	33 (45)	6 (34)	22 (31)
Infecciones bacterianas	23	37	10	33
Staphylococcusspp	3	17	2	4
Coagulasa negativa	7	15	2	4
Enterococcusspp	3	3	-	4
Streptococcusspp	3	6	3	6
S. pneumoniae	-	-	2	4
Bacterias gram negativa	9	19	4	13
C. difficile colitis	1	1	1	5
Otros	-	1	-	2
IFI	2	3	1	4
Aspergillus spp	2	2	1	2
Otros	-	1	-	2
Infecciones víricas	14	6	49	73
CMV				
Reactivación	7	4	17	29
Infernalidad	-	-	1	-
VHB	-	-	3	-
Reactivación	-	-	3	-
SEPT	-	-	-	-
VHS o VVZ	-	-	4	6
Tricofobia por VHS 6	1	-	-	2
CH	4	1	6	5
Virus respiratorio comunitario	2	1	14	27
Otros	-	-	2	4

Abreviaturas: IFI, infección fúngica invasiva; CMV, citomegalovirus; VHB, virus hepatitis B; SEPT, síndrome Epstein-Barr posttrasplante; VHS, virus herpes simple; VVZ, virus varicela zoster; VHS 6, virus herpes humano 6; CH, cistitis hemorrágica vírica.

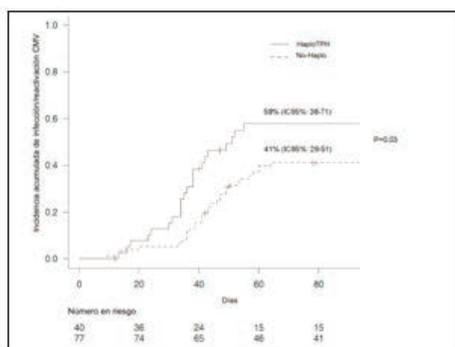


Figura 1. Incidencia acumulada de CMV.

Treinta-y-tres de los 87 pacientes (38%) libres de enfermedad a >6 meses del trasplante presentaron al menos una evento infeccioso por virus respiratorio comunitario. La supervivencia global a los 2 años fue del 72% sin diferencias según tipo de donante. Las infecciones fueron la primera causa de muerte en nuestra cohorte (12/34 fallecidos). La MRI a día +30, +100 y +18meses fue de 1.7%, 4.4% y 12% respectiva-

mente, nuevamente sin diferencias entre tipos de donante (p=0.7). La causa más frecuente de MRI fueron las infecciones bacterianas (42%), seguidas de las de etiología viral (25%) y IFIs (17%). La aparición de EICR aguda (EICRa) grado 2-4 resultó un predictor independiente de MRI en el análisis multivariado, mientras que padecer EICRa g2-4 y desarrollar una IFI tuvo un impacto negativo en la SG. No se evidenciaron diferencias entre tipo de donante y MRI o SG.

Conclusiones: Las complicaciones infecciosas son frecuentes con el uso de CyPT, independientemente del tipo de donante, si bien la MRI es baja. Los receptores de haploTPH presentan mayor número de reactivaciones de CMV y cistitis hemorrágica vírica en el post-injerto precoz.

PO-198

BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Pardo Gambarte Laura¹, López Pérez Miriam¹, Comago Navascúes Javier¹, López Lorenzo José Luis¹, Solán Blanco Laura¹, Llamas Sillero Pilar¹

¹Fundación Jiménez Díaz

Introducción: Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) presentan un alto riesgo de complicaciones infecciosas, destacando por su severidad, las bacteriemias asociadas a catéter venoso central (BACVC). Éstas pueden suponer un aumento de la estancia hospitalaria, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el empleo de antibioterapia de amplio espectro prolongada, con el consecuente incremento de la morbimortalidad. El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar la densidad de incidencia (DI) de BACVC en nuestro centro, definida como el aislamiento de un microorganismo en un cultivo de sangre periférica en paciente portador de catéter venoso central (CVC) con clínica infecciosa y sin otro foco clínico, asociado a un cultivo positivo en algunas de las luces del catéter. Como objetivo secundario, se han intentado definir posibles factores asociados a mayor riesgo de BACVC.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron 136 pacientes adultos sometidos a TPH desde el 1 de Enero de 2017 hasta el 31 de Diciembre de 2019. Entre las variables recogidas, se incluyeron tanto datos pretrasplante como datos relacionados con el CVC (Tabla 1). Se documentó el aislamiento microbiológico y los días transcurridos desde la inserción del CVC y del TPH hasta que se produjo el aislamiento microbiológico. Para analizar las posibles relaciones entre variables, se utilizó el test de chi-cuadrado (χ²). Se consideraron estadísticamente significativos valores de p<0,05. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS versión 25.0.

Resultados: Un 17% presentaron un aislamiento microbiológico, siendo la DI de BACVC de 0.4 persona-año. La mayoría de los eventos (n=16, 69.5%) ocurrieron en los primeros 30 días posttrasplante (Figura 1). El uso CVC tunelizado/no tunelizado se asoció a mayor incidencia de infección, 15 (30.6%) y 2 (16.7%) con respecto al catéter de inserción periférica (PICC), 6 (8.3%) (p=0.012). Un 27.8% de los pacientes que recibieron un acondicionamiento mieloablativo presentaron una BACVC, frente al 13% en los que recibieron uno no mieloablativo (p=0.043). Un 12,8% (n=11) de los pacientes que recibieron un auto-trasplante (AutoTPH) presentaron BACVC frente al 24.5% (n=12) de los que recibieron un alotrasplante (AloTPH), sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas. El microorganismo más comúnmente aislado en esta muestra fue *Staphylococcus epidermidis*, seguido *Staphylococcus haemolyticus* y otros gram positivos (Tabla 2).

Conclusiones: La DI de BACVC fue ligeramente superior a lo descrito previamente en la literatura. El uso del CVC tunelizado se asocia a mayor frecuencia de BACVC, sin encontrarse diferencias estadísticas significativas entre el número de luces de éste, en parte por el hecho de que la mayoría de los pacientes portaban catéteres con dos luces. Los pacientes que recibieron un acondicionamiento mieloablativo presentaron mayor incidencia de BACVC, probablemente en relación con la neutropenia de mayor duración. A pesar de lo descrito en la literatura, no encontramos diferencias significativas entre la incidencia de BACVC en pacientes sometidos a autoTPH y aloTPH, pudiendo esto deberse al mayor número de autoTPH realizados en los años 2017 y 2018. El microorganismo más comúnmente aislado fue *Staphylococcus epidermidis*, lo que es concluyente con estudios previos.

Conflicto de interés: Los autores de este estudio no tienen conflictos de interés que declarar.

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander; ²Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria. Santander

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características	Pacientes (n=136)
Vardo, n (%)	82 (59.9)
Edad (media, años)	54.9
Enfermedad de base, n (%)	
• Leucemia	24 (17.5)
• Linfoma	49 (35.8)
• Síndrome mielodisplásico (SMD)	15 (9.5)
• Mieloma múltiple (MM)	46 (33.6)
• Amiloidosis	2 (1.5)
• Otros	2 (1.5)
Tipo de Trasplante, n (%)	
• Autotrasplante	88 (64.2)
• Alograsplante DE	19 (13.9)
• Alograsplante DnE	11 (8)
• Haploidentico	18 (13.1)
Tipo de acondicionamiento, n (%)	
• Mieloablatoivo	56 (26.3)
• No mioablatoivo	100 (73)
Tipo de catéter, n (%)	
• CVC no tunelizado	12 (8.8)
• CVC tunelizado	49 (35.8)
• PICC	72 (52.6)
• Reservorio	3 (2.2)
Nº Luces del catéter, n (%)	
• 1 Luz	5 (2.2)
• 2 Luces	129 (94.2)
• 3 Luces	4 (2.9)

Introducción: La mayoría de las enfermedades hematológicas con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos aparecen en adultos mayores. Sin embargo, aunque el trasplante alogénico (alo-TPH) es la única opción curativa para muchas de ellas y la edad no es un factor limitante para la realización del mismo, en la práctica menos de un 10% de los receptores de alo-TPH tienen >65 años. Nuestro objetivo fue analizar los resultados del alo-TPH en pacientes mayores de 70 años así como los factores que se relacionan con una mayor supervivencia.

Metodología: Se analizaron retrospectivamente 17 pacientes ≥70 años en los que se realizó un alo-TPH en nuestro hospital entre 2008 y 2019.

El acondicionamiento se seleccionó según la enfermedad y su estado al TPH y el estado funcional del paciente (Karnofsky y ECOG). La inmunosupresión (IS) se ajustó en función de la fuente de progenitores y HLA.

Tabla 1. Características de los pacientes.

		n = 17
Edad (años), mediana	72 (70-78)	
Enfermedad	LMA	10 (59%)
	SMD	2 (12%)
	Mielofibrosis	3 (18%)
	Sd. Sezary	1 (6%)
	Aplasia postQT	1 (6%)
HCT-CI	0	2 (12%)
	1-2	8 (47%)
	≥3	7 (41%)
DR	Bajo	0
	Intermedio	12 (71%)
	Alto	4 (24%)
Estado enfermedad	RC	10 (59%)
	RP	4 (24%)
	Actividad/refractoriedad	2 (12%)
ECOG	0	14
	1	3
Karnofsky	>80%	14
	≤80%	3
Donante	Familiar identico /haplo	7/6 (76,5%)
	DnE Idéntico	4(23,5%)
Acondicionamiento	Mieloablatoivo	7(41%)
	No mioablatoivo	10(59%)
Fuente	MO	11(65%)
	SP	6(35%)

Tabla 2. Microorganismos causantes de bacteriemia asociada a CVC.

Microorganismos	Frecuencia (n=23)
Gram positivos:	
• <i>Staphylococcus epidermidis</i>	8 (34.8)
• <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4 (17.4)
• <i>Gemella haemolysans</i>	2 (8.7)
• Otros gram positivos*	4 (17.4)
Gram negativos:	
• <i>Escherichia coli</i>	2 (8.7)
• <i>Hafnia alvei</i>	1 (4.3)
Hongos:	
• <i>Candida parapsilosis</i>	1 (4.3)
• <i>Trichosporon asahii</i>	1 (4.3)

* *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus mitis*

Figura 1. Número de bacteriemias asociadas a CVC en función del día post-trasplante.

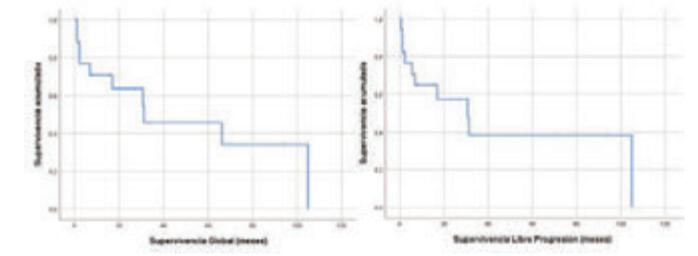
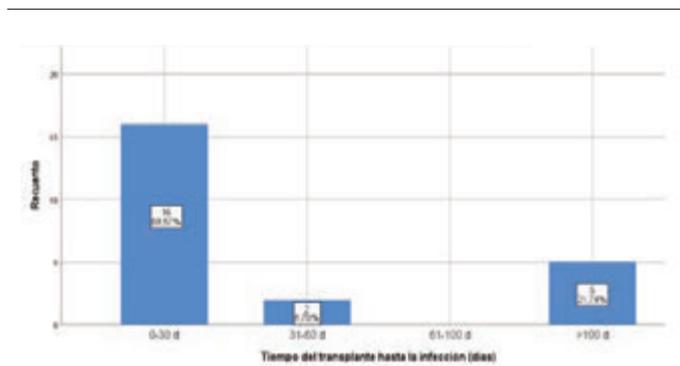


Figura 1. Curvas de supervivencia.

Resultados: Dieciséis pacientes eran hombres, con una mediana de edad de 72 años (rango 70-78). Diez de ellos (59%) tenían LMA y 7 pacientes (41%) presentaban un HCT-CI ≥3. Las características de la serie se muestran en la Tabla 1. Todos los pacientes presentaron implante hematopoyético, con una mediana de recuperación de 500 neutrófilos y 50.000 plaquetas de 15 (10-26) y 26 (13-52) días. Tres pacientes presentaron enfermedad de injerto contra receptor (EICH) aguda y en sólo uno (6%) fue >2. Seis (35%) pacientes desarrollaron EICH crónico moderado-grave. Con una mediana de seguimiento de 27,1 meses (4-105), la supervivencia global (SG) estimada a 2 años es de 63% y la mediana de SG es de 31,2 meses (IC95% 0-76,5). La supervivencia libre de progresión a 2 años es de 57%, con una mediana de 30,7 meses (IC95% 11,0-50,4). Cuatro pacientes (23%) fallecen precozmente antes de día 100 (1 neumonía por CMV, 1 arritmia, 2 sepsis) en relación con el procedimiento, todos ellos con HCTI alto (>4) y 4 pacientes (23%) fallecen de forma muy tardía: 1 EICH+infección (6º año), 1 neo vesical (8º año), 1 Infarto de miocardio (3º año) y 1 por causa desconocida (2º año). Solo un paciente fallece por recaída. En el análisis multivariante, la médula

PO-199

LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE BASE Y LA FUENTE DE PROGENITORES SON LOS FACTORES MÁS INFLUYENTES EN LOS RESULTADOS DEL TPH ALOGÉNICO EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS

Bermúdez Rodríguez Aránzazu¹, Fernández-Luis Sara¹, Yáñez San Segundo Lucrecia¹, Fernández-Escalada Noemí¹, Richard Espiga Carlos¹, Colorado Araujo Mercedes¹, Martín Sánchez Guillermo¹, López-Duarte Mónica¹, Montes Gaisán Carmen¹, Gómez-Lamas David¹, Fernández-García Sergio¹, Insunza Gaminde Andrés¹, Cortés Vázquez Miguel Ángel¹, Romón Alonso José Íñigo¹, Arroyo Rodríguez José Luis², Ocio San Miguel Enrique María¹

ósea como fuente de progenitores (HR 0,04; p 0,009), el HCT-CI (HR 2,5; p 0,021) y el DRI (HR 0,18; p 0,062) son factores con significación estadística en la SG.

Conclusión: La realización de un TPH alogénico es factible y eficaz en más de la mitad de los pacientes mayores de 70 años. La mortalidad precoz asociada con la alta comorbilidad de algunos pacientes y el uso de sangre periférica como fuente de progenitores son factores que afectan negativamente en la supervivencia. Sin embargo, ni las recaídas ni la EICR son factores influyentes.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PO-200

RETIRADA PRECOZ DE INMUNOSUPRESIÓN E ILD PROFILÁCTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS DE ALTO RIESGO DE RECAÍDA SOMETIDOS A ALO-TPH

Paumard Rodríguez Elena¹, Aparicio Pérez Clara¹, Vázquez Díaz María Sofía¹, Rodríguez Villa Antonia¹, Martín Calvo Carmen¹, Rojas Contreras Rafael¹, García Torres Estefanía¹, Molina Hurtado José Ramón¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía

Introducción y Objetivo: Los pacientes pediátricos sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH) por hemopatías de alto riesgo de recaída presentan una baja supervivencia a largo plazo por lo que hay que desarrollar nuevos procedimientos para evitar la recaída. En este trabajo, se ha estimado la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes pediátricos con hemopatías malignas de alto riesgo de recaída tras un ALO-TPH en los que se ha realizado profilaxis de la recidiva con retirada precoz de inmunosupresión +/- infusión de linfocitos.

Tabla 1. Características De Los Pacientes.

	N=14	(%)
Sexo (V/M)	9/5	64,3/35,7
Edad diagnóstico media (rango)	4,5 (1-10)	
Edad TPH media (rango)	7,5 (1-14)	
Enfermedad		
• LLA	6	42,9
• LMA	7	50
• Linfoma Hodgkin	1	7,1
Estatus pre-TPH		
• RC	6	42,9
• No RC	8	57,1
Tipo TPH		
• Familiar HLA idéntico	2	14,3
• DNE idéntico	1	7,1
• DNE no idéntico	1	7,1
• Haplodéptico	10	71,4
TPH secuencial	4	28,6
Fuente PH		
• Médula ósea	0	0
• Sangre periférica	13	92,9
• Cordón	1	7,1
Inmunosupresión TPH		
• Ciclofosfamida, tacrolimus, MMF	10	71,4
• Ciclosporina + MTX	4	28,6

Materiales y Métodos: Se han incluido un total de 12 pacientes (14 episodios) de <14 años con hemopatías de alto riesgo de recidiva (LMA refractaria o con EMR positiva, LLA con recaída intratratamiento y linfoma de Hodgkin en no remisión completa) tratados en nuestro centro entre enero 2015 y diciembre de 2019. Al mes del ALO-TPH se inicia descenso hasta retirada de la inmunosupresión en 15 días, si presenta quimera completa y EMR negativa y no hay datos de EICH a los dos meses se realiza la primera infusión de linfocitos del donante (ILD) a dosis bajas (1x 10⁵ CD3/kg), pudiendo repetirse periódicamente no antes de 6 semanas y según EICH. Se analizó una base de datos con spss v.25 con datos clínicos y de laboratorio. Para el diagnóstico de EICH se han utilizado los criterios clásicos. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 35,6 meses, la supervivencia global (SG) es de 85,7±9,4%. Un paciente falleció por causa infecciosa y otro por progresión. El resto seguían vivos al finalizar el tiempo de observación. El 21,4% (n=3) de los pacientes recayó tras el

1º TPH siendo la supervivencia libre de enfermedad (SLE) 69,8±12,8% a los 3 años. El 42,9% (n=6) recibió ILD profilácticas. El 92,9% (n=13) de los pacientes presentó EICR crónico (30,7% (n=4) grado >2). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Conclusiones: La retirada precoz de la inmunosupresión +/- la infusión de linfocitos del donante a dosis bajas podría mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes pediátricos de alto riesgo de recidiva tras el trasplante alogénico con una EICR tolerable.

Tabla 2. Resultados.

	N=14	(%)
EICH hiperagudo	1	7,1
EICH agudo	11	78,6
• ≥ grado 2	3	27,3
EICH crónico	13	92,9
• > grado 2	4	30,7
ILD	6	42,9
• N°ILD (mediana-rango)	5,5 (1-36)	
EICH post-ILD	4	66,6
Tratamiento EICH ≥ 2ª línea	7	50
Recaída post-TPH	3	21,4
≥1 TPH	8	57,1
Éxito	2	14,3
Causa éxito		
• Progresión	1	50
• Infección	1	50
Mediana seguimiento de la serie en meses (rango)	35,6 (24-57)	
Supervivencia global a los 3 años		85,7±9,4
Supervivencia libre de progresión a los 3 años		69,8±12,8
Probabilidad recaída a los 3 años		23,8±12,2

PO-201

EXPERIENCIA CON ETANERCEPT EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA RESISTENTE A GLUCOCORTICOIDES

De la Fuente Cristina¹, Torrent Anna¹, Morgades Mireia¹, Jiménez Lorenzo María José¹, Vives Susana¹, Moreno Miriam¹, Batlle Montserrat¹, Franch Sarto Mireia¹, Ferrà Christelle¹, Xicoy Blanca¹, Sancho Juan Manuel¹, Quintela Vilchez David¹, Huguet Mas Maria¹, Espasa Andrea¹, Comes Martina¹, Cañamero Eloi¹, Ribera José María¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol - Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras, Badalona, España

Introducción: La enfermedad del injerto contra el receptor aguda (EICRa) es la complicación más importante tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico. El tratamiento estándar de la EICRa continúa siendo los glucocorticoides pero la mitad de pacientes que presentan esta complicación (especialmente las formas graves) no responden a la primera línea de tratamiento. El pronóstico de los pacientes con EICRa corticorresistente (EICRa-CR) es malo, con escasas opciones terapéuticas eficaces y una mortalidad del 70%, por lo que la detección y tratamiento precoces son cruciales.

Objetivos: Evaluar la tasa de respuesta y seguridad de etanercept para el tratamiento de la EICRa-CR en un único centro.

Métodos: Estudio retrospectivo de 26 pacientes con EICRa-CR tratados con etanercept en un único centro entre abril de 2010 y febrero de 2020. La dosis de etanercept fue de 25 mg dos veces a la semana durante las primeras 4 semanas, seguidas de 4 dosis semanales.

Resultados: Las características basales de los pacientes, del TPH y de la EICRa se describen en la Tabla 1. Se administró etanercept como 2ª, 3ª y 4ª línea en 9 (35%), 14 (54%) y 3 pacientes (11%), respectivamente. La mediana de dosis de etanercept fue de 7 [extremos 1-12] y 6 pacientes (23%) completaron las 12 dosis del tratamiento. La mediana de tiempo entre el TPH y la aparición de EICR fue de 25 días [extremos 8-128]. El motivo de inicio de etanercept fue: falta de respuesta tras 7 días de tratamiento (n=14 [54%]), falta de respuesta completa a los 14 días de tratamiento (n=5 [19%]), corticodependencia (n=4 [15%]) y progresión clínica a los 3 días de tratamiento (n=3 [12%]). El grado de EICRa previo al inicio de etanercept y tras el tratamiento se recoge en la

Tabla 2. El tubo digestivo fue el órgano más afectado, especialmente el bajo. Un 81% (n=21) de los pacientes había fracasado a las líneas previas administradas. En 5 pacientes (19%) se consiguió una respuesta parcial (RP) y 1 obtuvo una respuesta completa (RC). Cuatro de los pacientes respondedores siguen vivos. El 50% (n=13) de pacientes presentó complicaciones infecciosas durante el tratamiento, 10 de ellas atribuibles a bacterias gramnegativas; el 38% (n=10) presentó neutropenia grado 3-4 y el 88% (n=23) plaquetopenia grado 3-4 tras el tratamiento (no obstante, el 58% (n=15) presentaba plaquetopenia grado 3-4 al inicio del tratamiento). Solo el 15% (n=4) de los pacientes que recibieron etanercept siguen vivos, con una mediana de seguimiento de 4,60 años [extremos 3,06-6,99]. La principal causa de muerte fue la progresión de la EICRa en el 90% (n=20) de pacientes, coexistiendo con una complicación infecciosa en el 12% (n=3). En la cohorte de 6 pacientes con EICRa-CR tratada con infliximab en nuestro centro entre 2000 y 2010 observamos que todos presentaron complicaciones infecciosas y 4 (67%) fallecieron por aspergilosis invasiva.

Conclusiones: El etanercept proporciona una escasa respuesta en pacientes con EICRa-CR. A pesar de ello, y dadas las pocas opciones eficaces disponibles, constituye un tratamiento de rescate válido, con un perfil de seguridad aceptable y manejable. Los resultados observados en esta serie de pacientes apoyan la necesidad de desarrollar nuevas terapias para este grupo de enfermos.

Tabla 1. Características de los pacientes, del TPH y de la EICH.

CARACTERÍSTICAS		PACIENTES (n=26)
Edad al trasplante		31 (13, 69%)
Género	Hombres	18 (62%)
	Mujeres	10 (38%)
Diagnóstico	Leucemia aguda mieloide	13 (50%)
	Síndrome mielodisplásico	4 (15%)
	Leucemia aguda linfoblástica	2 (8%)
	Leucemia mieloide crónica	2 (8%)
	Mielofibrosis idiopática	2 (8%)
	Linfoma no Hodgkiniano	1 (4%)
	Linfoma de Hodgkin	1 (4%)
	Linfoma primario medular	1 (4%)
TAS ¹ previa	No	25 (96%)
	Sí	1 (4%)
Estado de la enfermedad al trasplante	Respuesta completa	16 (62%)
	Respuesta parcial	4 (13%)
	Fase crónica	1 (4%)
	Progresión	9 (31%)
Tipo trasplante	sin tratamiento previo	2 (8%)
	Donante emparentado	11 (42%)
Disparidad HLA	Donante no emparentado	2 (8%)
	Donante emparentado	13 (50%)
Acondicionamiento	Sí (N/10)	6 (23%)
	No	18 (69%)
Fuente	Hiplotrasplante	2 (8%)
	No micotransplante	14 (54%)
Perfil de EICH	No micotransplante	12 (46%)
	Sangre periférica	24 (92%)
	Médula ósea	2 (8%)
	Ciclosporina+MTX ²	14 (54%)
	Ciclosporina+MTX+ATG ³	9 (34%)
Falta de injerto	Ciclosporina+MMF+ATG	1 (4%)
	Ciclosporina	1 (4%)
	Ciclosporina+Tacrolimus	1 (4%)
DUI ⁴	No	24 (92%)
	Sí	2 (8%)
Tipo de EICH	No	26 (100%)
	Sí	0
	Sí	0
Grado de EICH inicial	Clásica	24 (92%)
	Tardia	1 (4%)
	Overlap	1 (4%)
Órganos afectados al inicio de la EICH	1	2 (8%)
	2	9 (35%)
	3	12 (46%)
	4	3 (11%)
Órganos afectados al inicio de la EICH	Piel	21 (81%)
	Hígado	4 (15%)
	Tubo digestivo	22 (85%)

¹Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica ²Metilglucamina ³infección de toxoplasma del donante ⁴Transglutina ⁵Micotransplante ⁶infección de toxoplasma del donante

Tabla 2. Grado y afectación orgánica previa y posterior al tratamiento con etanercept.

		Pre-etanercept	Post-etanercept
Grado EICH	0	0 (0%)	1 (4%)
	1	0 (0%)	3 (11%)
	2	1 (4%)	1 (4%)
	3	14 (54%)	4 (15%)
	4	11 (42%)	19 (73%)
Grado EICH cutánea	0	12 (46%)	15 (58%)
	1	3 (12%)	2 (8%)
	2	6 (23%)	2 (8%)
	3	4 (15%)	3 (11%)
	4	1 (4%)	4 (15%)
Grado EICH hepática	0	17 (65%)	13 (50%)
	1	2 (8%)	1 (4%)
	2	4 (15%)	4 (15%)
	3	2 (8%)	5 (19%)
	4	1 (4%)	3 (12%)
Grado EICH gastrointestinal	0	1 (4%)	1 (4%)
	1	0 (0%)	1 (4%)
	2	4 (15%)	4 (15%)
	3	10 (39%)	4 (15%)
	4	11 (42%)	16 (62%)

PO-202

AUMENTO DEL USO Y DEL COSTE DE RECURSOS SANITARIOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS SEROPositIVOS PARA CMV RECEPTORES DE TRASPLANTES ALOGÉNICOS DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS BAJO TRATAMIENTO PREVENTIVO

Fernández-Cuesta Inés¹, Fang Jiaqi², Zavras Phaedon D.³, Su Yiqi², Raval Amit³, Tang Yuxin³, Stern Anat², Perales Miguel Ángel⁴, Giralt Sergio⁵, Papanicolaou Genovefa⁴

¹MSD España; ²Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Infectious Disease Service, New York, NY, United States; ³Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, United States; ⁴Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Bone Marrow Transplant Service, New York, NY, United States; ⁵Weill Cornell Medical College, Cornell University, New York, NY, United States

Introducción: Para analizar el coste económico real de las estrategias preventivas frente a CMV, es necesario cuantificar el impacto que supone la terapia antiviral anticipada (PET) en el coste del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH). En este estudio, se cuantificó el uso y el coste de recursos sanitarios utilizados para pacientes hospitalizados hasta el día 180 post-trasplante de una cohorte de R+ CMV de TCMH que recibieron tratamiento anticipado en un único centro, para determinar el impacto económico de la estrategia PET.

A. Predictores multivariantes del aumento del coste del paciente hospitalizado en el día 180 tras MCT

Factor de Riesgo	Coste total de Hospitalización Día 180			Diferencia Media de Coste
	Ratio de Coste Ajustado ^a	(95% IC)	P-valor ^b	
CON PET				
Sí vs No (ref)	1.3296	(1.01, 1.50)	0.0409	\$42,883
Enfermedad orgánica por CMV				
Sí vs No (ref)	1.634	(1.22, 2.19)	0.0008	\$131,137
Enfermedad Injerto vs Hosped.Aguda				
Grado 2-4 vs 0-1 (ref)	1.4237	(1.17, 1.74)	0.0005	\$86,131

A. Variables independientes incluyen características demográficas y clínicas basales
 B. P-valor basado en modelos lineales generalizados con distribución Gamma y Log links

B. Comparación por categorías del coste promedio de hospitalización por paciente, con PET vs sin PET

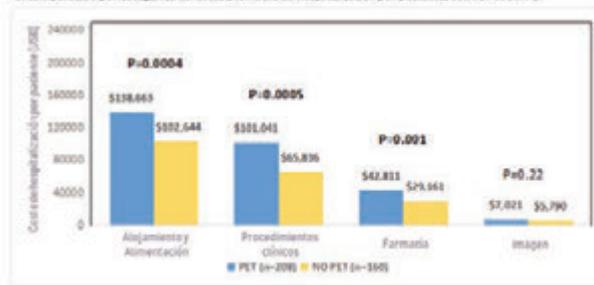


Figura 1.

Métodos: Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó pacientes R+ CMV que recibieron trasplante alogénico por primera vez de sangre periférica o médula ósea entre 03/2013 y 12/2017. Tras el TCMH, estos pacientes fueron monitorizados rutinariamente para CMV mediante ensayo cuantitativo de PCR, administrándose tratamiento anticipado siguiendo el *standard of care*. Las características clínicas y los datos de hospitalización hasta el día 180 se extrajeron de la historia clínica electrónica. Los gastos asociados a las hospitalizaciones se obtuvieron de la base de datos de facturación de Vizient y se ajustaron según la tasa del dólar del año 2017, utilizando el ratio de facturación/coste, el índice de salarios y la tasa de inflación. Estos costes se clasificaron en cuatro categorías: procedimientos clínicos (incluyendo cirugía, laboratorio, transfusión, hemodiálisis...), servicios de habitación y comida, farmacia e imagen. Se utilizó un modelo lineal generalizado con *log links* y distribución gamma para estimar los costes incrementales del uso de PET en pacientes hospitalizados, considerando las características demográficas y del propio trasplante.

Resultados: De los 368 pacientes R+, 208/368 (57%) recibieron PET una mediana de 47 días (RIC: 34-70). De los R+ que recibieron PET, 112/208 (54%) fueron reingresados en comparación con 53/160 (33%) pacientes sin PET (p<0.01). De 180 reingresos entre los R+ con PET, 67 (37%) estaban directamente relacionados con el CMV, suponiendo un coste total medio por paciente de \$185,053 (DE: 237,099). El coste total de reingresos relacionados con CMV fue más alto que el de aquellos no relacionados con CMV (media \$253,083 frente a \$144,684, p<0.01). El

coste incremental medio por reingreso del grupo con PET fue \$42,882 comparado con el grupo sin PET (P=0.04) (Figura 1a). 23/368 (6.25%) de los pacientes desarrollaron enfermedad orgánica (EO) por CMV antes del día 180. La EO por CMV se asoció con un coste incremental de \$131,137 comparado con aquellos sin EO (P<0.01). En el análisis multivariante, PET, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda de grado 2-4 y la EO por CMV supusieron un aumento del 22%, 63% y 42% en los gastos de hospitalización respectivamente, tras ajustarlos por otras características (Figura 1a). El desglose de los costes refleja que los R+ con PET incurrieron mayores costes de hospitalización en procedimientos clínicos, alojamiento, alimentación y farmacia en comparación con el grupo sin PET (Figura 1b).

Conclusión: Los pacientes R+ tratados con PET tuvieron costes de reingreso totales significativamente más altos comparado con el grupo sin PET, incluso tras ajustar las características demográficas y clínicas iniciales. Los hallazgos de nuestro estudio demuestran que el manejo del CMV mediante terapia anticipada supone un aumento considerable de recursos económicos y de atención sanitaria para pacientes hospitalizados en receptores de TCMH R+ CMV y deja patente la necesidad de futuras intervenciones para reducir el uso y costes de estos recursos sanitarios.

PO-203

COMPLICACIONES TARDÍAS EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO

Sánchez Escamilla Míriam¹, Jiménez Torralbo Javier², Martín Sánchez Guillermo, López Duarte Mónica, Colorado Araujo Mercedes, Yáñez San Segundo Lucrecia, Fernández Escalada Noemí, Montes Gaisán Carmen, González de Villambrosía Sonia, Núñez Céspedes Javier, García Ávila Sara, Cabero Martínez Almudena, Lobeira Rubio Rocío, Méndez López Ana, Muñiz Pello Óscar³, Insunza Gaminde Andrés, Romón Alonso Íñigo, Ocio San Miguel Enrique María, Bermúdez Rodríguez⁴

¹Hospital Marqués de Valdecilla *Co-autores principales; ²Universidad de Cantabria *Co-autores principales; ³Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria; ⁴Arancha

Introducción: El trasplante de donante familiar haploidéntico (HAPLO) ha demostrado ser un procedimiento seguro y curativo para diversos tipos de hemopatías. Existen numerosos estudios que evalúan las complicaciones precoces, sin embargo, hay menos información sobre sus complicaciones tardías.

Métodos: El objetivo principal del estudio fue analizar de manera retrospectiva las complicaciones tardías (a partir del día 100) graves en una cohorte de pacientes trasplantados de manera consecutiva entre marzo-2012 y junio-2018 en nuestro centro. Como objetivos secundarios se analizó la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). Para este estudio se seleccionaron únicamente los pacientes vivos al día 100. *Se excluyeron un total de 13 pacientes que fallecieron antes del día 100.

Resultados: Se analizaron 47 pacientes con una mediana de edad de 51 años (10-78) la mayoría con leucemia aguda mieloblástica (40%) y en remisión completa (72%). Cabe destacar que un 36% de los pacientes mostraba un DRI alto o muy alto previo al trasplante y el score de comorbilidades HCT-CI fue ≥3 en el 47% (ver Tabla 1). Con respecto a las complicaciones tardías no infecciosas, 27 pacientes (57%) desarrollaron EICH crónica, en su mayoría leve (53%) y con afectación cutáneo-mucosa (67%). Además de esto, 14 pacientes presentan un total de otros 17 episodios tardíos graves no infecciosos: 3 hepáticos (2 hepatitis graves, 1 SOS), 2 cardíacos (1 pericarditis, 1 endocarditis), 3 hemorragias de SNC, 2 eventos trombóticos graves (1 TEP, 1 MAT), 1 neumonitis por everolimus, 1 fallo de implante tardío, 1 SLP post-trasplante, 1 carcinoma de pulmón, 2 insuficiencias suprarrenales, y 1 intoxicación por voriconazol y tacrólimus. En cuanto a las complicaciones tardías infecciosas, 27 de los 47 pacientes presentaron algún episodio. Diez pacientes (21%) presentan un segundo episodio de reactivación de CMV tardío sin datos de enfermedad. Nueve pacientes desarrollaron sepsis grave, 4 de ellos con foco pulmonar (1 *H. influenzae*, 1 *P. aeruginosa*, 1 *S. pneumoniae*, 1 No filiada), el resto sin foco. Se observaron un total de 15 bacteriemias en 10 pacientes, en su mayoría por *E. coli* o *S. epidermidis* (ver Figura 1). Se diagnosticaron un total de 34 episodios de neumonía en 22 pacientes, en su mayoría pneumocócicas (5), virales (5) y por *pneumocistis jirovecii*

(5). (ver Figura 2). Con una mediana de seguimiento de la serie de 36 meses (4-86), la SG y la SLP, fueron del 87% y 74% al año; y del 74% y 64% a los 2 años. La principal causa de muerte fue la recaída o progresión de la enfermedad en 10 pacientes. Seis de los 47 pacientes fallaron por causas relacionadas con el trasplante (2 infecciones, 1 EICH, 1 fallo de implante, 1 FMO, 1 neoplasia secundaria). La MRT a 1 y 2 años fue del 5% y 9%.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Mediana de edad al trasplante, años (rango)	51 (10-78)
Sexo, n (%)	26 (55%)
Hombre	21 (45%)
Mujer	
Diagnóstico, n (%)	19 (40%)
LMA	4 (8%)
SMD	4 (8%)
LLA	6 (13%)
LNH	9 (19%)
LH	4 (8%)
Aplasia	1 (2%)
MIM	
Respuesta al trasplante, n (%)	34 (72%)
RC	7 (15%)
RP	2 (4%)
Refractariedad	*4 aplasias
DRI, n (%)	8 (17%)
Bajo	20 (43%)
Alto-Muy alto	17 (36%)
HCT-CI, n (%)	
<3	25 (53%)
≥3	22 (47%)
TPH previo, n (%)	11 (23%)
Autólogo	2 (4%)
Alogénico	
Serología CMV, n (%)	
Donante+/Receptor+	28 (60%)
Donante+/Receptor-	7 (15%)
Donante-/Receptor+	4 (8%)
Donante-/Receptor-	8 (17%)
Fuente de progenitores, n (%)	
Módulo dea	17 (36%)
Sangre periférica	10 (21%)
Acondicionamiento, n (%)	
Bullimore	29 (62%)
FluBu(2) o (3)	10 (21%)
Treo-Flu	3 (6%)
FluBu(4)	2 (4%)
RT+8Gy	2 (4%)
Otros	1 (2%)

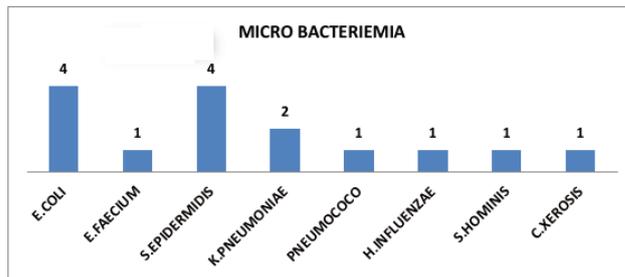


Figura 1. Bacteriemias.

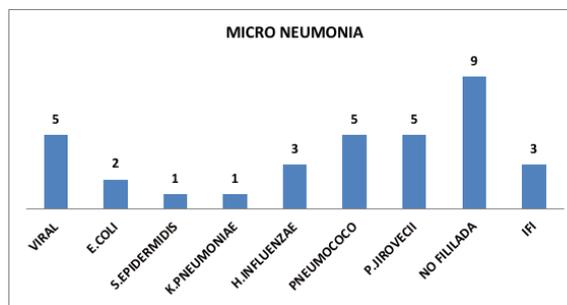


Figura 2. Neumonías.

Conclusiones: Este estudio pone de manifiesto una incidencia significativa de complicaciones tardías infecciosas en el contexto del

trasplante haploideéntico, en forma de reactivaciones de CMV, sepsis grave e infecciones de origen pulmonar. No obstante, la mortalidad directamente asociada a infección es baja. Los pacientes que sobreviven más allá del día 100 post-HAPLO presentan una baja MRT y unas altas expectativas de curación, no obstante se debe continuar vigilando la posible aparición de complicaciones graves, sobretudo infecciosas.

PO-204

LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POSITIVA PRE-TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA FILADELFIA NEGATIVA SE ASOCIA A MAYOR RIESGO DE RECAIDA

Ormazabal Vélez I^{1,2}, Figuera Álvarez A^{1,3}

¹Universidad Autónoma de Madrid; ²Complejo Hospitalario de Navarra; ³Hospital Universitario La Princesa

Introducción: La enfermedad mínima residual (EMR) en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) es un factor pronóstico independiente que se emplea en la estratificación del riesgo de recaída y en la toma de decisiones terapéuticas sobre todo al final de la quimioterapia de inducción y de consolidación. Su valor previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) está menos validado.

Métodos: Entre los 108 TPH alogénicos llevados a cabo en un periodo superior a 30 años (1983-2018) en pacientes adultos (≥ 15 años) con LAL filadelfia negativa en el Hospital Universitario de la Princesa, cuarenta y seis de ellos (42,6%) disponían del dato de la EMR pre-TPH para el análisis. El punto de corte de la detección de EMR fue de 10⁻⁴, siendo positivo un valor >0,01% y negativo ≤0,01%. Las características de la serie se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

Características	Datos n (%)
Edad	28 años (15-56)
Sexo	Vardn: 58 (53,7%) Mujer: 50 (46,3%)
Periodo TPH	Hasta el año 2000: 51 (47,2%) A partir del año 2001: 57 (52,8)
Estatus pre-TPH	RC1: 45 (41,7%)/ RC2: 42 (38,9%) EA: 21 (19,4%)
EMR pre-TPH	Negativo: 25 (23,1%) Positivo: 21 (19,4%) No disponible: 41 (38%) No procede: 21 (19,4%)
Donante	Emparentado HLA idéntico: 79 (73,1%) Donante no emparentado: 25 (23,1%) Haploideéntico: 4 (3,7%)
Fuente CPH	MO: 65 (60,2%) SP: 41 (38%) CU: 2 (1,9%)
Acondicionamiento	CyCT: 79 (73,1%) CyB: 17 (15,7%) Otros: 12 (11,1%)

Resultados: Con una media de seguimiento de 5 años (0-34 años), la SLP en los pacientes con EMR negativa pre-TPH fue superior de forma significativa frente a los pacientes con EMR positiva (81,7% vs. 26,9%, p=0,001); la SG a los 5 años también fue superior, aunque sin alcanzar la significación estadística (70,7% vs. 45,4%, p=0,145). La SLP y SG al 1er, 2º y 5º año de toda la serie fueron de 72,6%, 58,5% y 48,8%, y 57,9%, 48,5% y 44,4%, respectivamente. La MNRal 1er, 2º y 5º año fue del 27, 30 y 32%, siendo las principales causas de muerte la insuficiencia respiratoria (20%), el SOS (12%) y el EICH (6%). La mortalidad precoz (<100 días) fue mayor en los pacientes sometidos a TPH hasta

el año 2000 (28% vs. 14%, p=0,077).

Conclusión: La EMR positiva pre-TPH se relaciona con mayor riesgo de recaída y, por tanto, menor SLP en nuestra serie, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en la SG probablemente debido al tamaño de la muestra. Gracias a la incorporación de la inmunoterapia al arsenal terapéutico de la LAL, se podría plantear su empleo para conseguir una EMR negativa pre-TPH y así minimizar las recaídas, que continúan siendo la principal causa de muerte en la LAL.

Figura 1.

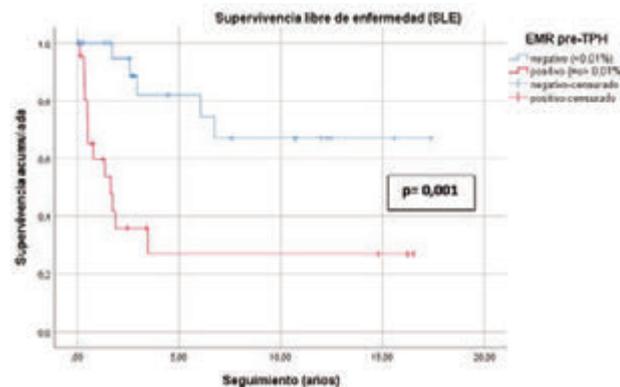
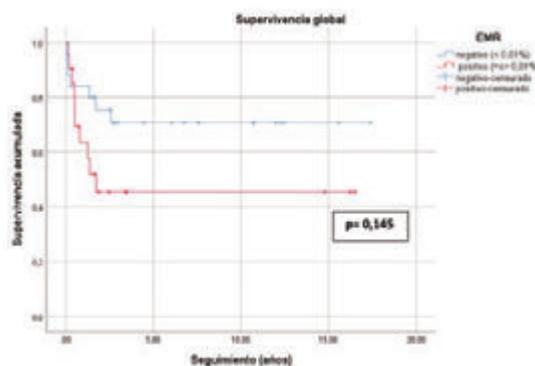


Figura 2.



PO-205

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A UN ALO-TRASPLANTE DE DONANTE ALTERNATIVO EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA ENTRE LOS AÑOS 2009 Y 2019

Sánchez Villalobos M¹, Sánchez Salinas A¹, Leal Rubio JD¹, Serrano Jara C¹, Navarro Almenzar B², Fernández Poveda E¹, Moreno Belmonte MJ², Blanquer Blanquer M¹, Cabañas Perianes V¹, Español Morales I¹, Moraleta Jiménez JM²

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La posibilidad de encontrar un hermano HLA idéntico es una opción limitada a un pequeño porcentaje de pacientes, lo que ha hecho necesario la búsqueda de fuentes alternativas como el trasplante de donante no emparentado (DNE) y el trasplante haploideéntico.

Métodos: Estudio retrospectivo de 76 pacientes consecutivos con edad superior a 15 años, sometidos a un alo-trasplante entre 2009 y 2019 en nuestra institución. En función de la compatibilidad con el donante, se analizan dos grupos: DNE y trasplante familiar haploideéntico con depleción linfocitaria *in vivo* con ciclofosfamida postrasplante (Haplo-TPH Cy post). Las variables se recogieron a partir de las historias clínicas y fueron analizadas con SPSS®. Para el contraste de variables cuantitati-

vas se empleó el test U de Mann-Whitney y para variables categóricas el test exacto de Fisher. La supervivencia se analizó en Kaplan Meier. El valor de significancia se estableció en $p < 0,05$.

Resultados:

Tabla 1.

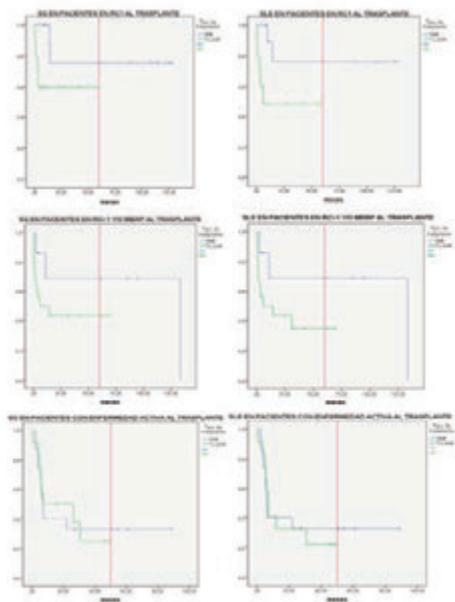
Características de la serie	Haplo-TPH (Cy post) n=38	DNE n=25
Edad mediana (rango)	53,9 (28,2 - 89,9)	46 (17-83)
Hombre/mujer (n)	24/14	24/11
Fuente de progenitores (n): Sangre periférica: Médula ósea:	38 0	33 2
Diagnóstico (n): Leucemias (LAL /LAM-SMD) Linfomas (LNH/ LH) MM Otras	10 (1/8-1) 20 (17/3) 5 3	20 (3/11-6) 5 (0/5) 0 10
Nº de trasplantes previos (n): Sin trasplante previo 1 trasplante previo >1 trasplante previo	24 11 3	27 8 0
Estado al trasplante (n): RC1 >RC1/MBRP Enfermedad activa	10 11/5 12	10 6/1 18
Acondicionamiento (n): Mieloablativo: No mioelablativo Intensidad reducida	9 3 26	23 3 9

*Cy post: ciclofosfamida postrasplante; DNE: donante no emparejado; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; MM: mieloma múltiple; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; MBRP: muy buena respuesta parcial.

Tabla 2.

Variables analizadas	Haplo-TPH (Cy post)	DNE	p
Injerto de neutrófilos (mediana días)	19 (16, 30)	16 (11,20)	0,18
Injerto de plaquetas (mediana días)	26 (12, 34)	13 (8, 33)	0,4
EICRa III-IV (%)	24 (63)	19 (54)	0,48
EICRb III-IV (%)	3 (8)	12 (34)	0,01
EICRc moderado/grave	4 (11)	8 (23)	0,5
Recaída (%)	7 (10,5)	4 (11)	0,53
MRT (%)	16 (42)	12 (48)	1
SG a 5 años	RC1	60%	76%
	Mediana seguimiento (meses)	10 (0,5-50)	52 (14,5-127,8)
	RC>1/MBRP	44%	69%
SG a 4 años	Enfermedad activa	25%	33%
	Mediana seguimiento (meses)	10 (0,4-59)	14 (2,4-89,6)
SLE a 5 años	RC1	48%	76%
	RC>1/MBRP	35%	69%
SLE a 4 años	Enfermedad activa	25%	33%

*EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda; EICRb: enfermedad injerto contra receptor crónica; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; Cy post: ciclofosfamida postrasplante; DNE: donante no emparejado; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; RC: remisión completa; MBRP: muy buena respuesta parcial.



*Cy post: ciclofosfamida postrasplante; DNE: donante no emparejado; RC: respuesta completa; MBRP: muy buena respuesta parcial.

Figura 1.

Conclusiones: El injerto hematopoyético es más precoz en el grupo de DNE, pero sin significación estadística. La incidencia de EICRa grado III-IV es significativamente superior en el grupo de DNE ($p=0,001$). La deEICRctambién fue más alta en este grupo pero sin alcanzar significación estadística. La MRT fue relativamente superior en el Haplo-TPH con Cy post, siendo la etiología infecciosa la principal causa de mortalidad. La tasa de recaídas fue similar en ambos grupos no encontrando diferencias significativas. En nuestra serie, la tasa de SG y SLE fue superior en los pacientes sometidos a alo-TPH de DNE que en los sometidos a Haplo-TPH con Cy post, aunque no encontrando diferencias significativas entre grupos. La supervivencia de los pacientes sometidos a TPH de DNE en pacientes con enfermedad no neoplásica fue del 100%. Son precisos estudios posteriores, con mayor número de casos, para incrementar el poder estadístico de nuestra serie y confirmar estos hallazgos preliminares

PO-206

IMPACTO DE LA COMBINACIÓN DE ESCALAS PRONÓSTICAS (SORROR/EMBT VS. SORROR/DISEASE RISK INDEX) COMO MODELO PREDICTIVO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO RECEPTORES DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Fernández Caballero Mariana¹, Jiménez Lorenzo Maria Joséfa², Morgades de la Fe Mireia², Ferrà Coll Christelle², Batlle Massana Montserrat², Vives Polo Susana², Abril Sabater Laura², Torrent Catarineu Anna², Moreno Velazquez Miriam², Xicoy Cirici Blanca², Sancho Cia Juan Manuel², Navarro Ferrando José Tomás¹, Ribera Santasusana Josép-María²

¹Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ²Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona

Introducción: Las principales causas del fracaso del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTPH) son la recaída y la mortalidad relacionada con el procedimiento. Diferentes escalas han sido diseñadas para predecir la evolución de los pacientes (pts). Algunas consideran factores propios del paciente, como el índice de Sorrow, otros factores relacionados con la enfermedad, como el DiseaseRiskIndex (DRI), y otras una combinación de factores como la desarrollada por la EuropeanGroupforBlood and MarrowTransplantation (EBMT).El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la combinación de diferentes escalas aporta más información que su uso individual.

Pacientes y Métodos:Análisis retrospectivo de ptsconLeucemia aguda mieloide (LAM) y Síndrome mielodisplásico (SMD),que recibieron un primer aloTPH de sangre periféricaen un único centro entre diciembre de 2001 y octubre de 2019.Se calcularon los índices de Sorrow,DRI y EBMT.Para cada índice y para la combinación Sorrow/DRI y Sorrow/EBMT, se analizóla supervivencia global (SG), la incidencia acumulada de recaída (CIR), la mortalidad no relacionada con la recaída (NRM)y laGVHD-free/relapse-free survival (GRFS).

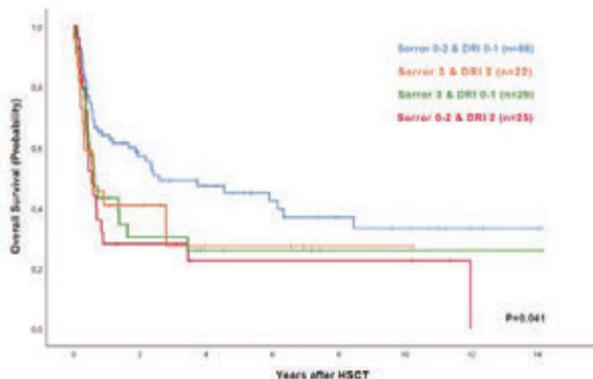


Figura 1. Supervivencia global según la combinación Sorrow/DRI.

Tabla 1. Características de los pacientes y del aloTPH

Serie global (N=175)	
Datos demográficos de los pacientes y enfermedad hematológica	
Edad	Años, mediana [extremos]
Sexo	Hombr 87 (50%) Mujer 88 (50%)
Diagnóstico	LAM 142 (81%) SMD 33 (19%)
Riesgo citogenético al diagnóstico ⁽¹⁾	Bajo 71 (40%) Intermedio 134 (77%) Alto 34 (19%)
Líneas de tratamiento previas al aloTPH	0 8 (5%) 1 134 (77%) 2 33 (19%) 3 2
Estado enfermedad al aloTPH	193C 118 (67%) Resto de situaciones 57 (33%)
Índices de Comorbilidad	
Sorror	Mediana [extremos] 2 [0,8] 0 49/164 (30%) 1-2 64/164 (39%) ≥3 51/164 (31%)
EBMT risk score	Mediana [extremos] 3 [0,8] 0-1 19/173 (11%) 2-3 103/173 (60%) ≥4 51/173 (29%)
DRI score	Mediana [extremos] 1 [0, 3] 0 7 (4%) 1 118 (68%) 2 37 (21%) 3 13 (7%)
Información aloTPH	
CMV paciente-donante	Negativo-Negativo 12 (7%) Resto de combinaciones 163 (93%)
Donante	Emparentado 106 (60%) Haplóidéntico 10 (6%) No emparentado 59 (34%)
Acondicionamiento	Mieloablatoivo 93 (53%) No mioablatoivo 82 (47%)
Profilaxis EICR ⁽²⁾	Ciclosporina + MTX 133/173 (73%) Ciclosporina+ Prednisona 16/173 (9%) Ciclofosfamida ⁽³⁾ + ICN 10/173 (6%) Ciclosporina+MMF 7/173 (4%) Ciclosporina+Alemtuzumab 4/173 (2%) Tacrolimus+Rapamicina 3/173 (2%)

aloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos LAM: leucemia aguda mieloblástica; SMD: síndrome mielodisplásico; RC: respuesta completa; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; DRI: Disease-Free Index; CMV: citomegalovirus; EICR: enfermedad de injerto contra receptor; MTX: metotrexato; MMF: micofenolato; ICN: inhibidor de calcineurina; ATG: globulina antitumoral. (1) Riesgo citogenético según DRI; (2) Dos pacientes no recibieron ninguna profilaxis de EICR; (3) Ciclofosfamida posttrasplante

Tabla 2. Supervivencia global (SG), incidencia acumulada a la recaída (CIR), mortalidad no relacionada con la recaída (NRM) y Graft vs Host Disease-free/relapse-free survival (GRFS) según los índices Sorror, DRI y EBMT y su combinación.

% a los 5 años (escalas individuales)									
	N	SG	P	CIR	P	NRM	P	GRFS	P
Sorror 0-2	113	40% (30%-50%)	0,001	31% (21%-40%)	0,630	33% (23%-42%)	0,072	38% (19%-57%)	0,070
Sorror ≥ 3	51	20% (15%-41%)		24% (13%-37%)		49% (32%-62%)		17% (8%-29%)	
DRI 0-1	125	41% (32%-51%)	0,011	24% (16%-32%)	0,007	38% (29%-47%)	0,715	27% (19%-36%)	0,086
DRI ≥ 2	50	24% (13%-37%)		36% (23%-53%)		39% (24%-53%)		17% (8%-29%)	
EBMT 0-2	70	41% (29%-53%)	0,302	20% (12%-31%)	0,000	37% (26%-49%)	0,824	28% (16%-39%)	0,003
EBMT ≥ 3	87	33% (23%-43%)		34% (23%-49%)		39% (28%-49%)		36% (11%-51%)	
% a los 5 años (escalas combinadas)									
	N	SG	P	CIR	P	NRM	P	GRFS	P
Sorror 0-2 & DRI 0-1	80	48% (37%-57%)	0,041	26% (17%-37%)	0,210	32% (22%-42%)	0,222	21% (10%-32%)	0,000
Sorror 0-2 & DRI ≥ 2	26	22% (8%-39%)		46% (22%-60%)		34% (18%-64%)		17% (2%-32%)	
Sorror ≥ 3 & DRI 0-1	29	26% (9%-43%)	0,279	19% (7%-37%)	0,329	56% (34%-73%)	0,287	17% (2%-31%)	0,120
Sorror ≥ 3 & DRI ≥ 2	22	31% (8%-48%)		31% (12%-53%)		48% (18%-62%)		16% (5%-26%)	
Sorror 0-2 & EBMT 0-2	48	48% (30%-66%)	0,279	23% (11%-36%)	0,329	31% (18%-48%)	0,287	26% (20%-48%)	0,120
Sorror 0-2 & EBMT ≥ 3	65	36% (21%-49%)		39% (24%-53%)		56% (32%-79%)		21% (8%-34%)	
Sorror ≥ 3 & EBMT 0-2	23	26% (7%-49%)	0,279	21% (8%-42%)	0,329	53% (28%-73%)	0,287	17% (2%-32%)	0,120
Sorror ≥ 3 & EBMT ≥ 3	29	27% (10%-44%)		27% (11%-45%)		48% (25%-62%)		17% (2%-32%)	

Resultados: Se registraron 175 pts, cuyas características y las del aloTPH están descritas en la Tabla 1. Con una mediana [extremos] de seguimiento de 3,96 [0,32-17,22] años, las probabilidades a 5 años (IC95%) de SG, CIR, NRM y GRFS fueron 36% (28%-44%), 28% (21%-35%), 38% (30%-46%) y 24% (17%-31%), respectivamente. Se calcularon estos resultados a los 5 años (IC95%) para cada índice individualmente y de forma combinada (Tabla 2). Para la SG solo el índice DRI definió dos grupos con diferencias estadísticamente significativas (DRI 0-1: 41% vs. DRI ≥ 2: 24%; p=0,011). Al combinar este índice con el de Sorror (Figura 1), el grupo con DRI 0-1 y Sorror 0-2 tuvieron SG del 45%, mientras que disminuyó al 26% en aquellos con DRI 0-1 y Sorror ≥ 3; p=0,041 (Tabla 2).

Conclusiones: En pacientes con LAM y SMD receptores de un aloTPH la combinación de las escalas Sorror y DRI aporta más información para

la SG que el índice de Sorror de forma individual o que su combinación con el EBMT. El grupo de pts con Sorror 0-2 y DRI 0-1 presentan una mejor SG respecto al resto.

Financiado por la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias y RD12/0036/0029 del RTICC, Instituto Carlos III, 2014 SGR225(GRE), CERCA Program, Generalitat de Catalunya, España, y por "La Caixa" Foundation RD12/0036/0029 del RTICC-Instituto Carlos III.

PO-207

RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON TRATAMIENTO: EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

Regalado-Artamendi Isabel¹, Bailén Rebeca¹, Oarbeascoa Gillen¹, Dorado Nieves¹, Gómez-Centurió Ignacio¹, Juárez Luis Miguel¹, Chicano María¹, Buño Ismael¹, Martínez-Laperche Carolina¹, Anguita Javier¹, Díez-Martín José Luis¹, Kwon Mi¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: Las neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento (t-MN) son una entidad cada vez más frecuente debido a la mejoría pronóstica de las enfermedades neoplásicas. Representan el 10-20% del total de neoplasias mieloides y su pronóstico es desfavorable con tratamiento convencional. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) es la única opción terapéutica potencialmente curativa en esta población de alto riesgo, si bien los resultados reportados no superan el 40% de supervivencia global a 5 años. Los objetivos de nuestro estudio fueron: analizar la frecuencia de t-MN entre las LMA, SMD y SMD/SMP trasplantados en nuestro centro en los últimos 10 años; describir las características de la enfermedad en estos pacientes y analizar los resultados del aloTPH en esta población.

Tabla 1. Características de la población

Sexo mujer (n, %)	11 (52,4)
Edad al diagnóstico primario (mediana, RIC)	42 (36-52)
Edad al TPH (mediana, RIC)	50 (42,5-58,5)
Diagnóstico previo (n, %)	
Neoplasia hematológica	11 (52,4)
Neoplasia sólida	9 (42,9)
Enfermedad no neoplásica	1 (4,8)
Tratamiento previo (n, %)	
Quimioterapia	18 (85,7)
Radioterapia	13 (61,9)
Trasplante autólogo	7 (33,3)
Tiempo latencia primario – t-MN (mediana, RIC)	7,2 (2,8-13)
Diagnóstico t-MN (n, %)	
LMA	9 (42,9)
SMD	11 (52,4)
SMD/SMP	1 (4,8)
Alteraciones genéticas (n, %)	
Cariotipo complejo	3 (14,3)
Alteraciones Cr 5	1 (4,8)
Alteraciones Cr 7	3 (14,3)
TP53 mutado	3 (14,3)
Otras mutaciones alto riesgo (FLT3; RUNX1; ASXL1)	5 (23,8)

Métodos: Se realizó un estudio unicéntrico, retrospectivo y descriptivo de los pacientes con t-LMA, t-SMD o t-SMD/SMP trasplantados en nuestro centro entre enero de 2010 y marzo de 2020. Las variables cuantitativas se expresan en mediana y rango intercuartílico (RIC). Para el cálculo de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) se utilizaron curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Las características de la población se describen en la Tabla 1. De los 197 aloTPH realizados en nuestro centro por neoplasias mieloides en este periodo, 21 (10,6%) cumplían criterios de t-MN; 9 t-LMA (43%), 11 t-SMD (52%) y 1 t-SMD/SMP (5%). Los diagnósticos previos fueron 11 (52,4%) neoplasias hematológicas; 9 (42,9%) sólidas y 1 (4,8%) enfermedad no neoplásica con una mediana de 7,2 años (2,8-

13) entre este diagnóstico y el de tMN. Respecto a las características genéticas destacan las alteraciones de alto riesgo incluyendo cariotipo complejo (14%), alteraciones del cromosoma 7 (14%) y TP53 mutado (14%). Las características referentes al TPH se presentan en la *Tabla 2*. Un 81% de los pacientes recibió tratamiento previo al aloTPH con quimioterapia (18%) o hipometilantes (82%). Un 52% presentaba situación de respuesta parcial o enfermedad estable/visible al TPH. Con una mediana de seguimiento de 17 meses (rango 4-95), la SG fue del 70% y 60% a 1 y 2 años respectivamente con una SLE del 60% a 1 y 2 años (*Figura 1*). La incidencia acumulada de recaída fue del 18% a 1 y 2 años y la mortalidad tóxica de 15% a 1y 2 años. La incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo grado II-IV fue del 55% a los 180 días. La incidencia de EICH crónico fue del 40% a 1 y 2 años; 10% para EICH moderado-severo. Dos pacientes (9.5%) fallecieron por recaída de su enfermedad primaria (cáncer de mama) a los 9 y 44 meses del aloTPH.

Conclusiones: En nuestra experiencia, con un número limitado de pacientes, el TPH alogénico en esta población mostró una supervivencia comparable a la reportada en otras neoplasias mieloides a pesar de las características genéticas de mal pronóstico.

Tabla 2. Características TPH

Edad al TPH (mediana, RIC)	50 (42,5-58,5)
<50 años (n, %)	11 (52)
50-65 años (n, %)	10 (48)
Tratamiento pre-TPH (n, %)	17 (81)
Quimioterapia intensiva	14 (17,6)
Hipometilantes	3 (82,4)
Situación de la enfermedad al TPH (n, %)	7 (33,3)
RC	2 (9,5)
RP	9 (42,9)
Enfermedad visible/estable	3 (14,3)
Aplasia	3 (14,3)
HCT-CI score (n, %)	4 (19)
0-3	6 (28,6)
4-5	11 (52,4)
Donante (n, %)	3 (14,3)
Hermano idéntico	3 (14,3)
DNE idéntico	15 (71,4)
Acondicionamiento (n, %)	12 (57,1)
Mieloablativo	9 (42,9)
Fuente progenitores (n, %)	1 (4,8)
Médula ósea	20 (95,2)
Sangre periférica	
Profilaxis EICH (n, %)	19 (90,5%)
Ciclofosfamida postrasplante	2 (9,5%)
MTX - CsA - ATG	

TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos; HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index; DNE: Donante no emparentado; RC: remisión completa; RP: respuesta parcial; MTX: Metotrexato; CsA: Ciclosporina; ATG: Globulina antitímica

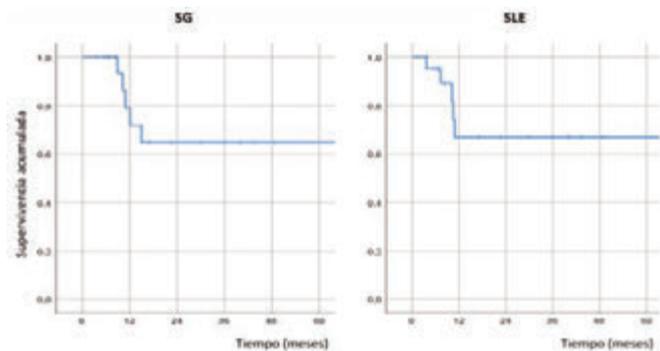


Figura 1. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de evento (SLE).

PO-208

AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN CASA: NUESTROS RESULTADOS INICIALES DE AUTOTPH EN DOMICILIO

Muñoz López Francisco Daniel¹, Herruzo Delgado Beatriz Inmaculada¹, Mena Santano Ana María¹, Pérez Raya María¹, Doblas Márquez Alberto¹, Martín Téllez Sandra¹

¹HRU Málaga

Introducción: El autoTPH domiciliario es un programa terapéutico en el que, tras la administración del acondicionamiento y la infusión de progenitores, se traslada al paciente a su domicilio donde recibe el soporte necesario, con la visita diaria de personal de enfermería especializada. Es aplicable a patologías como el mieloma múltiple, en el que el autoTPH estándar tiene un papel terapéutico fundamental.

En nuestro centro, hemos planteado una nueva modalidad de este en la que tanto el acondicionamiento como la infusión se realizan en hospital de día de forma ambulatoria sin necesidad de ocupar una cama hospitalaria en ningún momento.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el programa de tph domiciliario.

EDAD AL TPH	<59 AÑOS	9	64.3%
	60-65 AÑOS	4	28.6%
	66-70 AÑOS	1	7.1%
	Media 57 años	Mediana 57 años	Rango: 45 - 66 años
SEXO	HOMBRE	6	42.9%
	MUJER	8	57.1%
DIAGNÓSTICO	MM	13	92.9%
	PLASMOCITOMA	1	7.1%
ECOG PRE-TPH	ECOG 0	6	42.9%
	ECOG 1	4	28.6%
	ECOG 2-4	0	
STATUS PRE-TPH	RC	7	58.3%
	MBRP	4	33.3%
	RP	1	8.3%
RESULTADOS			
DESTINO AL ALTA	CONSULTA EXTERNA	9	64.3%
	EXITUS	0	
	DERIVACION A OTRO CENTRO	5	35.7%
ECOG POST-TPH	ECOG 0	13	92.9%
	ECOG 1	1	7.1%
	ECOG 2-4	0	
DÍAS DE INGRESO EN HEDD	Media: 20	Mediana: 17 días	Rango: 15-44
DÍAS PARA NEÚTRÓFILOS > 0.5x10 ⁹ /L	Media: 16	Mediana: 14 días	Rango: 12-24
DÍAS PARA PLAQUETAS > 20x10 ⁹	Media: 15	Mediana: 13 días	Rango: 9-33
TRANSFUSIÓN CH	Media: 1		Rango: 0-2
TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS	Media: 3	Mediana: 2	Rango: 1-10
MUCOSITIS	0	7	50%
	GRADO I-II	7	50%
	GRADO III-IV	0	
DIARREA	NO	5	35.7%
	GRADO I-II	5	35.7%
	GRADO III-IV	4	28.6%
NÁUSEAS, VÓMITOS	NO	1	7.1%
	GRADO I-II	9	64.3%
	GRADO III-IV	4	28.6%
FIEBRE (≥38°)	NO	12	85.7%
	SI	2	14.3%
SÍNDROME DE IMPLANTE	SI	2	14.3%
	NO	12	85.7%
ESTATUS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO	VIVO SIN ENFERMEDAD	11	78.6%
	PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO	3	21.4%

Métodos: Se presentan de forma retrospectiva y descriptiva los resultados y datos iniciales de los primeros autoTPH con manejo completamente ambulatorio en mielomas múltiples que hemos realizado en nuestro centro. Para la realización de este estudio se incluyeron 14 pacientes con un rango de edad de 45-66 años y una mediana 57 años. De estos, 13 estaban diagnosticados de mieloma múltiple y 1 de plasmocitoma. Todos ellos recibieron acondicionamiento con MEL-200 en hospital de día. En ningún caso se realizó ajuste de dosis por comorbilidad. La infusión se realizó en hospital de día y posteriormente el paciente regresaba a domicilio. Se canalizó un catéter central de inserción periférica en todos los pacientes para administración del tratamiento. Todos recibieron profilaxis para el síndrome de implante y profilaxis antibiótica con Aciclovir, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Fluconazol y Levofloxacino, que se cambió por Piperazilina-Tazobactam desde el día +4 hasta implante de neutrófilos > 500x10⁹.

Resultados: La media de días de ingreso en programa domiciliario fue de 20 días con un rango de 15-44 días. No se dio ningún reingreso hospitalario como consecuencia de complicaciones relacionadas con el trasplante, por lo que el total de días de ingreso hospitalario resultante de este programa fue 0. La media de días transcurridos para alcanzar el objetivo de neutrófilos >500x10⁹ fue 16 días (12-22), y 15 días (9-33) para alcanzar plaquetas >20 x10⁹. No fue necesario soporte con G-CSF. Se transfundió una mediana de 2 pools de plaquetas por paciente. La mediana de concentrados de hemátidas requeridos por paciente fue 2. De los 14 pacientes, el 92.9% (13) requirieron 1 o 2 concentrados a lo largo del programa domiciliario, mientras que 7.1% (1) requirió un soporte transfusional mayor con hasta 10 concentrados. No se dieron complicaciones relacionadas con los PICC y no fue necesario retirar ninguno. De los 14 pacientes, el 14.3% (2) tuvo un síndrome febril sin aislamiento microbiológico, que respondió satisfactoriamente a antibioterapia IV. Hubo un 14.3% (2) que presentó síndrome de implante que evolucionó de forma satisfactoria. El 50% de los pacientes (7) presentó mucositis grado I-II y otro 50% no presentó mucositis en ningún momento. El 64.3% (9) presentó vómitos de grado I-II y el 28.6% (4) de grado III-IV. Ningún paciente presentó episodios de hemorragia repetidos (más de 1 episodio a lo largo del ingreso domiciliario).

Conclusiones: -El autoTPH domiciliario constituye un programa terapéutico en el que el paciente no requiere ingreso posterior a la infusión de progenitores, con el ahorro económico que esto supone. -En esta nueva modalidad, el ahorro sería incluso mayor al omitir también los días de acondicionamiento e infusión. -En este estudio, no se registraron complicaciones significativas a lo largo del ingreso domiciliario que requiriesen ingreso hospitalario, todo ello con unos resultados similares al programa hospitalario y un beneficio en calidad asistencial y ahorro económico.

PO-209

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CON CICLOFOSFAMIDA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

López-Muñoz Nieves¹, Sánchez Pina José María¹, Calbacho María¹, Vera Guerrero Elena¹, Hidalgo Soto Marta¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, De Nicolás Sol Rodrigo¹, Gutiérrez López de Ocariz Xabier¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Poza Santaella María¹, Zamanillo Herreros Irene¹, Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es la principal causa de morbilidad y mortalidad no relacionada con la recaída tras la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH). El uso de la ciclofosfamida como profilaxis ha demostrado ser eficaz en el trasplante haploidéntico. Sin embargo, su uso en otras modalidades de alo-TPH no está ampliamente descrito. Desde 2018 la pauta estándar de profilaxis de EICR en nuestro centro se basa en la combinación de ciclofosfamida, inhibidor de calcineurina y micofenolato (Cy/CSA/MMF). El objetivo de este estudio es describir de forma retrospectiva nuestra experiencia en el uso de la Cy/CSA/MMF como profilaxis de EICR en el alo-TPH y compararlo con la pauta estándar basada en inhibidor de calcineurina y metotrexato.

Métodos: Se han analizado retrospectivamente los alo-TPH realizados entre los años 2014 y 2020. Como factores de riesgo de EICR se han incluido: disparidad HLA donante/receptor, edad de donante y receptor, donante mujer/receptor varón, fuente de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, intensidad de acondicionamiento, serología de CMV receptor -/donante +, incompatibilidad ABO.

Se ha realizado un análisis univariante y multivariante de riesgo de los factores clásicos de desarrollar EICR agudo (EICRa) o crónico (EICRc) en función de la profilaxis utilizada.

Resultados: -Población global: 56 pacientes. Edad media: 47.2 (17-69). Sexo: 29 (51.8%) varones, 27 (48.2%) mujeres. Las características de los pacientes se recogen en la *Tabla 1*. -Tipo de profilaxis: -Pauta CSA/MTX: n=21. Tipo de donante: familiar HLA idéntico: 21. -Pauta Cy/CSA/MMF: n=35. Tipo de donante: familiar HLA idéntico: 10, DNE Idéntico: 2, Haploidéntico: 23. -Evolución Clínica: Se muestra en la *tabla 2*. No existe diferencia en la incidencia de EICRa entre los pacientes con la pauta convencional y los haploidénticos, siendo en estos últimos más leve. No se ha observado EICRc moderado-severo en los pacientes con

Cy/CSA/MMF. El resto de los factores comparados, salvo el injerto plaquetario más tardío en pacientes con Cy/CSA/MMF, no mostraron diferencias significativas. El análisis univariante y multivariante de riesgo de los factores clásicos de desarrollar EICR en los pacientes con Cy/CSA/MMF (*tabla 3*) mostró únicamente correlación con el uso pre-trasplante de inhibidores de checkpoint (OR de 9.5; 95% CI: 1.29-98.8; p=0.04). El mismo análisis realizado en todos los pacientes mostró como único factor de riesgo el uso de la pauta convencional con un OR de 5.15 (95% CI: 0.9-29.5; p=0.065) para el desarrollo de EICRa y de 4.5 (95% CI: 1.25-16.22; p=0.021) para la aparición de cualquier grado de EICRc.

Tabla 1. Características basales de los enfermos.

	Población global	HLA id MTX	HLA id Cy post	Haplo Cy Post	Significación
Pacientes	56	21	12	23	
Edad	47.2 (17-69)	47.8 (27-69)	48.3 (24-66)	46.5 (17-67)	0.923
Sexo					
M	29 (51.8%)	7 (33.3%)	6 (50%)	16 (69.6%)	0.055
F	27 (48.2%)	14 (66.7%)	6 (50%)	7 (30.4%)	
Enfermedad					0.497
1- LMA	15 (26.8%)	5 (23.8%)	3 (25%)	7 (30.4%)	
2- SMD	9 (16.1%)	5 (23.8%)	2 (26.7%)	2 (8.7%)	
3- LLA	6 (10.7%)	3 (14.3%)	2 (16.7%)	1 (4.3%)	
4- LNH	10 (17.9%)	3 (14.3%)	3 (25%)	4 (17.4%)	
5- EH	10 (17.9%)	2 (9.5%)	1 (8.3%)	7 (30.4%)	
6- SMPC	1 (1.8%)	0	1 (8.3%)	0	
7- Aplasia	3 (5.4%)	2 (9.5%)	0	1 (4.3%)	
8- Sarcoma histiocítico	1 (1.8%)	0	0	1 (4.3%)	
9- MM	1 (1.8%)	1 (4.8%)	0	0	
Acondicionamiento MAC	26 (46.4%)	13 (61.9%)	5 (41.7%)	8 (34.8%)	0.184
Edad donante	45 (18-70)	48.9 (23-68)	47.2 (27-61)	40.2 (18-70)	0.077
Donante F paciente M	13 (23.2%)	5 (23.8%)	2 (26.7%)	6 (26.1%)	0.819
CMV D+/R-	3 (5.4%)	0	1 (8.3%)	2 (8.7%)	0.386
Linfocitos T x10 ⁹ /kg	2 (0.5-5.2)	2.59 (0.88-5.2)	1.98 (0.52-3.8)	1.7 (0.5-3.6)	0.039
Incompatibilidad grupo Mayor	13 (23.2%)	3 (14.3%)	5 (41.7%)	5 (21.7%)	0.426
Menor	12 (21.4%)	4 (19%)	2 (16.7%)	6 (26.1%)	
Gestaciones donante	8 (14.3%)	4 (19%)	2 (16.7%)	2 (8.7%)	0.597
Inhibidores de checkpoint	6 (10.7%)	1 (4.8%)	0	5 (21.7%)	0.077

Tabla 2. Evolución clínica de los enfermos.

	Total	HLA id MTX	HLA id Cy post	Haplo Cy Post	Significación
EICRa	20 (35.7%)	8 (38.1%)	1 (8.3%)	11 (47.8%)	0.066
EICRa III-IV	7 (12.5%)	5 (23.8%)	0	2 (8.7%)	0.037
EICRc	14 (25%)	9 (42.9%)	2 (16.7%)	3 (13%)	0.056
EICRc moderado-severo	9 (16.1%)	9 (42.9%)	0	0	0.001
Días de ingreso	35.4 (20-72)	31.9 (20-72)	38.5 (27-54)	37 (28-63)	0.119
Injerto de neutrófilos	16.5 (10-31)	15.7 (11-31)	16 (10-23)	17.5 (10-24)	0.250
Injerto de plaquetas	18.8 (11-50)	14.8 (11-24)	19.3 (12-30)	22.45 (12-50)	0.002
>1 Reactivaciones CMV	3 (5.4%)	0	1 (8.3%)	2 (8.7%)	0.386
OS +100	50 (89.3%)	19 (90.5%)	9 (75%)	22 (95.7%)	0.168
Recaída	8 (14.3%)	5 (23.8%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)	0.288
Mortalidad No relacionada con recaída	13 (23.2%)	6 (28.6%)	3 (25%)	4 (17.4%)	0.671
SLE	69.6%	57.1%	75%	73.3%	0.6
Mediana de seguimiento (meses)	12.3 (1.15-68.5)	22.6 (1.15-68.5)	10.5 (2.23-19.29)	12.3 (1.81-23.59)	

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante factores de riesgo de desarrollo de EICR agudo en pacientes tratados con ciclofosfamida.

Característica	Univariante			Multivariante		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Inhibidores de checkpoint	11	1.06-113.73	0.044	9.5	1.29-98.8	0.04
Acondicionamiento MAC	0.43	0.092-2.03	0.289			
Edad donante >40	3.2	0.75-13.65	0.116			
Donante F receptor M	2.37	0.47-11.92	0.293			
CMV D+/R-	4.4	0.35-54.36	0.248			
Linfocitos T x10 ⁹ /kg >3x10 ⁹ /kg	1.8	0.22-14.8	0.585			
Incompatibilidad mayor	1.41	0.31-6.47	0.653			
Incompatibilidad menor	0.57	0.09-3.36	0.532			
Gestaciones donante	0.6	0.56-6.57	0.680			

Conclusiones: El uso de esta nueva profilaxis de EICR permite la utilización de donantes alternativos que aumentan la complejidad del

trasplante hematopoyético y además se ha traducido en nuestra serie en una reducción de las tasas de EICRa grave y EICRc, sin presentar impacto negativo en la evolución de los enfermos. Se observa tendencia de mejoría en la SLE pero el tamaño del estudio y el tiempo de seguimiento no permiten aún observar diferencias significativas.

PO-210

SEGUNDOS TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Paumard Rodríguez Elena¹, Fernández Camacho Inmaculada¹, Salas Hernández Francisco¹, Rodríguez Villa Antonia¹, Martín Calvo Carmen¹, Rojas Contreras Rafael¹, García Torres Estefanía¹, Molina Hurtado José Ramón¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía

Introducción: La recaída es una de las principales causas de mortalidad en pacientes pediátricos con hemopatías malignas sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Dado el mal pronóstico que presentan, un segundo trasplante –allogénico– es una de las posibles opciones terapéuticas planteadas. Con el objetivo de obtener tras él los mejores resultados posibles se debe tener en cuenta diversos aspectos como el tipo de acondicionamiento y la selección del donante, valorando en su conjunto el riesgo de recaída y mortalidad relacionada con el procedimiento (MRT).

Objetivo: Analizar los resultados de pacientes sometidos a un segundo TPH (allogénico) en nuestro centro así como posibles factores que influyen en la supervivencia y ausencia de recaída.

Metodología: Se han analizado un total de 18 pacientes menores de 18 años (mediana de 10 años) sometidos a un segundo TPH allogénico –siendo el primero autólogo o allogénico–. La leucemia aguda es el diagnóstico más frecuente (16 pacientes), 6 de ellos en no remisión completa, siendo la fuente de progenitores la sangre periférica en 9 de ellos.

Resultados: En la serie global 8 pacientes han recaído y 11 han fallecido (55% por progresión y 45% por MRT). Con un seguimiento medio de 47 meses, la mediana de supervivencia libre de recaída (SLR) de la serie es de 9 meses, la mediana de supervivencia global (SG) de 19 meses y la probabilidad de recaída del 68% a los 79 meses. Mediante Kaplan Meier se observa, con significación estadística, una mayor SG en pacientes que desarrollan EICH crónico, no alcanzándose aún la mediana de supervivencia en los mismos ($p=0.05$). Aunque, sin significación estadística, los pacientes con EICHc tienen una SLR mayor y una menor probabilidad de recaída (30% en pacientes con EICHc vs 100% en pacientes sin EICHc). La aparición de una EICH aguda se relaciona de manera estadísticamente significativa con una mayor SLR (16 vs 4 meses) ($p=0.03$) aunque no alcanza significación al estudiar la SG y probabilidad de recaída. Desde el año 2013 se realiza en aquéllos paciente de alto riesgo de recaída infusiones de linfocitos del donante a dosis bajas profilácticas, la supervivencia global antes y después del 2013 es superior en el segundo periodo ($p=0.04$).

Conclusiones: La realización de un segundo TPH en pacientes pediátricos con hemopatías malignas en recaída post-TPH es una opción terapéutica válida que permite alcanzar una aceptable supervivencia en pacientes con un infausto pronóstico.

PO-211

EL PAPEL DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS EN EL LINFOMA DE HODGKIN RECIDIVANTE: UNA EXPERIENCIA DE CENTRO ÚNICO

Couto Maria Eduarda¹, Pinho Vaz Carlos¹, Brás Gil¹, Leite Luís¹, Ferreira Rosa¹, Roncon Susana¹, Campos Júnior António¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto, F.G., E.P.E., Porto, Portugal

El trasplante allogénico de las células madre hematopoyéticas (Alo-TPH) es una estrategia de rescate eficiente y duradera para algunos pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) recaído/refractario (R/R). Realizamos un análisis retrospectivo sobre Alo-TPH en LH en los últimos 21 años. La curva de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). La prueba de *log-rank* se usó para el análisis univariado ($p=0.05$ se consideró significativo) en busca de factores de pronóstico con impacto en la SG/SLP. Analizamos 35 pacientes (mediana de edad de 30 [17-46] años en el momento de Alo-TPH; 57.1% hombres; 60% IPS 0-1) con LH R/R. El tipo

esclero-nodular se encontró en el 82,9% de los casos y el 54.3% se encontraban en el estadio II de la enfermedad. La mediana del número de líneas de terapia anteriores fue de 4 [2-12]. El 80% de los pacientes fueron sometidos a un auto-TPH antes del Alo-TPH (hubo 4 casos que hicieron 2 auto-SCT y 3 casos sin un auto-TPH previo). Estado de la enfermedad antes de Alo-TPH: remisión completa (RC) en 42.9% de los pacientes, remisión parcial (RP) en 31.4%, enfermedad estable (ES) en 8.4%, progresión de la enfermedad (PE) en 5.7% y desconocida en 11.4%. El tipo de donante fue compatible y familiar en 54.3%, incompatible y familiar (9/10) en 2.9%, compatible y no familiar en 22.9%, incompatible y no familiar (9/10) en 20%. Se observó un desajuste de género en 42,9% et incompatibilidad ABO mayor en 20%. La fuente del donante fue sangre periférica en el 97.1% de los injertos. Todos los pacientes hicieron un régimen de intensidad reducida antes del Alo-TPH. La mediana del tiempo para el injerto fue de 13 días [7-16] para neutrófilos y 10 días [4-18] para plaquetas. La tasa de respuesta general después de Alo-TPH fue 85.7% (RC en 68.6%, RP en 17.1%), con PE en 11.4% y ES en 2.9%. La enfermedad aguda de injerto contra huésped (EICH) se observó en el 45,7% (grado global II-IV) y la forma crónica en el 65,7% (grave o moderada en el 43,4%). La mortalidad relacionada con el trasplante en $d+100$ fue de 2.9% y en $d+360$ fue de 17.9%. Los 14 pacientes R/R después del Alo-TPH fueron tratados con radioterapia, quimioterapia y/o inmunoterapia (5 de ellos también fueron sometidos a DLI en primer lugar). Hubo 5 pacientes con una segunda neoplasia diagnosticada después del Alo-TPH. La mediana de SG después de Alo-TPH fue de 61 meses [IC 95%: 33.6-88.3]; la SG a 1 año fue del 74,3%, a los 2 años del 57,1% y a los 3 años del 40%. Los pacientes con ≥ 30 años en el Alo-TPH, un autoTPH previo y un donante compatible mostraron una mejor SG. La mediana de SLP fue de 10 meses [IC 95%: 3.1-16.9]. En el análisis univariado, los pacientes con ≥ 30 años en el Alo-TPH, un auto-TPH previo, ausencia de infecciones a lo largo del Alo-TPH y tener un donante compatible mostraron una mejor SLP.

Alo-TPH es un procedimiento factible en pacientes con LH después de auto-TPH, a pesar del advenimiento de nuevas opciones potentes de tratamiento y la toxicidad (principalmente la EICH), que tiene potencial curativo en un grande número de pacientes.

PO-212

LA MITAD DE LOS PACIENTES CON TPH ALOGÉNICO FAMILIAR IDÉNTICO DE MÉDULA ÓSEA CON CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE COMO ÚNICA PROFILAXIS DE EICR NO PRECISARÁN INMUNOSUPRESIÓN ADICIONAL

Fernández-Escalada Noemí¹, Fernández-Luis Sara¹, Mora Barrios Joan Manuel¹, Colorado Araujo Mercedes¹, Yáñez San Segundo Lucrecia¹, Calvo Sánchez José Álvaro¹, Martín Sánchez Guillermo¹, López-Duarte Mónica¹, Montes Gaisán Carmen¹, Amunarriz Agueda Cristina², Richard Espiga Carlos¹, Ocio San Miguel Enrique María¹, Bermúdez Rodríguez Aránzazu¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander; ²Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria. Santander

Introducción: La enfermedad de injerto contra receptor (EICR) continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad después de un trasplante allogénico. El uso de ciclofosfamida postrasplante (Cy-post) se ha demostrado efectivo como profilaxis de la EICR. Sin embargo, existe escasa experiencia en el contexto del trasplante familiar HLA idéntico. El objetivo primario de nuestro estudio es analizar la duración de la inmunosupresión en pacientes en los que se utilizó Cy-post como única profilaxis de EICR, considerando el desarrollo de EICRa y EICRc. De forma secundaria se analizan las complicaciones infecciosas y no infecciosas, la supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de enfermedad y EICR (SLE-EICR).

Metodología: Estudio piloto sobre 10 pacientes con leucemia aguda y SMD en los que se ha realizado alo-TPH de hermano HLA idéntico de forma consecutiva entre junio 2017 y febrero 2020. La Cy-post se empleó a dosis de 50 mg/Kg los días +3 y +4. En todos los casos se usó médula ósea movilizada de donante familiar HLA idéntico y no se empleó G-CSG.

Resultados: Las características de la serie se recogen en la Tabla 1. Siete pacientes eran mujeres y la mediana de edad es de 42 años (30-64). Cinco tenían un diagnóstico de LMA, 4 de SMD y 1 de LLA. Siete pacientes presentaban RC con EMR negativa en el momento del trasplante. Cuatro pacientes presentaban un HCTI>3. El acondi-

cionamiento fue mieloablativo en todos los casos, realizándose en 9 pacientes con busulfán y fludarabina (BU:12,8 mg/kg, fludarabina 160 mgr/m²). La mediana de CD34x10⁶/kg infundida fue de 3.83 (1-6.52) y la mediana de CD3x10⁷/kg fue de 4,1 (1,8-7,35). Todos los pacientes presentaron implante hematopoyético, con una mediana de recuperación de 500 neutrófilos y 50.000 plaquetas de 19 (16-25) y 25(16-46) días, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 19 meses (5-33), 5 pacientes no han requerido tratamiento inmunosupresor adicional en ningún momento. Un paciente desarrolló EICHa grado 2 (cutáneo) y necesitó IS durante 3 meses. Siete pacientes desarrollaron EICHc, siendo moderado-grave en 4 (1 post-ILD). Cinco de los EICHc han requerido IS basada en corticoides, con una mediana de 5 (2-17) meses de duración del tratamiento. Cuatro pacientes presentaron infecciones víricas en los primeros 100 días (3 cistitis hemorrágica por virus BK y 1 infección por CMV en un paciente VIH) y el resto se desarrollaron después del año (1 varicela diseminada, 1 herpes zóster metamérico, 1 espondilodiscitis), en el grupo de pacientes libres de tratamiento corticoideo. A día de hoy, todos los pacientes se encuentran vivos y en remisión completa, y la mitad de ellos sin EICH ni necesidad de inmunosupresión.

Conclusión: En nuestra pequeña y corta experiencia, en pacientes que reciben un TPH familiar HLA idéntico de médula ósea, la administración de Cy-post como único tratamiento preventivo de la EICR, permite que la mitad de los pacientes no precisen nunca inmunosupresión adicional.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla 1. Características de los pacientes.

n = 10	
Edad, mediana (extremos), meses	42 (30-64)
Enfermedad base (riesgo)	
LMA	5 (2 favorable, 3 intermedio)
SMD	4 (2 inter, 1 alto, 1 muy alto)
LLA	1 (alto)
Situación enfermedad	
Remisión completa (EMR)	9 (7 EMR negativa, 2 EMR+)
Actividad	1
HCT-CI score pretrasplante	
0	3
1-2	3
3	4
DRI	
Bajo	1
Intermedio	8
Alto	1
Acondicionamiento	
Bu4Flu4	9
RT (9,9 Gy)	1

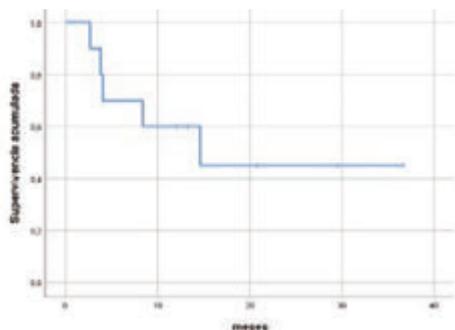


Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad y EICR.

PO-213

EL PAPEL DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS EN EL LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO/RECIDIVANTE - 2013-2018

Couto Maria Eduarda¹, Pinho Vaz Carlos¹, Brás Gil¹, Leite Luís¹, Ferreira Rosa¹, Roncon Susana¹, Campos Júnior António¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto, F.G., E.P.E., Porto, Portugal

El trasplante autólogo de las células hematopoyéticas (auto-TPH) se ha utilizado para todos los pacientes *fit* con linfoma de Hodgkin (LH) refractario/recidivante (R/R), siendo un método de control eficiente y duradero para algunos pacientes. Realizamos un análisis retrospectivo sobre todos los auto-TPH en HL a lo largo de 6 años en un centro. La curva de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). La prueba de log-rank se usó para el análisis univariado (p=0.05 se consideró significativo) en busca de factores de pronóstico con impacto en la SLP. Analizamos 53 pacientes (edad media 30 años [13-59] en el momento del auto-TPH; 64.2% hombres; 41.5% IPS 0-1) con LH R/R que se habían sometido a auto-TPH. El tipo esclero-nodular se encontró en el 86.8% de los casos; 35.8% estaban en el estadio II de la enfermedad, 24.5% en el estadio III y 39.6% en el estadio IV. La mediana del número de líneas de terapia anteriores fue de 3 [2-6]. Antes del auto-TPH, el 75.5% de los pacientes estaban libres de enfermedad y el 24.5% tenía enfermedad residual. Se eligió FEAM en un 79,2% como régimen de acondicionamiento, mientras que se utilizó BEAM en un 20,8%. Se utilizaron células madre de sangre periférica en todos los casos. El tiempo medio para la recuperación de neutrófilos fue de 11 [9-21] días y para las plaquetas fue de 11 [8-34] días. 90,6% desarrollaron neutropenia febril y 66% mucositis a lo largo del procedimiento. Después del auto-TPH el 83.9% de los pacientes estaban en remisión completa (CR), el 3.8% tenía una remisión parcial (PR) y el 11.3% estaba en progresión de la enfermedad (DP). La mayoría de los que progresaron (6) y recayeron (7) después de auto-TPH hicieron un tratamiento de 1 línea [1-6]. Siete pacientes fueron sometidos a un SCT alogénico después del auto-TPH. Hubo 1 paciente con una segunda neoplasia diagnosticada después del auto-TPH (un carcinoma basocelular). Seis pacientes fallecieron hasta el final del estudio (uno hasta el día +360 después de auto-TPH) y todos estaban en progresión. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 35 meses [0-80], con una pérdida de seguimiento después del auto-TPH. La SLP media fue de 9,2 meses [IC 95%: 2,3-16,1]. En el análisis univariado, la ausencia de enfermedad antes de auto-TPH y respuesta completa obtenida después de auto-TPH mostró una mejor SLP (p=0,043 y p=0,001). El tipo de régimen de acondicionamiento (FEAM/BEAM) no mostró ninguna diferencia en SLP. Auto-TPH es un procedimiento factible en pacientes con LH recidivante / refractario, pudiendo estabilizar la enfermedad durante un período de tiempo en una gran cantidad de pacientes refractarios/recidivantes.

PO-214

TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO COMO TRATAMIENTO DEL FALLO DE IMPLANTE: EXPERIENCIA UNICENTRO

Buendía Ureña Buenaventura¹, Avendaño Castañeda Emmanuel², Suárez-Lledó Grande María³, Gutiérrez García Gonzalo³, Fernández Avilés Francesc³, Rosiñol Dachs Laura³, Rovira Tarrats Montserrat³, Martínez Muñoz Carmen³

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²IMSS Baja California Sur; ³Hospital Clínic

Introducción: El fallo de implante es una complicación grave del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Ocurre con más frecuencia en los casos en los que se utiliza un donante alternativo al hermano HLA idéntico, con una incidencia que oscila entre el 4% en trasplante de donante no emparentado HLA idéntico y el 20% en sangre de cordón umbilical. El trasplante haploidéntico, debido a la mayor disponibilidad de donantes y la rapidez para localizarlos, puede ser una opción de tratamiento para estos pacientes. Nuestro objetivo es describir los casos de fallo de implante que se han tratado con trasplante haploidéntico en nuestro centro.

Métodos: Se han incluido pacientes con fallo del implante primario, definido como la ausencia de recuperación de neutrófilos por encima de 500/μL en el día +28 del trasplante, y pacientes con fallo del implante secundario, definido como la pérdida de al menos dos líneas celulares

tras haber presentado previamente injerto hematopoyético en ausencia de complicaciones que lo justifiquen. Para el análisis descriptivo, se han revisado las historias clínicas de los pacientes, mediante el programa informático SAP.

Resultados: Se han identificado 5 pacientes que cumplen los criterios de inclusión, trasplantados entre los años 2011 y 2019. Las características del primer trasplante se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad en el primer trasplante fue de 52 años (rango 37-62). De los 5 pacientes, 4 recibieron acondicionamientos de intensidad reducida (RIC) y en ningún caso se realizó trasplante de hermano HLA idéntico (dos donantes no emparentados con un "mismatch", dos haploidénticos y uno de cordón umbilical). El 80% de los pacientes habían tenido fallo del implante primario. Los datos del segundo trasplante se recogen en la Tabla 2. La mediana del intervalo entre los dos trasplantes fue de 45 días (rango 36-101). En todos los casos se incluyó ATG en el acondicionamiento y en 4 de los 5 casos se incluyó además Rituximab e irradiación corporal total (TBI) con 2 Gy. En 2 casos se repitió el mismo donante del primer trasplante y en todos los casos se utilizaron progenitores de sangre periférica. En todos los pacientes se objetivó injerto de neutrófilos y de plaquetas. La mediana del día de injerto de neutrófilos fue el día +19 (rango 12-31) y de plaquetas el día +26 (rango 12-43). La evolución posterior de los pacientes se resume en la Tabla 3: de los 5 pacientes, 2 fallecieron por recaída posterior de la enfermedad y 2 por complicaciones infecciosas asociadas al procedimiento. El paciente restante se encuentra actualmente sin evidencia de enfermedad. Sólo un paciente presentó EICR aguda (grado 2).

Conclusiones: En nuestra experiencia, los casos de fallo del implante ocurrieron con donantes diferentes al hermano HLA idéntico (factor de riesgo descrito en la literatura). El trasplante haploidéntico como tratamiento del fallo del implante tiene buenos resultados en cuanto al injerto hematopoyético (en todos los casos se observó injerto de neutrófilos y de plaquetas). Sin embargo, la mortalidad del procedimiento es elevada debido al alto riesgo relacionado con las citopenias prolongadas. Estudios con un mayor número de pacientes permitirán analizar con más precisión los resultados de este tipo de trasplante para tratar esta grave complicación.

Tabla 1.

Datos del primer trasplante								
	Sexo	Edad (años)	Antecedentes	Tipos de donante	Fecha de PR	Protocolo RIC	Protocolo EIC	Resultado
1	Hombre	52 (37-62)	No	HLA ID	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	Fallo primario
2	Hombre	52 (37-62)	No	HLA ID	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	Fallo primario
3	Mujer	52 (37-62)	No	HLA ID	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	Fallo primario
4	Mujer	52 (37-62)	No	HLA ID	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	Fallo primario
5	Mujer	52 (37-62)	No	HLA ID	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	Fallo primario

Tabla 2.

Datos del segundo trasplante								
	Intervalo entre PR (días)	Acondicionamiento	Mismo donante	Fecha de PR	Protocolo EIC	Tipos	Se repitió donante	Resultado posterior
1	45	RIC + ATG	No	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	No	32
2	45	RIC + ATG + TBI	No	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	No	43
3	45	RIC + ATG + TBI	No	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	No	32
4	45	RIC + ATG + TBI	No	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	No	32
5	45	RIC + ATG + TBI	No	12/11/11	RIC + ATG + TBI	RIC + ATG + TBI	No	32

Tabla 3.

Problemas de los pacientes			
	Recaída	Situación	Causa del fallo
1	Si	Fallo	Progresión de enfermedad
2	No	Vivo	
3	No	Fallo	Aspergillus invasive
4	Si	Fallo	Progresión de enfermedad
5	No	Fallo	Infección fúngica invasiva + Neumonia por Pneumocystis

PO-215

COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA Y LINFOBLÁSTICA. EXPERIENCIA UNICÉNTRICA

Español Morales Ignacio¹, Guillen Rienda Carolina¹, Sánchez Salinas Andrés¹, Montserrat Coll Jorge¹, Gómez Espuch Joaquín¹, Sánchez Villalobos María¹, Fernández Poveda Elena¹, Moreno Belmonte María José¹, García Hernández Ana María¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Blanquer Blanquer Miguel¹, Moraleda Jiménez José María¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: El trasplante alogénico es un procedimiento terapéutico potencialmente curativo para pacientes con leucemia aguda (LA) de alto riesgo. Sin embargo, las complicaciones infecciosas son una de las principales causas de morbimortalidad relacionada con el procedimiento.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo y unicéntrico de 55 pacientes con LA (41 mieloblásticas, 12 linfoblásticas y 2 bifenotípicas) sometidos a alo-TPH (21 emparentado HLA idéntico, 21 haploidéntico y 13 de donante no emparentado) en el HCUVA desde enero de 2007 a diciembre de 2019. Recibieron profilaxis antibacteriana (meropenem, de 2007 a abril de 2017 y rifaximina, a partir de mayo de 2017), antifúngica (fluconazol) y antiviral (aciclovir). Se analizó el estado serológico receptor/donante para citomegalovirus (CMV), las poblaciones celulares infundidas, los tipos de donantes, la intensidad del acondicionamiento y la profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR). Se estableció un cronograma de aparición de cada episodio infeccioso postrasplante (<30, 30-100 y > 100 días). Se utilizaron test descriptivos básicos y pruebas Chi-cuadrado y t-Student para las comparaciones de grupos.

Tabla 1. Infecciones bacterianas y fúngicas.

	n	%
Infecciones Bacterianas		
No	23	41,8
Sí	32	58,2
Profilaxis Bacteriana		
Rifaximina	15	27,3
Meropenem	40	72,7
1ª infección bacteriana (Días postTPH)		
0-30	18	56,3
30-100	6	18,8
>100	8	25
2ª infección bacteriana (Días postTPH)		
0-30	5	23,8
30-100	10	47,6
>100	6	28,6
3ª infección bacteriana (Días postTPH)		
0-30	3	21,4
30-100	5	35,7
>100	6	42,9
Infección Fúngica		
No	43	78,2
Sí	12	21,8
Días postTPH		
0-30	2	16,7
30-100	3	25,0
>100	7	58,3

Resultados: Se detectaron infecciones bacterianas en un 58,2% de los pacientes, predominando en los 30 primeros días postrasplante (38,8% de las infecciones). La profilaxis con rifaximina mostró tendencia a presentar menos infecciones que con meropenem (p = 0,09). Las infecciones fúngicas aparecieron en un 21,8% de los pacientes, predominando (55,6%) a partir de los 100 días postrasplante (Tabla 1). La combinación más frecuente de serología de CMV receptor/donante fue la positividad de ambos (63%). Se observaron un 83,6% de infec-

ciones víricas, destacando la infección por CMV (38,7%). Además, el 60,8% de las primoinfecciones víricas fueron por CMV. Las infecciones víricas se produjeron en un 45,1% a partir de los 100 días postrasplante (Tabla 2).

Tabla 2. Infecciones víricas.

	n	%
CMV		
Receptor/Donante		
NEG/NEG	4	7,4
NEG/POS	1	1,9
POS/NEG	15	27,8
POS/POS	34	63
Infección viral		
No	9	16,4
Sí	46	83,6
Primer virus		
CMV	28	60,8
Otros	18	39,2
Días postrasplante		
0-30	15	
30-100	19	41,3
>100	12	26,1
2º virus		
CMV	5	15,6
Otros	27	84,4
Días postrasplante		
0-30	5	16,1
30-100	8	25,8
>100	18	58,1
3º Virus		
CMV	3	20
Otros	12	80
Días postrasplante		
0-30	1	6,7
30-100	2	13,3
>100	12	80

Tabla 3.

	CMV, n(%)			Prueba	p-valor
	NEG NEG	NEGPOS/ POSPOS	POSNEG		
1º virus				$\chi^2(2) = 6,57$	0,037
CMV		17a (58,6)	11a (78,6)		
Otros	3 (100)	12a (41,4)	3a (21,4)		
2º virus				$\chi^2(2) = 11,52$	0,003
CMV	2 (100)	2a (10)	1a (10)		
Otros		18a (90)	9a (90)		
3º Virus				$\chi^2(2) = 1,94$	0,378
CMV		1a (11,1)	2a (40)		
Otros	1 (100)	8a (88,9)	3a (60)		

La incidencia de infección vírica fue mayor en los trasplantes con serología de CMV NEG/NEG (receptor/donante), siendo estadísticamente significativa la aparición de otros virus no CMV en la primoinfección (0,037) y de CMV en la 2ª infección (p= 0,03). Tabla 3. No se observaron correlaciones al comparar las infecciones con los tipos de donante, las modalidades de acondicionamiento, las poblaciones celulares infundidas o con la profilaxis de la EICR. Se observaron 9 exitus (60% de la mortalidad relacionada con el procedimiento) por complicaciones infecciosas: 5 shock sépticos: *E. faecalis* (2), *K. pneumoniae* BLEE (1), *E. cloacae complex* BLEE(1) y *Stenotrophomonas maltophilia* (1), 2 neumonías por virus respiratorio sincitial y 1 infección por Mucor.

Conclusiones: 1. Las infecciones bacterianas (58,2%) predominaron en los primeros 30 días postrasplante. La profilaxis con rifaximina mostró tendencia a presentar menos infecciones bacterianas que con meropenem. 2. Las infecciones fúngicas (21,8%) predominaron a partir de los 100 días postrasplante. 3. Las infecciones víricas han sido las complicaciones infecciosas más frecuentes (83,6%), siendo la infección por CMV la más prevalente. Las infecciones víricas predominaron a partir

de los 100 días postrasplante. 4. El shock séptico de origen bacteriano fue la principal causa de exitus de origen infeccioso.

PO-216

INFUSIÓN DE LINFOCITOS DEL DONANTE (ILD) COMO ESTRATEGIA PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA POSTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Fernández-Caldas González Paula¹, De la Nuez Melián Haridian¹, Torres Ochando Melissa¹, Perera Álvarez María¹, González Pinedo Leslie¹, Jiménez Bravo de Laguna Santiago¹, González del Castillo Luz María¹, Acosta Fleitas Cynthia¹, Guerra Domínguez Luisa¹, Rodríguez Medina Carlos¹, Borrero Borrego Asunción¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Molero Labarta Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: A pesar de la mejora en la estrategia de trasplante alogénico en los pacientes con leucemias agudas, la recaída sigue siendo una de las principales causas de mortalidad, sobre todo en el grupo de pacientes que recae precozmente, con una supervivencia <20%. La ILD es una de las estrategias utilizadas en pacientes de alto riesgo, permitiéndonos rescatar hasta un 30-55% de los recaídos y disminuir 2.3 veces el riesgo de recaída cuando se usa de forma preventiva.

Métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo en nuestro centro analizado la indicación de ILD en pacientes sometidos a TPH alogénico entre 2016 y 2019, la respuesta y la eficacia en el tratamiento y prevención de la recaída pos TPH.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes, afectos de Leucemia mieloblástica aguda 7 (70%), Leucemia linfoblástica aguda 2 (20%) y Síndrome Mielodisplásico 1 (10%), edad media 52 años (24 - 69), 7 mujeres (70%) y 3 hombres (30%), sometidos a: 1 HLA idéntico (10%), 8 haploidénticos (80%) y 1 donante no emparentado (1%). Previo al TPH 2 pacientes presentaban persistencia de enfermedad y 7 remisión completa morfológica (RCM), de los cuales, 4 con Enfermedad mínima residual (EMR) negativa y 3 con EMR positiva (englobando marcadores inmunofenotípicos, moleculares y citogenéticos), 1 paciente con SMD sin tratamiento previo. En el día +30, 9/10 en RCM, 4 de ellos quimerismo completo(QC) y 6 quimerismo mixto(QM). El paciente del SMD persistía con enfermedad. Un paciente fue sometido a 2º TPH por recaída con ILD tras ambos trasplantes. La mediana de tiempo hasta interrupción de la inmunosupresión (IS) fue de 91 días (45-147) y la mediana de tiempo hasta la indicación de ILD 137 días (114-475). Las indicaciones de ILD fueron: 5 (45.4%) como tratamiento (recaída: 3, refractariedad: 1), 3 profiláctico por alto riesgo (27.3%) y 3 preventivo por EMR+/QM (27.3%), con una media de 3 dosis (1-4). En el grupo en el que la ILD fue indicada como tratamiento el 80% la recibió en combinación con Azacitidina (dos de ellos añadiendo además Sorafenib, 1 tras quimioterapia intensiva y alcanzar RC y QC) y 1 en monoterapia (20%). En el grupo profiláctico el 33.3% lo recibió en combinación (Sorafenib) y el 66.7% en monoterapia. Por último, el grupo preventivo 67% en combinación con Azacitidina y 33% monoterapia. Del grupo de tratamiento el 60% fue refractario, 20% RCM con QC y EMR-, 20% RCM con QM y EMR+. Profiláctico: 66.7% RCM, EMR- y QC, 33.3% RCM y QM. Preventivo: 67% RCM, EMR- y QC, 33% RCM y QM. Por tanto del total, un 36.4% obtuvo la máxima respuesta y un 27.3% resultó refractario. Posteriormente, sólo el 50% presentó EICR. Tras una mediana de seguimiento de 4 años (1-4), el 40% sigue en remisión. Fallecieron 4, siendo la recaída la causa en 2 de ellos (20%) y los otros 2 por infecciones, permaneciendo en RCM.

Conclusiones: La ILD representa un estrategia segura y útil en aquellos pacientes con alto riesgo de recaída y particularmente asociado a terapias sistémicas como la Azacitidina. En nuestros pacientes, alcanzamos y mantenemos remisión en torno al 30-40%, similar a otros estudios. En el caso de la indicación para tratamiento de recaídas, los resultados son más limitados siendo necesario en la mayoría de los casos terapias intensivas con una clara disminución de la supervivencia.

No conflictos de interés.

PO-217

ANÁLISIS DEL ESQUEMA TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO (MMND) CANDIDATO A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH): EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Nuevo López María Irene¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Gil Pérez Angela¹, Pérez Ortega Alba¹, Morales Sanz María Dolores¹, Guillén García Helga¹, Vázquez Ramo Alejandro¹, Golbano López Nuria¹, Santos Domínguez Ana Belen¹, Mora Argumanez Marta¹, Herrero Sonia¹, Díaz Morfa Miguel¹, Arbeteta Juanis Jaime¹, Subirá Dolores¹, Torralba Miguel², De Miguel Llorente Dunia¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Hematología; ²Hospital Universitario de Guadalajara. Medicina Interna

Introducción: La estrategia terapéutica en MMND candidato TAPH, se basa en inducción (inhibidores del proteosoma (Velcade:V), dexametasona (d), inmunomoduladores (IMiD; Talidomida:T, Lenalidomida:R) o agentes alquilantes (Ciclofosfamida:C)), seguido de acondicionamiento, TAPH y mantenimiento. El estándar de acondicionamiento es Melfalán a altas dosis (MEL200). Se ha propuesto acondicionamiento Bortezomib (Bor) Bor-MEL200 vs MEL200, con mejores respuestas, similar toxicidad y prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). **Objetivos:** Analizar eficacia y toxicidad en función del acondicionamiento administrado: Bor-MEL200 vs MEL200 y de inducción VCd vs VTd/VRd.

Material y Métodos: Estudio observacional prospectivo con fase inicial retrospectiva realizado en el Hospital Universitario de Guadalajara, de febrero 2010 hasta junio 2020. Se incluyeron MMND en 1ª línea de tratamiento, con respuesta ≥ a respuesta parcial. Desde febrero 2010 hasta julio 2019, los pacientes (pac) recibieron Bor-MEL200: Bor sc (1mg/m²) días -6, -3, +1, +4 + MEL200 iv (200mg/m²) día -2, con G-CSF desde día+7. Desde julio 2019 hasta actualidad, MEL200 iv, sin G-CSF. En cada acondicionamiento se analizaron subgrupos inducción: VCd vs VTd/VRd. Método Kaplan-Meier; estimar supervivencias. Medidas de asociación; prueba Chi-cuadrado (Chi2). Regresión de Cox; analizar influencia de variables significativas en relación con la recaída. Valor significativo: p<0.05

Resultados: De un total de 64pac, 48 (75%) recibieron Bor-MEL200, 13 (20%) MEL200 y 3 (4,7%) fueron excluidos. Características basales de pac, resultados y toxicidad en Tabla 1. Dentro de Bor-MEL200, tras mediana de seguimiento de 9,7 años, la mediana de SLP y SG para VCd y para VTd/VRd fue 4,2 años y 9,7 años vs 4,7 años y no alcanzada, respectivamente (Figura 1).

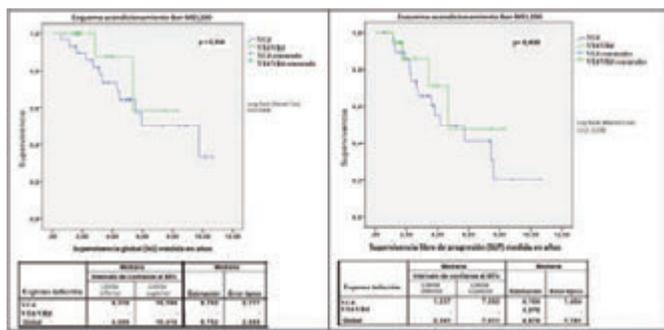


Figura 1. Esquemas de supervivencia según BorMEL200 y VTd/VRd vs VCd.

En un análisis multivariable de SLP, se incluyeron como variables independientes: sexo, edad > 65 años, uso de IMiD (VTd/VRd), ISS, respuesta preTAPH, alto riesgo citogenético y cantidad CD34/kg infundidas. Se asociaron de forma independiente a recaída: uso IMiD (HR 0,119; p=0,003), edad >65 años (HR 0,832; p<0,001), ISS-2 vs ISS-1 (HR 62,2; p<0,001), ISS-3 vs ISS-1 (HR 36,3; p= 0,004). Dentro de MEL200, no se ofrecen datos estadísticos por escaso número de pac en ambos brazos y corto periodo de seguimiento. En cuanto a toxicidad, la mediana de recuperación de plaquetas >20000 fue similar en ambos acondicionamientos. Sólo se encontró asociación significativa en el tiempo hasta recuperación neutrófilos >500/uL, siendo superior en los pacientes que recibieron G-CSF durante el TAPH (Figura 2).

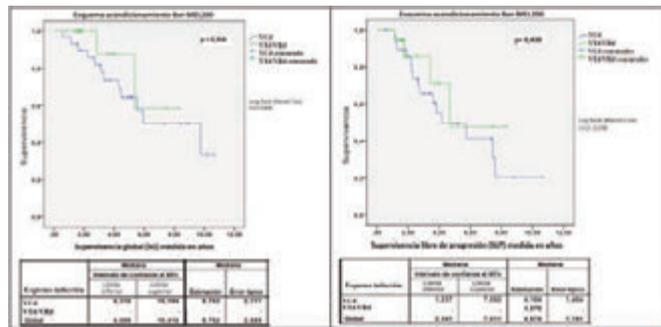


Figura 2. Resultados Toxicidad. Curvas Kaplan-Meier. Parte superior. Recuperación>500ul Neutrófilos.Ladoizquierdo: Acondicionamiento BorMEL200 (VTd/VRd y VCd). Lado derecho: MEL200 (VTd/VRd y VCd).Parte Inferior. comparación de ambos acondicionamientos y sus subgrupos, recuperación de Neutrófilos >500ul y plaquetas >20000ul.

Tabla 1. Características basales, toxicidad y resultados del grupo de pacientes BorMEL200 (VTd/VRd y VCd) y MEL200 (VTd/VRd y VCd). V: Velcade. R o lena: lenalidomida. d: dexametasona. T: talidomida. C: ciclofosfamida. N/A: no aplicable. HR: alto riesgo. RC: respuesta completa. MBRP: muy buena respuesta parcial. RP: respuesta parcial. EP: enfermedad en progresión. Prend:prendimiento. Neu: neutrófilos. Plq: plaquetas. TX: transfusión. HC: Concentrados Hemáticos. NPT: nutrición parenteral.Bact:bacteriemia. Sd: síndrome. NRL: neurológica.

Acondicionamiento	Bor-MEL200 (n 48)		MEL200 (n 13)	
Inducción	VTd/VRd (n 19)	VCd (n 29)	VTd/VRd (n 12)	VCd (n 1)
Sexo: Mujer/Variante	7/12	10/19	7/5	1/0
Edad (Mediana)	63 (R1 55-67)	62 (R1 54-63)	56 (R1 46)	71
Tipo anémico				
IgG	8	18	8	1
IgA	7	6	3	0
IgM	0	1	0	0
Bence-Jones	3	1	0	0
Cadenas ligeras	0	0	0	0
N/A	3	3	0	0
ISS 1: 2: 3	7: 9: 3	10: 13: 6	4: 6: 2	0: 1: 0
Citogenética RR: n/a	6: 13	6: 23	6: 6	0: 1
Respuesta preTAPH				
RC	10	6	4	0
MBRP	3	8	2	0
RP	4	15	2	1
Mediana (min- max) en postTAPH	6 (R1 5-6)	6 (R1 5-6)	6 (R1 5-6)	6
Respuesta postTAPH				
EP	3 (15,3%)	3 (10,3%)	0	0
RC	12 (63,1%)	12 (41,4%)	5 (16,6%)	0
MBRP	4 (21,1%)	6 (20,6%)	3 (22,2%)	0
RP	1 (5,3%)	7 (24,2%)	2 (16,6%)	1 (100%)
N/A	3 (15,3%)	1 (3,5%)	2 (16,6%)	0
Recaída (n)	4	18	0	0
Eventos (n)	2	12	0	0
Mediana Eventos	23 (R1 20-28)	24 (R1 10-28)	19 (R1 18-21)	25
Mediana pread (días)	10 (R1 9-10,3)	10 (R1 10-11)	14 (R1 13-14)	10
Mediana pread Plq >20000 (días)	12 (R1 11-13)	13 (R1 11-14)	12 (R1 11-12)	10
Mediana TX HC	0 (R1 0-0)	0 (R1 0-0)	1 (R1 1-1)	2
Mediana TX Plq	1 (R1 1-2)	1 (R1 1-2)	0 (R1 0-0)	1
Mediana Plq (g)				
G 3-2	4 (22,1%)	7 (24,2%)	1 (8,4%)	1 (100%)
G 3-4	14 (73,7%)	21 (72,4%)	11 (91,6%)	0
N/A	3 (15,3%)	1 (3,5%)	0	0
Mediana NPT (días)	4 (R1 1-8)	6 (R1 4-8) % n=11	7 (R1 6-9)	0
Fiebre				
N/A	0	0	0	0
SI (Bact: 78%)	18	29 (Bact: 79%)	12 (Bact: 41,6%)	1 (Bact: 100%)
NPT	3	0	0	0
Eventos				
Sd Infeccioso	2 (10,5%)	1 (3,4%)	1 (8,3%)	0
Abstracción NRL	8 (41,6%)	2 (6,9%)	2 (16,7%)	0
Disautonomía	0	1 (3,4%)	1 (8,3%)	0
Rab	0	3 (10,3%)	1 (8,3%)	0
Hemorragia mayor	1 (5,3%)	4 (13,8%)	1 (8,3%)	0
Hemorragia menor	4 (21,1%)	4 (13,8%)	2 (16,7%)	0
Gota	0	0	2 (16,7%)	0
Trombosis	0	0	0	0
Abstracción cardíaca	1 (5,3%)	2 (6,9%)	1 (8,3%)	0
Hiponatremia	0	0	1 (8,3%)	0
Abstracción renal	0	0	2 (16,7%)	0

Conclusiones: Dentro de los pacientes con Bor-MEL200, el uso de IMiD no aporta mejor SLP en nuestra serie. Bor-MEL200 con VTd/VRd consigue mejores respuestas postTAPH. Se observa una recuperación de neutrófilos más precoz en acondicionamiento con G-CSF, con las implicaciones clínicas y socioeconómicas asociadas. Es necesario incluir más pacientes en ambos brazos y un seguimiento mayor, para poder confirmar datos.

No existen conflictos de interés.

PO-218

RUXOLITINIB EN ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA REFRACTARIA A ESTEROIDES: EXPERIENCIA DE USO EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN UN ÚNICO CENTRO

Martín-Consuegra Ramos S.¹, Gomez Martinez A.¹, Hernandez Mata C.¹, Pinzón Mariño S.¹, García Ortego A.¹, Moreno Carbonell M.¹, Gonzalez Gomez E., Civeira Marin M., López Peña A., Rodríguez Lefler C., Delgado Beltran P., Izquierdo García I.

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es la principal causa de morbi-mortalidad en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico. Los corticoesteroides representan el tratamiento de primera línea para la EICR, tanto aguda como crónica. Sin embargo, no existe un consenso en el tratamiento de segunda línea en la EICR refractaria a esteroides. Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de JAK que, en los últimos años, está siendo evaluado como terapia de rescate en EICR aguda o crónica refractaria a esteroides.

Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo en el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España). Se han incluido 8 pacientes con TPH alogénico, EICR crónica refractoria a corticoesteroides y que han recibido tratamiento con ruxolitinib tras falta de respuesta a terapias previas, desde enero de 2015 hasta junio de 2020. Las características epidemiológicas de nuestra cohorte se recogen en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Características epidemiológicas de la cohorte.

	N (%)
Ratio de género (Varón:Mujer)	1:1.6
Edad	
Mediana (rango)	52 (25-65)
Hemopatías subyacente	
Leucemiamieloide aguda	5 (62.5)
Linfoma de Hodgkin	1 (12.5)
Síndromemielodisplásico	1 (12.5)
Mielofibrosis primaria	1 (12.5)
Tipo de trasplante	
Donante emparentado HLA idéntico	7 (87.5)
Donante no emparentado	1 (12.5)
Regimen de acondicionamiento	
Mieloablato	6 (75)
De intensidad reducida	2 (25)

Resultados: La EICR crónica fue diagnosticada con una mediana de 196 días (rango: 30-669) después del TPH alogénico. Las manifestaciones de EICR crónica por sistemas fueron más frecuentemente a nivel cutáneo, 87.5% (n=7) y a nivel ocular, 50% (n=4). Un 25% (n=2) presentó afectación a nivel hepático; y un 12.5% (n=1) a nivel pulmonar, músculo-esquelético y de tracto gastrointestinal superior, respectivamente. Según el consenso internacional del National Institutes of Health (NIH), la severidad de la enfermedad fue moderada en un 25% (n=2) y severa en un 75% (n=6). La mediana de tiempo desde el establecimiento de EICR hasta el inicio de ruxolitinib fue de 764 días (rango: 185-2312). Antes de ruxolitinib, los pacientes recibieron una mediana de 5 terapias previas (rango: 2-9). La mediana de dosis de ruxolitinib fue 20 mg al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 201 días (rango: 30-1612). Un 75% (n=6) recibió fotoaféresis extracorpórea (FEC) antes o durante la administración de ruxolitinib. En el momento de inicio de ruxolitinib, un 87.5% (n=7) estaba recibiendo tratamiento con corticoesteroides. En un 62.5% (n=5) de los pacientes con corticoesteroides, se discontinuó este tratamiento entre el día 7 y 300 (mediana: 30 días) tras el inicio de ruxolitinib. La tasa de respuesta global (ORR) a ruxolitinib fue del 87.5% (n=7), presentando respuesta completa (RC) un 12.5% (n=1) y respuesta parcial (RP) un 75% (n=6). La mediana de duración de la respuesta fue de 413 días (rango: 50-793). Se observó falta de respuesta en un 25% (n=2), un paciente presentó efectos adversos, sin mejoría de la EICR, y otro paciente presentó empeoramiento de la EICR después de 90 días de supervivencia libre de progresión. Los efectos adversos observados en un 12.5% (n=1) fueron citopenias y neumonía. Un 12.5% (n=1) de nuestra cohorte falleció, por causas

diferentes a la EICR.

Conclusiones: En nuestra cohorte, la mayoría de pacientes con enfermedad moderada o severa refractaria a terapias previas, presentaron RP sin efectos adversos, por lo que ruxolitinib ofrece resultados favorables como nuevo tratamiento en EICR crónica refractaria. Un paciente con EICR cutánea moderada presentó RC. El paciente sin ORR presentaba enfermedad severa en tres sistemas diferentes, fallo de nueve terapias previas y efectos adversos al día 30 de tratamiento.

PO-219

SUPLEMENTACIÓN CON GLUTAMINA EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Serna Muñoz María José¹, Romero Esteban Daniel², Fernández Poveda Elena¹, Beltrán Agullo Victoriano¹

¹Hospital Virgen del Castillo; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La glutamina (Gln) es un L-alfa aminoácido no esencial. En personas sanas, se produce en cantidades suficientes y no es necesaria su suplementación. Actúa como fuente de energía para células con alta tasa de replicación, como las células del sistema inmune, enterocitos y hepatocitos [1]. Resulta un elemento clave en el transporte de nitrógeno, la regulación de la síntesis proteica, la amoniogénesis renal y la neoglucogénesis hepática [1-2]. Durante situaciones en las que aumenta el estrés metabólico, como en el TPH, el cuerpo es incapaz de producir la cantidad suficiente de Gln, provocando una depleción de sus niveles en plasma y tejidos, convirtiéndose en un aminoácido esencial [3-4]. Esto, asociado al uso de dosis intensivas de radio y quimioterapia, contribuye a complicaciones tales como la mucositis, la inmunodeficiencia o la caquexia [1]. Por tanto, su uso como suplemento alimentario se ha estudiado en estos pacientes, con el objetivo de prevenir o mejorar las principales complicaciones [2, 4, 5].

Métodos: Revisión bibliográfica de 22 artículos científicos relacionados con la suplementación con glutamina en el TPH. Se han empleado las bases de datos "PubMed" y "Embase", seleccionando los artículos de mayor calidad científica.

Resultados: - Glutamina y mucositis (Tabla 1): el nivel de evidencia asignado al empleo de glutamina oral para la prevención de mucositis, en pacientes sometidos a TPH, es bajo [3, 6-11], por lo que no se indica su uso. - Glutamina y EICR (Tabla 2): la revisión Cochrane de 2009, no revela evidencia a favor del empleo de glutamina intravenosa en el curso de la EICR. En su contra, Crowther et al., publicó en 2009 [7] una revisión sistemática y metaanálisis, concluyendo a favor de su uso oral (no parenteral), por una reducción asociada de la incidencia de EICR, aunque teniendo en cuenta artículos de escasa evidencia científica. A favor de esto, un metaanálisis publicado en 2017 por Kota et al. [8], también recomienda el empleo de glutamina intravenosa, por su asociación con una reducción en el riesgo de EICR, debido a su potencial efecto inmunomodulador y a la eliminación de especies reactivas de oxígeno. - Glutamina y mortalidad y/o recaída en el TPH (tabla 3): En cuanto a la revisión Cochrane [9], no se describen diferencias significativas en relación a la supervivencia. Las guías ESPEN y ASPEN de nutrición parenteral y enteral europea y americana [3, 6, 10, 12], coinciden en que la evidencia sobre la suplementación con glutamina en los pacientes sometidos a TPH es muy limitada en este momento, por lo que no se pueden aportar recomendaciones sobre su uso. La última revisión Cochrane sobre este tema [9], no asocia diferencias significativas en el empleo de glutamina relacionado con las diferentes complicaciones estudiadas.

Conclusiones: - La escasa evidencia y beneficios hallados en relación con la suplementación con glutamina en el TPH, así como la heterogeneidad de los estudios y los resultados contradictorios que la relacionan con un posible aumento en las recaídas, impide su recomendación de forma general en los pacientes sometidos a TPH. - Son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos en pacientes sometidos a TPH, y elaborados por equipos multidisciplinares, en los que se tengan en cuenta variables importantes relacionadas con el TPH y se estudie la dosis e indicación adecuada de la suplementación con glutamina.

Tabla 1. Estudios que relacionan la suplementación con glutamina con la mucositis en el TPH. (Elaboración propia).

Glutamina	Tipo de TPH	Edad pacientes	Indicación TPH	Referencia	Observaciones
Vía de administración					
oral/Enteral	TAPh y aroTPH	Ad y Ped	EH, EH-AM y TS	Anderson (1996) [13]	No diferencias
	TAPh y aroTPH	Ped	EH, EH-AM y TS	Aguino (2005) [14]	↓ incidencia mucositis (NS)
	TAPh y aroTPH	Ad	EH	Coghen (2005) [15]	↓ uso de NP
	TAPh	Ad	EH	Jebb (1995) [16]	No diferencias
	TAPh y aroTPH	Ad	EH	Schwartz (1999) [17]	No diferencias
Parenteral					
aroTPH	Ad	EH	Blijlevens (2006) [18]	Eficaz en mucositis	
TAPh	Ad	EH y TS	Pytz (2002) [19]	No efectos	
TAPh	Ad	EH y TS	Piccirillo (2002) [20]	↑ mucositis grave (p<0.05)	
TAPh y aroTPH	Ad	EH y TS	Schwartz (1993) [21]	No diferencias	
TAPh y aroTPH	Ad	EH	Schwartz (1995) [17]	No diferencias	
aroTPH	Ped	EH y TS	Uterzo (2011) [22]	No diferencias	

Abreviaturas: Ad, adulto; EH, enfermedad hematológica; EH-AM, enfermedad hematológica no maligna; NS, no estadísticamente significativo; Ped, pediátrico; TS, tumor sólido; NA, no aplica, por no estudiarse la variable en cuestión en el estudio.

Tabla 2. Estudios que relacionan la suplementación con glutamina con la mucositis en la EICR. (Elaboración propia).

Glutamina	Tipo de TPH	Edad pacientes	Indicación TPH	Referencia	Observaciones
Vía de administración					
oral/Enteral	TAPh y aroTPH	Ad y Ped	EH, EH-AM y TS	Anderson (1996) [13]	No diferencias
	TAPh y aroTPH	Ad	EH	Schwartz (1999) [17]	↓ uso de NP ↓ incidencia EICR (NS)
Parenteral					
TAPh y aroTPH	Ad	EH	Brown (1996) [23]	No diferencias	
aroTPH	Ad	EH	Blijlevens (2005) [18]	No diferencias	
TAPh y aroTPH	Ad	EH	Da Gama Torres (2006) [24]	↑ supervivencia temprana ↑ muerte relacionada con EICR No afecta a la muestra intestinal	
aroTPH	Ad	EH	Schwartz (1999) [17]	↓ uso de NP	
aroTPH	Ped	EH y TS	Uterzo (2011) [22]	No efectos	
aroTPH	Ad	EH	Ziegler (1992) [25]	Mayor balance nitrogenado ↓ infecciones ↓ estancia hospitalaria	

Abreviaturas: Ad, adulto; EH, enfermedad hematológica; EH-AM, enfermedad hematológica no maligna; NS, no estadísticamente significativo; Ped, pediátrico; TS, tumor sólido; NA, no aplica, por no estudiarse la variable en cuestión en el estudio.

Tabla 3. Estudios que relacionan la suplementación con glutamina con la mortalidad y la recaída en el TPH. (Elaboración propia).

Glutamina	Tipo de TPH	Edad pacientes	Indicación TPH	Referencia	Conclusiones
Vía de administración					
oral/Enteral	TAPh y aroTPH	Ad y Ped	EH, EH-AM y TS	Anderson (1996) [13]	No diferencias en el +100 ↓ mortalidad en <30 (p<0.05)
	TAPh y aroTPH	Ped	EH, EH-AM y TS	Aguino (2005) [14]	No diferencias
	TAPh y aroTPH	Ad	EH	Coghen (2005) [15]	No diferencias
	TAPh	Ad	EH	Jebb (1995) [16]	No diferencias
	TAPh y aroTPH	Ad	EH	Schwartz (1999) [17]	No diferencias
Parenteral					
aroTPH	Ad	EH	Blijlevens (2006) [18]	No diferencias	
TAPh y aroTPH	Ad	EH	Brown (1996) [23]	No diferencias	
TAPh y aroTPH	Ad	EH	Da Gama Torres (2006) [24]	↑ mortalidad (p<0.05)	
TAPh	Ad	EH y TS	Pytz (2002) [19]	↑ mortalidad	
TAPh y aroTPH	Ad	EH y TS	Schwartz (1993) [21]	↑ mortalidad (NS)	
TAPh	Ad	EH	Schwartz (1995) [17]	No diferencias	
aroTPH	Ad	EH	Schwartz (1999) [17]	↓ supervivencia (NS) SLE (p<0.05)	
aroTPH	Ad	EH	Ziegler (1992) [25]	No diferencias	

Abreviaturas: Ad, adulto; EH, enfermedad hematológica; EH-AM, enfermedad hematológica no maligna; NS, no estadísticamente significativo; Ped, pediátrico; SLE, Supervivencia libre de enfermedad; TS, tumor sólido.

Bibliografía

- Reinette Tydemann-Edwards (2017) Glutamine and its use in selected oncology settings, South African Journal of Clinical Nutrition, 30:4, 109-117, DOI: 10.1080/16070658.2017.1371467
- Oliva García J, Pereyra-García Castro F, Suárez Llanos J, Ríos Rull P, Breña Atienza J, Palacio Abizanda J. Eficacia de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea. Nutr Hosp Organo Of la Soc española Nutr Parenter y Enter. 2012;27(1):205-8.
- Vanek, V.W., Matarese, L.E., Robinson, M., Sacks, G.S., Young, L.S., Kochevar, M. and (2011), A.S.P.E.N. Position Paper. Nutrition in Clinical Practice, 26: 479-494. doi:10.1177/0884533611410975
- Anderson, P. M., & Lalla, R. V. (2020). Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. *Nutrients*, 12(6), 1-15. https://doi.org/10.3390/nu12061675
- Rzepecki, P., Barzal, J., & Oborska, S. (2010). Blood and marrow transplantation and nutritional support. *Supportive Care in Cancer*, 18(SUPPL. 2). https://doi.org/10.1007/s00520-009-0730-3
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr [Internet]. 2017;36(1):11-48. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015

- Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(7):413-25.
- Kota H, Chamberlain RS. Immunonutrition Is Associated With a Decreased Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Bone Marrow Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(8):1286-92.
- S.M. M, S. P. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009;(1). Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002920/pdf/fs.html%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009485829.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C; et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2016;40:159-211.
- Noam Yarom, Allan Hovan, Paolo Bossi AA, Jensen SB, Gobbo M, Saca-Hazboun H, Kandawla A, Majorana A, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3997-4010.
- August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):472-500.
- Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(4):339-44.
- Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(7):611-6.
- Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24:61-66.
- Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. *Clinical Nutrition* 1995;14(3):162-5.
- Paul R Schloerb and Barry S Skikne: Oral and parenteral glutamine in BMT: a randomized, double-blind study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1999;23:117-122.
- Blijlevens NM, Donnelly JP, Naber AH, et al. A randomised, double blinded, placebo-controlled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients. *Support Care Cancer.* 2005;13: 790-796.
- Fytlik R, Beneš P, Patorková M, Chocenská E, Gregora E, Procházka B, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(12):953-61.
- Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, Pittiruti M, Rutella S, Cicconi S, Fiorini A, D'Onofrio G, Leone G, Sica S (2003) Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica* 88:192-200
- Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 407-413.
- Uderzo C, Rebora P, Marocco E, et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation.* 2011;91:1321-1325
- Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies S V., Giddings J, Whittaker JA, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(3):281-4.
- da Gama Torres HO, Vilela EG, da Cunha AS, et al. Efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition on short-term survival following allo-SCT: a randomized study. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:1021-1027.
- Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med.* 1992;116:821-828.
- Sykorova A, Horacek J, Zak P, Kmonicek M, Bukac J, Maly J. A randomized, double blind comparative study of prophylactic parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematological malignancies—three years' follow-up. *Neoplasma.*2005;52:476-482.

PO-220

BANCO PÚBLICO DE SANGRE DE CORDON UMBILICAL PORTUGUES - ANÁLISIS DEL CONTENIDO CELULAR

Ribeiro Baldaia A¹, Silva C², Ramoa P², Aires P², Espírito Santo P², Freitas F², Condeço J², Maia S², Xavier P²

¹Serviço de Imuno-Hemoterapia do Instituto Português de Oncologia do Porto; ²Instituto Português do Sangue e Transplantação

Introducción: Desde el descubrimiento de la presencia de progenitores hematopoyéticos en la sangre del cordón umbilical (SCU) y de su utilización con éxito en el trasplante, su uso ha aumentado considerablemente. Los mejores resultados del trasplante de SCU se han relacionado

con un mayor nº total de células nucleadas (TNC) y CD34+ en el producto crioconservado. En este sentido se han desarrollado varios estudios de correlación entre diversos factores que permiten mayor rendimiento de las unidades almacenadas, para su utilización terapéutica.

Objetivos: Análisis descriptivo y correlación de los parámetros celulares TNC y células CD34+ viables en las unidades de SCU recibidas en el banco público de SCU durante el período del 1 de enero de 2014 al 31 de julio de 2019.

Métodos: Estudio retrospectivo, análisis descriptivo y de correlación de los parámetros celulares analizados en las unidades de SCU, utilizando el programa informático *Portable PASW Statistics 18®*.

Resultados: En el período en análisis se recibieron 612 unidades de SCU, con un volumen medio de 115,3 ml (incluyendo el volumen de anticoagulante) (mín 51,8ml; máx 219,6ml). Posteriormente a la reducción del volumen con el equipo Sepax I®, el *buffy-coat* presentó en media 5,7 x10⁶/ml de células CD34+ viables, 34,2 unidades formadoras de colonias (CFU) y 130,2 x10⁷/ml de TNC. Aplicando la correlación de Pearson entre los varios parámetros, verificamos que el volumen inicial de la muestra y el nº de TNC inicial se correlacionaban de forma positiva con el nº de células CD34+ viables y nº TNC presentes en el producto final ($\zeta=0.000$). Se verifica también una correlación positiva del nº de células CD34+ viables con el nº TNC final y con las CFU ($\rho=0.000$). Por último se verifica una correlación positiva entre el nº TNC final y las CFU ($\zeta=0.006$) y el nº de células CD34+ viables ($\rho=0.000$).

Conclusión: Tal como en la literatura, en nuestra muestra se verificó una correlación estadísticamente significativa entre el volumen de SCU recolectado con el nº TNC y el nº de células CD34+ viables en el producto almacenado. Así como, una correlación entre el TNC con el total de CFU y con el nº de células CD34+ viables. Sin embargo no verificamos correlación entre el volumen de SCU y las CFU obtenidas. Estos resultados enfatizan la necesidad de controlar los parámetros de volumen y celularidad pre-procesamiento, para crioconservar únicamente muestras con potencial utilización clínica, un nº mínimo de 2.5x10⁷ TNC/Kg del paciente a ser trasplantado. En conclusión podemos afirmar que los resultados obtenidos en esta muestra se encuentran de acuerdo con lo observado en otros estudios. Por otro lado hay que destacar que no se tuvieron en consideración factores maternos, fetales y de la gestación, que han sido señalados como relevantes en la calidad final de la muestra y que merecen su investigación e identificación para que sea posible prevenir colectas con baja probabilidad de utilización clínica.

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés relacionados con la comunicación.

PO-221

Resultados: A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN LINFOMAS REFRACTARIOS

García Bosque I¹, De Paz Arias R¹, Humala Barbier K¹, López de la Guía A¹, Martínez Tobar L¹, Zagrean D¹, Jiménez Yuste V¹, Canales Albendea MA¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: El trasplante alogénico representa una opción de tratamiento tanto en el linfoma de Hodgkin (LH) como no Hodgkin (LNH) refractario o en recaída tras TAPH. El trasplante haploideéntico (haploTPH) permite que la mayoría de los pacientes dispongan de esta opción terapéutica. Diversos estudios han demostrado tanto su eficacia como su seguridad, empleando la plataforma de ciclofosfamida post-trasplante. El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar los resultados a largo plazo de este procedimiento en pacientes con linfoma.

Métodos: Desde el 2014 se han realizado en nuestro centro un total de 49 trasplantes haploideénticos, utilizando ciclofosfamida post-trasplante, 15 de los cuales se han llevado a cabo en pacientes con linfoma refractario. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante R Commander; los test empleados fueron Chi cuadrado y t de Student.

Resultados: En la Tabla 1 se recogen las principales características de los pacientes sometidos a haploTPH en nuestro centro y en la tabla 2 los resultados de dicho procedimiento. En relación con el injerto, sólo se produjo un fallo de injerto primario (6%). Todos los pacientes injertaron tras una mediana de 19 días para neutrófilos (>500/ μ L) y de 28

días para plaquetas (>20.000/ μ L). Diez pacientes (60%) desarrollaron EICR aguda grado II-IV, siendo la forma cutánea la más frecuente; 3 pacientes (20%) desarrollaron EICR crónica grave. Se observó cistitis hemorrágica en 7 pacientes (46%) y reactivación de CMV en 6 pacientes (40%). Tan sólo un paciente ha recaído, mientras que 4 pacientes (26%) han fallecido, todos ellos por complicaciones infecciosas. En comparación con el haploTPH en otras indicaciones, observamos una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($p=0.038$), siendo la mortalidad inferior en el grupo con linfomas. Además de la patología de base, la principal diferencia entre ambos grupos se encontraba en la edad, siendo esta significativamente menor en el grupo de pacientes con linfoma ($p=0.0065$).

Conclusiones: Los resultados de nuestro centro confirman que el haploTPH es una estrategia eficaz, en pacientes con linfoma refractario, donde las opciones terapéuticas son limitadas. En nuestro centro, tanto el diagnóstico (linfoma vs otros) como la edad media, guardan relación estadísticamente significativa con la mortalidad.

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Tabla 1. Características Haplo-TPH

	Linfomas (N=15)
Diagnóstico	LH (11) / LNH (4)
Edad: mediana e intervalo	42 (22-60)
Situación pre-HaploTPH: RC/RP/Progresión	13 /1/1
Acondicionamiento: BUX4/BUX3/BUX2/Otros	3/1/1/0
Profilaxis EICH: Tacro + MMF + Cy 50 mg/kg x 2	15

Tabla 2. Resultados Haplo-TPH

	Linfomas (N=15)
Fallo injerto primario	1 (6%)
Injerto neutrófilos (>500/ μ L): mediana e intervalo	19 (14-33)
Injerto plaquetas (>20000/ μ L): mediana e intervalo	28 (14-47)
EICR aguda grado II - IV	10 (66%)
EICR crónica grave	3 (20%)
Cistitis hemorrágica	7 (46%)
Reactivación CMV	6 (40%)
Recaída	1 (6%)
Mortalidad	4 (26%)

PO-222

IMPACTO DE LA EDAD EN MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO (MMND) CANDIDATO A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH): EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA

Nuevo López María Irene¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Gil Pérez Angela¹, Pérez Ortega Alba¹, Morales Sanz María Dolores¹, Guillén García Helga¹, Vázquez Ramo Alejandro¹, Golbano López Nuria¹, Santos Domínguez Ana Belen¹, Mora Argumanez Marta¹, Herrero Sonia¹, Díaz Morfa Miguel¹, Arbeteta Juanis Jaime¹, Subirá Dolores¹, Torralba Miguel², De Miguel Llorente Dunia¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Hematología; ²Hospital Universitario de Guadalajara. Medicina Interna

Introducción: Las mejoras en calidad y esperanza de vida de la población junto a las novedades terapéuticas para MMND, permite elegir para TAPH a pacientes (pac) con edad avanzada, siendo necesario conocer el impacto de éste en su calidad de vida. **Objetivos:** comparar toxicidad y eficacia del TAPH en función de la edad (G1: edad =65 años y G2: edad >65 años).

Material y métodos: Revisión retrospectiva de datos clínicos y analíticos pre y postTAPH de pac con MMND subsidiarios a TAPH en 1ª línea en el Hospital Universitario de Guadalajara. Período de seguimiento comprendido entre 2010 y 2020. Se utilizaron regresión logística, curvas de supervivencia o regresión de Cox en función de si la variable dependiente era binaria o dependiente del tiempo. Medidas de riesgo Odds Ratio (OR) y Hazard Ratio (HR) con IC95%. Significación $p<0.05$.

Resultados: De un total de 64pac (43pac (67,2%) G1 y 21pac (32,8%) G2). El 83,7% de G1 y el 80,9% de G2 se encuentran en [ISS-1+ISS-2]. En la inducción, se utilizó más triplete con ciclofosfamida en G2 frente a triplete con inmunomoduladores en G1. Características clínico-biológ-

icas, resultados y toxicidad en Tabla 1. El 25% de los pac G2 fallecen a los 4,45 años vs 5,36 años en G1. La mediana de tiempo de seguimiento fue 9,72 años en G2, no alcanzada por G1. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP), fue 4,16 años frente a 7,44 años en G1 y G2, respectivamente (Figura 1). En el multivariante ajustado por sexo, ISS, uso de IMID (VTd/VRd), respuesta preTAPH (> respuesta parcial), alto riesgo citogenético y cantidad de CD34/kg infundidas. La edad >65 años (HR 0,20; p=0,021) e ISS-2 vs ISS-1 (HR 6,03; p=0,011) se mostraron como predictores independientes de SLP (Figura 2). No se observó mayor tasa de fallecimientos en G2 (HR:0,4; p=0,0113). Existen diferencias de toxicidad entre G1 y G2. Se observó que G2 en promedio tienen 3 días más de estancia hospitalaria (IC95% diferencia mediana de estancia; -1,9 – 8,02; p=0,566) (Figura 2). En la prueba exacta de Fisher, existen diferencias en cuanto a necesidad de nutrición parenteral (OR: 3,103; p=0,192). No se constataron diferencias estadísticamente significativas con respecto a eventos, transfusiones ni prendimiento neutrófilos ni plaquetas. Mortalidad relacionada al TAPH fue 0 en ambos grupos.

Tabla 1. Características clínico-biológicas, resultados y toxicidad del grupo (G) de pacientes G1 y G2. RI: rango intercuartílico. N/A: no aplicable. AL: amiloidosis cadenas ligeras. ISS: International Staging System. HR: alto riesgo. Tto: tratamiento. V: bortezomib. R o lena: lenalidomida. d: dexametasona. T: talidomida. C: ciclofosfamida. A: adriamicina. RC: respuesta completa. MBRP: muy buena respuesta parcial. RP: respuesta parcial. EP: enfermedad en progresión. Prend: prendimiento. Neu: neutrófilos. Pla: plaquetas. TX: transfusión. HC: Concentrados Hematíes. NPT (nutrición parenteral). Bact: bacteriemia. Sd: síndrome. NRL: neurológica.

Grupo	G1 (n=82)	G2 (n=71)
Sexo: Hombres	52 (63,4%)	47 (66,2%)
Sexo: Mujeres	30 (36,6%)	24 (33,8%)
Edad (Mediana)	55 (RI 51-59)	67 (RI 67-74)
Tipo mieloma		
IGL	22	13
IGL	12	2
IGM	1	0
Plasma-celoma	4	1
Colomas Ligeros	40	4
N/A (Asintomático AL)	4	1
Rappo	22	13
Lumbar	16	9
N/A	0	0
ISS 1	17 (20,5%)	5 (7,0%)
ISS 2	19 (23,2%)	12 (16,9%)
ISS 3	7 (8,5%)	4 (5,6%)
ISS 4	12 (14,6%)	17 (23,9%)
ISS 5	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 6	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 7	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 8	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 9	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 10	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 11	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 12	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 13	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 14	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 15	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 16	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 17	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 18	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 19	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 20	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 21	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 22	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 23	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 24	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 25	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 26	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 27	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 28	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 29	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 30	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 31	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 32	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 33	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 34	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 35	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 36	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 37	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 38	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 39	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 40	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 41	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 42	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 43	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 44	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 45	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 46	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 47	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 48	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 49	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 50	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 51	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 52	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 53	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 54	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 55	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 56	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 57	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 58	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 59	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 60	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 61	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 62	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 63	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 64	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 65	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 66	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 67	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 68	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 69	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 70	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 71	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 72	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 73	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 74	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 75	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 76	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 77	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 78	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 79	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 80	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 81	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 82	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 83	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 84	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 85	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 86	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 87	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 88	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 89	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 90	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 91	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 92	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 93	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 94	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 95	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 96	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 97	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 98	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 99	12 (14,6%)	16 (22,5%)
ISS 100	12 (14,6%)	16 (22,5%)

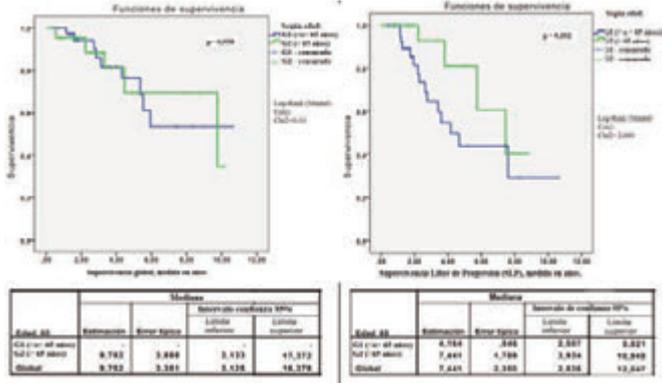


Figura 1. Esquemas de supervivencia según edad. G1 (≤65 años) y G2 (>65 años).

Conclusiones: En la práctica clínica habitual pac >65 años presentaron igual supervivencia con respecto a =65 años. La toxicidad del TAPH fue similar en ambos grupos, de fácil manejo y sin asociar muertes. Nuestro

estudio valida el ISS y la edad previa a TAPH como factores con mayor impacto sobre el pronóstico postTAPH.

No existen conflictos de interés.

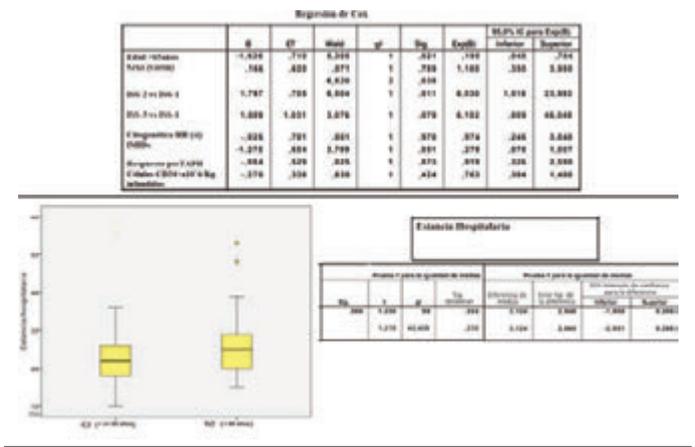


Figura 2. Parte superior: Regresión de Cox, análisis multivariante ajustado por variables independientes (columna izquierda de la imagen) sobre variable dependiente (SLP). Parte inferior: comparación de estancia hospitalaria y edad, utilizando método T-student.

PO-223 EVOLUCIÓN Y Resultados: DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN UN CENTRO

Lancho Lavilla Pilar¹, Figuera Álvarez Ángela², Aguado Bueno Beatriz², De la Cámara Llanza Rafael², García Noblejas Ana², Iturrate Basarán Isabel², Alegre Amor Adrián²

¹Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid; ²Hospital de La Princesa

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) haploidéntico es una alternativa eficaz para pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo que carecen de donante HLA idéntico y deben recibir un trasplante alogénico con urgencia.

Métodos: Estudio retrospectivo de los 30 pacientes consecutivos sometidos a un TPH haploidéntico no manipulado con profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) basada en ciclofosfamida posttrasplante a altas dosis, realizados entre enero de 2013 y octubre de 2019. Se realizó una estadística descriptiva de las variables registradas. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student o pruebas no paramétricas según su distribución. Para el estudio de la supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y mortalidad se utilizaron curvas de Kaplan-Meier, que fueron comparadas mediante el test de log-rank.

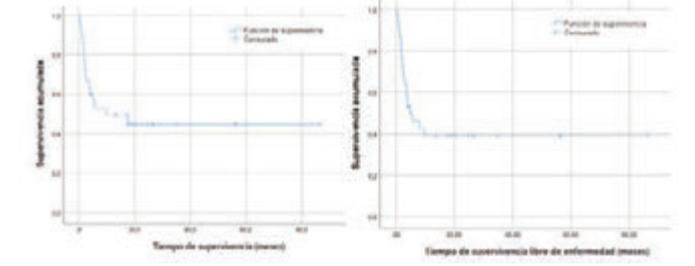


Figura 1. Curvas de KM de SG y SLE del total de pacientes de TPH haploidéntico.

Tabla 1. Características de la población y el procedimiento a estudio. LMA: Leucemia Mieloide Aguda. SMD: Síndrome Mielodisplásico. LLA: Leucemia Linfóide Aguda. LNH: Linfoma No Hodgkin. LH: Linfoma de Hodgkin. LCP: Leucemia de células plasmáticas. RC: Remisión completa. AloTPH: Trasplante alogénico de Progenitores Hematopoyéticos. PH: Progenitores Hematopoyéticos. SP: Sangre Periférica. MO: Médula Ósea. CMV: Citomegalovirus. D: Donante. R: Receptor. Flu: Fludarabina. Bu: Busulfán. Tio: Tiotepa. Melf: Melfalán. Cy: Ciclofosfamida. TBI: Total Body Irradiation. TBF: Tiotepa, Busulfán, Fludarabina. EICH: Enfermedad de Injerto contra Huésped. MMF: Micofenolato de Mofetilo. CyA: Ciclosporina A.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES			
Variable	Categorías	Porcentaje	n
Edad (Mediana, rango)		57 años (21-70)	
Sexo	Vaerón	60%	18
	Mujer	40%	12
Procedencia	Centro propio	50%	15
	Otro centro	50%	15
Enfermedad	LMA	56.7%	17
	SMD	20%	6
	LLA	20%	6
	LNH	6.7%	2
	LH	3.3%	1
	LCP	3.3%	1
Situación al trasplante	1ª RC	43.3%	13
	≥ 2ª RC	16.7%	5
	Enfermedad activa	23.3%	7
Disease Risk Index	Muy alto riesgo	16.7%	5
	Alto riesgo	40%	12
	Riesgo intermedio	43.3%	13
HSCT-CI	<3	66.7%	20
	≥ 3	33.3%	10
EBMT Score	1-3	94.7%	29
	4-6	5.3%	16
Alo-TPH previo	No	80%	24
	Si	20%	6

PROCEDIMIENTO DEL TRASPLANTE			
Variable	Categorías	Porcentaje	n
Sexo donante	Hombre	60%	16
	Mujer	40%	14
Edad donante (Mediana, rango)		39.5 años (20-71)	
Parentesco	Hijo	46.7%	14
	Hermano	46.7%	14
	Progenitor	6.7%	2
Fuente PH	SP	90%	27
	MO	10%	3
CMV pre-TPH	D+ R+	63.3%	19
	D+ R- o D- R+	33.4%	11
Acondicionamiento	Flu/Bu	60%	16
	Tio/Flu/Melf	10%	3
	Flu/Melf	6.7%	2
	Flu/Bu/Cy	6.7%	2
	Flu/TBI	6.7%	2
	TBF	3.3%	1
	Bu	3.3%	1
Flu/Cy/TBI	3.3%	1	

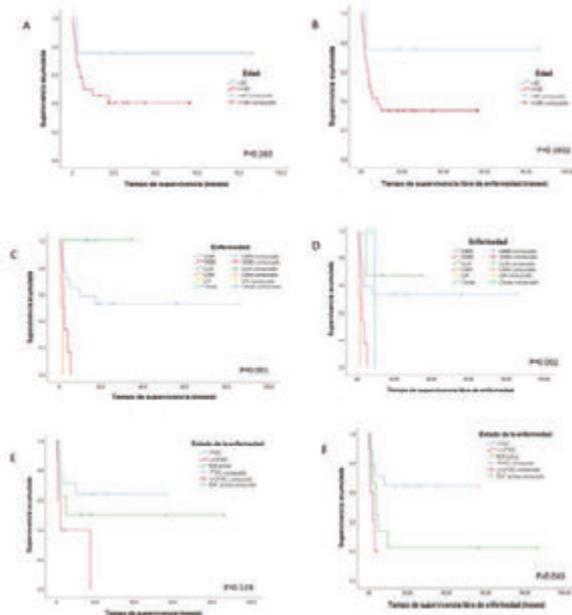


Figura 2. Curvas de KM de SG (A, C y E) y SLE (B, D y F) estratificadas por grupo de edad, enfermedad y estado de la enfermedad al trasplante. LMA: Leucemia Mieloide Aguda. SMD: Síndrome Mielodisplásico. LLA: Leucemia Linfóide Aguda. LNH: Linfoma No Hodgkin. LH: Linfoma de Hodgkin. RC: Remisión Completa.

Resultados: Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1. La mediana de edad al trasplante fue de 57 años (21-70) y la principal indicación, las neoplasias mieloides: Leucemia Mieloide Aguda (LMA)(56%) y Síndrome Mielodisplásico (SMD) (20%). Con una mediana de seguimiento de 24.7 meses, el 46.7% siguen vivos, siendo la mediana de SG y SLE de 9.9 y 4.8 meses respectivamente (Figura 1). Todos los fallecimientos se produjeron en el primer año postrasplante, y el 87.5% en los primeros 100 días, siendo la principal causa de mortalidad la toxicidad del procedimiento (62.5%), manifestada principalmente por infecciones. Se han encontrado diferencias significativas de supervivencia entre los pacientes diagnosticados de LMA, con una SG del 53%, y SMD con una mortalidad del 100% (p=0.048), con curvas de SG y SLE significativamente más favorables para los pacientes diagnosticados de LMA (Figura 2). La tasa de EICH aguda grado III-IV fue del 7.1% y de EICH crónica del 40% el primer año y del 14.2% posteriormente, en todos los casos con afectación leve y localizada, no habiendo fallecido ningún paciente por esta causa. Ha habido dos casos (6.65%) de fallo primario de injerto, ambos fallecidos, y cuatro (13.3%) de fallo secundario, uno perdió seguimiento y los otros tres fallecieron por infecciones. Han sufrido recaída de su enfermedad 5 pacientes (17.8%), de los que ha fallecido un 40% (12.5% del total de los fallecimientos), todos en el primer año postrasplante. Con un tiempo de seguimiento mayor de dos años, un total de 7 pacientes (23.3%) están vivos y libres de enfermedad.

Conclusiones: Estos datos confirman que el TPH haploidéntico en nuestro Servicio ha resultado ser una opción curativa en pacientes con neoplasias hematológicas avanzadas y de alto riesgo, utilizando un procedimiento avalado por estudios previos y obteniendo resultados similares a los publicados por centros de referencia, con complicaciones asumibles, destacando una baja incidencia de EICH y recaída. Un 24% de los pacientes pueden haberse curado de su neoplasia hematológica con este procedimiento.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PO-224

NECESIDAD TRANSFUSIONAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y ANÁLISIS DE FACTORES PREDISponentes

Zamanillo Herreros Irene¹, Poza Santaella María¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Rodero Villace M¹, Andrades Valezquez B¹, Pérez Tomás P¹, Elvira Cortaberría MN¹, Sánchez Lozano D¹, Martín Hernández M¹, Méndez Heredia A¹, Menendez Cangas M¹, Güemes Arce ME¹, Paredes Heras Y¹, García Baena I¹, Aguilar Sánchez M¹, Jodar Sánchez MP¹, Paciello Coronel María Liz¹, Villegas Carolina¹, Ayala Rosa¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es un tratamiento indicado en una gran variedad de patologías hematológicas y no hematológicas. En los últimos años se han implementado estrategias de transfusión restrictivas que parecen no empeorar el pronóstico de los pacientes, minimizando el desarrollo de complicaciones relacionadas. En este estudio se describe la práctica transfusional en los trasplantes autólogos en nuestro centro y se analizan distintos factores que predicen la necesidad de transfusión en los pacientes.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se recogieron los datos demográficos, clínicos, analíticos y transfusionales de todos los pacientes que se sometieron a trasplante autólogo en nuestro centro entre los años 2015 y 2019. Para el manejo transfusional se utilizó una estrategia restrictiva (transfusión si sintomatología anémica o hemoglobina menor a 7,5 - 8 g/dl). Para el análisis se utilizó el programa SPSS®. La comparación entre grupos se realizó utilizando el test chi cuadrado y el análisis multivariante mediante regresión logística.

Resultados: Se recogieron 288 pacientes, 46% mujeres y con una media de edad de 52 años (18-72). Los diagnósticos de los pacientes fueron: Mieloma Múltiple (50,7%), Linfoma No Hodgkin (27,1%), Linfoma Hodgkin (10,1%) y otros (LMA, tumor germinal, SMD) (12,1%). En todos los casos se usó un acondicionamiento mieloablativo, con distintos regímenes en función del diagnóstico. El 64% de los pacientes se encontraba en respuesta completa en el momento del trasplante y el 30,2% en respuesta parcial. Un 6,3% de los pacientes habían recibido TASPE previo.

Durante los primeros 30 días del TASPE, un 51,4% de los pacientes precisaron transfusión de hemáties y un 93,8% de plaquetas. Entre los días 100-200 del post-TASPE, precisaron transfusión de hemáties y plaquetas el 4,5% de los pacientes. Las necesidades transfusionales no mostraron relación con la dosis de CD34 administrada, la necesidad de transfusión en los 10 días previos, el año del TASPE o la existencia de TASPE previo. Se encontró relación estadísticamente significativa entre la necesidad de transfusión de hemáties y las líneas de tratamiento previas (OR 12,16 para pacientes con 3 o más líneas respecto a pacientes con 2 o menos líneas de tratamiento, p=0,021). En cuanto a la necesidad de plaquetas, se encontró relación estadísticamente significativa con el estado pre-trasplante del paciente, a favor del grupo en respuesta completa (OR 0,2, p= 0,011).

Conclusiones: El TASPE es un tratamiento con altos requerimientos transfusionales. A pesar de aplicar una estrategia restrictiva de transfusión, alrededor del 50% de los pacientes requieren transfusión de hemáties y el 90% de plaquetas en los primeros 30 días del TASPE. Identificamos dos factores clínicos que influyen en las necesidades transfusionales que son el número de líneas previas recibidas y la respuesta alcanzada previa al trasplante. Estos factores pueden ayudar a identificar pacientes con mayores demandas transfusionales y planificar una adecuada estrategia transfusional junto con el banco de sangre.

No existe conflicto de intereses.

PO-225

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN UN CENTRO DE SEGUNDO NIVEL

Fernández Moreno F¹, Solé Rodríguez M¹, Zapata Bautista R¹, Palma Valledano AJ¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: El Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TASPE) continúa considerándose actualmente el tratamiento estándar de consolidación en primera línea en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) y en recaída/refractariedad en pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC), así como una opción terapéutica en primera línea en linfomas de alto grado y otros tipos de cáncer. A pesar de su potencial toxicidad se considera un procedimiento seguro en general si se realiza en centros con experiencia. Nos proponemos revisar los resultados del TASPE en un centro de segundo nivel en los últimos 10 años.

Métodos: Evaluación retrospectiva mediante revisión de historias clínicas de la eficacia y seguridad del TASPE en un solo centro desde 2010 a enero de 2020.

Resultados: Realizamos 149 TASPE en este período. Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1: hubo mayor predominio de hombres, de pacientes sin comorbilidad importante y con buen estado general al TASPE (índice de Karnofsky >80% en el 83.2% de los pacientes), de diagnóstico de MM y de pacientes con más de una línea previa de tratamiento al TASPE en el caso de los SLP. El esquema de acondicionamiento más usado fue el BEAM (46.3%) seguido de MEL200 (40.3%). Los pacientes recibieron una media de 5.96x10⁶/Kg de células CD34+ (2-25). Sólo hubo dos casos de fallo de implante primario y ninguno de fallo de implante secundario. La recuperación de neutrófilos y plaquetas se produjo en los días +12 y +14 respectivamente. La estancia media de ingreso fue de 21 días. Las complicaciones más frecuentes han sido la mucositis, presentándola un 77.9% de los pacientes siendo de grado 3 en un 49% de los mismos, y la fiebre de perfil infeccioso en un 78.6%. El 63.9% presento síntomas gastrointestinales (emesis y/o diarrea) siendo en un 80% de grados 1 o 2. Un 43.2% de los pacientes ha recaído, un 9.4% ha tenido neoplasias secundarias (9.4%) (dos ellos síndromes mielodisplásicos) y un 10.7% ha fallecido con una mediana de seguimiento de 148 meses. Uno de los pacientes ha fallecido durante el ingreso para TASPE por shock séptico y otros dos en los primeros 100 días tras el mismo (uno por progresión y otro por infección). La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) para toda la serie fue de 15.73 meses (IC 95%: 11.9- 9.5) y de 103 meses respectivamente (IC 95%: 96.6-109). En el caso de los MM la SLP fue de 14 meses (IC 95%: 9- 18) y la SG de 98.4 meses (IC 95%: 87-109) y para los SLP la SLP fue de 19.9 meses (IC 95%: 12.6- 27.1) y la SG de 103 meses (IC 95%: 96.8-109).

Conclusiones: La realización de TASPE parece segura y eficaz en nue-

stro centro en pacientes bien seleccionados (baja comorbilidad y buen estado general al TASPE) con una baja mortalidad atribuible al procedimiento y una morbilidad y eficacia aceptables.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses, financieros o de otro tipo, para divulgar en relación con este documento.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Pacientes	149
Edad: media (rango)	50.4 (18-71)
Sexo (varones): frecuencia; %	93/149 (62.4%)
Enfermedad de base: frecuencia,%	
- Mieloma Múltiple	68/149 (45.6%)
- Linfoma de Hodgkin	22/149 (14.8%)
- Linfomas no Hodgkin	51/149 (34.2%)
- Leucemia aguda	3/149 (2%)
- Otros	5/149 (3.4%)
Estado de la enfermedad al TASPE: frecuencia, %	
- Remisión completa	67/149 (45%)
- Respuesta parcial	52/149 (34.9%)
- Muy buena respuesta parcial	12/149 (8.1%)
- Enfermedad estable	4 (2.7%)
- Progresión	5 (3.4%)
Número de líneas previas al TASPE: frecuencia, %	
- 1	51/149 (34.2%)
- 2	69/149 (46.3%)
- 3	17/149 (11.4%)
- >3	30/149 (20.1%)
Índice de Karnofsky: frecuencia, %	
- 100%	93/149 (62.4%)
- 80-99%	31/149 (20.8%)
- 60-79%	4/149 (2.7%)
- 40-59%	2/149 (1.5%)
- Sin datos al trasplante	12/149 (8.5%)
Índice de Comorbilidad HCT-CI: frecuencia, %	
- 0	108/149(69.1%)
- 1	14/149 (9.4%)
- 2	10/149 (6.7%)
- 3	11/149 (7.4%)
- 4	9/149(6%)
- >4	2/149 (1.5%)

PO-226

MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EXPUESTOS A LENALIDOMIDA Y POMALIDOMIDA. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Fernández Poveda Elena¹, Blanquer Blanquer Miguel², Sánchez Salinas Andrés², García Hernández Ana², Cabañas Perianes Valentín², Moya Arnao María², Martínez Marín Amelia³, Navarro Almenzar Begoña⁴, Leal Rubio Juan Diego², Sández Villalobos María², Serrano Jara Claudia², Moraleda Jiménez JM²

¹Hospital Virgen del Castillo; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia.; ³Hospital Universitario de Torrevieja; ⁴Hospital Rafael Méndez

Introducción y objetivos: Pomalidomida es un inmunomodulador aprobado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) refractarios a Bortezomib y Lenalidomida. Habitualmente, se utiliza en no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TASPE), aunque existe un grupo de pacientes refractarios a Lenalidomida que responden a Pomalidomida y que podrían beneficiarse del TASPE. Pomalidomida aumenta la expresión de CXCR4 en la célula madre hematopoyética, esto facilita su unión al estroma medular, y como sucede con Lenalidomida, podría dificultar la movilización. Sin embargo, no contamos con datos a favor o en contra de esta hipótesis y sólo aparece en la literatura una serie de dos casos que se movilizaron con éxito tras recibir G-CSF y Plerixafor. El objetivo de este trabajo es resumir nuestra experiencia en dos casos de movilización en pacientes expuestos a Lenalidomida y Pomalidomida para aportar evidencia a este campo.

Caso 1: Mujer de 69 años con MM IgA Kappa ISS I, R-ISS I con 1q+ y cariotipo hiperdiploide. Recibió, sin obtener respuesta, 6 ciclos de Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona; 3 ciclos de Carfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona; 9 ciclos de Daratumumab y alcanzó respuesta parcial tras 3 ciclos de Pomalidomida-Ciclofosfamida-Dexametasona. Entre los factores de riesgo para fallo de movilización según el grupo italiano de trasplante (GITMO) se encontraba: haber

recibido lenalidomida, más de 2 líneas y edad >65 años. La última dosis de lenalidomida la recibió 13 meses antes de la movilización y la última dosis de pomalidomida 38 días antes. La movilización se realizó con Ciclofosfamida 1.5g/m² y Lenogastrim 5mcg/Kg/12h durante 5 días. Los efectos adversos fueron dolores óseos severos y hematomas locales. El número de células CD34/uL previo a la aféresis fue 86. La aféresis se realizó con el procesador OPTIA continuous, mediante catéter central. La tabla 1 muestra los datos de recolección. *Caso 2:* Mujer de 67 años con MM IgA Kappa ISS III R-ISS III con deleción de p53 y 1q+. Recibió 6 ciclos de Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona con enfermedad estable, 16 ciclos de Pomalidomida-Ciclofosfamida-Dexametasona con respuesta parcial y 4 ciclos de Daratumumab-Bortezomib-Dexametasona con respuesta parcial. Los factores de riesgo para fallo de movilización fueron haber recibido Lenalidomida, radioterapia, más de 2 líneas previas y edad >65 años. Las últimas dosis de lenalidomida y pomalidomida la recibió 20 y 4 meses antes de la movilización respectivamente. Se movilizó con Filgrastim 5 mcg/Kg/12h durante 6 días. El día +4 de movilización presentaba 0.89 células CD34 /uL por lo que se añadió Plerixafor 240mcg/kg/día durante 2 días, alcanzando 11.2 y 5.82 células CD34/uL los días +5 y +6. La aféresis se realizó con el procesador OPTIA continuous mediante accesos periféricos y se precisaron dos días de procedimiento. La tabla 1 muestra los resultados de recolección. Los efectos adversos de la movilización fueron dolores óseos leves.

Conclusiones: En nuestra experiencia es posible la movilización tras la exposición a lenalidomida y pomalidomida utilizando 2 fármacos y respetando el periodo de lavado de 4 semanas. Hemos presentado dos casos y dos estrategias diferentes. El caso 1 movilizó mejor que el caso 2 (86 Vs 11.2 células CD34/uL) y precisó un día menos de aféresis, pero no podemos afirmar categóricamente que estas diferencias se deban al uso de ciclofosfamida. La estrategia que nos parece más eficiente es la movilización con ciclofosfamida + G-CSF y eventual plerixafor para malos movilizadores (<10 células CD34/uL) el día previo a la aféresis.

Tabla 1. Datos de recolección.

	Caso 1	Caso 2
Volemias procesadas	3.12	7.24
CNT x10 ⁹	15.99	64.53
CNT x10 ⁹ /Kg	3.02	12.41
CMN x10 ⁹	8.5	40.73
CMNx10 ⁹ /kg	1.6	7.8
CD34 x10 ⁶	302.37	112.93
CD34 x10 ⁶ /kg	5.71	2.17

*CNT: células nucleadas totales; CMN: células mononucleadas

PO-227

TROMBOSIS ASOCIADA A CATETER VENOSO CENTRAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Acedo Dominguez Natalia¹, Mayor Bastida Carlota¹, Figuera Alvarez Angela¹, Alegre Amor Adrian¹, Aguado Bueno Beatriz¹

¹Hospital Universitario La Princesa

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) requiere inserción de catéter venoso central (CVC), que puede ser causa de infecciones o trombosis^{1,2}. La incidencia de trombosis asociada a catéter en este contexto no está del todo establecida³. Factores influyentes en su desarrollo: del catéter (lucos, localización, tipo), del paciente (eventos previos, infecciones, enfermedad hematológica)⁴ y en contexto de trasplante el acondicionamiento y el daño endotelial.

Material y Métodos: Analizamos retrospectivamente 700 pacientes receptores de TPH en nuestro centro entre 2008 y 2019, respecto al desarrollo de trombosis asociada al catéter a partir del trasplante. Consideramos como tal aquella trombosis parcial o total de vasos de miembros superiores o inferiores, todas diagnosticadas con ecografía-doppler.

Resultados: Las características basales constan en Tabla 1. Se objetivaron eventos trombóticos en 22 de 700 (3,1%), similar a reportes previos^{5,6}, todos con trombosis en miembro superior. La mediana de tiempo transcurrido entre el trasplante y la trombosis fue de 2 meses, el 68% (15) en fase aguda del trasplante (<100 días) y 35% (8) en <30 días.

Tabla 1. Características basales.

Características	Mediana (rango)/n(%)
Edad	47(21-68)
Sexo	
Mujer	9(42%)
Hombre	13(58%)
Diagnostico	
LAM ¹	5(23%)
LAL ²	5(23%)
MM ³	4(17%)
SMD ⁴	4(17%)
LNH ⁵	3 (15%)
LCP ⁶	1(5%)
Tipo de TPH	
Autólogo	3(15%)
Alogénico DNE	9(42%)
Alogénico de hermano HLA idéntico	8(35%)
Haploidéntico	2(8%)
Acondicionamiento	
BU+CY ⁷	8(35%)
Flu+Mel ⁸	4(18%)
CY+TBI ⁹	3(14%)
BEAM ¹⁰	2(8%)
FLAG-IDA+Bu ¹¹	1(5%)
FluBu ¹²	1(5%)
Mel ¹³	1(5%)
BuMel ¹⁴	1(5%)
TBI+Flu ¹⁵	1(5%)
Profilaxis de EICH en TPH alogénico	
CsA + MTX ¹⁶	16 (84%)
CsA + MMF + Cy post ¹⁷	3 (16%)

¹LAM: leucemia Aguda Mieloblástica²LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica³MM: Mieloma Múltiple ⁴SMD: Síndrome Mielodisplásico ⁵LNH: Linfoma No Hodgkin⁶LCP: Leucemia de Células Plasmáticas ⁷BU+CY: Busulfán+ciclofosfamida⁸Flu+Mel: Fludarabina+Melfilán⁹CY+TBI: ciclofosfamida+ irradiación total de cuerpo ¹⁰BEAM: Carbustina+ Citarabina+Empulido+Melfilán¹¹FLAG-IDA: Fludarabina+Arac+ Idarubicina+ Busulfán¹²FluBu: Fludarabina+Busulfán¹³Mel: Melfilán¹⁴Bu+Mel: Busulfán+Melfilán¹⁵TBI+Flu: irradiación total del cuerpo+Fludarabina¹⁶CSA+MTX: ciclosporina+metotrexato¹⁷CsA+MMF+CyPost: ciclosporina+metotrexato+ciclofosfamida post.

Tabla 2. Características de catéter y trombosis.

Características	N (%)
Localización del CVC	
Derecha	12 (57%)
Subclavia derecha	10
Yugular derecha	2
Izquierda	10 (43%)
Subclavia izquierda	9
Yugular izquierda	1
Tipo de CVC	
CVC no tunelizado	12 (57%)
CVC tunelizado (Hickman)	8 (35%)
Reservorio	2 (8%)
Localización de la trombosis	
Derecha	12 (57%)
Izquierda	10 (43%)

La mediana de plaquetas en el momento de la trombosis fue de 74 x10⁹/L (rango 11-303x10⁹/L). Quince pacientes (68%) tenían <100x10⁹/L plaquetas al diagnóstico de la trombosis. El 86% (19) eran trasplantes alogénicos, el 57% (12) recibieron acondicionamiento mieloablativo (CY+TBI y BUCY). Las características del catéter y la trombosis constan en Tabla 2. En el 85% (19) de los casos se retiró el catéter, manteniéndose en el 15% (3), retirándose uno al mes de la trombosis por infección asociada. Al diagnóstico, se anticoagularon con HBPMA dosis ajustada según cifra de plaquetas o manteniendo plaquetas >50x10⁹/L con transfusión en fase aguda. De ellos, 6 no recibieron tratamiento anticoagulante al diagnóstico, 4 por sangrados activos y 2 por situación terminal. No se objetivaron eventos hemorrágicos atribuibles al tratamiento anticoagulante. Mediana de tiempo de anticoagulación fueron 3 meses (rango 2-anticoagulación indefinida), el 46% (10) ≤ 3 meses, 14% (3) entre >3 y ≤ 6 meses y uno recibió anticoagulación indefinida por retrombosis tras retirada de HBPM, recibiendo posteriormente rivaroxaban. El 27% (6) no se mantuvo con tratamiento anticoagulante, por falcimiento (4) y por mal injerto plaquetar (2). En el 23% (5) de pacientes se documentó infección asociada al catéter además de trombosis; 3 por bacterias Gram positivas y uno por bacilo Gram negativo. Se procedió en todos estos casos al recambio del catéter. La mayoría de las infecciones asociadas a catéter ocurrieron en trasplantes alogénicos 80% (4).

Conclusiones: La trombosis es una complicación asociada al uso de

CVC. En nuestro estudio, se observa una incidencia baja en torno al 3%. Respecto a la localización, son más frecuentes las trombosis en lado derecho dado que fue donde se insertaron mayoritariamente, por el mayor riesgo conocido de su inserción en lado izquierdo. En el ámbito del TPH la trombocitopenia severa puede ser un factor protector, aunque en nuestro análisis, más de dos tercios de los pacientes presentan <100.000 plaquetas en el momento de latrombosis. La HBPM es el tratamiento más empleado, con el ajuste de dosis pertinente asociada a retirada del catéter⁷. La mayoría ocurrieron trasplantes alogénicos, sobre todo con acondicionamiento mieloablativo con mayor daño endotelial⁸. Por tanto, los pacientes trasplantados precisan de un manejo individualizado, valorando en cada uno de ellos los riesgos de trombosis del CVC y su tratamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Yeral M, Boga C, Oguzkurt L et al. Tunnelled Central Venous Catheter-Related Problems in the Early Phase of Haematopoietic Stem Cell Transplantation and Effects on Transplant Outcome. 2015.
2. Kansu E. Thrombosis in stem cell transplantation. 2012.
3. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. 2014.
4. Hegerova L, Bachan A, Cao Q et al. Catheter-Related Thrombosis in Patients with Lymphoma or Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. 2020.
5. Gerber D, Segal J, Levy M et al. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. 2008.
6. Pihusch R, Salat C, Schmidt E et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. 2002.
7. Labrador J, González-Rivero J, Monroy R et al. Management patterns and outcomes in symptomatic venous thromboembolism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A 15 year experience at a single center. 2016
8. Richters A, van Vliet M, Peer P, et al. Incidence of and risk factors for persistent gram-positive bacteraemia and catheter-related thrombosis in haematopoietic stem cell transplantation. 2014.

PO-228

TUBERCULOSIS TRAS TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS DE TIPO ALOGÉNICO. SERIE DE DOS CASOS

De la Nuez Melián Haridiana¹, Torres Ochando Melissa¹, González Pinedo Leslie¹, Perera Álvarez María¹, Fernández-Caldas González Paula¹, Borrero Borrego Asunción¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Guerra Domínguez Luisa¹, Molero Labarta Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: La tuberculosis (TBC) es una de las infecciones más relevantes en pacientes inmunodeprimidos debido a su alta morbilidad y mortalidad. En estudios retrospectivos, como el estudio EBMT en el que se incluyeron 29 centros, se observó infección por micobacterias en el 0.79% de los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) de tipo alogénico.

Métodos: Estudio retrospectivo con presentación de dos pacientes diagnosticados de TBC tras realización de TPH alogénico.

Resultados: En los últimos dos años se diagnosticaron dos casos de TBC en el período post-TPH del total de 66 TPH alogénicos que se han realizado en nuestro centro (3.03%). Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales.

	P1	P2
Sexo	Hombre	Hombre
Edad	60	69
Patología	Mieloma múltiple	Mielofibrosis
Tratamiento previo	7 líneas	Alfa-interferón, Busulfán, Ruxolitinib
Tipo de trasplante alogénico	Haploidéntico	Donante no emparentado
Contacto previo TBC	No	Si
Factores de riesgo de TBC	EICR, corticoides	EICR, corticoides
Clinica de presentación	Día +92 post-TPH	Día +149 post-TPH
Diagnóstico	Cultivo de lavado broncoalveolar y broncoaspirado (frotis negativo, PCR positiva)	Cultivo de líquido pleural (frotis y PCR negativos)
Tratamiento	Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol	Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida (hepatotoxicidad), Etambutol
Muerte	Si	No

Presentación clínica: el paciente 1 (P1) debutó con un cuadro clínico de fiebre sin foco y evolución rápida, con deterioro respiratorio inicial hasta una forma diseminada posterior, con afectación neurológica y digestiva grave. El paciente 2 (P2) presentó clínica de astenia intensa y progresiva. Se acompañaba de derrame pleural que apareció después del TPH alogénico y que se mantuvo estable durante meses. El paciente había sufrido un episodio de trombosis esplenoportal un año antes del TPH con hipertensión portal secundaria y ascitis, por lo que se justificó el derrame en este contexto. Sin embargo la ascitis mejoró y el derrame pleural y la astenia empeoraron. Investigamos el tiempo de retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de TBC: 12 días en P1 y 129 días en P2. La confirmación microbiológica tras la toma de muestras para cultivo fue de 3 (P1) y 14 (P2) días.

Conclusiones: Se estima que el diagnóstico de TBC se realiza en una mediana de 257.2 días después del TPH alogénico (rango 21-1410 días). La clínica se puede confundir con otras patologías o aparecer como una enfermedad de evolución lenta. Es importante considerar la TBC entre las posibilidades diagnósticas ante una fiebre de origen desconocido, caquexia progresiva, astenia y en pacientes con infección pasada o contacto previo. El paciente 2 tuvo un contacto previo con TBC que no recordaba, además de granulomas y adenopatías pulmonares calcificadas, que podrían estar relacionadas con una TBC anterior. El pulmón es el órgano más frecuentemente afectado (80%), aunque la forma extrapulmonar y la diseminada pueden presentarse hasta un tercio de los casos. La TBC está asociada con una alta mortalidad después del TPH alogénico, hasta un 25% en la literatura revisada. Además, generalmente hay un retraso medio de 46 días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. TBC debe considerarse en el diagnóstico diferencial de infecciones post-TPH y establecer estrategias preventivas/ terapéuticas adecuadas para reducir la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología.

No conflictos de interés

PO-229

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA. IMPORTANCIA DE LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD PREVIA

Sáez Marín Adolfo Jesús¹, Núñez-Torrón Stock Claudia, Luna de Abia Alejandro, Martín Moro Fernando, García García Irene, Michael Fernández Berta Mercedes, Corona de la Puerta Magdalena, Jiménez Chillón Carlos, Astibia Mahillo Beatriz, García Gutiérrez Valentín, China Rodríguez Anabelle, López Jiménez Javier, Herrera Puente Pilar

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) son un grupo heterogéneo de enfermedades cuyo único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Según las guías internacionales, la citorreducción previa al TAPH se debe considerar cuando existe una alta carga tumoral (mayor del 10% de blastos) aunque no existe consenso en cuál es el límite de enfermedad que tenga repercusión en los resultados del TAPH. Tampoco hay acuerdo en cuál es la mejor estrategia de tratamiento para ello (quimioterapia intensiva o hipometilantes). El objetivo de este estudio es comparar si una mayor o menor carga de enfermedad influye en los resultados del TAPH.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico en el que se han recogido a 24 pacientes con diagnóstico de SMD o leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) sometidos a TAPH entre enero de 2017 y abril de 2020. Se definieron dos grupos: el primero con los pacientes que presentaron menos del 5% de blastos por citología en el aspirado de médula ósea previo al TAPH y el segundo grupo los que tuvieron más del 5% de blastos. Todos los pacientes fueron a TAPH con menos del 10% de blastos. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1 (no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos). La clasificación de SMD y LMMC se ha realizado según los criterios de la World Health Organization de 2016. El análisis estadístico empleado han sido la distribución de χ^2 para las variables cuantitativas y la t de student para las cualitativas. Para el análisis de supervivencia los métodos empleados han sido la regresión de Cox y la curva de supervivencia mediante Kaplan-Meier.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Variables	< 5% de blastos n= 17	>5% de blastos n= 7
Datos demográficos		
Edad al TPH, mediana (min-máx)	59 (42-70)	59 (39-64)
Sexo M/V	5/12	3/4
Enfermedad de base, n (%)		
- Exceso de blastos tipo 1	3 (17,6)	4 (57,1)
- Exceso de blastos tipo 2	10 (58,8)	3 (42,9)
- Delección del 5q	1 (5,9)	NA
- Sideroblastos en anillo	1 (5,9)	NA
- LMMC tipo 0	1 (5,9)	NA
- LMMC tipo 2	1 (5,9)	0 (0)
Tratamiento previo, n (%)		
- Ninguno	4 (23,5)	2 (28,6)
- Hipometilantes	5 (29,4)	5 (71,4)
- Intensivo	8 (47,1)	0 (0)
Índices pronósticos, n (%)		
IPSS		
- < Intermedio 2, n (%)	3 (20)	1 (14,3)
- >= Intermedio 2, n (%)	12 (80)	6 (85,7)
IPSS-R		
- <3,5, n (%)	1 (6,7)	0
- >= 3,5, n (%)	14 (93,3)	7 (100)
EBMT score, n (%)		
- <=3	7 (41,2)	3 (42,9)
- >3	10 (58,8)	4 (57,1)
Características del TPH		
Tipo de donante		
- Emparentado	7 (41,2)	2 (28,5)
- No emparentado	5 (29,4)	4 (57,1)
- Haploidéntico	5 (29,4)	1 (14,3)
Intensidad del acondicionamiento		
- Mieloablatoivo, n (%)	6 (35,3)	3 (42,9)
- Intensidad reducida, n (%)	11 (64,7%)	4 (57,1)

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 8,5 meses. La supervivencia global (SG) de la cohorte completa a los 24 meses fue del 70% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 59%. La SG a los 24 meses de los 17 pacientes con menos del 5% de blastos fue del 72% y la de los 7 del grupo con más del 5% fue de 64% con una Hazard ratio (HR)= 0,9 y un IC del 95% entre 0,2 y 5,1 y p=0,977 (Figura 1). La SLE a los 24 meses de seguimiento del primer grupo fue del 64% y del segundo del 52% con una HR= 1,6 y un IC del 95% de 0,4-6,6; p=0,5 (Figura 2). Del primer grupo 4 pacientes no recibieron ningún tratamiento, 5 hipometilantes y 8 intensivo; del segundo 2 no recibieron ningún tratamiento y 5 hipometilantes; previos al TAPH.

Conclusión: A diferencia de otras enfermedades en las que llegar al TAPH con la menor carga de enfermedad posible se relaciona con unos mejores resultados, en los SMD/LMMC aunque comparten (y se equiparan) ciertas similitudes con la leucemia mieloblástica aguda, puede tener menos repercusión. A tenor de nuestros resultados, un número de blastos menor no se relaciona con una mejor SG/SLE por lo que otros factores podrían ser determinantes (citogenética/biología molecular).

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

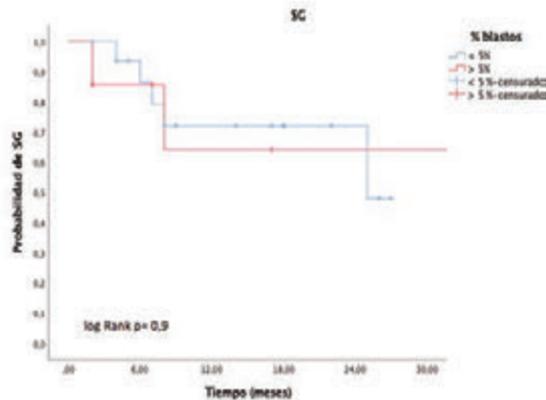


Figura 1. SG entre <5% y > 5% de blastos.

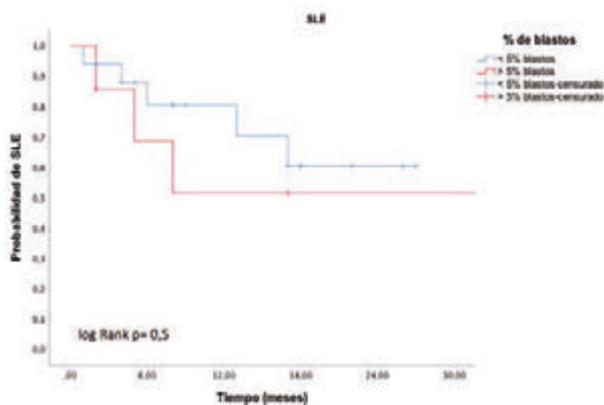


Figura 2. SLE entre < 5% y > 5% de blastos.

Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

PO-230

RESPUESTA A "SWITCH" DE ANÁLOGOS DE LA TROMBOPOYETINA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE: IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RESPUESTA

Jiménez Chillón Carlos¹, Jiménez Martín Ana¹, Luna de Abia Alejandro¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Pérez Lamas Lucía¹, García García Irene¹, Velázquez Kenedy Kyra¹, Arrontes Caballero Enrique¹, Meijón Ortigueira María del Mar¹, Saez Marín Adolfo Jesús¹, Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Martín Moro Fernando¹, López Jiménez Francisco Javier¹, Moreno Jiménez Gemma¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Desde la introducción de los análogos del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) en la práctica clínica, progresivamente se han posicionado como segunda línea de tratamiento en pacientes con PTI corticodependiente o refractaria a corticoides. Estudios previos han valorado la utilidad y eficacia del cambio o *switch* entre estos fármacos en diferentes supuestos. El objetivo de este estudio es la identificación de factores que puedan implicar una peor respuesta o tolerancia inicial, al realizar el *switch* de TPO-RA.

Tabla 1. Pacientes en tratamiento con TPO-RA que requirieron *switch* del mismo frente a pacientes en los que se mantuvo el tratamiento inicial.

	Switch de tratamiento (N=12)	Sin cambio de tratamiento (N=55)	p
Edad inicio, mediana (RIC)	63 (56-74)	67 (53-80)	0,597
Mujer, n (%)	5 (41,7)	31 (56,4)	0,856
PTI secundaria, n (%)	3 (25)	13 (23,6)	1
Meses desde diagnóstico hasta inicio de TPO-RA, mediana (RIC)	77 (72-149)	10 (3-133)	0,029
Tratamiento			
Líneas de tratamiento, mediana (RIC)	1 (1-3)	1 (1-3)	0,024
Tratamiento con eltrombopag, n (%)	8 (66,7)	49 (89,1)	0,7
Semanas de tratamiento, mediana (RIC)	28 (22-149)	61,7 (13-169)	0,877
Respuesta, n (%)			
No	2 (16,7)	2 (3,6)	0,144
RP	3 (25)	11 (20)	0,7
RC	7 (58,3)	42 (76,4)	0,281
Días hasta respuesta, mediana (RIC)	14 (8-42)	14 (7-29)	0,654
Eventos adversos			
Trombosis, n (%)	3 (25)	3 (5,5)	0,066
Hemorragia, n (%)	3 (25)	10 (18,2)	0,689

Abreviaturas: RP: respuesta parcial; RC respuesta completa

Tabla 2. Respuesta inicial y tras realizar el cambio de tratamiento a otro TPO-RA.

(A)	Motivo cambio del tratamiento inicial			
	No respuesta	Respuesta parcial	Pérdida de respuesta	Tromboembolismo
Eltrombopag, n (%)	2 (25)		4 (50)	2 (25)
Romiplostim, n (%)		1 (25)	2 (50)	1 (25)

(B)	Respuesta tras cambio de tratamiento		
	Respuesta parcial	Respuesta completa	RC con retirada de tratamiento
Eltrombopag, n (%)	2 (50)		2 (50)
Romiplostim, n (%)	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (12,5)

(A) Motivo de cambio del tratamiento inicial y fármacos empleados. (B) Respuesta tras *switch*. Abreviaturas: RC: respuesta completa.

Métodos: Se realizó un estudio unicéntrico retrospectivo, con análisis de variables de pacientes con PTI tratados con TPO-RA entre mayo de 2010 y mayo de 2020 que hubieran completado al menos 2 meses de tratamiento con el mismo fármaco. Se excluyeron aquellos con datos incompletos o falta de seguimiento. La elección del tratamiento se determinó de forma individualizada, atendiendo también a las preferencias del paciente e impacto en su calidad de vida. Las variables categóricas se compararon mediante χ^2 o test de Fisher. La distribución de variables continuas se valoró mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y gráficas Q-Q, expresándose como mediana y rango intercuartílico y comparándose mediante la U de Mann-Withney. Todos los test estadísticos empleados fueron bilaterales, considerándose estadísticamente significativo un nivel $p < 0,05$ (paquete IBM SPSS v23.0).

ticamente significativo un nivel $p < 0,05$ (paquete IBM SPSS v23.0).

Resultados: Entre los 67 pacientes que recibieron tratamiento con TPO-RA en el contexto de PTI tanto primaria como secundaria, 12 (17,9%) requirieron *switch* del tratamiento inicial debido a efectos secundarios o pérdida/ausencia de respuesta. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo, edad al inicio. Encontramos diferencias significativas en cuanto a líneas previas de tratamiento ($p=0,024$); así como en meses desde el diagnóstico hasta el inicio de TPO-RA ($p=0,029$), ver Tabla 1. 8 pacientes (66,6%) recibieron inicialmente eltrombopag, realizándose *switch* por trombosis venosa (2); pérdida de respuesta (4) y no respuesta (2). 4 pacientes (33,3%) se trataron inicialmente con romiplostim, sustituyéndose por trombosis venosa (1); respuesta parcial (1) y pérdida de respuesta (2). Tras realizarse *switch* de TPO-RA, 9 (75%) de los pacientes mantuvieron o alcanzaron RC. Como complicaciones, se dio un episodio de trombosis venosa y un paciente desarrolló LMA asociada a mielodisplasia. Así mismo, se produjeron 6 episodios de complicación hemorrágica, de las cuales 2 fueron de grado 3 o superior de la OMS.

Conclusiones: El inicio de TPO-RA en pacientes con PTI aguda y persistente, y menores líneas de tratamiento previo, podría suponer una mejor respuesta inicial. Los pacientes con fallo de respuesta o eventos adversos, pueden beneficiarse del "*switch*" de TPO-RA en la estrategia terapéutica. Esta respuesta parece ser independiente del fármaco empleado inicialmente, como se ha comprobado en estudios previos. Nuestros resultados identifican como peores candidatos para esta alternativa las PTI crónicas y aquellas que han recibido más de una línea terapéutica previa.

PO-231

COMPLICACIONES TROMBOTICAS EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE TRATADOS CON ANÁLOGOS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA: EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Jiménez Chillón Carlos¹, Jiménez Martín Ana¹, Luna de Abia Alejandro¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Pérez Lamas Lucía¹, García García Irene¹, Velázquez Kenedy Kyra¹, Arrontes Caballero Enrique¹, Meijón Ortigueira María del Mar¹, Saez Marín Adolfo Jesús¹, Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Martín Moro Fernando¹, López Jiménez Francisco Javier¹, Moreno Jiménez Gemma¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Paradójicamente, los pacientes con trombocitopenia inmune (PTI) presentan una mayor tendencia de fenómenos trombóticos, tanto venosos como arteriales. Este riesgo es mayor en ciertos subgrupos, como aquellos en tratamiento con análogos del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA). El objetivo de este estudio es identificar factores de riesgo de complicación trombótica en este subgrupo y definir la estrategia terapéutica más segura para cada caso.

Métodos: Se realizó un estudio unicéntrico retrospectivo, con análisis de variables de pacientes con PTI tratados con TPO-RA entre mayo de 2010 y mayo de 2020 que hubieran completado al menos 2 meses de tratamiento con el mismo fármaco. Se excluyeron aquellos con datos incompletos o falta de seguimiento. La elección del tratamiento se determinó de forma individualizada, atendiendo también a las preferencias del paciente e impacto en su calidad de vida. Las variables categóricas se compararon mediante χ^2 o test de Fisher. La distribución de variables continuas se valoró mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y gráficas Q-Q, expresándose como mediana y rango intercuartílico y comparándose mediante la U de Mann-Withney. Todos los test estadísticos empleados fueron bilaterales, considerándose estadísticamente significativo un nivel $p < 0,05$ (paquete IBM SPSS v23.0).

Resultados: Se incluyeron 67 pacientes, que recibieron un total de 79 tratamientos, dado que 12 requirieron *switch* por falta de respuesta o efectos secundarios. En nuestra población, se dio una incidencia de 4,95 eventos por persona-año de tratamiento. Del total de pacientes, 61 (77,2%) recibieron eltrombopag, presentando 4 eventos de trombosis venosa y uno arterial (8,1%). De los 18 tratamientos con romiplostim, 2 pacientes (11,1%) presentaron trombosis venosa. La mediana de plaquetas en el evento fue de 89.000/mcL (RIC 15.200-115.700). No encontramos diferencias en cuanto a edad al inicio, sexo, factores de riesgo cardiovasculares, fármaco empleado, ni factores protrombóticos añadidos a la PTI; ver Tabla 1. En nuestra serie de pacientes identificamos como factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas

cas: la esplenectomía previa (RR 12,5 (IC 95%: 2,16-72,152)); así como el tratamiento con más de una línea (RR 1,280 (IC 95%: 1,066-1,538)) y la PTI secundaria (RR 5,067 (IC 95%: 1,022-25,129)), ver Figura 1.

Conclusiones: Tal y como se describe en la bibliografía, en nuestra serie se confirma el aumento en la incidencia de tromboembolia en pacientes con PTI tratados con TPO-RA. La esplenectomía previa y el haber recibido tratamientos con más de una línea, también se identifican como factores de riesgo protrombótico para este subgrupo, añadiéndose la PTI secundaria como otro potencial factor a considerar. Estos factores de riesgo y la coexistencia de otros factores protrombóticos deben ser evaluados integralmente en la estrategia terapéutica de los pacientes con PTI. Por otro lado, en aquel subgrupo tratado con TPO-RA, debe considerarse una profilaxis antitrombótica de muy alto riesgo ante situaciones emergentes que puedan suponer un riesgo trombótico sobreañadido.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Tabla 1. Pacientes que presentaron eventos trombóticos durante el tratamiento frente a aquellos que no desarrollaron eventos trombóticos.

Características	Eventos trombóticos (N=7)	No trombosis (N=72)	p
Edad inicio, mediana (RIC)	61 (57-67)	68 (54-80)	0,273
Hombre, n (%)	5 (71,4)	33 (45,8)	0,252
PTI 2ª, n (%)	4 (57,1)	15 (20,8)	0,053
Meses desde diagnóstico, mediana (RIC)	70 (2-109)	33 (5-139)	0,843
Tratamiento			
Líneas de tratamiento, mediana (RIC)	2 (2-3)	1 (1-2)	0,004
Esplenectomía previa, n (%)	5 (71,4)	12 (16,7)	0,004
Tratamiento con eltrombopag, n (%)	5 (71,4)	56 (77,8)	0,655
Semanas de tratamiento, mediana (RIC)	87 (22-213)	48 (14-159)	0,365
Factores asociados, n (%)			
HTA	4 (57,1)	28 (38,9)	0,432
DL	4 (57,1)	21 (29,2)	0,199
DM	1 (14,3)	11 (15,3)	1
Factores protrombóticos	1 (14,3)	12 (16,7)	0,888
Antiagregación	0 (0)	6 (8,4)	0,729
Anticoagulación	0 (0)	5 (6,9)	1
Respuesta clínica, n (%)			
RC	6 (85,7)	51 (70,8)	0,666

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; RC: respuesta completa. Factores protrombóticos evaluados: neoplasia activa, arritmias o valvulopatías, predisposición adquirida o hereditaria.

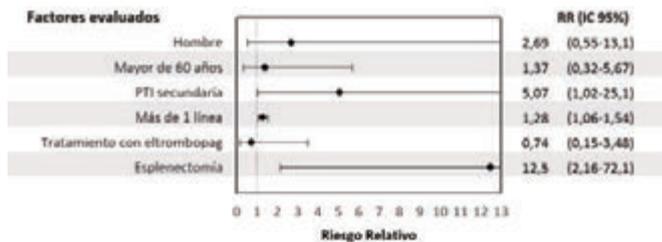


Figura 1. Forest plot de riesgo relativo para eventos trombóticos.

PO-232

VARIABLES PRONÓSTICAS EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA INFANTIL

González de Pablo Jesús¹, González-Vicent Marta, Andrés Esteban Eva María¹, Gálvez Eva, Zubicaray Josune, Castillo Ana, Pérez Maroto Florencia, Madero Luis, Sevilla Julián, Sebastián Elena

¹Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Introducción: La evolución de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) puede ser diferente entre pacientes. Hemos analizado si las variables descritas con impacto pronóstico inciden en la evolución de los pacientes con PTI del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Se consideran pacientes recuperados aquellos que alcanzan valores superiores a 100000 plaquetas/uL durante al menos 6 semanas sin tratamiento. Los

pacientes que continúan con trombocitopenia después de 12 meses desde el diagnóstico se consideran crónicos.

Material y métodos: Se han revisado retrospectivamente los datos de 111 pacientes con PTI en seguimiento en nuestro hospital, desde 2015 hasta 2020, con un rango de edad de 0 a 17 años. De ellos 62 se recuperaron y 49 no. 44 de los 111 pacientes evolucionaron a PTI crónica.

Resultados: La edad (p=0.005), el recuento al diagnóstico de leucocitos (p=0.005) y linfocitos (p=0.0029) y no haber necesitado tratamiento (p=0.03) están relacionados con una mayor probabilidad de recuperación. En el análisis multivariado mantuvo su significación el recuento de linfocitos al diagnóstico (p=0.04). La edad (p=0.007), un bajo recuento de linfocitos (p=0.037) y haber recibido tratamiento con inmunoglobulinas (p=0.009) aumentan la probabilidad de desarrollar PTI crónica. En el análisis multivariado mantuvo su significación el recuento de linfocitos al diagnóstico (p=0.05) y el tratamiento con inmunoglobulinas (p=0.001).

Conclusiones: La edad y el recuento de linfocitos al diagnóstico pueden servir como valores pronósticos en la probabilidad de recuperación de la PTI. El recuento de linfocitos al diagnóstico y el tratamiento con inmunoglobulinas podrían influir en la evolución a PTI crónica.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

PO-233

ELTROMBOPAG VS ROMIPOSTIN EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE. ASPECTOS PRÁCTICOS

Jiménez Bárcenas Reyes¹, Mingot Castellano María Eva¹, Pedrote Amador Begoña¹, Soriano Martínez María¹, Núñez Vázquez Ramiro José¹, Rodríguez Martorell Fco. Javier¹, Pérez Simón José Antonio¹

¹HU Virgen del Rocío

Introducción y Objetivos: Los análogos del receptor de la trombopoyetina (R-TPO-A) son el tratamiento de segunda línea más usado en la actualidad en la trombocitopenia inmune (TI). Existen dos R-TPO-A: romiplostin, usado en dosis semanal subcutánea y eltrombopag, en dosis oral diaria. Presentamos las características de nuestros pacientes en tratamiento con alguno de los dos análogos.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo en el que se incluyen pacientes adultos diagnosticados de trombocitopenia inmune primaria o secundaria persistente o crónica en tratamiento con alguno de los dos análogos de la trombopoyetina. Se analizan las características de cada grupo (tratados con eltrombopag y tratados con romiplostin), las dosis utilizadas, las respuestas alcanzadas y el coste de cada uno de los fármacos.

Resultados: Veintiseis pacientes se encuentran en tratamiento con eltrombopag. Distribución por sexos: 17 mujeres y 9 varones. Mediana de edad 55 (rango 17-92). La media de tratamientos previos recibidos es 2.9. En 5 pacientes el diagnóstico es TI secundaria. Tres pacientes se encuentran esplenectomizados. Una paciente ha recibido romiplostin previamente, sin respuesta. La dosis media de eltrombopag es 46,6 mg/día (en esplenectomizados 46,4 mg/día y en no esplenectomizados 46,8 mg/día). Diecisiete pacientes se encuentran en respuesta completa (plaquetas >100 x10e9/L) y nueve en respuesta parcial (plaquetas >50 x10e9/L). Cinco pacientes reciben la dosis máxima diaria recomendada para trombocitopenia inmune. Tres pacientes se encuentran en proceso de discontinuación del fármaco. No hemos encontrado eventos trombóticos en nuestra serie ni otros efectos adversos reseñables. El coste diario por paciente es 51,45 euros. Doce pacientes se encuentran en tratamiento con romiplostin. Distribución por sexos: 8 mujeres y 4 varones. Mediana de edad 58 (rango 36-76). La media de tratamientos previos recibidos es 4.2. En 3 pacientes el diagnóstico es TI secundaria. Cinco pacientes se encuentran esplenectomizados. Todos los pacientes han recibido eltrombopag previamente, sin respuesta. La dosis media de romiplostin es 268,42 mcg/semana (en esplenectomizados 264 mcg/semana y en no esplenectomizados 272,85 mcg/semana). Ocho pacientes se encuentran en respuesta completa y cuatro en respuesta parcial. Ningún paciente recibe la dosis máxima por peso recomendada para trombocitopenia inmune. Dos pacientes se encuentran en proceso de discontinuación del fármaco. No hemos encontrado efectos adversos reseñables. El coste diario por paciente es 57,14 euros.

Conclusiones: Las dosis medias de los dos R-TPO-A usadas en nuestra serie son similares a las utilizadas en los ensayos clínicos. Ambos fármacos son equivalentes desde el punto de vista económico. El motivo para un uso más extendido de eltrombopag es la vía oral, sin embargo, este fármaco presenta ciertos problemas de absorción e interacción con alimentos y suplementos minerales, que en determinados casos son resueltos con el cambio a romiplostin.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en este estudio.

PO-234

DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA PTT DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Alcalde Mellado Patricia¹, Sánchez Llorca Paula¹, Mingot Castellano María Eva¹, Escamilla Gómez Virginia¹, Calderón Cabrera Cristina¹, Pérez Ortega Laura¹, González Campos José¹, Martín Sánchez Jesús¹, Martín Domínguez Francisco Manuel¹, Peréz Simón José Antonio¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) es una enfermedad rara secundaria al déficit adquirido de la proteína ADAMTS13 que motiva el desarrollo de trombos en la microvasculatura. Se trata de una enfermedad sistémica con una mortalidad del 90% sin el tratamiento adecuado y del 20% en el caso de recibirlo. La morbilidad secundaria por eventos isquémicos especialmente neurológicos, hipertensión arterial y depresión afecta a más del 30% de los sujetos.

Objetivos: Definir el perfil clínico de los pacientes tratados en nuestro centro y evaluar la eficacia y morbimortalidad a largo plazo.

Métodos: Estudio retrospectivo, unicéntrico donde se recogen datos del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes diagnosticados de PTTa en nuestro centro entre 2010 y 2020. Los criterios de diagnóstico, respuesta clínica, remisión clínica, exacerbaciones y recaídas son los descritos por Scully et al en 2017.

Resultados: Hemos analizado un total de 17 pacientes que implican 42 episodios agudos. El 65% de los pacientes son mujeres, siendo la mediana de edad de la serie 40+/-13,5 años, sin diferencias entre sexos. El 17% tiene al menos un factor de riesgo vascular y el 22% patologías autoinmunes de base. El 45% de los episodios cursan con cuadros neurológicos (cefalea 21%, alteración conciencia 18%, focalidad neurológica 15%, crisis comiciales 6%), dolor abdominal 18%, insuficiencia renal grado 2 o más 15%, cardiopatía isquémica 3%. Los niveles de ADAMTS13 <5% y la presencia de inhibidor al diagnóstico está disponible en el 92% de los sujetos con unos niveles medios de 0,79+/-2%. El 69% de los pacientes presentan un score PLASMIC de 6 o más. Los parámetros de laboratorio básicos al diagnóstico fueron Hemoglobina 9,4+/-4,6gr/L, Plaquetas 26+/-28x10⁹/L, esquistocitos 1,9+/-1,3, LDH 1036+/-669 U/L. El 100% de los sujetos recibieron esteroides (CT) y recambios plasmáticos (RP), Cuatro pacientes han asociado rituximab (1º recaídas) y 2 de ellos caplacizumab (3º recaída y diagnóstico). La media de RP es de 12+/-6 del global de la serie (RP 12+/-6; rituximab 14.3+/-1,5; caplacizumab 6+/-1). El 24% de los sujetos han presentado exacerbaciones. Con una mediana de seguimiento de 17 meses (rango, 11 a 34.5 meses), el 35% de los pacientes han presentado una recaída o más con una mediana de tiempo a la recaída de 17 meses (rango, 14 a 35 meses). El 33% presentó infecciones que precisaron ingreso o valoración hospitalaria en el contexto de tratamiento inmunosupresor, 11% miopatía esteroidea, 10% antiagregación indefinida, 15% ansiedad/depresión.

Conclusiones: En nuestra experiencia el score PLASMIC no identifica como de riesgo al 30% de los sujetos por lo que la confirmación de laboratorio resulta básica. La PTTa es una enfermedad grave, siendo el tratamiento con RP y corticoides un tratamiento seguro en nuestra experiencia. No obstante, la alta tasa de recaídas y exacerbaciones, el consumo de recursos hospitalarios y plasma y la morbilidad a largo plazo tiene un margen de mejora que debemos conocer en nuestro medio para valorar la introducción de nuevos fármacos disponibles en el mercado.

PO-235

BENEFICIO DEL TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB EN LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR LEISHMANIASIS VISCERAL. A PROPOSITO DE UN CASO

Cornejo Calvo ME¹, Pérez González JA¹, Martínez Hellín A¹, Muñoz Medina L¹, Pérez Gutiérrez EM¹

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Introducción: La Leishmaniasis visceral (LV) o Kala Azar es una infección zoonótica producida por el parásito *Leishmania* spp transmitido a través de la picadura del mosquito *Phlebotomus* o *Lutzomyia*. Es mucho más frecuente en áreas endémicas y una causa poco común de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria (LHHs), que consiste en una disregulación de linfocitos T y células NK y en una activación macrofágica descontrolada. El torrente de citoquinas generado (IFN-gamma, IL-1, 6, 10, 12 y 18) y la hemofagocitosis descontrolada resultan en un estado hiperinflamatorio potencialmente mortal. Las manifestaciones clínico-analíticas entre la LHH y la LV pueden ser superponibles, dificultando el diagnóstico. La infección se objetiva mediante visualización de amastigotes parasitarios en el órgano afecto junto con evidencia microbiológica (PCR, serología y antigenuria). La anfotericina B es el tratamiento de elección, junto a corticoterapia e Inmunoglobulinas en caso de LHHs y no respuesta al tratamiento inicial.

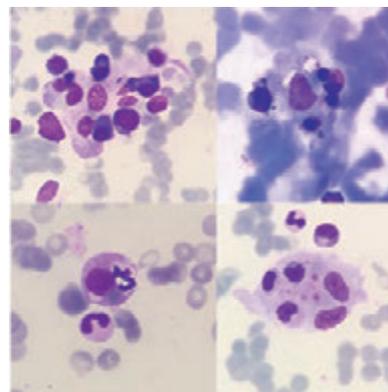


Figura 1.

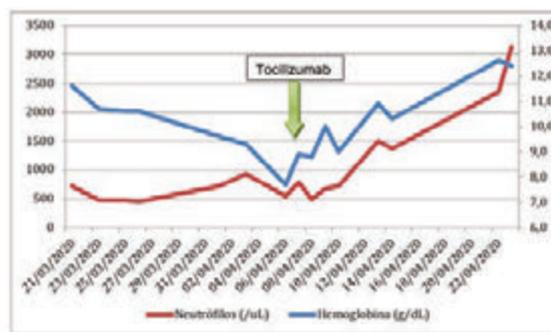


Figura 2.

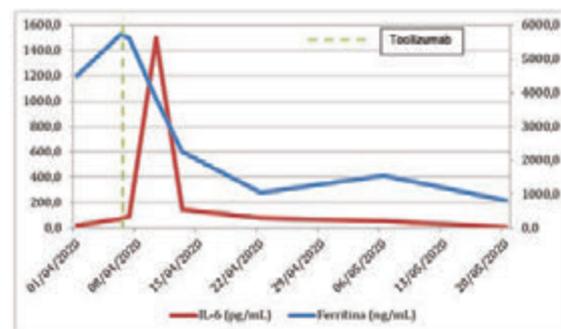


Figura 3.

Resultados: Varón de 51 años con antecedentes personales de Artritis Psoriásica desde 2015 y en tratamiento con Adalimumab 40 mg/15 días y Metotrexate 20 mg/semana y Leishmaniasis cutánea (*Leishmania infantum*) en pabellón auricular en febrero de 2019, no tratada. Consulta en el Servicio de Urgencias por fiebre de 2 semanas de duración y malestar general. Presenta una pancitopenia progresiva, mostrando Hemoglobina 10.7 g/dL, Leucocitos 1.300/uL (recuento absoluto de neutrófilos de 470/uL) y Plaquetas 33.000/uL, sin hallazgos remarcables en el frotis de sangre periférica. Las serologías víricas y la PCR para SARS-CoV2 fueron negativas; la antigenuria para Leishmania fue positiva. La TC abdominal mostró hepatomegalia leve y esplenomegalia de 19 cm, junto con adenopatías mesentéricas e inguinales de hasta 24 mm. El paciente es ingresado en el Servicio de Enfermedades Infecciosas con diagnóstico de sospecha de Leishmaniasis Visceral e iniciándose tratamiento con Anfotericina B Liposomal 5 mg/Kg diaria según esquema del propio Servicio. El posterior estudio analítico mostró, LDH 328 U/L, PCR 77.4 mg/L, IL-6 19.2 pg/mL, Ferritina > 4.500 ng/mL, haptoglobina 233 mg/dL, triglicéridos 217 mg/dL, AST/ALT 221/135 U/L y CD25s > 7500 U/mL. Se realiza un aspirado medular (Figura 1) que, junto con PCR Leishmania positiva en sangre periférica y médula ósea y la aplicación del HScore con probabilidad de 94% y el HLH-2004 score con 6/8 ítems cumplidos, se diagnostica al paciente de LHHs a LV, añadiendo al tratamiento Dexametasona según protocolo HLH-2004 y Gammaglobulina intravenosa. A pesar de las medidas instauradas junto con antibioterapia, 17 días después del ingreso persiste la pancitopenia, fiebre > 38°C, afectación hepática y estado hiperinflamatorio con IL-6 87.5 pg/mL, decidiéndose administrar una dosis única de Tocilizumab 8 mg/Kg (ver Figuras 2 y 3). La fiebre desapareció en 48 horas y las alteraciones analíticas se normalizaron completamente en 1.5 meses. Se realizó descenso de Dexametasona según protocolo HLH-2004. Actualmente se ha reiniciado Adalimumab y continúa con dosis mensuales de Anfotericina B.

Conclusiones: Existe poca evidencia científica acerca del manejo dirigido de la tormenta de citoquinas generada en la LHHs. El bloqueo de la acción de IL-6 con Tocilizumab a dosis estándar permitió un adecuado manejo del estado proinflamatorio y de la infección, sin efectos secundarios y con buena tolerancia. La experiencia con Tocilizumab en la LHHs a LV es extremadamente limitada. La mejor comprensión de la fisiopatología entre esta entidad y su similitud con otros estado de hiperactivación y disregulación inmune permitirán establecer mejores esquemas terapéuticos.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-236

N-ACETILCISTEÍNA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE DE PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA: EXPERIENCIA CON SIETE CASOS

Leal Rubio Juan Diego¹, Español Morales Ignacio¹, Cano Molina José Ángel¹, Gómez Espuch Joaquín¹, Monserrat Coll Jorge¹, Sánchez Villalobos María¹, Navarro Almenzar Begoña¹, Fernández Poveda Elena¹, Serrano Jara Claudia¹, Blanquer Blanquer Miguel¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Moraleda Jiménez José María¹

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 recaídas 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 siete casos de PTT adquirida (una PTT refractaria, la del paciente 1) tratados con NAC, junto con recambios plasmáticos y esteroides, entre septiembre de 2018 y junio de 2020. 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 recaídas.

Resultados: Las características demográficas, clínicas y analíticas al diagnóstico, así como el tratamiento y su respuesta alcanzada pueden ob-

servarse en Tabla 1.

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 recaídas, es cómoda y puede ser efectiva al no haberse objetivado, por el momento, recaídas en nuestra serie.

PO-237

SÍNDROME DE GOOD DIAGNOSTICADO TRAS LA APARICIÓN DE APLASIA PURA DE SERIE ROJA Y TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA ADQUIRIDA

Cuevas Beatriz¹, Lista Teresa², Cuevas Maria Victoria¹, Campuzano Veronica¹, Díaz-Galvez Francisco Javier¹, Olazábal Juan¹, De Vicente Pilar¹

¹Servicio De Hematología. Hospital Universitario De Burgos; ²Servicio De Anatomía Patológica. Hospital Universitario De Burgos

Introducción: El síndrome de Good, descrito por Robert A. Good en 1954 es una inmunodeficiencia adquirida de inicio en la 4ª o 5ª década de la vida caracterizada por la presencia de timoma junto con hipogammaglobulinemia así como, ausencia de linfocitos B, linfopenia CD4+ y la inversión del cociente CD4+/CD8+. Esta patología facilita la aparición de complicaciones infecciosas e inmunes. **Paciente:** Presentamos el caso de un paciente varón de 40 años que como antecedentes refería haber presentado en enero/2019 diarrea crónica secundaria a infección por *Campylobacter jejuni* con pérdida de 20 kilos de peso; en agosto/2019 había sido sometido a una timectomía (con histología de timoma subtipo B, estadio I de la clasificación de Masaoka sin miastenia). En enero/2020, fue remitido a nuestro centro por hematuria detectándose anemia y trombocitopenia.

Resultados: se realizaron los siguientes estudios: Hemograma: hemoglobina 11.5 gr/dl VCM 76 fl leucocitos 10,3 x 10⁹/L, plaquetas 2 x 10⁹/L, reticulocitos 0.2% (5.4 x 10³/μL). Las cifras de coagulación, Coombs D, bioquímica, metabolismo del hierro, vitamina B12, ácido fólico, hormonas tiroideas y complemento, fueron normales. Los anticuerpos anti-DNA, ANA y la serología de virus B, C y VIH fueron negativos. El estudio de anticuerpos anticélulas parietales, antifactor intrínseco, anticardiolipina Ig G e Ig M, ANCA (MPO), antimicrosomales (A-TPO), ANCA (PR3), antirreceptor de acetilcolina, anti-receptor de TSH, anti-tiroglobulina arrojó un resultado negativo. En el proteinograma en suero y orina no se apreciaba banda monoclonal. La determinación de Inmunoglobulinas mostró los siguientes valores: Ig A <27.9 mg/dL (70-400), Ig G 62.8 mg/dL (700.0-1600), Ig M <17.6 mg/dL (40.0-230); las subclases de Ig G presentaban cifras bajas excepto la IgG4. El despistaje de hemoglobinuria paroxística nocturna fue negativo. La citometría de flujo reveló una ausencia de Linfocitos B (CD19): 0%. Con Linfocitos T (CD3) del 93,43% (Ratio CD4/CD8: 1,23). El aspirado de médula ósea era ligeramente hiper celular pero sin progenitores megacariocíticos ni eritroides (Figura 1). El cariotipo y el estudio HIS fueron normales. En la biopsia ósea no se reconocían colonias de serie eritroide ni de megacariocitos (negatividad para Glicoforina C y CD31/CD61 respectivamente). Se observaba un leve incremento del número de linfocitos T de aspecto maduro, intersticiales y en pequeños agregados menores de 1 mm positivos para CD3, siendo positivos para CD4 y CD8 en proporción aparentemente habitual y no se identificaban linfocitos B (PAX5, CD79a y CD20 negativos) (Figura 2). Se solicitó un PET en el que no se evidenció patología metabólicamente activa. Ante la sospecha del origen inmune de la anemia y trombocitopenia, se inició tratamiento con Inmunoglobulina (1gr/kg/día x 2 días) y corticoides a 1 mg/kg; posteriormente con el diagnóstico de aplasia pura de serie roja (APSR) y trombocitopenia amegacariocítica adquirida (TAMA) recibió ciclosporina y eltrombopag; este se suspendió a los 14 días por normalización de la cifra plaquetas; posteriormente, se procedió a disminuir la dosis de ciclosporina pues a los 92 días del inicio del cuadro se objetivó una cifra de hemoglobina normal (Figura 3).

Conclusiones: El síndrome de Good debe sospecharse en un paciente con antecedente de timoma que presenta hipogammaglobulinemia junto con complicaciones infecciosas y/o autoinmunes. El tratamiento con ciclosporina y eltrombopag fue eficaz.

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

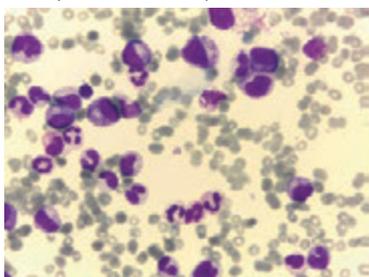


Figura 1.

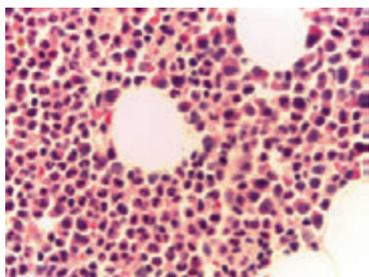


Figura 2.

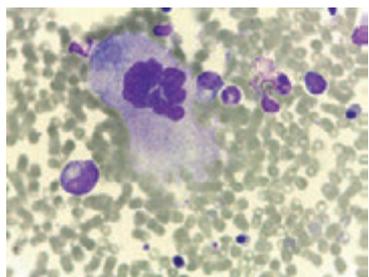


Figura 3.

PO-238
TROMBOCITOPENIA INMUNE INDUCIDA POR ADIRO®: A PROPOSITO DE UN CASO

Millacoy Austenritt DP¹, Lorza Gil L¹, Anduaga Lescano E¹

¹Hospital Reina Sofía de Tudela

Introducción: La Trombocitopenia Inmune Inducida por Fármacos (TIIF) puede ser desencadenada por fármacos ampliamente conocidos. Su presentación va desde formas leves hasta formas graves con alto riesgo hemorrágico. Ocurre en torno a los 5-10 días tras la exposición al fármaco y su incidencia se estima en torno a 10 personas / millón de habitantes, pero podría estar infravalorada en algunos grupos como la población anciana polimedicaada o en pacientes ingresados expuestos a múltiples fármacos. El diagnóstico podría realizarse mediante detección de anticuerpos dependientes de fármacos, aunque no suelen estar disponibles, su sensibilidad y especificidad son inciertas. Por tanto, el diagnóstico debe hacerse en base a la sospecha clínica

Material y Métodos: Se describe el caso de un varón de 73 años que acude a urgencias por presentar petequias y equimosis. En la analítica se objetiva trombopenia grave (<1x10⁹/L). Cinco días antes había ingresado para un cateterismo por cardiopatía isquémica con colocación de un *stent* farmacoaactivo, por lo que se inició doble antiagregación con clopidogrel y Adiro®. El curso clínico de la enfermedad se resume en la Figura 1. Se inicia tratamiento con ciclos de dexametasona 40 mg e inmunoglobulinas a dosis de 1mg/kg día por 2 días por alta sospecha de trombocitopenia inmune primaria (PTI) con buena respuesta. Se decide reintroducir la antiagregación solo con Adiro®. En el estudio etiológico se objetivaron ANAs débilmente positivos así como test de CD +/+/IgG+/-, y anticuerpos antiheparina negativos. El resto de pruebas

fueron normales, incluidas pruebas de imagen y morfología de sangre periférica. Tras una semana el paciente presenta trombopenia de 35.000/uL. Se inicia un nuevo ciclo de dexametasona 40 mg manteniendo la misma cifra de plaquetas, lo que sugiere corticodependencia. Se inicia tratamiento con eltrombopag alcanzando nuevamente respuesta (106x10⁹/L plaquetas). Tras 15 días de estabilidad y tras la reintroducción de su medicación habitual, presenta nuevamente trombopenia grave con clínica hemorrágica que requiere ingreso y tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas. Se decide cambiar de línea a Romiplostim alcanzando respuesta completa. En esta ocasión se asocia inicialmente clopidogrel y tras objetivarse estabilidad de las plaquetas (más de 4 semanas con plaquetas >100x10⁹/L) se decide reintroducir Adiro®. Cinco días después se objetiva una nueva recaída con trombopenia grave. Dada la evolución se revisa la historia y la asociación de las recaídas con la introducción del Adiro®; Se utilizaron criterios clínicos para evaluar la relación causal con el fármaco (Criterios George and co-workers [Figura 2]) con 4 niveles de evidencia siendo definitivo y confirmando la sospecha. Desde que se suspendió definitivamente el Adiro® hasta el momento actual, la cifra de plaquetas es estable (> 250.000 mm³) y no ha precisado ningún tratamiento.

Conclusión: No es raro que la TIIF sea inicialmente diagnosticada como PTI, debido a que el fármaco causante se pueda suspender en el momento del diagnóstico y el aumento en el recuento plaquetar sea atribuido al tratamiento de la PTI y sospechar recaídas de la enfermedad si el paciente se expone nuevamente al fármaco causante. Por ello la sospecha de TIIF ha de encontrarse siempre dentro del diagnóstico diferencial de la PTI y debe realizarse una revisión meticulosa de la historia del paciente junto a criterios clínicos que pueden ayudar a establecer el diagnóstico, así como pruebas sensibles y estandarizadas para su diagnóstico.



Figura 1.

Criterio	Descripción
1	Inicio del tratamiento con el fármaco sospechoso previo a la trombocitopenia.
2	La recuperación de la trombocitopenia fue completa y sostenida tras la suspensión del fármaco.
2	El fármaco sospechoso fue el único tratamiento usado antes del inicio de la trombocitopenia, o bien se mantuvieron o reintrodujeron otros fármacos después de la interrupción del fármaco sospechoso con posterior recuento plaquetar normal y sostenido.
3	Otras causas de trombocitopenia han sido excluidas.
4	Re-exposición al fármaco sospechoso dio lugar a recurrencia de la trombocitopenia.

Niveles	Definición
I	Definitivo: Todos los criterios
II	Probable: Criterios 1,2 y 3
III	Dudoso: Criterio 1
IV	Improbable: No se cumple criterio 1

George et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: a systematic review. Ann Intern Med. 2006; 144: 889-90.
Aste et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2009, 7: 811-818

Figura 1.

PO-239

NUEVAS TERAPIAS EN LA PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA: EXPERIENCIA CON CAPLACIZUMAB COMO FÁRMACO DIRIGIDO EN NUESTRO CENTRO

Bonete Román Mónica Clara¹, Tallón Ruiz Inmaculada¹, Fernández Román Isabel¹, Martínez Chinchilla Carlos¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: La Púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) es una enfermedad rara con una alta mortalidad sin terapia. El recambio plasmático terapéutico (RP) y los corticoides (CC) constituyen el pilar fundamental de su tratamiento, reduciendo la mortalidad al 10-15%. Aún así, existen necesidades no cubiertas, como son el abordaje rápido y eficaz de los eventos trombóticos (la mayoría de los éxitos son ocasionados por eventos isquémicos en las primeras horas tras el diagnóstico), acortar el tiempo de respuesta hematológica, así como la prevención de las exacerbaciones/recidivas (hasta 50% de los pacientes presentan exacerbaciones, y más de 1/3 de los supervivientes recaídas). En esto se ha mostrado eficaz Caplacizumab, una inmunoglobulina dirigida al dominio A1 del factor de Von Willebrand, que evita la aglutinación de las plaquetas en la microvasculatura, la trombopenia y la isquemia local asociada. Además, caplacizumab ha demostrado eficacia en la reducción del número y volumen de RP, y de los días de ingreso en UCI/hospitalización.

Métodos: Se expone el caso de una paciente diagnosticada de PTTa en 1º recaída con clínica isquémica neurológica, tras 2 años del diagnóstico inicial, tratada con RP+Caplacizumab+Rituximab.

Resultados: Mujer, 54 años, diagnosticada de PTTa en 2017 con daño isquémico neurológico, cardíaco y renal. Recibió tratamiento con RP (17 sesiones)+ CC con buena respuesta inicial, presentando posteriormente una exacerbación por lo que inició tratamiento con Rituximab (375mg/m² x4 semanas), alcanzando respuesta completa mantenida durante 2 años. En mayo de 2019 ingresó por 1ª recaída con ictus isquémico. Se inició tratamiento con CC+ RP (11 sesiones) con muy mala tolerancia por crisis HTA y broncoespasmos + Rituximab. Fue dada de alta tras 17 días de ingreso, reingresando a la semana por exacerbación. Se retomaron los RP, mal tolerados y con respuesta lenta de la cifra de plaquetas, por lo que se solicitó tratamiento con caplacizumab, iniciado el día + 7, normalizándose la cifra de plaquetas al 2º día de tratamiento, lo cual permitió espaciar y suspender los RP (12 sesiones). Completó tratamiento con caplacizumab 30 días tras el último RP + Rituximab. Como única complicación desarrolló hematuria leve autolimitada. La paciente mantuvo remisión completa, con determinaciones seriadas de ADAMTS13 60-65%, falleciendo 5 meses después por insuficiencia respiratoria por neumonía por CMV + aspergillus, sin datos de actividad de PTTa, con determinación de ADAMTS13 normal.

Conclusiones: - La administración de caplacizumab junto al tratamiento estándar de la PTTa, representa un avance terapéutico fundamental para estos pacientes, al tratarse del primer agente con capacidad de protección frente al desarrollo de la microtrombosis generalizada característica de esta enfermedad, mientras se recupera la actividad del ADAMTS13 con el tratamiento inmunosupresor. - En nuestra paciente el uso de Caplacizumab se relacionó con una rápida normalización de la cifra de plaquetas, que permitió interrumpir los RP asociados a serias complicaciones, así como un ingreso hospitalario más corto. Su uso en primera línea a la recaída podría haber evitado la exacerbación, y por ende, el reinicio de los RP y el reingreso hospitalario por este motivo. - No hubo ningún efecto adverso grave asociado al tratamiento.

PO-240

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA- ESTUDIO RETROSPECTIVO UNICÉNTRICO

Pérez Ortiz Leonor¹, Guerra Dominguez Luisa², De la Iglesia Íñido Silvia², Rodríguez Medina Carlos², Suárez Cabrera Alexia², Luzardo Henríquez Hugo², Acosta Fleitas Cynthia², González del Castillo Luz María², Abdelfatah Mohamed Sucaina¹, González Fernández Joan Alfonso³, De la Nuez Melián Haridian², Fernández-Caldas González Paula², Borrero Borrego Asunción², López Rodríguez Juan Francisco², Juan Carlos Quevedo Reina², Pérez Borges Patricia², Molero Labarta Teresa²

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil; ²Hospital Uni-

versitario de Gran Canaria Doctor Negrín; ³Hospital General Universitario de Elche

Introducción: La púrpura trombóticas trombocitopénica adquirida (PTTa) es una enfermedad rara, en la que se produce una reducción severa de la actividad del ADAMTS13 debido a la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13. El objetivo del estudio fue estudiar la utilidad del Plasmic Score para el diagnóstico en nuestra serie, así como evaluar la respuesta al tratamiento recibido.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de PTTa en nuestro centro desde el año 2013 hasta la actualidad. Se revisó la edad, sexo, presentación clínica y hallazgos analíticos. Se aplicó el Plasmic Score en cada caso, se evaluó la existencia de otras enfermedades, tratamiento recibido, respuesta al mismo y evolución posterior.

PLASMIC Score		
Parameter	Result	Score
Platelet count	<30K	1
Creatinine	<2.0	1
INR	<1.5	1
MCV	<90	1
Presence of hemolysis variable	Either: -Retic>2.5% -Undetectable haptoglobin or -Ibili>2 mg/dL	1
Absence of active cancer		1
No prior stem cell or organ transplant		1

Figura 1.

Resultados: Se diagnosticaron 11 pacientes de PTTa, presentándose 12 episodios entre los años 2013-actualidad. El 82% fue de sexo femenino. La edad media fue de 54 años. El 27% asociaba al diagnóstico enfermedad autoinmune (AR, Sd. Sjögren, LES), 36% cardiovasculares (HTA, IAM); 18% endocrinológicas (DM, DL, hipotiroidismo); 9% dermatológicas (psoriasis); 9% neurológicas (ICTUS); 9% infecciosas (tuberculosis pulmonar); 9% digestivas (poliposis hiperplásica). Ninguno de ellos presentó enfermedad oncológica activa ni antecedente de trasplante hematopoyético u órgano sólido. El 66% debutó con alteraciones neurológicas, el 33% con fiebre, el 33% con clínica abdominal, el 25% con síndrome anémico, el 25% con diátesis hemorrágica, y el 16% con alteraciones renales. Ninguno de los pacientes presentó la pñtada clásica. La Hb media fue de 9.49g/dL, VCM medio 91fL, plaquetas medias 25.690/uL, creatinina media 0.97mg/dL, reticulocitos medios 5.3%. En todos los casos se analizó el Plasmic Score. Se pudo aplicar en 7/12 episodios. En todos los casos se obtuvo un resultado mayor o igual a 6. El 29% obtuvo un resultado de 7, y el 71% obtuvo un resultado de 6. En el 100% de los episodios se evidenció un déficit severo de ADAMST13 (<5%). El 41% presentó inhibidor al diagnóstico. De ellos 3/5 a alto título y 2/5 a bajo título. La determinación de ADAMST13 únicamente se realizó al diagnóstico. El 100% recibió recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) y prednisona 1mg/kg/día en las primeras 24h. En el 100% de los RPT se utilizó plasma congelado inactivado. Se realizaron una media de 23 RPT por paciente. El 25% de los casos presentaron refractariedad a los recambios, por lo que precisaron tratamiento de segunda línea con Rituximab 375mg/m². De ellos, uno recibió N-acetilcisteína como tratamiento de tercera línea. En el 16% de los episodios existieron exacerbaciones durante los recambios tras el espaciamiento de los mismos. Todos alcanzaron finalmente la remisión. La media de días hasta la remisión fue de 62 días (rango 41 – 98). La media de recambios hasta la remisión fue de 22 (rango 5 – 58). El 20% de los pacientes precisó transfusión de plaquetas por sangrado. Todos los pacientes se encuentran actualmente vivos, en seguimiento, con buen estado de salud y sin secuelas graves.

Conclusiones: La PTTa continúa siendo una condición infrecuente con manifestaciones clínicas heterogéneas. La utilización del Score Plasmic en nuestra serie, así como en otros estudios, ha demostrado ser una her-

ramienta diagnóstica altamente sensible y fácil de aplicar que permite predecir la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes con sospecha de PTIa, donde el inicio temprano de RPT resulta vital. El alto porcentaje de refractariedad inicial, nos indica el margen de mejora que todavía existe en esta enfermedad.

Linfomas

PO-241

EL PET-TAC NO ES UN FACTOR INDEPENDIENTE PARA DETECTAR TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR. EXPERIENCIA EN VIDA REAL DE DOS CENTROS

Argüello de Tomás Miguel¹, González-Gascón y Marín Isabel², Gómez de Antonio Rubén¹, Rotger Amanda¹, Menárguez Francisco Javier¹, Díaz Crespo Francisco¹, Hernández-Rivas José Antonio², Díez-Martín José Luis¹, Bastos Oreiro Mariana Beatriz¹

¹H. Gral. Univ. Gregorio Marañón; ²H. Univ. Infanta Leonor

Objetivo: El linfoma folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente, aunque el 1% al año puede presentar transformación histológica (TH) a alto grado (AG). 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, de acuerdo con los criterios de Lugano. Recientemente un subanálisis del estudio GALLIUM publicado por Mir *et al.* concluyó que el PET-TAC no era capaz de detectar la TH al diagnóstico del LF. El *objetivo* de nuestro estudio fue evaluar la capacidad diagnóstica de TH en vida real del PET-TAC al diagnóstico y la recaída del LF.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes con Linfoma Folicular al diagnóstico. Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes. R-Benda = Rituximab-Bendamustina, RP = Respuesta Parcial, RC = Respuesta completa.

Edad (años)	61,85 (54,32-72,87)
Sexo, mujer	56% (51/91)
Histología	1-2: 75,6% (68/91) 3a: 24,4% (22/91)
Síntomas B	19,8% (18/91)
Estadio Ann-Arbor	I-II 23,1% (21/91) III-IV 76,9% (70/91)
FLIPI	Bajo 16,5% (16/91) Intermedio 34,1% (31/91) Alto 49,5% (45/91)
FLIPI2	Bajo 13,2% (12/91) Intermedio 64,8% (59/91) Alto 22% (20/91)
LDH (U/L)	182 (162-218)
Pacientes tratados	82,2% (74/91)
Esquemas quimioterapia	R-CHOP 37,3% (26/71) R-Benda 47,3% (34/71) Radioterapia 12,4% (9/71) Otras 2,81% (2/71)
Respuesta al final de la inducción	RC 84,5% (60/71) RP 5,2% (3/71) Refractoria 10,3% (8/71)
Seguimiento (meses)	35,15 (15,2-62,7)
Tasa de recaída durante seguimiento	23,1% (16/71)

Tabla 2. Comparación entre los pacientes con y sin transformación histológica a alto grado. Los datos se expresan en medias, medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes. TH = Transformación histológica; PS = Performance status; AG = Alto grado.

	No TH	TH a AG	Sig. [p]
Edad (años)	61,9 (54,3-72,3)	68,2 (48,9-76,9)	0,619
PS 3-5	14,1%	50%	0,12
Síntomas B	18,4%	50%	0,121
FLIPI alto	48,3%	75%	0,296
FLIPI2 alto	21,83%	25%	0,881
LDH (U/L)	182 (160-214)	232 (176-360)	0,243
SUVmax	9,3 (6,7-12,5)	20,9 (18,1-23,4)	0,292
SUV > 10	41,4%	100%	0,021
SUV > 20	5,8%	75%	0,0001

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 2 centros con PET-TAC centralizado, con 91 pacientes diagnosticados de LF entre 2010 y 2020 con PET-TAC al diagnóstico y en la recaída. Se analizaron las principales variables clínicas, analíticas y del PET-TAC en ambos momentos. Una

especialista en medicina nuclear, con experiencia en valoración de linfoma mediante PET-TAC, revisó los estudios de imagen de nuestra serie. Dentro de nuestra práctica habitual se realizaron re-biopsias cuando el SUVmax fue elevado en un sitio diferente al de la biopsia diagnóstica y en todas las recaídas. Se incluyeron 30 pacientes con linfoma B de célula grande (LBDCG) como controles positivos de linfoma de AG.

libre de progresión (SLP) en estos pacientes (86% a los 5 años), aunque con una mayor toxicidad. No obstante, este esquema, no ha mejorado la supervivencia global (SG) con respecto a ABVD debido a la eficacia de los tratamientos de rescate, aunque tienen un elevado coste tóxico. Exponemos nuestra experiencia para optimizar el tratamiento de 1ª línea en LHc avanzado.

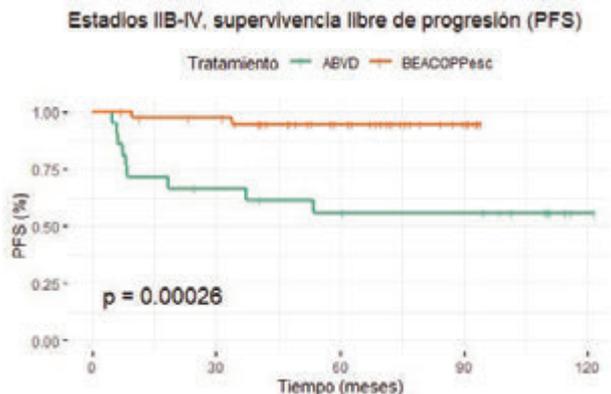


Figura 1. Histogramas de los SUVmax de los pacientes con linfoma folicular (a) sin transformación histológica, (b) con transformación histológica, (c) no rebiopsiados y (d) rebiopsiados por sospecha de transformación histológica.

Resultados: Las características clínicas y analíticas al diagnóstico se incluyen en la Tabla 1. La mediana de SUV máx al diagnóstico fue 9,57 MBq (6,92-13,28). Se rebiopsiaron 9 pacientes (9,9%, 9/91) por sospecha TH guiada por un SUVmax elevado en un área diferente a la biopsia diagnóstica, todos con SUVmax > 10 (Figura 1). En 29 pacientes con SUVmax > 10 no se realizó la rebiopsia por necesidad de tratamiento urgente (17,2%, 5/29), cuando la lesión de SUVmax elevado fue coincidente con la ya biopsiada al diagnóstico (34,5%, 10/29), o por criterio del clínico (48,3%, 14/29); ninguno de estos pacientes presentó posteriormente TH. Recibieron tratamiento 74 pacientes (82%, 74/91), de los que 21 recayeron, con un SUVmax de 14,4 MBq (11,71-22,92); en 7 pacientes se sospechó TH por SUVmax elevado. Se demostró TH en 4 pacientes (2 al diagnóstico y 2 en la recaída). No hubo diferencias significativas en la tasa de performance status 3-5 (p=0,12), síntomas B (p=0,121), niveles de LDH (p=0,243) o de SUVmax (p=0,292), aunque entre los pacientes con TH hubo mayor tasa de SUVmax > 10 (p=0,021) y SUVmax > 20 (p=0,001). El resto de las características se muestran en la Tabla 2. Los pacientes con TH presentaron características similares a los controles de AG (LBDCG) en tasa síntomas B (p=0,9), LDH (p=0,46) y SUVmax (p=0,053). Los pacientes rebiopsiados pero sin TH presentaron menor LDH (p=0,039) que los LBDCG, aunque similar SUVmax (p=0,07).

Conclusiones: Nuestro estudio en vida real confirma que el PET-TAC no constituye un elemento suficiente para sospechar la TH en pacientes con SUVmax elevado. Como valor añadido de nuestra serie, las nuevas biopsias fueron realizadas en el momento de la sospecha clínica de TH por SUVmax elevado en lesiones no coincidentes con la biopsia diagnóstica. Se deben valorar en conjunto variables clínicas, analíticas y del PET-TAC para sospechar TH.

PO-242

DISMINUCIÓN DE LA REFRACTARIEDAD PRIMARIA Y DE RECAIDAS CON BEACOPP ESCALADO (X 2) SEGUIDO DE DESESCALADO A ABVD (X 4) GUIADO POR PET INTERMEDIO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LINFOMA DE HODGKIN AVANZADO

Arzuaga Méndez Javier¹, Amutio Díez Elena¹, Martín Martitegui Xabier¹, García Ruiz Juan Carlos¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

Introducción: El linfoma de Hodgkin clásico (LHc) es una enfermedad curable, pero en estadios avanzados los resultados son subóptimos con el tratamiento de 1ª línea con ABVD, con un 15-20% de refractarios primarios y un 30% de recaídas. El tratamiento de 1ª línea con esquemas más intensivos tipo BEACOPP escalado ha mejorado la supervivencia

Tabla 1. Características de los pacientes

	Estándar N=21	Intensificado N=39	p
Edad, media (DS) años	36.6 (11.0)	34.5 (12.0)	0.487
Sexo, n (%):			0.217
Hombres	16 (76.2%)	22 (56.4%)	
Mujeres	5 (23.8%)	17 (43.6%)	
Subtipo Histológico, n (%):			0.225
Esclerosis Nodular	12 (57.1%)	20 (51.3%)	
Celularidad Mixta	4 (19.0%)	2 (5.13%)	
Rico en Linfocitos	0 (0.00%)	1 (2.56%)	
No disponible*	5 (23.8%)	16 (41.0%)	
Estadio:			0.376
IIB	10 (47.6%)	11 (28.9%)	
IIIA	1 (4.76%)	8 (21.1%)	
IIIB	2 (9.52%)	5 (13.2%)	
IVA	3 (14.3%)	6 (15.8%)	
IVB	5 (23.8%)	8 (21.1%)	
IPS, media (desviación estándar)	2.57 (1.12)	2.23 (1.29)	0.292
Tiempo de seguimiento, mediana (DS) meses	82.6 (39.6)	62.7 (24.8)	0.046
Tratamiento con radioterapia	9 (42.9%)	19 (48.7%)	0.871
RC en el PET2, n (%):	5 (23.8%)	35 (89.7%)	<0.001
RC en el PETfin, n (%):	15 (71.4%)	38 (97.4%)	0.006

DS, desviación estándar. RC, remisión completa. PET2, PET tras 2 ciclos de tratamiento. PETfin, PET al final del tratamiento.*LH clásico, con subtipo histológico no especificado.

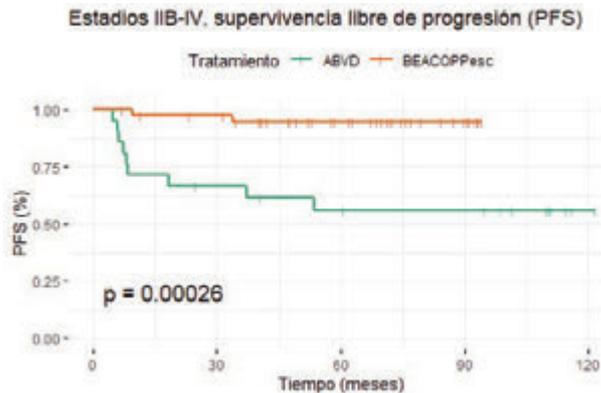


Figura 1. Supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados de inicio con el tratamiento estándar (ABVD) y el intensificado (BEACOPPesc)

Pacientes y métodos: Analizamos de forma retrospectiva los pacientes con LHc en estadio avanzado (IIB-IV) tratados con intención curativa en nuestro centro entre diciembre 2008 y diciembre 2017, excluyendo los >60 años y pacientes VIH positivos. En el período 2008-2011, los pacientes fueron tratados con ABVD x 6. Durante el período 2011-17, implantamos una estrategia basada en PET intermedio (PET2) tras BEACOPP escalado (x 2). Con PET2 negativo, continuamos con ABVD x 4; en los pacientes PET2 positivo continuamos con BEACOPP escalado x 4. Ambos grupos recibieron radioterapia sobre masas voluminosas. Evaluamos la eficacia de esta estrategia comparando los dos períodos de estudio (tasa de RC, porcentaje de refractariedad primaria, SLP, SG) y toxicidad (ingresos por neutropenia febril, fertilidad y neoplasias secundarias)

Resultados: En el periodo 2008-11, 21 pacientes recibieron tratamiento estándar con ABVD y durante el período 2011-17, 39 el intensificado (Tabla 1). En el PET2, en el grupo de tratamiento intensificado, 35 pacientes (89,8%) alcanzaron RC y 4 (10.2%) RP; en el de tratamiento es-

tándar 5 (23.8%) alcanzaron RC, 14 (66.7%) RP y 2 (9.52%) fueron refractarios ($p < 0.001$). Al finalizar el tratamiento 38 pacientes (97.4%) alcanzaron RC en el grupo de tratamiento intensificado y 15 (71.4%) en el estándar ($p=0.006$). La SLP a 3 y 5 años fue del 95% y 95% (87-100%) en el grupo intensificado, y del 67% (49-90%) y 56% (38-82%) en el grupo estándar ($p=0.00026$). La incidencia de ingresos por neutropenia febril tendió a ser mayor en el grupo intensificado (18.4% vs. 4.6%, $p=0.23$) y no se observaron diferencias significativas en la incidencia de neoplasias secundarias ni infertilidad.

Conclusiones: Nuestra estrategia en LHc avanzada guiada por PET2 disminuye la tasa de refractarios primarios y las recaídas con una elevada SLP. Además, ha mostrado un adecuado perfil de seguridad inicial y limitada toxicidad a largo plazo porque ha evitado tratamientos de rescate con otros esquemas intensivos y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

Esquema del diseño de las sondas de BA y tricolor para la detección de rMYC.

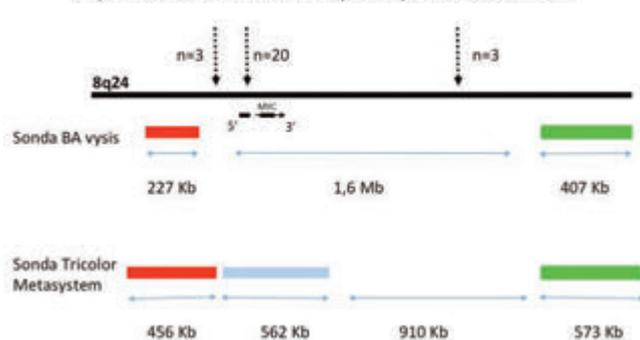


Figura 1.

PO-243

UTILIDAD DE LA SONDA DE ROTURA MYC TRICOLOR PARA LA DETECCIÓN DE REORDENAMIENTOS DE MYC EN LINFOMAS B AGRESIVOS

Salido Galeote Marta¹, Rodríguez-Rivera María¹, Puiggros Metje Anna¹, Melero Vilella Carme¹, Calvo González Xavier¹, Arenillas Rocha Leonor¹, Ferrer del Álamo Ana Maria¹, Vázquez de las Heras Ivonne¹, Colomo Saperas Luí¹, Espinet Solà Blanca¹

¹Hospital del Mar

Introducción. Los reordenamientos de MYC (rMYC) ocurren en el 6-15% de linfomas difusos de células grandes B (LDCGB), en linfomas B de alto grado y en un 80-100% de linfomas de Burkitt. La técnica de FISH, utilizando sondas de rotura (BA), es la técnica de elección para identificar rMYC. Sin embargo, el diseño de estas sondas y la variabilidad en los puntos de rotura de este gen hace difícil su detección en algunos casos. Por otra parte, estudios recientes muestran que aproximadamente un 5-10% de casos con rMYC no se detectan con sondas BA. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la utilidad de una nueva sonda BA tricolor (Metasystems), y caracterizar el punto de rotura de MYC en una serie de pacientes con rMYC.

Tabla 1. Característica de los pacientes con reordenamiento/amplificación de MYC.

Características de la serie (N=27)	
Edad	67 (35-92)
Sexo masculino	18 (66,6%)
Localización extraganglionar*	17 (63%)
Diagnóstico	
LDCGB	7
Linfoma B de alto grado, NOS	2
Linfoma B de alto grado MYC+ BCL2/BCL6+	13
Linfoma de Burkitt	3
Linfoma de células del manto	1
Sarcoma de células foliculares dendríticas	1
Reordenamiento MYC	
MYC-IGH	16/26 (62%)
MYC tricolor	
5'Proximal a MYC	3 (11.5%)
3'Distal a MYC	3 (11.5%)
Incluye MYC	20 (77%)
Amplificación MYC	1
Inmunohistoquímica	
MYC positivo	24/27 (89%)
LMO2 negativo	21/24 (88%)
FISH	
BCL2 reordenado	13/24 (54%)
BCL6 reordenado	5/24 (21%)
TP53 deleciónado	6/14 (42%)

*Lugar de biopsia

LDCGB, Linfoma difuso de célula grande B; NOS, no especificado

Métodos. Se ha seleccionado una serie de 26 linfomas B de alto grado con rMYC diagnosticados entre 2018-2020. Se ha incluido un paciente con un sarcoma de células foliculares dendríticas y amplificación de MYC (Tabla 1). Todos los casos han sido estudiados al diagnóstico con sondas de BA y sondas de doble fusión MYC/IGH/CEP8 (Abbott Molecular). El diseño de la sonda tricolor (Metasystems) añade al diseño BA una sonda que incluye el gen MYC (Figura 1). Este diseño permite identificar la presencia de rMYC y diferenciar si ha habido un reordenamiento proximal (5') o distal al gen MYC (3'). En los casos con reordenamiento distal de MYC se han analizado las sondas IGH y IGL BA (Metasystems). El estudio inmunohistoquímico añade el panel usual de marcadores B y T, incluyendo las proteínas LMO2 (clon 1A9-1) y myc (clon Y6) (Ventana-Roche).

Resultados. La Tabla 1 muestra características clinicopatológicas de la serie. En todos los casos la sonda tricolor ha identificado la presencia de rMYC. En 20 de los 26 casos con rMYC (77%) se ha observado rotura de la sonda Spec. Aqua.; 12/20 (60%) con reordenamiento MYC/IGH. En 3 casos se han identificado reordenamientos proximales (rotura 5' de MYC); los 3 han mostrado reordenamiento MYC/IGH. Tres casos han mostrado una rotura distal (rotura a 3' de MYC) con parejas de reordenamiento variables: 1 caso IGH, 1 caso IGH y 1 caso no-IG. No se ha observado asociación entre diferentes puntos de rotura detectados con la sonda BA tricolor y la pareja IG vs. no-IG ($p>0.05$); 7/13 linfomas doble o triple hit presentaron una pareja de reordenamiento no-IG, mientras que 7/7 LDCGB mostraron reordenamientos MYC/IGH ($p=0.02$). No se ha observado asociación entre el punto de rotura y las categorías diagnósticas. La sonda tricolor ha identificado la amplificación de MYC en el sarcoma de células foliculares dendríticas.

Conclusiones. La sonda BA tricolor es útil para detectar los rMYC. En nuestra serie, la mayoría de casos con rMYC han mostrado puntos de rotura que incluyen o están próximos a MYC. El diseño de sonda de FISH tricolor no permite inferir la pareja de reordenamiento (IG vs. No-IG).

PO-244

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB) EN RECAÍDA TARDÍA

Castillo-Girón C¹, Rivas-Delgado A¹, Dlouhy I¹, Rovira J¹, Mozas P¹, Rivero A¹, Frigola G², Balague O², Baumann T¹, Correa JG¹, Magnano L¹, Jimenez-Vicente C¹, Gomez M¹, Delgado J¹, Villamor N², Campo E², Giné E¹, López-Guillermo A¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. CIBERONC, España; ²Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. CIBERONC, España

Introducción: El LDCGB es el subtipo más común de linfoma no Hodgkin. Aproximadamente dos tercios de los pacientes alcanzan una respuesta completa (RC) con la inmunoterapia de primera línea, aunque algunos pacientes recaen posteriormente. La mayoría de las recaídas ocurren durante los primeros dos años, sin embargo, un porcentaje lo hace de forma más tardía. El objetivo de este estudio es

analizar la incidencia y las características clínicas de las recaídas tardías (= 2 años tras la respuesta al tratamiento de primera línea) en pacientes con LDCGB tratados con inmunoterapia en una sola institución.

Métodos: Se incluyeron 562 pacientes diagnosticados de LDCGB entre 2002 y 2019 según los criterios de la OMS. Se excluyeron los casos asociados a inmunodeficiencia, afectación primaria del sistema nervioso central y aquellos casos con componente de linfoma de bajo grado en la biopsia diagnóstica. Cuatrocientos sesenta y nueve pacientes recibieron tratamiento con intención curativa, en su mayoría R-CHOP (89%), tras el cual 338 (72%) alcanzaron una respuesta completa (RC). De estos pacientes, el 21% (n=71) recayeron durante el seguimiento.

Tabla 1. Características clínicas al momento del diagnóstico y respuesta al tratamiento de rescate según el momento de la recaída.

Variable	Recaída temprana n=46	Recaída tardía n=25	p
Edad, mediana (extremos)	64 (25-83)	69 (45-91)	0.016
Sexo			0.013
Mujer	14 (30)	16 (64)	
Hombre	32 (70)	9 (36)	
ECOG-PS ≥ 2	15/45 (34)	5/25 (20)	0.364
Síntomas B	22 (48)	7 (28)	0.170
Estadio Ann Arbor			0.032
Localizado (I/II)	8 (17)	11 (44)	
Avanzado (III/IV)	38 (83)	14 (56)	
Infiltración médula ósea	18/44 (40)	2/24 (2)	0.008
Enfermedad voluminosa (> 7 cm)	11/44 (25)	3/25 (12)	0.327
LDH > normal	34/44 (77)	12/25 (52)	0.057
β2-microglobulina > normal	28/40 (70)	17/24 (70)	0.99
IPI			0.002
Bajo /Intermedio-bajo	10/44 (23)	15 (63)	
Intermedio-alto/ alto	24/44 (77)	9 (37)	
Tratamiento de rescate			0.71
Intención curativa	31 (67)	15 (60)	
Paliativo	15 (33)	10 (40)	
Respuesta al tratamiento de rescate			0.82
Completa	20 (65)	11 (74)	
Parcial	5 (16)	2 (13)	
Progresión	6 (19)	2 (13)	
Trasplante autólogo en 2ª línea	15/25 (60)	2/13 (15)	0.002

Resultados: De los 71 pacientes recaídos, 46 (65%) lo hicieron durante los primeros dos años y 25 (35%) posteriormente. Las características clínicas al diagnóstico se detallan en la tabla. Los pacientes que recayeron de forma tardía presentaban con mayor frecuencia estadios avanzados, IPI de riesgo bajo/intermedio-bajo y menor infiltración de médula ósea en comparación con los que recayeron de forma temprana. Respecto a la recaída tardía, la mediana de edad al momento de la recaída fue de 79 años (rango 48-95), el 61% (14/23) presentaba niveles elevados de LDH y el 82% (14/17) estadio avanzado. Once pacientes (44%) tenían afectación extraganglionar, 4 a nivel de sistema nervioso central. En 19/25 pacientes se realizó biopsia tras la recaída: 14 (74%) presentaban histología de LDCGB, 3 (16%) linfoma folicular y 2 (10%) compuestos (LDCGB + linfoma indolente). El 60% recibió tratamiento de rescate con intención curativa tras el cual 11 pacientes alcanzaron RC y 2 respuesta parcial (RP). Sólo en 2 casos se consolidó la respuesta con un trasplante autólogo, uno de los cuales era un paciente en RP que tras el trasplante alcanzó la RC. De los 11 pacientes en RC, 5 presentaron una segunda recaída. Diecisiete (68%) fallecieron tras la recaída tardía, de los cuales el 82% lo hicieron por progresión o complicaciones asociadas al tratamiento. No existió diferencia en la supervivencia desde la recaída entre los pacientes con recaída temprana o tardía, con una supervivencia a 5 años del 31% (IC95%: 20-49) vs 30% (IC95%: 16-60) respectivamente.

Conclusiones: Aunque la mayoría de los pacientes mantienen la RC obtenida con el tratamiento de primera línea, un porcentaje importante recaen tardíamente. Estos enfermos presentan al momento del diagnós-

tico características clínicas más favorables en comparación con aquellos que recaen de forma más precoz. Sin embargo, esto no se traduce en una mayor tasa de respuesta ni supervivencia.

Conflicto de intereses: Ninguno.

PO-245

ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICENTRICO DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN DE PREDOMINIO LINFOCITICO NODULAR

Díaz Gálvez FJ¹, González Rodríguez AP², Ramila Herrero ME³, Rodríguez Izquierdo A⁴, Bastos Oreiro M⁵, Campuzano Saavedra V¹, Vidal Mancediño MJ⁶, Moreno Velazquez M⁷, Gutiérrez Villafuerte P⁸, Velez Tienza P⁹, Hernández Mohedo F¹⁰, De Cabo López E¹¹, López Jimenez J¹², Pardo de la Mano E¹³, Pérez de Oteya J¹⁴, García Belmonte D¹⁵, Herraiz Balanzat I¹⁶, García Sanz R¹⁷

¹HU de Burgos; ²HU Central de Asturias; ³CCS Parc Tauli de Sabadell; ⁴HU 12 de Octubre; ⁵HU Gregorio Marañón; ⁶HU de León; ⁷H Germans Trias i Pujol- ICO Badalona; ⁸H Príncipe de Asturias; ⁹H Mutua de Terrassa; ¹⁰HU Virgen de las Nieves; ¹¹H El Bierzo; ¹²HU Ramon y Cajal; ¹³H Virgen del Puerto Plasencia; ¹⁴H HM San Cinarro; ¹⁵H La Zarzuela; ¹⁶H Son Llatzer; ¹⁷H Clínico Universitario de Salamanca

Introducción: El linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN) es un linfoma infrecuente. Aunque sigue siendo clasificado como un subtipo de linfoma de Hodgkin (LH) debe ser considerado como una entidad distinta, pues presenta características morfológicas, inmunofenotípicas y clínicas diferentes. En la actualidad no existe acuerdo respecto al tratamiento de primera línea, empleándose tanto estrategias similares a las utilizadas en la variante clásica, como combinaciones con Rituximab. El objetivo del estudio es conocer las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con LHPLN así como las diferentes opciones de tratamiento empleadas en España, las respuestas alcanzadas y la tasa de transformación a linfoma de alto grado.

Material y Métodos: Se han revisado las historias clínicas de pacientes con diagnóstico histológico de LHPLN entre los años 2000 y 2017 de 16 hospitales pertenecientes al grupo GELTAMO. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS v25.

Resultados: Se incluyen 107 pacientes. Mediana de edad de 40 años (14- 87) con predominio de varones (n= 77, 70%). La mayoría de los pacientes se presentó en estadio localizado (n= 70, 65%) presentando sintomatología B el 12% (n= 13). Diez pacientes presentaron afectación esplénica y 7 de médula ósea. Ningún paciente debutó con masa Bulky al diagnóstico (Tabla 1). Los pacientes en estadio localizado (n=70) recibieron tratamiento con quimioterapia (QT) (n=16), radioterapia (RT) (n=22), tratamiento combinado (n=28) y observación tras cirugía (n=4). El régimen de QT mas empleado fue ABVD (n= 56), sólo o en combinación con Rituximab (n=16). Todos los pacientes alcanzaron remisión completa (RC) independientemente del régimen de tratamiento empleado (Tabla 2). Los pacientes en estadio avanzado (n= 37) recibieron en su mayoría QT (n=30), 6 tratamiento combinado y solo uno RT. El régimen mas empleado fue ABVD (25) seguido de QT tipo CHOP (10), en algunos casos combinados con Rituximab (13). Treinta y un pacientes (86%) alcanzaron RC, tres (8%) RP y dos (6%) no respondieron. Hubo un fallecimiento durante el tratamiento de primera línea (Tabla 2). Veinticinco pacientes (23%) presentan recaída tras la primera línea (10 de estadio localizado y 15 de avanzado) con una mediana de tiempo a la recaída de 24 meses (4- 142). Se realizó biopsia confirmatoria en 21, objetivándose transformación a linfoma de alto grado en tres de ellos (3%). Veintidós pacientes recibieron tratamiento de 2ª Línea, 11 QT combinada con Rituximab, 10 sólo quimioterapia y 1 RT paliativa. Se realizó TASPE a 9 pacientes. 10 pacientes presentan recaídas a segunda línea y posteriores (2 de ellos después de TASPE). Con una mediana de seguimiento de 69 meses la SLP (Figura 1) y SG (Figura 2) a los 5 años fue del 83.3% y 91.4%, respectivamente.

Conclusiones: El LHPLN es un tipo de linfoma especial, que se diferencia bien de los LH clásicos. Aunque el pronóstico es bueno podría mejorar con un tratamiento más dirigido. Los casos que fallan a primera línea presentan recaídas repetidas a pesar de ser tratados con estrategias intensivas.

No existen conflictos de interés.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes al diagnóstico.

Pacientes (n)	107
Edad (Mediana- rango) años	40 (14- 87)
Sexo (Hombre- mujer) (%)	75 (70)- 32 (30)
Estadio Ann Arbor	
I	42
II	31
III	22
IV	12
Síntomas B	13 (12%)
Masa Bulky	0
Afectación extraganglionar	24
Esplénica	10
Medula ósea	7
Hepática	3
Otras	4

Tabla 2. Estrategia de tratamiento según estadio clínico y respuesta alcanzada tras 1L.

Estadio localizado (IA- B, IIA)	N=70	QT	16	RC 70 (100%)
		RT	22	
		Combinado (QT+ RT)	28	
		Cirugía y observación	4	
Estadio avanzado (IIB, IIIA-B, IVA-B)	N= 37	QT	30	RC 31 (86%)
		RT	1	RP 3 (8%)
		Combinado (QT+ RT)	6	EE 1 (3%) NR- Progresión 1 (3%) 1 éxito durante el tratamiento

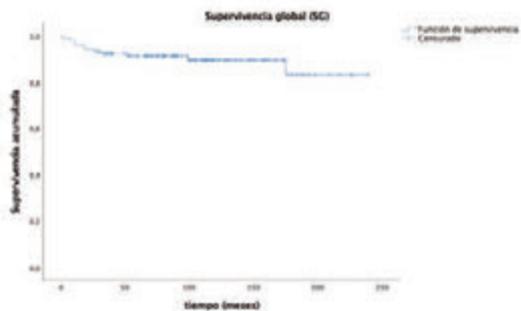


Figura 1. Curva de supervivencia global.

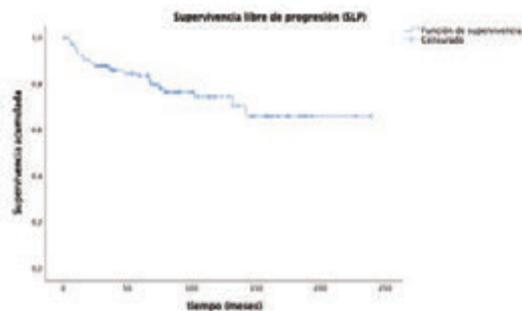


Figura 2. Curva de supervivencia libre de progresión.

PO-246

ESTUDIO DE LA MUTACIÓN EZH2Y641N EN BIOPSIA EN TEJIDO Y BIOPSIA LÍQUIDA EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR

Sanz-Villanueva L¹, Martín Rojas R², Díaz Crespo FJ¹, Carbonell D³, Chicano M¹, Suárez-González J², Menárguez J¹, Díez Martín JL², Buño I², Martínez-Laperche C⁴, Bastos Oreiro M²

¹Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid, España; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón Madrid, España; ³Servicio de Anatomía Patológica Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ⁴Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid, España

Introducción: EZH2 codifica la subunidad catalítica del complejo represor Polycomb 2 (PRC2), responsable de la metilación de H3K27. Las mutaciones en EZH2 disminuyen la transcripción de genes que participan en la regulación del ciclo celular y la diferenciación de células plasmáticas. EZH2 aparece mutado en el 20% de los linfomas foliculares (LF), además está incluido como factor pronóstico favorable en m7-FLIPI (Pastore, 2015). Recientemente, un subanálisis del ensayo Gallium (Jurinovic, Blood 2019) demostró que el estado mutacional de EZH2, además de pronóstico, podría ser un marcador predictivo en la selección de la terapia. El objetivo de este estudio es analizar de manera retrospectiva la frecuencia de EZH2^{Y641N} en biopsia de tejido (Bt) y biopsia líquida (Bl) al diagnóstico de pacientes con LF, y estudiar su correlación clínica con el pronóstico y respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Comparación de las características clínicas de los pacientes con LF en función del estado mutacional del gen EZH2 en Bt.

	Cohorte global (n=42)	EZH2 ^{Y641N} en Bt (n=8)	EZH2 ^{Y641N} en Bl (n=34)	p-valor
Datos al diagnóstico, n (%)				
Edad media (años) (rango)	80 (39-92)	75 (57-85)	68 (39-92)	0,217
Mujeres	25 (60)	7 (88) ¹	18 (53)	0,073
ECOG 0	28 (67)	5 (63) ¹	23 (67)	0,781
Grado histológico				
Bajo grado (I-II)	30 (71)	5 (63) ¹	25 (74)	0,796
Alto grado (III-IV)	12 (29)	3 (38) ¹	9 (26)	0,652
Estadio				
I-II	18 (43)	3 (38)	15 (44)	0,827
III-IV	24 (57)	5 (63) ¹	19 (56)	0,861
Síntomas B	15 (36)	2 (25) ¹	13 (39)	0,482
FLIPI				
0-2	31 (74)	5 (63)	26 (77)	0,747
3-4	11 (26)	3 (38) ¹	8 (24)	0,549
Extranodal				
Extranodal	10 (24)	1 (13) ¹	9 (27)	0,404
Afectación de médula ósea	10 (24)	3 (38) ¹	7 (21)	0,336
Tratamiento de primera línea, n (%)				
Tratamiento	30 (71)	5 (63)	25 (74)	0,796
R-Bendamustina	16 (38)	1 (13) ¹	15 (44)	0,229
R-CHOP	6 (14)	1 (13) ¹	5 (15)	0,888
R-CVP	1 (2)	0	1 (3)	0,629
Rituximab	1 (2)	1 (13) ¹	0	0,049
Radioterapia	6 (14)	2 (25)	4 (12)	0,420
Observación	12 (29)	3 (38)	9 (26)	0,652
Progresión/recada, n (%)				
Progresión/recada	6 (14)	1 (13) ¹	5 (15)	0,886
Éxitus, n (%)				
Éxitus	2 (5)	1 (13) ¹	1 (3)	0,289

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
 FLIPI: Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular (del inglés Follicular Lymphoma International Prognostic Index)
 GELF: Grupo de Estudio de Linfoma Foliculares
¹pacientes con EZH2^{Y641N} en Bt y Bl (cada "1" indica un paciente)

Métodos: Se seleccionaron 48 pacientes no consecutivos diagnósticos de LF entre 2014-2019 que tuviesen disponible Bt y Bl al diagnóstico (Tabla 1). Seis de estos pacientes fueron descartados por muestra de ADN insuficiente o de mala calidad. Para la extracción de ADN en Bt y Bl se utilizaron los kits GeneReadTM DNA FFPE y QIAamp[®] Circulating Nucleic Acid respectivamente (QIAGEN, Germany). Se realizó la detección de la mutación EZH2^{Y641N} mediante PCR a tiempo real. Para el análisis de datos se aplicaron métodos de estadística descriptiva y pruebas chi-cuadrado con IBM SPSS Statistics 26.

Resultados: Se detectó la mutación EZH2^{Y641N} en Bt en 8 pacientes (19%). De los 8 pacientes, se detectó la mutación en Bl en 3 de ellos (37.5%, 3/8). No se encontraron pacientes mutados en Bl y no mutados en Bt. Se compararon las características clínicas en función del estado muta-

cional de EZH2^{Y641N} en Bt (Tabla 1 y 2), no se observaron diferencias significativas entre las características diagnósticas (Grado, estadio, FLIPI) ni a la evolución. Dos pacientes Bt- que progresaron recibieron R-Bendamustina, 1 radioterapia y 1 permaneció en observación. El paciente Bt+ recibió R-CHOP. Los pacientes Bt+/Bl+ presentan FLIPI alto y estadios avanzados (IIIB, 2 IVA) (Tabla 1 y 2). Los pacientes Bt+/Bl- eran estadios localizados o pacientes con baja carga tumoral.

Conclusiones: La mutación EZH2^{Y641N} se puede detectar en muestras de Bty Blen el momento del diagnóstico, en pacientes con estadios avanzados o alta carga tumoral. La frecuencia encontrada en Bt coincide con lo descrito en la literatura. En nuestra cohorte, la detección de EZH2^{Y641N} no se correlacionó con características clínicas al diagnóstico, ni con evolución. Seguimos trabajando en ampliar el tamaño muestral para afianzar nuestros resultados.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen nada que declarar.

Tabla 2. Comparación de las características clínicas de los pacientes con LF que tienen la mutación EZH2^{Y641N} solo en Bt con los que tienen la mutación en Bt y Bl.

	EZH2 ^{Y641N} en biopsia de tejido (n=9)	EZH2 ^{Y641N} en biopsia de tejido y biopsia líquida (n=3)
Datos al diagnóstico, n (%)		
Edad media (años) (rango)	70 (57-85)	82 (79-84)
Mujeres	4 (80)	3 (100)
ECOG 0	4 (80)	1 (33)
Grado histológico		
Bajo grado (I-II)	3 (80)	2 (66)
Alto grado (III-IV)	2 (40)	1 (33)
Estadio		
I-II	3 (80)	0 (0)
III-IV	2 (40)	3 (100)
Síntomas B	1 (20)	1 (33)
FLIPI		
0-2	5 (100)	0 (0)
3-4	0 (0)	3 (100)
Extranodal	1 (20)	0 (0)
Afectación de médula ósea	1 (20)	2 (66)
Tratamiento de primera línea, n (%)		
Tratamiento	2 (40)	3 (100)
R-Bendamustina	0 (0)	1 (33)
R-CHOP	0 (0)	1 (33)
Rituximab	0 (0)	1 (33)
Radioterapia	2 (40)	0 (0)
Observación	3 (80)	0 (0)
Progresión/recada, n (%)		
	0 (0)	1 (33)
Exitus, n (%)		
	1 (20)	1 (33)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
 FLIPI: Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular (del inglés Folicular Lymphoma International Prognostic Index)
 GELF: Grupo de Estudio de Linfoma Folicular

fue el monomorfo (63%), seguido de la variante Hodking clásico (23,9%), lesiones precoces no-destructivas (8,7%) y polimorfo (4,4%). El 86% de las lesiones fueron EBER positivo. En el momento del diagnóstico la mayoría (84,8%) se encontraba en estadio avanzado (Ann Arbor III-IV) con un R-IPi de buen pronóstico (60,9%) y afectación extranodal en el 88%. (Características detalladas en Tabla 1). La mediana de tiempo transcurrido desde el trasplante al diagnóstico de SLPT fue de 9 años (6-14) en el caso de los TOS y de 8 meses (5-17) en TPH. La reducción de la inmunosupresión tuvo lugar en el 100% de los pacientes, la administración de rituximab en monoterapia en el 76%, mientras que la quimioterapia fue utilizada en 67,4%, siendo el esquema más utilizado el R-CHOP/CHOP-like (54,8%) en el subtipo monomorfo (LBDCG) seguido de ABVD/ABVD-like (29%) en el subtipo Hodgkin clásico (detallado en Tabla 1). El 69,5% (32/46) de los pacientes logró RC, el 23,9% (11/46) RP y un 6,6% (3/46) progresó intratamiento con necesidad de quimioterapia de rescate, siendo el esquema R-ESHAP la alternativa preferida con posterior consolidación con TASPE. Con una mediana de seguimiento de 8,3 años (1,2-19) la tasa de recaídas entre los que alcanzaron RC fue de 6,25% (2/32), logrando ambos RC tras quimioterapia de rescate y consolidación con TASPE. Durante este seguimiento y tras el ajuste de inmunosupresión, sólo un paciente presentó sospecha de rechazo del injerto que posteriormente se descartó por estudio histológico, por lo que ningún paciente presentó rechazo. De los 46 pacientes con SLPT, 4 (6,5%) fallecieron, 1 por complicación infecciosa, otro por fallo de injerto primario tras TASPE y otros 2 por progresión de su enfermedad.

Conclusión: Los SLPT son una complicación infrecuente en los pacientes trasplantados producida en el seno de la inmunosupresión para evitar rechazos del injerto y/o EICR. No obstante presenta un mejor pronóstico, con mayores TRG (94,4%), siendo el 69,5% RC, en comparación con los registros históricos en pacientes inmunocompetentes. Además la buena respuesta al descenso de la inmunosupresión, a veces incluso suficiente para el control de la enfermedad, permite que la intensidad, y por tanto, la toxicidad de los mismos sea menor en estos pacientes; disminuyendo la morbi-mortalidad. En nuestra serie de casos tras la reducción de la inmunosupresión no hubo ningún rechazo de injerto, lo que pudiera sugerir un exceso de inmunosupresión en estos pacientes desde el momento del trasplante sin obtener beneficio en térmicos de rechazo pero sí aumentando el riesgo de desarrollar SLPT, por lo que posiblemente hubiese que considerar alternativas inmunosupresoras menos intensivas.

Tabla 1.

Edad, años	49 (31-85)
Sexo, n (%)	
• Varón	32 (69,6%)
• Mujer	15 (32,4%)
Tipos de trasplante e indicación	
Trasplante de órgano sólido	
• Renal	30 (65,2%)
> nefropatía IgA	9
> Poliquistosis hepato-renal	6
> Glóbulos rojos y segmentaria	4
> Otros	1
• Pulmonar	3 (6,5%)
> Enfermedad pulmonar intersticial	3
> Fibrosis quística	1
> Hipertensión pulmonar	1
• Hepático	4 (8,7%)
> Cirrosis biliar	2
> Cirrosis por virus hepatotípicos	1
> Hepatitis crónica autoinmune (CSP y CI)	1
• Cardíaco	3 (6,5%)
> Cardiopatía isquémica	2
> Miocardiopatía hipertrófica	1
• Intestinal	1 (2,1%)
> Síndrome intestino corto postquirúrgico	1
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	
• Trasplante alogénico	3 (6,5%)
> HLA idéntico	2
✓ UMB	
✓ UNCS	
> HLA idéntico	1
✓ UMB	
Histología	
• Lesiones precoces "no-destructivas"	4 (8,7%)
> Hiperplasia plasmocítica	2
> Monoclonosis linfocítica	1
> Hiperplasia folicular benigna	1
• Polimorfo	2 (4,4%)
• Monomorfo	39 (85%)
> LBDCG	39
> Linfoma cerebral primario	2
> Linfoma Burkitt	2
> SLPT tipo linfoma Hodgkin	1
Estadio Ann Arbor	
• Localizado (I-II)	7 (15,2%)
• Avanzado (III-IV)	39 (84,8%)
R-IPi	
• Muy buen pronóstico (2 puntos)	4 (8,7%)
• Buen pronóstico (1,2 puntos)	38 (82,9%)
• Pronóstico pobre (3,4 y 5 puntos)	14 (30,4%)
Tratamiento	
• Reducción inmunosupresión	46 (100%)
• Rituximab en monoterapia	35 (76%)
• Quimioterapia	31 (67,4%)
> R-CHOP/CHOP	17
> R-ESHAP/ESHAP	4
> ABVD/ABVD/ABVD-like	9
> Otros	1
• Radioterapia	6 (13%)

PO-247

LINFOPROLIFERATIVOS POSTRASPLANTE EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS) Y/O PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH): EXPERIENCIA UNICÉNTRICA

Gutiérrez López de Ocaíz X¹, Berzal Rico R¹, De Nicolas Sol R¹, Buendía Ureña B¹, Vera Guerrero E¹, López Muñoz N¹, Hidalgo Soto M¹, Jiménez Ubieto A¹, Rodríguez Izquierdo A¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El síndrome linfoproliferativo posttrasplante (SLPT) es un grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas que abarca desde proliferaciones linfoides y/o plasmocíticas de comportamiento benigno hasta procesos agresivos en el seno de TOS y/o TPH. A pesar de su baja incidencia, ésta ha aumentado en las últimas décadas como consecuencia del creciente número de trasplantes.

Métodos: Realizamos un estudio descriptivo de forma retrospectiva de 46 pacientes diagnosticados de SLPT entre los años 2000 y 2019 en nuestro centro.

Resultados: La mediana de edad fue 49 años (31-59) con predominio masculino (67,4%), existiendo sero-discordancia VEB en el 85%. La mayoría de los SLPT tuvieron lugar tras un trasplante renal (65,3%), seguido de pulmonar (10,8%), hepático (8,7%), cardíaco (6,5%), TPH (6,5%) e intestinal (2,2%). Histológicamente el subtipo más frecuente

PO-248

POLATUZUMAB VEDOTINA-RITUXIMAB-BENDAMUSTINA EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Amarilla Lanzas Irene Florencia¹, Pimentel Feliciano Ana Isabel¹, Gracia Piquer Raquel¹, Rivas Estabén Irene¹, Ortiz López Alicia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Angós Vázquez Sonia¹, Dourdil Sahún María Victoria¹, Bonafonte Arruga María Elena¹, Martínez Lázaro Beatriz¹, Palomera Bernal Luis Ramón¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Introducción: Polatuzumab Vedotina es un anticuerpo inmunocombinado que, en combinación con rituximab y bendamustina (Pola-RB) está indicado para el tratamiento del linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída y/o refractario en pacientes adultos no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas. Actualmente accesible a través de un programa de uso expandido. El objetivo principal es describir la experiencia en nuestro centro con respecto a la eficacia y seguridad con el esquema RB-Pola, en pacientes con linfoma B difuso de célula grande.

Material Y Metodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye a los pacientes tratados con Pola-RB desde noviembre de 2019 hasta mayo de 2020. Las variables analizadas fueron: sexo y edad al diagnóstico, estadio, esquemas de tratamiento anteriores y tipo de respuesta, momento de administración de Pola-RB y número de ciclos recibidos. Las variables de eficacia analizadas fueron el tipo de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). El perfil de seguridad se estudió en función de las reacciones adversas (RA) descritas y su gravedad, así como la necesidad de administrar tratamiento.

Tabla 1. Datos clínicos.

Paciente	Diagnóstico	Estadio	IP/SLP	Tratamiento IP Base	IP Recaida	Tratamiento IP Recaida	IP Base	IP Recaida	Tratamiento IP Recaida	Tratamiento IP Base	Respuesta
P1	LBDCG	III	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	Resistencia
P2	LBDCG	III	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	Refractario
P3	LBDCG	III	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	R-CHOP 21 c	Resistencia

Tabla 2. Datos seguridad.

Reacciones adversas	Grado	Pacientes	Tratamiento
Neutropenia	III-IV	1, 2 y 3	Factor estimulante de colonias granulocíticas
Anemia	III-IV	1	Transfusión de concentrados de hemáties
Trombocitopenia	III-IV	1, 2 y 3	Espaciar ciclos
Neuropatía periférica (parestias)	I-II	1	Gabapentina
Gastrointestinales (diarrea, nauseas)	I-II	1	Antieméticos, dieta astringente
Infecciones (herpes zóster)	II-III	3	Aciclovir

Resultados: Se han recogido un total de 3 pacientes, de los cuales, 2 fueron hombres y 1 mujer (Tabla 1). La media de edad al diagnóstico fue de 64 años. Al inicio de tratamiento, 2 pacientes se encontraban en estadio IV y uno estadio III. Los tres fueron tratados con R-CHOP/21 en primera línea, siendo la media de SLP de 6,50 meses (4,06-13,01), obteniendo repuesta metabólica completa en 1 paciente y respuesta parcial en 2 pacientes. Como segunda línea se inició tratamiento con R-ICE y R-GemOx (según se indica), con una mediana de SLP de 1,92 meses (1,43-2,5), con progresión de la enfermedad en los tres casos. El tratamiento con Pola-RB se administró como 3ª línea en todos los pacientes. El número de ciclos recibidos fue de 5, 2 y 6, respectivamente. Los pacientes 1 y 3 presentaron respuesta metabólica completa y el paciente 2, progresión de la enfermedad cambiando a R-COP después del segundo ciclo. La mediana de la SG fue de 16,95 meses (11,43-25,63). Todos los pacientes manifestaron reacciones adversas (Tabla 1), siendo las de tipo hematológico las más frecuentes. Otras RA descritas fueron

neuropatía periférica, infección vírica y toxicidad gastrointestinal. Actualmente dos de los pacientes permanecen en respuesta metabólica completa, uno de ellos, tras consolidación con trasplante alogénico emparentado. Uno de los 3 pacientes falleció a causa de progresión de su enfermedad.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el esquema Pola-RB puede considerarse una alternativa de tratamiento para pacientes con LBDCG en recaída o refractario. Presenta un perfil de toxicidad hematológica medio-alto en porcentaje e intensidad, que debe ser manejado de forma adecuada. Siendo comparable con el estudio pivotal GO29365. Es necesario un mayor tiempo de seguimiento, así como mayor número de pacientes tratados para la obtención de mayor evidencia.

No existe conflicto de interés.

PO-249

CARACTERÍSTICAS AL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DOBLE / TRIPLE HIT CON MORFOLOGÍA DE LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

Salas María Queral¹, Domingo-Doménech Eva¹, Mercadal Vilchez Santiago¹, Oliveira Ana Carla¹, Climent Fina², Aguilera Carmen¹, Lucas Anna¹, Clapes Victoria¹, Bustamante Gabriela¹, Baca Cristina¹, Sureda Anna¹, González Barca Eva¹

¹ICO-Hospitalet; ²Hospital Universitario de Bellvitge

Introducción: El linfoma doble/triple Hit (LD/TH) es un tipo agresivo de linfoma no Hodgkin de células B definido como patología independiente por la OMS en el año 2016. Se caracteriza por la presencia de reordenamientos en los siguientes 2 o 3 genes: MYC, BCL2 y BCL6 y se asocia a un peor pronóstico que los LBDCG. En este estudio se compara la población de pacientes con LD/TH y morfología de linfoma B difuso de células (LBDCG-D/TH) con pacientes con LBDCG no especificado (LBDCG-NOS) diagnosticados en un solo centro entre enero de 2016 y diciembre de 2019.

Tabla 1. Resultados.

	Linfoma D/TH n=25 a (%)	LBDCG-NOS n=114 a (%)	P value
Edad (años)			
Mediana (Rango)	67 (34-80)	63 (26-86)	0,254
< 75 años	17 (68)	71 (62)	
Sexo: Varón	17 (68)	75 (66)	0,721
ECOG: 1-2	8 (32)	39 (34)	0,188
Estadio Ann Arbor: 3-4	20 (80)	69 (60)	0,1
Intensidad B	17 (68)	37 (33)	0,068
Altecinosa extramedular -1	17 (68)	35 (31)	0,721
Infiltración de médula ósea	1 (4)	11 (10)	0,099
Infiltración de médula ósea aneuploídica	1 (4)	3 (3)	1
Masa Bulky (>6cm)	8 (32)	38 (33)	0,325
Letargo de diagnóstico elevado	27 (100)	99 (87)	0,064
Tratamiento			
Cicloso Genérico	19 (76)	60 (52)	-
Activado	2 (8)	37 (33)	-
No disponible	4 (16)	7 (6)	-
THH			
BCL2 pm + MYC pm	11 (44)	-	-
BCL6 pm + MYC pm	2 (8)	-	-
BCL2 pm + BCL6 pm	2 (8)	-	-
BCL2 pm + BCL6 pm + MYC pm	2 (8)	-	-
TH			
Rango Bajo	2 (8)	29 (27)	-
Rango Intermedio-Bajo	3 (12)	28 (25)	-
Rango Intermedio-Alto	4 (16)	18 (16)	-
Rango Alto	14 (56)	31 (28)	-
Rango Intermedio-Alto + Rango Alto	20 (80)	77 (68)	0,118
Tratamiento recibido			
Tratamiento curativo	20 (80)	91 (80)	-
Mediana de seguimiento (meses) (rango)	14 (2-74)	18 (2-49)	0,781
Primeras líneas de tratamiento (n=25)			
R-CHOP	11 (44)	71 (62)	-
R-CHOP +MTC	3 (12)	13 (12)	-
R-COP	0	2 (2)	-
R-EPKPCB-DA	1 (4)	1 (1)	-
BURKEMAB	2 (8)	0	-
R-GEMOX	1 (4)	0	-
Endoterapia de consolidación (n=2)	1 (4)	20 (18)	0,116
Respuesta a primera línea (valoración por PET-TAC) (n=25)			
Resposta Completa	1 (4)	2 (2)	-
Resposta Parcial	8 (32)	7 (7)	-
Indefinida/ Refractaria	3 (12)	4 (4)	-
No evaluado	13 (52)	10 (9)	-
Pacientes recidivados en total (Indefinida/ Refractaria)	9 (36)	10 (9)	0,001
Seguimiento	1 (4)	1 (1)	-
Mediana de tiempo hasta la progresión, días (Rango)	81 (21-113)	47 (13-217)	-
Muerte (n=2)	1 (4)	1 (1)	0,008
Factores de supervivencia			
Supervivencia global % (95% CI)			
1 año	64,6 (38,7-81,3)	50,3 (21,0-71,2)	-
2 años	30,3 (21,0-41,2)	78,9 (68,9-87,3)	0,008
Supervivencia libre de progresión % (95% CI)			
1 año	44,4 (21,0-64,1)	80,8 (70,0-86,9)	-
2 años	44,4 (21,0-64,1)	78,9 (68,9-87,3)	0,008

Métodos: Entre enero 2016 y diciembre de 2019, 25 adultos se diagnos-

ticaron de LBDCG-D/TH y 104 de LBDCG-NOS. De estos 129 pacientes, 113 (87.5%) fueron candidatos a tratamientos con intención curativa e incluidos en el análisis de supervivencia (20/25 pacientes con LBDCG-D/TH y 93/104 pacientes con LBDCG-NOS). Las características clínicas se reportaron de forma descriptiva y la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) se analizaron con el Método Kaplan-Meier.

Resultados: Las principales características clínicas al diagnóstico de los pacientes con LBDCG-D/TH y LBDCG-NOS se describen en la Tabla 1. A destacar: mediana de edad: 67 años (rango: 34-98), ECOG de 3-4: 8 (32%), síntomas B: 13 (52%), estadio Ann Arbor III-IV: 20 (80%) IPI = 3: 20 (80%). Un total de 20/25 (80%) pacientes fueron candidatos a tratamientos curativos y de entre estos pacientes, 8 (40%) casos se trataron con regímenes más intensivos (R-CHOP/MTX: 5 casos, BURKIMAB: 2 casos, R-EPOCH-DA: 1 caso). La SG y SLP a los 2 años fue de 50.3% (95% IC 25.0-71.2) y 44.4% (95% IC 22.0-64.1) para los pacientes con LBDCG-D/TH y 79.9% (95% IC 68.9-87.3) y 76.7% (95% IC 66.0-84.4) para los pacientes con LBDCG-NOS. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (P<0.05) (Tabla 1 y Figura 1).

Conclusiones: Los pacientes con LBDCG-D/TH ya presentan factores de mal pronóstico al diagnóstico y su supervivencia es significativamente peor la de los pacientes con LBDCG-NOS. Solo un 40% son candidatos a recibir tratamientos con regímenes intensivos, ya que la mediana de edad al diagnóstico es elevada y un 30% de los pacientes presentan un ECOG 3-4. Son necesarias nuevas estrategias eficaces, sobre todo en los pacientes con LBDCG-D/TH, no candidatos a tratamientos intensivos.

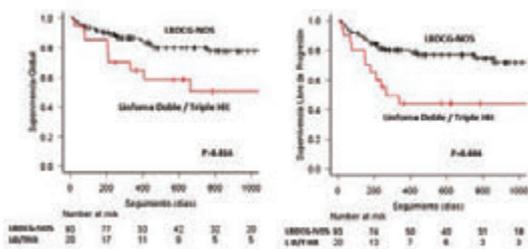


Figura 1. Supervivencia global y libre de progresión de pacientes diagnosticados de linfoma doble / triple hit y LBDCG-NOS.

PO-250
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA B GRANDE (LDCBG): EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Franch Sarto Mireia¹, García Calduch Olga¹, Moreno Velázquez Miriam¹, Sorigué Tomás Marc¹, Abril Sabater Laura¹, Senín Magán María Alicia¹, Ibarra Fernández Gladys¹, Espasa Pérez Andrea¹, Comes Escoda Martina¹, Cañamero Giró Eloi¹, Hugué Mas María¹, Quintela Vilches David¹, De la Fuente Montes Cristina¹, Navarro Ferrando José Tomás¹, Ribera Santasusana José María¹, Sancho Cía Juan Manuel¹

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras.

Introducción y objetivo: Un 30-40% de pacientes con LDCBG son refractarios o presentan una recaída tras el tratamiento estándar de primera línea con R-CHOP. Los pacientes jóvenes y con buen estado general requieren tratamientos de rescate basados en pautas de quimioterapia con platinos y consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), con supervivencia libre de progresión (SLP) a largo plazo de aproximadamente un 25%, mientras que en los pacientes no candidatos a TAPH el tratamiento de segunda línea, habitualmente con pautas como R-GEMOX, ofrece malos resultados, por lo que muchos pacientes acaban precisando tratamiento de tercera línea. El objetivo de este estudio fue analizar los resultados del tratamiento de tercera línea en una serie de pacientes con LDCBG en un centro.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con LDCBG en recaída o refractariedad tras dos líneas de tratamiento. Se recogieron datos clínico-biológicos, factores pronósticos, la respuesta a las dos primeras líneas de tratamiento y a la tercera línea. Se analizaron la supervivencia

global (SG) y la SLP tras la tercera línea de tratamiento.

Tabla 1. Caracterización y resultados de los esquemas de tratamiento de tercera línea.

Esquema de tratamiento de tercera línea	n	Primariamente refractario	Refractario a segunda línea	TPH previo	RG	RC	NR
Inmunoterapia con platinos *1	11	8	11	3	2	2	9
Intensivo tipo Burkitt	5	4	4	1	1	1	4
Ifosfamida-VP *2	5	3	5	1	1	1	4
Inmunomoduladores *3	4	3	4	0	2	2	2
Pixantrone	2	1	2	1	0	0	2
CAR-T	1	1	1	1	1	1	0
Total intensivo	28	20	27	7	7	7	21
Paliativo	20	14	19	3	0	0	20
Total incluyendo	48	34	46	10	7	7	42

RG: Respuesta global; RC: Respuesta completa; NR: No respuesta.

*1 6 R-GEMOX, 5 R-ESHAP; *2 1 consolidado con TAPH posterior; *3 1 consolidado con TAPH posterior

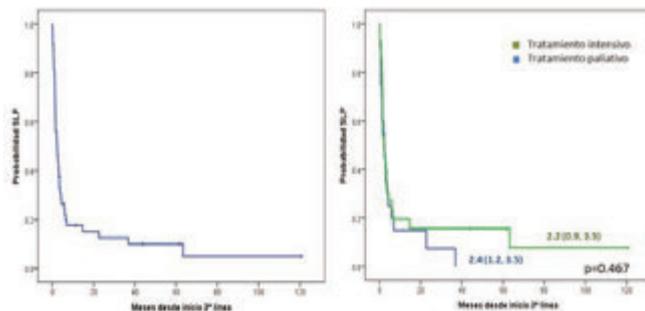


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) de la serie y en función del tipo de tratamiento (intensivo vs paliativo).

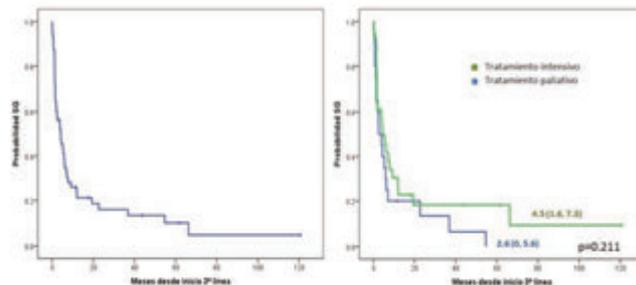


Figura 2. Supervivencia global (SG) de la serie y en función del tipo de tratamiento (intensivo vs paliativo).

Resultados: Se incluyeron 48 pacientes entre 2001 y 2016, con edad mediana de 51 años (extremos 20-76), 56% varones. Al diagnóstico del LDCBG presentaban: ECOG ≥2 21%, estadio avanzado 62%, afectación extraganglionar 54%, ≥2 afectaciones extraganglionares 29%, masa voluminosa 38%, IPI intermedio-alto 42%, LDH elevada 81% y β2-microglobulina elevada 65%. El 70% de pacientes (n=34) fueron primariamente refractarios, y el 95% (n=46) fueron refractarios a la segunda línea de tratamiento. Los tratamientos de tercera línea y las tasas de respuesta se refieren en la Tabla 1. Se optó por regímenes intensivos en el 58% de los pacientes, mientras que el 41% recibieron regímenes paliativos. La respuesta al tratamiento de tercera línea en los pacientes que recibieron tratamiento intensivo fue del 25%. La SLP a partir de la tercera línea fue de 2.3 meses (extremos 1 - 3.7), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento intensivo respecto al paliativo (Figura 1), mientras que la SG fue de 4.2 meses (extremos 1.2-7.2), sin observarse tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Figura 2).

Conclusiones: En esta serie, los pacientes con LDCBG que recibieron una tercera línea de tratamiento se caracterizaron por ser primariamente refractarios a los tratamientos previos. Un porcentaje importante de pa-

cientes recibieron tratamiento con intención paliativa. Las tasas de respuesta a las pautas de tercera línea y la supervivencia fueron muy pobres, similares a las descritas en la bibliografía, lo que justifica la necesidad de tratamientos eficaces (p. ej, CAR T) para estos pacientes.

Financiado en parte con 2017 SGR288 (GRC) Generalitat de Catalunya y Fundación "la Caixa".

PO-251

DESCRIPCIÓN DE LINFOMAS T INTESTINALES: ASOCIADO A ENTEROPATÍA Y EPITELIOTRÓPICO MONOMÓRFICO: DESAFÍO CONSTANTE

Mesa Simón Beatriz¹, Núñez García Amanda¹, Narváez Simón María¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: Los linfomas T intestinales: -asociados a enteropatía (EATL); -epiteliotrópico monomórfico (LITME) según la clasificación OMS 2016 son neoplasias raras (menos del 1% de los linfomas no Hodgkin), de curso agresivo, con pronóstico pobre en ambos (supervivencia libre de progresión a los 5 años del 4%). Describimos la experiencia en nuestro centro y dificultad de tratamiento ante la ausencia de protocolos estandarizados por la baja prevalencia y las múltiples recaídas que suelen presentarse.

Material y métodos: Describimos dos casos de linfomas T intestinales diagnosticados en el año 2017: Caso 1: varón de 40 años diagnosticado de EATL, con buena respuesta al tratamiento. Caso 2: varón de 53 años diagnosticado de linfoma intestinal epiteliotrópico monomórfico según la clasificación de la OMS 2016.

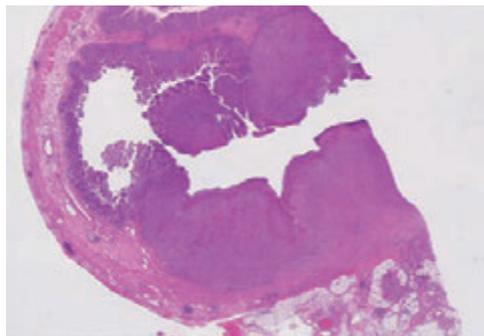


Figura 1. H&E panorámica 0.5 Linfoma T intestinal asociado a enteropatía

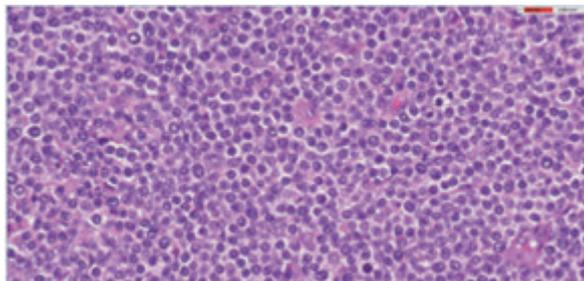


Figura 2.H&E (x60) Linfoma T Epiteliotropomonomórfico.

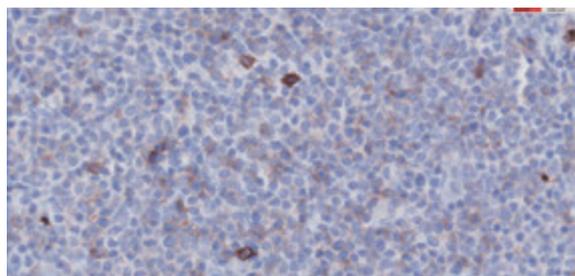


Figura 3. CD56 (x60) Linfoma T Epiteliotropomonomórfico.

Resultados: Caso 1: Paciente diagnosticado de celiaquía a los 40 años y tras dos meses de instaurar dieta sin gluten persistía clínica digestiva (diarrea y dolor abdominal complicándose con cuadro de melenas) tras entero-RMN, se tomó biopsia de lesión ulcerada llegando al diagnóstico de EATL (OMS 2016). Completó protocolo IVE/MTX más trasplante autólogo encontrándose en remisión completa en la actualidad tras 28 meses desde el diagnóstico. Caso 2: sin antecedentes de interés diagnosticado de LITME (CD56 +) estadio IVB, a raíz de biopsia intestinal realizada tras cirugía de urgencia por perforación intestinal. Presentaba cuadro constitucional intenso con pérdida de 20 kg de peso en 3 meses. Inicia tratamiento con CHOP en Julio de 2017, obteniendo respuesta parcial (RP) en PET por lo que se inicia protocolo SMILE en septiembre. Tras persistencia de masa se rebiopsia con igual resultado de AP y comienza tercera línea ESHAP en noviembre obteniendo de nuevo respuesta parcial con dos ciclos. Recibe 4ª línea GEMOX en enero de 2018 entrando en respuesta completa. El paciente en marzo recibe un alo-trasplante de médula ósea de donante no emparentado 10/10 sufriendo cuadro séptico en el día +1 entrando en fallo multiorgánico falleciendo ese mismo día en cuidados intensivos.

Conclusiones: - Caso 1 tras el tratamiento instaurado, agresivo seguido de trasplante autólogo conseguimos una respuesta completa que se mantiene tras más de 24 meses de finalizado tratamiento, en literatura revisada reportan medianas de supervivencia de 10 meses. Por lo que una opción es optar por un tratamiento de primera línea agresivo y con cuidados de las posibles complicaciones. -El caso 1 es diagnosticado simultáneamente en el tiempo de celiaquía y de linfoma T intestinal, si se hubiera instaurado dieta sin gluten de manera más precoz, quizás habríamos evitado dicha complicación de linfoma intestinal. -Ambos casos debutaron como emergencia quirúrgica: comportamiento agresivo. - Caso 2: respuesta completa tras 4ª línea de tratamiento (gemcitabina y oxaliplatino) no habiendo respondido a las previas, en el alo-trasplante fallece precozmente (día+1) tras la fragilidad del paciente y el cuadro séptico. -Ambas entidades suponen aún un reto diagnóstico y terapéutico, encontrando retrasos diagnósticos fundamentalmente en el asociado a enteropatía y falta de protocolos estandarizados.

PO-252

IMPACTO PRONÓSTICO DEL REORDENAMIENTO DE MYC EN EL LINFOMA B DE ALTO GRADO DOBLE/TRIPLE HIT

Cruz Cruz Naylen¹, De la Nuez Melian Haridian¹, González Fernández Joan¹, Luzardo Henríquez Hugo¹, Rodríguez Medina Carlos¹, Rodríguez Medina Alexia¹, Perera Álvarez Miguel A.¹, Fernández Gómez Antonio¹, Limeres González Miguel A.¹, Saéz Perdomo Maria Nieves¹, Molero Labarta Teresa¹

¹HUGC Dr. Negrín

Un importante cambio en la clasificación de la WHO de 2016 fue la incorporación de los linfomas B de alto grado con traslocaciones concurrentes en MYC y BCL2 y/O BCL6 (DH/TH). Para diagnosticar el LNHB alto grado DH/TH es preciso que el gen MYC esté reordenado, independientemente del gen con el que se reordene en la translocación. Actualmente, el reordenamiento del gen MYC se estudia mediante técnicas de FISH con sondas de fusión. Estas sondas no proporcionan información sobre el otro gen involucrado en la translocación, que puede ser tipo inmunoglobulina (IG-MYC) o no inmunoglobulina (no IGMYC). La identificación de estos genes asociados en la translocación con MYC podría llegar a tener implicación pronóstica y terapéutica en este tipo de linfomas. Se recogieron de forma retrospectiva todos los casos de linfomas B de alto grado del HUGC Dr. Negrín entre 2017 y 2019. Los reordenamientos de MYC, BCL2 y BCL6 fueron evaluados por FISH utilizando sondas de separación (Vysis LSI BCL2, Vysis LSI BCL6, XL MYC BA). La translocación (8;14) se estudió utilizando sondas de fusión dual (Vysis CEP 8, Vysis LSI IGH) en aquellos pacientes clasificados como doble o triple hit con translocaciones en MYC y Bcl2 y / o Bcl6. Entre los 108 casos de linfoma de células B de alto grado recolectados, 18 (16,6%) tenían translocaciones concurrentes en los genes MYC y BCL2 / BCL6. La mayoría de los casos (61,1%) tenían translocaciones simultáneas de MYC y BCL2, mientras que el 22,2% en MYC y BCL6. En el 16,6% restante de los casos, los tres genes estaban reordenados. La edad media de diagnóstico fue de 66.9 años con un claro predominio masculino. La supervivencia global media de los pacientes diagnosticados con linfoma de células B de alto grado DH / TH en nuestra serie

fue de 21,32 meses SD 2,52. La translocación de MYC con el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina t(8; 14) se encontró en 7 (38,8%) de los 18 pacientes. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia general de los pacientes diagnosticados con linfoma de células B de alto grado DH / TH en los que MYC se reorganizó con el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (media = 15 meses SD 3.3) y el resto de los casos en los que MYC fue reordenado con otro gen (media = 23.4 meses SD 2.88) (p 0.28) (IMAGEN 1). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global según si el reordenamiento de MYC fue concurrente con BCL2, BCL6 o ambos (p 0.24).

A pesar de la diferencia en la OS observada entre los dos grupos (IGH-MYC; nonIGH-MYC), las diferencias no fueron estadísticamente significativas, debido probablemente al pequeño número de nuestra muestra (N = 18). Teniendo en cuenta las implicaciones pronósticas y terapéuticas del gen asociado a la translocación MYC, una estrategia óptima para maximizar la detección de anomalías 8q24 podría ser el uso inicial de una sonda tipo “break apart” para detectar la presencia de la traslocación, seguida de la aplicación de una sonda “dual fusión” para IGH-MYC, IGH e IGL-MYC, para identificar si se trata de una traslocación IG-MYC o No IGMYC ya que aproximadamente en la mitad de los casos MYC se trasloca con un gen no IG-MYC que pueden no tener una gran influencia en la supervivencia del paciente.

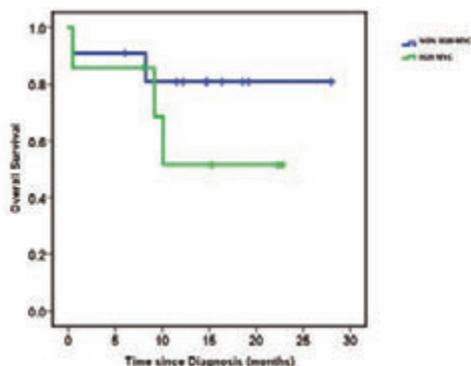


Figura 1.

PO-253

OPTIMIZACIÓN DE LA PREDICCIÓN INDIVIDUALIZADA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES UTILIZANDO PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

Mosquera Orgueira A¹, Cid López M¹, Díaz Arias JA¹, Peleteiro Raíndo A¹, Antelo Rodríguez B¹, Aliste Santos C¹, Alonso Vence N¹, Bendaña López A¹, Abuín Blanco A¹, Bao Pérez L¹, González Pérez MS¹, Pérez Encinas MM¹, Fraga Rodríguez MF¹, Bello López JL¹

¹H. Clínico de Santiago

Introducción: El 30-40% de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) tienen una evolución clínica adversa. La mejora en la comprensión biológica del LBDCG ha arrojado nueva luz sobre la evolución clínica de esta patología, lo que lleva al descubrimiento de factores pronósticos basados en datos de expresión génica, reordenamientos genómicos y subgrupos mutacionales. Sin embargo, son necesarios esfuerzos adicionales para permitir las predicciones de supervivencia a nivel personalizado. Este estudio investigó nuevos modelos de supervivencia en base a la aplicación de algoritmos de machine learning a datos transcriptómicos y clínicos.

Métodos: Se analizaron los perfiles de expresión génica en 2 cohortes retrospectivas diferentes disponibles públicamente. Mediante el estudio de correlación, se descartaron las posibles muestras duplicadas en ambas cohortes. Posteriormente, se aplicó regresión de Cox y técnicas de clusterización no supervisada para identificar transcritos cuya expresión estuviese asociada con la supervivencia global en la cohorte de mayor tamaño (cohorte de entrenamiento). Se aplicaron algoritmos de random forests para modelar la supervivencia utilizando combinaciones de datos de perfiles de expresión génica, de la clasificación según el es-

tado de la célula de origen y de la información clínica disponible. Se utilizó validación cruzada para comparar los resultados del modelo en la cohorte de entrenamiento, y el índice de concordancia de Harrel (índice c) se usó para evaluar la predictibilidad del modelo. Los resultados fueron validados en la segunda cohorte (grupo de validación).

Resultados: Se analizaron 233 y 64 pacientes en las cohortes de entrenamiento y validación, respectivamente. Inicialmente, derivamos y validamos una agrupación de expresión de 4 genes que se asoció independientemente con una menor supervivencia en el 20% de los pacientes. Estos genes fueron TNFRSF9, BIRC3, BCL2L1 y G3BP2. A partir de entonces, aplicamos modelos de aprendizaje automático para predecir la supervivencia. Un conjunto de 102 genes fue altamente predictivo del resultado de la enfermedad, superando la información clínica disponible y la clasificación de célula de origen (COO). El mejor modelo final integró información clínica, clasificación COO, la clusterización basada en 4 genes y 50 datos de expresión génica (conjunto de entrenamiento c-index, 0.8404, conjunto de prueba c-index, 0.7942).

Conclusiones: Este estudio indica que el modelado de la supervivencia de pacientes con DLBCL en base a algoritmos de inteligencia artificial basados en parámetros transcriptómicos puede superar en gran medida a otras variables pronósticas importantes, como el estadio de la enfermedad y el COO. Asimismo, la combinación de información clínica, COO y parámetros clínicos alcanzó la mayor capacidad predictiva.

PO-254

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES VIH CON LINFOMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON LLÀTZER

Astudillo Romero Ivonne Lizett¹, Amer Salas Neus¹, Morín Salazar Alicia¹, Herráez Balanzat Ines¹, Cladera Serra Antonia¹, Borrás Vives José¹, Flexas Morey Magdalena¹, Gómez Pérez Delia¹, Guerra Hernando José María¹, González Bachs Elena¹, Mascaró Riera Martín¹, Vázquez Fernández Irene¹, Homar Borrás Francisco¹, Bargay Leonart Juan José¹, Del Campo García Raquel¹

¹Hospital Universitario Son Llàtzer. Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa)

Introducción: Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un riesgo aumentado de padecer linfomas, con una incidencia alrededor al 5,9% (Shiels et al., 2013) y con una supervivencia similar a la población general desde que se inició la terapia antirretroviral combinada (Miralles et al., 2018). Este estudio pretende analizar las características de los pacientes con VIH y linfomas de nuestra población.

Metodología: Recogida de datos retrospectiva de pacientes en tratamiento por VIH y diagnosticados de linfoma entre los años 2012 y 2020 en el Hospital Universitario Son Llàtzer. Se realiza un análisis estadístico descriptivo de las diferentes variables. Para el contraste bivariado de hipótesis se realizó la prueba Chi-cuadrado y correlación de Spearman para variables no paramétricas. El estudio de supervivencia se ha realizado mediante la metodología Kaplan-Meier.

Resultados: De un total de 1068 pacientes con VIH en tratamiento, 35 fueron diagnosticados de linfoma, lo que representa una incidencia del 3,2%. Las características generales de la muestra se especifican en la tabla 1. El 97% de los pacientes estaba infectado por VIH tipo 1, siendo la mayoría (34%) clasificados clínicamente como estadio 3C. 26 pacientes fueron primeramente diagnosticados de VIH, con una mediana de 91 (1 – 359) meses hasta el diagnóstico de linfoma. En los 9 pacientes restantes, el diagnóstico de ambas patologías fue simultáneo. Sobre el tipo de linfoma, el 66% fue linfoma no Hodgkin (14 Linfoma Difuso de Célula Grande B B, 4 Linfoma plasmablastico, 1 Linfoma folicular, 3 Linfoma Burkitt, 1 Linfoma primario cerebral), el 26% de Linfoma de Hodgkin (5 tipo esclerosis nodular, 4 tipo celularidad mixta) y un 2,8% fue diagnosticado de Linfoma No Hodgkin T (1 paciente con Micosis Fungoide). Un 5.6% fue diagnosticado de Leucemia Linfoblástica Aguda. La mediana de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) no alcanzada. La SG y SLP de los pacientes a los 15 años es del 81%. En nuestra población no existe correlación entre los niveles de CD4 absolutos al diagnóstico de linfoma y la SG (r=0,148; p=0,452). Tampoco se observaron diferencias en los niveles de CD4 al diagnóstico de linfoma según los diferentes estadios de infección por virus de hepatitis B (VHB) (negativa, infección pasada, infección aguda, infección crónica, infección reactivada) (χ₂: 2,45; p=0,29), ni virus hep-

atitis C (VHC) ($\chi^2_5; p=0,083$) al diagnóstico de linfoma.

Conclusión: La incidencia de linfoma en pacientes VIH en nuestra población es algo menor a lo reflejado en la literatura (3,2%), pero se mantiene la tendencia de que el linfoma más frecuentemente asociado es el LNH tipo LDCGB (40%) (Re, Cattaneo & Rossi, 2019), seguido de linfoma plasmablástico (11,2%), al contrario de lo reportado en la bibliografía (Miralles *et al.*, 2018). Los datos de supervivencia de nuestros pacientes corroboran la información actual donde se expresa la mejoría de supervivencia desde la introducción del TARGA (Shiels *et al.*, 2013), ya que permite que el tratamiento para linfoma de los pacientes con VIH sea igual al de los pacientes no-VIH (Re, Cattaneo & Rossi, 2019).

Ninguno de los autores manifiesta conflicto de interés.

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

Diagnóstico VIH y Linfoma (N)		35
Hombres (n, %)		28 (80)
Edad (años) al diagnóstico linfoma (mediana, mín.-máx.)		42 (23 – 61)
Edad (años) al diagnóstico VIH (mediana, mín.-máx.)		35 (11 – 55)
Mediana de seguimiento (meses) (mediana, mín. – máx.)		64 (1,4 – 205,5)
Diagnóstico hematológico (n, %)	LNH	23 (66)
	LH	9 (26)
	Otros	3 (8,4)
CD4absolutos x 10⁹/L (mediana, mín.- máx.)		201,5 (12 – 806)

PO-255

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PET, HISTOLOGÍA Y CITOMETRÍA DE FLUJO PARA EL ANÁLISIS DE INFILTRACIÓN MEDULAR AL DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B NOS

Martín Moro Fernando¹, Piris Villaespesa Miguel¹, Marquet Palomanes Juan¹, López Prieto Claudia², Herrera Federico Santiago², Delgado Trillo Isabel², García-Cosío Piqueras Mónica¹, Martínez Lorca Alberto¹, Lario Arribas Ana¹, Roldán Santiago Ernesto¹, Rodríguez Martín Eulalia¹, García Marco José Antonio³, López Jiménez Javier¹, García Vela José Antonio²

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Hospital Universitario de Getafe; ³Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: El estudio de la infiltración de médula ósea al diagnóstico del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es parte relevante del estadiaje de la enfermedad y tiene implicación pronóstica. Según las últimas recomendaciones (Cheson/JCO,2014) la PET es la técnica de elección para evaluar esta infiltración, reservando la biopsia (BMO) para los casos PET negativa en los que la identificación de un linfoma discordante – cuya implicación biológica y pronóstica se desconoce – sea clínicamente relevante. La citometría de flujo (CMF), a pesar de su mayor sensibilidad, queda relegada a un segundo plano. Nuestro objetivo es comparar PET, histología y CMF en el estudio medular al diagnóstico del LDCGB.

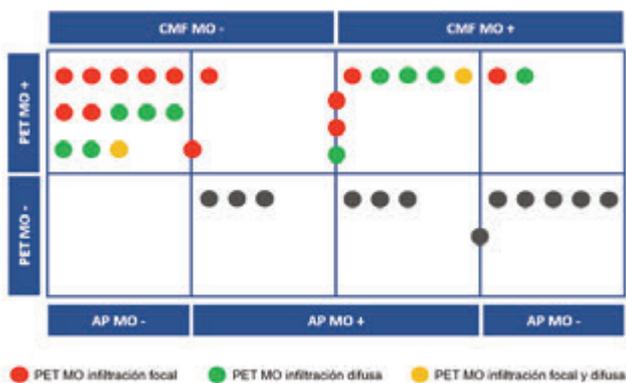


Figura 1. Distribución de los pacientes según la infiltración medular por PET, BMO y CMF al diagnóstico del LDCGB NOS en aquellos con al menos infiltración demostrada por una de estas técnicas. Se presentan en las líneas de intersección 3 casos con CMF no valorable y 2 casos con BMO no valorable.

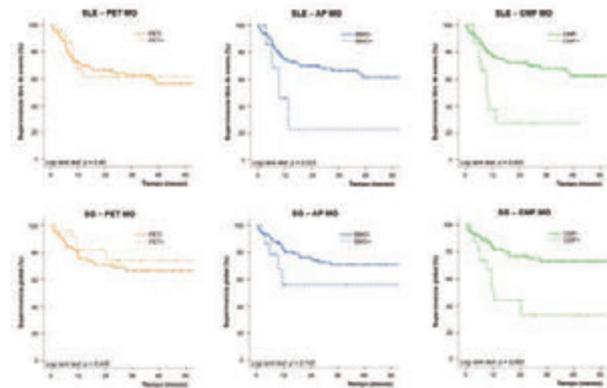


Figura 2. Análisis paralelo de SLE y SG según la infiltración medular por PET (n=102), BMO (n=100) y CMF (n=98) al diagnóstico del LDCGB NOS.

Tabla 1. Análisis univariante de supervivencia según el método de regresión de Cox de acuerdo con la infiltración de médula ósea al diagnóstico del LDCGB NOS para cada una de las técnicas.

Variables		n	HR UV SLE (IC 95%)	HR UV SG (IC 95%)
Infiltración MO por PET (n=102)	Cualquiera (focal/difusa)	25 vs 77	0,95 (0,43-2,09)	0,69 (0,26-1,81)
	Focal ¹	15 vs 87	1,07 (0,42-2,75)	0,76 (0,23-2,50)
	Difusa ¹	12 vs 90	0,70 (0,21-2,29)	0,58 (0,14-2,44)
Infiltración MO por AP ¹ (n=100)	Cualquiera (concordante/discordante)	15 vs 85	2,56 (1,11-6,07)	2,05 (0,77-5,47)
	Concordante LDCGB ²	12 vs 88	2,75 (1,12-6,73)	2,98 (1,11-8,03)
	Discordante SLP-B bajo grado ³	5 vs 95	4,19 (1,24-6,71)	2,21 (0,52-9,37)
Infiltración MO por CMF ⁴ (n=98)	Cualquiera (concordante/discordante)	16 vs 82	3,10 (1,47-6,54)	3,30 (1,48-7,36)
	Concordante LCG (célula grande) ²	5 vs 93	2,98 (1,04-8,55)	5,04 (1,72-14,76)
	Discordante SLP-B bajo grado (célula pequeña) ³	12 vs 86	2,98 (1,28-6,90)	2,51 (1,01-6,22)

¹ Dos pacientes con infiltración tanto focal como difusa que se incluyeron en ambos grupos.
² No valorable en 2 pacientes que fueron excluidos de este análisis.
³ Dos pacientes con infiltración tanto concordante como discordante que se incluyeron en ambos grupos.
⁴ No valorable en 4 pacientes que fueron excluidos de este análisis.
⁵ Un paciente con infiltración tanto concordante como discordante que se incluyó en ambos grupos.
 AP: anatomía-patológica; CMF: citometría de flujo; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; LCG: linfoma de células grandes; LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; MO: médula ósea; PET: tomografía por emisión de positrones; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de evento; SLP: síndrome linfoproliferativo; UV: univariante.

Métodos: Estudio retrospectivo en dos centros de la Comunidad de Madrid de pacientes diagnosticados de LDCGB NOS (periodo 2014-2019) con estudio medular inicial completo: PET, BMO y CMF. Se estudió de forma paralela la serie completa (n=102) según la infiltración medular para cada técnica y se analizaron estadísticamente (Fisher, chi2, T Student y U Mann-Witney) las diferencias entre las variables biológicas, clínicas y analíticas más relevantes. Se analizó SLE y SG mediante el estimador Kaplan-Meier según la infiltración medular positiva vs negativa para cada técnica, empleando el modelo de regresión de Cox para las comparaciones.

Resultados: De los 102 casos de LDCGB NOS el estudio medular no fue valorable en 2 pacientes por histología y en 4 por CMF. Al analizar por separado la serie según la infiltración medular para cada técnica (PET+ 25 vs PET- 77, BMO+ 15 vs BMO- 85 y CMF+ 16 vs CMF- 82) no se encontraron diferencias relevantes en las variables basales, salvo para afectación extranodal ≥2 localizaciones, Ann Arbor III-IV y LDH elevada en los grupos con infiltración positiva. Las variables con asociación independiente con la SLE en el análisis univariante fueron: edad ≥80 años, célula de origen (COO) no-CG, extranodal ≥2, Ann Arbor III-IV y LDH elevada. Para la SG demostraron significación univariante: COO no-CG, extranodal ≥2, Ann Arbor III-IV, LDH elevada y B2M elevada. El fenotipo doble expresor no demostró relación con SLE o SG. La mediana de infiltración por CMF fue de 0,9% (0,05-27). La distribución de la serie según la infiltración medular se presenta en la Figura 1. La mediana de seguimiento fue de 25 meses (0,3-90). En la Figura 2 se presentan las curvas de supervivencia según la infiltración medular por PET, BMO y CMF, y en la Tabla 1 el análisis univariante para los distintos

tipos de infiltración. En el análisis multivariante se incluyeron las variables edad ≥ 80 años, COO no-CG, CMF+ MO e IPI 3-5, no demostrándose relación significativa de la CMF MO con SLE (HR 2,2; IC95% 0,9-5,3) o SG (HR 2,5; IC95% 0,9-6,5).

Conclusiones: La infiltración medular por PET al diagnóstico del LDCGB NOS no tiene implicación pronóstica, al contrario de los casos con infiltración demostrada por histología o CMF, entre otros aspectos por la alta tasa de falsos positivos de la PET. Este estudio pone de manifiesto que los pacientes con infiltración medular discordante presentan un peor pronóstico y, en este sentido, la CMF probablemente sea la técnica con un papel más relevante.

Conflicto de interés: Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses para este estudio.

PO-256

USO DEL ESQUEMA R-GPD COMO TRATAMIENTO DE RESCATE PRE-TRASPLANTE HEMOPOYÉTICO (TPH) EN PACIENTES CON LINFOMA

Rovira Solé Jordina¹, Sancho Cía Juan Manuel², Kelleher Nicholas³, Fox Laura⁴, Martín Batista Silvia¹, Rodríguez Luaces Marta⁵, Escoda Teigell Lourdes¹

¹Hospital Universitari Joan XXIII - ICO Tarragona; ²Hospital Germans Trias i Pujol - ICO Badalona; ³Hospital Trueta - ICO Girona; ⁴Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁵Hospital Verge de la Cinta - ICO Terres de l'Ebre

Introducción: El pronóstico de los pacientes con linfomas refractarios/recaídos continúa siendo muy desfavorable y representa un reto terapéutico, siendo el TPH autólogo (TASP) la opción clásica de curación. Por ello, analizamos el uso del esquema R-GPD (rituximab 375 mg/m², gemcitabina 1000 mg/m² por 2 dosis, cisplatino 75 mg/m² y dexametasona 40 mg por 4 dosis, cada 21 días) en este grupo de pacientes. Es un esquema de similar efectividad a otros esquemas como R-ESHAP pero con menor toxicidad asociada y buena movilización con G-CSF.

Tabla 1. Características de los pacientes (n=28).

Edad mediana (años, extremos)	57 (29-72)
Diagnóstico (n)	
LF	4
LDCG	20
Otros:	
LNH B mediastino primario	1
LNH alto grado triple hit	1
LNH alto grado NOS	1
LNH B rico en células T	1
Transformados (n, %)	6 (21)
Líneas previas a R-GPD (moda)	1
Tiempo del diagnóstico a la recaída (mediana, meses)	27
Número de ciclos de R-GPD (moda)	3
Toxicidad R-GPD (%)	
Grado 1-2	70
Grado 3-4	25
G-CSF profiláctico (%)	75
Neutropenia febril (%)	13
Dosis tratamiento matizada (%)	10
Ciclos tratamiento atrasados (%)	37
Respuesta a R-GPD (n, %)	
RC	8 (29)
RP	6 (21)
Progresión	14 (50)
Trasplante progenitores (n)	
TASP	11
AloTPH	2
Supervivencia mediana desde R-GPD (meses)	19

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, TASP: trasplante autólogo de sangre periférica, AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Métodos: estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico del uso de R-GPD como tratamiento de rescate de linfomas refractarios/recaídos. Eficacia y posterior movilización de progenitores.

Resultados: incluímos 28 pacientes (18V:10F, edad mediana recaída 57 años) rescatados con R-GPD entre 2018 y junio de 2020. Cuatro pacientes con linfoma folicular, 20 pacientes con linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) y 4 con otros linfomas B agresivos. Seis casos LDCGB eran la transformación de un proceso linfoproliferativo indolente previo (Tabla 1). La moda de líneas de tratamiento previo a R-GPD

fue 1 (1-4), siendo la mediana de seguimiento del diagnóstico hasta esta recaída de 27 meses. Los pacientes recibieron entre 1 y 4 ciclos (moda 3) presentando una toxicidad grado 3-4 en un 25% de los casos, la mayoría toxicidad hematológica. En un 26% de los casos se requirió ingreso, con una mediana de estancia hospitalaria de 7 días. El principal motivo de ingreso fue infeccioso a pesar de G-CSF profiláctico en el 75% de casos. Sólo el 10% de los casos requirió matización de dosis y el 37% sufrió retraso en los siguientes ciclos. La respuesta a R-GPD fue 8 respuestas completas (RC) (29%), 6 respuestas parciales (21%) y 14 progresiones (50%). Únicamente 13 pacientes llegaron al TPH: 11 TASP y 2 aloTPH. La mayoría de pacientes no trasplantados eran refractarios. El 73% de los pacientes habían obtenido una RC previa al TPH. La movilización se realizó con G-CSF después del 3er ciclo de R-GPD, durante 5 días como mediana, con una dosis de G-CSF de 10 µg/Kg/12h. El 91% de los pacientes requirió un sólo día de aféresis y la mediana de CD34/kg fue de 4 x10⁶ (2,7-5,5). La mediana de días de injerto de neutrófilos y plaquetas fue de 12 y 11 respectivamente. La supervivencia mediana desde el tratamiento R-GPD fue de 19 meses.

Conclusiones: el esquema R-GPD es un tratamiento válido para los pacientes con linfoma refractario/recaído como puente a TPH y con un buen perfil de toxicidad. Sin embargo, estos pacientes refractarios/recaídos siguen presentando muy mal pronóstico. Se necesitan nuevos enfoques terapéuticos en este grupo de pacientes.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

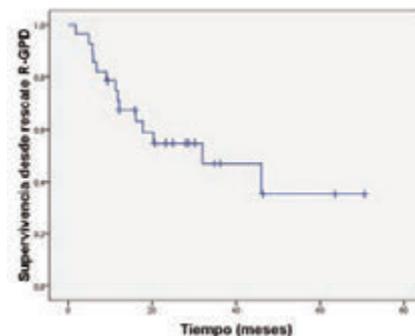


Figura 1. Supervivencia desde el rescate con el esquema R-GPD.

PO-257

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES ESPLÉNICO PRIMARIO. EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Albiño Salazar KG¹, Moreno Ramírez S¹, Parrilla Navamuel L¹, Figaredo García-Mina G¹, De La Torre De La Paz M¹, Daza Pozo S¹, Gómez Roncero M¹, Botón Contreras E¹, Alonso Aldama I¹, Román Barbero A¹, Pérez Rodríguez G¹, Sanchez Muñoz C¹, Mollejo Villanueva M¹

¹Hospital Virgen de la Salud de Toledo

Introducción: El Linfoma Difuso de Células B Grandes Esplénico Primario (LDCBG-EP) es una entidad rara que representa alrededor de 1% de todos los Linfomas No Hodgkin (LNH). No hay definición exacta de esta entidad, Dasgupta *et al.* define a la afectación esplénica y adenopatías hiliares esplénicas, mientras que otros autores sugieren que, además de la afectación local del bazo y ganglios hiliares, pueden incluirse otras afectaciones adenopáticas. Histológicamente, está localizado en la pulpa blanca en forma de nódulos o masa, pudiendo extenderse a la cápsula esplénica e invadir órganos cercanos. El LDCBG-EP es un subtipo de LDCBG, lo que sugiere que el tratamiento en el estadio I del LDCBG puede aplicarse en LDCBG-EP en el mismo estadio. Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen: esplenectomía, radioterapia e inmunoterapia (anti-CD20, Rituximab y CHOP), de las cuales no existe indicación específica de una de ellas en esta patología.

Métodos: La recogida de información se realizó a partir de la base de datos con diagnóstico de LBDCG en pieza y biopsia con aguja gruesa de bazo, facilitada por el servicio de Anatomía Patológica. Se tomaron resultados desde el año 2002 hasta el mes de mayo de 2020, con el apoyo informático de las siguientes plataformas: Mambrino, Modulab, Serendipia y Oncobass.

Resultados: Se obtiene un total de 14 pacientes con diagnóstico de LDCBG

en muestras de bazo por AP. Se descartan siete pacientes debido a afectación multisistémica, quedando fuera del diagnóstico de LDCBG-EP, los siete casos siguientes tenían diagnóstico clínico-patológico confirmado. Con una muestra pequeña de 7 casos se analizan los datos. La edad media es de 63 años, el 51% son mujeres. Un caso no presentó esplenomegalia. El 86% presentaron estadio I, en su mayoría con buena respuesta al tratamiento con inmunoterapia (R-CHOP), excepto un caso que recibió CHOP sin anti-CD20 (el más antiguo). En 4 (7) pacientes se realizó esplenectomía; en los 3 (7) pacientes restantes: el primero falleció durante el tratamiento debido a toxicidad secundaria a esta, el segundo se encuentra en Remisión Completa (RC) actual, y el tercer paciente aún se encuentra en tratamiento (reciente diagnóstico). En la mitad de los casos llegaron a RC, uno en remisión parcial y 2 casos recientes se encuentran en tratamiento. Se reportaron recaídas tardías con afectación submandibular y muscular en dos pacientes (a los 10 y 2 años después del primer diagnóstico, respectivamente) (Tabla 1). Cinco de los pacientes están vivos y 2 fallecieron (Figura 1).

Conclusión: En nuestro centro se han diagnosticado 7 casos de LDCBG-EP en los últimos 18 años (2002-2020), aunque no hemos podido realizar una incidencia debido a que no contamos con el total de casos de LNH de este período. Como en la literatura, en su mayoría se han diagnosticado en estadio I, estos han presentado buena respuesta al tratamiento habitual con R-CHOP, como en otros LDCGB en el mismo estadio. Hemos visto buenos resultados de la esplenectomía asociada a la inmunoterapia, aunque en algunos estudios recomiendan valorar esplenectomía en estadios más tempranos, es necesario valoración individual. En ninguno de nuestros casos se realizó monoterapia.

*Declaramos no tener conflictos de interés.



Figura 1. Supervivencia en LDCBG-EP. Experiencia en centro de tercer nivel.

Tabla 1. Características clínicas y tratamiento de LDCBG-EP.

	N=7
Características clínicas	
Edad	
< 60 años	2 (29%)
> 60 años	5 (71%)
Sexo	
Mujer	4 (51%)
Hombre	3 (43%)
Esplenomegalia	6 (86%)
VHC	1 (14%)
Estadio	
1 o 2	6 (86%)
3 o 4	1 (14%)
Síntomas B	1 (14%)
Tratamiento	
Esplenectomía	4 (51%)
QT	7 (100%)
RT	0
RC	4 (51%)
RP	1 (14%)
Recaída	2 (29%)

Virus Hepatitis C (VHC), Quimioterapia (QT), Radioterapia (RT), Remisión Completa (RC), Remisión Parcial (RP).

PO-258

OBINUTUZUMAB MAS QUIMIOTERAPIA 1º LINEA EN LINFOMA FOLICULAR

Guevara-Hoyer Kissy¹, Sánchez Ramirez José Manuel², Alonso Alonso Arancha³, Martínez Chamorro Carmen², Guitierrez de Guzman Francisco Javier⁴, Morales Muñoz Elena⁴, Lorente de Uña Soraya⁴, Pérez de Oteyza Jaime⁵, Garcia Belmonte Daniel⁶, Herrero Coderch Miguel⁶, Panizo Carlos⁷, López Jiménez Javier⁸, Marquet Juan, Cobo Francesc⁹, Garcia-Talavera Casañas Juan¹⁰, Picón Roig Isabel¹¹, Salinas Argente Ramon¹², Bastidas Mora Gabriela¹², Beneit Villena Paola¹³, De La Fuente Adolfo¹⁴

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hematología, Hospital Universitario QuirónSalud Madrid; ³Hematología, Complejo Hospitalario Universitario Ruber Juan Bravo, España; ⁴VITHAS Hospital Xanti Internacional, Benalmádena, España; ⁵Departamento de Hematología y Oncohematología Grupo HM Hospital. Universidad CEU San Pablo, España; ⁶H. Sanitas La Zarzuela, Madrid, España; ⁷Servicio de Hematología Clínica Universidad de Navarra, España; ⁸Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.; ⁹Instituto Oncológico Teknon de Centro Médico Teknon Barcelona. Cataluña, España.; ¹⁰Hospital Parque, Tenerife, España; ¹¹Servicio Hematología, Hospital de Manises, España; ¹²Hematología BST, Hospital General de Catalunya, Cataluña, España.; ¹³Hospital universitario de San Juan De Alicante, Alicante, Spain.; ¹⁴MD Anderson

Introducción: La combinación Obinutuzumab (Obinu) + quimioterapia tiene indicación FDA y EMA en 1º línea de Linfoma Folicular (Marcus et al. N Engl J Med 2017). Recientemente se han actualizado los datos de seguimiento de este ensayo a 5 años mostrando que se mantiene el beneficio en PFS para la rama Obinu+QT.

Objetivo: El objetivo del presente estudio es analizar efectividad y tolerancia de Obinutuzumab+QT como 1º línea de tratamiento para Linfoma Folicular fuera de ensayo clínico e identificar factores con impacto pronostico.

Métodos: Hemos analizado los pacientes que recibieron Obinu+QT en primera línea en el estudio retrospectivo MDA-LNH-2019-03 realizado en 11 centros. Criterios inclusión: edad >18 años, diagnóstico histológico de LF; tratamiento con Obinutuzumab iniciado entre el 01/01 / 2017-02 / 01/2020. Evaluamos la efectividad de acuerdo con los Criterios de respuesta revisados para linfomas malignos (2007). La toxicidad se evaluó de acuerdo con CTCAE v4.0. PFS se analizó utilizando Kaplan-Meier. Este estudio fue aprobado por la AEMPS. cientes con FL.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (n=45)	
Genero H/M	(1/ 1)
Edad (rango)	61 años (21-83)
Estadio II / III vs IV	51% (n=23) vs 49% (n=22)
Afec. Medula Osea	62% (n=28)
Masa Bulky al diagnostico > 7 cm	26% (n=12)
Elevación de LDH (>280 U/L)	35% (n=16)
Hemoglobina <12 g/dL	20% (n=9)

Resultados: De los 71 pacientes incluidos en el estudio MDA-LNH-2019-03, 45 recibieron Obinu+QT como primera línea mediana edad 61 años, H/M 1/1. Las características basales se resumen en la tabla 1. Esquema elegido fue Obinu-Bendamustine en el 56% (n=25) de los pacientes, Obinu-CHOP en el 33% (n=15) de los pacientes y Obinu-CVP en 11% (n=5) de los pacientes. Se ha evaluado respuesta al tratamiento de inducción en 35 pacientes, 23 (66%) RC, 8(23%) RP, 3(9%) enfermedad estable y 1 caso progresión. Con una mediana de seguimiento de 17 meses no se ha alcanzado la mediana de PFS. Con respecto a los efectos adversos relacionados con el tratamiento, encontramos neu-

tropenia grado 4 en 12 pacientes (26%) de los cuales 6 (13%) presentaron neutropenia febril. Reacción infusional (náuseas, sudoración y escalofríos) grado 1 ó 2 en 5 pacientes (11%). Tres pacientes requirieron modificación de la dosis todos por NF. Ningún caso presentó discapacidad o muerte por tratamiento.

Conclusiones: Nuestro estudio confirma que Obi-Quimio efectivo (ORR 89%) y bien tolerado como primera línea de tratamiento para pacientes con FL.

PO-259

VALOR DE LA CONCENTRACIÓN DE DNA LIBRE CIRCULANTE EN PLASMA COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

Arzuaga Méndez Javier¹, Amutio Díez Elena¹, Martín Guerrero Idoia², García Ruiz Juan Carlos¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España; ²Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco

Los pacientes con cáncer presentan una mayor concentración de DNA libre en plasma (cfDNA) que la población general. En el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), la concentración de cfDNA parece relacionarse con la actividad y la carga tumoral, pero los resultados como marcador pronóstico son dispares.

Tabla 1. Características de los pacientes según [cfDNA].

	cfDNA <100ng/ml	cfDNA ≥100ng/ml	p
	N=27	N=7	
Edad (años), media (DE)	64.0 (14.6)	62.8 (12.2)	0.83
Sexo			0.39
Hombres	7 (25.9%)	3 (42.9%)	
Mujeres	20 (74.1%)	4 (57.1%)	
LDCGB transformados de LF, n (%)	12 (44.4%)	0 (0.00%)	0.03
Célula de origen			<0.001
Centro Germinal	23 (88.5%)	1 (14.3%)	
No centro germinal	3 (11.5%)	6 (85.7%)	
Doble hit	1 (3.70%)	0 (0.00%)	1.00
Lactato deshidrogenasa (U/L), media (DE)	311 (191)	647 (572)	0.17
Beta-2 microglobulina(mg/dL), media (DE)	2.72 (1.27)	3.60 (1.33)	0.23
Estadio			0.40
1-2	14 (51.9%)	2 (28.6%)	
3-4	13 (48.1%)	5 (71.4%)	
Estadio 4, n (%)	8 (29.6%)	5 (71.4%)	0.07
Número de localizaciones extraganglionares, media (DE)	0.85 (0.82)	2.00 (1.29)	0.05
ECOG, media (DE)	0.89 (0.64)	1.71 (0.86)	0.06
IPI, media (DE)	1.93 (1.33)	3.57 (1.51)	0.02
Presencia de masa bulky, n (%)	6 (33.3%)	3 (42.9%)	0.67

cfDNA = DNA libre circulante. LDCGB = Linfoma difuso de células grandes B. DE = Desviación estándar.

Pacientes y métodos: Se han recogido de forma prospectiva muestras de sangre en tubos de EDTA de 10ml previas al primer ciclo de quimioterapia en 35 pacientes con LDCGB de novo y transformado de linfoma folicular (LF). Se obtuvo plasma por centrifugación doble (2.000g x 10min + 16.000g x 10min). El DNA plasmático se extrajo utilizando el QIAamp circulating NA kit (Qiagen) y se cuantificó utilizando los reactivos Qubit dsDNA HS Assay en un fluómetro Qubit 4.

Resultados: La concentración de cfDNA ([cfDNA]) en los pacientes es muy variable (11 a 1940 ng/ml de plasma, media 164ng/ml, desviación estándar 382). La media de [cfDNA] en los pacientes con LDCGB transformado de LF fue menor que la de los LDCGB de novo (35 y 260 ng/mL respectivamente, p=0.026). Además, los pacientes con LDCGB tipo no CG muestran tendencia a tener mayor [cfDNA] que los tipo centro germinal (CG), pero sin alcanzar la significación estadística (389 y 83 ng/mL, p=0.1). La [cfDNA] se correlaciona moderadamente con la LDH (R=0.48, p=0.025). El perfil de los pacientes con [cfDNA] > 100ng/ml fue de una mayor proporción LDCGB de novo y de subtipo noCG, mayor IPI, mayor ECOG, número de localizaciones extraganglionares y tendencia a un estadio más avanzado (tabla 1). La supervivencia libre de progresión fue menor en los pacientes con LDCGB transformado de LF que de novo. En los pacientes con LDCGB de novo la SLP fue peor en los pacientes con [cfDNA] > 100ng/ml (mediana SLP 22 meses contra alcanzada, p=0.003) (Figura 1).

Conclusiones: La concentración de cfDNA es muy variable en los pacientes con DLBCL. Se correlaciona con algunos marcadores bioquímicos y clínicos, y los pacientes con mayor cfDNA tienen tendencia a un peor pronóstico. La variabilidad y su dependencia crítica del correcto procesamiento preanalítico de la muestra, hace difícil la implementación de este biomarcador en la práctica clínica, sin embargo, la presencia de una mayor cantidad de cfDNA en los pacientes con peor pronóstico puede facilitar la realización de técnicas adicionales (por ejemplo, secuenciación masiva de cfDNA).

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

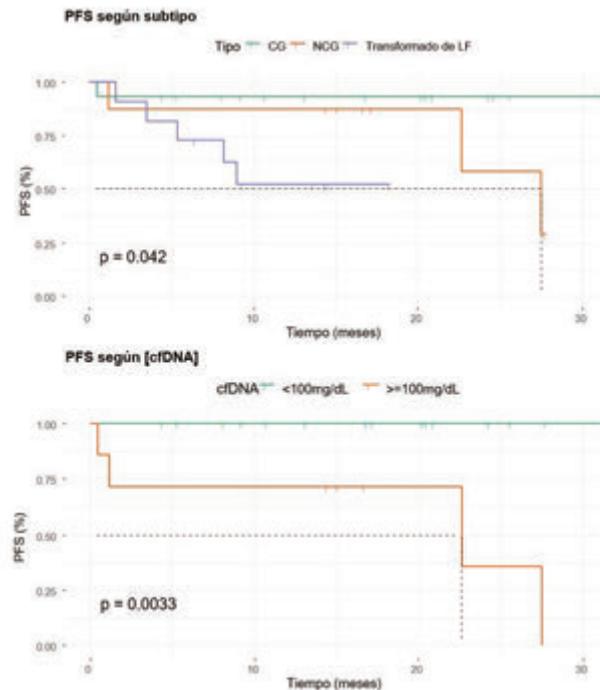


Figura 1. Supervivencia libre de progresión según COO y [cfDNA].

PO-260

LINFOMA DEL MANTO EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS NO CANDIDATOS A TPH, EXPERIENCIA CON EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA: R-CHOP VERSUS R-BENDAMUSTINA

Uribe B Marisol¹, Lis MJ¹, López-Menargues Patricia¹, Mompel P Olga¹, Orero C M²T¹, Hernández F¹, Javier K¹, García-Serra R², López-Pavía M³, Roig M¹, Pérez PL¹, Ibañez F¹, Mena A¹, Collado R¹, Linares M¹

¹Consortio Hospital General Universitario de Valencia; ²Fundación Investigación Hospital General Universitario

Introducción: Entre los esquemas de quimioterapia más utilizados para pacientes de edad avanzada no candidatos a TPH se encuentran el R-CHOP y el R-Bendamustina

Material y métodos: Revisamos nuestra experiencia entre todos nuestros pacientes con Linfoma del Manto mayores de 65 años tratados con los esquemas R-Bendamustina y R-CHOP incluyéndose 28 pacientes recogidos entre (2002 a 2018) y valoramos la respuesta al tratamiento, la tolerancia en relación con las complicaciones infecciosas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con ambos esquemas.

Resultados: En los datos recogidos de 28 casos se encontraron 19 pacientes tratados con quimioterapia R-CHOP como primera línea y 12 pacientes tratados con RB de los cuales 7 recibieron RB como primera línea de tratamiento y 5 recibieron RB como segunda línea. No se encontraron diferencias significativas en las características al diagnóstico entre los dos grupos de tratamiento. (Tabla 1). Los pacientes tratados con R-B mostraron mayores tasas de respuestas tanto completas (63%) como globales (72%) que los pacientes tratados con R-CHOP (35% y 58.8% respectivamente), aunque las diferencias no fueron significativas.

La incidencia de infecciones grado 3/4 fue significativamente superior en los pacientes tratados con R-CHOP (Tabla 2) al igual que la mortalidad asociada a infecciones, 9% con R-B y 23% con R-CHOP. Se observa una tendencia a mayor supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes tratados con R-B (Figura 1) aunque las diferencias no fueron significativas. Igualmente, con respecto a la supervivencia global (SG) no se observan diferencias entre los pacientes tratados con R-B (mediana 51 meses) y los tratados con R-CHOP (mediana 20 meses) (Log Rank: $p=0.598$).

Declaración de intereses: No existe ningún conflicto de interés. No se han recibido ayudas o fuentes de financiación de la industria farmacéutica para este trabajo.

Agradecimientos: G-S, R. agradece al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, a la Agencia Estatal de Investigación y al Fondo Social Europeo la ayuda recibida (PEJ2018-004520-A).

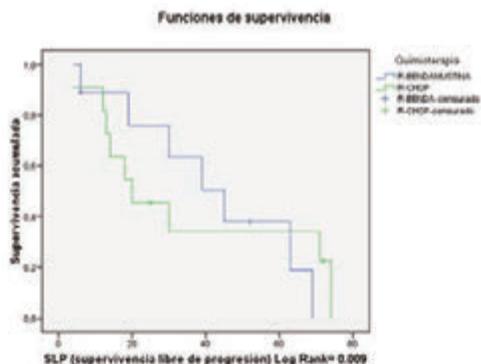


Figura 1. (Test Low Rank)

Tabla 1.

Características	R-CHOP (mediana)	R-Bendamustina (mediana)	p
Mujeres (%)	21,7	17,9	0,726
Hombres (%)	78,3	64,3	
Edad (años)	74	74	0,946
Leucocitos (10 ⁹ /L)	8,3	8,8	0,973
Linfocitos (10 ⁹ /L)	2,5	4,6	0,861
Hemoglobina (g/dl)	12,7	12,2	0,624
Plaquetas (10 ⁹ /L)	151	202	0,310
LDH (U/L)	411	399	0,534
Beta2microglobulina (ng/ml)	3816	3363	0,580
ECOG 0-1 (%)	100	82,4	0,726
ECOG 2-4 (%)	0	17,7	
MIPI (0-11)	6	5	0,526

Tabla 2.

Ingreso hospitalario por infección	R-CHOP	R-BENDAMUSTINA	Total de ingresos
Si	10	1	11
No	7	10	17
Total de pacientes	17	11	28

Test Chi cuadrado, significación exacta bilateral p: 0,036

PO-261

SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE LEF1 EN LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO Y EN LINFOMA T PERIFÉRICO DE FENOTIPO TFH EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

Rodríguez Pinilla SM¹, Martín García-Sancho A², Naves A³, Baeza L³, Córdoba R⁴

¹Departamento de Patología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. CIBERONC. Madrid. España; ²Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. IBSAL. Salamanca. España; ³Departamento Médico, Takeda Farmacéutica España S.A. Madrid. España; ⁴Departamento de Hematología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. CIBERONC. Madrid, España

Introducción: Excepto para los linfomas anaplásicos, la evidencia científica disponible para el resto de linfomas T periféricos es escasa. A partir de biopsias procedentes de pacientes con linfoma T angioinmunoblástico (AITL) y linfoma T periférico de fenotipo T helper folicular (TFH), se ha determinado el valor pronóstico de varios biomarcadores para poder identificar aquellos pacientes que mejor puedan beneficiarse de tratamiento quimioterápico convencional.

Tabla 1. Tasa de respuestas en función de la expresión de LEF1

	LEF1 < 70% (n=33)	LEF1 ≥ 70% (n=39)	P
Primera línea de tratamiento	N (%)	N (%)	
Respuesta completa	15 (48,4)	16 (51,6)	0,146*
Respuesta parcial	8 (44,4)	10 (55,6)	
Estabilidad de la enfermedad	2 (33,3)	4 (66,7)	
Progresión de la enfermedad	3 (25,0)	9 (75,0)	
Recaída o progresión al tratamiento	12 (33,3)	24 (66,7)	0,045*
Segunda línea de tratamiento	N (%)	N (%)	
Respuesta completa	3 (50,0)	3 (50,0)	0,286*
Respuesta parcial	4 (30,8)	9 (69,2)	
Estabilidad de la enfermedad	1 (25,0)	3 (75,0)	
Progresión de la enfermedad	5 (33,3)	10 (66,7)	
Recaída o progresión al tratamiento	6 (33,3)	12 (66,7)	0,040*

*Test exacto de Fisher

Métodos: A partir de las historias clínicas de 13 centros españoles, se identificaron pacientes diagnosticados de AITL y TFH para los cuales se disponía de biopsias. Además de los datos demográficos, se anotó el tratamiento que recibieron, la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), el índice pronóstico internacional (IPI) y el índice pronóstico para linfomas T periféricos (PIT). A partir de las biopsias, entre otros marcadores, se determinó la expresión de LEF1, Ki67 y CD30, así como el porcentaje de células con ARN no codificante asociado con el virus de Epstein-Barr (EBER).

Resultados: Se identificaron un total de 78 pacientes con AITL y TFH. La mediana de edad era de 71,7 años, el 61,5% eran varones, el 15,4% tenían un estadio de Ann Arbor I-II y el 80,8% un estadio III-IV. En primera línea, el 75,6% recibió tratamiento CHOP (o tipo CHOP) y el 19,2% tratamiento no CHOP, y el segunda línea el 23,1% recibió ESHAP-DHAP, el 33,3% recibió otros esquemas y el 33,3 no recibió tratamiento. La mediana de expresión para cada uno de los marcadores fue: LEF1 70%, Ki67 30%, CD30 10% y EBER 1%. Categorizando los pacientes en función de la mediana de expresión de LEF1 (<70%, ≥70%), se observó que cuanto mayor era la expresión de LEF1 (≥70%), menor era el porcentaje de células EBER positivas ($p=0.048$). Además, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento, cuanto mayor era la expresión de LEF1 (≥70%), mayor era la tasa de recaídas o progresión al tratamiento (Tabla 1). Sin embargo, categorizando a los pacientes en función de la mediana de expresión de Ki67 (<30%, ≥30%) o de la mediana del porcentaje de células EBER positivas (<1%, ≥1%), no se observaron diferencias en las tasas de respuesta. Por otro lado, cuanto mayor era el porcentaje de células EBER positivas (≥1%), mayor era la expresión de CD30 ($p=0.003$). Tras un análisis univariado, de todos los biomarcadores evaluados, el único asociado con una mejor respuesta a la primera línea de tratamiento fue una baja expresión de CD30, con una tasa de respuestas completas del 56,4% para los que ex-

presaban menos del 15% respecto al 31,0% de los que expresaban más del 15% ($p=0.040$).

Conclusiones: Una expresión de LEF1 por encima del 70% parece relacionarse con una mayor tasa de recaídas o progresión al tratamiento, tanto en primera como en segunda línea. Además, una expresión de CD30 por debajo del 15% se asocia con una mayor tasa de respuestas completas.

Financiación: Estudio financiado por Takeda.

Conflictos de interés: AMGS no tiene conflictos de interés relacionados con el contenido de este abstract. SMRP no tiene conflictos de interés que declarar. AN y LB son empleados de TAKEDA Farmacéutica España S.A. RC ha recibido honorarios por ponencias de Takeda.

PO-262

APLICABILIDAD CLÍNICA DEL ÍNDICE PRONÓSTICO PRIMA-PI EN UNA COHORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA FOLICULAR

Dos Santos Ortas Abel¹, Fernández Villalobos Manuel Jorge¹, García Pérez Eduardo¹, De La Cruz Benito Beatriz¹, Lázaro del Campo Paula¹, Ramírez López Andres¹, De Soto Álvarez Teresa¹, Gómez Prieto Pilar¹, Jiménez Yuste Victor¹, Canales Albendea Miguel Ángel¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: El linfoma folicular (LF) es una enfermedad heterogénea, siendo difícil predecir su evolución al diagnóstico con los índices clínicos disponibles. En 2018 se publica el índice PRIMA-PI, que recoge como variables el nivel de Beta-2-microglobulina (B2M) y la afectación de la médula ósea para clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto). El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la capacidad predictiva de este índice pronóstico.

Métodos: Se han incluido en este análisis 200 pacientes diagnosticados de LF en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Paz, en el periodo comprendido entre mayo de 1996 y marzo de 2020. Se aplicó a dicha serie los parámetros recogidos en la escala PRIMA-PI para clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo y se realizó un análisis estadístico para validar la capacidad predictiva de este índice en relación a supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Todos los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS Windows.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico de nuestra cohorte fue de 57 años, con una proporción hombre-mujer de 1,3:1. El 91,5% requirió algún tipo de terapia durante su seguimiento, que en la mayoría los casos (68,2%) consistió en la administración de esquemas de quimioterapia con fármacos antiCD20. En nuestro análisis, el PRIMA-PI demostró diferencias estadísticamente significativas para SLP a los 2 y a los 5 años entre los grupos de riesgo bajo y alto (90% vs 78% a los 2 años; 77,8 vs 59,3% a los 5 años, *figura 1*) y para SG a los 5 y a los 10 años entre los grupos de riesgo intermedio y alto (94,4% vs 77,6% a los 5 años; 94,1% vs 69% a los 10 años, *figura 2*). Además, los niveles de B2M como variable independiente demostraron valor pronóstico tanto para SG como para SLP (*Figura 3*).

Conclusiones: La identificación de aquellos pacientes con LF que tienen un peor pronóstico sigue siendo un reto en la actualidad. En nuestro estudio, el índice PRIMA-PI ha demostrado ser una herramienta pronóstica adecuada para predecir SLP y SG en pacientes con LF.

Los autores de este estudio declaran no tener ningún conflicto de interés.

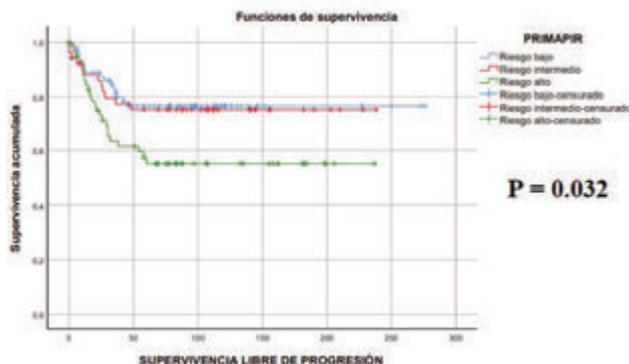


Figura 1. Cálculo de SLP a los 5 años para PRIMA-PI.

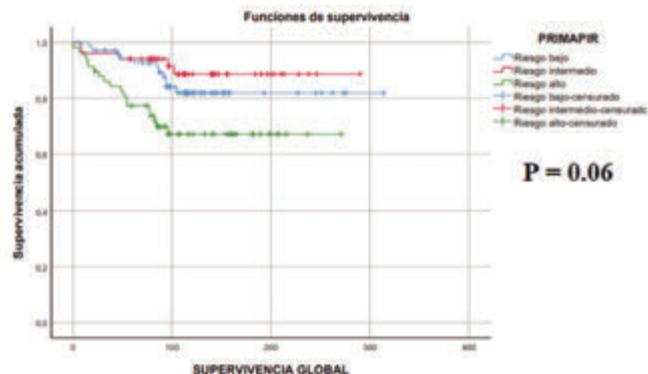


Figura 2. Cálculo de SG a los 10 años para PRIMA-PI

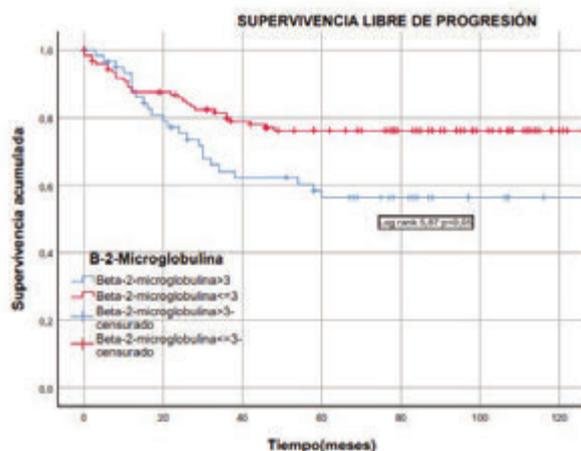


Figura 3. Cálculo de SLP a los 5 años según niveles de B2microglobulina.

PO-263

ESTUDIO DEL PAPEL DE NUEVAS VARIABLES ANALÍTICAS EMPLEADAS EN LOS ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

Calama Ruiz-Mateos V¹, Gómez Rosa M¹, Domínguez Muñoz MA¹, Silva Antunes AS¹, Ríos Herranz E¹, Couto Caro C¹

¹Hospital Univ Nuestra Señora de Valme

Introducción: En linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), el modelo pronóstico estándar se estableció con el Índice Pronóstico Internacional (IPI). Modificaciones del mismo, como aaIPI, R-IPI, NCCN-IPI y más reciente, GELTAMO-IPI, no han mostrado mejoras relevantes. Este estudio busca analizar el papel de variables analíticas que se han ido reportando como parámetros pronósticos en posteriores estudios y con ello ver la posibilidad de definir un modelo pronóstico sencillo usando solo parámetros analíticos.

Objetivos: Identificar parámetros analíticos relacionados con supervivencia en LDCGB y definir un índice pronóstico simple basado sólo en datos analíticos.

Material/Métodos: Se ha analizado un grupo de pacientes diagnosticados entre 2010 y 2019 de LDCGB no específico y LDCGB rico en histiocitos/células T y tratados todos con RCHOP o equivalentes en los que se han registrado al diagnóstico sus niveles de LDH, $\beta 2$ -microglobulina, proteína C reactiva, ferritina, fosfatasa alcalina, hemoglobina, plaquetas, albúmina, CA125, recuento de linfocitos y ratio linfocitos/monocitos. Todas las variables fueron categorizadas como normal y alterada según análisis ROC-tiempo-dependiente. Se ha usado para el análisis, la supervivencia libre de fallo (*exitus*, recaída/progresión o necesidad de nueva línea de tratamiento) y supervivencia global (SG).

Los análisis de supervivencia se ha llevado a cabo mediante la prueba de Mantel-Haenszel y su valor pronóstico independiente se ha determinado por análisis de Cox. La comparación de modelos se ha realizado por el índice de concordancia de Harrell. El nivel de significación p se ha asumido en 0.05 a 2 colas y todos los cálculos se han implementado con el software R v1.2.5033.

Resultados: Se han estudiado 135 pacientes, 46.7% mujeres y 53.3% varones, con edad media de 62 años (33-85) y con un seguimiento mediano de 27 meses (1-118). Durante el seguimiento ocurrieron 52 exitus y 79 fallos. La SG del grupo a los 5 años fue del 56.8% [IC_{95%}=47.2-66.4] y la SLF de 36.4% [IC_{95%}=27.0-45.8], con una mediana de 16 meses (7.3-24.9 meses). Al diagnóstico, 34.1% presentaban alto riesgo IPI y 24.4% riesgo intermedio-alto. El estadio, grupo riesgo IPI y la presencia de masa bulky mostraron valor pronóstico significativo para SLF y SG. De los parámetros analíticos analizados, la ratio linfocitos/monocitos, los niveles séricos de ferritina, fosfatasa alcalina, proteína C reactiva, CA125 y LDH fueron variables significativas para SG en modelo univariable, y los mismos parámetros salvo LDH para SLF. En el análisis multivariable solamente LDH mostró carácter independiente para SG y PCR para SLF, pero ninguna mejoró la capacidad predictiva del modelo IPI original.

Conclusiones: En LDCC, sólo LDH para SG y PCR para SLF tienen significado pronóstico (mientras que otros parámetros analíticos que han mostrado valor pronóstico en diferentes estudios lo pierden al ser analizados en modelo multivariable), pero no aportan valor adicional al modelo IPI. La complejidad de este tipo de linfoma obliga a buscar parámetros pronósticos en datos citogenéticos y moleculares más que en variables analíticas clásicas.

PO-264

LINFOMA ANGIOINMUNOBLÁSTICO T TRAS UNA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA: EXISTE UN MECANISMO PATOGENÉTICO COMÚN? DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Iturrate Basarán Isabel¹, Loscertales Pueyo Javier¹, Fernández-Ruiz Elena¹, Muñoz Hernández Patricia¹, López Elzaurdia Consuelo¹, Del Campo Guerola Luciana¹, Muñoz Calleja Cecilia¹, Alegre Amor Adrián¹

¹Hospital Universitario La Princesa

Introducción: El linfoma angioinmunoblástico T (LTAI) es uno de los linfomas T más frecuentes, con un pronóstico adverso y una mediana de supervivencia menor de 3 años a pesar de las nuevas terapias¹. La secuenciación masiva (NGS) ha permitido definir la expresión génica de este linfoma, que es diferente al resto de linfomas T. Se caracteriza por la mutación de modificadores epigenéticos como TET2, DNMT3A e IDH2, que son propios de neoplasias mieloides y podrían ser considerados nuevas dianas terapéuticas en este tipo de linfoma².

Presentación del Caso: Describimos el caso de una mujer de 75 años que desarrolla un LTAI diez años después de una Leucemia mieloblástica aguda (LMA). En 2008 la paciente había sido diagnosticada de LMA (FAB M5), MLL negativo, NMP1 positivo, cariotipo normal, con infiltración de SNC. Alcanzó RC tras 2 ciclos de citarabina y antraciclina (esquema 3-7), posterior dosis intermedias de citarabina y 6 dosis de triple terapia intratecal. Posteriormente recibió un AutoTPH de consolidación, acondicionado con busulfán y ciclofosfamida. Desde entonces, se mantuvo en RC con buena calidad de vida y sin necesidad de tratamiento. En 2016, presenta plaquetopenia moderada, sin otras citopenias. Se hace estudio medular, compatible con Síndrome mielodisplásico con displasia multilineal secundaria, con delección 5q. Desde 2016 hasta 2019 se mantuvo estable, asintomática, sin requerir tratamiento de soporte. En 2019, adenopatías en axila derecha con crecimiento progresivo, de 2 meses de evolución, asociado a nódulos cutáneos violáceos de 2 cm en tórax y miembros superiores (Figura 1). No tenía hepatosplenomegalia ni síntomas B. Analíticamente, anemia leve y trombopenia ya conocida, LDH normal, sin hipergammaglobulinemia. En TAC, adenopatías cervicales, paratraqueales derechas y axilares derechas. La biopsia de piel mostraba células T foliculares dendríticas con hiperplasia vascular y positividad para EBV y CD30, siendo compatible con LTAI³ (Figura 2A). Por citometría de flujo también se objetivó población aberrante de linfocitos T con marcadores compatibles con LTAI (Figura 2B). El estudio molecular en médula ósea identificó la mutación somática TET2, presente en prácticamente todas las células

analizadas (frecuencia variante alélica, VAF, 43.13%), MLL y NMP1 mutado. La paciente está actualmente en RC tras 6 ciclos de CHP-Brentuximab vedotin⁴, con un seguimiento tras fin de tratamiento de 3 meses.



Figura 1. Lesiones cutáneas por LTAI.

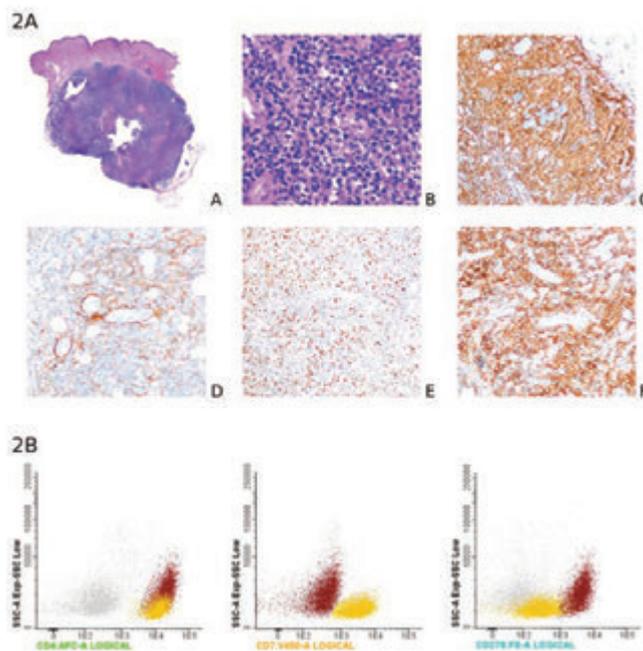


Figura 2. Características histopatológicas e inmunofenotípicas de la afectación cutánea por Linfoma Angioinmunoblástico T. A) Visión panorámica de un denso infiltrado linfocitario en dermis y tejido subcutáneo.vh&E. B) Pequeñas a medianas células neoplásicas entremezcladas con hiperplasia vascular en un fondo polimorfo e inflamatorio. x40, H&E. C) Linfocitos neoplásicos positivos de manera difusa para CD3. x10. D-F) Linfocitos T neoplásicos son positivos de forma variable para CD10 (D), BCL6 (E), PD1 (F), marcadores de TFH. x20. 2B. Citometría de flujo de ocho colores. La población aberrante T CD4+ CD7- CD279+ se muestra en rojo. Los linfocitos T helper CD4+ CD7+ CD279- en amarillo.

Revisión de la literatura: El LTAI es un linfoma agresivo derivado de células foliculares T helper, que está relacionado con mutaciones en reguladores epigenéticos (TET2, DNMT3A, IDH2). El estudio de Odeji² definió el primer perfil mutacional del LTAI, describiendo TET2 como la mutación más frecuente, presente en el 76% de casos de LTAI. DNMT3A es el segundo gen más frecuentemente mutado (33%), seguido de IDH2 (20%). En el LTAI, las mutaciones de TET2 no solo están presentes en la célula tumoral, si no también en la stem cell hematopoyética, sugiriendo que la mutación temprana de TET2 durante la hematopoyesis podría derivar en el desarrollo del LTAI^{5,6}. En nuestro caso, TET2 está mutado con un VAF elevado, lo que sugiere un evento temprano en la patogénesis. TET2 y DNMT3A han sido descritas en neoplasias mieloides y hematopoyesis clonal⁷.

Conclusión: El desarrollo de LMA con NMP1 mutado y LTAI con TET2 mutado en el mismo paciente podría estar relacionado con un mecan-

ismo fisiopatológico común. Más estudios son necesarios para establecer el rol de estas alteraciones genéticas en la patogénesis del LTAI y así poder desarrollar nuevas terapias dirigidas.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Federico M, Rudiger T, Bellei M, Nathwani BN, Luminari S, Coiffier B, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *J Clin Oncol.* 2013;31:240-246.
2. Odejide O, Weigert O, Lane AA, Toscano D, Lunning MA, Kopp N, et al. A targeted mutational landscape of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood.* 2014;123:1293-1296.
3. Oishi N, Sartori-Valinotti JC, Bennani NN, Wada DA, He R, Cappel MA, et al. Cutaneous lesions of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Clinical, pathological, and immunophenotypic features. *J Cutan Pathol.* 2019;46:637-644.
4. Horwitz S, O'Connor O.A, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for CD30-Positive Peripheral T-cell Lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Jan 19; 393(10168): 229-240.
5. Rodríguez-Cortés J, Palomero T. The curious origins of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(4):434-443.
6. Lemonnier F, Mak TW. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: more than a disease of T follicular helper cells. *J Pathol.* 2017;242:387-390.
7. Tiacci E, Venanzi A, Ascani S, Marra A, Cardinali V, Martino G, et al. High-risk clonal hematopoiesis as the origin of AITL and NPM1-mutated AML. *N Engl J Med.* 2018; 379:981-984.

PO-265

LINFOMA PRIMARIO DE MÉDULA ÓSEA. REPORTE DE UN CASO

Sánchez Iglesias JM¹, Ardáiz Labairu MA¹, Alburquerque Prieto C¹, Ceballos Bolaño C¹, Torres López A¹, Areizaga Atela N², Zabalza San Martín A¹, Alvarellos Outeiro M¹, Quispe Cuba I¹, Mateos Rodríguez MC¹, Zudaire Ripa MT¹, Redondo Izal M¹

¹Complejo Hospitalario de Navarra; ²Hospital Universitario de Basurto

Introducción: El linfoma primario de médula ósea (LPMO) es una enfermedad infrecuente y probablemente infradiagnosticada debido a su clínica inespecífica. Este tipo de linfoma tiene un pronóstico adverso y su tratamiento no está claro dada la escasa evidencia disponible.

Métodos: Se realiza una revisión bibliográfica en PubMed sobre LPMO y se describe el caso de un paciente diagnosticado y tratado en nuestro centro.

Resultados: Varón de 58 años con antecedentes de ictus en 2011 con hipoestesia izquiérda residual, diabético tipo 2. Acude a Urgencias por malestar y fiebre. En la analítica, presencia de anemia con 6.8 g/dl de hemoglobina, leucocitosis con 14.200 leucocitos/mm³ con un 4% de blastos y trombopenia con 35.000 plaquetas/mm³, LDH 2266U/L y β-2-microglobulina 6042 μg/L. Se ingresa y se administra antibioterapia y soporte trasfusional. Se solicita ecografía abdominal con hígado y bazo de tamaño normal. Con sospecha de leucemia aguda, se realiza aspirado medular que no es valorable al obtener un aspirado seco. En el cariotipo de sangre periférica se describe un 12% de población con clon patológico con del(3p), del(13q) y del(10q) así como por FISH deleción de RB1 en un 8% de núcleos estudiados. El inmunofenotipo es compatible con linfoma no Hodgkin-B y otro 20% compatible con leucemia linfática crónica. Se realiza biopsia coxal, en la que se observa infiltrado linfoide intersticial extenso con células grandes, positivas para CD20, CD79a, CD10 (débil), BCL6, BCL2, p53, MYC y ocasionales para CD5, así como extensa fibrosis reticulínica (grado 3). El FISH (BCL2, BCL6 y MYC) y la clonalidad B no fueron valorables. Las series eritroide y mieloides se encuentran disminuidas, escasos megacariocitos, morfológicamente normales. Todo ello compatible con LDCGB con fenotipo centrogerminal. Se solicita tomografía axial computerizada con ausencia de adenopatías u otras alteraciones. Se realiza PET en la que se observa infiltración tumoral de médula ósea, de carácter heterogéneo, sin otras alteraciones. Ante la ausencia de afectación ganglionar/extraganglionar y con la afectación de médula ósea se llega al diagnóstico de LPMO. Se decide tratamiento con R-CHOPx6 y auto trasplante de progenitores hematopoyéticos acondicionado con BEAM. Antes de iniciar tratamiento, el paciente ingresa por clínica neurológica (parálisis del III par derecho), con citometría de líquido cefalorraquídeo compatible con infiltración del sistema nervioso central (SNC). Recibe 6 ciclos R-CHOP alternando con ciclos de metotrexato y citarabina junto con terapia intratecal, con bacteriemia tras el 5º (complicando el Harvest, con escaso

rendimiento) y tras el 6º ingreso por sepsis. Posteriormente ingresa por hipotensión, con progresión tumoral a nivel peritoneal, renal y ureteral no presentes previamente y sospecha de linfomatosis peritoneal (confirmada mediante citometría de líquido ascítico). El paciente entra en fallo multiorgánico y se traslada a UCI, donde finalmente fallece tras mala evolución.

Conclusión: El LPMO se trata de una entidad infrecuente, que supone un reto terapéutico ante la escasa evidencia disponible. En el caso que presentamos destaca la rápida afectación del SNC, que dentro del LPMO también está descrita en un pequeño porcentaje de pacientes, lo cual también señala la necesidad de establecer un consenso acerca de una mejor aproximación terapéutica frente a esta enfermedad.

Conflictos de interés: ningún autor declara tener conflictos de interés

PO-266

EFICACIA Y TOLERANCIA DE A-AVD (BRENTUXIMAB VEDOTIN, ADRIAMICINA, VINBLASTINA, DACARBAZINA) EN PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA DE HODGKIN (LH) EN ESTADIO AVANZADO EN LA VIDA REAL

Comai A¹, Navarro Matilla B², Blum Domínguez A³, Estévez Fernández M⁴, Alonso Alonso A⁵, Sánchez Ramírez JM⁶, Grande García C⁷, Hernández Sánchez A⁸, Bastidas Mora G⁹, Prat Berengue M¹⁰, Plana Cuenca JL¹¹, Artaza Miñano G¹, Flores Aparco KJ¹, Johanson Barron EA¹, Velasquez Escandón C¹², Olivera Sumire PE¹³, Campoy Castaño D¹³, Salinas Argente R¹

¹Hematología BST, Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona; ²Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ³Hospital Recoletas Campo Grande, Valladolid; ⁴MD Anderson Cancer Center, Madrid; ⁵Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo, Madrid; ⁶Hospital Universitario Quirón Salud, Madrid; ⁷Clínica Universidad de Navarra, Madrid; ⁸Hospital Quirón Salud, Málaga; ⁹Hematología BST, Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona; ¹⁰Hematología BST, Hospital Santa Tecla, Tarragona; ¹¹Hematología BST, Hospital del Vendrell, Tarragona; ¹²Hematología BST, Hospital Mollet, Barcelona; ¹³Hematología BST, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona

Introducción y Objetivos: El estudio ECHELON-1 ha demostrado que A-AVD, administrado en primera línea en LH clásico estadio avanzado, es más eficaz que ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) en términos de supervivencia libre de progresión a los 2 años (82.1% versus 77.2%). A pesar de ello, la experiencia fuera de ensayo clínico es limitada porque la combinación A-AVD no dispone de precio de reembolso a nivel estatal. Nuestro estudio se propone aunar la experiencia a nivel estatal y comparar la eficacia y tolerabilidad de A-AVD con los datos del ensayo clínico.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

	Nº
Sexo masculino	5 (62.5%)
Edad (años)	
Mediana	42
Rango	24-79
Subtipo de LH clásico	
Esclerosis nodular	4 (50%)
Celularidad Mixta	3 (37.5%)
Predominio linfocítico	1 (12.5%)
Ann Arbor	
Estadio III	1 (12.5%)
Estadio IV	7 (87.5%)
Síntomas B	6 (75%)
Masa Bulky	4 (50%)
ECOG	
0	5 (62.5%)
1	3 (37.5%)
Índice de Hasenclever	
1	2 (25%)
2	3 (37.5%)
3	1 (12.5%)
4	2 (25%)

Tabla 2. Comparación de eficacia y seguridad entre ECHELON-1 y casos de vida real

	ECHELON-1	VIDA REAL
RC PET <i>ad interim</i>	588/664 (89%)	6/8 (75%)
RP PET <i>ad interim</i>	26/664 (4%)	1/8 (12,5%)
Respuestas totales PET <i>ad interim</i>	614/664 (93%)	7/8 (87,5%)
RC PET final tratamiento	488/664 (73%)	4/5 (80%)
RP PET final tratamiento	81/664 (13%)	1/5 (20%)
Neutropenia G≥3	24/83 (29%)	6/8 (75%)
Neutropenia G4 febril	9/83 (11%)	1/5 (20%)
Neuropatía	442/664 (67%)	7/8 (87,5%)
Toxicidad pulmonar	12/664 (2%)	0/8 (0%)

Materiales y Métodos: Se planteó un estudio retrospectivo observacional multicéntrico que incluyera todos los casos de LH tratados con A-AVD en primera línea según el esquema del ensayo clínico ECHELON-1 entre marzo 2019 y junio 2020.

Resultados: Se incluyeron 8 pacientes de 5 hospitales del estado español, cuyas características se detallan en la *Tabla 1*. Los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con A-AVD. La gran mayoría (7/8, 87,5%) de los pacientes recibieron profilaxis con filgrastim, desde el día +5, 6 o 7 de quimioterapia y durante una mediana de 2 días (2-4). Los pacientes se evaluaron de acuerdo a los criterios de Cheson. En el PET *ad interim* tras 2 ciclos de A-AVD, se alcanzó una respuesta completa (RC) en el 75% (6/8) de los casos, una respuesta parcial (RP, Deauville 4) en el 12,5% (1/8) y progresión (Deauville 5) en el 12,5% (1/8). Actualmente, disponemos de PET a final de tratamiento en 5 de 8 pacientes, en los que se muestran 4 RC mantenidas (4/5, 80%) y 1 progresión tras RP en PET *ad interim* (1/5, 20%). El único paciente anciano (79 años) consiguió RC tras 2 ciclos de A-AVD y, tras 4 ciclos del mismo, se optó por seguir con brentuximab vedotin (BV) en monoterapia por fragilidad del paciente. Se observó toxicidad hematológica con neutropenia G3 en el 12,5% (1/8) de los casos y G4 en el 62,5% (5/8). Solo un 20% (1/5) de las G4 fueron febriles. La neutropenia obligó a un retraso del tratamiento de 6 días de media (5-7), sin precisar ajuste de dosis del esquema de quimioterapia. La neuropatía sensitiva y/o motora fue frecuente (7/8, 87,5%), aunque de grado leve y reversible: G1 en 71,5% (5/7) y G2 en 28,5% (2/7), y obligó a una reducción de dosis de BV del 30%. No se observó toxicidad pulmonar.

Conclusiones: En nuestra práctica clínica, las tasas tanto de respuesta como de toxicidad se acercan a los porcentajes del ensayo clínico ECHELON-1 (ver *Tabla 2*). Las mayores diferencias se observan en la frecuencia de neutropenia G=3, mayor en nuestro grupo, aunque se ha de tener en cuenta que las pautas de profilaxis con filgrastim no han sido uniformes. Se necesita una mayor experiencia clínica y tamaño muestral para la validación de las conclusiones del estudio.

PO-267

REVISIÓN RETROSPECTIVA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE 7 CASOS DE LINFOMA INTRAVASCULAR

Albuquerque Prieto C.¹, Corroza Laviñeta J.², Erro Aguirre E.³, Panizo Santos A.⁴, Sánchez Iglesias J.M.¹, Bolaños Ceballos C.¹, Torres López A.⁵, Alvarellos Outeiro M.⁵, Quispe Cuba E.I.⁵, Mateos Rodríguez M.C.⁵, Torné Hernández L.³, Oteiza Olaso J.⁶, Cabada Giadás T.⁷, Martínez Martínez L.³, Gastón Zubimendi I.³, Múgica Muñagorri I.¹, Casamayor García A.¹, Breeze R.¹, Viguria Alegría M.C.⁵

¹Médico Interno Residente del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Navarra; ²Médico Interno Residente del Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario de Navarra; ³Facultativo Especialista de Área del Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario de Navarra; ⁴Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra; ⁵Facultativo Especialista de Área del Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario de Navarra; ⁶Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Navarra; ⁷Facultativo Especialista de Área del Servicio de Radiología del Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción y objetivos: El linfoma intravascular (LIV) se trata un linfoma difuso de célula grande B, caracterizado anatómicamente por la proliferación clonal de linfocitos en la luz de diferentes vasos sanguí-

neos, con tropismo por el sistema nervioso central. Se describen 7 pacientes con LIV.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de los datos clínicos, de imagen y patológicos de 7 pacientes consecutivos con LIV de los últimos 25 años.

Resultados: Se trata de cinco mujeres y dos hombres con una mediana de edad al diagnóstico de 55,39 años (rango intercuartílico 52,65-78,37). Seis de ellos (85%) presentaron manifestaciones neurológicas: crisis epilépticas (1), ictus de repetición (2), polirradiculopatía (1), cefalea (1) y deterioro cognitivo (3). Tres pacientes (42,85%) debutaron con fiebre de origen desconocido. Todos los pacientes presentaban anemia al diagnóstico, con leucopenia y trombocitopenia en tan solo 2 casos. Estos 2 casos presentaban infiltración por el LIV hepatoesplénica y en la biopsia coxal; presentando uno de ellos síndrome hemofagocítico. Todos los pacientes presentaban lactato-deshidrogenasa elevada (>220 U/L). En las pruebas de imagen había alteraciones en la resonancia magnética cerebral en 4 pacientes (57,14%): múltiples lesiones hiperintensas en T2 en sustancia blanca (3), lesiones compatibles con infartos multiteritoriales (1) y lesión medular (1). Se realizó PET-FDG en tres con captación elevada: renal bilateral (1); en cuello uterino (1) y en glándulas suprarrenales (1). En los 3 casos se realizó biopsia dirigida que permitió el diagnóstico de LIV, realizándose inmunohistoquímica siendo CD5, CD10, MUM1 y Bcl-6 positivo en todos ellos. En el resto el diagnóstico fue por: biopsia de músculo (1) y por autopsia (3). La heterogeneidad de los síntomas hace que la mediana de meses hasta llegar al diagnóstico sea 3,8 meses (RI 3,23-5,11). Según la clasificación clínica realizada por la World Health Organization (WHO) cinco pacientes presentaban la variante clásica, uno variante cutánea, y otro asociado a síndrome hemofagocítico, todos ellos en estadio IV-B. Se administró tratamiento quimioterápico en 4 pacientes con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y posterior trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE), permaneciendo en remisión completa con una mediana de supervivencia libre de progresión de 51,73 meses (RI 12,47-239,9). La diferencia entre las medianas de supervivencia según la realización de la PET-FDG fue de 0,13 meses (IC 95%:-4,74 a 4,47) no siendo significativo (p>0,05), debido probablemente al tamaño muestral n=7. Sin embargo, la PET-FDG se establece como herramienta que nos permite un diagnóstico precoz, y por tanto la instauración del tratamiento temprana.

Conclusión: Se trata de un linfoma agresivo con una gran dificultad para alcanzar el diagnóstico, debido a la clínica inespecífica y la baja rentabilidad de las pruebas diagnósticas de rutina. La PET-FDG ayuda a identificar lesiones accesibles para biopsia en casos con sospecha de LIV. El diagnóstico precoz permite iniciar tratamiento quimioterápico y posterior consolidación con una buena respuesta, y evitar así un pronóstico fatal.

Conflicto de interés: Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

PO-268

LINFOMA PRIMARIO MEDIASTÍNICO EN LA ERA DA-EPOCH-R

García Bacelar Ana¹, Gomez García Lara María¹, De La Fuente Graciani Ignacio¹, Bourgeois Garcia Monique¹, García de Coca Alfonso¹, Cuello Garcia Rebeca¹, Bombin Canal Carolina¹, Cebeira Moro Maria José¹, Golvano Guerrero Eva Maria¹, Caballero Berrocal Juan Carlos¹, Pérez González Sonia¹, Pérez Martinez Carmen¹, Acevedo Garcia Rosa¹, Tamayo Velasco Alvaro¹, Peñarubia Ponce Maria Jesús¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: El linfoma primario mediastínico (LPM), constituye el 2-3% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) y el 6%-10% de todos los linfomas difusos de células B grandes. En la era pre DA-EPOCH-R, no se lograba un control adecuado del tumor con inmunquimioterapia, siendo necesaria la radioterapia de rutina, por lo que se estableció la hipótesis de que una quimioterapia más intensiva con dosis ajustada, supondría una mejora en los resultados. El estudio fase II publicado en el New England "Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma" en 2013, supuso un antes y después en el tratamiento de LPM.

Métodos: Estudio descriptivo de 10 pacientes diagnosticados de linfoma primario mediastínico entre 2017-2019, tratados con esquema DA-EPOCH-R por 6 ciclos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, realizándose una mediana de seguimiento de 2 años.

Resultados: Del total de los 10 pacientes revisados la distribución por sexos fue homogénea, siendo el 50% mujeres y el 50% hombres, con una edad media de 39,7 (rango 23-51). Acorde con el PET-TAC los pacientes se clasificaron según el estadije Ann Arbor: 60% II-A, 20% I-A, 10% II-B y 10% IV-B. El R-IP1, fue la escala de valoración pronóstica utilizada: R-IP1 0 en un 50%, R-IP1 1 en un 40%, R-IP1 2 en el 10% de los pacientes. El tratamiento recibido fue DA-EPOCH-R por 6 ciclos recibiendo el 100% de los pacientes, limitando a un 20% la hospitalización por neutropenia grave. La escalada de dosis más allá del nivel de dosis 1 ocurrió en el 90% de los pacientes. El nivel máximo de dosis alcanzado fue: nivel 4 en 20% de los pacientes con buena tolerancia al tratamiento. Ningún paciente alcanzó nivel 5. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron un 20% de polineuropatía grado I y 1/3 de los pacientes, mucositis grado III. Respecto a las complicaciones trombóticas, 1/3 de los pacientes presentaron trombosis a nivel del catéter venoso central. Para evaluar la respuesta tras el 6º ciclo, se realizó PET-TAC en el 100% de los pacientes. Una puntuación de Deauville de 1-3 se consideró respuesta metabólica completa (RMC) en el 65% y un Deauville de 4, respuesta metabólica parcial (RMP) en un 35% (3 pacientes recibieron radioterapia de 36 GY).

Conclusiones: En el primer año de seguimiento el total de los pacientes estaban vivos, presentando una supervivencia global del 100% y al segundo año del 90%. En relación con la supervivencia libre de evento, un paciente progresó en el primer año de seguimiento. En base a nuestra práctica clínica y los resultados mostrados, el régimen de quimioterapia basado en DA-EPOCH-R ofrece un excelente resultado obteniendo un 65% de RMP reduciendo la RT mediastínica, a pesar de que en un subgrupo de pacientes sigue formando parte de la terapia de consolidación. Se observó un menor número de ingresos hospitalarios por neutropenia febril y un menor número de efectos adversos directamente relacionados con el esquema de quimioterapia sin objetivarse alteraciones cardiológicas significativas ni pulmonares. Por lo tanto, a pesar de que nuestra serie es limitada, DA-EPOCH-R puede ser una opción de primera línea de elección, dado que muestra datos prometedores en este grupo de LNH.

PO-269

LINFOMA PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: EXPERIENCIA DE UN CENTRO HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL

Hevilla Carmona Alejandro¹, Torres Carrete Juan Pío¹, Torres Iglesias Gabriel², Martínez Gómez Carolina María¹, Valdés Valiña Valentín¹, Debén Ariznavarreta Guillermo Virgilio¹, Varela Gómez María del Rosario¹, Noriega Concepción Víctor¹, López Fernández María Fernanda¹

¹Hospital Universitario de A Coruña; ²Hospital Universitario La Paz (Madrid)

Introducción: el linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) es una variante rara y agresiva del linfoma no hodgkin (LNH) extraganglionar que involucra al cerebro, leptomeninges, ojos o médula espinal sin evidencia de linfoma en otra localización en el momento del diagnóstico. Supone aproximadamente el 1% de todos los LNH y el 2% de los tumores cerebrales.

Objetivo: analizar las características clínicas y biológicas, respuesta al tratamiento y supervivencia de pacientes diagnosticados de LPSNC en nuestro Centro.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo de pacientes diagnosticados de LPSNC en un Centro Hospitalario de tercer nivel en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2019. Se recogieron datos demográficos, manifestaciones clínicas, tratamiento, respuesta y supervivencia.

Resultados: se analizaron un total de 28 pacientes. La edad media fue de 62,6 años (DE=17,8), con ligero predominio en el sexo masculino (64,3%). El 10,7% de los pacientes fueron diagnosticados previamente de VIH. La mayoría (65,4%) tenían un estado general (ECOG) pobre (≥ 2) en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron la focalidad neurológica (67,9%) seguida de las alteraciones del comportamiento (53,6%). En la mayor parte de los pacientes se presentó como localización múltiple (60,7%) y los hemisferios cerebrales fueron la región más comúnmente afectada (85,7%). La biopsia excisional fue el procedimiento diagnóstico más empleado (51,9%). El tipo histológico más frecuentemente encontrado fue el linfoma difuso de célula grande B (96,4%). La mayoría de los casos (78,6%) se presentaron en grupos de riesgo intermedios-altos para los índices pronósticos internacionales. El metotrexate a dosis altas en com-

binación con otros fármacos fue el tratamiento más efectivo en nuestra serie con una respuesta global del 78,5%. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) al año fueron pobres, 10% y 25% respectivamente. La tasa de mortalidad fue del 75%. El riesgo de mortalidad fue mayor en los pacientes que no se sometieron a Trasplante Hematopoyético Autólogo (THA) (OR: 3,5)

Conclusiones: el LPSNC es una enfermedad agresiva con una tasa de respuesta alta a los tratamientos quimioterápicos que incluyan altas dosis de metotrexate pero con supervivencia pobre. El empleo de THA como tratamiento de consolidación en nuestro estudio se asoció a una menor mortalidad.

***Los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de interés.*

PO-270

LINFOMA PRIMARIO PANCRÉATICO, A PROPÓSITO DE UN CASO

Rivas Estabén Irene¹, Ortiz López Alicia¹, Pimentel Feliciano Ana¹, Amarilla Lanzas Irene¹, Angós Vázquez Sonia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Dourdil Sahún María Victoria¹, Palomera Bernal Luis¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza

Introducción: el linfoma pancreático primario (LPP) es una entidad clínica rara, representando menos del 0.5% de los tumores pancreáticos malignos y el 1% de los linfomas no Hodgkin de presentación extranodal. Es más común en varones (58%) y se observa a los 50-60 años. El subtipo histológico más frecuente es el Linfoma B Difuso de Célula Grande (80% de los casos). La mayoría de los casos documentados están en la cabeza del páncreas. Los síntomas más frecuentes incluyen dolor abdominal, ictericia, pancreatitis aguda y diarrea, siendo la presentación de síntomas B rara (2%). Representa un desafío diagnóstico y terapéutico debido a su rareza y presentación clínica y radiológica similar al adenocarcinoma pancreático. Para ser considerado un LPP debe cumplir los criterios de Dawson *et al.*: 1. Ausencia de adenopatías palpables; 2. Ausencia de afectación mediastínica; 3. Contaje normal de leucocitos en sangre periférica; 4. Masa que afecta predominantemente al páncreas; 5. Afectación de ganglios peripancreáticos; 6. Ausencia de compromiso hepático o esplénico. No obstante, el diagnóstico definitivo se realiza mediante examen histológico. La estrategia terapéutica consiste en cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de ellas.

Métodos: se presenta el caso de una paciente diagnosticada de LPP.

Resultados: mujer de 77 años sin antecedentes patológicos de interés, que en abril de 2020 ingresa en el servicio de Digestivo por un cuadro de dolor abdominal epigástrico con aumento de bilirrubina (4.55 mg/dl), enzimas de colestasis (AST 221 U/L, ALT 464 U/L, GGT 364 U/L, FA 580 U/L) y dilatación de la vía biliar intra y extrahepática en ecografía abdominal. En colangio-RM los hallazgos son compatibles con neoplasia de cabeza de páncreas, por lo que se amplía el estudio con TC abdomenopélico, confirmando una lesión hipodensa mal delimitada en cabeza de páncreas, sugestiva de neoplasia. En el TC torácico solicitado como estudio de extensión no se observa enfermedad secundaria. Se presenta el caso en Comité de Tumores, decidiendo tratamiento quirúrgico. Durante su ingreso, presenta aumento progresivo de las cifras de bilirrubina y enzimas hepáticas (bilirrubina total 9.78 mg/dl, AST 320 U/L, ALT 254 U/L, GGT 1864 U/L, FA 1901 U/L, LDH 445 U/L), por lo que se realiza CPRE para drenaje de vía biliar previo a la cirugía, sin poder canularse dicha vía. Se practica duodenopancreatectomía cefálica, siendo el estudio histológico e inmunofenotipo compatible con LBDCG, de fenotipo centro germinal [CD 10 (+), MUM-1 (-), Bcl-6 (+)], con doble reordenamiento de Bcl-2 y C-Myc. Estudiada la pieza quirúrgica y realizado el panel inmunohistoquímico, junto con los estudios radiológicos y hemogramas, se cumplen los criterios diagnósticos de LPP. A finales de mayo reingresa en el servicio de Cirugía por dolor abdominal. Descartadas las posibles complicaciones quirúrgicas, es trasladada a Hematología y se instaura tratamiento quimioterápico de tipo mini-R-CHOP, con respuesta favorable clínicamente, con disminución significativa del dolor, así como mejoría analítica (bilirrubina 1.08 mg/dl, AST 43 U/L, ALT 30 U/L, GGT 788 U/L, FA 666 U/L, LDH 292 U/L). Se programan 6 ciclos de R-CHOP/21 días, encontrándose actualmente en el 2º ciclo, con mejoría clínica y de los niveles de bilirrubina y enzimas hepáticas.

Conclusión: el LPP debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las neoplasias pancreáticas. Los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos son inespecíficos, por lo que es imprescindible un diagnóstico anatomopatológico. La quimioterapia con R-CHOP ha demostrado ser efectiva.

Declaro la ausencia de conflicto de interés.

PO-271

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL SEGUIMIENTO DE LINFOMAS AGRESIVOS

Altuna Mongelos Ane¹, Leturia Etxeberria Maria¹, Mendibil Esquisabel Begoña¹, Zumalde Murua Amaia¹, Romero Fernández Pilar¹, Lizuain Lasa Mónica¹, Olazábal Eizaguirre Iñigo¹, Hernández Santamaria Teresa¹, Alkorta Eizaguirre Aitziber¹, Ferreiro Martínez José Javier¹, Caminos Altuna Nerea¹, Pérez Santaolalla Esther¹, Artola Urain M. Teresa¹, González González Carmen¹, Uranga Aguirregomezcorta Alasne¹, Furundarena Salsamendi José Ramón¹, Saraqueta Eizaguirre Cristina¹, Segues Merino Nerea¹, Silva Carmona Mary¹, Zeberio Etxetxia Izaskun¹

¹Hospital Universitario Donostia

Introducción: El papel de las técnicas de imagen en el seguimiento de los linfomas es controvertido. La mayoría de los estudios sostienen que la imagen de vigilancia en el seguimiento no supone una ventaja en la supervivencia para los pacientes con linfomas agresivos, ya que la mayoría de las recaídas se diagnostican tras un estudio solicitado por detección de síntomas o signos. El objetivo del trabajo consiste en describir, si el seguimiento con TAC tras la obtención de remisión completa (RC) en pacientes con linfomas agresivos asintomáticos tiene algún impacto en su supervivencia global. Como resultado secundario se analiza la radiación recibida a consecuencia de las técnicas de imagen durante el seguimiento, ya que existen estudios que han demostrado una correlación entre el número de exposiciones radiológicas recibidas y el riesgo de cánceres secundarios.

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes.

		n (%)		
	LDCBG	LH	LT	TOTAL
Tamaño muestral	95 (66%)	63 (37%)	13 (8%)	171 (100%)
Edad				
- Media	55,34	40,55	57,92	50,08
- Mediana	59	39	60	53
- Rango	19-70	19-70	41-69	19-70
Sexo				
- Hombres	47 (49%)	37 (59%)	9 (69%)	93 (54%)
- Mujeres	48 (51%)	26 (41%)	4 (31%)	78 (46%)
Estadio				
- I	22 (23%)	3 (5%)	2 (15%)	27 (16%)
- II	26 (27%)	34 (54%)	0	60 (35%)
- III	12 (13%)	11 (17%)	3 (23%)	26 (15%)
- IV	35 (37%)	15 (24%)	8 (62%)	58 (34%)
Síntomas B	21 (22%)	29 (46%)	6 (46%)	56 (33%)
PET basal	84 (88%)	62 (98%)	12 (92%)	157 (92%)
Quimioterapia (Qt)				
- R-CHOP	93 (93%)	0	0	93 (51%)
- R-EPOCH	3 (3%)	0	0	3 (2%)
- CHOP	0	0	5 (38%)	7 (4%)
- CHOEP	0	0	7 (54%)	7 (4%)
- ABVD	0	61 (97%)	0	61 (36%)
- BEACOP	0	2 (3%)	0	2 (1%)
- Pac	4 (4%)	0	1 (8%)	5 (3%)
- Otros				
Radioterapia (RT)	31 (33%)	50 (79%)	2 (15%)	83 (49%)
AutoTPH	5 (5%)	1 (2%)	7 (54%)	13 (8%)

		LDCBG	LH	LT	TOTAL
Tamaño muestral (n)		95	63	13	171
Recaída		17 (18%)	5 (8%)	10 (77%)	32 (20%)
Tiempo desde Ds hasta recaída (meses)					
- Media		31,65	22,4	15,90	25,28
- Mediana		24	13	14	17,5
- Rango		5-87	6-69	7-26	6-87
Detección de la recaída					
- Clínica y analítica		9 (53%)	2 (40%)	6 (60%)	17 (53%)
- TAC		6 (35%)	1 (20%)	3 (30%)	10 (31%)
- PET		2 (12%)	2 (40%)	1 (10%)	5 (16%)
Biopsia en la recaída		10 (59%)	4 (80%)	7 (70%)	21 (66%)
Número de fallecidos		9 (53%)	0	8 (80%)	17 (53%)
Causas de fallecimiento					
- Progresión/Recaída		7 (78%)	0	7 (88%)	14 (82%)
- Toxicidad		0	0	1 (13%)	1 (6%)
- 2ª neoplasias		1 (11%)	0	0	1 (6%)
- Otros		1 (11%)	0	0	1 (6%)

Métodos: Se describe una cohorte retrospectiva de 10 años (2007-2017) de pacientes de entre 18-70 años diagnosticados de linfomas agresivos (LH, LDCBG y LNH T periféricos) en el Hospital Universitario de Donostia (HUD) que hayan conseguido una RC y cuyo seguimiento

haya sido al menos de dos años, n=171. Las variables demográficas se resumen en la Tabla 1. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante Excel y "SPSS Statistics".

Resultados: La tasa de recaída global fue del 20%. En la tabla 2 se muestran las recaídas y método de detección. El 53% de las recaídas se detectaron por métodos clínicos y analíticos y un 47% se detectó mediante técnicas de imagen de seguimiento. El tamaño muestral no ha permitido comparar la supervivencia entre los pacientes cuya recaída se detecta por sintomatología o por imágenes de seguimiento. Del total de causas de fallecimiento el 82% fueron debidas a la progresión o recaída de la enfermedad y un 6% se asoció al desarrollo de 2ª neoplasias. La media de radiación recibida por cada paciente en el global de los tres años de seguimiento es de 54,601 mSv (Tabla 3).

Conclusiones: Según nuestros datos, el diagnóstico de detección por imagen parece que podría ayudar a identificar la enfermedad en un estadio más temprano que los métodos clínico-analíticos, sin embargo, debido al escaso tamaño muestral, no hemos podido demostrar que este hecho tenga algún impacto en la supervivencia. Consideramos que la radiación recibida por los pacientes durante el seguimiento es de cuantía significativa y debe ser un parámetro a considerar cuando se solicitan estas pruebas de imagen.

Conflicto de interés: no.

Tabla 3. Número, tipo de TACs y radiación recibida durante el seguimiento de los tres primeros años tras RC.

		1º año	2º año	3º año	Total
Número de TACs					
- Número total (n)		207	184	124	515
- Media		1,2	1,07	0,72	2,99
- Mediana		1	1	1	3
- Rango		0-4	0-5	0-2	0-11
Tipo de TACs					
- Body TAC		106 (51%)	91 (49%)	75 (60%)	272 (53%)
- ToracoAbdPelv		23 (11%)	19 (10%)	16 (13%)	58 (11%)
- AbdPelv		1 (0%)	2 (1%)	0	3 (1%)
- Torácico		5 (2%)	4 (2%)	4 (3%)	13 (3%)
- ToracoAbd		0	2 (1%)	1 (1%)	3 (1%)
- CervToracoAbd		0	1 (1%)	0	1
- PET/TAC		7 (3%)	14 (8%)	7 (6%)	28 (5%)
Total TACs/año		207	184	124	515
Dosis de radiación (mSv)					
- Body TAC		2989,2	2566,2	2115	7670,4
- ToracoAbdPelv		558,9	461,7	388,8	1409,4
- AbdPelv		16	32	0	48
- Torácico		41,5	33,2	33,2	107,9
- ToracoAbd		0	48,6	24,3	72,9
- CervToracoAbd		0	28,2	0	28,2
Total dosis radiación/año		3605,6	3169,9	2561,3	9336,8
Total radiación/paciente		21,1	18,5	14,9	54,6

PO-272

LINFOMA DE BURKITT POSTRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Garrido Paniagua Sara¹, De Miguel Jiménez Carlos¹, Alarcón Tomás Ana¹, Benítez González Ángela¹, Núñez Martín-Buitrago Lucía¹, Alonso Trillo Rosalía¹, González Santillana Clara Isabel¹, Álamo Moreno José Ramón¹, Mateos Pérez José Miguel¹, Bocanegra Pérez-Vizcaíno Ana B.¹, Liébana Villela Marta¹, Puyuelo Benito Alba¹, García García Álvaro¹, Prieto Martínez Pablo¹, Losa Maroto Azucena¹, Romera Martínez Irene¹, García Marco José Antonio¹, Bautista Carascosa Guiomar¹, Forés Cachón Rafael¹, De Laiglesia Lorenzo Almudena¹, Navarro Matilla María Belén¹, Duarte RF¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Introducción: El Linfoma de Burkitt posttrasplante de órgano sólido (LBPTOS), es un proceso linfoproliferativo B agresivo, caracterizado por la afectación del gen de C-MYC, elevada tasa de proliferación y curso clínico agresivo. La inmunosupresión posttrasplante y la infección o reactivación primaria del virus de Epstein-Barr (VEB) son factores clave en su patogénesis. La incidencia reportada en la literatura oscila entre 1.4-1.6% del total de los síndromes linfoproliferativos.

Objetivos y métodos: Estudio retrospectivo de los LBPTOS de nuestro centro desde marzo de 2005 hasta marzo de 2020.

Resultados: Se identificaron un total de 6 casos de LBPTOS. El 83,3% de los pacientes eran varones con una mediana de edad de 46,5 años (20-60) (Tabla1). La forma más frecuente de presentación fue la apari-

ción de masa abdominal y síntomas B, con una mediana de tiempo de 7.3 años postrasplante. Las características de los casos de LBPTOS se exponen en la Tabla 2 y la Figura 1. La mediana de supervivencia fue de 24,6 meses incluyendo todos los pacientes (0,23-40,6), tres de los cuales.

Tabla 1. Características epidemiológicas del paciente y del tipo de trasplante.

CARACTERÍSTICAS	
SEXO VARÓN	83,3% (5)
EDAD AL TRASPLANTE	46,5 años (20-60)
TIPO DE TRASPLANTE	
Cardíaco	16,6% (1)
Renal	16,6% (1)
Pulmonar	66,7% (4)
TIEMPO AL LBPTOS (AÑOS)	7,3 (5,1-13,5)
TIPO DE INMUNOSUPRESIÓN	
Tacro+Azatiop+Esteroides	16,6% (1)
CyA+MMF+Esteroides	33,3% (2)
CyA+Tacro+Esteroides	16,6% (1)
Tacro+MMF+Esteroides	33,3% (2)
RECHAZO HUMORAL	50% (3)

Fibrosis Pulmonar	25% (1)
Fibrosis Quística	50% (2)
Silicosis	25% (1)

Tabla 2. Características clínicas-analíticas al diagnóstico del linfoma y aspectos relacionados con el tratamiento y la mortalidad.

CARACTERÍSTICAS	
EDAD (AÑOS)	55,2 (16)
TIEMPO AL LBPTOS	7,3 (5,1-13,5)
HIBIDRACIÓN EBV	66,7% (4)
INFILTRACIÓN BMO	0% (0)
ADMINISTRACIÓN TTO	100% (6)
CICLOS	5 (1-6)
RESPUESTA	
No respuesta	16,7% (1)
Respuesta parcial	0% (0)
Respuesta completa	83,3% (5)
MORTALIDAD	
Progresión	16,7% (1)
Otras	33,3% (2)
Global	50% (3)

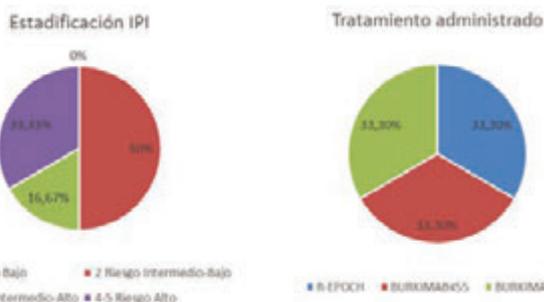


Figura 1. Distribución del IPI y del tratamiento administrado.

Cabe destacar que en todos se mantuvo un inhibidor de la calcineurina a dosis bajas (tacrolimus fundamentalmente) como inmunosupresión para mantenimiento del injerto complementado con los esteroides de los ciclos. El 75% de los pacientes presentaron al menos un riesgo intermedio en el IPI. Burkimab fue el esquema más utilizado, seguido

por el R-EPOCH. En lo relativo a la mediana de n° ciclos, en tres se administraron 6 ciclos completos y en dos 4 ciclos (según las nuevas actualizaciones del protocolo Burkimab-14 para pacientes con enfermedad localizada), solo en un paciente no se pudo administrar más de un ciclo por fallecimiento. En lo relativo a la mortalidad de los 3 pacientes de la serie, solo uno falleció a causa de progresión de la enfermedad mientras que otro por bronquiolitis obliterante evolutiva consecuencia del deterioro del injerto y otro por neoplasia secundaria (mieloma múltiple). La tolerancia a los tratamientos fue buena. Como complicaciones relevantes, se observó la presencia de reingresos por neutropenia febril sin grandes consecuencias en un 33% (2) de los pacientes.

Conclusiones: Pese a tratarse de una pequeña serie de casos, consideramos que los datos reproducen de manera certera otros estudios realizados y pueden ayudar a sumar evidencia a esta enfermedad poco frecuente. El LBPTOS, se comporta como un subtipo agresivo de linfoma postrasplante. Es más frecuente en pacientes varones y trasplantados pulmonares con mayor incidencia en la 5ª década de la vida. Generalmente se asocia con infección por VEB aunque no es un requisito indispensable. Se presenta de manera abrupta con afectación extranodal de predominio abdominal y síntomas B. En lo que respecta a su tratamiento, las combinaciones de quimioinmunoterapia, incluidas terapias basadas en el esquema Burkimab y regímenes menos intensivos como R-EPOCH consiguen buenas respuestas con adecuada tolerancia. En pacientes en los que se puede administrar estos esquemas, se consigue un elevado porcentaje de respuestas completas con una adecuada tolerancia al tratamiento para tratarse de pacientes con un alto grado de inmunosupresión basal.

Bibliografía

- Bobillo, S., Abrisqueta, P., Sánchez-González, B., Giné, E., Romero, S., Bosch, F. (2018). Posttransplant monomorphic Burkitt's lymphoma: clinical characteristics and outcome of a multicenter series. *Annals of Hematology*. doi:10.1007/s00277-018-3473-8
- Sam M. Mbulaiteye, M.D.,1 Christina A. Clarke, M.D.,2,3 Lindsay M. Morton, Ph.D.,1 Todd M. Gibson, Ph.D.,1 Karen Pawlish, M.D.,4 Dennis D. Weisenburger, M.D.,5 Charles F. Lynch, M.D.,6 Marc T. Goodman, M.D.,7 and Eric A. Engels, M.D.1. Burkitt lymphoma risk in U.S. solid organ transplant recipients. *Am J Hematol*. 2013 Apr; 88(4): 245–250.
- Heiner Zimmermann MB BChir, Petra Reinke MD, Ruth Neuhaus MD, Hans Lehmkühl MD, Stephan Oertel MD, Johannes Atta MD, Manfred Planker MD, Barbara Gärtner MD, Dido Lenze PhD, Ioannis Anagnostopoulos MD, Hanno Riess MD, Ralf U. Trappe MD. Burkitt post transplantation lymphoma in adult solid organ transplant recipients. *Cancer*, Volume 118, Issue 19, 1 October 2012. Pages 4715-4724.
- AbdelHameid, D., Felice, A., Cooper, L. B., & Katugaha, S. B. (2020). Long term Remission in an Adult Heart Transplant Recipient with Advanced Burkitt's Lymphoma Post Transplant Lymphoproliferative Disorder After Anthracycline free Chemotherapy: A Case Report and Literature Review. *TransplantInfectiousDisease*. doi:10.1111/tid.13265

PO-273

EXPERIENCIA VIDA REAL DE LA EFICACIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

De la Nuez Melián Haridian¹, Luzardo Henríquez Hugo¹, Suárez Cabrera Alexia¹, Fernández-Caldas González Paula¹, Cruz Cruz Naylen¹, Rodríguez Medina Carlos¹, Torres Ochoando Melissa¹, Perera Álvarez María¹, Borrero Borrego Asunción¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Molero Labarta Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: El linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes (LNHBDCG) es el subtipo más común de Linfoma no Hodgkin. Aunque se caracteriza por una naturaleza agresiva, la introducción de Rituximab ha mejorado notablemente los resultados con respecto a las últimas décadas, con una supervivencia global (SG) a 5 años del 55.4% en Europa. No obstante, aquellos con enfermedad refractaria (enfermedad estable/progresiva tras tratamiento o recaída

Métodos: Debido a la introducción reciente de la terapia CAR-T en nuestro centro, hemos realizado un estudio retrospectivo observacional del grado de respuesta al tratamiento de 1ª línea y análisis de supervivencia en LNHBDCG y su correlación con lo publicado en otros estudios, en especial ≥70 años. Se ha utilizado el test de Kaplan-Meier para calcular las curvas de supervivencia y el test de Log-rank para compararlas; con la regresión de Cox evaluamos las variables pronósticas respecto de la SG o supervivencia libre de progresión (SLP).

Resultados: Se incluyeron 117 pacientes con LNHBDCG entre Enero 2014 y Noviembre 2019, 67 hombres (57.3%) y 50 mujeres (42.7%); mediana de edad: 71 años (26-95), siendo =70 años un total de 64 (54.7%). Esquemas de tratamiento: R-CHOP 74 (63.25%); R-DA-EPOCH 11 (9.4%); mini-R-CHOP y R-COP/R-CEOP 27 (23.08%); no tratamiento 1 (0.85%); otros 4 (3.42%). Estos últimos no se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico. Según R-IPi: muy bueno 11 (9.4%); bueno 58(49.6%); pobre 48 (41%). Según estadio: localizado 43 (36.8%), avanzado 74 (63.2%). De los 116 pacientes que recibieron tratamiento alcanzaron la remisión completa (RC) el 77.59%, remisión parcial (RP) el 7.76%, estable/progresiva 10.34% y no llegó a evidenciarse en 4.31%. De los pacientes que alcanzaron la RP o superior, 22 sufrieron una recaída (22.2%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la recaída fue de 20.07 meses (1.15-77.31). La SG a los 5 años fue del 65% en el total del grupo (Figura 1).

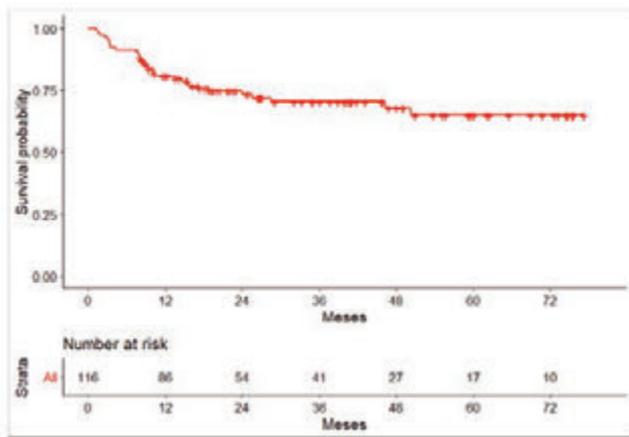


Figura 1. Supervivencia global.

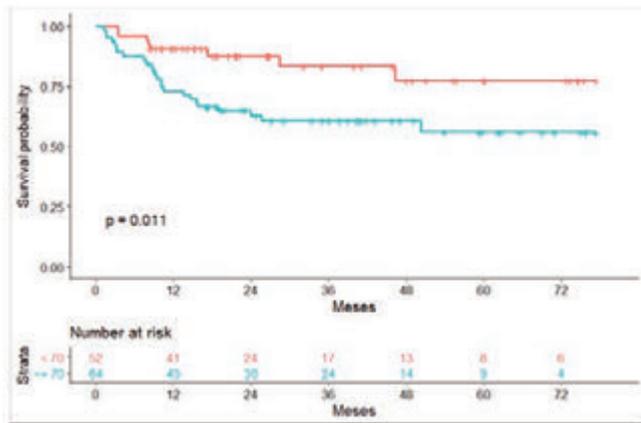


Figura 2. Supervivencia global en base a la edad.

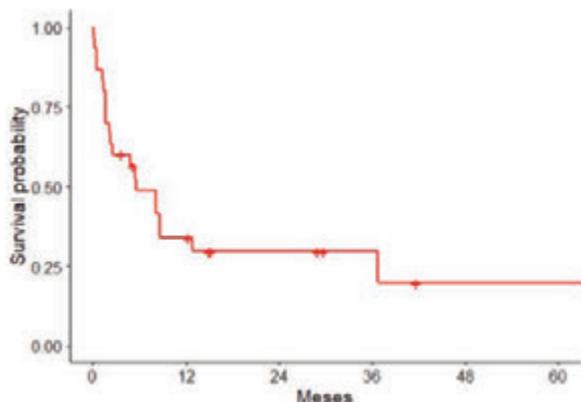


Figura 3. Supervivencia global en pacientes con recaída.

Si diferenciamos por edad, 77% en ≥ 70 a., resultado estadísticamente significativo ($p=0.011$) (Figura 2). Basándonos en las variables que tienen un impacto pronóstico observamos que existe una asociación estadísticamente significativa entre la SG y aquellos con estadios avanzados. No se pudo realizar el análisis multivariante con edad ≥ 70 y el 1º tratamiento recibido ya que la mayoría de los tratamientos de baja intensidad se utilizaron en este grupo de ≥ 70 . En cuanto a la SLP obtuvimos 62% a los 5 años. No se observó asociación estadísticamente significativa en base a la edad pero sí una tendencia a una menor SLP en ≥ 70 a. Si nos basamos en las variables pronósticas encontramos nuevamente significación estadística con estadios avanzados. En el grupo de pacientes en recaída la SG fue de 20% a los 5 años (Figura 3), siendo la mediana de supervivencia de 5.26 meses (0.1-63.77).

Conclusiones: Nuestros resultados se correlacionan con lo publicado en la bibliografía, obteniendo similar SG y SLP, con diferencias notables en la población anciana. Aquellos con enfermedad recaída o refractaria siguen presentando una pobre supervivencia, independientemente de los factores de riesgo que presenten al diagnóstico. Todo esto demuestra la imperiosa necesidad de encontrar terapias más efectivas. La irrupción de la terapia CAR-T podría cambiar el pronóstico adverso de estos pacientes.

No conflictos de interés.

PO-274

RESULTADOS PRELIMINARES DE LA INFILTRACIÓN MEDULAR MÍNIMA Y DISCORDANTE POR CITOMETRÍA DE FLUJO AL DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B NOS

Martín Moro Fernando¹, Piris Villaespesa Miguel¹, Marquet Palomanes Juan¹, Martín Rubio Isaac², García-Cosío Piqueras Mónica¹, Martínez Lorca Alberto¹, López Hernández Andrés³, García Marco José Antonio⁴, López Jiménez Javier¹, García Vela José Antonio²

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Hospital Universitario de Getafe; ³Hospital Universitari Vall d’Hebron; ⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: De acuerdo con los criterios de Cheson *et al.* (JCO,2007) los casos con infiltración medular mínima (<2%) mediante citometría de flujo (CMF) al diagnóstico del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) deberían considerarse como médulas óseas normales si la histología (BMO) es negativa. Se ha sugerido que la infiltración medular mínima, detectada por CMF pero no por BMO ni por PET, implica un peor pronóstico (Martín-Moro *et al.* Cytom B Clin,2019). Así mismo se desconoce la posible implicación biológica y pronóstica de la identificación de un linfoma discordante al diagnóstico del LDCGB. El objetivo de este estudio es presentar nuestros hallazgos preliminares en el estudio medular por CMF al diagnóstico de pacientes con LDCGB NOS.

Métodos: Estudio prospectivo (dos centros de la Comunidad de Madrid) de pacientes diagnosticados de LDCGB NOS (abril-junio 2020) con estudio medular estandarizado y preestablecido al diagnóstico mediante CMF, BMO y PET. Proyecto del grupo GELTAMO. Para el análisis por CMF se empleó un citómetro de 8 colores (FACSCanto II), sensibilidad 0,01-0,001%, con calibración/compensación según el consorcio EuroFlow. En todos los casos se realizó *screening* por CMF (*Lymphoclona1™12*) y, en caso de detectar clonalidad, la ampliación a un panel completo de diagnóstico linfoide B (B-CLPD EuroFlow). El análisis se realizó mediante el programa informático Infinicyt 2.0, las muestras fueron estudiadas por dos especialistas. Se han descrito los hallazgos de infiltración medular centrándose en la CMF y comparando estos resultados con la BMO y la PET.

Resultados: Se analizaron 14 casos, 1 de ellos excluido por diagnóstico histológico diferente de LDCGB NOS. De los pacientes incluidos 9/13 no presentaron infiltración medular por ninguna de las tres técnicas, 1/13 presentó infiltración difusa por PET con CMF y BMO negativas, y en 3/13 se demostró infiltración por CMF. En la Tabla 1 se presentan las características de los pacientes con MO infiltrada por CMF; dos de ellos con dos poblaciones linfoides B clonales diferentes. En la Figura 1 se representan las poblaciones clonales para cada caso con infiltración por CMF, comparando estas con los linfocitos B normales residuales. La mediana de infiltración por CMF fue del 0,13% (0,07-0,25). En 1/3 pacientes con CMF positiva no se consideró la infiltración medular como relevante de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Conclusiones: A pesar del escaso número de pacientes incluidos hasta el momento es evidente la variabilidad y falta de correlación entre CMF,

histología y PET en la demostración de infiltración medular al diagnóstico de LDCGB. El paciente con infiltración únicamente por PET puede tratarse de un falso positivo de esta técnica o de un falso negativo de la BMO-CMF. La infiltración medular mínima y discordante (linfoma indolente) por CMF fue frecuente en los casos analizados y podría tener trascendencia en la evolución tumoral. Se estudiará la implicación de estos hallazgos y la correlación CMF-BMO-PET con un reclutamiento mayor de pacientes gracias al apoyo del grupo GELTAMO.

Financiación: La financiación y realización de este proyecto de investigación ha sido posible gracias a la concesión de la Beca "Marcos Fernández" para la Investigación en el Área de la Leucemia, Linfoma, Mieloma y Enfermedades Afines (convocatoria 2019) y de la Estancia de perfeccionamiento asistencial, docente, investigador e innovador – Convocatoria REX/PADI 2020-2021 (Hospital Universitario Ramón y Cajal).

Conflicto de interés: Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses para este estudio.

Tabla 1. Características de los pacientes con infiltración de médula ósea detectada por citometría de flujo al diagnóstico del LDCGB NOS.

ID	Edad/ Sexo	COG	DE	Infiltración de médula ósea al diagnóstico del LDCGB NOS							
				CMF			AP			PET	
				%	Fenotipo	Conc	I	Descripción	Conc	I	Captación
1	56F	No-CG	No	0.13	LLC-ile	No	No	-	-	No	-
				0.066	Marginal-like	No					
2	87F	CG	No	0.25	LGG CD10+	Si	Si	LDCGB CG	Si	Si	Multifocal
				0.15	Marginal-ile	No					
3	59F	No-CG	No	0.10	LNH no-CG	No	Si	LNH B intergrado	Si	No	-

¹Discordancia de CD5 (negativo en ganglio, positivo en médula ósea).
²Pendiente estudio inmunohistoquímico completo.
 AP: anatomía-patológica; CG: centro germinal; GDD: clasificación según célula de origen; Conc: concordancia; DE: doble exposición; F: fenotipo; I: infiltración; ID: identificación; LDCGB NOS: Linfoma difuso de células grandes B no especificado; LLC: Linfoma Linfocítico crónico; LNH: Linfoma no Hodgkin; PET: tomografía por emisión de positrones.

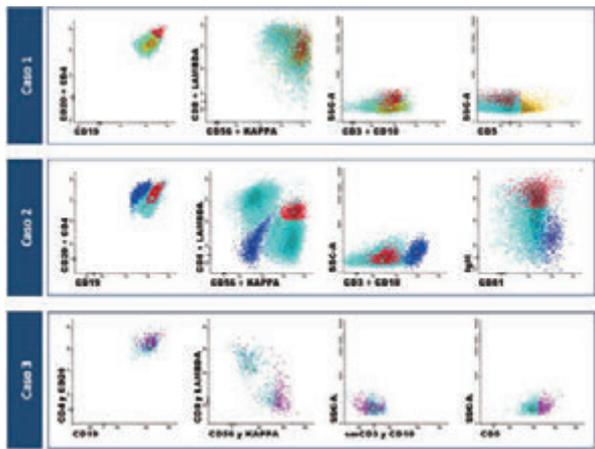


Figura 1. Representación gráfica (Infinicyt 2.0) de los casos con infiltración medular por citometría de flujo al diagnóstico del LDCGB NOS. Las poblaciones clonales se representan junto con los linfocitos B diferenciados normales residuales (color azul claro).

PO-275

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DEL MANTO. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO

Liebana Villela Marta¹, Navarro Matilla María Belén¹, Bocanegra Pérez-Vizcaíno Ana Belén¹, Mateos Pérez José Miguel¹, Núñez Martín-Buitrago Lucía¹, Garrido Paniagua Sara¹, Benítez Fernández Ángela¹, Álamo Moreno José Ramón¹, Alonso Trillo Rosalía¹, González Santilana Clara¹, Prieto Martínez Pablo¹, Puyuelo Benito Alba¹, García García Álvaro¹, García Marco José Antonio¹, De Laiglesia Lorenzo Almudena¹, Forés Cachón Rafael¹, Duarte Palomino Rafael Francisco¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: El Linfoma de Células del Manto (LCM) es una neoplasia de linfocitos B maduros. Es un tipo de linfoma poco frecuente que representa entre el 6-10% de los LNH. Se comporta habitualmente de forma agresiva, manifestándose al diagnóstico con adenopatías, afectación esplénica y medular, expresión periférica e infiltración de tejidos extranodales. El LCM responde bien al tratamiento inicial, pero suele recaer a los pocos años de forma más agresiva y quimioresistente. En la actualidad, las alternativas terapéuticas de las que disponemos han aumentado considerablemente.

Métodos: Un objetivo del estudio ha sido describir las características de los pacientes con LCM registrados en el HUPDH. Otro objetivo ha sido analizar las distintas líneas de tratamiento utilizadas en estos pacientes. Se ha llevado a cabo una revisión retrospectiva de los pacientes con LCM que han sido diagnosticados y/o seguidos, en nuestro centro, desde el 2006 hasta la actualidad.

Tabla 1. Características de los pacientes con LCM en HUPDH. (* Mediana, p25-p75).

Sexo varón	87% (27)
Edad Diagnóstico	62.7% (43-86)
Estadio avanzado (III-IV)	83% (26)
MIPI al diagnóstico	
Alto	31% (8)
Intermedio	46% (12)
Bajo	23% (6)
Ki67	
>30%	27% (7)
<30%	46% (12)
No se describe	27% (7)
Síntomas B	27% (7)
Leucocitosis al diagnóstico	31% (8)
Mediana de leucocitos al diagnóstico	8500 (6450-11630) *
LDH aumentada al diagnóstico	31% (8)
Mediana de LDH al diagnóstico	405 (250-559) *
Adenopatías	69% (18)
Esplenomegalia	50% (13)
Afectación MO	58% (15)
Afectación de áreas extralinfoides	54% (14)
Masa Bulky	15% (4)

Resultados: Se han registrado 31 pacientes con LCM, siendo la mayoría varones (87%), con una edad media al diagnóstico de 62.7 años y un estadio avanzado III-IV (83%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las adenopatías, seguidas de la afectación medular y de áreas extraganglionares (ORL y Gastrointestinal) (Tabla 1). El 87% de los pacientes analizados recibieron tratamiento en el momento del diagnóstico. El tratamiento de primera línea más utilizado ha sido R-CHOP (36%), seguido del esquema R-CHOP/R-DHAP (23%) y R-HyperCVad (10%) (Tabla 2). Tras la primera línea se logró un 74% de RC por imagen PET y/o TC, de estos pacientes, el 40% han recaído con una mediana de seguimiento de 34.28 meses (21-138). Si ajustamos por edad, se observa que en los pacientes <65 años el tratamiento de

primera línea más utilizado es el esquema R-CHOP/R-DHAP en un 35% con un 100% de RC y, en los pacientes >65 años, el tratamiento de primera línea más utilizado es R-CHOP con un 42% de RC. En todos los pacientes que recibieron R-CHOP/R-DHAP se logró una RMC por PET realizándose posteriormente TASPE de consolidación, el 71.40% de estos pacientes mantienen hoy la RMC con una mediana de seguimiento de 33m (1-75), un 28.60% ha recaído tras una mediana de seguimiento de 71.5 meses (71-72). Cabe destacar que los pacientes que han recaído no habían recibido mantenimiento con rituximab tras el TASPE. Actualmente, todos los pacientes sometidos a TASPE de consolidación por LCM reciben mantenimiento con rituximab. Un 75% de los pacientes que recibieron R-HyperCVad fue sometido a TPH de hermano HLA idéntico, el 66% mantiene RC con una mediana de seguimiento de 113 meses (46-180). El 38.70% de los pacientes han requerido un tratamiento de segunda línea. Los tratamientos de segunda línea más utilizados han sido: Ibrutinib, R-Bendamustina y R-GEMOX (Tabla 2). Desde el 2015, R-GEMOX ha sido desplazado a tercera línea por los dos esquemas previamente comentados. Un 22.58% ha requerido tres líneas de tratamiento o más, siendo R-Bendamustina el esquema más utilizado (Tabla 2).

Conclusiones: Nuestro centro presenta una cohorte de pacientes con LCM de características similares a lo descrito en la bibliografía. Aún con un tamaño muestral pequeño, se observa que el esquema R-CHOP/R-DHAP, seguido de TASPE de consolidación y Rituximab de mantenimiento, es la opción más beneficiosa en pacientes fit. En pacientes unfit, el tratamiento debe estar ajustado a situación clínica y comorbilidades del paciente.

Tabla 2. Líneas de tratamiento utilizado en los pacientes con Linfoma de Células del Manto en HUPDH.

Tipo de Tratamiento	Porcentaje de pacientes en cada línea de tratamiento
Tratamiento de primera línea	
NO TRATAMIENTO	12%
R-CHOP (R-CHOP + R-FLIC)	35%
R-FLIC	12%
R-BENDAMUSTINA	4%
R-CHOP 21 años	35%
R-CHOP 65 años	23%
VE-CAPIE	4%
Primera línea ajustada a edad < 65 años	
NO TRATAMIENTO	12%
R-FLIC	34%
R-CHOP 21 años	14%
R-CHOP 65 años	36%
R-CHOP	4%
R-FLIC	4%
Primera línea ajustada a edad > 65 años	
NO TRATAMIENTO	14%
R-BENDAMUSTINA	14%
R-CHOP 21 años	30%
R-CHOP 65 años	7%
VE-CAPIE	14%
Tratamiento de segunda línea	
IBRUTINIB	25%
R-BENDAMUSTINA	25%
R-CHOP	8.33%
R-GEMOX	9%
R-VELOCAR BENDAMUSTINA	14.44%
Tratamiento de tercera línea y siguientes	
IBRUTINIB	12.8%
R-VELOCAR BENDAMUSTINA	6.25%
R-IB	6.25%
R-BENDAMUSTINA	16.75%
R-IBRUTINIB	4.25%
R-IBRUTINIB	12.5%
R-VELOCAR	6.25%
R-VELOCAR	6.25%
RITUXIMAB	12.5%
VENETOCLAX	12.5%

PO-276

PATRONES DE TRATAMIENTO Y RESPUESTA EN VIDA REAL DE PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD: DATOS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN ESPAÑA

Ortiz-Romero P¹, Pimpinelli N², Illidge T³, Bagot M⁴, Waser N⁵, He M⁵, Zomas A⁶, Gavini F⁶, Trinchese F⁶, Little M⁷, Dalal M⁷, Assaf C⁸

¹Facultad de Medicina, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto i+12, CIBERONC, Madrid, Spain; ²Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; ³Christie Hospital, University of Manchester, NIHR Biomedical Centre, Manchester, UK; ⁴Polyclinique de Dermatologie, Hôpital Saint Louis, Paris, France; ⁵Real-world Evidence Strategy and Analytics, ICON plc, Vancouver, Canada; ⁶Takeda Pharmaceuticals International AG, Zurich, Switzerland; ⁷Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, United States, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited; ⁸HELIOS Klinikum Krefeld, Krefeld, Germany

Introducción: Descripción de patrones de tratamiento y resultados en pacientes con R/R LCCT tras terapia sistémica previa en centros españoles.

Métodos: Revisión retrospectiva multicéntrica de datos de 27 centros europeos (corte: 11-mar-2019), 7 en España. Los datos fueron anonimizados tras aprobación de los Comités de Ética centrales y locales. Los pacientes elegibles habían recibido terapia sistémica previa para LCCT con enfermedad R/R antes del 1-ene-2016. Los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes primariamente cutáneo (LACGpc) con enfermedad R/R tras radioterapia también fueron elegibles. La respuesta al tratamiento se evaluó utilizando los métodos de la práctica clínica de cada centro.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes de centros españoles. La mediana de edad en la fecha índice (R/R1; definida como la fecha de R/R al último estado conocido) fue de 58 años (rango: 28–84); El 59% tenía micosis fungoide, 21% LACGpc, 13% síndrome de Sézary y el 8% otros subtipos. La mediana de seguimiento fue 3.2 años (rango: 0–26) desde la fecha índice. 37 pacientes recibieron tratamiento adicional tras la fecha índice para R/R LCCT; 34 recibieron terapia sistémica/radioterapia/ambas (con/sin terapia dirigida a la piel) y se evaluó respuesta/seguridad. Las terapias sistémicas más empleadas fueron regímenes basados en bexaroteno/metotrexato (41%), quimioterapia de agente único (16%) o combinada (14%). El 50% de los pacientes logró una respuesta (24% respuestas completas); El 26% experimentó progresión. Los síntomas cutáneos de prurito (50%), enrojecimiento/irritación/ardor (29%) y erupción cutánea (18%) continuaron tras tratamiento en R/R1. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron neutropenia febril (9%), alopecia (6%) y astenia/fatiga (6%). La mediana de tiempo hasta próxima recaída fue 12.7 meses (rango: 0.7–52.9). 20 pacientes recibieron otra línea de terapia adicional (R/R2). Al final del seguimiento, 14 pacientes fallecieron. Se presentarán datos adicionales de población española y se compararán con datos europeos.

Conclusiones: Este análisis reveló un uso heterogéneo de terapias sistémicas en los subtipos de LCCT en España; Las basadas en bexaroteno/metotrexato fueron las más utilizadas. A pesar del uso generalizado de quimioterapia, los eventos cutáneos siguieron siendo frecuentes, se lograron respuestas completas limitadas y 1/4 de los pacientes progresaron tras tratamiento para R/R1, recayendo/volviéndose refractarios dentro de ~1 año y recibiendo líneas posteriores. La carga clínica de LCCT podría ser, probablemente, considerable. En este contexto, las terapias dirigidas recientemente aprobadas pueden ayudar a abordar este problema.

Miscelánea

PO-277

CRIBADO DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LIPOSIDIS

López de Frutos Laura¹, García-González Elena², Lahoz Carlos¹, García-Rodríguez Beatriz², González-Irazabal Yolanda², Serrano-Gonzalo Irene¹, Giraldo Castellano³

¹Grupo de Investigación en enfermedades metabólicas y hematológicas raras (GIIS-012). Instituto Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón); ²Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet; ³Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la enfermedad de Gaucher y otras lisosomas

Las lipodosis son un grupo de enfermedades de depósito lisosomal (ELDs), caracterizadas por una alteración en el transporte o metabolismo de los lípidos. El acúmulo de esos sustratos no metabolizados, inducen una inflamación crónica mediante la activación de una cascada de quimiocinas y citoquinas, así como del sistema del complemento o una disregulación de la homeostasis del hierro. La alteración en la concentración de estas moléculas, puede resultar de utilidad en el diagnóstico y monitorización de las EDLs. Mediante inmunocuantificación y nefelometría, se ha analizado la concentración de Haptoglobina (Hp), quitinasas (YKL-40) y los factores del complemento C3 y C5a en 172 sujetos. El análisis estadístico para evaluar la utilidad de estas moléculas como biomarcadores se realizó mediante el software SPSS v.22 utilizando test no paramétricos y considerando un nivel de significancia $p=0.05$. El grupo control, en el que se descartó la presencia de EDLs estaba formado por 99 sujetos, y los pacientes se distribuyeron de la siguiente forma: 25 Niemann Pick tipo C (NPC), 21 déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL), 20 enfermos de Gaucher (EG) y 11 déficit de esfingomielinasa ácida (DEMA). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de YKL-40, Hp y C5a entre los afectados y los controles ($p=0.010, 0.001, 0.001$ respectivamente), los resultados desglosados por patología se muestran en la Tabla 1. A pesar de las diferencias observadas al diagnóstico, en ninguno de los casos se pudo asociar una correlación entre los niveles de marcadores y la respuesta al tratamiento ($p>0.05$). La identificación de nuevos biomarcadores, fáciles de medir y de incorporar a la rutina del laboratorio es de utilidad para orientar el diagnóstico de la EDLs, a pesar de ser inespecíficos y no presentar utilidad en el seguimiento terapéutico de las mismas.

Tabla 1. p-valores para la comparación entre cada una de las EDL evaluadas y el grupo control. Se encuentran remarcados aquellos valores estadísticamente significativos.

	NPC	DLAL	EG	DEMA
Haptoglobina	0.0001	0.5970	0.1470	0.0010
YKL-40	0.2140	0.0001	0.0410	0.0270
C3	0.9930	0.0001	0.0390	0.4580
C5a	0.5530	0.0010	0.7010	0.5450

PO-278

ELEVADOS NIVELES DE VITAMINA B12 COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE CÁNCER HEMATOLÓGICO

Tamayo Velasco Alvaro¹, Caballero Berrocal Juan Carlos¹, Pérez Martínez Carmen¹, Acevedo García Rosa¹, García Bacelar Ana¹, Bourgeois García Monique¹, Golvano Guerrero Eva María¹, Bombín Canal Carolina¹, Cebeira Moro María José¹, García de Coca Alfonso¹, Cuello García Rebeca¹, De la Fuente Garciani Ignacio¹, Pérez González Sonia¹, Gómez García Lara María¹, Martínez Paz Pedro¹, Gonzalo Benito Hugo¹, Miramontes González José Pablo¹, Prieto de Paula José María¹, Peñarrubia Ponce María Jesús¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: La vitamina B12 o cobalamina está involucrada en múltiples procesos metabólicos, desempeñando un papel principal en la síntesis de la mielina del sistema nervioso central, la maduración de glóbulos rojos en la médula ósea o como cofactor en la síntesis del ADN (1). La hipovitaminosis B12 es un motivo habitual en las consultas especializadas de Hematología, en algunos centros. La patogénesis subyacente es poco conocida. Se ha relacionado tanto con neoplasias, principalmente hematológicas, como con enfermedades no neoplásicas (hepatopatías, alcoholismo, insuficiencia renal) (2). El papel de los niveles de vitamina B12 como marcador de riesgo de desarrollo de cáncer futuro es controvertido, si bien, algunos estudios han encontrado relación (3). El objetivo principal es describir la asociación entre la hipovitaminosis B12 y el desarrollo futuro de cáncer, especialmente hematológico.

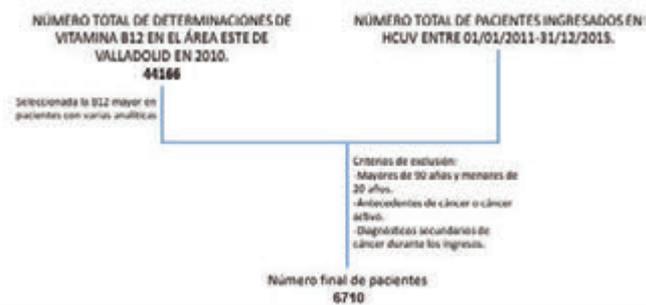


Figura 1. Criterios de selección y exclusión.

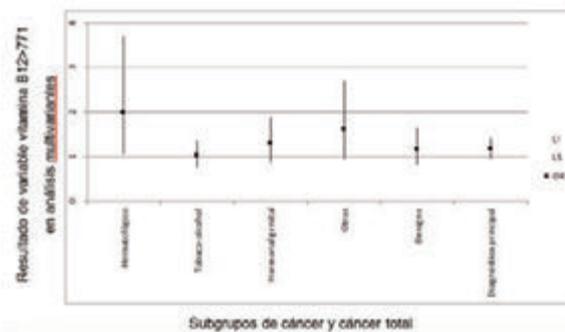


Figura 2. Comparación de odds ratio e intervalo de confianza en los distintos subgrupos de cáncer y el cáncer total (diagnóstico principal) en relación con la hipervitaminosis B12. OR: Odds ratio; LS: Límite superior; LI: límite inferior.

Tabla 1. Análisis de regresión logística: Relación entre la aparición de cáncer hematológico y la hipervitaminosis B12. OR: Odds ratio; I.C.: Intervalo de confianza.

	Univariante			Multivariante		
	OR	95% I.C.	P-Valor	OR	95% I.C.	P-Valor
VitB12 > 771	2.094	1.128-3.887	0.019	1.975	1.056-3.697	0.033
Leucocitos	1.144	1.090-1.202	0.000	1.144	1.090-1.201	0.000
Hipertensión	0.537	0.290-0.994	0.048	0.438	0.231-0.831	0.011
Edad > 50	1.914	0.868-4.220	0.010	2.313	1.033-5.178	0.041

Métodos - Diseño del estudio: Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes sin antecedentes de cáncer o cáncer activo, que, tras realizar un análisis de sangre de rutina con una determinación de vitamina B12 en el año 2010, ingresaron en los siguientes cinco años en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid con diagnóstico primario de cáncer. La codificación de los diversos diagnósticos tumorales se realizó según el sistema de codificación internacional de enfermedades CIE-9. El número final de pacientes incluidos en el estudio fue de 6710 (Figura 1). Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, año del episodio, parámetros analíticos (Hemoglobina, VCM, Leucocitos, GGT, FA, GOT, GPT), comorbilidades (Hipertensión, Diabetes, EPOC, Enfermedad renal crónica...) y tipo de cáncer. -Análisis estadístico. Para evaluar la asociación entre los niveles de vitamina B12 y la aparición de

cáncer (total y en cada subgrupo) se realizaron análisis de regresión logística multivariante. Los posibles factores de confusión, aquellos con una p-valor < 0.1 en el análisis univariante, fueron incluidos como variables de ajuste en los análisis multivariantes. El valor de significación de p se estableció en < 0.05. Dichos análisis fueron realizados usando el programa IBM SPSS 20 software.

Resultados: i. En pacientes con hipervitaminosis B12 no se observa una relación estadísticamente significativa en el desarrollo de cáncer, a pesar de existir una tasa mayor de nuevos diagnósticos de cáncer en el grupo de hipervitaminosis (19.6%). ii. Analizados los cánceres por subgrupos (Figura 2) se observa una relación estadísticamente significativa entre la hipervitaminosis y el cáncer hematológico [OR 1.975, IC 95% (1.056-3.697), p=0.033] (Tabla 1).

Conclusiones: En nuestra muestra, niveles plasmáticos de Vitamina B12 por encima de 771 pmol / L (hipervitaminosis) son marcadores para el desarrollo de cáncer hematológico en los siguientes cinco años. Serían necesarios nuevos estudios, prospectivos, multicéntricos, que incluyan pacientes ambulatorios, con una mejor codificación de variables y un mayor tamaño muestral, que corroborasen estos resultados permitiendo su extrapolación a la clínica.

Bibliografía

- Zulfiqar A-A, Andres E, Lorenzo Villalba N. [Hypervitaminosis B12. Our experience and a review]. *Medicina (Mex)*. 2019;79(5):391-6.
- Oh HK, Lee JY, Eo WK, Yoon SW, Han SN. Elevated Serum Vitamin B12 Levels as a Prognostic Factor for Survival Time in Metastatic Cancer Patients: A Retrospective Study. *Nutr Cancer*. 2018;70(1):37-44.
- Arendt JFB, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 4 de diciembre de 2013;105(23):1799-805.

PO-279

BACTERIEMIAS EN UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN HEMATOLOGICA: SEIS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Laura De La Torre Corona¹, Muñoz García María Del Carmen¹, López Cortes Luis Eduardo², De Cueto Marina³, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen Macarena; ²Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena; ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena

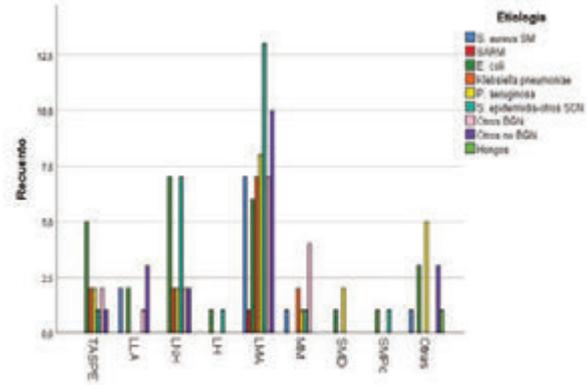
Introducción: Las bacteriemias en el paciente hematológico suponen un grave problema tanto sanitario como económico debido a la incrementada mortalidad y estancia hospitalaria que suponen. Su incidencia es mayor en las unidades de hospitalización, donde coexisten factores como la patología de base, neutropenia, tratamientos mielosupresores o diferentes tipos de accesos vasculares.

Objetivos: Describir la evolución de las bacteriemias registradas en nuestra Unidad en los últimos 6 años, así como relacionar distintas variables como tipo de neoplasia, neutropenia, foco infeccioso y etiología en el desarrollo de las mismas.

Métodos: Análisis observacional retrospectivo de las bacteriemias documentadas entre enero de 2015 y junio de 2020 nuestra Unidad, que no realiza trasplante alogénico. Para el análisis estadístico se utilizó SPSSv26, utilizando test Chi-cuadrado (variables categóricas).

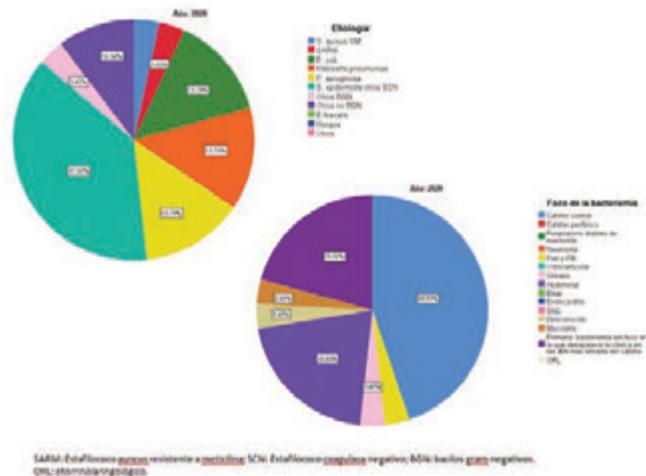
Resultados: Se documentaron 131 bacteriemias. La edad media de los pacientes fue de 55 años (15-89), 64 hombres y 67 mujeres. La patología más frecuente fue LMA (45%), seguida de LNH (18.6%). Destacar que los pacientes con LMA realizaron profilaxis con posaconazol y los LNH con cotrimoxazol. Los focos más frecuentes fueron el catéter central (incluidos reservorio y PICC) (28.2%, n 37) y el abdominal (14.5%, n 19), con origen desconocido en el 26.7%, n 35. Analizamos la distribución etiológica en relación a la patología de base sin encontrar significación (p 0.209). *Gráfica 1.* El 74% de los pacientes (n 97) presentaban neutropenia grave (neutrófilos < 500/mm³). El tratamiento empírico inicial fue piperacilina-tazobactam en el 62% de los casos. La mortalidad total relacionada con bacteriemia fue del 6,9% (n 9), sin existir relación estadística con la patología de base, la etiología o el foco; destacar que 7 de los fallecidos presentaban neutropenia grave. Tras el análisis descriptivo inicial, observamos que en el primer semestre de 2020 se produjeron más bacteriemias (22.1%, n 29) que en cada uno de los años anteriores, siendo las bacteriemias relacionadas con catéter central y por gérmenes catalasa positivos la causa más frecuente. *Gráfico 2.* El *Gráfico 3* muestra la evolución de bacteriemias por año, así como en su

foco y etiología. En el *Gráfico 2* se presenta la distribución por focos en 2020. Al analizar la distribución de infecciones por catéter en relación con el diagnóstico hematológico (p 0.2), el tipo de catéter (p 0.07) o la presencia de neutropenia profunda (p 0.02), no encontramos diferencias estadísticamente significativas.



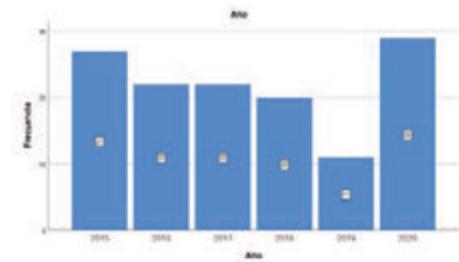
TAJBE: Escherichia coli; S. aureus; S. pneumoniae; K. pneumoniae; P. aeruginosa; otros CCPI; otros catalasa positivos (D. aureus, S. epidermidis, otros coagulasa negativos). LMA: Leucemia mieloide aguda; LNH: Linfoma no Hodgkin; LHM: Linfoma Hodgkin; LMA: Leucemia mielomonocítica aguda; MNI: mieloma múltiple; SML: síndrome mielodisplásico; SMC: síndrome mielocítico; LMA: Leucemia mielomonocítica aguda; LMA: Leucemia mielomonocítica aguda; LMA: Leucemia mielomonocítica aguda; LMA: Leucemia mielomonocítica aguda.

Gráfica 1.



TAJBE: Escherichia coli; S. aureus; S. pneumoniae; K. pneumoniae; P. aeruginosa; otros CCPI; otros catalasa positivos (D. aureus, S. epidermidis, otros coagulasa negativos). CCU: catéter central; A: abdominal; L: linfoma; M: mieloma.

Gráfica 2.



Año	Nº total bacteriemias	Foco	Etiología
2015	27	FOD (n 8), Catéter central (n 2), BGN (n 2)	CCP (n 8), BGN (n 3)
2016	22	Catéter central (n 8), Respiratorio (n 4)	BGN (n 7), CCP (n 3)
2017	22	FOD (n 9), Respiratorio (n 4)	BGN (n 11), CCP (n 4)
2018	30	FOD (n 6), Urinario (n 3)	BGN (n 15), CCP (n 3)
2019	11	Catéter central (n 5)	BGN (n 10)
1er semestre 2020	29	Catéter central (n 13)	CCP (n 1)
2020	29	FOD (n 6), Abdominal (n 6)	BGN (n 1)

CCU: catéter central; A: abdominal; L: linfoma; M: mieloma; otros CCPI: otros catalasa positivos (D. aureus, S. epidermidis, otros coagulasa negativos).

Gráfica 3.

Conclusiones: Las bacteriemias relacionadas con catéter central constituyen la causa más frecuente de infección en nuestra Unidad de hospitalización en estos últimos seis años. A lo largo de los mismos, la incidencia de bacteriemia ha sido similar, con incremento en los seis primeros meses de 2020 y siendo el 45% relacionadas con catéteres centrales. Esto ha supuesto establecer un grupo de trabajo junto con la Unidad de Enfermedades infecciosas para analizar posibles causas y elaborar un plan de mejora.

PO-280

ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE LAS PUNTUACIONES DE LEE Y GAH CON LA TOLERANCIA AL TRATAMIENTO EN LOS ANCIANOS CON NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS

Ramos Ortega Fernando¹, Castellanos Alonso Marta¹, De las Heras Rodríguez Natalia¹, Escalante Barrigón Fernando¹, Fernández Ferrero Silvia¹, Vidal Manceño María Jesús¹, Villalobos Sánchez María Lavinia¹

¹Hospital Universitario de León

Introducción: El “performance status” según la escala ECOG no mide de forma independiente la situación del paciente antes del diagnóstico y puede modificarse con una prefase. Nuestro estudio tiene como objetivo analizar la potencial utilidad de las escalas de Lee y GAH para predecir la tolerancia al tratamiento (TOL) inmuno/quimioterápico de primera línea (estándar o atenuado) en los pacientes ancianos.

Métodos: Hemos analizado una cohorte prospectiva de 182 pacientes diagnosticados en nuestro centro de neoplasias hematopoyéticas durante el año 2018. Tras otorgar consentimiento por escrito, se evaluó en ellos la escala de Lee para adultos mayores (LEE), la *Geriatric Assessment in Hematology* (GAH) y en aquellos con edad ≥ 75 se añadió la valoración geriátrica integral (VGI). Ciento nueve tenían una edad ≥ 65 años y en ellos se disponía de las 3 primeras puntuaciones (Tabla 1).

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE (N=109)		
Género masculino, n, %	65	59,6 %
Edad, mediana (Q1-Q3) (extremos)	79	(73-91) (65-97)
Diagnóstico, n, %		
- NPM	6	5,5
- SMD/LMMC	22	20,2
- LA	10	9,2
- LH	1	0,9
- LNH	36	33,0
- SLPC	15	13,8
- MM	19	17,4
Subgrupo pronóstico, n, %		
- Bajo riesgo	33	30,3
- Riesgo intermedio	35	32,1
- Alto riesgo	41	37,6
PS según ECOG, n, %		
0	25	22,9
1	53	48,6
2	17	15,6
3	10	9,2
Índice de Lee, mediana, Q1-Q3, (extremos)	7	5-10, (2-21)
Puntuación GAH, mediana, Q1-Q3, (extremos)	47	13-66, (0-89)
VGI (n=95), N, %		
- Robusto	33	60,0
- No robusto	22	40,0
Tipo de tratamiento, N, %		
- Mínimo (de soporte)	30	27,5
- Atenuado	26	23,9
- Estándar	50	48,6

Tabla 2.

TOLERANCIA AL TRATAMIENTO	n/N	%
BÁSICA (N=76)		
Reducción de dosis	9	11,8
Retraso en el tratamiento	15	19,7
Eliminación de un fármaco	7	9,2
Reducción ciclos/suspensión	16	21,1
Total	37	48,7
AMPLIADA (N=76)		
Tolerancia básica	37	48,7
Ingreso no programado	33	43,4
Éxito durante el tratamiento	13	17,1
Total	49	64,5
OTROS DESENLACES (N=76)		
Toxicidad hematológica (grado 4)	12	15,8
Toxicidad no hematológica (grado 3-4)	19	25,0
Progresión durante el tratamiento	14	18,4

Tabla 3.

N=76	TOLERANCIA BÁSICA		TOLERANCIA AMPLIADA	
	Ji-cuadrado	valor de p	Ji-cuadrado	valor de p
	n/N		n/N	
EDAD				
65-74	7/21	33,3	10/21	47,6
75+	30/55	54,5	39/55	70,9
SUBGRUPO PRONÓSTICO	1,36	0,24	0,90	0,06
Bajo riesgo	5/13	38,5	6/13	46,2
Riesgo intermedio	12/27	50,0	16/27	59,3
Alto riesgo	20/36	59,4	27/36	70,5
PS según ECOG	4,00	0,05	7,48	<0,01
0	6/13	46,2	6/13	46,2
1	14/37	37,8	21/37	56,8
2	9/15	60,0	12/15	80,0
3	5/8	62,5	7/8	87,5
4	3/3	100,0	3/3	100,0
TIPO DE TRATAMIENTO	1,96	0,16	1,28	0,26
Estándar	23/53	43,4	30/53	60,4
Atenuado	14/23	60,9	17/23	73,9
Puntuación LEE	1,30	0,25	3,60	0,07
0-5	8/21	38,1	10/21	47,6
6+	29/55	52,7	39/55	70,9
Puntuación GAH	2,17	0,14	3,33	0,07
0-42	11/29	37,9	15/29	51,7
43+	26/47	55,3	34/47	72,3
Pacientes 75+	0,13	0,72	0,11	0,75
Robustos	10/19	52,6	13/19	68,4
No robustos	9/19	47,4	14/19	41,2

Cincuenta tenían una edad ≥ 75 años y en todos ellos se disponía además de la VGI. De los 109, 53 recibieron tratamiento estándar y 26 tratamiento atenuado. La TOL al tratamiento se definió como la capacidad para recibir el tratamiento sin modificaciones y se midió con una variable compuesta denominada TOL “básica” que incluía: 1) reducción de dosis, 2) retraso en el tratamiento, 3) eliminación de algún fármaco, 4) reducción en el número de ciclos o suspensión no motivada por progresión primaria. También se analizó la TOL “ampliada”, añadiendo 5) el ingreso no programado durante el tratamiento o 6) el éxito durante

el mismo. Hemos utilizado métodos estadísticos estándar, incluyendo la regresión de Cox mediante el método de inclusión secuencial. Las variables de ajuste han sido: 1) edad (continua), 2) sexo, 3) grupo diagnóstico, 4) investigador, 5) estrato pronóstico (favorable, intermedio o desfavorable) de cada enfermedad, 6) ECOG (0-4) y 7) tipo de tratamiento (estándar o atenuado).

Resultados: La tolerancia fue inadecuada en el 48,7% (TOL básica) y el 64,5% (TOL ampliada) de los pacientes (Tabla 2). La única variable que mostró una asociación estadísticamente significativa tanto con la TOL básica como la ampliada fue el PS según ECOG (Tabla 3). Las categorías LEE y GAH (puntos de corte 6 y 43, respectivamente) no mostraron una asociación significativa con la TOL. Los resultados fueron similares cuando se tomó como punto de corte el p75 (LEE 10 puntos y GAH 69). El análisis multivariado confirmó la asociación entre ECOG y TOL, tanto básica (p=0,05) como ampliada (p=0,01), así como la ausencia de asociación con las escalas LEE y GAH. El análisis del área bajo la curva ROC mostró que la puntuación ECOG (0-4) explica el 61% de la variabilidad observada (IC95% 0,48-0,74) en la TOL básica y el 68% (IC95% 0,56-0,80) de la ampliada. La VGI (robusto vs. no robusto) tampoco se asoció con la TOL en los mayores de 75 años.

Conclusiones: En ausencia de aleatorización, no hemos observado que la categorización de los pacientes con las escalas LEE y GAH se asocie de forma independiente con la tolerancia al tratamiento de nuestros pacientes, siendo el PS según ECOG la única variable clínica relevante para dicho desenlace en el conjunto de las neoplasias hematopoyéticas.

Financiación: Fundación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia.

Conflictos de Interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

coterapia y lipasa recombinante. Una paciente con infección por Virus Epstein Barr (VEB) se trató según protocolo HLH-04 y posteriormente recibió alemtuzumab. **Evolución:** Siete pacientes alcanzaron RC y en tres se observó respuesta clínica; la mediana de tiempo fue de 23,5 días. Con una mediana de seguimiento de 17,5 meses en los pacientes vivos (rango 8-131), la supervivencia global (SG) a 2 años de la serie completa fue de 43,8%, siendo de 66,7% en los casos primarios y 38,5% en los secundarios (Figura 2). De los 9 pacientes fallecidos, en 7 (77,8%) la causa fue progresión del SHF; asociada en 3 casos a infección bacteriana multirresistente y en 1 a infección fúngica diseminada; 2 pacientes fallecieron a consecuencia de una neoplasia sólida no relacionada con el SHF. Dos pacientes con SHF primario a los que se realizó alo-TPH y 4 con SHF secundario que recibieron tratamiento dirigido a la etiología desencadenante continúan vivos actualmente, con una mediana de seguimiento de 70,5 meses (rango 10-131) y 17,5 meses (rango 8-38), respectivamente.

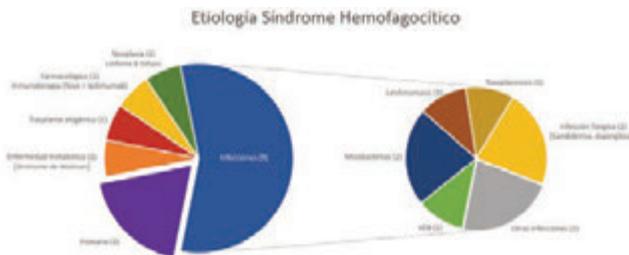


Figura 1. Diagrama de sectores que representa la etiología del SHF. VEB: Virus Epstein Barr. El SHF ocurrió tras alo-TPH en dos pacientes, relacionado en uno con infección por Toxoplasma.

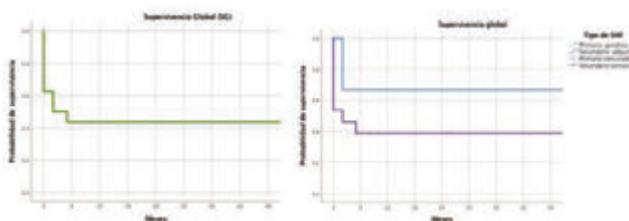


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier que representan la supervivencia global de toda la serie y la supervivencia global en función del tipo de SHF, respectivamente.

Tabla 1. Síntomas y signos; incluyendo criterios diagnósticos (marcados con *) y la frecuencia de aparición de cada uno de ellos. Citopenias: Hb <9g/dL, leucocitos<1000/mm³ o plaquetas <100000/mm³.PFH: pruebas de función hepática; MO: médula ósea; HS score: escala que estima el riesgo individual de SHF. Todos los pacientes cumplían al menos 5/8 criterios diagnósticos.

Síntomas-signos	Presente	Ausente	No disponible	Mediana del valor
Fiebre *	12 (75%)	4 (25%)	0	
Megalias *	14 (87,8%)	2 (12,5%)	0	
Triglicéridos >265 mg/dL *	10 (62,5%)	5 (31,3%)	1 (6,25%)	416 (109-1343)
Citopenias *	16 (100%)	0	0	
Fibrinógeno <150 mg/dL *	10 (62,5%)	3 (18,8%)	3 (18,8%)	143 (43-391)
Ferritina >500 ng/mL	16 (100%)	0	0	26718 (1699-74150)
>10000 ng/mL	11 (68,8%)	5 (31,3%)	0	
Hemofagocitosis MO *	13 (81,2%)	3 (18,8%)	0	
LDH>250	16 (100%)	0	0	1925 (308-6570)
CD25e >2400 *	3 (18,8%)	5 (31,3%)	7 (43,8%)	2570 (100-7500)
Alteración PFH	16 (100%)	0	0	
Disminución actividad NK *	3	2	11	
Dímero D >1 ng/mL	8 (50%)	1 (6,3%)	7 (43,8%)	12 (1-35)
HS score >169	15 (94,5%)	1 (6,3%)	0	232 (141-321)

Conclusiones: En el SHF primario, el único tratamiento potencialmente

PO-281

QUÉ ENCUBRE EL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO?; EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Cabero Martínez Almudena¹, Hernández Sánchez Alberto¹, Pablos López Alicia¹, López Cadenas Félix¹, Avendaño Pita Alejandro¹, Baile González Mónica¹, Riesco Riesco Susana¹, Amores Martín Aranzazu¹, Aparicio Ríos Pilar², Blanco Muñoz Óscar¹, Martín López Ana África¹, Peña Muñoz Andrés Felipe¹, Roman Molano Luz Gema¹, Palomino Mendoza Danylo¹, Gutiérrez Gutiérrez Norma Carmen¹, Caballero Barrigón Dolores¹, López Corral Lucía¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Centro de Salud de Peñaranda de Braçamonte

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) se caracteriza por un estado hiperinflamatorio grave inducido por macrófagos activados de forma aberrante y células T citotóxicas. Puede ser primario (mutación genética), cuyo diagnóstico suele realizarse en la infancia, o secundario a enfermedades neoplásicas, infecciosas o autoinmunes, más frecuente en adultos. Los algoritmos de tratamiento se basan en protocolos pediátricos, que conllevan ocasionalmente un sobretratamiento y excesiva toxicidad en adultos, con resultados poco alentadores.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 16 pacientes, 5 de ellos pediátricos, diagnosticados de SHF entre los años 2010 y 2019 en el Hospital Universitario de Salamanca. Se describen las causas principales, los signos, síntomas y criterios diagnósticos, su frecuencia de aparición, las estrategias de tratamiento empleadas y la evolución.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 45 años (rango 0-79). Todos los pacientes presentaron citopenias, hiperferritinemia (>10000 en el 68,8%) y alteración de pruebas de función hepática; en todos los casos secundarios se objetivó hemofagocitosis en médula ósea. Los síntomas, signos y su frecuencia de aparición se muestran en la Tabla 1. El SHF fue primario en 3 casos (18,8%) y secundario en 13 (81,2%). En los 3 casos primarios (familiares), se identificó una mutación homocigota en el gen *UNC13D*. Se desglosa la etiología de los SHF secundarios en la Figura 1. **Tratamiento:** Los SHF primarios se trataron con el protocolo habitual HLH-04 (Sociedad Española de SHF), que incluye etopósido, corticoides y ciclosporina; en dos pacientes, tras alcanzar respuesta completa (RC) se realizó un trasplante alogénico (alo-TPH). El tratamiento en los SHF secundarios fue dirigido a la causa subyacente: en caso de infección bacteriana o por micobacterias, leishmania o toxoplasma se utilizó tratamiento antimicrobiano dirigido, precisando asociar corticoterapia en 1 caso y protocolo HLH-04 en 4; en el caso secundario a inmunoterapia, se pautó corticoterapia + tocilizumab, y el secundario a enfermedad metabólica recibió corti-

curativo es el alo-TPH. Por el contrario, en el SHF secundario el punto crucial es la identificación y tratamiento de la etiología subyacente y suele incluir corticoterapia asociada a quimioterapia e inmunosupresores o alo-TPH. El pronóstico continúa siendo muy desfavorable, por lo que la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas efectivas es prioritaria.

PO-282

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVO

Fernández Moreno F¹, Solé Rodríguez M¹, Velarde López de Ayala P¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: Es frecuente que los pacientes afectos de enfermedades hematológicas malignas precisen de cuidados intensivos, ya sea a causa de los efectos secundarios de los tratamientos o por la propia enfermedad de base. A menudo existe cierta controversia entre hematólogos e intensivistas sobre el beneficio de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de estos pacientes debido al mal pronóstico que clásicamente se les atribuye. Sin embargo, gracias al avance en las terapias de soporte vital y a los nuevos tratamientos disponibles para las enfermedades onco-hematológicas el pronóstico de estos pacientes ha mejorado de manera considerable en las últimas dos décadas. Nos proponemos analizar el resultado de los ingresos en UCI de estos pacientes en nuestro centro con el objeto de identificar factores de riesgo de mal pronóstico que nos ayuden a consensuar la indicación de ingreso en UCI.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Número pacientes	27
Datos demográficos	
→ Edad (media, rango)	58.9 (33-77)
→ Sexo hombre (frec, porcentaje)	14 (52%)
ECOG (media, rango)	2.59 (1-4)
Enfermedad de base (frecuencia, porcentaje)	
→ Linfoma no Hodgkin	10 (37%)
→ Mieloma Múltiple	5 (18.5%)
→ Leucemia Mieloblástica Aguda	10 (37%)
→ Leucemia Mieloide Crónica	1 (3.7%)
→ Síndrome Mielodisplásico	1 (3.7%)

Tabla 2. Características de los episodios de ingreso en UCI.

Número de episodios	31
Motivo de ingreso UCI (frec, porcentaje)	
→ Inestabilidad hemodinámica	15 (48.4%)
→ Insuficiencia respiratoria	16 (51.6%)
→ Postoperatorio	4 (12.9%)
→ Deterioro neurológico	3 (9.7%)
Estancia media UCI (media, rango)	11.19 (1-64)
Días de hospitalización previo a ingresar en UCI (media, rango)	18.8 (1-82)
Características admisión en UCI (frecuencia, porcentaje)	
→ Neutropenia (Grado 3-4)	11 (35.5%)
→ Anemia (Grado 3-4)	6 (19.3%)
→ Trombopenia (Grado 3-4)	8 (25.8%)
→ Fracaso renal agudo	14 (45.2%)
→ Infección previa UCI	23 (74.2%)
Tratamiento EN UCI	
→ Vasopresores	24 (77.4%)
→ VMI	19 (61.3%)
→ TRRC	8 (25.8%)
→ Antifúngicos	11 (35.5%)

Tabla 3. Características de los episodios de éxitus.

Número de episodios	14
Motivo de ingreso en UCI (frecuencia, porcentaje)	
→ Inestabilidad hemodinámica	8 (57.1%)
→ Insuficiencia respiratoria	10 (71.4%)
→ Deterioro neurológico	2 (14.3%)
Estancia media UCI (media, rango)	13.9 (1-64)
Estancia previa UCI (media, rango)	27.8 (1-82)
Características admisión en UCI (frecuencia, porcentaje)	
→ Neutropenia	5 (35.7%)
→ Anemia	4 (28.5%)
→ Trombopenia	4 (28.5%)
→ Fracaso renal agudo	10 (71.4%)
→ Infección previa UCI	13 (92.9%)
Tratamiento en UCI	
→ Vasopresores	13 (92.9%)
→ Ventilación mecánica invasiva	12 (85.7%)
→ Terapia de reemplazo renal.	7 (50%)
→ Antifúngicos	6 (42.9%)

Métodos: Revisión retrospectiva en un solo centro de los episodios de ingreso en UCI de pacientes con enfermedades hematológicas malignas desde febrero de 2017 hasta junio de 2020.

Resultados: Hubo 31 episodios de ingreso en UCI en 27 pacientes. Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1 y las de los episodios en la Tabla 2. Catorce pacientes (45%) fallecieron en UCI todos ellos por infecciones (características de estos pacientes en Tabla 3). Los motivos de ingreso más frecuentes fueron la inestabilidad hemodinámica (48.4%) y la insuficiencia respiratoria (51%), siendo este último, el motivo de ingreso con mayor mortalidad (OR 4.5). El fracaso renal agudo y la necesidad de terapia de reemplazo renal sustitutiva (TRRC) fueron los factores de riesgo más importantes (OR 8.12 y OR 16 respectivamente). Los pacientes que precisaron ventilación mecánica invasiva (VMI) también presentaron mayor mortalidad (OR 8.5). No hubo diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes que ingresaron con citopenias grado 3-4 con respecto a los que no la presentaban.

Conclusiones: La supervivencia global de la serie (55%) es similar a la de otras series (30-55%). Como factores de mal pronóstico destacan el fracaso renal agudo y las infecciones, sobre todo las que conllevaron insuficiencia respiratoria. Ni la neutropenia severa ni la trombopenia (que forma parte de la escala SOFA) parecen conferir especial mal pronóstico en nuestra serie por lo que podrían ser indicadores a excluir en futuras escalas de riesgo para pacientes hematológicos. Estos datos deben interpretarse con cautela ya que nuestra serie es corta, no incluye a pacientes sometidos a Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos y el porcentaje de leucemias agudas es pequeño. 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 para este tipo de pacientes.

Conflicto de Interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses, financieros o de otro tipo, para divulgar en relación con este documento

PO-283

ENCUESTA DE SATISFACCIÓN SOBRE EL PROCEDIMIENTO DE BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA "SIN DOLOR" MEDIANTE EL USO DE SEDACIÓN A PROPOSITO DE NUESTRO CENTRO

Pérez Martínez Carmen¹, Renedo Sánchez-Girón Gloria¹, Golvano Guerrero Eva María¹, Bourgeois García Monique¹, Jiménez García María Teresa¹, Citores González Rafael¹, Berrocal de la Fuente César Alberto¹, De La Fuente Graciani Ignacio¹, Caballero Berrocal Juan Carlos¹, Pérez González Sonia¹, Gómez García Lara María¹, Cuello García Rebeca¹, García de Coca Alfonso¹, Bombín Canal Carolina¹, Cebeira Moro María José¹, Acevedo García Rosa María¹, García Bacelar Ana¹, Tamayo Velasco Álvaro¹, Bustamante Munguira Elena¹, Peñarribia Ponce María Jesús¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: La biopsia de médula ósea (BMO) constituye un método imprescindible en el diagnóstico, estudio de extensión, seguimiento y pronóstico de muchas de las patologías hematológicas, siendo además de ayuda en otras situaciones clínicas. Sin embargo, el procedimiento es percibido a priori como una prueba molesta y dolorosa.

Con el objetivo de minimizar la ansiedad y el dolor asociados al procedimiento de BMO, desde el mes de febrero de 2019 en nuestro centro, se está llevando a cabo un proyecto piloto de BMO "sin dolor" con sedación.

Métodos: Estudio descriptivo prospectivo que incluye todos los pacientes sometidos a BMO "sin dolor" en un periodo de un año, desde el mes de febrero de 2019 hasta el mes de enero de 2020. El procedimiento de BMO sin dolor era realizado por un hematólogo, un intensivista y un enfermero en un box anexo a la UCI provisto de respirador, monitor para constantes y carro de paradas. Premedicación: midazolam 2 mg. Sedación superficial: propofol 1% en bolos de 40- 60 mg para inducción y 20 mg de mantenimiento. Anestésico: fentanilo, entre 75 y 150 mcg, dependiendo del confort del paciente. Se registraron escasos eventos adversos menores derivados de la sedación, fundamentalmente hipotensión o sedación excesiva. No fueron registrados eventos adversos graves como anafilaxia, o depresión respiratoria que precisara intubación. Para llevar a cabo el estudio, tras la realización de cada BMO "sin dolor" se entregó un cuestionario (Figura 1) a cada uno de los pacientes, totalmente voluntario y anónimo.

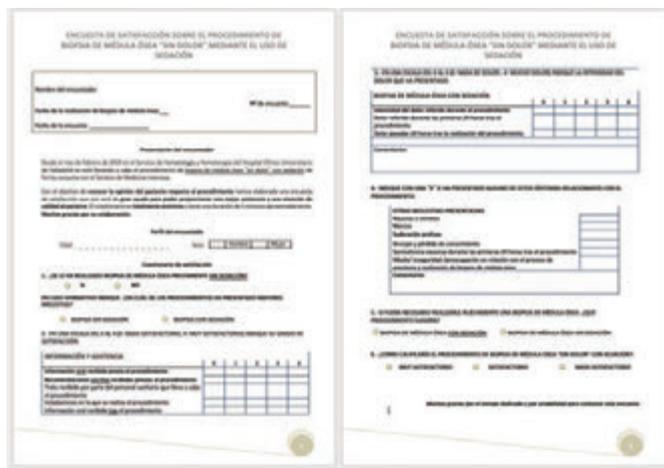


Figura 1. Cuestionario entregado a cada uno de los pacientes sometidos a BMO "sin dolor".

Tabla 1. Características de los 166 pacientes a los que se les realizó una BMO "sin dolor".

VARIABLES DEMOGRÁFICAS: PACIENTES SOMETIDOS A BMO "SIN DOLOR"	
Sexo	
Hombre: Mujer	101:65
Edad (años)	
Mediana de edad	67,5 (14-89)
Hemopatía	
SLPc	96
SMPc	28
Otros (síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, ferropenia, neutropenia, cuadro leucoeritroblástico...)	42
Motivo de realización de BMO	
Diagnóstico	132
Reevaluación	34
Encuestas cumplimentadas y entregadas	
Pacientes con BMO de diagnóstico	63 de 132 (48%)
Pacientes con BMO de reevaluación	23 de 34 (68%)

Tabla 2. Resultados encuesta de satisfacción BMO "sin dolor" (63 encuestados con BMO diagnóstica y 23 encuestados con BMO de reevaluación). (mínimo-máximo)*, valor medio**

	BMO diagnóstica	BMO reevaluación
Grado de satisfacción: Información recibida y asistencia (0-20)*	17,95**	17,91**
Intensidad del dolor presentado (0-12)*	2,29**	0,95**
Durante el procedimiento	40%	26%
Durante las 24 horas posteriores	56%	35%
Pasadas 24 horas	44%	17%
No han presentado dolor	41%	48%
Otras molestias relacionadas con el procedimiento	37%	35%
Síntomas más frecuentes	Miedo y somnolencia	Miedo y somnolencia
En caso de ser necesaria una nueva BMO: ¿qué tipo de BMO elegirían?		
BMO con sedación	98%	100%
BMO sin sedación	2%	0%
Calificación final BMO "sin dolor"		
Muy satisfactorio	81%	87%
Satisfactorio	12%	13%
Nada satisfactorio	7%	0%

Resultados: Se analizaron los datos de un total de 166 pacientes sometidos a BMO "sin dolor", distinguiendo a los pacientes sometidos a BMO diagnóstica y BMO de reevaluación. De los 132 sometidos a BMO diagnóstica contestaron la encuesta un 48% y de los 34 sometidos a BMO de reevaluación un 68% (Tabla 1), obteniéndose los siguientes resultados (Tabla 2): El grado de satisfacción medio percibido en relación con la información recibida o asistencia fue muy positivo en los 2 subgrupos, con una valoración aproximada de 18 en una escala de 20 puntos. La intensidad media de dolor percibida por parte de los pacientes sometidos a BMO diagnóstica fue mayor en proporción a los pacientes sometidos a BMO de reevaluación "sin dolor" con una experiencia previa de BMO sin sedación (2,29 puntos frente a 0,95 en una escala de 12 puntos). Destaca que menos del 40% de los pacientes sometidos a BMO "sin dolor" presentaron otras molestias relacionadas con el procedimiento, siendo el miedo y la somnolencia las más comunes. A la pregunta de si fuera necesario la realización de una nueva BMO el 100% de los pacientes sometidos a BMO de reevaluación elegirían una BMO con sedación. En línea con el resultado anterior, un 98% de los pacientes sometidos a BMO diagnóstica también lo elegirían. De forma global, la satisfacción de los pacientes sometidos a BMO sin dolor fue calificada como muy satisfactoria en un 81% y 87% de los encuestados de los dos subgrupos de estudio.

Conclusiones: El procedimiento de BMO sin dolor mejora la calidad asistencial de los pacientes al reducir la ansiedad y percepción dolorosa, sin presentarse complicaciones mayores relacionadas con el proceso de sedación. Estas ventajas son percibidas más notablemente por aquellos pacientes sometidos a una BMO de reevaluación con una experiencia previa sin sedación.

No declaración de conflicto de interés.

Bibliografía

- Jaddini E, Hjortholm N, Snarski E. Effective pain reduction during bone marrow biopsy and aspiration – Technique over experience. Acta Haematol Pol. 2016;47:226-31.
- Kuivalainen AM, Ebelingb E, Rosenberg P. Warmed and buffered lidocaine for pain relief during bone marrow aspiration and biopsy. A randomized and controlled trial. Scand J Pain. 2014;5:43-7.
- Kuivalainen AM, Pitkaniemi J, Widenienc T, Elonenc E, Rosenberg P. Anxiety and pain during bone marrow aspiration and biopsy. Scand J Pain. 2012;3:92-6.

PO-284

FUNCIONALIDAD Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS) EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS CANDIDATOS A PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

Fiallo Suárez Dolly Viviana¹, Carrillo Quesada Macarena¹, Lemes Castellano Angelina¹, Veiga Vaz Alvaro¹, Cruz Cruz Naylen¹, Rodríguez Medina Carlos¹, Suárez Cabrera Alexia¹, Luzardo Henríquez Hugo¹, Gonzalvez Fernandez Joan¹, González Martín Jesús María¹, Fernandez-Caldas González Paula¹, De la iglesia Iñigo Silvia¹, Gómez Casares Maria Teresa¹, Molero Labarta Teresa¹

¹Hospital Universitario de GC Dr. Negrin

Valorar la CVRS, nos permite establecer el impacto de la enfermedad en la vida diaria de los pacientes, orientando a la búsqueda de estrategias de intervención que permitan mantener o mejorar la salud, la calidad de vida y la percepción del paciente a los procesos de salud y

enfermedad. Por otro, la funcionalidad en el adulto mayor, es la capacidad para realizar de manera independiente las actividades de la vida diaria e instrumentales, las cuales son el resultado de la interacción de diferentes esferas tales como biológica, psicológicas, sociales. Conocer tanto la CVRS y la funcionalidad de los pacientes previo a iniciar algún tratamiento debería considerarse una valoración obligatoria para optimizar los resultados de los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo: - Valorar el impacto de la enfermedad en la vida diaria de los pacientes adultos mayores con enfermedades hematológicas, candidatos a primera línea de tratamiento con quimioterapia. - Correlacionar la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes adultos mayores con enfermedades hematológicas, candidatos a primera línea de tratamiento con quimioterapia.

Método: Se aplicaron las escalas EORTC QLQ-C30 (versión 3), ECOG, Barthel y Lawton y Brody en 32 pacientes mayores de 70 años con patología hematológicas, previo inicio de tratamiento con quimioterapia. Para relacionar las variables se utilizó el coeficiente de relación de Spearman.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue 79,26 años (70-94), el 53.12% fueron hombres y el 46.88% mujeres. En la asociación entre distintas variables, no se observó una relación estadísticamente significativa entre las puntuaciones de Barthel/Lawton y Brody y EORTC QLQ-C30 (versión 3). Se dividieron los pacientes en ECOG bajo 56.25% (0-1) y Alto 43.75% (2-3-4). ECOG alto, se observan que a mayor dependencia medida con Lawton y Brody peor calidad de vida medido con EORTC QLQ-C30 (p 0.033), no siendo así con Barthel. En ECOG bajo no hay diferencias significativas con ninguna de las 2 escalas.

Conclusiones: La escala de Lawton y Brody podría ser un predictor de calidad de vida en aquellos pacientes con ECOG altos. Por lo tanto, valorar la funcionalidad y la CVRS en los pacientes adultos mayores afectados de enfermedades hematológicas con necesidades de tratamiento, es de utilidad para diseñar estrategias que nos ayuden a mejorar la adherencia de los tratamientos y dar adecuado soporte en las diferentes esferas para mejorar la calidad de vida.

Tabla 1. Resultados de funcionalidad (n:32).

Actividades básicas de la vida diaria (Barthel)	%
Dependencia Total	6.25
Dependencia Grave	0
Dependencia Moderada	6.25
Dependencia Leve	34.37
Independiente	53.13
Actividades instrumentales de la vida diaria (Lawton y Brody)	%
Dependencia Total	12.5
Dependencia Grave	9.37
Dependencia Moderada	9.37
Dependencia Leve	6.25
Autónomo	62.5

Tabla 2. Resultados escalas calidad de vida (n:32)

ECOG	%
0	28.12
1	28.12
2	25
3	12.5
4	6.25
	Media
EORTC QLQ-C30 (Versión 3)	55.1

PO-285

PERFIL METABOLIZADOR DE LA VÍA DEL CITOCROMO CYP2D6 Y CYP3A4*1B Y *22 Y EL TRANSPORTADOR ABCB 1 EN PACIENTES ESPAÑOLES AFECTOS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Almeida Calpe Alberto¹, López de Frutos Laura², Medrano Engay Blanca³, Garcia Garcia Carolina¹, Ribate Maria Pilar¹, Giraldo Castellano Pilar⁴

¹Universidad San Jorge; ²Instituto de Investigación Sanitaria Aragón; ³FEETEG; ⁴FEETEG, GEEDL

Introducción: Los diferentes polimorfismos genéticos en algunas de las isoenzimas del citocromo, especialmente en CYP2D6, tienen relevancia en la eficacia y/o efectos adversos de muchos fármacos. Esta información es relevante para seleccionar y optimizar las dosis de los tratamientos y considerar la potencial interacción cuando se requiere la co-administración de diferentes fármacos. Otras proteínas transportadoras, como la P-gp, intervienen en la regulación del acceso de fármacos al compartimento celular. Para la enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) se dispone de varias opciones terapéuticas. El tratamiento con el inhibidor de sustrato eliglustat utiliza la vía metabólica del CYP2D6 y en menor medida del CYP3A4, por lo que el estado metabolizador del primero es imprescindible para la aprobación del tratamiento y necesario para considerar interferencias en la administración concomitante de otros fármacos. El eliglustat también es un inhibidor de P-gp y su prescripción requiere individualización y vigilancia si se administra conjuntamente con un sustrato P-gp. En este estudio hemos analizado una cohorte de 61 pacientes con EG1 (33 mujeres y 28 varones, con edad media de 47,9 años, extremos: 15-83), los polimorfismos de CYP2D6, CYP3A4 y 3 variantes del transportador ABCB1. El objetivo ha sido evaluar el perfil de metabolizador más frecuente entre los pacientes con EG1 y relacionar dichos perfiles en los pacientes tratados con eliglustat, la respuesta al tratamiento y la aparición de efectos adversos. Los pacientes fueron seleccionados del Registro Español de Enfermedad de Gaucher y se analizaron sus datos clínicos, genéticos, grado de afectación según el score GD-DS3, comorbilidades, tipo de tratamiento, respuesta y efectos adversos. Resultados: el perfil de metabolizador más frecuente en este grupo de pacientes ha sido rápido o intermedio para CYP2D6, rápido para CYP3A4*1B y CYP3A4*22 y actividad normal para las tres variantes del transportador ABCB1 39 pacientes (63,9%), el resto presentaban diferentes combinaciones. En relación al tratamiento 17 pacientes recibían eliglustat, 16 recibían tratamiento IV con imiglucerasa y 12 con velaglucerasa alfa, 7 pacientes en tratamiento con miglustat y 9 no recibían ningún tratamiento. Considerando el subgrupo de pacientes tratados con eliglustat (17), 9 de ellos recibían medicación concomitante de forma continuada, la mayoría analgésicos y AINES, 5 no alcanzaban objetivos terapéuticos y 3 presentaban efectos adversos de grado leve o moderado siendo lo más frecuente la cefalea y las epigastralgias.

Conclusiones: el fenotipo de metabolizador más frecuente del citocromo en los pacientes con EG1, es rápido o intermedio para CYP2D6, rápido para CYP3A4*1B y CYP3A4*22 y actividad normal para los tres SNPs del transportador ABCB1. Este perfil de metabolizador ha de ser considerado para elegir de forma individualizada la medicación concomitante y/o ajustes de dosis que precise cada paciente en tratamiento con eliglustat, con el objetivo de aplicar Medicina personalizada y evitar interferencias y efectos adversos.

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-286

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS. EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS. DESCRIPCIÓN DE 11 CASOS

Vilaseca Creus Xavier¹, Gómez Núñez Marta¹, Solzonaro González Mercedes¹, Blázquez Maña Carmen María¹, Vidal Borrego Marta¹, Piernas Pontanilles Sonia¹, Martínez de Sola Montserrat¹, Rámila Herrero María Elena¹, Soler Campos Juan Alfonso¹, Segura de la Torre Laura¹, Piedra Sánchez Jordi¹, Roig Martínez Immaculada¹

¹Hospital Universitari Parc Taulí

Introducción: La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad infrecuente, con diferentes formas de presentación y un

curso clínico variable. Su fisiopatología no está bien definida. Hay estudios que indican que podría originarse tras una reacción inmunológica desproporcionada y otros que hipotetizan que se trate de una entidad neoplásica primaria. Su relación con la mutación de BRAF V600 y, en menor frecuencia, con otras mutaciones de la misma vía, apoyan el origen neoplásico de la misma. Se ha observado la asociación de esta entidad con otras neoplasias, tanto sólidas como hematológicas.

Objetivos y métodos: Estudio retrospectivo observacional de los casos diagnosticados de HCL en nuestro centro en los últimos 10 años, con el objetivo de describir las características de los pacientes, la evolución de los mismos y su posible relación con otras neoplasias.

Resultados: Se han diagnosticado 11 casos de histiocitosis de células de Langerhans, 2 en población pediátrica y 9 en población adulta. Los 2 casos pediátricos estaban afectados de una HCL multisistémica y realizaron tratamiento quimioterápico según el protocolo LCH-III de la *Histiocyte Society*. Uno de ellos se encuentra en respuesta completa y el otro en curso de tratamiento. De los 9 casos adultos, 8 (88%) eran mujeres y 1 (12%) un hombre, con una media de edad de 56 años. De estos 9 casos, 3 (33.3%) presentaban una HCL con afectación pulmonar aislada, 4 (44.4%) tenían una afectación localizada extrapulmonar (intestinal, tiroidal, esternal y ganglionar) y 2 (22.2%) una afectación multisistémica. De los 9 casos, 2 recibieron tratamiento quimioterápico sistémico con citarabina y prednisona presentando una mala evolución, falleciendo tras el primer ciclo de tratamiento. El paciente con afectación esternal, se trató con radioterapia y se mantiene en respuesta completa. En 3 pacientes la exéresis quirúrgica de la lesión (tiroidal, ganglionar y pulmonar) fue diagnóstica y terapéutica. Un paciente recibió tratamiento paliativo al asociarse a una neoplasia concomitantemente de mal pronóstico. En 2 casos localizados pulmonares se adoptó una conducta expectante. Del total de pacientes, 6 (66%) permanecen vivos, mientras que 3 han fallecido (33%), siendo la HCL la causa de la muerte en dos de ellos. De los 9 casos de HCL en la población adulta, 5 (66%) se asociaron con alguna neoplasia adicional, y en 3 de ellos con varias neoplasias. Respecto a la cronología de la aparición de dichas neoplasias, en 2 casos se diagnosticaron de forma concomitante con la HCL, en otros 2 casos la neoplasia precedía a la HCL y en 1 caso el paciente presentaba 3 neoplasias de diagnóstico previo y el diagnóstico de la HCL coincidió con la recidiva de una de ellas. Del total de las neoplasias descritas el 75% (6) eran sólidas y el 25% (2) eran hematológicas.

Conclusión: Presentamos 11 casos clínicos que ilustran la variabilidad clínica de la HCL. En nuestra población adulta hemos observado un predominio del sexo femenino, de formas localizadas de la enfermedad y una frecuente asociación con segundas neoplasias, por lo que es un aspecto que debe tenerse en cuenta en la evolución de dicha enfermedad.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Pacientes adultos (N=9)	%
Media edad	56 (22-78)	
Sexo		
Hombre	1	12
Mujer	8	88
Extensión		
HCL pulmonar aislada	3	33
HCL localizada extrapulmonar	4	45
HCL multisistémica	2	22
Casos con neoplasias asociadas	5	66
Tipos de neoplasias asociadas		
• Hematológicas	2	25
▪ Tricoleucemia		
▪ Mieloma múltiple		
• Sólidas	6	75
▪ Carcinoma escamoso nasofaríngeo		
▪ Adenocarcinoma gástrico		
▪ Carcinoma infiltrante de mama		
▪ Adenocarcinoma pulmonar		
▪ Carcinoma papilar de tiroides		
▪ Carcinoma neuroendocrino de célula grande pulmonar		

PO-287

NUEVOS MODULADORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR: EL PAPEL DE PIEZO1 Y HNRNP K EN CÉLULAS MADRE

Velasco-Estevez M¹, Aguilar-Garrido P¹, Navarro MA¹, García-López M², Hernández-Sánchez M¹, Garrido V³, Giménez A³, Moreno L³, Martínez-López J³, Gallardo E², Gallardo M¹

¹H12O-CNIO Haematological Malignancies Clinical Research Unit, CNIO, Madrid, España; ²Grupo de Investigación Traslacional con células iPS, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12), 28041 Madrid, España.; ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Departamento de Hematología, Madrid, España

Introducción: Las células madre se caracterizan por su renovación, alta división y diferenciación en otros tipos celulares. Se ha visto que el número de células madre aumenta en neoplasias como mama, hueso o melanoma (Steindler et al., 2011). Además, en algunas leucemias hay “células madre leucémicas” que pueden deberse tanto a aumento patológico de células madre como en una reversión del fenotipo diferenciado de células hematopoyéticas hacia un fenotipo indiferenciado, similar a una célula madre (Passegué et al., 2010). Por lo tanto, comprender los mecanismos que dirigen la división y diferenciación de células madre tiene un alto potencial en la clínica. *hnRNP K* es una proteína con dominios KH que se une a regiones del DNA y RNA, estabilizándolo y promoviendo la expresión de diversos genes, como por ejemplo *C-MYC* (Gallardo et al., 2020) o *OCT3/4* (Bakhet et al., 2019), genes necesarios para el mantenimiento y diferenciación de células madre. Recientemente, se ha visto la importancia de las propiedades mecánicas del espacio extracelular en la diferenciación y destino de células madre.

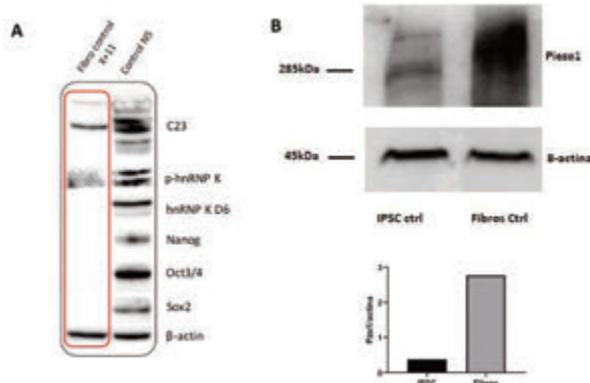


Figura 1. Expresión de marcadores “stem” y Piezo1 en iPSCs reprogramadas de fibroblastos. A. Western-Blot mostrando la expresión de marcadores Nanog, Sox2, Oct3/4 en iPSCs reprogramadas de fibroblastos y su ausencia en los fibroblastos parentales, así como un incremento de expresión de hnRNP K. Control de carga, actina. B. Aumento de expresión de Piezo1 en los fibroblastos parentales respecto a las iPSCs reprogramadas. N=1.

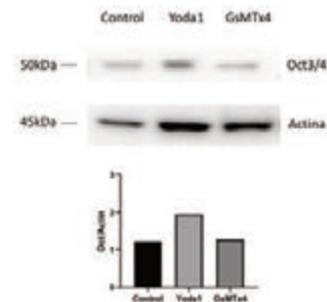


Figura 2. Activación de Piezo1 incrementa la expresión del marcador Oct3/4 en células madre de origen embrionario de ratón. Células madre obtenidas de embriones de ratón se cultivaron in vitro y se trataron con el activador de Piezo1 (Yoda1, 2.5µM) y el inhibidor de Piezo1 (GsMTx4, 1µM). Se estudiaron los niveles del marcador Oct3/4 por Western-Blot y se detectó un aumento de la expresión del marcador cuando las células eran tratadas con Yoda1, mientras que no se observó ningún efecto cuando fueron tratadas con GsMTx4. N=1.

Métodos: Se han reprogramado fibroblastos a iPSCs mediante virus Sendai con los factores reprogramantes *OCT3/4*, *SOX2*, *C-MYC* y *KLF4*. Para investigar los niveles proteicos de marcadores “stem” (Nanog, Oct3/4 y Sox2), hnRNP K y Piezo1 en iPSCs y fibroblastos, se realizó Western-Blot de lisados celulares, incubando las membranas con los anticuerpos primarios anti-Nanog (R&D System, AF1997), anti-SOX2 (R&D Systems, MAB2018) y anti-Oct3/4 (Santa Cruz, sc-365509), anti-hnRNP K D6 (Santa Cruz, sc-28380) y anti-Piezo1 (ProteinTech, 28511-1-AP). Además, se cultivaron células madre embrionales de ratón *in vitro* para estudiar los efectos de la modulación de Piezo1, tratándolas con el bloqueador de Piezo1 (GsMTx4, 1µM) y el activador de Piezo1 (Yoda1, 2.5µM). Las señales mecánicas pueden modular la diferenciación de células madre de distintos linajes, como mesenquimal (Engler et al., 2006), neuronal (Saha et al., 2008) y eritroide (Caulier et al., 2020). Estas señales activan mecanorreceptores, que son los encargados de traducirlas en cascadas bioquímicas. Piezo1 es uno de estos mecanorreceptores (Coste et al., 2010). Constituye un canal de cationes y su activación por estímulos mecánicos da lugar a una entrada de calcio en la célula (Gnanasambandam et al., 2017). Mutaciones en *PIEZO1* dan lugar a patologías como la anemia *Xerocitosis hereditaria* (Zarychanski et al., 2012). Además, se ha demostrado que la activación de Piezo1 retrasa la diferenciación de progenitores eritroides, pudiendo constituir una potencial diana terapéutica para enfermedades como las anemias (Caulier et al., 2020).

Resultados: Se observó que la reprogramación de fibroblastos tuvo lugar de manera eficiente ya que, al contrario que los fibroblastos sin reprogramar, las iPSCs expresan marcadores “stem” Oct3/4, Sox2 y Nanog. Además, se observó un incremento en la expresión de hnRNP K en iPSCs y una disminución de Piezo1, respecto a los fibroblastos control. Interesantemente, se observó que al tratar células madre embrionarias de ratón con el activador de Piezo1 (Yoda1), aumentó la expresión de oct3/4 comparado con células madre control. Por el contrario, la inhibición de Piezo1 mediante GsMTx4 no tuvo efectos significativos en la expresión de este marcador “stem”.

Conclusiones: Se observa que Piezo1 aumenta con la diferenciación celular, y que podría ser un mecanismo por el que las células madre dirigen su diferenciación; mientras que hnRNP K aumenta en células madre. A pesar de ser resultados preliminares, este estudio señala el potencial que Piezo1 y hnRNP K como dianas terapéuticas para patologías asociadas.

Flujo, y 1 paciente Carboxipeptidasa más Hemodiálisis. Recuperaron función renal basal al mes 8 pacientes, 2 pacientes no fueron valorables por éxitus previo al mes de infusión del fármaco. Las características de los pacientes se recogen en la tabla adjunta.

Conclusiones: En nuestro estudio, niveles más altos de Metotrexato se asociaron a mayor grado de nefrotoxicidad, siendo más probable la necesidad de Terapia Renal Sustitutiva o Carboxipeptidasa. La evolución fue favorable en la mayoría de pacientes. Carboxipeptidasa es un fármaco muy eficaz, pero no disponible en todos los centros. En estos casos, la Hemodiálisis de Alto Flujo Intermitente o Hemodiafiltración Continua son efectivas.

Table 1.

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico hematológico	TRF (mg/kg/día)	Exposición y duración (mes)	Carboxipeptidasa	Cr. Basal (mg/dl)	Cr. Pico (mg/dl)	Cr. Mes (mg/dl)	Cr. 6 meses (mg/dl)	Niveles MTX (µg/ml) (LMAE)	Niveles MTX 2 días (LMAE)	Salvo + 3 mes (Cr)
1	Hombre	40	Leucemia T mielocítica	50	3 días	Si	0.8	0.08	1.20	0.8	27	22	--
2	Mujer	47	Leucemia T mielocítica	--	--	--	0.8	0.02	0.9	0.96	10	6.2	--
3	Mujer	22	Leucemia T mielocítica	--	--	--	0.7	1.07	1.12	1	0.4	0.6	--
4	Hombre	20	Leucemia T mielocítica	--	--	--	0.8	1.0	0.8	1.1	3.2	1.4	--
5	Mujer	52	Leucemia T mielocítica	--	--	--	0.8	2.04	0.87	--	0.6	0.64	--
6	Hombre	71	Leucemia T mielocítica	--	--	--	0.8	3.06	0.9	0.7	2.1	0.98	--
7	Hombre	32	Leucemia T mielocítica	--	--	--	0.7	1.0	1.1	0.8	10.1	6.7	--
8	Hombre	45	Leucemia T mielocítica	--	--	Si	0.7	0.92	0.7	0.7	0.4	0.5	--
9	Hombre	52	Leucemia T mielocítica	Si	3 meses	--	0.7	0.03	--	--	127	35	Si fallo terapéutico
10	Hombre	48	Leucemia T mielocítica	Si	3 días	--	0.8	0	--	--	40	30.00	Si fallo terapéutico

PO-289

SINDROME HEMOFAGOCITICO. ANÁLISIS DE 26 CASOS EN UN SOLO CENTRO

Bocanegra Pérez-Vizcaíno Ana¹, Garrido Paniagua Sara¹, Liébana Villela Marta¹, Mateos Pérez José Miguel¹, Nuñez Martín-Buitrago Lucía¹, Beneitez Fernandez Ángela¹, García García Álvaro¹, Prieto Martínez Pablo¹, Puyuelo Benito Alba¹, Forés Chacón Rafael¹, Duarte Rafael¹

¹HUPH

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica es un trastorno con una alta mortalidad en el que se produce una activación patológica del sistema inmune. En condiciones normales los linfocitos T citotóxicos y las células *natural killer*, por medio de la vía de las perforinas/ granzimas, inducen la apoptosis de los macrófagos activados. En adultos, debido en la mayoría de ocasiones a alguna condición subyacente (neoplasias, infecciones, patología reumatólogica o metabólica) se perpetúa la activación macrofágica con la consiguiente liberación de citoquinas y factores mediadores que condicionan una respuesta inflamatoria descontrolada.

Métodos: Se han recogido, de forma retrospectiva, los pacientes con SHF en el Hospital Puerta de Hierro desde enero de 2008 hasta diciembre de 2019 a partir de informes de versión digitalizada y el programa Selene. Posteriormente los datos se analizaron según el paquete estadístico SPSS Statistics 25.0.

Resultados: Presentamos una serie retrospectiva de 26 pacientes recogidos en un solo centro. Se incluyeron 26 pacientes con diagnóstico de SHF según los criterios del protocolo pediátrico HLH-2004, que acudieron al Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda entre enero de 2009 y mayo 2020. Únicamente en un paciente no se pudo realizar el diagnóstico histológico. Del total de los pacientes, 12 fueron mujeres y 14 hombres, con edades comprendidas entre los 21 y 79 años, con una mediana de 56 años. De entre los antecedentes personales relevantes la mayoría presentaba un linfoma o una leucemia conocidos (Figura 1). Otros, habían recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, un trasplante pulmonar, presentar una enfermedad autoinmune o autoinflamatoria o una alteración genética conocida. Por último, diez pacientes no presentaban patologías relevantes. El principal factor desencadenante del SHF fue la presencia de un linfoma, bien progresión de una enfermedad previa o bien como debut de una nueva enfermedad. En concreto 6 linfomas no Hodgkin y

PO-288

NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR METOTREXATO: INCIDENCIA Y MANEJO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Martín Domínguez F¹, Montilla Cosano G², Batalha Caetano PM², González-Campos J¹, Montero-Cuadrado MI¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España; ²UGC Nefrología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Introducción: Metotrexato es un fármaco antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ácido fólico, empleado a dosis elevadas en el tratamiento de neoplasias hematológicas, fundamentalmente. Altas dosis de metotrexato pueden inducir nefrotoxicidad hasta en un 2% de los pacientes. Para el manejo de la nefrotoxicidad en pacientes con refractariedad al tratamiento médico, la Hemodiálisis de Alto Flujo Intermitente y Hemodiafiltración Continua han demostrado ser efectivas para disminuir niveles de metotrexato. Carboxipeptidasa es un fármaco que hidroliza el metotrexato en metabolitos inactivos, disminuyendo su concentración sérica. Dado la escasa evidencia actual acerca del manejo de la nefrotoxicidad por metotrexato, analizamos la experiencia en nuestro centro.

Material y Método: Se realiza un estudio descriptivo, analizando el manejo de la nefrotoxicidad por Metotrexato en 10 pacientes por los que se interconsultó a Nefrología de nuestro Centro en los últimos 5 años.

Resultados: La totalidad de los pacientes recibió Metotrexato como tratamiento de su enfermedad hematológica. La mediana de edad fue 46 años (32, 72); 9 de sexo masculino. 8 pacientes recibieron fármacos que disminuyen aclaramiento de Metotrexato. Presentaron AKI III 6 pacientes, 4 pacientes AKI II. Recibieron tratamiento médico 6 pacientes, 1 paciente Carboxipeptidasa, 2 pacientes precisaron Hemodiálisis Alto

1 linfoma de Hodgkin. Otros eventos reportados incluyeron progresión de una leucemia previa, infecciones, un fallo hepático agudo y una pancreatitis necrohemorrágica. En cuatro pacientes no pudo identificarse el factor desencadenante. El Virus de Epstein-Bar (VEB) se ha descrito como una de las causas desencadenantes más frecuentes. En nuestra serie se observó replicación del virus en 8 pacientes, la mayoría con linfoma. Los criterios diagnósticos más constantes fueron la fiebre, las citopenias y la hiperferritinemia. La hemofagocitosis se evidenció en la médula ósea en todos los pacientes excepto en dos de ellos, en lo que sólo se observó en el hígado y en un ganglio. En un paciente la hemofagocitosis se evidenció en múltiples órganos en la necropsia post-mortem. En cuanto al tratamiento casi todos recibieron al menos corticoides. La mayoría también recibió etopósido, y sólo cuatro ciclosporina A. Diez de los pacientes recibieron inmunoglobulinas inespecíficas, y los que replicaron VEB recibieron Rituximab. De los 26 pacientes hay 19 fallecidos, 11 de los cuales lo hicieron en los primeros 30 días después del diagnóstico.

Conclusiones: El SHF es una patología infrecuente con elevada mortalidad que es importante sospechar para poder iniciar el tratamiento de forma precoz. Las series de casos publicadas en general presentan pocos pacientes, y los protocolos en los que se basa el tratamiento son pediátricos y se realizaron hace años. Por todo esto, creemos que es preciso profundizar en el conocimiento de esta entidad para poder ofrecer un mejor abordaje global de estos pacientes.



Figura 1. Gráfico de frecuencias de antecedentes personales relevantes.

Bibliografía

- Hernández-Jiménez P, Díaz-Pedroche C, Laureiro J, Madrid O, Martín E, Lumbreras C. Linfocitosis hemofagocítica: análisis de 18 casos [Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Analysis of 18 cases]. Med Clin (Barc). 2016;147(11):495-498. doi:10.1016/j.medcli.2016.07.031
- Bigenwald C, Fardet L, Coppo P, et al. A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis. Br J Haematol. 2018;183(1):68-75. doi:10.1111/bjh.15506
- La Rosée P, Home A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019;133(23):2465-2477. doi:10.1182/blood.2018894618
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome [published correction appears in Lancet. 2014 Apr 26;383(9927):1464]. Lancet. 2014;383(9927):1503-1516. doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X

PO-290

EFFECTIVIDAD DE BEZLOTOXUMAB EN LA PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

Mezquita-Romero L¹, Mejías-Trueba M¹, García-Canale S¹, Delgado-Serrano J¹, Herrera-Hidalgo L¹, Aguilar-Guisado M¹, De La Cruz-Vicente F¹, Reguera-Ortega J¹, González-Campos J¹, Rodríguez-García G¹, Martínez-Cibrian N¹, Rodríguez-Torres N¹, Montero-Cuadrado I¹, Falantes-González Jf¹, Rodríguez-Arbolí E¹, Pérez-Simón Ja¹, Espigado-Tocino I¹

¹Hospital Virgen Del Rocío

Introducción: La infección por *Clostridium difficile* (CD) es causa de morbi-mortalidad directa e indirecta en pacientes hematológicos. La re-

currencia es un problema clínico grave no resuelto. Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal indicado en la prevención de recurrencias por CD, del que existen pocos datos de efectividad fuera de ensayos clínicos.

Objetivo: Evaluar la eficacia en vida real de Bezlotoxumab y analizar factores predictivos de recurrencia de infección por CD en pacientes hematológicos.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes hematológicos tratados con Bezlotoxumab en un Centro terciario. Periodo: Junio-2018/Junio-2020. Para analizar las recurrencias se estableció un seguimiento mínimo de 5 meses. Se analizaron los exitus y sus causas y, para el análisis de factores predictivos, variables demográficas, enfermedad basal, infección por CD, episodios previos, severidad del episodio mediante Zar-score¹ (edad, fiebre, leucocitosis, hipoalbuminemia, ingreso en UCI y hallazgos en colonoscopia), neutropenia y antibioterapia recibida en los 3 meses previos.

Resultados: recibieron Bezlotoxumab, junto a tratamiento agudo protocolizado, 8 pacientes (5 hombres, mediana de edad: 64 años (16-83)), 7 linfomas (3 LDCGB, 2 LH, 1 LF, 1 LM) y 1 AAS. Habían recibido 1-5 líneas de quimioterapia y, además, 3 TASPE, 1 aloTPH y 1 CAR-T. Seis de los casos fueron primoinfección por CD y los restantes habían tenido 2 episodios previos cada uno. Entre el diagnóstico y la administración del fármaco el tiempo fue ≥ 3 días en 7 de los pacientes. El 75% presentaba neutropenia al diagnóstico (mediana: 0.54 (0-19.3x10⁹/L). Todos habían recibido antibioterapia en los 3 meses previos, con una mediana de 2 (1-5) líneas. Fallecieron 2 pacientes (causa no asociada a CD: neumonías), uno a 19 días del episodio (no se incluye en el análisis de recurrencia). Mediana de seguimiento tras infección por CD: 346 días (54-431). La tasa de recurrencia en la cohorte fue 14% (1/7), y se produjo a 44 días de Bezlotoxumab. Tres pacientes presentaban criterios de gravedad, con ≥ 2 puntos en el Zar-score, presentando la mayor puntuación (4) el que recurrió.

Conclusiones: La tasa de recurrencia en pacientes hematológicos tratados con Bezlotoxumab fue de 14% en este estudio, similar al obtenido en el ensayo pivotal Modify I/II (14.6%). La gravedad de la colitis evaluada por el Zar-score podría ser un factor predictivo de recurrencia, permitiendo identificar un subgrupo de pacientes que podrían requerir estrategias terapéuticas adicionales.

Yo Lucía Mezquita Romero, en mi nombre y en el de todos los autores firmantes, declaro que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Bibliografía

- Hernández C. Clasificación de gravedad en infección por *Clostridium difficile*. Gastroenterol. Latinoam. 2013; 24(4): 214-17.

PO-291

IMPORTANCIA DE LA MONITORIZACIÓN DE RESULTADOS COMUNICADOS POR PACIENTES (PROMS) MEDIANTE EUROQOL-5D EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA

Díaz Aizpun Carola¹, Morillo Daniel¹, Pérez Maria Angeles¹, Askari Elham¹, Jarana Maria¹, Pérez Albacete Marta¹, Raba Sara¹, Hormigo Ana Isabel¹, Martín Peromingo Javier¹, Llamas Pilar¹, Córdoba Raul¹

¹Fundación Jiménez Díaz

Introducción: En los últimos años ha cobrado mayor importancia la calidad de vida y la percepción de los pacientes sobre sus resultados en salud (en inglés, Patient Reported Outcomes o PROs) a la hora de analizar la respuesta a un tratamiento y darle valor en pacientes diagnosticados de neoplasias hematológicas. Para su análisis se han desarrollado cuestionarios sencillos y aplicables en la práctica clínica habitual que permiten a los pacientes expresar la percepción de su estado de salud y la influencia que el tratamiento tiene sobre ella. Una de estas herramientas es EuroQol-5D, que incluye variables como movilidad, auto cuidado, actividades cotidianas, dolor y ansiedad o depresión, junto con una puntuación subjetiva de su percepción de salud ese día y de cómo compara su estado de salud respecto a su grupo de edad

Objetivos: Analizar el estado de salud percibido por el paciente y las alteraciones en la calidad de vida obtenidas mediante el cuestionario EuroQol-5D y su impacto sobre la supervivencia global de pacientes

diagnosticados de linfoma.

Material y métodos: Análisis observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de linfoma en el Servicio de Hematología del Hospital Fundación Jiménez Díaz ente enero de 2017 y junio de 2019, con un tiempo de observación mínimo de 6 meses. Se analizaron las variables incluidas en el cuestionario EuroQoL-5D previo al inicio del tratamiento así como el ECOG y se analizó su impacto en supervivencia global (SG)

Resultados: Entre enero de 2017 y junio de 2019 se incluyeron 204 pacientes diagnosticados de linfoma. La mediana de edad al diagnóstico fue de 65 años (rango 18-89 años), el 47.5% eran hombres (n=97) y agrupamos los diferentes tipos histológicos de linfoma en 3 grupos: bajo grado, alto grado y Enfermedad de Hodgkin (EH) (Tabla 1). Con una mediana de seguimiento de 14 meses (rango 0-31), se registraron 13 eventos. En el análisis univariante el ECOG 2-4 (OR 23.2, IC95% 5.9-90.3, p <0.001), la alteración en el dominio autocuidado de EuroQoL-5D (OR 4.085, IC95% 1-16.7, p= 0.036) y la percepción subjetiva del estado de salud (OR 10, IC95% 2.1-46.5, p< 0.001) fueron identificados como factores pronósticos de menor supervivencia. Destaca además la tendencia a la significación de la alteración del dominio de actividades básicas (OR 2.95, IC95% 0.91-9.6, p=0.061). En el análisis multivariante tanto ECOG como percepción del estado de salud resultaron estadísticamente significativos. En el análisis de supervivencia el ECOG (Log Rank 49.4, p<0.001), alteración de autocuidado (Log Rank 4.4, p=0.036) y la percepción del estado de salud (Log Rank 12.71, p<0.001) resultaron estadísticamente significativos. Al realizar el análisis estratificado por grupos de linfomas, no se encontraron diferencias respecto al análisis global.

Conclusiones: La percepción del estado de salud expresada por los pacientes debe ser un elemento a tener en cuenta en la entrevista clínica por su impacto en supervivencia global en pacientes diagnosticados de linfoma. Pese a que solo el autocuidado ha resultado estadísticamente significativo, EuroQoL-5D puede ser una herramienta útil para valorar PROs en pacientes diagnosticados de linfoma dada la tendencia a la significación observada en otras variables. Son necesarios un mayor número de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento para validar esta hipótesis.

PO-292

EPISODIOS INFECCIOSOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS: EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y EVOLUCIÓN. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Dorado López Andrea¹, Rubira Lavilla Esperanza¹, Luque Romero María de las Mercedes¹, Sánchez Sánchez María José¹, López González Lucía¹, Varela Pérez Mercedes¹, Holgado del Águila Paula Ana¹, Arias Sampedro Jesús Antonio¹

¹HULA

Introducción: La inmunosupresión, presión antibiótica, presencia de dispositivos invasivos y hospitalizaciones prolongadas convierten a los pacientes con hemopatías en un grupo especialmente vulnerable a los procesos infecciosos, con una incidencia del 35-40% y una mortalidad atribuible de hasta el 30%. La antibioterapia empírica precoz y adecuada conociendo la epidemiología local y los factores clínicos implicados es imprescindible para mejorar su pronóstico. Por ello, hemos realizado un análisis retrospectivo de las infecciones en pacientes ingresados en nuestro servicio.

Métodos: Estudio retrospectivo de 495 hospitalizados (2018-2019); en 249 hubo algún episodio infeccioso, ya fuera al ingreso o en su evolución. Nuestro protocolo en neutropenia severa incluye un betalactámico no carbapenémico, y en no neutropénicos ceftriaxona +/- levofloxacino

Se ha considerado episodio infeccioso a la presencia de fiebre y sospecha clínica. Se han recogido variables epidemiológicas, evolutivas y microbiológicas. El análisis estadístico se realizó utilizando IBMSPSS-Statistic-2019.

Resultados: Pacientes (Tabla 1): Edad media: 65 años (14-91); 58.5% varones. El diagnóstico más frecuente LNH (30.1%). El 78.5% bajo tratamiento activo, la mayoría (53.6%) de primera línea. El 12% habían recibido corticoides por otros motivos (equivalente de 603mg de prednisona), principalmente broncoespasmo. Además; en el mes previo, el 27% habían ingresado con una estancia media de 13 días, y el 4.2% habían precisado UCI. El 18.3% estaban recibiendo profilaxis antibiótica (fundamentalmente cotrimoxazol) y el 26.3% habían sido sometidos a algún procedimiento invasivo.

Características del episodio infeccioso (Tabla 2): a destacar adquisición nosocomial (29.1%), foco respiratorio (43.3%, con infiltrados pulmonares 26%), neutropenia severa (32.1%) y presencia de un dispositivo invasivo (28.4%).

Se obtuvo aislamiento microbiológico en 54.3%, en su mayoría en hemocultivos (17.7%). Tipo de germen: bacteriano 75.2%, vírico 18.5%, fúngico 6.4%. Dentro de las bacterias predominaron los gram negativos (59.3%), y los más frecuentes fueron Escherichia coli y Staphylococcus spp. Destaca un 39% de resistencia a quinolonas, y un 10.2% de multiresistencias, la mayoría de tipo BLEE (en 10/12 casos existía un antecedente).

La antibioterapia empírica inicial fue adecuada en el 67.5% de las documentaciones. La evolución clínica fue favorable a las 72 horas (defervescencia y estabilización clínica) en el 55.8%. Sólo el 8.7% precisaron UCI. Mortalidad global: 2% a las 48 horas, 8% a los 7 días, y 16.3% a los 30 días; relacionada con la infección 14.9%.

Estudio de factores relacionados con la microbiología, evolución y mortalidad (Tabla 3): la evolución desfavorable a las 72 h se relacionó con la pluripatología (≥ 3 enfermedades con afectación de órgano), la presencia de un dispositivo invasivo, los infiltrados pulmonares y el aislamiento fúngico. Asimismo, estas tres últimas se relacionaron con la necesidad de UCI. La documentación microbiológica se asoció a la presencia de un dispositivo invasivo y al antecedente de un procedimiento previo.

Conclusiones: En este estudio, y acorde con la literatura reciente, hemos objetivado un predominio de gérmenes gram negativos, todavía sin un aumento de resistencia antibiótica que obligue a cambiar la pauta empírica; cabe destacar la ausencia de gérmenes productores de carbapenemasas. La presencia de pluripatología, infiltrados pulmonares, procedimientos previos recientes, dispositivos invasivos y el aislamiento fúngico se relacionan directamente con factores de peor evolución, si bien la mortalidad que hemos encontrado es inferior a la referida.

Tabla 1. Factores epidemiológicos y clínicos de los pacientes registrados.

VARIABLES	N(%)
Edad media (rango)	65 (14-91)
Mujer	120(41.5%)
Varón	169(58.5%)
DIAGNÓSTICO	
ESTIRPE	
Linfoide	149 (53.6%)
Mielóide	58 (20.1%)
Neoplasia células plasmáticas	61 (21.1%)
Otras	21 (7.3%)
SUBGRUPOS	
LNH	87 (30.1%)
Leucemia aguda	51 (17.6%)
LH	17 (5.9%)
LLC	28 (9.7%)
MM/AL	61 (21.1%)
NMPe/SMD	23 (7.9%)
Otros	22 (7.6%)
Otros	144 (49.8%)
PLURIPATOLOGÍA	
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	
Tratamiento previo	261 (90.3%)
Tratamiento activo	227 (78.5%)
TASPE previo	39 (13.5%)
AlotPIH previo	6 (2.1%)
Línea de tratamiento	
1ª línea	155 (53.6%)
2ª línea	77 (26.7%)
≥3ª línea	27 (10.4%)
PROFILAXIS ANTIBIÓTICA	
Cotrimoxazol	47 (16.3%)
Otros	6 (2%)
CORTICOTERAPIA PREVIA	
Dosis media (mg prednisona)	603mg
Motivo	
AHA/PTI	8 (2.6%)
Broncoespasmo	12 (4.2%)
Compresión masa	7 (2.4%)
Otros	6 (1.9%)
INTERVENCIONES PREVIAS	
PROCEDIMIENTO INVASIVO PREVIO	
Biopsia masa/adrenopatía	13 (4.5%)
Colocación CVC	37 (12.6%)
Sondaje vesical	16 (5.5%)
Cirugía	2 (0.6%)
Otras	9 (3%)
INGRESO EN UCI PREVIO	12 (4.2%)
INGRESO HOSPITALARIO PREVIO	78 (27%)
Estancia media (días)	13 (2-40)

Tabla 2. Características del episodio infeccioso.

VARIABLES	N(%)
ADQUISICIÓN	
Ambulatoria	123 (42.6%)
Nosocomial	84 (29.1%)
Relacionado con asistencia sanitaria previa	82 (28.4%)
FOCO INFECCIOSO	
Abdominal	17 (5.8%)
CVC	27 (9.3%)
Piel	17 (6%)
Respiratorio	125 (43.3%)
Urinario	46 (15.9%)
Otros	10 (2.9%)
Desconocido	48 (16.6%)
PRESENCIA DE INFILTRADOS PULMONARES	75 (26%)
NEUTROPENIA < 0.5 x 10⁹/L	93 (32.1%)
DATOS DE SEPSIS/SHOCK	53 (18.3%)
PRESENCIA DE DISPOSITIVO INVASIVO	82 (28.4%)
CVC	68 (23.4%)
Sondaje	15 (5.1%)
Clavo fémur	1 (0.3%)
AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO	157 (54.3%)
TIPO DE CULTIVO	
BAS/BAL	10 (3.5%)
Espuito	10 (3.5%)
Hemocultivos	50 (17.7%)
Urocultivo	46 (15.8%)
Virus respiratorios	23 (8%)
Otros	25 (8.4%)
TIPO AISLAMIENTO	
VIRUS	29 (18.5%)
HONGOS	10 (6.4%)
BACTERIAS	118 (75.2%)
Familia-especie	
Bacilos gram+	2 (1.7%)
Bacilo gram -	70 (59.3%)
Cocos gram+	40 (33.9%)
Polimicrobiano	6 (5.1%)
Germen	
Escherichia coli	38 (32.2%)
Pseudomonas Aeruginosa	9 (7.6%)
Klebsiella spp	23 (19.5%)
Staphylococcus spp	30 (35.4%)
Streptococcus spp	8 (7.5%)
Multiresistencia	12 (10.2%)
BLEE	11 (91.7%)
MRSA	1 (0.3%)
Patrón de resistencias	
Resistencia cotrimoxazol	40 (33.9%)
Resistencia a quinolonas	46 (39%)
Resistencia a varios grupos antibióticos incluidos carbapenem	3 (2.5%)
ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA	
Correcta	106 (67.5%)
No correcta	51 (32.5%)
NS	132
'BREAKTHROUGH' BACTERIEMIA	5 (1.7%)
EVOLUCIÓN	
Buena	161 (55.7%)
Mala	128 (44.2%)
Compromiso respiratorio	49 (16.8%)
Inestabilidad hemodinámica	15 (5.2%)
Fracaso multiorgánico	10 (3.4%)
Persistencia febril	79 (27.3%)
NECESIDAD DE UCI	25 (8.7%)
MORTALIDAD	
Inmediata (48horas)	5 (1.7%)
7 días	23 (8%)
30 días	47 (16.3%)
Relacionada con la infección	43 (14.9%)

Tabla 3. Análisis comparativo de factores relacionados con la evolución y datos de gravedad clínica

	Evolución		p valor (análisis univariante)	p valor (análisis multivariante)
	Buena 161 (55.7%)	Mala 128 (44.3%)		
Dispositivo invasivo	38	44	0.044	0.038
Pluripatología	70	74	0.015	0.011
Aislamiento fúngico	1	9	0.003	0.006
Infiltrado pulmonar	31	44	0.04	0.001
	Ingreso en UCI			
	Si 25 (8.7%)	No 264 (91.3%)		
Dispositivo invasivo	15	67	0.002	0.001
Aislamiento fúngico	5	5	0.001	0.001
Infiltrado pulmonar	16	59	0.01	0.002
	Datos de sepsis/shock			
	Si 33 (18.3%)	No 236 (81.7%)		
Aislamiento fúngico	6	4	0.001	0.0028

PO-293

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 2019

Alcaraz-Quiles J¹, Molina Á², Segurana A³, Pérez A⁴, Merino A¹, Jou JM², Tàssies D², Rozman M², Beneitez D², Reverter JC², Bedini JL²

¹Laboratorio de Evaluación Externa de la Calidad en Hematología (Hospital Clínic de Barcelona); ²Comité de Estandarización SEHH; ³Laboratorio de Evaluación ExterComité de Estandarización SEHH; ⁴Laboratorio de Evaluación Externa de la Calidad en Hematología (Hospital Clínic)

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 hematemetría Hemograma, RDL, Recuento automático de reticulocitos, VSG y Hemoglobinas A₂ y fetal, a partir de los resultados aportados durante el año 2019 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:** 4,11%; **Hematocrito:** 2,42%; **Hematies:** 1,75% **VCM:** 2,06%; **Hemoglobina:** 1,55% **HCM:** 1,92%; **CHCM:** 2,51%; **Plaquetas:** 7,06%..

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:** 1,6% (Coulter DxH) **Eosinófilos:** 6,7% (Coulter DxH) **Linfocitos:** 4,2% (Advia 2120) **Basófilos:** 20,1% (Sysmex XT-XE). **Monocitos:** 5,9% (Advia 2120)

Recuento automático de reticulocitos: Los 3 niveles de controles tuvieron valores de 1,5%, 4,2% y 8,4% de reticulocitos. Se constituyeron 4 grupos de comparación: Advia, Sysmex XE-XN, Coulter y Horiba ABX-Abbott. El CV% medio más bajo para el nivel 1 se obtuvo en el grupo Sysmex XE-XN con un 7,3%. Para los niveles 2 y 3 fueron en el grupo Horiba ABX-Abbott (4,4% y 2,7%, 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: 10,8%, 8,3%, 7,5% y 7,8%. 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 13,1% y el 49,9% 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 6,9% (nivel normal) y 6,5% (nivel patológico) y los de Hb A₂ de 8,7% (nivel normal) y 7,7% (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.

PO-294

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN: EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

Merchán Muñoz B¹, Nuevo López I¹, De Miguel Llorente D¹, Gil Pérez A¹, Pérez Ortega A¹, Guillén García H¹, Vázquez Ramo A¹, Santos Morales AB¹, Golbano López N¹, Morales Sanz MD¹, Arbeteta Juanís J¹, Herrero Martín S¹, Subirá D¹, Mora Argumáñez M¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: La enfermedad de Castleman (EC) describe un grupo poco frecuente (prevalencia 1/100.000 habitantes) y heterogéneo de trastornos linfoproliferativos con características histopatológicas comunes y crecimiento ganglionar hiperplásico no clonal. La fisiopatología no es clara, el modelo más aceptado es una hiperproducción anómala de IL-6. No hay establecido un tratamiento estándar, existiendo diferentes opciones como quimioterapia, rituximab, talidomida, bortezomib, terapia antiviral e inhibidores de IL-6.

Métodos: Se revisaron los pacientes con biopsia ganglionar con histopatología compatible con EC, diagnosticados en el Hospital Universitario de Guadalajara entre 2009-2020. Se recogieron datos clínicos y analíticos retrospectivamente. Los pacientes se dividieron en 2 grupos según distribución anatómica de EC: EC unicéntrica (ECU) y EC multicéntrica (ECM). Se evaluó su tratamiento y pronóstico.

Resultados: Se revisaron 5 pacientes cuyos datos clínicos y analíticos se resumen en Tabla 1.

Sexo	Edad (años)	EC	Histología	VIH	VHH-8	Clínica	Laboratorio
♀	25	Unicéntrica	Histiocitos vasculares	-	-	Adenopatía cervical	Sin hallazgos de interés
♀	73	Multicéntrica	Celularidad mixta	-	-	Fiebre, síndrome constitucional, adenopatías	Anemia, elevación de reactantes de fase aguda, fracaso renal agudo, gammopatía policlonal
♂	49	Multicéntrica	Células plasmáticas	-	+	Fiebre, síndrome constitucional, esplenomegalia	Anemia, elevación de reactantes de fase aguda.
♂	51	Multicéntrica	Celularidad mixta	+	+	Fiebre, síndrome constitucional, esplenomegalia, derrame pleural, edemas, adenopatía	Anemia, elevación reactantes de fase aguda
♂	78	Multicéntrica	Células plasmáticas	-	+	Fiebre, síndrome constitucional, esplenomegalia, síntomas respiratorios, derrame pleural y pericárdico	Anemia, trombopenia, elevación de reactantes de fase aguda, fracaso renal agudo, gammopatía monoclonal

Figura 1.

La edad media al diagnóstico fue 55 años (25-78). El 80% presentaron ECM y el 20% ECU: de los pacientes con ECM (n=4), dos pacientes fueron VIH positivo y VHH-8 positivo, uno fue VIH negativo y VHH-8 positivo y otro doble negativo. La clínica en ECM fue fiebre, síndrome constitucional, esplenomegalia, edema y/o síntomas respiratorios. En los hallazgos de laboratorio destacó anemia, trombopenia, hipoalbuminemia y PCR, ferritina y LDH elevadas. El paciente con ECU fue tratado quirúrgicamente con extirpación completa curativa. Uno de los pacientes con ECM presentó forma leve de EC, recibiendo rituximab. Los otros tres pacientes con ECM presentaron mayor gravedad con afectación orgánica potencialmente mortal, siendo tratados con quimioinmunoterapia según esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) cada 21 días, un total de 6 ciclos. Se asoció tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IL6 (tozilizumab) en uno de los pacientes positivo para VHH-8. La supervivencia global fue del 100% con una mediana de seguimiento de 75 meses (rango 5-132), documentando remisión completa mediante PET y TC, así como aclaramiento de VHH-8 en aquellos positivos.

Conclusión: La EC es una enfermedad linfoproliferativa muy rara que debe tenerse en cuenta tanto en el diagnóstico diferencial de linfadenopatías asintomáticas y localizadas como en linfadenopatías generalizadas con síntomas sistémicos graves. La ECM es una enfermedad potencialmente mortal si no se inicia tratamiento precoz, siendo la quimioinmunoterapia un tratamiento eficaz para estos pacientes.

Declaro que no tengo ningún conflicto de intereses

PO-295

METAHEMOGLOBINEMIA INDUCIDA POR EMLA®

Hoyos Brea Ana María¹, Raposo Puglia José Ángel¹, Jiménez Guerra Evelin¹, Laffitte Redondo Clara¹, Garrastazul Sánchez María Paz¹

¹Hospital Puerta Del Mar

Introducción: La metahemoglobinemia es una condición clínica caracterizada por el aumento de metahemoglobina en sangre. Es producida por oxidación de la hemoglobina y se diferencia de ésta en que el hierro del grupo hemo está en forma férrica en lugar de ferrosa. No puede unir

oxígeno e induce hipoxia. En condiciones normales su concentración es baja (1%) debido a la citocromo b5 reductasa, enzima que se encarga de reducirla a hemoglobina. La clínica depende del valor en sangre: la cianosis es el síntoma cardinal y aparece con valores del 10%. Otros síntomas: cefalea, náusea, debilidad, taquicardia, disnea [...] a concentraciones elevadas (>50%) produce depresión del SNC. Existen circunstancias congénitas y adquiridas que llevan al acúmulo de metahemoglobina. Entre las adquiridas, fundamentalmente fármacos oxidativos (lidocaína, benzocaína, óxido nítrico, dapsona...) En estos casos el tratamiento, previa retirada del agente, es el azul de metileno. En casos graves puede requerirse transfusión.

Métodos: Se presenta un caso clínico de metahemoglobinemia asociada al empleo de un anestésico tópico (EMLA®).

Caso Clínico: Mujer de 20 años sin antecedentes médicos de interés que acude a Urgencias por aparición de inquietud, tiritona y cianosis perioral tras aplicación de 3 envases (90gr) de anestésico tópico (EMLA®, lidocaína 2,5% prilocaína 2,5%) en extremidades previamente a la realización de depilación láser. Antes de la administración se había rasurado. A su llegada: buen estado general, saturación O2 90%, FC 100 lpm y GCS 15/15. Gasometría arterial: hemoglobina 14.3 g/dl (metahemoblogina 22%), pH 7.41, lactato 0.8 mmol/L [VN 0.5 - 1.6] y presión parcial de oxígeno (pO2) 179 mmHg. En la bioquímica destacaba LDH de 376 U/L [VN 125 - 220]. Se administró azul de metileno 1 mg/kg y oxigenoterapia en alto flujo manteniendo saturación del 91%, bien tolerada aunque persistiendo el temblor. Los controles posteriores se recogen en la Tabla 1. Tras 14 horas de ingreso, con buena saturación y asintomática, se da alta hospitalaria.

Discusión: La aparición de metahemoglobinemia tras administración de un anestésico tópico es un efecto adverso descrito pero infrecuente (en la bibliografía hemos encontrado 9 casos en adultos). Habitualmente se asocia a sobredosificación o lesiones en piel que permiten el paso a nivel sistémico. La clínica suele debutar horas después de la administración. Se debe sospechar ante un paciente con cianosis y descenso en la saturación mediante pulsioximetría que no responde a oxigenoterapia, con presión parcial de oxígeno normal por gasometría arterial. La cooximetría es la técnica más sensible para su diagnóstico. El azul de metileno es el tratamiento de elección a dosis de 1-2 mg/kg IV, que podría repetirse tras 30-60 minutos. En las formas congénitas, especialmente el déficit de G6PDH, no se recomienda su uso. Otros tratamientos son: ácido ascórbico, riboflavina o la transfusión sanguínea.

Conclusiones: - La metahemoglobinemia tras la aplicación de un anestésico tópico es infrecuente y en adultos suele estar relacionado con una dosis mayor de la recomendada o por mayor absorción secundaria a una disrupción de la integridad cutánea. - Requiere alto índice de sospecha y debe plantearse como diagnóstico diferencial ante aparición de cianosis y desaturación que no responde a oxígeno tras administración de fármacos con potencial oxidativo. - La depilación láser, cada vez más frecuente en nuestro medio, y la prescripción de anestésicos tópicos sin necesidad de receta médica podrían aumentar la incidencia de este efecto adverso en la población.

Declaro que no tengo conflictos de interés en este trabajo.

Tabla 1. Controles analíticos y pulsioximetría al ingreso y durante la estancia en Urgencias.

	INGRESO (+3.30 h tras administración)	+7 HORAS	+15 HORAS
Hemoglobina (g/dl)	14.3	13.2	13
Metahemoglobina	22%	4.9%	3.2%
Saturación O2 (pulsioximetría)	90%	96%	98%
pO2 (mmHg)	179	252	412
pH	7.41	7.42	7.37
Bicarbonato (mmol/L)	22.2	21.4	23.1

PO-296

COMPLICACIONES DEL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA

Cerezo Martín JM¹, Calvo Sánchez JA¹, Fernández Luis S¹, Abando Casuso M¹, Pérez Diego N¹, Ocio EM¹, Briz M¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: El estudio de médula ósea (EMO) conlleva riesgos, tanto

por la propia técnica como por las características de los pacientes. Evaluamos de manera prospectiva la morbilidad asociada a los EMO a lo largo de un año.

Métodos: Entre mayo-19 y abril-20 se registraron todos los EMO realizados en nuestro centro, las variables epidemiológicas y las complicaciones inmediatas. En pacientes ingresados se revisaron las notas de facultativos y enfermería de la historia clínica en busca de posibles complicaciones. En estudios ambulatorios se contactó con los pacientes a las 24h de la prueba para valorar la aparición de complicaciones y evaluar el dolor desde el momento de la intervención, según escala verbal numérica (EVN) de 0 a 10, así como el uso de fármacos analgésicos. La gravedad de las complicaciones se graduó según los criterios CTCAEv 4.0.

Resultados: Se realizaron 709 EMO: 425 (60%) aspirado y biopsia (ABMO) y 284 sólo aspirado (AMO): 280 en cresta iliaca (39,5%) y 4 en esternón (0,6%). Un 52,6% fueron varones. La mediana de edad fue de 64 años (RIC 49-72), con 38 (5,3%) pacientes. De los 676 EMO valorables, 55 (8,13%) presentaron alguna complicación (Tabla 1). La más frecuente fue el sangrado en 26 (3,85%) de ellos (0,8% en AMO y 5,8% en ABMO), leve en la mayoría de los casos; los 6 (0,9%) que precisaron valoración o tratamiento médico fueron ABMO y tenían al menos un factor de riesgo de sangrado (Tabla 2). El riesgo relativo de sangrado en pacientes sometidos a ABMO frente a AMO fue 8,1 (IC95% 1,9-34,6) $p < 0,001$, y en pacientes ingresados frente a ambulatorios 2,54 (IC 95% 1,15-5,6) $p < 0,02$. Un paciente anticoagulado presentó una hemorragia al mes del procedimiento que requirió ingreso hospitalario. Otras complicaciones, de carácter leve, figuran en la Tabla 1. Con respecto al dolor, en los 500 estudios ambulatorios analizados, 397 (79,4%) pacientes reportaron EVN 0-2, 86 (17,2%) EVN 3-4 y 17 (3,4%) EVN 5-10. 15,4% de pacientes a los que se realizó AMO sufrió dolor ≥ 3 frente a 24,6% de los pacientes sometidos a ABMO. El riesgo relativo de aparición de EVN ≥ 3 fue de 1,8 (1,1-2,8) $p = 0,01$ en pacientes sometidos a ABMO frente a AMO. En 113 (22,6%) pacientes fue preciso el uso de analgesia, generalmente una única dosis.

Conclusiones: Los efectos secundarios relacionados con los EMO son, en la mayoría de los pacientes, de escasa relevancia (ningún efecto de grado ≥ 3). El EMO presenta un porcentaje bajo de sangrado con repercusión clínica (0,9% del total de pacientes requirieron atención médica por sangrado) y su aparición está en relación con la situación del paciente (más frecuente en ingresados), la presencia de factores de riesgo y la realización de ABMO. Un 3,4% de pacientes refieren dolor moderado-intenso tras la prueba y casi una cuarta parte precisan analgesia.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener algún conflicto de interés.

Tabla 1. Principales complicaciones observadas en pacientes con EMO. (*) Requirieron valoración o intervención médica. () Corta duración (<2 horas). (***) Es posible que la causa de este efecto secundario no se deba al procedimiento, sino a un proceso patológico concurrente.**

Efectos secundarios (CTCAEv4.0)	Grado 1	Grado 2	Total, n (%)
Hemorragia	20 * 1* (3,1)	5 * (0,7)	26 (3,85)
Mareo	15 (2,2)		15 (2,2)
Dolor/Parestesia irradiados a extremidad inferior	6 (0,9)		6 (0,9)
Paresia de extremidades inferiores		4 (0,6) **	4 (0,6)
Fiebre	1		1
Vómitos		1***	1
Reacción alérgica al apósito	1		1
Inflamación local	2		2
Agitación postsedación	1		1
Reacción alérgica al látex	1		1

Tabla 2. Factores de riesgo en pacientes con hemorragia

Factores de riesgo	n (%)
Trombocitopenia	14 (53,8%)
Insuficiencia renal	6 (23%)
Neoplasia mieloproliferativa	6 (23%)
Tratamiento antiagregante	3 (11,5%)
Tratamiento anticoagulante	1 (3,9%)
Otras patologías con disfunción plaquetaria	SMD 2 (7,7%) LMA 1 (3,8%)

PO-297

IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

González Gascón y Marín Isabel¹, Martínez Flores Sara¹, Muñoz-Novas Carolina¹, Foncillas María-Ángeles¹, Infante María Stefania¹, Marín-Mori Karen¹, Churruca Juan¹, Landete Elena¹, Brañas Fátima¹, Hernández-Rivas José Ángel¹

¹Hospital Universitario Infanta Leonor

Introducción: El porcentaje de pacientes con hemopatías malignas que se diagnostica en edad avanzada está en ascenso. Pese a que cada vez hay más opciones terapéuticas menos tóxicas y mejor toleradas para estos enfermos, la elección del tratamiento óptimo sigue siendo un reto. Esto se debe tanto a las diferencias individuales en comorbilidades, capacidades funcionales, físicas y psicosociales entre pacientes, como a la dimensión dinámica que presenta la situación de fragilidad, muchas veces reversible con intervenciones adecuadas.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se analizan las variables y evolución de pacientes derivados a consultas de geriatría para valoración geriátrica integral (VGI), desde el Servicio de Hematología, tras el inicio del programa de colaboración Hematología-Geriatría. Los pacientes se derivaron a criterio clínico del hematólogo tratante con edad de corte aproximada de 70 años. La fecha de inclusión abarca desde el 1/01/2019 hasta el 31/02/2020. La VGI incluyó el uso de las siguientes escalas: G8 (cribado), Charlson (comorbilidad), Barthel, Lawton y Brody, Short Physical Performance Battery (SPPB) (funcional), escala FRAIL (fragilidad), minimental de Lobo (cognitivo), GDS-SF (ánimo), MNA-SF (nutrición). Se hizo seguimiento posterior por parte del Servicio de Geriatría en el 85,7% de los pacientes.

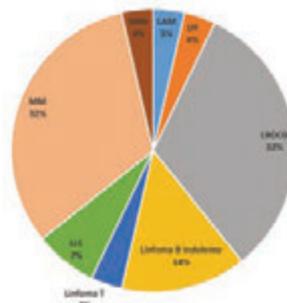


Figura 1. Distribución de las neoplasias hematológicas.



Figura 2. Clasificación de pacientes en función de la escala FRAIL y tipo de tratamiento recibido tras la VGI e intervenciones.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes con una mediana de edad de 84 años (69-91) y un predominio de sexo femenino (64%). La mayoría de los pacientes presentaban neoplasias de estirpe linfóide (Figura 1). El momento para la VGI fue: antes de iniciar tratamiento para la hemopatía en el 54% de los pacientes; durante el tratamiento en el 31% y durante el seguimiento sin tratamiento activo en el 15% restante. Todos los pacientes presentaron una puntuación en la escala G8 = 14.

De acuerdo a la escala FRAIL el 68% eran frágiles, 25% pre-frágiles y el 7% robustos (Figura 2). Se realizó intervención geriátrica en el 100% de los pacientes: nutricional (72,4%); ejercicio (62,1%); farmacológico (69%). Tras dichas intervenciones, el 82% (23/28) de los pacientes recibió tratamiento específico para su patología hematológica (inmunoterapia (12); quimioterapia metronómica y radioterapia (1); radioterapia (1); hipometilante (1); inmunoterapia (6); otras combinaciones (2)). La intencionalidad e intensidad de dosis del tratamiento administrado se ilustra en la Figura 2, destacando que un 12% de los pacientes inicialmente etiquetados como frágiles recibieron tratamiento a dosis plenas y un 65% tratamientos atenuados, si bien la mayoría de los pacientes necesitaron ajustes de dosis durante el seguimiento (61%). De los 15 pacientes con tratamiento finito, el 87% finalizó el número de ciclos inicialmente planificado. La mediana de ciclos de tratamiento en los pacientes con terapias indefinidas fue de 14 (4-37). Con una mediana de seguimiento de 10 meses, el 82% de los pacientes siguen vivos (10 respuesta completa; 1 muy buena respuesta parcial; 5 respuesta parcial; 2 enfermedad estable; 4 progresión). De los 6 pacientes que han fallecido, la causa de la muerte ha sido progresión (n=1), complicación infecciosa (n=1) y otras complicaciones ajenas a la hemopatía o tratamiento (n=4).

Conclusiones: Todos los pacientes derivados a geriatría para VGI precisaron algún tipo de intervención tanto previo al inicio del tratamiento como durante el mismo. Tras dichas intervenciones la situación de fragilidad fue reversible en algunos casos, permitiendo administrar tratamientos más eficaces y adaptados.

PO-298
BRENTUXIMAB VEDOTIN EN EL TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A LINFOMAS CD30+

Buendía Ureña Buenaventura¹, Gutiérrez López de Ocariz Xabier¹, De Nicolás Sol Rodrigo¹, López Muñoz Nieves¹, Vera Guerrero Elena¹, Hidalgo Soto Marta¹, Poza Santaella María¹, Zamanillo Herreros Irene¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Sánchez Pina José María¹, Redondo Velao Sara¹, Calbacho Robles María¹, Jiménez Ubieto Ana¹, Rodríguez Izquierdo Antonia¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) es un grave trastorno del sistema inmunitario producido por una incorrecta regulación de la respuesta inmunológica frente a diversos estímulos. Brentuximab vedotin (BV) es un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 unido al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE), aprobado por la EMEA para el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH) en estadio IV en primera línea y para el LH y otros linfomas CD30+ en recaída o refractariedad.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico de los pacientes diagnosticados de SHF secundario a diferentes linfomas que tienen en común la expresión de CD30 y que han recibido tratamiento con BV. Para el diagnóstico de SHF se han utilizado los criterios de la *Histiocyte Society* establecidos en 2004. Se han registrado los antecedentes personales, síntomas, signos clínicos y alteraciones analíticas relacionadas con el SHF. Para evaluar la respuesta al tratamiento se han utilizado los criterios recogidos en el protocolo HLH-2004.

Resultados: Se han analizado 3 pacientes, diagnosticados entre los años 2018 y 2020, cuyas principales características están resumidas en la Tabla 1. Dos de los tres pacientes eran mujeres y la edad media al diagnóstico fue de 38 años. Los criterios diagnósticos de SHF más frecuentes fueron fiebre, hiperferritinemia, hemofagocitosis en médula ósea y aumento de CD25 soluble. Respecto a la etiología, el primer caso fue secundario a una recaída tardía de linfoma T anaplásico ALK positivo; el segundo, a un linfoma de Hodgkin en paciente con infección por VIH previamente conocida; y el tercero, a un síndrome linfoproliferativo postrasplante monomorfo CD30+. En los dos últimos casos se detectó aumento de la carga viral del virus de Epstein-Barr (VEB). En los tres casos se inició tratamiento según el protocolo HLH-2004 con dexametasona y etopósido, añadiendo Rituximab en los dos casos con carga viral elevada de VEB (Tabla 2). Se decidió asociar al tratamiento Brentuximab vedotin debido a la marcada positividad de CD30. En el caso 2 el BV se añadió 10 días después del inicio del resto del tratamiento, tras presentar una evolución inicial desfavorable. En los tres casos se consiguió respuesta clínica. La media de tiempo desde el

inicio del BV hasta la respuesta fue de 18 días (rango 12-21). Tras la resolución de las alteraciones clínicas y analíticas relacionadas con el SHF se continuó el tratamiento para la enfermedad de base con diferentes esquemas que contenían BV (Tabla 2). Después de completar el tratamiento se realizó una reevaluación con PET-TC, encontrándose los 3 casos en respuesta metabólica completa (RMC).

Conclusiones: Los pacientes inmunodeprimidos tienen mayor riesgo de presentar neoplasias hematológicas que, en ocasiones, pueden debutar en forma de síndrome de activación macrofágica (de nuestros tres pacientes, dos de ellos eran inmunodeprimidos). En nuestra experiencia, la adición de BV al tratamiento de pacientes con linfoma CD30+ muestra buenos resultados en el manejo del SHF secundario y en el control de la enfermedad. Por lo tanto, en estos pacientes se podría considerar la asociación del BV al tratamiento establecido para el SHF.

Tabla 1.

Paciente	Edad	Sexo	Síntomas	Criterios diagnósticos de SHF	Tratamiento
1	43	Mujer	Fiebre Anorexia Síndrome gastroenterohepático	Fiebre Hiperferritinemia Hemofagocitosis en MDO Hiperferritinemia Aumento CD25 soluble	Resaca de linfoma T anaplásico ALK positivo
2	37	Varón	Fiebre Anorexia Nódulo de ganglio Síndrome gastroenterohepático	Fiebre Etiología desconocida Hiperferritinemia en MDO Hiperferritinemia Aumento CD25 soluble	Linfoma de Hodgkin, VIH+
3	34	Mujer	Fiebre Adaptación quirúrgica Síndrome respiratorio	Fiebre Etiología desconocida Hiperferritinemia Hemofagocitosis en MDO Hiperferritinemia Aumento CD25 soluble	Síndrome linfoproliferativo postrasplante monomorfo CD30+, VIH+

Tabla 2.

Paciente	Tratamiento	Tratamiento inicial para el SHF	Tiempo hasta la respuesta clínica (desde el inicio de Brentuximab)	Tratamiento secundario	REC-10 final
1	Resaca de linfoma T anaplásico ALK positivo	Etopósido, Dexametasona, Brentuximab	12 días	Brentuximab + Metotrexato + Ciclofosfido con VEB	RMC
2	Linfoma de Hodgkin, VIH+	Etopósido, Dexametasona, Rituximab, Brentuximab	21 días	Brentuximab + RVD + VEB	RMC
3	Síndrome linfoproliferativo postrasplante monomorfo CD30+, VIH+	Etopósido, Dexametasona, Rituximab, Brentuximab	21 días	Rituximab + DDP-1 Brentuximab x3	RMC

PO-299
EFICACIA DEL VEMURAFENIB EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER (ECD). A PROPOSITO DE UN CASO

Roldán Pérez Alicia¹, Azriel Mira Sharon¹, Linares Quevedo Ana¹, Hernández Hernández Yolanda¹, Elices Apellániz Margarita¹, Mucientes Rasilla Jorge², Penalva Moreno María José¹, Vilches Moreno Alba¹, Giménez Mesa Eugenio¹, Vazquez Paganini Juan¹, Herráez García Regina¹

¹Hospital Universitario Infanta Sofía; ²Hospital Universitario Puerta de Hierro

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-. Es una enfermedad multisistémica, con expresividad muy heterogénea; desde lesiones óseas asintomáticas hasta formas multisistémicas con afectación cardiaca y del sistema nervioso central, potencialmente mortales. En un 10% se asocia a neoplasias mieloides, fundamentalmente síndromes mieloproliferativos crónicos y mielodisplásicos. Se han probado diferentes tratamientos con resultados discordantes y escasas respuestas en pacientes con afectación multisistémica. La mutación de BRAFV600E está presente en 54% de los casos y el Vemurafenib, un inhibidor de BRAF mutado, se ha establecido como una opción de tratamiento en estos casos.

Caso clínico: Mujer de 40 años diagnosticada en 1998 de Diabetes insípida de etiología no filiada e hipogonadismo hipergonadotropo. En 2019 presenta fracaso renal agudo e HTA confirmándose hidronefrosis bilateral grado IV por proceso infiltrativo perirrenal bilateral, precisando doble J y nefrostomía bilateral sin mejoría de función renal. Se objetivaron también lesiones óseas blásticas en esqueleto axial y apendicular. Se realizó biopsia ósea de lesión sacra (no rentable) y biopsia del tejido

perirrenal: con diagnóstico de ECD, proliferación de histiocitos CD68+, S100- y CD1a-. BRAFV600E+, NRAS- por biología molecular. La paciente desarrolló ataxia de la marcha, disartria y defecto de la fase oral de la masticación con fallo del reflejo deglutorio mientras se realizaba estudio de extensión. Se realizó RMN cerebral: afectación en región bulbar, protuberancial, pedúnculos cerebelosos y ambos uncus temporales. PET-TAC: afectación de ambos riñones, pericardio, lesiones perirrenales, retroperitoneo y óseas. Biopsia de MO donde se confirma la infiltración por ECD y se descarta la presencia de otra neoplasia mieloides acompañante. Con el diagnóstico de ECD con afectación cerebral, hipófisaria, renal, perirrenal, pericardio, retroperitoneo y hueso con mutación BRAF+, NRAS- inicia tratamiento con Vemurafenib a dosis de 480 mg/12 horas con muy buena tolerancia y buena evolución clínica con mejoría de la ataxia y la disartria. A las 8 semanas se solicita PET-TAC y RMN cerebral para valorar respuesta al tratamiento encontrado una clara disminución de la captación patológica en ambos riñones, pericardio, lesiones perirrenales y llamativamente en las óseas. Permaneciendo estables las lesiones cerebrales.

Conclusión: El Vemurafenib un inhibidor de BRAF mutado, utilizado principalmente en el melanoma se ha demostrado eficaz en pequeñas series de casos de histiocitosis con afectación multisistémica (O'neal P.A, 2008). En nuestro caso encontramos una clara mejoría clínica con el inicio del fármaco que se comprobó con la reducción de la masa tumoral en las pruebas de imagen, alcanzando una respuesta parcial. Durante la administración del fármaco se realizaron electrocardiogramas para vigilar la prolongación del QTc, seguimiento por Dermatología, para vigilar queratosis y por Oftalmología para vigilancia de un posible deprendimiento de retina neurosensorial. No presentó ningún efecto secundario. El Vemurafenib resultó ser un fármaco eficaz y bien tolerado en una enfermedad potencialmente mortal.

Figura 1.

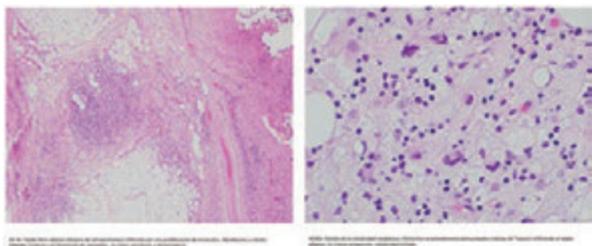
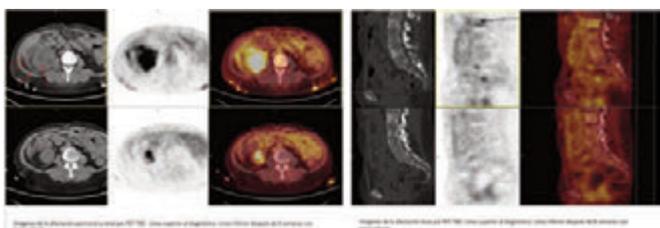


Figura 2.



PO-300

SARCOMA DENDRÍTICO INTERDIGITANTE CON AFECTACIÓN CUTÁNEA Y GANGLIONAR

González Fernández J¹, Sánchez Quiñones B², Martínez Marín A¹, Fernández López Á¹, Molina Pomares I¹, Santos Rodríguez M², Ibarra Vega N², Pérez Ortiz L³, Santamaría Ortiz MA²

¹Hospital Universitario de Torrevieja; ²Hospital Universitario del Vinalopó; ³Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

Introducción: Las células dendríticas son clave en la iniciación de la respuesta inmune a través de la presentación de antígenos a las células linfoides. Las neoplasias de dichas células constituyen <1% de los tumores de órganos linfoides y derivan de diferentes linajes de células presentadoras de antígenos (mieloides y estromales).

Métodos: Se presenta el caso de una paciente que debuta con lesiones

nodulares purpúricas en tronco y extremidades, así como adenomegalias con diagnóstico de sarcoma dendrítico interdigitante.

Resultados: Mujer de 78 años sin antecedentes de interés, en seguimiento por Hematología por trombocitopenia de debut hace 7 años con plaquetas en torno a 90-100 x10³ µl [150 - 450] con cifras previas normales. Durante el estudio etiológico se descartó infección por VHB, VHC y VIH, analíticas sin alteraciones (incluyendo LDH, B2 microglobulina, inmunoglobulinas y autoinmunidad), inmunofenotipo en sangre periférica normal. A destacar presencia de componente monoclonal IgM lambda de pequeña cuantía, solo detectable por inmunofijación. Estabilidad de la cifra de plaquetas desde el diagnóstico. Hace 6 meses, comenzó con aparición de numerosas máculas violáceas no pruriginosas en tronco y extremidades superiores. Inicialmente se atribuyó a causa medicamentosa, pero tras suspensión de fármaco sospechoso (Celecoxib) las lesiones no presentaron mejoría, con transformación a lesiones nodulares purpúricas (Figuras 1 y 2). Asoció crecimiento adenopático a nivel cervical, axilar e inguinal bilateral. Ausencia de visceromegalias o síntomas B. Además, en el hemograma se evidenció anemia progresiva, con descenso de Hb hasta 10 g/dL [11.7 - 16.1] (previas en torno a 13-14 g/dL) y aumento de LDH hasta 523 UI/L [211 - 423]. Se solicitó PET-TAC (mayo de 2020) en el que se identificaron adenomegalias cervicales, axilares bilaterales (las más relevantes en lado derecho de 10 x 27 mm y SUVmáximo 1.57 g/ml y en lado izquierdo de 12 x 20 mm y SUVmáximo 1.66 g/ml), ganglios inguinales bilaterales aumentados de tamaño, sin metabolismo glicídico de relevancia, salvo uno en lado derecho de 12 mm y SUVmáximo 3.91 g/ml. En complejo areola-pezones derecho se apreció engrosamiento cutáneo de 11 x 32 mm con SUVmáximo 3.03 g/ml. No captación a nivel visceral ni óseo. Se realizó biopsia de nódulo de mama derecha siendo compatible con sarcoma de células dendríticas interdigitantes. Con perfil inmunohistoquímico: CD20, CD79a, CD3, CD5, bcl6, CK AE1/AE3, CD117, CD10, HMB-45, Mieloperoxidasa, SOX-10, Ciclina D1, IgM, CD34, CD68, CD23, CD21: Negativos y CD45, Vimentina, CD31, bcl-2, CD56, p63: Positivos. Actualmente, la paciente se encuentra pendiente de iniciar tratamiento según esquema CHOP.



Figuras 1 y 2.

Conclusiones: El sarcoma dendrítico interdigitante es una neoplasia extremadamente infrecuente, con apenas un centenar de casos reportados a nivel mundial. Suele presentarse en pacientes de mediana edad, en torno a los 60 años, con afectación nodal (generalmente cervical y axilar) y/o extranodal (hígado, piel, bazo), los síntomas sistémicos son infrecuentes. Tras establecer el diagnóstico anatomopatológico se debe es-

tadiar mediante TAC/PET y biopsia de médula para evaluar afectación sistémica en los casos localizados. Actualmente, no existe un tratamiento estándar: cirugía o radioterapia en estadios localizados; poliquimioterapia igual a la administrada en linfomas agresivos (CHOP, ABVD, ICE) en estadios avanzados. La supervivencia global en los casos localizados a los 2 años es del 68% vs 15% en los casos avanzados. Al ser una patología rara encontramos escasa bibliografía al respecto, requiriendo un mayor estudio para optimizar la supervivencia de estos pacientes.

Bibliografía

Venkata K. Pokuir, MD, et al. Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma. J Natl Compr Canc Newt 2015; 13; 128-132.
 Jaffe R, Pileri SA, Facchetti F, et al. Histiocytic and dendritic cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008: 353-367.

PO-301
REVISIÓN DE SIETE CASOS DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO

De La Torre Corona Laura¹, Pérez López Olga¹, González Carrasco Noelia¹, Tallón Ruíz Inmaculada¹, Bonete Román Mónica Clara¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) constituye una entidad infradiagnosticada, de baja incidencia y elevada mortalidad. La incidencia se estima en 1.2 casos/millón de individuos/año. Su etiología puede estar ligada a alteraciones genéticas de transmisión autosómica recesiva, SHF primario, o ser secundario a otros procesos, SHF secundario. Frecuentemente, el SHF secundario se asocia a infecciones, enfermedades autoinmunes o neoplasias hematológicas. En cualquier caso, su etiopatogenia se relaciona con una hipercitoquinemia descontrolada en el contexto de una disregulación inmune, con activación descontrolada del sistema macrófago y de los linfocitos T. Esto se traduce en una serie de manifestaciones clínicas que pueden solaparse con la de los procesos causales, siendo especialmente complicado su diagnóstico.

2014 y diciembre de 2019, con edades comprendidas entre los 22 y los 74 años. La mediana de edad fue de 64 años, siendo 3 (42,9%) mujeres y 4 (57,1%) hombres. En 4 (57,1%) de los pacientes se encontró causa del SHF: uno de los pacientes se diagnosticó de linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), uno de Leishmania y Parvovirus IgM+, y otro de Leishmania y síndrome de Blau. En 3 (42,9%) no se localizó etiología que justificase SHF secundario ni se realizó diagnóstico molecular. Fallecieron 5 (71,4%) de los pacientes: -Los tres pacientes en los que no se describió causa primaria, los cuales fueron tratados de forma empírica con etopósido, ciclosporina y dexametasona. -El paciente diagnosticado de LBDCG, el cual falleció antes de tener diagnóstico anatomopatológico e instaurar tratamiento dirigido. -Un paciente en el que coexistían los diagnósticos de leishmaniasis y síndrome de Blau, para el cual se procuró tratamiento combinado sin éxito.

Conclusiones: El SHF es un síndrome de baja incidencia que exige de la coordinación multidisciplinar para su diagnóstico, siendo fundamental la sospecha clínica del cuadro. La incidencia en nuestra serie fue de 2,32 por millón de habitantes año, superior a la referida en la literatura. En nuestra serie de casos, sobrevivieron únicamente aquellos en los que se concretó un diagnóstico etiológico y se estableció tratamiento dirigido, resaltando la importancia del mismo. Todos los casos considerados como síndromes hemofagocitos primarios fallecieron, coincidiendo con el peor pronóstico que estos presentan según la literatura.

Tabla 1.

Criterios diagnósticos (IHS-2014)	n	Porcentaje (%)	Mediana	Rango
Diagnóstico molecular	0	0	-	-
Fiebre	6	85,7	-	-
Esplenomegalia	7	100	-	-
Monocitopenia	1	14,3	-	-
Bicitopenia	4	57,1	-	-
Panцитopenia	2	28,6	-	-
Hipertrigliceridemia	4	57,1	268	235
Hipofibrinogenemia	4	57,1	88	0,9
Hiperferritinemia	7	100	2541	17820
Macrófagos en MO (porcentaje sobre el total de células)	7	100	2	18,5
Hemofagocitosis (porcentaje sobre el total de macrófagos)	7	100	40	65

Anemia: Hb<9g/dl. Neutropenia: neutrófilos<1000/mm3. Trombopenia: plaquetas <100.000/mm3. Hipertrigliceridemia: triglicéridos >265mg/dl. Hipofibrinogenemia: fibrinógeno < 1.5g/L. Hiperferritinemia: ferritina >500 microgram/L.

Objetivos: Descripción clínica, epidemiológica y de supervivencia de los casos de SHF diagnosticados en un único centro.

Material Y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes mayores de 18 años diagnosticados y registrados entre enero de 2014 y diciembre de 2019 en nuestro centro. Para el diagnóstico se utilizaron los criterios de la International Histiocyte Society (IHS-2014). Para el análisis estadístico, SPSSv26.

Resultados: Se diagnosticaron siete pacientes de SHF entre enero de

Hematología / COVID-19

PO-302

VALOR DE LA RATIO DE NEÚTRÓFILOS Y LINFOCITOS EN EL TRIAJE Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON COVID-19

García-Alonso Luis¹, Blanco Carmen¹, Hernández Isabel¹, Bermejo Jesús Francisco², Bermejo Alfredo³, Alonso del Río Rodrigo¹, Benito Laurentino¹

¹Hospital Universitario de Getafe (Madrid); ²Hospital Universitario Río Hortega Valladolid; ³Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid)

La ratio de los neutrófilos y linfocitos (RNL) es de valor pronóstico en situaciones clínicas graves como sepsis, neumonías y en pacientes oncológicos. En la infección por COVID-19 la linfopenia es un factor pronóstico confirmado en muchos trabajos. El desarrollo de una fase hiperinflamatoria con aumento de los neutrófilos y de otros parámetros señala a los pacientes más graves que acabarán en la UCI o que tienen una alta probabilidad de fallecer. Revisamos la utilidad de la RNL en el triaje de urgencias y su monitorización en UCI determinando posibles umbrales que facilitarían la clasificación de estos pacientes.

Materiales y métodos: Se revisaron todos los casos que acudieron a la urgencia de Getafe del 25 al 31 de marzo, seleccionando 607 pacientes con hemograma y diagnóstico de posible COVID-19. Se estudiaron la RNL, la cifra de linfocitos y de neutrófilos en función de si eran enviados a domicilio o ingresados. Se compararon con la U de Mann-Whitney, estudiando las curvas ROC y el mejor valor de corte con el índice de Youden. Se utilizó SPSS v26. Como estudio dinámico seguimos 94 pacientes que llegaron a nuestra UCI en el primer mes de la pandemia y 81 casos de Fuenlabrada.

Resultados: De los 607 casos, 273 se enviaron a domicilio, 334 ingresaron. Los pacientes ingresados mostraron valores más bajos para linfocitos (1.02 vs $1.59 \times 10^9/L$; $p < 0.001$), más altos para neutrófilos (5.67 vs $4.46 \times 10^9/L$; $p < 0.001$) y para RNL (5.49 vs 2.70 ; $p < 0.001$) que los pacientes dados de alta. El área bajo la curva (AUC) para la RNL fue de 0.774 (IC95% $0.738-0.811$), significativamente superior a la de neutrófilos (AUC 0.651 ; $p < 0.001$) y de linfocitos (AUC 0.737 ; $p < 0.001$). El mejor punto de corte fue $RNL > 3.25$ (sensibilidad 0.78 y especificidad 0.62). Los pacientes de UCI ($n=94$) tenían una mediana de RNL de 6.82 al llegar a urgencias y de 13.07 al ser intubados, oscilando durante su ingreso, siendo de 3.8 al alta y de 16 en los que fallecieron. La mediana de estancia en UCI fue 17 días, 13 días en las altas, 18 en los *exitus*. Una $RNL > 4.91$ (Sen. $0,52$ Esp. $0,82$) en el grupo de 81 pacientes de Fuenlabrada, predecía el ingreso en UCI desde la urgencia.

Conclusiones: La RNL es un valor sencillo que aúna dos parámetros del hemograma potenciando su valor predictor y de seguimiento en los casos graves de COVID-19. Una $RNL > 3.25$ fue el mejor valor para la selección de ingreso, independientemente de otros factores del triaje. El seguimiento de la RNL muestra la evolución de la fase inflamatoria, siendo la $RNL > 4.91$ en urgencias o su rápido ascenso, predictor de ingreso en UCI, pudiendo adelantar las medidas terapéuticas para contenerla.

PO-303

LOS PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS E INFECCIÓN POR SARS-COV-2 PRESENTAN MAYOR MORTALIDAD Y ELIMINAN EL VIRUS MÁS LENTAMENTE EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL COVID-19

Maria Stefania Infante¹, Isabel González-Gascón¹, Carolina Muñoz-Novas¹, Juan Churruga¹, Maria Angeles Foncillas¹, Elena Landete¹, Karen Marin¹, Pablo Ryan¹, José-Angel Hernández-Rivas¹

¹Infanta Leonor

Introducción: Desde su identificación en China en diciembre de 2019, múltiples publicaciones apuntan a una tasa de mortalidad (TM) por COVID-19 entre $1,4\%$ y $2,3\%$, que aumenta hasta $22,4\%$ - $24,5\%$ en pacientes hospitalizados. En las series generales de pacientes con COVID-19 se describe una mediana de 20 días hasta negativización de PCR. Hay pocos datos sobre pacientes hematológicos y COVID-19, con resultados discordantes y TM entre 33% y 62% . Se requieren más datos para caracterizar el impacto real de COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas, con el fin de optimizar la toma de decisiones

clínicas.

Métodos: Análisis retrospectivo de 41 pacientes consecutivos con neoplasias hematológicas que desarrollaron COVID-19 entre el 8 de marzo y el 8 de abril de 2020 en nuestro centro. Se consideraron $38/41$ casos confirmados con cuadro clínico y/o radiológico compatible y estudio de PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo positivo. Los tres pacientes con PCR negativa, fueron diagnosticados con COVID-19 por criterios clínicos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.)

Tabla 1. Características clínicas de los 41 pacientes con neoplasia hematológica y COVID-19.

Características de los pacientes	n(%)
Sexo	
Hombre	22 (54)
Mujer	19 (47)
Edad (rango), años	76 (37-92)
Entidad hematológica	
Linfoma no Hodgkin	14 (34)
Leucemia mieloide crónica	9 (22)
Diagnóstico pendiente	8 (20)
Leucemia Aguda	4 (10)
Tronco mielodisplásico	4 (10)
Mieloma multiplo	4 (10)
Linfoma de Hodgkin	1 (2.5)
Estado hematológico	
Remisión completa	13 (32)
Remisión parcial	8 (20)
Entidad estable	11 (27)
Progresión	11 (27)
Tratamiento de neoplasia	
Alta	21 (51)
En tratamiento	8 (20)
Seguimiento (no tratado)	12 (30)
Comorbilidades	
Hipertensión	22 (54)
Entidad cardiovascular previa	15 (37)
Diabetes	9 (22)
Diagnóstico reciente	8 (20)
Insuficiencia renal	4 (10)
Neoplasia previa	4 (10)
Tratamiento anterior	4 (10)
Trasplante previo	4 (10)
Neoplasia coexistente	1 (2.5)
Alta	1 (2.5)
En UCI	1 (2.5)
Estado inmunológico	
Entidad aguda	4 (10)
Tronco estable	1 (2.5)
En UCI	39 (95)
Signos y síntomas	
Fiebre	22 (54)
Tos	17 (41)
Disnea	13 (32)
Malestar	11 (27)
Malgro	4 (10)
Cefalea	4 (10)
Tronco estable	3 (7.5)
Diarrea	3 (7.5)
Nausea	4 (10)
Síntoma atípico	3 (7.5)
Exposición	3 (7.5)
Proximidad/contacto estrecho	2 (5)
Condiciones	1 (2.5)
Tratamiento de COVID-19	
Alta	34 (83)
Remisión	32 (78)
Urgencia/UCI	18 (44)
Hospitalización	14 (34)
Intubación	8 (20)
Muerto	4 (10)
Muerto	2 (5)
Trasplante	1 (2.5)
Alta	8 (20)

Resultados: Las características de la cohorte se exponen en la Tabla 1. La mediana de edad de los pacientes era de 76 años (rango, $37-92$) y el 53% eran hombres. La fuente de transmisión era desconocida en $4/41$ (10%) casos. Siete pacientes (17%) tuvieron contacto con un familiar COVID-19 positivo. La transmisión nosocomial se confirmó en $5/41$ (15%), y parecía probable en $25/41$ pacientes (61%) que acudieron al hospital de día en los 14 días anteriores. Ningún paciente se había sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas. Veintinueve (70%) pacientes requirieron hospitalización. La severidad de la neumonía según los criterios OMS fue grave para la mayoría de los pacientes (73% , $n = 30$) y leve para el resto (15% , $n = 6$). Cinco (12%) pacientes desarrollaron síndrome de distrés respiratorio agudo y todos murieron a pesar de la admisión en UCI. Con una mediana de seguimiento de 35 días (rango, $7-49$) desde el comienzo de los síntomas,

fallecieron 15/41 pacientes. La TM de nuestra serie es 36,6% vs 16,9% de 1774 pacientes no hematológicos COVID-19 ingresados durante el mismo período (OR 2,83; IC 95% 1,48-5,41 Tabla 2.). La gravedad de la neumonía (HR 3,76; IC 95% 1,48-9,54) y la enfermedad hematológica en progresión (HR 4,41; IC 95% 1.17-9.89) se asociaron a mayor mortalidad. No se pudo encontrar asociación significativa con otras variables (tratamiento activo (HR 1,68 [IC 95% 0,59-4,79]); ≥ 3 comorbilidades (HR 2,22 [IC 95% 0,79-6,18]); ≥ 80 años (HR 1,92 [IC 95% 0,69-5,32]); eventos tromboembólicos (HR 2,14 [IC 95% 0,68-6,76]); neoplasia mieloide vs linfoide (HR 1,01; [IC 95% 0,71-1,27]). Tampoco se observaron diferencias entre los resultados de laboratorio. En los 26 supervivientes, la media de eliminación del virus fue de 32,7 días (rango 10-70).

Conclusiones: - Los pacientes con neoplasias hematológicas y COVID-19 presentan el doble de mortalidad que la población general COVID-19. - El riesgo de infección nosocomial de COVID-19 es alto en nuestra cohorte. - Los pacientes con cáncer hematológico muestran una eliminación viral más prolongada, posiblemente debido a su sistema inmune alterado.

Tabla 2. Comparativa de mortalidad entre serie global y pacientes hematológicos.

Edad	Serie global			Onco-hematológicos			Odds Ratio (IC 95%)	Valor de P
	Vivos	Exitos	% Exitos	Vivos	Exitos	% Exitos		
Todos los pacientes	1474	300	16,9	26	15	36,6	2,83 (1,48-5,41)	0,002
0-60	652	25	3,7	7	2	22,2	7,45 (1,47-37,71)	0,045
61-70	271	42	13,4	3	2	40	4,30 (0,69-26,51)	0,14
71-80	279	71	20,3	10	5	33,3	1,94 (0,85-5,93)	0,18
>80	272	162	37,3	6	6	50	1,88 (0,53-5,30)	0,27

Tabla 1.

Características de linfoma		
	Pacientes en tratamiento activo (n=72)	Pacientes sin tratamiento activo (n=61)
Edad (mediana, IQR)	70 (57-77)	69 (52-76)
Histología		
LINFO	36 (22,2)	30 (16,4)
Folicular	27 (37,5)	18 (29,5)
Otras linfomas agresivas	14 (19,4)	10 (16,4)
Otras indolentes	6 (8,3)	14 (23)
Hodgkin	9 (12,5)	7 (11,5)
Estadio al diagnóstico (n, %)		
Estadio I	3 (4,2)	6/55 (10,9)
Estadio II	7 (9,7)	11/55 (20)
Estadio III	19 (26,4)	9/55 (16,4)
Estadio IV	43 (59,7)	29/55 (52,7)
Índice pronóstico (n, %)		
Bajo riesgo	34/66 (24,2)	19/48 (39,6)
Riesgo intermedio	17/66 (25,8)	17/48 (35,4)
Alto riesgo	15/66 (22,7)	12/48 (25)
Líneas previas recibidas (n, %)		
Ninguna	0 (0)	12/59 (20,3)
Primera línea	44 (61)	35/59 (59,3)
Segunda línea	16 (22,2)	5/59 (8,5)
Tercera línea	7 (9,7)	3/59 (5,1)
Cuarta línea o más	5 (6,9)	4/59 (6,8)
Situación terapéutica (n, %)		
Tratamiento no iniciado	0 (0)	11 (18)
Observación	0 (0)	2 (3,3)
Tratamiento	52 (72,2)	0 (0)
Mantenimiento	20 (27,8)	0 (0)
Seguimiento	0 (0)	48 (78,7)
Esquema terapéutico (n, %)		
AntiCD20- CHOP like	28 (38,9)	26 (26,2)
AntiCD20- Bendá like	10 (13,9)	7 (11,5)
Quimioterapia	9 (12,5)	13 (21,3)
Inmunoterapia	20 (27,8)	6 (9,8)
Ensayo clínico	5 (6,9)	0 (0)
TPH (n, %)		
Autólogo	5 (6,9)	4 (6,6)
Allogénico	2 (2,8)	4 (6,6)
Situación de respuesta (n, %)		
SP	30 (33,3)	6 (9,8)
RC	29 (40,3)	17 (60,7)
Progresión	18 (25)	2 (3,3)
No evaluada	12 (16,7)	14 (23)

IC95% Intervalo de confianza del 95%; AntiCD20-CHOP like, R-CHOP, R-CHOP, R-GDP y otros regímenes de inmunoterapia incluyendo rituximab, AntiCD20-Bendá like, Bendamustina combinada con antiCD20 o esquema de inmunoterapia que incluye Bendamustina, TPH, Trasplante alogénico hematopoyético, SP, Respuesta parcial, RC, Respuesta completa.

PO-304

LINFOMA Y COVID-19, IMPACTO DE LA PANDEMIA EN UN ÁREA DE ALTA INCIDENCIA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Regalado-Artamendi Isabel¹, Sánchez Godoy Pedro², Velasco Alberto³, Navarro Belén⁴, Nuñez Lucía⁴, García Julio⁵, Aláez Concha⁶, Hernández Rivas José Ángel⁷, Córdoba Raúl⁸, Martos Rafael⁹, Quiroz Keina¹⁰, Cannata Jimena¹¹, Benito Laurentino¹², Estival Pablo¹³, Jiménez Ana¹⁴, Herrera María Regina¹⁵, Peñalver Javier¹⁶, Marilla Arturo¹⁷, Bastos Mariana¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Hospital Severo Ochoa; ³Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro; ⁵Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ⁶Hospital Universitario Moncloa; ⁷Hospital Universitario Infanta Leonor; ⁸Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ⁹Hospital General de Villalba; ¹⁰Hospital Universitario de Móstoles; ¹¹Hospital Universitario de la Princesa; ¹²Hospital Universitario de Getafe; ¹³Hospital Universitario Cínico San Carlos; ¹⁴Hospital Universitario 12 de Octubre; ¹⁵Hospital Universitario Infanta Sofía; ¹⁶Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ¹⁷Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla

Introducción: La infección producida por SARS-CoV-2 (COVID-19) ha supuesto una amenaza global para la salud con más de 13 millones de afectados a fecha de 15 julio 2020. La Comunidad de Madrid ha sido una de las regiones más afectadas de España y Europa. Los pacientes oncohematológicos constituyen un grupo especialmente vulnerable a cualquier tipo de infección y los síndromes linfoproliferativos, por su prevalencia, uno de los grupos más relevantes dentro de esta población. El objetivo del estudio fue analizar el comportamiento clínico y analítico de la COVID-19 y su impacto en la población con diagnóstico previo de linfoma.

Métodos: Estudio descriptivo, multicéntrico de un registro prospectivo de casos confirmados de COVID-19 (PCR SARS-CoV-2 positiva) diagnosticados entre marzo y mayo de 2020 en pacientes con diagnóstico previo de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en la Comunidad de Madrid. Se consideraron en tratamiento activo los pacientes que hubieran recibido tratamiento en los 6 meses previos. Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Resultados: Se presentan 133 pacientes (57,1% varones) con una mediana de edad de 70 años (50-74). El 79,4% presentaba alguna comorbilidad asociada siendo la más frecuente la HTA (42%).

Tabla 2.

Evolución clínica COVID-19		
	Pacientes en tratamiento activo (n=72)	Pacientes sin tratamiento activo (n=61)
Síntomas (n, %)		
Fiebre	48/63 (76,2)	40/58 (68,8)
Tos	41/63 (65,1)	36/58 (62,1)
Dinosa	26/63 (41,3)	26/57 (45,6)
Dolor torácico	11/63 (17,3)	8/57 (14)
Dinosa	6/63 (9,3)	5/58 (8,6)
Anosmia	5/63 (8,3)	5/57 (9,4)
Cefalea	4/63 (6,7)	2/57 (3,4)
Mialgias	18/63 (28)	13/57 (23)
Diarrea	11/62 (21)	11/58 (19)
Radiografía de tórax disponible (n, %)	39 (54,2)	27 (44,3)
Hallazgos radiológicos (n, %)		
Normal	8/37 (21,6)	3/22 (13,6)
Infiltrado unilateral	7/37 (18,9)	4/22 (18,2)
Infiltrado bilateral	20/37 (53,5)	15/22 (68,2)
Derrame pleural	4/37 (10,8)	2/22 (9,1)
Génesis hemagógica (n, %)		
Hemoglobina (g/dL)	10,6 (11,0-13,4)	11,7 (11,6-14,6)
Plaquetas (x10 ⁹ /mm ³)	161 (165-238)	191 (136-282)
Leucocitos (x10 ⁹ /mm ³)	6,8 (2,8-6,3)	4 (4,2-9,4)
Neutrófilos (x10 ⁹ /mm ³)	3 (3,2-4,3)	4 (3,8-9,6)
Linfocitos (x10 ⁹ /mm ³)	0,8 (0,3-0,8)	0,9 (0,5-1,1)
COVID-19 (n, %)		
D-1	41/64 (64,1)	40/58 (76,3)
D-2	11/64 (17,2)	5/59 (8,5)
D-3	12/64 (18,8)	9/59 (15,3)
Días de ingreso (mediana, IQR)	14/61 (7,4-8)	43/57 (17,4)
Tratamiento recibido (n, %)	15 (24,6)	17 (29,8)
Logramin/Respirap	36/63 (57,1)	30/58 (51,7)
Hidratación	55/63 (87,3)	49/58 (84,5)
Interferón	4/63 (6,3)	4/58 (6,9)
Acetaminofeno	16/63 (24)	20/58 (34,5)
Benzodiazep	3/63 (4,7)	3/58 (5,2)
Sulfametox	18/62 (29)	14/58 (24)
Analgésico	4/63 (6,3)	2/58 (3,4)
Plasma hiperimmune	2/63 (3,2)	1/58 (1,7)
Corticoides	91/62 (45,1)	17/57 (29,8)
Múltiples antibióticos	28/63 (44,4)	11/57 (19,3)
Desamocisina	4/63 (6,3)	4/57 (6,9)
Requerimiento máximo O ₂ (n, %)		
Alta ambiente	18/62 (29)	18/54 (33,3)
Gafas nasales 5 l/min	17/62 (27,4)	14/54 (25,9)
Gafas nasales 8 l/min	4/62 (6,5)	5/54 (9,3)
Respirap	13/62 (21,2)	13/54 (24,1)
Cámaras nasales alto flujo	4/62 (6,5)	5/54 (9,3)
Intubación orotraqueal	6/62 (9,7)	2/54 (3,7)
Ingreso en Unidad Cuidados Intensivos (n, %)		
Sí	7/62 (11,3)	4/57 (7)
No ingresado	41/62 (66,3)	40/57 (70,2)
Desempleado	14 (22,8)	13/57 (22,8)
Días ingreso UCI (mediana, IQR)	25 (19-29)	7 (7-18)
Exitos (n, %)	15/72 (20,8)	13/61 (21,3)

En el momento del diagnóstico de COVID-19, 72 pacientes (54,1%) se encontraban en tratamiento activo y 61 (45,9%) sin tratamiento activo. En estos últimos, la mediana de tiempo desde el último tratamiento recibido era de 29,2 meses (8,3-66,3). La *Tabla 1* describe la situación de la enfermedad hematológica en ambos grupos. En la *Tabla 2* se presentan las características clínicas, radiológicas y analíticas

de la COVID-19. Un 72% de los pacientes (96/133) requirió hospitalización y un 8,3% (11/133) ingreso en UCI. De estos 11 pacientes, 7 (63,6%) se encontraban en tratamiento activo y 4 (36,4%) sin tratamiento activo, todos ellos en remisión completa (RC) de su enfermedad de base. La mediana de edad en este grupo fue de 60 años (46-67). En total, 27 pacientes (20,3%) se consideraron no candidatos a UCI por edad [mediana 77 años (74-81)] y/o comorbilidades incluyendo la situación de su enfermedad hematológica. En este grupo 14 (51,9%) se encontraban en tratamiento activo y 13 (42,1%) sin tratamiento activo. Once pacientes (40,7%) se encontraban en RC; 4 (14,8%) en respuesta parcial y 5 (18,5%) en progresión, con 7 casos (25,9%) de respuesta no evaluable. La mortalidad global fue del 21% (28/133). La *Tabla 3* describe las principales características de los 28 pacientes fallecidos. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre pacientes en tratamiento activo y sin tratamiento activo [20,8% vs 21,3% ($p=0,94$)]. La mortalidad de los pacientes ingresados en UCI fue del 45,5% (6/11).

Conclusiones: Se observa un alto impacto de la COVID-19 en pacientes con diagnóstico de linfoma con más de un 70% de hospitalización y una mortalidad superior al 20% sin un claro impacto en relación a la presencia o no de tratamiento activo ni entre las distintas histologías o esquemas terapéuticos. Estamos trabajando en ampliar nuestra casuística con el fin de identificar factores predictores de evolución en esta población.

Tabla 3.

Pacientes fallecidos (n=28)	
Sexo masculino (n, %)	13 (46,4)
Presencia de comorbilidades (n, %)	26 (92,9)
Edad (mediana, RIC)	75 (64-79)
Histología	
LBDCG	7 (25)
Folicular	7 (25)
Otros linfomas agresivos	5 (17,9)
Otros indolentes	5 (17,9)
Hodgkin	4 (14,3)
Tratamiento activo (n, %)	15 (53,6)
Situación terapéutica (n, %)	
Tratamiento no iniciado	2 (7,1)
Tratamiento	13 (46,4)
Mantenimiento	2 (7,1)
Seguimiento	11 (39,3)
Lineas previas recibidas (n, %)	
Ninguna	3 (10,7)
Primera línea	15 (53,6)
Segunda línea	4 (14,3)
Tercera línea	4 (14,3)
Cuarta línea o más	2 (7,1)
Esquema terapéutico (n, %)	
AntiCD20- CHOP like	11 (39,3)
AntiCD20- Benda like	4 (17,9)
Quimioterapia	5 (14,3)
Inmunoterapia	6 (14,3)
Enfermedad activa (n, %)	11 (39,3)

LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; AntiCD20-CHOP like: R-CHOP, R-CVP, R-COMP y otros esquemas de inmunoterapia incluyendo antraciclina; AntiCD20- Benda like: Bendamustina combinada con antiCD20 o esquemas de inmunoterapia que incluyan Bendamustina; Enfermedad activa incluye pacientes pendientes de inicio de tratamiento, en respuesta parcial y en progresión.

PO-305

CARACTERÍSTICAS DE LA ANEMIA DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR COVID-19

Remacha Sevilla Angel F¹, Payán-Pernía Salvador¹, Serra Ferrer Marta¹, Companys Armengol Eva², Pariente Cano Aida², Pérez Cases Ana², Criado Casas Vanesa²

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Introducción. Los datos publicados sobre anemia en la COVID-19 provienen predominantemente de estudios en asiáticos, y apenas se ha reportado como un factor clínico a considerar^{1,2,3}, tampoco en una re-

visión de las alteraciones hematológicas⁴.

Objetivo. Evaluar las características de la anemia en pacientes ingresados por COVID-19.

Metodología. Se analizaron 200 estudios de anemia consecutivos en 182 pacientes ingresados por COVID-19. Se estudiaron dos grupos control: 36 pacientes ingresados por la enfermedad pero sin anemia (NA-COVID) y 30 pacientes con anemia de tipo crónico (ATC) sin COVID-19. En los pacientes con Hb <100 g/L se determinó la eritropoyetina sérica (Epo) y se calculó la ratio observada/prevista (O/P) según la cifra de Hb. Se recogió también la Hb al ingreso, la Hb más baja y la Hb final del ingreso. Se compararon los grupos con un ANOVA y luego se realizó un análisis multivariante (regresión logística).

Resultados. La causa de la anemia fue: ATC (n=110, 55%), ATC e insuficiencia renal crónica (IRC; n=38, 19%), anemia ferropénica (AF; n=23, 11,5%), anemia asociada a neoplasia hematológica (n=9, 4,5%), talasemia (n=9, 4,5%), anemia macrocítica asociada a fármacos (n=4, 2%), déficit de factores de maduración (n=4, 2%), anemia hemolítica (n=3, 1,5%). La cifra de Hb fue: <110 g/l en el 67,5%; <100 g/l en el 44,5%; <90 g/l en el 32,5%; y <80 g/l en un 13%. En el grupo NA-COVID, 8 de los 36 pacientes (22,2%) desarrollaron anemia durante el ingreso (2 no fueron estudiados, ATC en 5 y ATC y déficit de folato en 1). Al comparar en el análisis univariante los casos de ATC y los de ATC e IRC, se observaron diferencias en cuanto a edad, Hb (del estudio, al ingreso, la última, y la más baja), ferritina y capacidad total de transporte de Fe; en el multivariante sólo existía diferencia en la Hb última.

Cuando se contrastó el grupo de ATC con otro con ATC sin COVID-19, se hallaron diferencias en la Hb y la CCMH, pero no en el metabolismo férrico (incluida la hepcidina). En los casos con ATC o ATC-IRC y Hb <90 g/l, la ratio O/P fue <0,8 (normal 0,8-1,2) en 39 de los 42 casos, y en 13 de 15 casos con Hb <80 g/l. Como tratamiento de la anemia, 42 pacientes de los 182 recibieron transfusiones (además de agentes estimulantes de la eritropoyesis [AEE; n=7], Fe iv [n=6], vitamina B₁₂ [B₁₂; n=1], Fe oral [n=2], prednisona [n=1]); Fe iv recibieron 13 pacientes; AEE, 9 casos; Fe oral, 2 casos; B₁₂, 3; folato, 1; prednisona, 2; inmunoglobulinas, 1; y recambios plasmáticos, 1. Es de destacar que no falleció ninguno de los 9 pacientes tratados con AEE, frente a los 7 fallecidos de entre 38 (18,4%) con ratio O/P baja que no recibieron AEE.

Conclusiones. La anemia fue frecuente en pacientes ingresados por COVID-19, a diferencia de lo reportado en estudios asiáticos. La mayoría eran ATC y sólo se diferenciaban de ATC de otro origen en una Hb más baja. Un número importante de casos eran candidatos a recibir AEE, pero sólo una minoría los recibió. Destaca la buena evolución de quienes lo recibieron.

Bibliografía

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054-1062.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- Frater JL, Zini G, d’Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1:11-18.

PO-306

SEGURIDAD TRANSFUSIONAL Y SUFICIENCIA DE HEMODERIVADOS EN TIEMPOS DE COVID: UN NUEVO RETO

Pagán Ortiz Jorge¹, Candela García María José¹, Plaza López Eva María¹, Gómez Simón Antonia María¹, Revilla Calvo Nuria¹, Ferrer Marín Francisca¹, Vicente García Vicente¹

¹CRH Murcia

Introducción: En el momento actual, el riesgo de transmisión de COVID-19 a través de la transfusión parece ser teórico. A pesar de la existencia de trazas de RNA viral en el plasma de pacientes infectados, no existe evidencia de transmisión del SARS-CoV-2 por la sangre. La incertidumbre existente sobre la viremia durante el periodo de incubación o en el periodo asintomático aconseja, sin embargo, mantener medidas de precaución (Tabla1). Así, la pandemia por SARS-CoV-2 ha supuesto en España, un verdadero reto en los centros de transfusiones,

con el objetivo de conseguir un equilibrio entre seguridad transfusional y suficiencia de componentes sanguíneos (CS).

Métodos: Estudio observacional de las donaciones y donantes atendidos en Murcia entre el 01-03-20 y el 30-06-20. En este trabajo clasificamos a los donantes como caso confirmado, probable, posible o contacto (Tabla 2). La trazabilidad de los CS se hizo con el programa informático Hematos-IIG.

Tabla 1. Medidas Adoptadas.

Exclusión temporal de la donación a viajeros procedentes de áreas con transmisión local o exposición a un caso confirmado (durante el periodo de transmisión no comunitaria)
Ampliación de 7 a 14 días post-donación, de la solicitud de comunicación, por parte del donante, de síntomas sospechosos de COVID-19 (fiebre, tos y/o disnea).
Implementación de medidas de higiene con lavado de manos, uso de bata/pijama en todo momento y guantes durante la venopunción.
Distanciamiento de los puestos de extracción. Uso de sábanas desechables. Limpieza frecuente del material reutilizable. Dinamización de los procesos de entrevista/extracción. Uso de mascarillas obligatorio para la atención a donantes y desplazamiento en los vehículos del CRH.
Exclusión temporal a los trabajadores del ámbito sanitario con contacto estrecho con pacientes con COVID-19, y exposición de alto riesgo.
Distribución de CS con mayor periodo de cuarentena y/o inactivados

Tabla 2. Clasificación de los donantes en relación a la pandemia.

Caso confirmado: donante (asintomático en el momento de la donación) con prueba molecular o serología positiva en el periodo +/- 14 días de la donación;
Caso probable: fiebre y síntomas respiratorios (tos y/o disnea) sin prueba molecular o serología en los 14 días post-donación;
Caso posible: fiebre y/o síntomas no respiratorios en los 14 días post-donación y sin prueba molecular o serología
Contacto: Contacto estrecho (<2 metros durante >15 min) con caso probable o confirmado.

Resultados: De Marzo-Junio de 2020, se atendieron 17910 ofrecimientos y se obtuvieron 15200 donaciones efectivas. 16 donantes (0,1% de las donaciones) llamaron al CRH por incidencias post-donación relacionadas con la pandemia. De éstos, 6 fueron clasificados como casos probables, 2 posibles, 7 contactos y 1 confirmado. En el momento de contactar con el CRH, solo 1 de 16 donantes (asintomático) tenía test COVID realizado antes y después de la donación. Dada la no disponibilidad de test diagnósticos al inicio de la pandemia, en los donantes con síntomas sugestivos (posible/probable) o en contacto con casos de COVID, se procedió al bloqueo y destrucción de los CS que estuvieran activos en el momento de la notificación por el donante. En el caso de que hubieran sido transfundidos a pacientes, realizamos seguimiento en los receptores. En relación a los donantes clasificados como contactos, se realizó seguimiento telefónico. Solo 1 de los 7 contactos desarrolló síntomas durante el seguimiento y a 3/7 se les hizo con posterioridad test COVID, siendo todos ellos negativos. La media de tiempo transcurrido entre la donación y la realización de test COVID fue de 25 días. En relación a los donantes clasificados como caso probable/posible (n=8), se obtuvieron 15 CS: 8 Concentrados de Hematíes y 7 Unidades Individuales de Plaquetas (IPUs) formando parte de 7 pools. 10/15 CS fueron destruidos y 5/15 fueron transfundidos, 3 de ellos tras desbloqueo por PCR-COVID negativo en el donante y 2 (ambos IPUs) ya habían sido transfundidos en el momento de la información post-donación. En ambos casos, el seguimiento en los pacientes-receptores no evidenció clínica sospechosa de infección vírica posttransfusional. De los 8 donantes catalogados como caso probable/posible, a 4 se les hizo con posterioridad test COVID por PCR o serología, siendo el resultado en todos los casos negativos. El IPU del único caso de donante asintomático, con estudio COVID positivo antes (IgM pos) y después de la donación (PCR pos) fue trasfundido en un pool de plaquetas. La PCR-COVID del receptor de este pool fue negativa. En el momento de la donación, los resultados del test serológico, eran desconocidos para el donante.

Conclusiones: En nuestra Comunidad, el porcentaje de la población de donantes expuesta al SARS-CoV-2 ha sido bajo, incluso entre donantes que han desarrollado síntomas sospechosos de COVID con posterioridad a la donación. Entre los casos probables o confirmados de COVID, no evidenciamos casos de infección transmitida por la transfusión.

PO-307

REORGANIZACIÓN Y CAMBIO DE ACTIVIDAD ASISTENCIAL EN UNA UNIDAD DE HEMOFILIA DE REFERENCIA DURANTE LA ÉPOCA DE PANDEMIA POR COVID-19

Martínez García Maria Fernanda¹, Suito Alcantara Milagros¹, Álvarez Martínez Eva¹, Juárez Giménez Juan Carlos¹, Fernández Sarmiento Carmen¹, Soto Bonet Nuria¹, Cardona López Raquel¹, Gironella Mesa Mercedes¹, Benitez Hidalgo Olga¹

¹Hospital Universitario Vall d Hebron

Introducción: La pandemia por el novel coronavirus SARS-CoV-2 obligó a los hospitales del mundo a adaptar su trabajo con el objetivo de optimizar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados de COVID-19, y evitar nuevos contagios. En el caso de las unidades encargadas del tratamiento de pacientes crónicos como lo es la Unidad de Hemofilia (UH) del Hospital Vall d Hebron, se tomaron medidas específicas desde el 9 de marzo en las cuales se redujo la plantilla presencial de profesionales y se restringieron las visitas presenciales de pacientes a la unidad priorizando las consultas telemáticas con el objetivo de evitar desplazamientos al hospital y contagios intrahospitalarios. Describimos el cambio en la organización de la UH, así como el cambio en la asistencia sanitaria brindada durante los 73 días (9 de Marzo 2020 - 20 de Mayo 2020) de estado de alarma debido a la pandemia por COVID-19 decretado por el hospital.

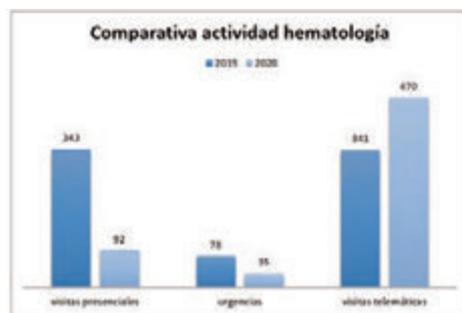


Figura 1. Comparativa de la actividad de hematología UH.

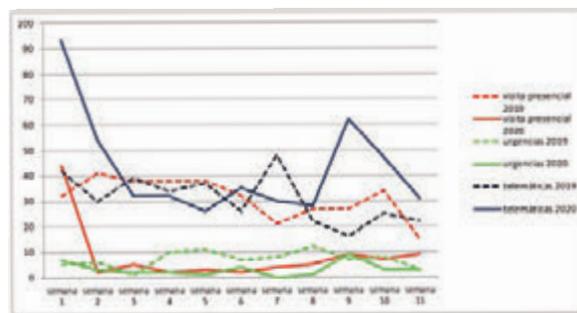


Figura 2. Evolutivo de actividad por semana en comparación con el mismo periodo de 2019.

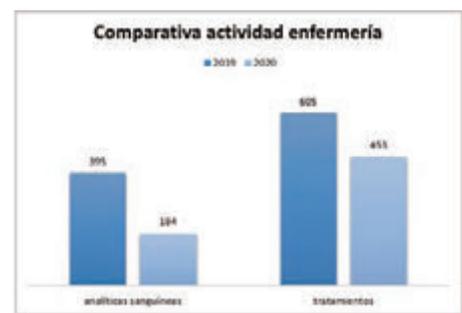


Figura 3. Comparativa actividad enfermería en números

Métodos: Se recogieron datos del número de visitas médicas presen-

ciales, urgentes y telemáticas. Así mismo se analizó la actividad de enfermería al recoger los datos de analíticas y tratamientos administrados. Los datos fueron comparados con los del mismo periodo del año previo. Se describe también el cambio de actividad por parte del servicio de farmacia quienes instauraron el programa de “Home Delivery” con el cual enviaron a domicilio la medicación hemostática a los usuarios de la unidad.

Resultados: Durante el periodo estudiado se observó una reducción del 73% en las visitas presenciales y un aumento del 38% de las visitas telemáticas (telefónicas) respecto al mismo periodo del año anterior. (Figura 1). La actividad por semanas se detalla en la Figura 2. Los tratamientos administrados en la UH disminuyeron un 25% y la realización de analíticas un 53%. (Figura 3). El programa de “Home Delivery” dispensó el 95% de la medicación hemostática para consumo mensual en domicilio (230 envíos refrigerados) a un total de 124 pacientes en el periodo de estudio. La organización de los envíos supuso un aumento de llamadas telefónicas entre el equipo de farmacia y enfermería con los pacientes del 400%, para la coordinación y confirmación de la recepción de los envíos, así como para reforzar la adherencia al tratamiento.

Conclusiones: La pandemia por COVID-19 ha obligado a los sanitarios a utilizar cada vez más las diferentes técnicas de telemedicina con el fin de ofrecer atención sanitaria sin que el paciente se desplace al hospital. Esto supuso un cambio en la atención médica de la unidad de hemofilia en la que disminuyó la asistencia presencial y aumentó la asistencia telemática.

Tres pacientes recibieron tratamiento con corticoides y en uno de ellos además se llevó a cabo recambios plasmáticos terapéuticos (no se administró rituximab por haber recibido previamente tocilizumab). En total recibió 5 recambios. En todos los pacientes se objetivó buena respuesta, con disminución progresiva de parámetros de hemólisis y recuperación de la cifra de hemoglobina en controles posteriores al alta.

Conclusiones: La etiología autoinmune puede ser una de las causas de anemia en los pacientes diagnosticados de enfermedad por SARS-CoV-2. Además, según los datos presentados, en todos los casos el cuadro de AHAI se produjo en estadios severos de la enfermedad. Su sospecha clínica y diagnóstico precoz permitiría un tratamiento adecuado. El reclutamiento de un mayor número de casos, aclarará si existe una enfermedad hematológica subyacente en los pacientes diagnosticados de AHAI y enfermedad por SARS-CoV-2 grave.

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla 1.

Caso	Sexo	Edad	Antecedentes	Tratamiento	Inicio de síntomas	Evolution	Tratamiento	Evolution	Tratamiento	Evolution
A	Mujer	76	HTA	Subcutánea de rFVIIa	18/03/20	Estable	1.5 U/ml	1.5 U/ml	1.5 U/ml	1.5 U/ml
B	Mujer	70	Negativo	Subcutánea de rFVIIa	18/03/20	Estable	1.5 U/ml	1.5 U/ml	1.5 U/ml	1.5 U/ml
C	Mujer	55	Negativo	Subcutánea de rFVIIa	18/03/20	Estable	1.5 U/ml	1.5 U/ml	1.5 U/ml	1.5 U/ml
D	Mujer	34	Negativo	Subcutánea de rFVIIa	18/03/20	Estable	1.5 U/ml	1.5 U/ml	1.5 U/ml	1.5 U/ml

PO-308

INFECCIÓN POR VIRUS SARS-COV-2 Y ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

García Pérez Eduardo¹, Ramos Ruperto Luis¹, Dos Santos Ortas Abel¹, Ramírez López Andrés¹, Lázaro del Campo Paula¹, De la Cruz Benito Beatriz¹, Kerguelén Fuentes Ana Esther¹, Hernández Maraver Dolores¹, Veyo Llorente Aurora¹, Jiménez Yuste Victor¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: La infección por el virus SARS-CoV-2 engloba unas manifestaciones clínicas muy variables entre distintos grupos de pacientes, desde infección asintomática/paucisintomática hasta cuadros de neumonías severas con evolución a síndrome de distrés respiratorio agudo, endotelio patía y en estadio avanzado cuadro de liberación de citoquinas proinflamatorias con elevada mortalidad. Presentamos cuatro casos con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) durante la infección por SARS-CoV2.

Métodos: Hemos recogido de forma retrospectiva los datos de cuatro pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentaron anemia durante su ingreso con resultado positivo para el test de antiglobulina directa (TAD). Todos fueron positivos para la técnica de PCR de SARS-CoV2 en nasofaringe y orofaringe. Las características de dichos pacientes quedan recogidas en la *Tabla 1*. El estudio inmunohematológico se llevo a cabo en el Servicio de Banco de Sangre del Hospital Universitario La Paz, donde se evaluó el grupo AB0, Rh, TAD poliespecífico y mono específico y escrutinio de anticuerpos irregulares. Se suspendieron todas las técnicas manuales para evitar posibles propagaciones de la enfermedad.

Resultados: De los cuatro pacientes estudiados, dos eran de sexo femenino y dos masculino. La media de edad fue de 62 años (rango, 54-72). Entre los antecedentes, solo uno presentó algún factor de riesgo para desarrollar una forma severa de COVID-19 (hipertensión arterial). Todos los casos presentaron neumonía bilateral objetivada por TC de tórax; dos con ingreso en UVI por síndrome de distrés respiratorio y liberación de citoquinas con necesidad de intubación orotraqueal y drogas vasoactivas. Todos recibieron tratamiento específico para SARS-CoV-2 con hidroxiquina y tres de ellos precisaron de tocilizumab por síndrome de liberación de citoquinas. En cuanto a la anemia hemolítica, en todos se objetivaron alteraciones analíticas relacionadas con hemólisis. La cifra de hemoglobina al ingreso se encontraba en rango de la normalidad en todos los pacientes, disminuyendo en más 4g/dl en todos los casos. El TAD se llevó a cabo con una media de 11 días desde el inicio de la sintomatología (rango, 4-15). Tres de ellos fueron positivos para Anti-IgG y negativo para Anti-C3d, y uno de ellos positivo para Anti-IgM. En este último se objetivó activación del complemento.

PO-309

HOSPITAL DE DIA ONCOHEMATOLÓGICO Y COVID-19: ADECUANDO LOS PROCESOS ASISTENCIALES A LA MEDICINA DEL FUTURO

Martos Martínez R¹, Yuste Platero M¹, González Arias E¹, Bermejo Martínez L², Villa González B¹, Domingo González A¹, Beltran Alvarez P², Naya Errea D², González Medina J², Pascual Martínez A², Velasco Valdazo A³, López Lorenzo J.L⁴, Llamas Sillero P⁴

¹Hospital Universitario General De Villalba; ²Hospital Universitario Infanta Elena Valdemoro; ³Hospital Universitario Rey Juan Carlos Móstoles; ⁴Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La pandemia originada por el coronavirus (COVID-19) ha supuesto un cambio en la forma tradicional de asistencia, obligándonos a incluir procesos clínico-asistenciales de atención no presencial, donde prime la seguridad del paciente y se mantenga la mejor calidad asistencial y humana. Estos procesos asistenciales instaurados durante la pandemia, para pacientes oncohematológicos, que reciben tratamiento en Hospital de Día (HD) y que son especialmente vulnerables, están basados en riesgo/beneficio, y pretenden evitar desplazamientos innecesarios al HD y posibles contagios, pero manteniendo una atención que obtenga los mejores resultados medidos en conceptos de salud.

Metodología: Estudio retrospectivo (9/marzo-30/junio). Incluidos todos los pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico en HD. Principales patologías: Linfomas no-Hodgkin, linfomas Hodgkin, Mieloma Múltiple y SMD. Se establecieron protocolos de manejo (consultas no presenciales) y asistenciales: mejora en acceso al HD (registro entrada, control síntomas y temperatura, mascarilla e higiene de manos, distancia entre puestos de tratamiento e información a familiares (con adaptación salas de espera). La recogida clínica se realizó mediante registros codificados en la historia informatizada y comprendió: tratamientos completados/retrasados, supervivencia, tasas infección covid-19, exitus). El seguimiento no presencial se evaluó con formularios clínicos a través del portal del paciente o contacto directo (teléfono) para situaciones donde no era posible vía web.

Resultados: Atendidos 194 pacientes (n=23 pacientes de otros centros). 100% pasó el control de acceso. Consultas totales (n=388). Ciclos quimioterapia administrados (n=481). 100% atendidos en ubicación adecuada. Pacientes tratados n=188 (97%), suspendidos/retrasados n=6 (3%) todos covid positivo. Infecciones covid documentadas n=17 (9%). Exitus n=5 (2%) todos covid positivo. Realizadas 135 consultas no presenciales, correspondientes a consulta nadir (toxicidad), evitando desplazamientos (y riesgo de posible contagio) a 71 pacientes.

Humanización: realizadas 260 llamadas por personal sanitario de HD, dando soporte a pacientes/familiares con información clínica diaria. Grado de satisfacción 100% de los acompañantes con la información recibida, la periodicidad y la seguridad clínica en el hospital

Conclusiones: Los procesos asistenciales instaurados, han permitido que el HD oncohematológico funcione con normalidad durante la epidemia, asumiendo pacientes de otros centros, con bajo índice de suspensión de tratamientos, infecciones o exitus. Las nuevas formas de asistencia (consultas no presenciales a través del portal del paciente), permiten mantener una adecuada calidad asistencial (excelentes datos en seguridad del paciente) y humana (evitando contagios y desplazamientos innecesarios) favoreciendo una relación médico paciente más estrecha y cercana, y que debe ser la base de la medicina del futuro.

PO-310

EVALUACIÓN DE LA HEPICIDINA, LA INTERLEUCINA 6 Y LA FERRITINA EN PACIENTES COVID-19

Remacha Sevilla Ángel Francisco¹, Serra Ferrer Marta¹, Carmona Labrada Cindy¹, Martínez Páez Judith¹, Jiménez Pulido Alba¹, Casas Martín Laura¹, Sánchez García Jana¹, Payán- Pernía Salvador¹

¹Hospital de Sant Pau

Introducción: Una respuesta hiperinflamatoria se asocia a gravedad de la COVID-19, en relación a una tormenta de citoquinas muy similar a la observada en la hemofagocitosis linfocitaria (HLH) secundaria. En este contexto, la hepcidina (HEP), otros mediadores inflamatorios, y el metabolismo férrico deberían alterarse.^{1,2}

Objetivo. Evaluar la hepcidina, la IL-6 y el metabolismo férrico en pacientes con COVID-19.

Metodología: En 108 pacientes ingresados en un hospital terciario por COVID-19 se evaluó el metabolismo férrico (incluido el receptor soluble de transferrina -sTFR- en 77 casos), la IL-6 (en 61 casos) y la HEP, junto con otros datos analíticos y clínicos. De éstos, 36 no presentaban anemia (NT-COVID); 40, anemia de tipo crónico (ATC); 16, anemia ferropénica (AF); el resto (n=16), otros tipos de anemia. Se compararon los grupos mediante el ANOVA, luego se realizó un análisis multivariante (regresión logística).

Resultados: En el análisis univariante, la HEP se correlacionó positivamente con la proteína C reactiva (PCR; R=0,41; p<0,0001), la FT (R=0,27; p=0,007), y los días totales de ingreso y de ingreso en UCI; la correlación fue negativa con el sTFR (R= -0,29; p=0,0011). La IL-6, en el conjunto de casos en que se determinó, no se correlacionó con la HEP, aunque sí en los casos con anemia (R=0,34, p=0,05). En el estudio multivariante, la HEP se correlacionó con la PCR, la Hb inicial, la FT y el sTFR (R=0,554). Por subgrupos, en los pacientes anémicos, la HEP sólo se correlacionó (R=0,56) con la PCR (positivamente) y con el TFR (negativamente); en los casos de ATC, sólo se observó correlación con la PCR (R=0,61; p<0,0001). Como era de esperar, la HEP fue inferior en las AF que en las ATC (p<0,0001, diferencia -Dif- 58 ng/ml; IC: 33-84). En cambio, no hubo diferencias en la IL-6. Los pacientes ingresados NT-COVID presentaron diferencias con un grupo hospitalario sin anemia ni COVID-19, respecto a la PCR, la FT, el sTFR y la HEP. Ninguna de estas variables (FT, HEP, sTFR, IL-6) se relacionó con la supervivencia o con la presencia de eventos tromboembólicos.

Conclusiones. En pacientes ingresados con COVID-19 la concentración de HEP se relacionó con la inflamación (PCR) y con el estado férrico (TFR); y con la IL-6 sólo en los pacientes con anemia. Es de destacar que, a pesar de la hiperinflamación, la HEP fue capaz de diferenciar entre AF y ATC. Los pacientes sin anemia también tenían elevada la HEP, en consonancia con la alta frecuencia de ATC en la COVID-19. La HEP se relacionó con los días totales de ingreso y de ingreso en la UCI, pero no con la supervivencia o la trombosis.

Bibliografía

1. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol.* 2005;11(1):14-23.
2. Ginzburg YZ. New diagnostic tools for delineating iron status. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019 (1):327-336.

PO-311

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR COVID-19 CON ANEMIA

Remacha Sevilla Angel F¹, Payán-Pernía Salvador¹, Serra Ferrer Marta¹, Criado Casas Vanesa², Sales García Xavier², Sánchez García Jana², Pérez Cases Ana²

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Er-itropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Introducción. La enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2, la COVID-19, se describió por primera vez en diciembre de 2019 en China. Desde entonces, ha causado cientos de miles de muertos. Las alteraciones hematológicas, como la linfopenia, la trombocitopenia, la hiperferritinemia o el aumento del dímero D, se han situado entre las primeras y más frecuentemente reportadas. En cambio, respecto a la anemia, muy pocos estudios han valorado su trascendencia clínica en este contexto^{1,2}.

Objetivo. Evaluar las características clínicas de los pacientes ingresados por COVID-19 con anemia.

Metodología. Entre el 16 de marzo y el 17 de mayo del 2020 se realizaron 200 estudios de anemia (EBA) en 182 pacientes ingresados por COVID-19. Además, como controles, se estudiaron un grupo de 36 pacientes ingresados también por la enfermedad, pero sin anemia (NA-COVID). Junto con los datos del estudio de anemia, se recogieron los siguientes datos clínicos y biológicos: Hb inicial, Hb previa al alta, la Hb más baja durante el ingreso y Hb en el EBA; los días de ingreso y los días de ingreso en UCI (excluidos los no candidatos); la evolución final (alta o fallecimiento); y presencia y tipo de enfermedad tromboembólica (ETE). Los datos descriptivos, la comparación entre grupos (ANOVA, Chi cuadrado) o el análisis multivariante se efectuaron con el programa estadístico SPSS.

Resultados. Treinta y cinco pacientes de los 182 con anemia fallecieron (19,2%), mientras que no se produjo ningún fallecimiento en el grupo NA-COVID ($\chi^2=7,4$; $p=0,007$). Los pacientes fallecidos tenían menor Hb, más edad y menor sideremia en el análisis multivariante. Los días de ingreso y de ingreso en UCI se relacionaron en el análisis multivariante con la proteína C reactiva y la hepcidina, además de la edad y la Hb en cada uno de los diferentes momentos especificados. Se objetivaron 38 episodios de ETE en 28 pacientes de los 182 con anemia (15%); de los 38 episodios, 30 correspondieron a ETE venosa (ETE_V); de los 28 pacientes, 22 presentaron ETE_V (2 de ellos presentaron también eventos arteriales). Tanto la ETE como la ETE_V se relacionaron con la cifra de Hb más baja durante el ingreso y la de reticulocitos. No se observó una relación entre ETE global y el fallecimiento en los pacientes con anemia. En cambio, la ETE_V se asoció con una tendencia ($p=0,08$ prueba exacta de Fisher).

Conclusiones. En este estudio se demuestra que la anemia en pacientes ingresados por COVID-19 se asocia a mayor tasa de mortalidad, a ingreso más prolongado y a enfermedad tromboembólica. A la vista de estos resultados, es recomendable estudiar la anemia de estos pacientes y, si es posible, corregirla.

Bibliografía

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054-1062. 171 casos Anemia en 29 (15%) no supervivientes 26% vs 11 supervivientes (p=0,0094). Wuhan. PLt < 100 7%. Al parecer la Hb no incluida en el estudio multivariante.
2. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1:11-18.

PO-312

IMPACTO DE LA PANDEMIA POR SAR-COV-2 EN EL SERVICIO DE TRANSFUSIÓN DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRANSFUNDIDOS CON COVID-19

Pons Escoll Verónica¹, Linares Alberich Mónica¹, Ferraro Rosset Mariana¹, Amaya Aguilar Isabel¹, Porrás Paradas Juan Manuel¹, Ribas Badia Esperanza¹, Vilches Martínez Marc¹, Domínguez Ruiz Luis¹, Ruiz Rodríguez Juan Carlos², Parra López Rafael¹

¹Banc de Sang i Teixits-Hospital Vall d'Hebron; ²Servicio de Medicina Intensiva.

Hospital Vall d'Hebron

Introducción: La pandemia por el coronavirus SAR-COV-2 ha representado un desafío sin precedentes para las organizaciones sanitarias. Los Bancos de Sangre se han enfrentado al reto de mantener las reservas necesarias de componentes sanguíneos (CS) aun desconociendo los requerimientos transfusionales en este tipo de pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes COVID-19 transfundidos.

Características de los pacientes	Valor
Edad (años)--media (rango)*	64 (27-97)
Edad (años)--media (rango) en ingresos UCI*	60 (31-75)
*Pacientes adultos	
Sexo-- n (%)	84 (64,6%)
Hombres	
Mujeres	46 (35,4%)
Grupo sanguíneo-- n (%)	
O positivo	51 (39,2)
A positivo	49 (37,7)
Otros	30 (23,1)
Antecedentes patológicos--n(%)	
Enfermedad neoplásica	23 (17,7)
Cardiopatía	29 (22,3)
Neumopatía	14 (10,8)
Insuficiencia renal	21 (16,2)
Hipertensión arterial	66 (50,8)
Dislipemia	45 (34,6)
Diabetes Mellitus	44 (33,8)
Obesidad	35 (26,9)
Sin antecedentes	21 (16,2)
Eventos trombóticos--n (%)	33 (25,4)
Sangrados-- n (%)	35 (26,9)
Mayores	22 (62,9)
Anticoagulación previa	23 (65,7)
Evento trombótico previo	11 (31,4)
Estancia en UCI (días)--media (rango)	20,6 (2-86)
Días de ingreso--media (rango)	37,6 (1-107)
CS transfundidos por paciente--media (rango)	6 (1-80)
CS transfundidos según grupos--media (rango)	
ECMO	18 (1-80)
No ECMO	3 (1-25)
Exitus	46 (35,4)

Objetivo/Método: Analizar las características de los enfermos COVID-19 que recibieron CS y los factores que determinaron el número de transfusiones en un hospital universitario de tercer nivel. Se realizó un estudio retrospectivo en un único centro, donde se incluyeron todos los episodios transfusionales en pacientes con COVID-19 desde el 9 de marzo al 3 de mayo de 2020. Se excluyeron los enfermos en régimen de transfusión crónica con una PCR positiva aislada. Se registraron variables demográficas, clínicas, parámetros analíticos y evolución. Se establecieron 4 grupos según necesidades transfusionales (1, 2-4, 5-8, más de 8 transfusiones) y se examinaron las diferencias mediante el test ANOVA.

Resultados: En el periodo de estudio, se transfundieron 206 pacientes con COVID-19. 130 enfermos (418 episodios transfusionales) cumplían los criterios de inclusión para el análisis. Esto representa el 6,2% de los 2084 ingresos hospitalarios por COVID-19 en el mismo periodo. La media de edad en los pacientes adultos fue de 64 años (rango: 27-96); sólo hubo dos casos pediátricos. El 64,6% (n=84) fueron hombres. El 72,3% de los enfermos (n=94) ingresaron en UCI y 23/94 casos precisaron de soporte con ECMO. El resto de características se muestran en Tabla 1. De los 418 episodios transfusionales, en el 90,2% se administraron concentrados de hemáties, en el 16,3% plaquetas y en el 6,5% plasma. En cuanto al umbral de transfusión se pueden diferenciar dos grupos; en los pacientes con soporte ECMO se transfundió con una Hb

media de 8,9 g/dl y plaquetas de 102 x 10⁹/L y en el resto, con una Hb media de 7,8 mg/dl y 64 x 10⁹/L plaquetas. Al comparar los grupos definidos según rango transfusional respecto a las variables clínico-analíticas, se observó que el ingreso en UCI, la presencia de sangrado, la necesidad de ECMO, el número de días de ingreso, los niveles elevados de dímero D y de ferritina mostraron diferencias estadísticamente significativas (p<0,05), asociándose a una mayor necesidad de CS.

Conclusiones: En nuestra cohorte, los pacientes COVID-19 transfundidos son fundamentalmente los ingresados en UCI, y los que precisan de soporte con ECMO tienen unos requerimientos transfusionales y un umbral de transfusión superiores. Diferentes variables clínicas y analíticas que podrían implicar gravedad definen a los grupos de pacientes con mayor necesidad de CS.

*Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses.

PO-313

“MONOCYTE DISTRIBUTION WIDTH” (MDW) COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Gómez Rojas Sandra¹, Pérez Segura Gloria¹, Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo¹, Poza Santaella María¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, Lalueza Blanco Antonio¹, González Medina José², Martínez López Joaquín¹

¹HU 12 de octubre; ²HU Infanta Elena

Introducción: En la infección por el virus SARS-CoV-2, se ha establecido que la respuesta hiperinflamatoria, es la principal causa de complicaciones y muerte. Esta compleja disfunción inmune podría ser diferente a la que ocurre en otro tipo de sepsis. En ella el monocito parece tener un papel fundamental. Dada la gravedad del cuadro clínico, numerosos estudios están encaminados a detectar marcadores pronósticos que identifiquen a pacientes con alto riesgo de complicaciones de forma precoz. El parámetro Monocyte Distribution Width (MDW), se ha propuesto como marcador precoz de sepsis, basado en diferencias en el tamaño y volumen de los monocitos tras su activación en respuesta al estímulo infeccioso. El objetivo de nuestro estudio es estudiar el valor del MDW como marcador pronóstico en pacientes con coronavirus de forma temprana, así como establecer un punto de corte que pueda detectar a los pacientes con alto riesgo de fallo respiratorio (FR) y éxitus (E).

Métodos: Estudio monocéntrico, observacional y retrospectivo. Realizado entre febrero y abril de 2020. El estudio incluyó una n de 200 pacientes > de 18 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR. Se analizaron las muestras de la primera analítica del paciente, recogidas en tubo de EDTA3k, en analizador UniCel® DxH 900 (Beckman Coulter, Inc.). Se recogieron como variables analíticas: el WBC, CBC, MDW, PCR y PCT, y como variables de los pacientes: edad, sexo, FR (ventilación mecánica invasiva) y éxitus. La población COVID19 positiva fue dividida en 2 grupos: FR vs no FR y E vs no E. El estudio comparativo del valor del MDW entre estos grupos mediante t-test y el mejor punto de corte establecido con curva ROC fue realiado por el método clásico de Youden. El nivel de diferencias en el AUC se calculó por el método de De Long *et al*.

Resultados: El total de pacientes incluidos fue de 200, sin diferencias estadísticamente significativa entre grupos para edad y sexo. El MDW presentaba una distribución normal. La media de MDW en FR fue de 27 U vs la media de MDW en no FR de 24,7 U (p<0,001). Se estableció como punto de corte MDW >27, con AUC: 0,662, presentando una S del 40% y especificidad de 84%. Se obtuvo un VPP: 96,37%. MDW en relación con E: la media en E fue de 27,4 U y la media en no E de 24,9 U (p<0,001). Con punto de corte de MDW >26,3 presentó un AUC: 0,65 con S: 40,8%, especificidad de 80,9% y VPP: 92%. Estudiamos también el valor de la PCR en pacientes con E, siendo la media en E de 6,2 ng/mL, y en no E: 11,6 ng/mL (p< 0,001). Con punto de corte de PCR >11,39 se obtuvo un AUC: 0,67 con S: 45% y especificidad de 87%.

Conclusiones: El MDW tiene valor para detectar de forma temprana pacientes con riesgo de complicaciones en pacientes con COVID19, estableciéndose un valor de MDW por encima de 27 U para FR y de 26,3 U para E. Predice con bastante fiabilidad el pronóstico en estos pacientes. Aporta la ventaja frente a otros marcadores, como la PCR, de la rapidez en la obtención de resultados, siendo más coste-efectivo.

MDW EN RELACION A FALLO RESPIRATORIO

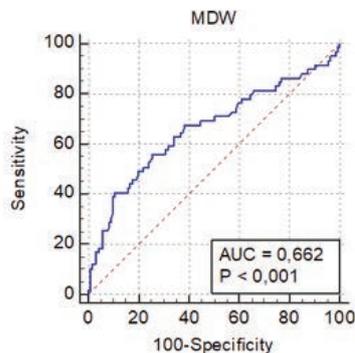


Figura 1.

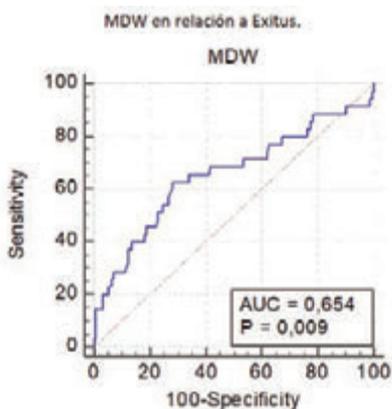


Figura 2.

Tabla 1. Datos clínicos: HTA: Hipertensión; IAM: Infarto Agudo de Miocardio, MPA: Acido Microfenólico, HCQ: Hidroxicloroquina, LPV/r: Lopinavir-Ritonavir; Beta-1b IFN: Beta-1b Interferón; CS: corticosteroides; FMO: Fallo Multiorgánico; PIP-TZ: Piperacilina-Tazobactam; SMZ-TMP: Trimetoprima-Sulfametoxazol, CAZ/AVI: Ceftazidima-avibactam.

Pacientes	1	2	3	4	5
Edad	36	45	60	54	50
Antecedentes Personales	Sobrepeso	Trasplante Renal (2005), Rechazo crónico (2019), HTA, Anemia crónica, Ciclosporina A, MPA, Prednisona, Dabeposina a	Asma	HTA, Obesidad, Epilepsia	HTA, Obesidad, IAM
Tratamiento habitual previo	-	-	-	Oxcarbazepina, Lamotrigina	-
Clinica COVID-19	Fiebre, tos, mialgia.	Dinosa.	Fiebre, tos, disnea.	Tos, dolor torácico pleurítico.	Fiebre, dolor abdominal.
Hallazgos Radiológicos	Opacidades bilaterales multifocales.	Opacidades bilaterales multifocales y derrame pleural.	Neumonía intersticial. Infiltrado basal derecho.	Opacidades bilaterales multifocales.	Infiltrado en vidrio deslustrado en base derecha.
Tratamiento COVID-19	HCQ, LPV/r, Beta-1b IFN, Bolos CS	Bolos CS, Tocilizumab, Plasma hiperimmune	HCQ, LPV/r, Beta-1b IFN, Bolos CS.	HCQ, LPV/r, Tocilizumab.	HCQ, Bolos CS, plasma hiperimmune, ASA, MPA
Evolución	-Ventilación mecánica -Shock séptico -Fracaso Renal	-Ventilación mecánica -Copolmonarite -Bacteriemia	-Ventilación mecánica -Sobrecarga bacteriana -Foco renal	-Ventilación mecánica -Shock séptico -FMO -Hepatitis isquémica y pancreatitis	-Ventilación mecánica -Hematuria hemática y pseudonecrosis -Fallo Renal y Fallo Hepático
Antibióticos	Ceftriaxona, Meropenem, Linezolid	PIP-TZ, Meropenem, Linezolid, SMZ-TMP DS, Gentamicina, Ciprofloxacina, Cloxacilina, Fosfomicina	PIP-TZ, Meropenem, Linezolid, Vancomicina	Meropenem, Vancomicina	Ceftriaxona, Doxiciclina, Meropenem, Metronidazol, CAZ/AVI, Daptomicina
Resolución	Alta	Exitus	Alta	Exitus	Exitus

Tabla 2. Situación analítica previa a aspirado Médula Ósea. VCM: Volumen Corpuscular Medio, APTT: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado, PCR: Proteína C Reactiva, FG: Filtrado Glomerular, ALT: Alanino Aminotransferasa, AST: Aspartato Aminotransferasa.

Pacientes	1	2	3	4	5
Hemoglobina/g/dL	7	7,3	6,7	8,6	8,9
VCM, fL	87,7	89,5	99,8	94,6	80,4
Reticulocitos, %	2,81	0,91	20,02	2,38	1,75
Plaquetas, $1 \times 10^3 / \mu\text{L}$	255	240	380	135	225
Leucocitos, $1 \times 10^3 / \mu\text{L}$	9200	8500	12100	9200	2900
Neutrófilos, %	65	89	85,4	83,7	35
Linfocitos, %	10	3,7	8,4	11,1	28,7
Monocitos, %	24	6	4,8	2,4	34,6
Tiempo Protrombina, s	12,2	14,8	12,1	11,2	16,7
APTT, s	24,2	33,5	22,6	33,4	45,5
Fibrinógeno, mg/dL	617	588	259	455	800
Dímero D, ng/mL	2408	2117	12061	2098	1295
PCR, mg/dL	22,40	1,86	1,12	2,46	25,90
Procalcitonina, ng/mL	13,8	3,23	2,54	8,30	0,61
Ferritina, ng/mL	875,5	359	3517,1	238,8	10283
Urea, mg/mL	115	112	171	102	54
Creatinina, mg/dL	2,78	2,62	1,2	0,55	0,55
FG, mL/min	28	28,2	49,2	106,6	104,4
Sodio, mmol/L	142	140	145	153	138
Potasio, mmol/L	5,2	3,7	3,9	3,7	4,3
Lactato Deshidrogenasa, U/L	811	687	1722	1668	1033
Trpsmina, ng/mL	0,01	0,12	0,47	0,11	<0,01
ALT, U/L	39	45	231	43	214
AST, U/L	54	56	274	178	581
Fosfatasa Alcalina, U/L	159	446	88	91	1246
Bilirrubina, mg/dL	1,2	2,5	0,5	0,4	1,8
Triglicéridos, mg/dL	467	168	241	330	231
Interleuquina 6, pg/mL	55,23	2985	-	118,1	275,40

PO-314

ESTUDIO MEDULAR EN CINCO PACIENTES CON COVID-19

Colás Lahuerta Blanca¹, Escribano Serrat Silvia¹, González Fernandez Fernando Ataulfo¹, Calo Pérez Aida¹, Menendez Cuevas Marina¹, Cubillas Garcia de la Torre Damian¹, Alfayate Lobo Ana¹, Estival Monteliu Pablo¹, Martín Gulino Horacio¹, Gomez Alvarez Miguel¹, Iñigo Rodriguez Belen¹, Medina Salazar Sissy Fiorella¹, Bolaños Calderón Estefania¹, Daorta Melisa A.¹, Moreno Paredes Nahir¹, López Garcia Alberto¹, Cabello Clotet Noemi¹, Martinez Sagasti Fernando¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: La fisiopatología de la afectación por SARS CoV-2 no está totalmente definida todavía. Sin embargo, la bibliografía disponible describe una excesiva activación del sistema inmune innato, desembocando en un estado hiperinflamatorio con tormenta de citoquinas, que recuerda a la Linfocitosis Hemofagocítica (HLH) Secundaria. De la misma manera, se ha sugerido la presencia de hemofagocitosis a nivel de la médula ósea (MO). A este respecto, se describen a continuación los resultados del estudio de MO de cinco pacientes afectados de SARS CoV-2.

Materiales y Métodos: El presente trabajo consiste en una serie de cinco casos, en los que se realizó estudio de MO. Los pacientes fueron seleccionados según el criterio de su médico facultativo. Se trataba de pacientes con infección por SARS CoV-2 confirmada, con mala evolución. Se buscaba descartar infección, infiltración por enfermedad neoplásica, o síndrome hemofagocítico. Se llevó a cabo de aspirado de MO, así como frotis de sangre periférica (FSP). El examen morfológico de los mismos fue realizado por dos observadores del Servicio de Hematología del HCSC.

Tabla 3. Hallazgos morfológicos de Aspirado Médula Ósea (MO) y Frotis Sangre Periférica (FSP).

Paciente	1	2	3	4	5
Proeritroblasto(%)	1.7	3.4	2.2	2.6	2.4
Eritroblasto basófilo(%)	2.5	2.4	6.5	14.8	9
Eritroblasto polirromatario(%)	6.4	2.8	16	21.6	17
Eritroblasto ortocromatario(%)	14	4.8	8.7	30.4	28.2
Prorubricito(%)	9.6	5.6	3.3	4	3.4
Mielocito(%)	11.3	8.8	6	8.2	8.1
Metamielocito(%)	22.1	15.2	8.3	7.4	5.1
Cáncer(%)	8.1	6.4	3.8	0.2	2.9
Neutrófilo(%)	1.1	29	23.7	5	2.2
Eosinófilo(%)	4.3	5	1	0.2	2.7
Linfocito(%)	13.4	9	14.5	3.4	10
Megacilo y promegacilo(%)	2.3	2	1	0.2	2.7
Célula plasmática(%)	0.7	2	2.8	0	3.2
Histiocito(%)	0.8	3	0.5	0.4	1.9
Blasto(%)	1.7	0.6	0.5	0.4	0.2
Hallazgos morfológicos relevantes MO	Normocelular. Desviación izquierda de serie medular. No se han observado fenómenos de hemofagocitosis. No displasia. No paratosis ni células extrañas a las de la MO.				
Hallazgos relevantes FSP	Refuerzo de la granulación y desviación izquierda de los neutrófilos. Esquistocitos (<1%).				

Resultados: Los antecedentes personales relevantes y la evolución clínica de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La situación analítica previa a la realización del aspirado de MO se expone en la Tabla 2. Los resultados del estudio del aspirado de MO y FSP se resumen en la Tabla 3. En todos los casos se extrajeron cultivos de MO, que resultaron negativos.

Conclusiones: El HLH es un síndrome hiperinflamatorio que resulta en fallo multiorgánico, pudiendo ser secundario a infecciones, neoplasias u otras enfermedades. El diagnóstico se lleva a cabo según una serie de criterios de laboratorio, los cuales carecen de especificidad de manera aislada. El estudio de MO pretende ayudar al diagnóstico diferencial, pero el hallazgo de hemofagocitosis en la médula tampoco es patognomónico. En nuestra experiencia, ninguno de los cinco pacientes estudiados presentaba hemofagocitosis en MO. Pese a haberse publicado casos aislados en pacientes SARS CoV-2, en las series de necropsias de hígado y pulmón no se describe este fenómeno. Destaca sin embargo la existencia de lesiones microvasculares con microtrombosis, que predominan sobre el componente inflamatorio. Esto sugiere la existencia de un daño endotelial sistémico como base del daño multiorgánico. En este sentido hemos observado esquistocitos en los FSP de cuatro pacientes, aunque en un porcentaje menor (<1%) al necesario para establecer el diagnóstico de anemia microangiopática. Todo esto parece indicar que se esté sobreestimando en la COVID-19 la importancia del estado hiperinflamatorio, suponiendo este más un proceso local pulmonar, que un síndrome con afectación multiorgánica.

No existen conflictos de intereses

PO-315

REPERCUSIÓN EN LA ACTIVIDAD TRANSFUSIONAL EN UN HOSPITAL GENERAL DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

Marín Morí K¹, González Gascón y Marín I¹, Foncillas García MA¹, Muñoz Novas C¹, Infante M¹, Churruca Sarasqueta J¹, Landete Hernández E¹, Quesada Sánchez M¹, Panizo Echaui I², Barona Galeano S¹, Hernández Rivas JA¹

¹Hospital Universitario Infanta Leonor, ²Hospital Univeristario Infanta Leonor

La pandemia COVID-19 ha afectado a casi todos los servicios hospitalarios, incluidos los servicios de transfusión. Sin embargo, la actividad

transfusional en un Hospital General durante éste período no se ha analizado antes.

Diseño Y Métodos De Estudio: Se realizó un estudio retrospectivo para evaluar la actividad transfusional desde el 15 de marzo al 14 de abril de 2020 en un Hospital General Universitario de Madrid. Durante este mes, con pocas excepciones, el hospital se convirtió en un centro “COVID-19”. Además, se compararon las tasas de transfusión durante este período de tiempo y el mismo período durante los últimos 4 años.

Resultados: Del 15 de marzo al 14 de abril de 2020, se transfundieron 254 componentes sanguíneos, lo que resultó en una reducción del 49,3% respecto al año anterior. Es de destacar que, en pacientes críticos, la relación transfusión de concentrados de hematíes (CH) / cama disminuyó significativamente durante este período (0,92) en comparación con la de los últimos cuatro años (2,70) (P = 0,02). Además, 106 componentes sanguíneos (95 CH; 11 concentrados de plaquetas) fueron transfundidos a solo 36 de 1,348 pacientes con COVID-19 (2,7%). La razón principal de la transfusión de CH en pacientes con COVID-19 de nuestra serie, fue la enfermedad subyacente previa (44%) seguida del sangrado (25%) y anemia inflamatoria (25%).

Conclusiones: En nuestro estudio apreciamos una disminución importante en la actividad transfusional durante la pandemia de COVID-19, especialmente en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los resultados de este estudio sugieren que la infección por COVID-19 generalmente no precisa transfusión de hemoderivados, siendo las principales causas de transfusión en estos pacientes su patología de base o hemorragias.

Tabla 1. Componentes sanguíneos transfundidos desde el 15 de marzo - 14 de abril 2020. Comparación últimos 4 años y pandemia COVID-19.

Componentes Sanguíneos	2016	2017	2018	2019	2020
CH	453	391	436	385	225
Pool plaquetas	51	54	34	33	29
PFC	32	32	18	83	0
Total	536	477	488	501	254

(CH: Concentrado de hematíes; Pool: pool de plaquetas; PFC: Plasma Fresco Congelado)

Tabla 2. Número de componentes sanguíneos transfundidos en la Unidad de Cuidados Intensivos en los últimos cuatro años frente a 2020 (período del 15 de marzo al 14 de abril)

Componentes Sanguíneos	Ratio últimos 4 años: N° componentes sanguíneos /N° camas UCI	Ratio N° Componentes Sanguíneos/N° camas UCI 2020	P-valor
CH	2.70	0.92	0.02
Pool plaquetas	0.49	0.04	0.1
PFC	1.35	0	0.01
Total	4.88	1.00	

(CH: Concentrado de hematíes; Pool: pool de plaquetas; PFC: Plasma Fresco Congelado, UCI: unidad de cuidados intensivos)

PO-316

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS DEL TOCILIZUMAB DURANTE LA PANDEMIA DE LA COVID-19

Domínguez JJ¹, Yáñez L¹, Fernández N¹, Sánchez M¹, Iruzubieta P¹, Giménez T¹, Ocio EM¹, Bermúdez A¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: El tocilizumab (TCZ), un inhibidor del receptor de la interleukina-6 actualmente utilizado de forma generalizada en pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria grave o síndrome de liberación de citocinas asociado, presenta como efectos secundarios según ficha técnica un 1-2% de leucopenia y trombopenia y hasta un 7% de riesgo de infecciones. El objetivo del estudio fue evaluar la incidencia de estas complicaciones en las tres primeras semanas tras la administración del fármaco en el nuevo contexto utilizado.

Material y métodos: Estudio descriptivo observacional retrospectivo en nuestro centro de 76 pacientes con infección por SARS-CoV2 que reci-

bieron al menos una dosis de TCZ intravenoso de 400-800mg desde marzo hasta finales de abril de 2020. Se determinó la aparición de anemia (Hb <10 g/dL), neutropenia (<1 x 10⁹/L) y trombopenia (<100 x 10⁹/L) en los días +1, +7, +14 y +21 tras su administración así como la incidencia de infecciones entendidas como clínica compatible y cultivo positivo.

Tabla 1.

TABLA I		n = 76
DEMOGRAFÍA Y ANT. PERSONALES		
Edad, Mn (RIC)	63,6 (51, 1-73,7)	
Sexo varón (%)	56 (73,7%)	
Hipertensión (%)	34 (44,7%)	
Dislipemia (%)	34 (44,7%)	
Diabetes Mellitus (%)	18 (23,7%)	
Cardiopatía (%)	7 (9,2%)	
Enf. autoinmunes (%)	6 (7,9%)	
Inmunosupresión (%)	4 (5,2%)	
Enfermedad renal (%)	8 (10,5%)	
EVOLUCIÓN		
Días de ingreso, Mn (RIC)	26 (17-34)	
Estancia en UCI (%)	37 (48,7%)	
Días de UCI, Mn (RIC)	16 (10-27)	
Mortalidad (%)	11 (14,5%)	
PaO ₂ / FiO ₂ , Mn (RIC)	182 (127-267)	
IL-6, Mn (RIC)	125 (59-169)	
Hb pre-TCZ, Mn (RIC)	13,0 (12-14,3)	
PMN pre-TCZ, Mn (RIC)	5250 (3800-7100)	
Plaquetas pre-TCZ, Mn (RIC)	238 (171-305)	

Mn=Mediana; RIC=Rango intercuartílico; Hb=Hemoglobina; PMN=Neutrófilos; Plaquetas=Plaquetas

Tabla 2.

TABLA II		n = 76
Hcq (%)	75 (98,7%)	
Días Hcq, Mn (RIC)	7 (5-10)	
L/R (%)	74 (97,4%)	
Días L/R, Mn (RIC)	12 (7-14)	
B-IFN (%)	20 (26,3%)	
días B-IFN, Mn (RIC)	4 (2-6)	
GLC (%)	30 (39,5%)	
días GLC, Mn (RIC)	7 (3-11)	
Anakinra (%)	11 (14,5%)	
Dosis de Tocilizumab:		
1 dosis	52 (68,4%)	
2 dosis	10 (13,2%)	
3 dosis	10 (13,2%)	
4 dosis	4 (5,3%)	

Mn=Mediana; Hcq=Hidroxicloroquina; L/R=Lopinavir/Ritonavir; B-IFN=Beta-interferón; GLC=Glucocorticoides

Tabla 3.

TABLA III		n = 29
Bacteriemias, (%)	14 (48,3%)	
*Staphylococcus coagulasa negativos	8 (51,1%)	
*Enterococcus spp.	6 (42,9%)	
Infecciones del tracto respiratorio, (%)	11 (37,9%)	
*S.aureus	4 (36,4%)	
*Enterococcus spp.	3 (27,4%)	
*Candida spp.	2 (18,2%)	
*Pseudomonas spp.	1 (9,1%)	
*VHS-1	1 (9,1%)	
Infecciones del tracto urinario, (%)	3 (10,3%)	
*E. faecium	2 (66,7%)	
*C. albicans	1 (33,3%)	
Colitis por C. difficile, (%)	1 (1,3%)	

Resultados: Las características de los pacientes y los tratamientos recibidos se describen en las Tablas 1 y 2. Quince (19,7%) pacientes presentaron citopenias: Siete (43,8%) anemia, cinco (14,5%) neutropenia y cuatro (31,3%) trombopenia. Un paciente desarrolló trombopenia y anemia simultáneamente. Tres pacientes desarrollaron neutropenia <0.5 x 10⁹/L, que requirió una o dos dosis de G-CSF. Comparado frente a los que no desarrollaron toxicidad hematológica, no se encontraron diferencias significativas en la edad ($p=0,165$), requerimientos de UCI ($p=0,328$), número de dosis de tocilizumab ($p=0,363$), tratamiento con beta-interferón ($p=0,746$) o anakinra ($p=0,682$). El desarrollo de citopenias no se asoció a un incremento en la mortalidad ($p=0,497$) pero sí a un aumento de la estancia media hospitalaria (20,8 vs 31,0 días; $p=0,04$). Veintinueve (38,2%) pacientes desarrollaron complicaciones infecciosas, con una mediana de aparición de 10 días (7-13,5). La descripción de éstas se recoge en la Tabla 3. Doce (15,8%) pacientes presentaron más de una infección. La mayoría ocurrieron en pacientes que estuvieron en UCI ($p<0,001$). Su desarrollo aumentó significativamente la estancia media hospitalaria (16,7 vs. 32,8 días; $p<0,001$) y se observó una mayor tendencia de fallecimientos (24,1% vs 8,5%, $p=0,092$). Con respecto a la influencia de otros tratamientos, se observó una tendencia de mayor riesgo infeccioso en los pacientes que recibieron también beta-interferón ($p=0,071$), y, curiosamente, existió una disminución significativa en el número de infecciones en los tratados con glucocorticoides ($p=0,032$).

Conclusiones: La aparición de citopenias y de complicaciones infecciosas en los pacientes con COVID-19 en tratamiento con TCZ ha sido frecuente. Casi un 20% de los pacientes han presentado descenso en alguna de las series, y tres necesitaron tratamiento con G-CSF. Esta complicación podría estar interferida por la toma de otros fármacos concomitantes y por el contexto proinflamatorio exagerado del SARS-CoV2 a nivel pulmonar. Hemos evidenciado más de un tercio de complicaciones infecciosas tras TCZ, la mayoría bacteriemias por gérmenes coagulasa negativos, observando de forma paradójica una reducción de las mismas al asociar tratamiento corticoideo.

PO-317

QUÉ REPRESENTAN LA HEMOGLOBINA Y LA FERRITINA EN EL PACIENTE INGRESADO POR COVID-19?

Zalba Marcos Saioa¹, Otamendi Goicoechea Isabel¹, Zabalegui Goicoechea María Ascensión¹, Galbete Jimenez Arkaitz¹, Urrechaga Igartua Eloisa², Ongay Burgui Eva³, García Erce José Antonio⁴

¹Complejo Hospitalario de Navarra; ²Biocruces Bizkaia Research Institute; ³Hospital García Orcoyen; ⁴Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

Introducción: En la infección grave por SARS-CoV2 es característica la linfopenia y el aumento del Dímero D (DD), con elevación de proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL6) y velocidad de sedimentación globular (VSG). Hay estudios que observan disminución de los niveles de hemoglobina (Hb) en casi un 50% de los pacientes. En esta situación de activación inmune aguda puede darse una anemia inflamatoria con el consiguiente mecanismo protector, con retención de hierro de la circulación sanguínea para evitar que el virus invada los órganos, al tiempo que aumenta la eficacia de la inmunidad celular. En los casos de inflamación, el desequilibrio de la homeostasis férrica se debe a una mayor retención de hierro en las células del sistema retículo-endotelial. Estos pacientes presentan niveles de ferritina muy elevados como reactante de fase aguda inflamatoria. Hay estudios que plantean la hemólisis o alteración del hematíe como causa de la hiperferritinemia e incluso proponen tratamiento con quelantes del hierro. Nuestro objetivo es evaluar el comportamiento de la hemoglobina y los parámetros férricos en pacientes ingresados por COVID-19.

Métodos: Se trata de un estudio observacional multicéntrico en el que se han recogido parámetros analíticos de pacientes ingresados afectados por COVID-19. Se han recogido datos básicos de edad y género y los siguientes parámetros analíticos: Hb, Ferritina, IST, Haptoglobina, PCR, LDH, IL-6, DD y SO₂.

Resultados: Se han analizado los resultados analíticos de 1.336 pacientes ingresados, afectados de COVID-19. Al ingreso presentan una Hb media de 13,2gr/dl con ferritinas elevadas (mediana 508,8) pero con IST bajo (media 19,3). La ferritina como reactante mantiene relación significativa con los otros reactantes, la PCR y la LDH (coeficiente de cor-

relación positiva, aumentan ambos parámetros, aunque exclusivamente la LDH presente una relación lineal relevante). La haptoglobina se ha analizado en pacientes que presentaban Hb por debajo de 10gr/dl y ferritina elevada y en ningún caso estaba consumida (haptoglobina media 310,25). La evolución de la hemoglobina, representa una disminución lenta y progresiva en los pacientes con más días de ingreso, sin llegar a cifras de anemia severa. De los pacientes analizados basalmente, 493 continuaban ingresados a la semana y presentaban una analítica con mejoría significativa de los reactivos de fase aguda pero con disminución de la Hb y aumento del DD.

Conclusiones: - La Hb es un parámetro estable en los pacientes afectos COVID-19, que disminuye en situaciones graves y esta disminución aumenta en los pacientes con más días de hospitalización. - No se hemos detectado datos de hemólisis. - A pesar del importante perfil inflamatorio con cifras de ferritina especialmente elevadas, la anemia inflamatoria en la mayoría de los pacientes no es grave y el IST medio esta en rango de ferropenia asociada, por lo que sugerimos que algunos de estos pacientes podrían mejorar con la administración de hierro y eritropoyetina.

No se ha recibido ninguna financiación para este estudio.

Conflicto de interés: Ninguno para este trabajo. Se ha realizado por iniciativa propia de los autores. Se han recibido ayudas a congresos y honorarios por cursos, conferencias y /o material didáctico de Vifor, Sandoz, Zambon y Jansen.

Tabla 1.

Valores al ingreso, basales.		
Variable		Valor
Edad	Media (sd)	62.9 (18.9)
Sexo	Hombre	754 (56.4%)
	Mujer	582 (43.6%)
Hb	Media (sd)	13.2 (1.9)
PCR	mediana (IQR)	46.3 (105.7)
Filtrado glomerular	mediana (IQR)	87.2 (24.2)
LDH	media (sd)	338.1 (161.4)
Ferritina	mediana (IQR)	508.8 (876)
DímeroD	mediana (IQR)	735.0 (1099.0)
Hierro	mediana (IQR)	32.5 (37.0)
Transferrina	media (sd)	184.8 (57.8)
IST	media (sd)	19.3 (21.8)
Cobalamina	mediana (IQR)	443.0 (238.0)
IL-6	mediana (IQR)	33.2 (33.4)
Saturación O2	media (sd)	92.3 (4.6)

Tabla 2.

Relación entre variables basales:		
Variable	Coefficiente correlación Pearson	p-valor
Hb-Ferr	0.008	0.804
Hb-VSO2	-0.055	0.571
Ferr-PCR	0.354	<0.001
Ferr-ILEU6	0.110	0.348
Ferr-LDH	0.610	<0.001
Ferr-HSAT	0.209	0.056

Tabla 3.

Resultados: Pacientes con medida repetida a la semana (5-9 días): 493			
Variable	Inicio	Semana	p-valor
Hb (n=485) ¹	13.0 (2.0)	12.6 (2.0)	<0.001
Ferr (n=277) ²	712.4 (1133.8)	679.0 (853.3)	<0.001
PCR (n=465) ²	104.6 (137.0)	52.4 (65.0)	<0.001
FGL (n=462) ²	86.4 (26.0)	88.7 (21.0)	<0.001
DD (n=338) ²	720.0 (800.0)	1027.0 (1577.0)	<0.001
LDH (n=170) ¹	321.8 (121.1)	268.8 (104.9)	<0.001

¹media (sd) test t para muestras emparejadas

²mediana (IQR) test U Mann Whitney

PO-318

EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN Y LAS COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ASOCIADAS AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CRÍTICOS

Borrero Borrego Asuncion¹, Veiga Vaaz Alvaro¹, Lorenzo Pérez Marcos¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Fernandez-Caldas González Paula¹, De La Nuez Melian Haridian¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Cabezas De La Cruz Marcos¹, Navarro García Nira¹, Quintana Paris Laura¹

¹Hugcdmegrin

Introducción: Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV2 múltiples estudios han reportado el impacto pronóstico de las alteraciones en los tiempos de coagulación sobre la supervivencia. Debido a la coagulopatía producida varios consensos de expertos han recomendado la aplicación activa de anticoagulantes para los pacientes con afectaciones severas.

Métodos: En el presente trabajo se ha realizado un análisis retrospectivo de los pacientes ingresados en Unidad de Cuidado Intensivos (UCI) en nuestro centro. Se recogieron los parámetros de la coagulación al ingreso, la terapia anticoagulante empleada, así como los eventos tromboticos y hemorrágicos surgidos, teniendo como objetivo demostrar implicaciones pronósticas en la supervivencia.

Resultados: Se han incluido 30 pacientes (edad mediana: 68 años [rango: 38-83]), la mayoría de género masculino (17). La práctica totalidad presentaba algún FRCV o patología pulmonar previa (25). Los parámetros de la coagulación al ingreso hospitalario fueron comparados entre los supervivientes y los no supervivientes (Tabla 1). Cuatro pacientes (13,3%) presentaron criterios diagnósticos de coagulopatía intravascular diseminada (CID) al ingreso según los criterios de la ISTH, sin relacionarse con una mayor mortalidad. Ningún paciente cumplió criterios de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) al ingreso. La dosis de heparina en UCI fue administrada a dosis variables (profiláctica 14, intermedias 7 y terapéuticas 9), sin encontrarse diferencias significativas en función de la supervivencia. Cuatro pacientes (13,3%) presentaron eventos tromboticos durante su ingreso en UCI (3 TEP y 1 trombosis vena cava) con implicación sobre la mortalidad, OR 12,60 (95% IC, 1,07-148,13; p=0.048). Siete pacientes (23,3%) presentaron eventos hemorrágicos (4 mayores), estando 5 de ellos heparina a dosis terapéuticas (4 debidas al tratamiento del evento trombotico). Los eventos hemorrágicos no se correlacionaron significativamente con la mortalidad. Al último seguimiento, tras una mediana de 22 (3-97) días ingreso hospitalario, 8 pacientes (26,7%) habían fallecido siendo el motivo principal la insuficiencia respiratoria.

Conclusiones: La coagulopatía por SARS-CoV-2 es una entidad compleja de difícil abordaje y diferente a las coagulopatías conocidas, con una clara tendencia trombotica, pudiendo implicar un peor pronóstico. En nuestro estudio, y según lo reportado en la bibliografía se evidencia una implicación pronóstica de los niveles elevados del D-dímero al ingreso. Los pacientes ingresados en UCI en nuestro centro presentaron un mayor número de complicaciones hemorrágicas que tromboticas, por lo que se ha de evaluar cuidadosamente el riesgo/beneficio de la terapia anticoagulante.

Declaro no tener conflicto de intereses.

Tabla 1. Parámetros de coagulación de pacientes con SARS-CoV-2 al ingreso.

Parámetro Mediana (rango)	Rango normal	Total n=30	Supervivientes n=22	No supervivientes n=8	P valor
Edad		68 [38-83]	68 [38-81]	73 [63-83]	0,14
Sexo (H/M)		17/13	14/8	3/5	0,20
TP ratio	<1,26	1,21 [1,02-1,73]	1,20 [1,08-1,73]	1,22 [1,02-1,68]	0,51
TTPA ratio	<1,21	0,98 [0,81-1,26]	1,01 [0,81-1,26]	0,95 [0,89-1,03]	0,30
D-Dímero (mcg/ml)	0-0,50	0,87 [0,33-62,33]	0,86 [0,41-2,03]	1,06 [0,33-62,33]	0,04

PO-319

ESTUDIO DE LAS SUBPOBLACIONES DE MONOCITOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)

González-Santillana Clara Isabel¹, Forés Rafael¹, Fernández-Maqueda Cristina¹, Vargas Juan Antonio¹, Castejón Raquel¹, Mateos José Miguel¹, Garrido Sara¹, García Pilar¹, Guevara María Paloma¹, López de los Mozos Ana Isabel¹, Núñez Lucía¹, Alonso Rosalía¹, Álamo José Ramón¹, Benítez Ángela¹, Liébana Marta¹, Bocanegra Ana¹, Duarte Rafael¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: Los monocitos de sangre periférica se dividen en 3 poblaciones en función de la expresión de CD14/CD16: "clásicos", CD14+/CD16- (Mon1); "intermedios" CD14+/CD16+ (Mon2) y "no-clásicos" CD14dim/CD16+ (Mon3). Estas subpoblaciones llevan a cabo funciones muy heterogéneas, como su interacción con el endotelio (Mon3), migración a los tejidos, fagocitosis y diferenciación a células dendríticas. Su distribución relativa puede cambiar en el contexto de inflamación o infección, otros coronavirus han demostrado infectar los monocitos, pero su papel en la COVID-19 aún no está establecido.

Métodos: Se analizaron las subpoblaciones de monocitos de 121 pacientes ingresados en nuestro centro con diagnóstico de enfermedad COVID-19 grave, entre marzo-mayo de 2020, mediante citometría de flujo (Navios EX@/Kaluza@ Software). La sangre periférica se marcó en un único tubo con HLA-DR-FITC, CD16-PE, CD3-ECD, CD14-PC5.5, CD45-PC7 y CD20-APC. Los resultados se correlacionaron con parámetros de laboratorio (hemograma, proteína C reactiva (pCr), ferritina, IL-6 y dímero-D). Se analizó también la intensidad del HLA-DR en Mon1.

Resultados: La edad media fue de 68 años (rango 15-96), el 71% eran hombres, todos excepto 8 presentaron neumonía con PCR SARS-CoV-2+ en el 90% y 15 de los 121 precisaron ingreso en UCI. Se observaron 3 patrones diferentes: el patrón A (43,8% de los casos) mostraba más de un 90% de Mon1 con pérdida de las poblaciones de Mon2 y Mon3; el patrón B (30,6%) se definía por una mayor expresión de Mon2 con pérdida de Mon3 y el patrón C (25,6%) presentaba unas subpoblaciones próximas a la normalidad. Los pacientes con COVID-19 mostraron una disminución del porcentaje de Mon3 en comparación con los controles. (3,5% vs 7,8%, p<0,001). Sin embargo, los pacientes que precisaron ingreso en unidad de cuidados intensivos mostraron una mayor expansión de los Mon2 (p=0,034) y Mon3 (p=0,009) en comparación con los que no ingresaron. El patrón A se observó más frecuentemente tras varios días de evolución (mediana 7 días), presentaba menor expresión de DR, mayor linfopenia y niveles más elevados de IL-6. El patrón B se observó en estadios más precoces (2 días) y mostró mayor elevación de la pCr (63 mg/L vs 18/11 mg/L en A y C). El patrón C fue más frecuente en convalecientes (13 días), se asoció a mayores niveles de dímero D y a más eventos trombóticos (33% vs 10/15% en A y B). La disminución en la expresión de DR y el aumento en los niveles de pCr se asociaron con un aumento en el riesgo de mortalidad (p<0,05); mientras que con el resto de parámetros no se observaron diferencias significativas.

Conclusiones: Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que los monocitos/macrófagos juegan un papel importante en la COVID-19. Hemos identificado tres patrones de monocitos que difieren a lo descrito en individuos sanos y en otras infecciones virales. Este patrón podría tratarse de un fenómeno evolutivo y asociarse con patrones inflamatorios distintos, pudiendo estar los Mon3 implicados en los fenómenos trombóticos del virus. El estudio de las subpoblaciones monocitarias podría suponer una técnica rápida y accesible para identificar a pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de evolución desfavorable.

PO-320

INFLUENCIA DEL GRUPO SANGUÍNEO SOBRE LA GRAVEDAD Y MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON COVID-19

Tamayo Velasco Alvaro¹, De la Fuente Graciani Ignacio¹, Gómez García Lara María¹, Jiménez García María Teresa¹, Sanchez Rodríguez Alba¹, Hijas Villaizan Milagros¹, Caballero Berrocal Juan Carlos¹, Pérez Martínez Carmen¹, Acevedo García Rosa¹, García Bacelar Ana¹, Bourgeois García Monique¹, Golvano Guerrero Eva María¹, Bombín Canal Carolina¹, Cebeira Moro María José¹, García de Coca Alfonso¹, Cuello

García Rebeca¹, Pérez González Sonia¹, Gonzalo Benito Hugo¹, Martín Fernández Marta², Peñarrubia Ponce María Jesús¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid; ²Hospital Universitario Río Hortega

Introducción: En diciembre de 2019, una nueva cepa de coronavirus, SARS-CoV-2, apareció en Wuhan, China. La epidemiología y fisiopatología de la enfermedad no se conocen completamente. El virus genera una rápida activación de la respuesta inmune innata, especialmente en pacientes que desarrollan una enfermedad grave. La influencia de los grupos sanguíneos en la evolución y severidad de la enfermedad se ha comenzado a describir (1), sin hallazgos claramente establecidos. Sin embargo, algún estudio ya apunta a un aumento en la susceptibilidad en individuos del grupo sanguíneo A (2). El objetivo de este estudio es establecer la asociación entre el aumento de gravedad en pacientes del grupo A con respecto al resto. Asimismo, establecer si se aprecia un aumento en la mortalidad hospitalaria.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes: las variables continuas se representan como [mediana, (rango intercuartil, RIC)]; las variables categóricas se representaron como [%], (n). REA, Unidad de Reanimación; PCR, proteína C reactiva; n.s., no significativo.

		Grupo Sanguíneo A (n=55)	Otros Grupos Sanguíneos (n=45)	p valor
Características	Edad [años, mediana (RIC)]	70 (15)	66 (16)	n.s.
	Sexo [%] (n)	55,6 (30)	59,1 (26)	n.s.
	Cardiopatía	20 (11)	13,3 (6)	n.s.
	EPOC	10,9 (6)	4,4 (2)	n.s.
	Asma	3,6 (2)	0 (0)	n.s.
	HTA	54,5 (30)	37,8 (17)	n.s.
	Insuficiencia renal crónica	3,6 (2)	2,2 (1)	n.s.
	Hepatopatía crónica	3,6 (2)	0 (0)	n.s.
	Ictus	1,8 (1)	0 (0)	n.s.
	Diabetes mellitus	0 (0)	2,2 (1)	n.s.
	Obesidad	12,7 (7)	11,1 (5)	n.s.
	Cáncer	9,1 (5)	0 (0)	0,038
	Enfermedad autoinmune	1,8 (1)	0 (0)	n.s.
	Tratamientos previos, [%] (n)	Corticosteroides	3,6 (2)	4,4 (2)
Hormonosteroideos		12,7 (7)	13,3 (6)	n.s.
Estatinas previas		43,6 (24)	31,1 (14)	n.s.
Betabloqueantes		14,5 (8)	6,7 (3)	n.s.
Inmunosupresores		9,1 (5)	2,2 (1)	n.s.
IECA		18,2 (10)	13,3 (6)	n.s.
ARA II		18,2 (10)	13,3 (6)	n.s.
Gravedad	Índice de Charlson, [mediana]	3 (2)	2 (2)	0,037
	Ingreso en REA, [%] (n)	45,5 (25)	33,3 (15)	n.s.
	Ventilación mecánica, [%] (n)	38,2 (21)	24,4 (11)	n.s.
	Mortalidad hospitalaria, [%] (n)	27,3 (15)	11,1 (5)	0,044
Medidas al diagnóstico, [mediana (RIC)]	PCR (mg/L)	97 (113)	63 (158)	n.s.
	Procalcitonina (ng/ml)	0,15 (0,38)	0,09 (0,20)	n.s.
	Dímero D (ng/ml)	983 (1700)	907 (1250,25)	n.s.
	LDH (U/L)	321,50 (159,25)	300 (147)	n.s.
	CPK (U/L)	87,50 (112)	87 (106,25)	n.s.
	Plaquetas (cél./mm ³)	191000 (84500)	237000 (139500)	0,014
	Leucocitos (cél./mm ³)	7270 (5750)	7390 (3965)	n.s.
Linfocitos (cél./mm ³)	735 (735)	940 (601)	0,039	
Neutrófilos (cél./mm ³)	5665 (5172,50)	5250 (3965)	n.s.	

Tabla 2. Análisis multivariante para evaluar la asociación entre el grupo sanguíneo A y el índice de Charlson.

	Análisis multivariante para índice de Charlson				
	B	Error	[CI 95%]	p	
Estatinas previas	1,386	0,288	0,81	1,96	< 0,001
Hormonas tiroideas	0,937	0,411	0,12	1,75	0,025
Grupo sanguíneo A	0,582	0,281	0,02	1,14	0,041

Tabla 3. Proporción de los grupos sanguíneos dentro de los pacientes no supervivientes.

	Mortalidad hospitalaria	p valor test χ^2
Grupo Sanguíneo A	75%	0,044
Otros Grupos Sanguíneos	25%	

Métodos: Se reclutaron prospectivamente 100 pacientes adultos diagnosticados de COVID-19 que ingresaron en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid para recibir tratamiento entre el 23 y el 27 de marzo de 2020. A todos ellos se les realizó el grupo sanguíneo de manera man-

ual. Se recogieron datos clínicos y epidemiológicos. Las diferencias entre las variables continuas se establecieron a través del test U de Mann Whitney. Para las variables clínicas y demográficas se utilizó el test Chi-cuadrado para variables categóricas. Para evaluar la asociación entre el grupo sanguíneo A y el Índice de Charlson se realizó un análisis de regresión lineal multivariante mediante el método automático de pasos hacia adelante. Aquellos potenciales factores de confusión que mostraron una $p < 0,1$ se introdujeron en dicho modelo como variables de ajuste. Para estudiar si los pacientes con un grupo sanguíneo A tenían una mayor mortalidad, se calcularon los porcentajes de los grupos sanguíneos en los pacientes no supervivientes y se realizó un test de Chi-cuadrado para evaluar su nivel de significación.

Resultados: En cuanto a la edad y la composición de género los dos grupos fueron similares. Con respecto a las comorbilidades, el grupo de pacientes con grupo sanguíneo A presentó con mayor frecuencia cáncer. Los tratamientos previos de ambos grupos de pacientes fueron similares. Los pacientes con grupo sanguíneo A presentaron una mayor gravedad, representada por el Índice de Charlson así como un mayor porcentaje de no supervivientes, en comparación con los pacientes con otros grupos sanguíneos. Además, este grupo de pacientes presentó un menor conteo de plaquetas y linfocitos con respecto al otro grupo (Tabla 1). El análisis de regresión lineal multivariante mostró que el grupo sanguíneo A es un factor independientemente asociado al Índice de Charlson (Tabla 2). El cálculo de frecuencias y el test de Chi-cuadrado demostraron que el grupo sanguíneo A lleva asociada una mayor mortalidad hospitalaria que el resto de grupos sanguíneos (Tabla 3).

Conclusión: En el contexto de una infección por SARS-CoV-2, el grupo sanguíneo A se asocia de forma independiente a una mayor gravedad, representada por el Índice de Charlson. Además, existe una relación entre la presencia de este grupo sanguíneo y una mayor mortalidad hospitalaria.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener.

Bibliografía

1. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 17 de junio de 2020;509:220-3.
2. Göker H, Alada Karakulak E, Demiro lu H, Ayaz Ceylan ÇM, Büyüka ik Y, Inkaya AÇ, et al. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. Turk J Med Sci. 4 de junio de 2020;

PO-321

SERIE DE CASOS DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS INFECTADOS POR SARS-COV-2 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN

Parrilla Navamuel L¹, Rodríguez Alén J.A.¹, Albiño Salazar K.G.¹, Figaredo García-Mina G.¹, De la Torre de la Paz M.¹, Gómez Roncero M.I.¹, Daza Pozo S.¹, Moreno Ramírez S.¹, Alonso Aldama M.I.¹, Botón Contreras E.¹, Pérez Rodríguez G.¹, Muñoz Gama A.¹, Román Barbero A.¹, Casado Montero F.¹, Abío Calvete M.O.¹, Coello Casana de Portugal C.², Rodríguez Hidalgo A.¹, Rollón Simón N.¹, Cuesta Tovar J.¹

¹Hospital Virgen de la Salud de Toledo; ²Hospital Virgen de la Salud de Toledo

Introducción: La infección por coronavirus SARS-CoV-2 ha sido calificada como pandemia y declarada emergencia de salud pública internacional. Los pacientes hematológicos tienen diferentes grados de inmunosupresión que podrían suponer un riesgo añadido. Debido a la repercusión de esta infección a nivel internacional y el desconocimiento sobre la presentación y evolución en nuestros pacientes, considero esencial estudiar la experiencia de nuestro centro en enfermos hematológicos infectados mediante el estudio de factores epidemiológicos, curso clínico, complicaciones y mortalidad.

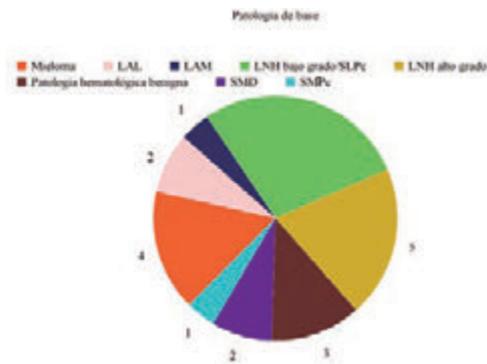
Material y Métodos: Serie de casos de 25 pacientes ingresados en el Servicio de Hematología desde el 15 de marzo hasta el 30 de abril de 2020, diagnosticados de infección por coronavirus a través de PCR COVID-19.

Resultados:

Datos epidemiológicos:

- De 25 pacientes:
- 60% hombres 40% mujeres.
- La media de edad es 65 años (límites 21-91)

- Patología de base:

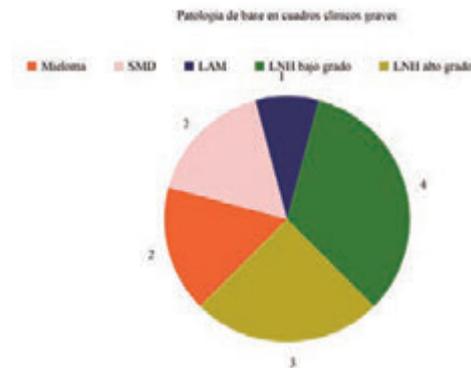


- Situación enfermedad hematológica:

- Nuevo diagnóstico: 8%
- Tratamiento crónico: 60%
- Recaída: 8%
- Sin tratamiento: 24%

Curso clínico:

- Leve: 20%
 - Moderado: 32%
 - Grave: 48%
- De los 12 pacientes con curso clínico grave:



Ingresados en UCI: 8%

Complicaciones:

- Trombosis: 4%
- Pacientes con HBPMprevio al ingreso: 24%
- Anticoagulados a dosis profilácticas durante el ingreso: 36%
- Anticoagulados a dosis terapéuticas durante el ingreso: 20%
- Anticoagulados a dosis intermedias: 8%

Mortalidad: 36%

- De los fallecidos:
- No anticoagulados: 56%
 - Anticoagulados a dosis profilácticas: 33%
 - Anticoagulados a dosis terapéuticas: 11%
 - Con tratamiento: 78%
 - Sin tratamiento: 22%
- Mortalidad en UCI: 100%.

Discusión: Según la información proporcionada por la OMS, la media de edad de la población infectada es de 51 años, con una incidencia de un 51% en varones. En nuestra serie, la media es mayor, probablemente por una población más envejecida, con una incidencia en el grupo masculino más elevada (60%). En la población general, la infección es leve o moderada en un 80%, precisa ingreso hospitalario en un 15% y cuidados intensivos en un 5%. En España no se ha demostrado una mayor tasa de infección en pacientes oncológicos. En nuestro hospital, la mayoría de pacientes hematológicos diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 precisan ingreso hospitalario. Además, en nuestra serie, los casos graves suponen un 48%; y, la mayoría está recibiendo tratamiento activo. Todo ello, hace suponer que la inmunosupresión aumenta el riesgo de infección grave. Por otro lado, se valora que la inmunosupresión pueda actuar como protectora ante la hiperrespuesta inmune determinante en la evolución del SARS-CoV-2, aunque con la tasa de infecciones graves de nuestra serie, no podemos apoyar esta teoría. La

patología de base con mayor incidencia son los síndromes linfoproliferativos (probablemente por una mayor incidencia en la población general). En cuanto a las complicaciones trombóticas, se ha demostrado que los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo trombótico. De nuestra serie, un 8% presenta un evento trombótico agudo. Un 64% recibe anticoagulación profiláctica o terapéutica. Se ha recogido una letalidad del SARS-CoV-2 en la población general del 8%. En nuestra serie, ésta asciende hasta el 36%. Es destacable que la mayor mortalidad se produjo en pacientes no anticoagulados y con tratamiento activo. Y, que todos los pacientes hematológicos que ingresaron en UCI presentaron una evolución tórpida.

Conclusiones: - La inmunosupresión aumenta el riesgo de infección grave por SARS-CoV-2. - Los pacientes oncohematológicos o con tratamiento quimioterápico activo presentan mayor letalidad que la población general. - La infección por SARS-CoV-2 aumenta el riesgo trombótico, por lo que es imprescindible la anticoagulación a dosis terapéuticas o profilácticas en todo paciente hospitalizado que no presente contraindicación.

No tengo conflicto de intereses.

PO-322

PROMOCIÓN DE DONACIÓN Y OBTENCIÓN DE PLASMA HIPERINMUNE PARA TRATAMIENTO DE SARS-COV-2 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN AGUSTÍN DE LINARES: ADAPTACIÓN DE LA UNIDAD DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

Alvarez Sanchez A.I.¹, Tallón Pérez J.D.¹, Pérez Alejandro J.M.¹, Avellaneda Molina M.C.¹

¹Hospital Universitario San Agustín de Linares

Objetivo: Estudio descriptivo de la campaña de captación de donantes de plasma hiperinmune (PHI) de convalécientes de infección por SARS-CoV-2 y realización de plasmaferesis en nuestro centro.

Introducción: La Unidad de Hematología Y Hemoterapia del Hospital San Agustín de Linares (Jaén), ha realizado una intensa labor de promoción, captación y obtención de PHI para el estudio de dicho hemoderivado y su empleo como potencial terapia en futuros pacientes afectados por la infección. Colaborando con el ensayo clínico sobre PHI para el tratamiento del COVID-19 promovido por la Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas, a través de la Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, así como la participación en un estudio observacional auspiciado desde la Comisión Europea y la EBA.

Material y métodos: Desde Abril 20 a Junio 20 los profesionales de la Unidad (facultativos y enfermera de hemovigilancia) identificamos un total de 101 posibles donantes, contactando telefónicamente con ellos e informándoles del proceso de donación, tras un cribado exhaustivo teniendo en cuenta los estrictos criterios de selección (Tabla 1). A fecha 22 de Junio 20 en colaboración con el Centro de Transfusión Sanguínea de Jaén se han realizado un total de 59 plasmaferesis, 26 se encuentran a la espera de procedimiento y 16 potenciales donantes se han desestimado para donación, motivos en Figura 1. Las características de la serie de donantes se muestran en tabla 2. Diez de los donantes y sus correspondientes hemoderivados se seleccionaron para el ensayo clínico antes mencionado y el resto se incluyeron dentro del estudio observacional.

Resultados: De la serie de donantes analizados, solo 8 de ellos (7,9%) presentaban niveles de IgM frente a SARS-CoV-2 por encima del rango de referencia. Únicamente se han identificado 4 donantes (3,9%) que no han presentado títulos elevados de IgG (Concentración Índice<1,2) en el estudio serológico cuantitativo, aun habiendo presentado PCR positiva previa. Destaca que del total de donantes, el 67,3% son personal sanitario y de centros sociosanitarios.

Conclusiones: - La Unidad de Hematología de nuestro centro ha llevado a cabo una intensa labor de promoción, captación y obtención de PHI de convalécientes de COVID19, actividad adicional a la práctica clínica habitual, sumada a la elevada carga asistencial provocada por la pandemia. - Elevado porcentaje de personal sanitario y de centros sociosanitarios afectados por la enfermedad, que tras ella han demostrado su sensibilización y compromiso para la investigación con PHI anti-SARS-CoV2-IgG. - ras el proceso de donación se ha realizado cuestionario de valoración por los donantes, donde el 90% de ellos han manifestado su deseo de convertirse en donantes habituales de hemoderivados.

Tabla 1. Requisitos para inclusión en ensayo clínico y estudio observacional.

REQUISITOS DE INCLUSIÓN	
ENSAYO CLÍNICO	ESTUDIO OBSERVACIONAL
Recomendable donantes de <65 años	Recomendable donantes de <65 años
Diagnóstico previo de COVID19 por PCR POSITIVA Y título alto de Ac. IgG frente SARS-COV-2 (concentración índice >1,2)	Diagnóstico previo de COVID19 por PCR o historia clínica con sintomatología clara compatible y presencia de Ac. IgG positivos frente SARS-COV-2 (concentración índice >1,2)
No son aptas las donantes femeninas ni varones transfundidos previamente	Periodo mínimo de 28 días desde la recuperación total o al menos 14 días desde la evidencia
2 determinaciones de PCR NEGATIVAS	Pueden ser aptas para donación las mujeres nulíparas y varones no transfundidos
Cumplir requisitos para la selección de donantes de sangre y/o plasma	Cumplir requisitos para la selección de donantes de sangre y/o plasma
No padecer ninguna enfermedad importante (cardiopatía, cáncer, VHC, VHB, VIH, etc)	No padecer ninguna enfermedad importante (cardiopatía, cáncer, VHC, VHB, VIH, etc)

Tabla 2. Características de la serie de donantes.

Características serie de donantes (n=101)		
Sexo	Mujeres: 67 (66,3%)	Hombres: 34 (33,7%)
Mediana de edad	48 años (29-84)	
Rango de edad	20-30 años	8 (7,9%)
	30-40 años	23 (22,8%)
	40-50 años	28 (27,7%)
	50-60 años	38 (37,6%)
	>60 años	4 (4%)
Grupos de donantes	Ensayo Clínico: 50 (49,5%)	Estudio observacional: 51 (50,5%)
Clases	Leve (ingreso, buena evolución)	87 (86,1%)
	Moderada (ingreso, buena evolución)	10 (9,9%)
	Grave (ingreso, evolución tórpida)	4 (4%)
Neumonia	15 (14,9%)	
Hospitalización	Si: 20 (19,8%)	No: 81 (80,2%)
Serología realizada*	Cuantitativa (n=77) 77 (76,2%)	Cuantitativa 71 (70,3%)
Test rápidos realizados	21 (20,7%)	
Plasmaferesis	Realizadas: 69 (68,4%)	Pendientes: 24 (23,7%) Desestimadas: 14 (13,9%)
Sanitarios	68 (67,3%)	

*Algunos donantes se realizaron tanto el estudio serológico cualitativo como cuantitativo.

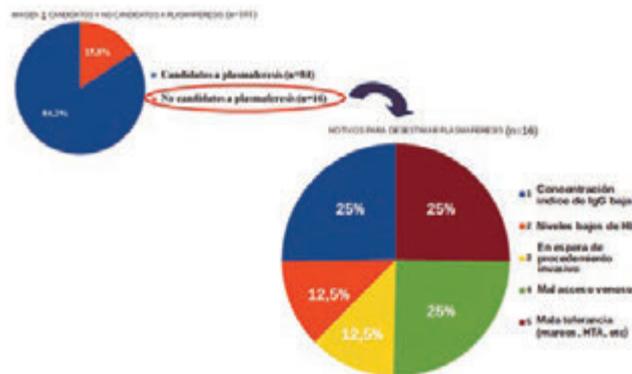


Figura 1. Motivos para desestimar plasmaferesis.

PO-323

QUE HEMOS APRENDIDO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD FALCIFORME? EXPERIENCIA EN 12 CENTROS HOSPITALARIOS ESPAÑOLES

Argüello Marina María¹, López Rubio Montserrat¹, Morado Marta², Beneitez David³, Adán Pedroso Rosa María⁴, Astigarraga Aguirre Itziar¹, Montero Laura⁵, Cervera Aurea⁵, Lorite Mikael⁶, López Duarte Mónica⁷, Ruiz Llobet Ana⁸, Payan Salvador⁹, De la Iglesia Silvia¹⁰, Ricard Maria Pilar¹¹, Recaséns Valle¹², Castilla García Lucía¹

¹Hospital U. Príncipe de Asturias; ²Hospital U. La Paz; ³Hospital U. Vall Hebron; ⁴Hospital U. de Cruces; ⁵Hospital U. de Móstoles; ⁶Hospital Son Espases; ⁷Hospital Marqués de Valdecilla; ⁸Hospital Sant Joan de Déu; ⁹Hospital de la

Santa Creu i Sant Pau; ¹⁰Hospital Negrin; ¹¹Hospital Fundación Alcorcón; ¹²Hospital U. Miguel Servet

Introducción: En la infección por COVID-19 se han identificado como factores de riesgo de peor evolución la edad avanzada y ciertas comorbilidades (diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular). Los pacientes con enfermedad falciforme (EF) se caracterizan por anemia hemolítica crónica y crisis vaso-oclusivas recurrentes que provocan afectación multiorgánica y asplenia en la mayoría de los casos. Los cuadros agudos se desencadenan por hipoxia e infecciones, considerándose de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones en la infección por COVID-19. Además, es conocida la alta incidencia de complicaciones tromboembólicas en la infección por COVID y la trombofilia inherente a la enfermedad falciforme.

Objetivo: Analizar la incidencia y el comportamiento clínico de la infección por COVID en pacientes con anemia falciforme, así como la relación de esta con la aparición de complicaciones propias de la hemoglobinopatía.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico en el que participaron 12 centros hospitalarios españoles, con 289 pacientes en seguimiento activo, cuyo fenotipo correspondía a SS, SC o Sβ talasemia. Se obtuvo aprobación del estudio por el CEIC del HUPA y los datos se recabaron con un cuestionario anonimizado. Dado el escaso número de casos se realiza un estudio descriptivo.

Tabla 1.

Características de los pacientes							
PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7
EDAD	23	19	31	11	17	58	80
FENOTIPO	SS	SS	Sβ	SS	SS	SC	SS
EVO en el último año	2	2	1	1	3	0	1
Antecedentes de otras complicaciones propias de AF	Sobrecarga férrica	ACVA, STA, HTP, priapismo.	STA, HTP, sobrecarga férrica.	STA	ACVA, STA, necrosis avascular cabeza femoral	-	-
TRATAMIENTO HABITUAL	Hydra	Hydra	Hydra	Hydra	Hydra	Ninguno	Ninguno

*ACVA: Accidente cerebrovascular agudo; HTP: hipertensión pulmonar; CVD: Crisis Vasooclusiva; STA: Síndrome tóraco agudo

Tabla 2.

Parámetros clínicos y analíticos de infección por COVID						
PACIENTE	1	2	3	4	5	
HEMOGRAMA BASAL	Leucocitos (/µL)	7100	7210	6990	8800	11640
	Neutrófilos (/µL)	2480	4520	4000	3700	4960
	Linfocitos (/µL)	3220	1930	1600	2030	4720
HEMOGRAMA AL DIAGNÓSTICO	Leucocitos (/µL)	11	9.3	10.1	9.8	10.8
	Neutrófilos (/µL)	174.000	351.000	373.000	309.000	438.000
	Linfocitos (/µL)	11900	14700	14700	10400	13470
COAGULACIÓN AL DIAGNÓSTICO	D-Dímero (µg/mL)	9680	12500	12789	2420	11160
	Fibrinógeno (mg/dL)	1220	1470	1611	2420	1780
	Haptoglobina (g/dL)	0	6.5	11.4	9.2	11.7
BIOQUÍMICA AL DIAGNÓSTICO	INR	1.034.000	336.000	197.000	261.000	309.000
	D-Dímero (µg/mL)	1.44	1.20	2.28	1.10	1.29
	Fibrinógeno (mg/dL)	1.82	13.08	0.34	17.95	12.37
BIOQUÍMICA AL DIAGNÓSTICO	LDH (U/L) (Catalasa)	817	1200	795	540	811
	Ferritina (ng/mL)	297 (246)	837 (150)	135 (148)	660 (306)	904 (225)
	h-Hb (g/gHb)	1152	580	246	855	529

* D-Dímero normal <0,5 µg/ml

Tabla 3.

Evolución y tratamiento de los pacientes					
PACIENTES	1 (HUPA)	2 (La Paz)	3 (Val Hebrón)	4 (Creces)	5 (Móstoles)
IMPULSOS AL INGRESO	Yes, Leftax	No	Yes, anemia, dolor	No	Yes
MOTIVO DE INGRESO	Neumonía bilateral	CVD, Neumonía bilateral	CVD	Neumonía bilateral	CVD
FECHA DE INGRESO	14	7	7	9	11
SOPORTE RESPIRATORIO	0	0	0	No precisó	0
INGRESO EN UCI	No precisó	STA (7 días)	No precisó	No precisó	Desaturación (4 días)
TRATAMIENTO	Cloroquina + Kaletra + Tocilizumab + Ceftriaxona	Desaturoxona, Cloroquina + corticoides + Analgesia	Cloroquina + Azitromicina	Kaletra + corticoides + Ceftriaxona + Azitromicina	Amoxicilina profiláctica
ANÁLISIS SEROLÓGICOS CON VIH	Devo profiláctica	Devo profiláctica	Devo terapéutica	Devo profiláctica	Devo profiláctica
COMPLICACIONES MÉDICAS SECUNDARIAS A COVID	Ninguna	TEP	TEP	Ninguna	TEP, cefalos?
COMPLICACIONES SERIADAS DE AF	Ninguna	Crisis hemolítica, STA	Ninguna	Ninguna	CVD, STA

*GA: Gafes Nasales; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; CVD: Crisis Vasooclusiva; STA: Síndrome tóraco agudo

Resultados: Del total de 289 pacientes (174 niños y 115 adultos) en seguimiento por EF en los centros participantes, se han notificado 7

casos (2.4%) de infección por COVID-19. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1, siendo la edad mediana de 23 años (11-58). Dos de ellos presentaron una sintomatología leve, sin necesidad de ingreso hospitalario. Eran los de mayor edad de la serie y no recibían tratamiento con hidroxiurea. Cinco precisaron ingreso hospitalario mostrando los parámetros analíticos en la Tabla 2, donde cabe destacar la ausencia de linfopenia en los pacientes y una discordancia entre los valores de D-Dímero y el desarrollo posterior de complicación trombótica. La evolución de los pacientes durante el ingreso, tratamiento recibido y complicaciones se muestran en la Tabla 3, donde llama la atención la ausencia de necesidad de soporte respiratorio invasivo y la elevada incidencia de complicaciones tromboembólicas, a pesar de profilaxis con HBPM en todos los pacientes. El tratamiento incluyó cloroquina, Kaletra®, corticoides y anti IL en 4 de los pacientes ingresados. Un paciente no precisó tratamiento para el COVID y otro no recibió cloroquina por déficit de G-6-PDH. Dos requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos: uno de ellos para realizar eritroaféresis por síndrome tóraco agudo, y otro por insuficiencia respiratoria severa que precisó ventilación mecánica no invasiva durante 4 días. La duración de los ingresos hospitalarios ha sido corta y no ha habido ninguna complicación fatal.

Conclusiones: Aunque el tamaño de la serie es pequeño para extraer conclusiones definitivas, la incidencia de infección clínica por COVID-19 no ha sido superior a la del resto de la población española. La afectación respiratoria por COVID-19 ha mostrado escasa gravedad, sin embargo, la incidencia de ETE ha sido muy alta a pesar de profilaxis con HBPM. Las complicaciones propias de la EF no han supuesto mayor gravedad que la esperable en pacientes con EF sin infección COVID-19.

Se declara que no existe ningún conflicto de interés.

PO-324

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS FRÍOS E INFECCIÓN POR SARS-COV-2

García García Álvaro¹, Núñez Buitrago Lucía¹, Núñez García Beatriz¹, Puyuelo Benito Alba¹, Prieto Martínez Pablo¹, Garrido Paniagua Sara¹, Benítez Fernández Ángela¹, Mateos Pérez José Miguel¹, Bocanegra Pérez-Vizcaíno Ana Belén¹, Liébana Vilella Marta¹, Bueno Cabrera José Luis¹, Fores Cachón Rafael¹, Duarte Rafael¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una enfermedad adquirida con una incidencia anual de 1/35.000-1/80.000 habitantes/año en Europa Occidental. Su patogénesis es incierta, aunque se sugiere que una situación proinflamatoria con importante activación del complemento podría desencadenar hemólisis. En ocasiones se ha descrito asociada a infecciones. Se ha descrito en muy raras ocasiones como posible complicación de la infección Sars-CoV-2 y podría estar en relación con la disfunción inmune de estos pacientes.

Métodos: Tras la observación y tratamiento de un caso en nuestro centro durante el periodo de máxima incidencia de Sars-CoV-2 en la población del área sanitaria 6 de la Comunidad de Madrid se realiza la recogida prospectiva de datos del proceso clínico y una búsqueda sistemática de bibliografía al respecto.

Resultados: Mujer de 66 años ingresada en Unidad de Hospitalización COVID19 por neumonía intersticial bilateral CURB65 2 Brescia 1 con demostración de infección COVID19 mediante PCR de exudado nasofaríngeo. Se inicia tratamiento con hidrocloloquina y metilprednisolona 250mg/24h con buena evolución clínica respiratoria, pese a lo cual se objetiva anemia progresiva desde 14 g/dl a 6 g/dl en cuatro días a pesar de tratamiento esteroideo. Ante la presencia de datos analíticos de hemólisis (LDH 1080 U/L, Bilirrubina 2.7 mg/dL, haptoglobina < 20 mg/dL) se amplía estudio, con frotis de sangre periférica en el que se observa aglutinación de los hematíes, tras lo que se realiza un test de Coombs directo con resultado positivo, anti-IgG (1/64) y anti-C3 (1/128). Se realiza también un panel en frío (4°C), identificándose una crioprecipitación con especificidad anti-I. Con el diagnóstico de AHAI por anticuerpos fríos, se retira hidrocloloquina sin mejoría del cuadro clínico y se procede a descartar otras posibles causas subyacentes para esta condición mediante serologías (VHB, VHC, VIH, *mycoplasma pneumoniae*, y *legionella*), antigenuria neumococo, proteinograma en suero, paraproteínas en suero y orina y TC de cuerpo completo, sin evidenciar hallazgos que justifiquen el proceso clínico. Dada la rápida anemia

y ausencia de respuesta al tratamiento corticoideo se inició tratamiento con rituximab 100 mg/semanales y transfusiones guiadas por clínica, observando rápido ascenso hasta 11 g/dl de hemoglobina. En controles posteriores al alta la paciente mantiene una hemoglobina estable (en torno a 13g/dL) sin recurrencias, habiendo precisado únicamente 2 dosis de rituximab para control clínico. Al realizar búsqueda bibliográfica se encontraron 2 casos clínicos similares que sugieren la infección Sars-CoV-2 como posible desencadenante de AHAI por anticuerpos fríos. En ambos casos no se objetivaron otras posibles etiologías para la AHAI y requirieron tratamiento de la infección para control del proceso hematológico. Sólo uno de los casos precisó de corticoides a altas dosis como tratamiento de la anemia.

Conclusiones: Aunque hay muy pocos casos descritos por el momento, parece razonable considerar la infección Sars-CoV-2 en el espectro de etiologías que pueden ocasionar una AHAI. En nuestro caso una dosis baja de rituximab (100 mg/semana durante 2 semanas) ha sido suficiente para resolver el cuadro.

Conflicto de interés: No se declaran conflictos de interés en relación a la comunicación presentada.

PO-325

INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS HOSPITALIZADOS: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Lázaro García Alberto¹, Franganillo Suárez Aida¹, Martínez Díez Yolanda¹, Pardo Gambarte Laura¹, Ramos Cillán Sergio¹, Capellán García Raquel¹, Martínez Alfonso Ines¹, González Medina José¹, López Pérez Miriam¹, Llamas Sillero Pilar¹

¹Fundación Jiménez Díaz

Introducción: El espectro clínico asociado a la infección por SARS-CoV-2 es muy amplio. Estudios previos han identificado pacientes de alto riesgo, entre los que se encuentran los enfermos inmunodeprimidos. A continuación, presentamos nuestra experiencia con pacientes hematológicos hospitalizados por esta infección.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes hematológicos con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante PCR entre el 11/03/2020 y el 20/04/2020. De los 50 pacientes incluidos, registramos datos clínico-biológicos, escalas de gravedad de la neumonía (CURB-65, qSOFA), enfermedad hematológica y estado de la misma, tratamiento anti-infeccioso, profilaxis antitrombótica y evolución clínica tras el diagnóstico.

Resultados: La mediana de edad fue de 72 años con una prevalencia de comorbilidades del 66%. Un 52% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento de primera línea para su enfermedad y un 30% se encontraban en recaída/refractariedad. El 52% padecían leucemias agudas o linfomas no Hodgkin (Tabla 1). Los tratamientos que recibieron los enfermos se dividieron en dos grupos: tratamientos específicos para la infección y tratamientos de soporte (Tabla 2). En cuanto al tratamiento anti-infeccioso, en casi la totalidad de los pacientes se empleó cloroquina/hidroxicloroquina y antirretrovirales. Solo 1 paciente fue tratado con remdesivir. Los corticoides a altas dosis fueron el tratamiento de soporte más utilizado (84%), seguido de ciclosporina (44%) y tocilizumab (22%). En la mayoría de los pacientes se realizó profilaxis antitrombótica. Solo 1 paciente presentó un evento tromboembólico, el cual no había recibido tromboprofilaxis por trombopenia severa. Respecto a las escalas de gravedad de la infección, un 26% (13 pacientes) presentaron una puntuación ≥ 3 en la escala CURB-65 y un 16% (8 pacientes) obtuvieron ≥ 2 puntos en la escala qSOFA (Tabla 3). La mediana de días de ingreso fue de 9 (Q1 5, Q3 16). En total, fallecieron 21 pacientes (42%), siendo la mediana de edad de los fallecidos (79.1 años) superior a los supervivientes (68.6 años).

Conclusiones: Nuestra serie estaba constituida por pacientes de edad avanzada con comorbilidades. A diferencia de otros estudios, destaca la elevada proporción de pacientes con leucemias agudas o linfomas no Hodgkin y el bajo porcentaje de complicaciones trombóticas. La mayoría de pacientes estaban recibiendo tratamiento de primera línea para su enfermedad. Los corticoides y la ciclosporina fueron muy empleados, sin objetivar reacciones adversas reseñables. Un número significativo de pacientes presentaron infecciones graves según las escalas CURB-65 y qSOFA. Llama la atención la elevada proporción de pacientes fallecidos (42%), bastante superior a la descrita en pacientes no hematológi-

cos. Sin embargo, este dato puede verse alterado, ya que solo se incluyeron pacientes que precisaron hospitalización. La edad avanzada podría constituir un factor de mal pronóstico. No obstante, es necesario llevar a cabo estudios analíticos y prospectivos que permitan confirmar esta hipótesis.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Tamaño muestral (n)	50
Varón, n (%)	26 (52%)
Mujer, n (%)	24 (48%)
Edad mediana (cuartiles)	72 años (Q1 61.07, Q3 81.85)
Comorbilidades asociadas, n (%)	
Patología cardiovascular crónica	12 (24%)
Patología pulmonar crónica	7 (14%)
Enfermedad renal crónica	7 (14%)
Obesidad (IMC>30kg/m ²)	9 (18%)
Al menos 1 de las anteriores	33 (66%)
Enfermedad de base, n (%)	
Leucemia aguda	15 (30%)
Linfoma no Hodgkin	11 (22%)
Neoplasia mieloproliferativa crónica	6 (12%)
Leucemia linfática crónica	4 (8%)
Mieloma múltiple	4 (8%)
Síndrome mielodisplásico	3 (6%)
Hemopatías benignas	7 (14%)
Situación de la enfermedad, n (%)	
Tratamiento 1ª línea	26 (52%)
Recaída/refractario	15 (30%)
Enfermedad estable/tratamiento mantenimiento	5 (10%)
Respuesta completa sin tratamiento actual	3 (6%)
Vigilancia activa	1 (2%)
Trasplante hematopoyético, n (%)	5 (10%)
Tratamiento al diagnóstico de la infección, n (%)	
Sin tratamiento activo	12 (24%)
Quimioterapia convencional	10 (20%)
Inmuno-quimioterapia	4 (8%)
Terapias dirigidas	8 (16%)
Inmunoterapia	2 (4%)
Hipometilantes	5 (10%)
Otros	7 (14%)

Tabla 2. Tratamientos empleados.

Tratamientos específicos, n (%)	
Cloroquina/hidroxicloroquina	45 (90%)
Antirretrovirales	40 (80%)
Azitromicina	13 (26%)
	2 (4%)
	1 (2%)
	42 (84%)
	22 (44%)
	11 (22%)
	2 (4%)
	1 (2%)

Tabla 3. Escalas de gravedad.

CURB-65, n (%)	
0 puntos	5 (10%)
1 punto	14 (28%)
2 puntos	18 (36%)
3 puntos	9 (18%)
4 puntos	3 (6%)
5 puntos	1 (2%)
qSOFA, n (%)	
0 puntos	28 (56%)
1 punto	14 (28%)
2 puntos	7 (14%)
3 puntos	1 (2%)

PO-326

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR COVID-19

López-Menargues Patricia¹, Uribe B Marisol¹, Mompel Olga¹, García-Serra Rocío², Orero M³ Teresa¹, Hernández Fernando¹, Mena Armando¹, Roig Mónica¹, Lis M⁴ José¹, López-Pavia M⁵ Encarnación¹, Pérez Pedro Luis¹, Collado Rosa¹, Javier Karla¹, Ibáñez Francisco¹, Cerveró Antonio¹, Linares Mariano¹

¹Consortio Hospital General Universitario de Valencia; ²Función Investigación Hospital General Universitario

Introducción: COVID-19 es una infección sistémica con impacto en el sistema hematopoyético, habiéndose publicado amplios intervalos de frecuencia para cada una de las alteraciones hematológicas. En este contexto, la linfopenia, alteración hematológica más frecuente, se ha asociado con gravedad por COVID-19 considerándose como un test discriminatorio en el momento del ingreso hospitalario. Además, se ha publicado que los pacientes graves (mortalidad y/o UCI) desarrollan con más frecuencia monocitopenia, anemia, trombocitopenia, leucocitosis y neutrofilia durante su estancia hospitalaria. Sin embargo, el impacto pronóstico de estos últimos parámetros hematológicos en el momento del ingreso hospitalario no ha sido completamente demostrado, sobre todo en lo que respecta a las diferentes subpoblaciones linfocitarias.

Objetivo: Detectar las alteraciones hematológicas más frecuentes al ingreso de pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 y determinar su impacto pronóstico.

Tabla 1. Frecuencia de las alteraciones hematológicas.

	Leucos	Neutrófilos	Linfocitos	Eosinófilos	Monocitos	Hb	Plaquetas	CD3	CD4	CD8
↑	125 (43,7)	80 (27,8)	0	0	36 (12,6)	0	22 (7,7)	0	0	0
↓	21 (7,3)	11 (3,8)	249 (87,1)	213 (74,5)	36 (13,3)	188 (66,7)	42 (14,7)	162 (53,1)	162 (56,6)	144 (50,4)

Valores expresados en nº pacientes (%). CD3+ linfocitos T. CD4+ linfocitos T CD4+. CD8+ linfocitos T CD8+

Tabla 2. Impacto pronóstico de los parámetros hematológicos.

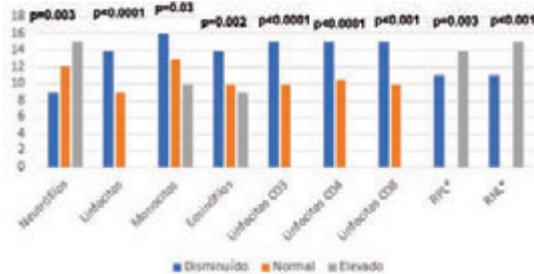
	UCI	No UCI	p	Mortalidad	No Mortalidad	p
Leucocitos (10 ⁹ /L)	8,3	8,3	0,991	8,3	8,3	0,991
Neutrófilos (10 ⁹ /L)	7,8	7,8	0,991	7,8	7,8	0,991
Linfocitos (10 ⁹ /L)	0,7	0,7	0,991	0,7	0,7	0,991
Eosinófilos (10 ⁹ /L)	0,3	0,3	0,991	0,3	0,3	0,991
Monocitos (10 ⁹ /L)	0,3	0,3	0,991	0,3	0,3	0,991
Hemoglobina (g/L)	11,8	11,8	0,991	11,8	11,8	0,991
Plaquetas (10 ⁹ /L)	182	182	0,991	182	182	0,991
CD3 (10 ⁹ /L)	142	142	0,991	142	142	0,991
CD4 (10 ⁹ /L)	142	142	0,991	142	142	0,991
CD8 (10 ⁹ /L)	142	142	0,991	142	142	0,991

Pacientes y métodos: Se han incluido 286 pacientes con infección de COVID-19 ingresados en nuestro hospital desde el 1 marzo al 31 mayo de 2020. El diagnóstico se confirmó mediante PCR de exudado nasofaríngeo y/o detección de los anticuerpos. La mediana de edad fue de 71 años (18-100), incluyendo 153 hombres y 133 mujeres. Se analizaron los parámetros del hemograma, subpoblaciones linfocitarias T, ratio neutrófilo-linfocito (RNL) y ratio plaqueta-linfocito (RPL). Se dividió a los pacientes en los siguientes subgrupos: UCI vs no-UCI, vivo vs exitus,

neumonía vs no neumonía. Asimismo, se correlacionaron los parámetros con la estancia hospitalaria en los 226 supervivientes.

Resultados: La frecuencia de los distintos parámetros hematológicos se encuentra recogida en la tabla 1, destacando: linfopenia en 249 pacientes (87,1%), presentando 50 linfopenia grave (linfocitos <0,5 x10⁹/L), eosinopenia en 213 (74,5%), anemia en 188 (65,7%), leucocitosis en 125 (43,7%), neutrofilia en 80 (27,9%), monocitopenia en 38 (13,3%) y trombocitopenia en 42 pacientes (14,7%) presentando 3 pacientes trombocitopenia grave (plaquetas <50 x10⁹/L). El impacto pronóstico (UCI, muerte, neumonía y días de hospitalización) de los diferentes parámetros hematológicos analizados se encuentra representado en la Tabla 2 y Figura 1. El porcentaje de pacientes con parámetros hematológicos anormales al ingreso fue mayor entre los pacientes que presentaron formas más graves de la enfermedad, así como entre aquellos que fallecieron.

Conclusiones: 1. Las alteraciones hematológica más frecuentes, en el momento del ingreso hospitalario, fueron: linfopenia (87,1%), eosinopenia (74,5%), anemia (65,7%), leucocitosis (43,7%) y neutrofilia (27,9%). 2. Los valores de las subpoblaciones leucocitarias (↑ neutrófilos, ↓ linfocitos, ↓ monocitos, ↓ eosinófilos, ↑ RNL y ↑ RPL) al ingreso pueden ser identificadores tempranos de progresión desfavorable (mortalidad y/o necesidad de cuidados intensivos) en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19, así como predictores de hospitalización prolongada. 3. Además de la linfopenia y eosinopenia, un alto RNL y/o RPL podrían utilizarse como nuevos indicadores en pacientes con neumonía por COVID-19. 4. El impacto pronóstico de la linfopenia es debido fundamentalmente a una linfopenia T, tanto CD4 como CD8.



*Comparación entre la estancia hospitalaria del grupo con ratio ≥ su mediana vs < su mediana, comparación con test U de Mann-Whitney (El resto de parámetros hematológicos sin impacto significativo según test Kruskal-Wallis).

Figura 1. Días de ingreso según parámetros hematológicos

PO-327

FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV2. ESTUDIO EN EL ÁREA DE ALCALÁ DE HENARES

Aspa Cilleruelo José María¹, Castilla García Lucía¹, López Rubio Montserrat¹, Gutiérrez Jomarrón Isabel¹, Flores Ballester Elena¹, Callejas Charavía Marta¹, Magro Mazo Elena¹, García Sánchez Florentino², Llorente Ruiz Beatriz³, Gasalla José María⁴, Pérez García Felipe⁵, Argüello Marina María¹, Martínez Vázquez Celia¹, Sánchez Prieto Irene¹, Valenciano Martínez Susana¹

¹Servicio de Hematología Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ²Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ³Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ⁴Servicio de Análisis Clínicos Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ⁵Servicio de Microbiología Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: La infección por SARS-CoV2 produce una enfermedad respiratoria y sistémica que progresa a neumonía grave en el 10-15% de los pacientes y puede conducir a una enfermedad crítica, con SDRA y fallo multiorgánico, así como coagulopatía y trombosis. Los biomarcadores son de gran importancia para estratificar el riesgo de los pacientes y controlar activamente la gravedad de la enfermedad.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue identificar los factores asociados con la muerte de los pacientes con infección por COVID-19, tanto clínicos como parámetros de laboratorio en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario y durante la evolución de la enfermedad. **Material y Métodos:** Estudio observacional de cohortes retrospectivo de

pacientes >de 18 años con infección por COVID-19, que ingresaron en el Hospital Príncipe de Asturias entre el 23-02-2020 y el 29-04-2020; incluyéndose 301 pacientes, de los cuales a fecha de 12-7-20 han sido dados de alta 299, que son los que se analizan. El análisis se realiza según el desarrollo o no de éxitus, recogiendo en ambos grupos datos demográficos, comorbilidades, parámetros de laboratorio, tratamiento y evolución de los pacientes. Se realizan estudios univariantes cuantitativos (T de Student) y cualitativos (Chi2 de Pearson y exacta de Fisher) y regresión logística, para investigar la relación de cada variable y el riesgo de muerte de pacientes. El estudio fue aprobado por el CEIm de nuestro hospital. Ninguno de los autores de este estudio tiene conflicto de interés.

Resultados: La mediana de edad de 66 años (18-96), con comorbilidades (50,8% hipertensos, 24,1% diabéticos, 15,1% con cardiopatía, 15,4% con neupomatía crónica y 29,8% con enfermedad oncohematológica) y con infección severa (40,8% con frecuencia respiratoria > 24 rpm, mediana de SatAO2 de 92%, y 24,1% desarrollaron SDRA. Los pacientes recibieron tratamiento con Lopinavir/Ritonavir (272), hidrox-cloroquina (271), y HBPM (260) a distintas dosis. Recibieron remdesivir 9 pacientes, 163 tocilizumab y 171 corticoides. Han fallecido 83 pacientes (27.8%) frente a 216 (72.2%) que han sobrevivido. Se han incluido en el análisis aquellas variables clínicas potencialmente relacionadas con la mortalidad: *edad* (p<0.0001); *antecedentes personales* de HTA (p=0.005), insuficiencia cardiaca (p=0.001), arritmias (p=0.0001), ACVA (p=0.0001), EPOC (p=0.014), enfermedad renal crónica (p=0.005); *datos al ingreso:* frecuencia respiratoria >24 rpm (p=0,001), disnea (p=0.023) SatAO₂<92 (p < 0,0001), SDRA (p<0,001), ventilación mecánica invasiva (VMI) (p=0,008); tratamiento con hidroxcloroquina (p=0.001). No han sido significativas las diferencias respecto al sexo, diabetes, hepatopatía, neoplasias, toma de IECA/ARAII, ni desarrollo de trombosis. El análisis de las variables analíticas al ingreso hospitalario se muestra en la Tabla 1, resultando predictivas de mortalidad la hemoglobina, APTT, FGE, bilirrubina, LDH y PCR. El análisis multivariante muestra como factores predictores de mortalidad (Odds Ratio) la edad (1.10), arritmias (4.18), ACVA (3.64), SatAO2 (0.939), VMI (4.93) y SDRA (2.13).

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes identificamos variables clínicas preexistentes (ACVA y arritmias), concurrentes (edad y SatAO2) y evolutivos (SDRA) como factores predictivos de mortalidad en COVID-19.

Tabla 1. Datos analíticos al ingreso. Modelo predictivo univariante.

	Fallecidos (n:83)	Vivos (n:216)	Valor p
Hemograma			
Leucocitos x10 ⁹ /L	9 (9.97)	6.84 (3.76)	0.059
Neutrófilos x10 ⁹ /L	6.11(3.20)	5.30 (3.48)	0.069
Linfocitos x 10 ⁹ /L	2.28 (8.76)	1.02 (0.599)	0.198
Hb gr/dL	12.97 (2.15)	13.64 (1.78)	0.013
Plaquetas x 10 ⁹ /L	229 (115)	214.94 (107.79)	0.321
Hemostasia			
APTT (segundos)	38.37 (19.42)	32.33 (5.98)	0.023
INR	1.39 (0.79)	1.18 (0.33)	0.066
Fibrinógeno (mg/dL)	607.83 (181.17)	547.37 (783.74)	0.223
D-dimero (µg/mL)*	31.68 (76.82)	2.79 (5.32)	0.220
Biología			
Creatinina (mg/dL)	1.09 (0.82)	0.99 (0.5)	0.130
FGE (ml/min)	70.06 (24.93)	79.41 (22.6)	0.002
Bilirrubina (mg/dL)	0.76 (0.93)	0.58 (0.31)	0.150
GPT (U/L)	44.95 (55.18)	42.41 (45.72)	0.751
LDH (U/L) N< 246	439.42(261.49)	381.08 (183.03)	0.020
PCR (mg/L)	123.26 (99.51)	98.35 (86.52)	0.059
Ferritina (ng/mL)**	875 (940)	828 (757)	0.817
Procalcitonina (ng/mL)**	6.20 (34.52)	0.73 (4.12)	0.201
CK (U/l)	137.48 (109.18)	183.82 (184.38)	0.185

Variables expresadas como media, entre paréntesis desviación estándar.
FGE: Fibrinógeno estimado. **Variables con menos de 30 pacientes en algún grupo.

PO-328

EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DURANTE UNA PANDEMIA POR COVID-19 ES POSIBLE. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE MADRID

Ramírez-López Andrés¹, Lázaro del Campo Paula¹, De la Cruz Benito Beatriz¹, Humala Barbier Karem¹, López de la Guía Ana¹, De Soto Álvarez Teresa¹, Sánchez Vadillo Irene¹, Dos Santos Ortas Abel¹, García Pérez Eduardo¹, Gasior Kabat Mercedes¹, De Paz Arias Raquel¹, Jiménez Yuste Víctor¹, Canales Albendea Miguel¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción. La pandemia por COVID-19 ha sido el mayor desafío de la historia reciente para nuestro Sistema Nacional de Salud, siendo Madrid la región más afectada con más de 72.000 casos. El primero se detectó el 25 de febrero en el Hospital Universitario La Paz, y apenas 1 mes y medio después se alcanzaron los 893 pacientes, el 80% de la capacidad total de nuestro hospital. Dicha sobrecarga obligó a reorganizar la actividad asistencial para intentar preservar al máximo la atención de los pacientes oncohematológicos. Entre ellos, la leucemia mieloide aguda (LMA) supone un reto, ya que no es posible demorar su tratamiento y son pacientes más susceptibles de sufrir complicaciones graves, alcanzando en el caso de la COVID-19 una mortalidad cercana al 40%. Para mantener un tratamiento adecuado de estos pacientes minimizando el riesgo de infección por SARS-CoV-2, varias guías internacionales recomiendan adaptar las estrategias terapéuticas para favorecer terapias ambulatorias, reducir la intensidad de tratamientos y retrasarlos en la medida de lo posible. Sin embargo, en Madrid hubo que actuar antes de la aparición de estas guías. En este trabajo describimos nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes con LMA durante la época de mayor incidencia de COVID-19.

Material y métodos: Todas las medidas adoptadas, que siguen vigentes actualmente, se resumen en la Tabla 1. Desde el principio se intentó mantener un circuito libre de COVID-19 en Hematología, tanto en la planta de hospitalización como en el área de consultas externas y Hospital de Día, ubicada esta última en un edificio anexo al hospital general. En cuanto al tratamiento de la LMA, decidimos mantener nuestros protocolos habituales de inducción (citarabina + idarubicina) y consolidación (citarabina a altas dosis (3 g/m²)), incluyendo el TPH si estaba indicado. En el caso de las consolidaciones, se decidió realizarlas en un régimen de hospitalización con soporte de G-CSF.

Tabla 1. Medidas para reducir la transmisión de SARS-CoV-2 en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Paz. TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Personal sanitario	<ul style="list-style-type: none"> El personal sanitario que trabaje en zonas con pacientes COVID-19 no atenderá a pacientes hematológicos. Las reuniones clínicas se mantendrán con el mínimo personal imprescindible. Todo el personal sanitario deberá vestir pijama quirúrgico y cambiarlo a diario. Se deberá hacer frecuente lavado de manos. Será obligatorio el uso de mascarilla quirúrgica. Al personal con síntomas sugestivos de COVID-19 se le deberá realizar una PCR para SARS-CoV-2 y se quedará en aislamiento domiciliario.
Pacientes ambulatorios	<ul style="list-style-type: none"> Se implantará un sistema de telemedicina siempre que sea posible. Consultas no urgentes se demorarán tras una breve entrevista clínica telefónica. Cuando acuda un paciente a consulta, se le realizará un cribado sobre síntomas respiratorios, medición de temperatura y lavado de manos antes de su entrada en el edificio. Los pacientes sometidos a TPH o con leucemias agudas deberán llevar una mascarilla FFP2 o FFP3, o en ausencia de ellas, una mascarilla quirúrgica. Si un paciente presenta síntomas sugestivos de COVID-19, se le derivará a Urgencias para ser atendido allí de forma centralizada. Los pacientes independientes deberán acudir a revisión sin acompañantes. Los acompañantes de pacientes dependientes deberán encontrarse asintomáticos desde el punto de vista respiratorio, afebriles y mantener en todo momento distancia de seguridad con otros pacientes. Si se sospecha infección por SARS-CoV-2 en un paciente con leucemia aguda o en los primeros 100 días post-TPH, se realizará una evaluación hematológica antes de derivar al paciente a Urgencias para descartar complicaciones no relacionadas con el COVID-19.
Pacientes ingresados	<ul style="list-style-type: none"> Las visitas estarán prohibidas. Antes del ingreso, se deberá realizar una PCR de SARS-CoV-2 en un frotis nasofaríngeo. Sólo pacientes con resultado negativo podrán ingresar en la planta de Hematología. Será obligatorio el lavado de manos con solución hidroalcohólica y el lavado del calzado con Virkon® antes de entrar en la planta de hospitalización. La puerta de la planta de Hematología estará cerrada y sólo se podrá acceder con identificación de Hematología. Los exámenes médicos que se deban realizar fuera de la planta de Hospitalización se reducirán al mínimo. Las radiografías de tórax se realizarán portátiles en la misma habitación del paciente, si es posible.

Resultados: Entre el 25 de febrero y el 15 de junio de 2020, se administraron 3 inducciones con idarubicina + citarabina en 2 pacientes con diagnóstico de LMA. En cuanto a las consolidaciones, se llevaron a cabo 5 ciclos en un total de 4 pacientes, debiendo reducir la dosis de citara-

bina a 1,5 g/m² en sólo 1 de ellos debido a toxicidades hematológicas, renales y hepáticas en ciclos previos. En estos 4 pacientes, se consiguió realizar el TPH en los tiempos previstos antes de la pandemia, realizando 2 de ellos a partir de un donante familiar HLA idéntico, y otros 2 de un donante HLA idéntico no emparentado. Además, también se realizó un TPHHLA idéntico de donante emparentado en una paciente con leucemia aguda bilineal. Durante este periodo de tiempo no se ha detectado infección por SARS-CoV-2 en ningún paciente con LMA.

Conclusión: Mantener el tratamiento de los pacientes con LMA, incluido el TPH, ha sido posible en el contexto de la pandemia por COVID-19. Implantar un estricto protocolo de control de la infección, manteniendo el ingreso durante los ciclos de consolidación, permitió no reducir la intensidad del tratamiento y completar el plan establecido sin casos de infección por SARS-CoV-2.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

PO-329

TELETRABAJO POR PANDEMIA COVID: CITOMORFOLOGÍA DE SANGRE PERIFÉRICA, VALORES ALERTA/ CRÍTICOS DE HEMOGLOBINA Y TASA TRANSFUSIONAL

Ruiz Mercado M¹, Mata Vázquez M¹, Medina Pérez Á¹

¹Hospital Costa Del Sol

Introducción: La irrupción de la pandemia por el virus SARS-CoV-19 ha supuesto un cambio drástico en la organización de las unidades hospitalarias, priorizando el teletrabajo para evitar el contagio. La actividad del laboratorio a distancia constituye un reto cuando la visualización microscópica del frotis sanguíneo (FS) continúa siendo indispensable para confirmar resultados anormales y para la detección de valores críticos o de alerta que puedan poner en peligro la vida del paciente. CellaVisionDI-60 permite estandarizar el análisis de los FS evitando el microscopio (MO). Nos cuestionamos si la alerta sanitaria ha podido influir en los valores críticos (VCH)/ alerta (VAH) de hemoglobina (HB) comunicados y la tasa de transfusión sanguínea.

Métodos: Se ha recogido la actividad en hematimetría del periodo 15/03/2020-15/05/2020 de pandemia COVID en comparación con el mismo periodo de 2019 con los equipos XN1000 y XN9000 de Roche® conectado a SP-10 de Sysmex® que realiza extensión y tinción de muestras anómalas, localización y caracterización morfológica automática de FS con CellavisionDI-60 y comprobación de la clasificación propuesta por el hematólogo desde el laboratorio o el domicilio por conexión remota. Se ha analizado la actividad de Banco de Sangre en Delphin® durante los dos periodos. Los resultados hematimétricos han sido validados por el hematólogo a través de SIGLO® en conexión remota, los VAH (<80 g/L) se comunicaron al facultativo peticionario mediante móvil corporativo o correo electrónico y los VCH (<60 g/L) directamente al paciente.

Resultados: Durante el periodo 15/03/2020-15/05/2020 se analizaron un total de 23387 hemogramas, requiriendo realización de FS en 1464 de los casos (6,26%) siendo posible su valoración morfológica con Cellavision DI-60 y emisión de informe por teletrabajo a través de conexión VPN en el 99,88%. Solo 25 FS tuvieron que ser teñidos manualmente (muestras pediátricas o comprobación de resultados morfológicos al MO). El tiempo de respuesta desde el registro del volante analítico hasta la emisión del comentario morfológico tuvo una mediana de 3,3h. No se registraron incidencias técnicas. En comparación con el año previo (15/03/2019-15/05/2019) donde se analizaron 56186 hemogramas, se han procesado un 58,38% menos de hemogramas y un 38,43% menos de FS. Durante el periodo de 2020, se registraron 83 VAH (0.35% del total de hemogramas), con una media de HB de 60,8g/L. De estos, eran VCH el 43,38%. En el mismo periodo de 2019, se reportaron 89 VAH, proporción inferior al año presente (0.16%) con una media de HB mayor (67,6g/L). Los VCH fueron de 28%, inferiores al 2020. En 2019, se transfundieron 904 concentrados de hematíes (CH) con ratio de 2,73 CH/paciente, en 2020 se transfundieron un 10,95% menos, pero con una ratio mayor de CH/paciente (3,18).

Conclusión: Con los XN9000 integrados con SP-10 y CellavisionDI-60 se consigue automatizar completamente la Hematimetría y la valoración morfológica con la digitalización de los FS. Esto ha permitido el teletrabajo en la alerta sanitaria mediante el acceso a las imágenes desde otros puntos conectados en red, con tiempos de respuesta rápidos y pocas incidencias técnicas. Durante la pandemia, se han comunicado proporcionalmente más VAH y VCH que en el mismo periodo del año previo. A pesar de detectar anemias más severas con un mayor requer-

imiento transfusional por paciente, el número global de transfusiones de hematíes ha sido menor.

PO-330

ASOCIACIÓN ENTRE GRUPO ABO E INFECCIÓN POR SARS-COV-2. CENTRO REGIONAL DE TRANSFUSIONES DE TOLEDO

Figaredo Garcia-Mina Gloria¹, Coello de Portugal Casana Carmen¹, Rodriguez Hidalgo Andrea¹, Eguia López Blanca¹, Albiño Salazar Karen Gabriela¹, De La Torre De La Paz Marina¹, Parrilla Navamuel Laura¹, Daza Pozo Sonia¹, Moreno Ramirez Sara¹, Beneyto Martin Pedro¹, Cuesta Tovar Jorge¹, Pajares Herraiz Angel Luis¹

¹Hospital Virgen de la Salud de Toledo

Introducción: El nuevo SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 está siendo investigado por la posible asociación entre la infección y el grupo sanguíneo ABO. En estudios realizados en la Universidad de Colombia y Shetezen se ha observado que los grupos A y O han presentado una mayor y menor predisposición a la infección respectivamente, en comparación con la población general.

Objetivos: Se desea investigar la susceptibilidad de infección por SARS-CoV-2 y su gravedad, en relación con la prevalencia de grupo ABO en el área dependiente del Servicio de Transfusión (STRA) del Complejo Hospitalario de Toledo (CHT).

Material Y Métodos: Se trata de un estudio observacional retrospectivo. Para obtener los resultados se analizaron a todos los pacientes infectados por SARS-CoV-2 diagnosticados por técnica de PCR en el Servicio de Microbiología del CHT en los meses de marzo, abril y mayo de 2020, y de los que constaban con registro confirmado de grupo ABO y Rh en el sistema de gestión y trazabilidad transfusional eDelphyn del STRA. Como grupo control se tomaron de referencia los pacientes con grupo ABO y Rh realizados en dicha unidad de 2015 a 2020. Los datos demográficos y clínicos de gravedad se obtuvieron de la historia clínica electrónica de Mambrino XXI. El análisis estadístico se realizó utilizando el test de chi-cuadrado con SPSS.

Resultados: Se obtuvieron un total de 512 pacientes diagnosticados de COVID-19, con determinación ABO Rh registrada. En la Figura 1 se compara el grupo ABO de los pacientes COVID-19 con la distribución ABO de nuestra área. La proporción de pacientes del grupo O fue menor (37,5% vs 41,31%), mientras que los pacientes del grupo A presentaron una proporción discretamente mayor (48,6% vs 46,09%). Sin embargo, no alcanzaron significación estadística (p=0.317). En la Tabla 1 se describen las características de nuestra población. Al analizar los resultados (Tabla 2) no se observó relación entre el grupo ABO e ingresos en Unidad de cuidados intensivos (UCI) o éxitus. Se realizó una estratificación por grupo ABO y rango de edad (menores y mayores de 60 años) como se observa en la tabla 2, y se comparó el grupo A y el grupo O, sin observar una relación estadísticamente significativa de ingresos en UCI (p=0.963) o éxitus (p=0.661). Por otro lado, se analizó también el grupo Rh, donde sí se observó una relación entre el grupo Rh negativo e ingreso en UCI al compararlo con los pacientes Rh positivos, 11,5% vs 9,1% respectivamente (p=0.045).

Tabla 1. Características de la población a estudio.

Variables a estudio	Muestra (n=512)
Edad (mediana)	78,5 años
Sexo	
Hombre	50,19% (n=257)
Mujer	49,80% (n=255)
Ingresos en UCI	9,3% (n=48)
Éxitus	27,7% (n=142)
Grupo ABO	
A	48,6% (n=249)
B	9,3% (n=48)
AB	4,49% (n=23)
O	37,5% (n=192)
Grupo Rh	
Rh+	88% (n=451)
Rh-	11,9% (n=61)

Tabla 2. Relación entre grupo ABO y mortalidad e ingreso en UCI. Análisis estratificado por edad.

Grupo ABO	Total de pacientes (n)	Ingresados en UCI	Exitus
A	249	9,6% (n=24)	26,5% (n=68)
B	48	8,3% (n=4)	16,6% (n=8)
AB	23	13% (n=3)	34,8% (n=8)
O	192	8,9% (n=17)	30,2% (n=58)
< 60 años			
A	38	18,4% (n=7)	7,8% (n=3)
B	8	0% (n=0)	0% (n=0)
AB	4	75% (n=3)	25% (n=1)
O	28	14,2% (n=4)	14,2% (n=4)
> 60 años			
A	211	8% (n=17)	30,8% (n=65)
B	40	10% (n=4)	20% (n=8)
AB	19	5,2% (n=1)	36,8% (n=19)
O	164	7,9% (n=13)	82,9% (n=54)



Figura 1. Comparación de grupo ABO en pacientes COVID19+ con la población general de nuestra área (Toledo).

Conclusión: En nuestro estudio, al igual que en la literatura, hemos observado un menor riesgo a la infección SARS-Cov-2 en pacientes del grupo O, y una mayor susceptibilidad de infección en pacientes del grupo A, sin llegar a alcanzar significación estadística. Con respecto a la gravedad de la enfermedad, según nuestros resultados, no hemos evidenciado asociación entre el grupo ABO y una mayor mortalidad o ingreso en UCI. Aunque sí parece haber una tendencia a ingresar en UCI en los pacientes Rh negativo, pero sería necesario aumentar el tamaño de la muestra para tener resultados más fiables.

Declaro que no tengo conflicto de intereses.

PO-331
ALTERACIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INFECCIÓN POR SARS-COV-2 (COVID-19)

Moreno Carbonell M¹, García Ortego A¹, Pinzón Mariño S¹, Gómez Martínez A¹, Hernández Mata C¹, Martín-Consuegra Ramos S¹, González Gómez E¹, Civeira Marín M¹, López Peña A¹, Rodríguez Lefler C¹, Delgado Beltrán P¹, Fernández Mosteirín N¹, Calvo Villas JM¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: Desde diciembre de 2019, con el brote de la infección por SARS-COV-2 (COVID 19) en China, las publicaciones sobre este tema no han dejado de aumentar. Entre los múltiples temas, ha empezado a surgir la asociación entre ciertos parámetros analíticos y la evolución clínica de los pacientes infectados. Sin embargo, hay pocos estudios que avalen dicha asociación en población española, y dadas las diferencias genéticas y ambientales, y las asociadas al sistema sanitario, creemos que es un tema a analizar.

Hipótesis: Existen ciertas alteraciones analíticas que pueden ser clave en el curso de la infección por coronavirus. Su determinación, patrón de evolución y seguimiento puede ser un factor pronóstico de gravedad y mortalidad de la infección.

Métodos: Estudio observacional, transversal y retrospectivo, realizado a partir de datos recogidos en la historia clínica electrónica de pacientes mayores de 18 años, ingresados por sospecha de coronavirus (confir-

mada o no microbiológicamente) en el Hospital Miguel Servet, en el periodo comprendido entre el 15 de Marzo y el 30 de Abril. Tras el análisis descriptivo de la muestra y previa prueba de normalidad, se analizaron las principales variables de interés mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, para evaluar el grado de asociación entre las alteraciones encontradas, y, el grado de gravedad (establecido como ingreso en unidades de cuidados intensivos, frente a hospitalización convencional) o letalidad (establecido con estado vivo o exitus al final del estudio).

Resultados: Aplicando los criterios de inclusión y exclusión obtuvimos una muestra a estudio de 668 pacientes, con una mediana de edad de 70 años, y una distribución homogénea de sexo. En un 80% presentaban comorbilidades previas, hasta un 10% precisó ingreso en UCI. Falleció un 17% (116 pacientes).

Al analizar las variables de laboratorio y su posible variación en función de la gravedad, encontramos diferencias relevantes en las cifras hematimétricas (aumento de leucocitos y neutrófilos con disminución de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas de forma diferencial en los pacientes que terminaron falleciendo), en la hemostasia, con aumento marcado de Dímero D, y algunas alteraciones bioquímicas como el aumento de la proteína C reactiva, la lactato deshidrogenasa o las enzimas cardíacas (elevadas de forma llamativa en los pacientes que fallecieron durante su ingreso). Al realizar el análisis inferencial, y comparar entre subgrupos (UCI vs hospitalización convencional. Vivos vs fallecidos) mediante la U de Mann Whitney, pudimos comprobar que la mayoría de estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Conclusión: existen múltiples parámetros analíticos cuyo patrón evolutivo presenta, en nuestra muestra a estudio, una asociación estadísticamente significativa con la gravedad de la infección por SARS-COV-2.

Conflicto de intereses: Los autores de este estudio declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con la elaboración de este trabajo.

PO-332
EFFECTOS DIRECTOS E INDIRECTOS DE LA PANDEMIA DEL SARS-COV-2 EN LOS PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE GAUCHER EN ESPAÑA: ES TIEMPO DE RECONSIDERAR LAS TERAPIAS DOMICILIARIAS?

Andrade Campos Marcio¹, Escuder Azuara Beatriz², López de Frutos Laura³, Serrano Gonzalo Irene³, Giraldo Castellano Pilar⁴

¹Hospital del Mar Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques; ²FEETEG; ³Instituto de Investigación Sanitaria Aragón; ⁴FEETEG, GEEDL

Introducción: El 14 de marzo de 2020 se declaró en España el estado de alarma por la pandemia del SARS-CoV-2. Los hospitales del país priorizaron la asistencia a los pacientes con COVID-19 y se establecieron medidas de aislamiento y reducción de la actividad sanitaria programada. El GEEDL elaboró una serie de recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de pacientes afectados de enfermedad de Gaucher (EG), enfermedad crónica en la que está comprometido el sistema mononuclear-macrofágico y en la que más del 40% de los pacientes son mayores de 60 años y sufren comorbilidades.

Pacientes y métodos: Para analizar el impacto de esta situación, FEETEG con la Asociación Española de Pacientes con (AEEFEG) diseñaron una encuesta y se contactó telefónicamente con 135 pacientes con EG de todo el país entre el 30 de marzo y el 27 de abril. Los pacientes proporcionaron su consentimiento verbal para participar.

Resultados: Se analizaron 110 encuestas. Distribución por edad ≥60 años: 31; 50-59 años: 24; 40-49 años: 18; 30-39 años: 8; 20-29 años: 11; 0-19 años: 22. El 34% de los pacientes padecía alguna enfermedad asociada. El 46% (51/110) de los pacientes estaban en tratamiento enzimático sustitutivo (TES), la mayoría lo recibía en el hospital y, solamente 6 pacientes recibían TES en su domicilio; el 45,1% (45/110) estaba en tratamiento por reducción de sustrato (TRS) y el 9% (10/110) no recibían ninguna terapia. Durante la crisis sanitaria no hubo escasez de medicamentos en los hospitales, pero el 25% (11/48) de los pacientes en TES sufrieron interrupciones en su programa de infusión. Ningún paciente presentó episodios de crisis óseas, sin embargo, el 50% (55/110) mostraron su preocupación por si su EG predisponía a padecer una infección más grave y el 29% (16/55) de ellos precisaron tomar ansiolíticos o antidepresivos por esta razón. Respecto a las medidas de distanciamiento, 41 pacientes (36,3%) continuaron trabajando presen-

cialmente en su lugar de trabajo, 6 pacientes refirieron haber tenido contacto con alguna persona infectada y otros 2 pacientes presentaron infección confirmada por SARS-CoV-2., Ambos afectos estaban esplenectomizados, el primer caso fue un varón de 79 años diabético y con otras comorbilidades que falleció por neumonía y, el segundo, una mujer de 69 años escasamente sintomática. **Conclusiones:** una cuarta parte de los pacientes en TES presentó interrupciones y/o modificación de la dosis. Es el momento de plantear programas de administración domiciliar para pacientes crónicos que reciben tratamientos programados por vía parenteral.

Trabajo aceptado para publicación en BCMD. Julio 2020



Figura 1.

PO-333

EMPLEO DE PLASMA CONVALESCIENTE CON RESULTADOS FAVORABLES EN DOS PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON INFECCIÓN RECURRENTE POR COVID-19 Y ANTECEDENTE DE LINFOMA CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA A RITUXIMAB

Ormazabal Vélez Irati¹, Imaz Aguayo Laura¹, Espinoza José Alberto¹, Delgado Ruiz Marina¹, Ibero Esparza Carlos¹, Galicia Flores Tania¹, Ezpeleta Iraizoz Itziar¹, García Erce José Antonio², Redondo Izal Ana Margarita¹

¹Complejo Hospitalario de Navarra; ²Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

Introducción: La enfermedad coronavirus 19 (COVID-19), producida por el SARS-CoV-2, es una pandemia que afecta ya a más de 4 millones de personas y ha producido cerca de medio millón de muertes en todo el mundo, y para la cual apenas se dispone de tratamientos efectivos. Existen datos preliminares que indican que el uso de anticuerpos extraídos de donantes recuperados de la infección Covid-19 podría reducir la carga viral y contribuir en la mejoría clínica de los pacientes con infección Covid-19 activa.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	Mujer	Varón
Edad	71 años	80 años
Historia de base	Linfoma folicular estadio IV-A en 2018 desde 2005 que se realizó autoTRT Hipoprogamaglobulinemia con frecuentes infecciones respiratorias de repetición en tratamiento sustitutivo con IgG r78 desde 2007	LIN-B del mismo estadio IV-B, SBR intermitente que alcanzó RP con 9 CHOP/R-CHOP y 8 ciclos y RC tras suceso en mayo 2018. Tratamiento de mantenimiento con rituximab bi-mensual desde el 25/04/2019, última dosis recibida en enero 2020. Hipoprogamaglobulinemia
Días de evolución pre-infusión de plasma (PI)	85 días	73 días
Cuadro clínico asociado a COVID-19	- Infección respiratoria grave por COVID-19 (15/04/2020) - Neumonía no grave con parámetros anómalos (12/05/2020) - Sint. líquidos hemólisis oligúrica (FA antiagregable con Edoxaban) (18/04/2020)	- Neumonía grave por COVID-19 (11/04/2020) - Neumonía grave por COVID-19 (12/04/2020) - Accidente isquémico transitorio cerebral (22/06/2020)
Escala gravedad OMS pre-PI	3	4 (2 semanas antes de la infusión, 3)
Tratamientos recibidos previamente	Hydrocortisona, carbimazol, tocilizumab	Hydrocortisona, tocilizumab, analgésicos, remdesivir, corticoides

Tabla 2. Resultados.

	Paciente 1	Paciente 2
Evaluación de la PCR pre-PI	15/04/2020: positivo Ct 23,8	30/04/2020: positivo Ct 33,3
	6/05/2020: positivo Ct 26,25	15/05/2020: positivo Ct 31,8
	26/05/2020: positivo Ct 16,7	26/05/2020: positivo Ct 16,8
	25/05/2020: positivo Ct 16,7	10/06/2020: positivo Ct 23,5
Determinación anticuerpos (Ac) pre-PI	22/05/2020: negativos	17/06/2020: negativos
	18/06/2020: negativos	22/06/2020: negativos
	22/06/2020: negativos	
Fecha infusión plasma (PI)	26/06/2020	26/06/2020
Evaluación clínica tras el plasma	Favorable (escala OMS 2)	Favorable (escala OMS 3)
Evaluación de la PCR tras PI	3/07/2020: NEGATIVO	2/07/2020: positivo Ct 18,86
	4/07/2020: positivo Ct 31,47	6/07/2020: positivo Ct 21
	13/07/2020: NEGATIVO	13/07/2020: positivo Ct 29,1
Determinación anticuerpos tras PI	3/07/2020: IgG+ IgM-	3/07/2020: IgG+ IgM-
	10/07/2020: IgG+ IgM-	10/07/2020: IgG+ IgM-
	13/07/2020: IgG+ IgM-	13/07/2020: IgG+ IgM-

Pacientes: En junio 2020 se solicitó el empleo de plasma convaleciente fuera de Ensayo clínico (por la limitación del tiempo en los criterios de inclusión) para dos pacientes con antecedente de linfoma, actualmente en remisión completa, con hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab. Ambos pacientes, desarrollaron más de un episodio de infección moderada o grave por COVID-19 que condicionó reingresos, presentando PCR persistentemente positiva y ausencia de producción de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 comprobada en más de 2 determinaciones. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Resultados: Tras la infusión de 300mL de plasma convaleciente en ambos pacientes se detectaron anticuerpos IgG frente SARS-CoV-2 mediante técnica Elisa una semana después de la infusión. En la paciente 1 se observó un aumento del tiempo de ciclado (Ct), parámetro indirecto e inversamente proporcional a la carga viral, una semana después de la infusión seguido de negativización de la PCR dos semanas tras la infusión. En el paciente 2 se objetivó un aumento del Ct sustancial comparando con niveles previos (ver Tabla 2). En ambos pacientes se constató una mejoría clínica con reducción de la escala de gravedad de la OMS en un punto: de 3 a 2 en la paciente 1 y de 4 a 3 en el paciente 2.

Conclusión: A falta de datos sustanciales acerca de la eficacia del plasma convaleciente, creemos que los pacientes hematológicos con hipogammaglobulinemia podrían beneficiarse de este tratamiento al aportarles de forma exógena los anticuerpos frente al SARS-CoV-2 que no son capaces de producir, y así contribuir a la eliminación del virus y evitar recurrencias. Son necesarios estudios con mayor número de paciente y monitorización estandarizada para poder demostrar esta hipótesis.

PO-334

VARIABLES DEL HEMOGRAMA CON VALOR PRONOSTICO PARA PREDECIR CASO GRAVES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID19. EXPERIENCIA DE CASOS OBSERVADOS EN LAS ISLAS BALEARES

Aspas Requena Gaspar¹, López-Andrade Bernardo¹, Jiménez-Julà Sara Aida¹, Duran Pastor Maria Antonia¹, Loriso Laura¹, Murillas Javier¹, Pou Albert¹, Muncunill Farreny José¹, Sampol Mayol Antonia¹

¹Hospital Son Espases

Introducción: La actual pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) y los consiguientes colapsos de muchos sistemas nacionales de salud han centrado la atención científica en el último medio año. Se ha convertido en un reto científico descifrar la fisiopatología de dicha patología junto a su diagnóstico, tratamiento y prevención en un tiempo record. El objetivo de nuestro estudio es validar en los casos diagnosticados en nue-

stro centro entre marzo y abril de 2020 la utilidad de varios parámetros analíticos al diagnóstico que ayuden a predecir la evolución de la enfermedad.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 336 casos diagnosticados de infección por coronavirus 19 en urgencias del Hospital Universitario Son Espases. Se recogieron de forma retrospectiva las variables del hemograma y bioquímica al diagnóstico del gestor de laboratorio GESTLAB y se compararon estas variables con los eventos: mortalidad, ingreso en UCI y riesgo de trombosis. Se identificaron las áreas debajo de la curva para cada una de las variables estudiadas (Tabla 1) y se realizó modelo lineal univariante y posteriormente multivariante para identificar las variables que permanecían al final del modelo.

Resultados: El modelo univariante para Mortalidad detecto como significativas las variables Edad>70años, Sexo masculino, linfopenia, Dímero D aumentado, ADE aumentado, RNL, Ratio Linfocito/Monocito (RLM), Ratio Linfocito/plaquetas (RLP). Sin embargo, en el modelo multivariante final solo se mantuvieron Edad>70^a (p 0.00), Sexo masculino (p 0.00), Dímero D elevado (p 0.01), ADE aumentado (p 0.00) mientras que linfopenia muestra solo una tendencia (p 0.008). El estudio univariante para ingreso en UCI únicamente detecto Dímero D aumentado como variable pronóstica, la cual se mantuvo en el multivariante (p 0.00). El estudio univariante para riesgo de trombosis detecto una tendencia en Dímero-D aumentado y detecto edad>70^a y el ratio linfocito/plaqueta disminuido como principales factores de riesgo; de los cuales solo Dímero D aumentado mantuvo su tendencia (p 0.008) y el ratio linfocito/plaqueta disminuido (p 0.001) se mantuvieron en el modelo final. La tendencia en Dímero D puede estar negativamente afectada debido a que Dímero D aumenta con la edad y puede existir subestimación de la variable. Puede ver el resumen de variables (Tabla 2). Utilizando las principales variables detectadas en riesgo de exitus (Edad>70^a, sexo masculino, Dímero D elevado, ADE aumentado y linfopenia) se realizó un score básico asignando 1 punto a cada variable. Observando un incremento del exitus de acuerdo al incremento del score. (p 0.001).

Tabla 1.

Puntos de corte e intervalos AUC utilizados por variable y evento				
VARIABLES	EVENTOS	AUC	Intervalo	punto (Specificity, Sensitivity)
1 Linfocitos	exitus	0,726	0,646-0,805	1,115, 0,59, 0,788
2 Linfocitos	UCI	0,626	0,538-0,714	1,345, 0,429, 0,81
3 Linfocitos	trombosis	0,666	0,554-0,779	0,925, 0,71, 0,591
4 Dímero D	Exitus	0,658	0,566-0,75	187, 0,373, 0,917
5 Dímero D	UCI	0,658	0,566-0,75	187, 0,373, 0,917
6 Dímero D	Trombosis	0,687	0,527-0,847	1046,5, 0,892, 0,5
7 Ratio Neuro/Linfo NLR	Exitus	0,71	0,629-0,792	6,138, 0,596, 0,739
8 Ratio Neuro/Linfo NLR	UCI	0,613	0,514-0,712	5,539, 0,68, 0,548
9 Ratio Neuro/Linfo NLR	Trombosis	0,703	0,598-0,809	4,773, 0,547, 0,818
10 ADE	Exitus	0,66	0,576-0,745	12,75, 0,577, 0,671
11 ADE	UCI	0,586	0,508-0,663	11,85, 0,314, 0,905
12 ADE	Trombosis	0,581	0,479-0,683	11,75, 0,236, 0,955
13 VPM	Exitus	0,587	0,501-0,672	7,985, 0,731, 0,461
14 VPM	UCI	0,561	0,465-0,657	8,77, 0,748, 0,381
15 VPM	Trombosis	0,56	0,416-0,704	6,585, 0,957, 0,227
16 Ratio Linfo/Monocito	Exitus	0,647	0,555-0,739	2,195, 0,654, 0,652
17 Ratio Linfo/Monocito	UCI	0,485	0,385-0,586	2,674, 0,565, 0,524
18 Ratio Linfo/Monocito	Trombosis	0,649	0,536-0,762	2,147, 0,641, 0,636
19 Ratio Plaquetas/Linfocito	Exitus	0,601	0,517-0,685	178,315, 0,712, 0,543
20 Ratio Plaquetas/Linfocito	UCI	0,565	0,47-0,66	191,529, 0,581, 0,571
21 Ratio Plaquetas/Linfocito	Trombosis	0,739	0,641-0,838	191,054, 0,587, 0,864

Tabla 2.

RESULTADOS	VARIABLE	evento EXITUS	Sig. Modelo univariante	Sig. Modelo multivariante final
1 Edad>70años	edad	exitus	0.00	0.00
2 Sexo Masculino	sexo	exitus	0.00	0.00
3 linfopenia <1.0	linfo	exitus	0.12	0.08 (Tendencia)
4 Dímero D Elevado	dmero	exitus	0.01	0.01
5 Ratio N/L	ratio	exitus	0.20	0.15
6 ADE>14	ade	exitus	0.00	0.00
7 VPM>11	vpm	exitus	0.90	No detectada modelo final
8 Ratio Linfocito/Monocito bajo	ratio	exitus	0.68	No detectada modelo final
9 Ratio Linfocito/plaqueta elevada	ratio	exitus	0.75	No detectada modelo final
RESULTADOS	VARIABLE	evento UCI	Sig. Modelo univariante	Sig. Modelo multivariante final
1 Edad>70años	edad	UCI	0.90	No detectada modelo final
2 Sexo Masculino	sexo	UCI	0.20	0.12 (Tendencia)
3 linfopenia <1.0	linfo	UCI	0.25	No detectada modelo final
4 Dímero D Elevado	dmero	UCI	0.01	0.00
5 Ratio N/L	ratio	UCI	0.38	No detectada modelo final
6 ADE>14	ade	UCI	0.75	No detectada modelo final
7 VPM>11	vpm	UCI	0.42	No detectada modelo final
8 Ratio Linfocito/Monocito bajo	ratio	UCI	0.26	No detectada modelo final
9 Ratio Linfocito/plaqueta elevada	ratio	UCI	0.87	No detectada modelo final
RESULTADOS	VARIABLE	evento TROMBOSIS	Sig. Modelo univariante	Sig. Modelo multivariante final
1 Edad>70años	edad	Trombosis	0.43	No detectada modelo final
2 Sexo Masculino	sexo	Trombosis	0.30	No detectada modelo final
3 linfopenia <1.0	linfo	Trombosis	0.66	No detectada modelo final
4 Dímero D Elevado	dmero	Trombosis	0.13	0.008 (Tendencia)
5 Ratio N/L	ratio	Trombosis	0.94	No detectada modelo final
6 ADE>14	ade	Trombosis	0.60	No detectada modelo final
7 VPM>11	vpm	Trombosis	0.99	No detectada modelo final
8 Ratio Linfocito/Monocito bajo	ratio	Trombosis	0.64	No detectada modelo final
9 Ratio Linfocito/plaqueta elevada	ratio	Trombosis	0.007	0.001

Conclusiones: Reportamos nuestra experiencia con variables pronósticas del hemograma y Dímero D al diagnóstico de COVID-19. Reportamos 2 variables no descritas previamente como marcadores pronósticos en esta enfermedad. ADE aumentado como marcador inflamatorio/inespecífico para mortalidad y ratio linfocito/plaqueta disminuido como predictor de riesgo trombótico. El presente estudio busca variables fácilmente obtenibles al diagnóstico; sin embargo, también lo limita al basarse solo en parámetros predictivos obtenidos del laboratorio de Hematología. Se presenta un score básico, el cual puede ser mejorado implementado otras variables ya descritas y no recogidas en este trabajo.

PO-335

IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN UN LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Civeira Marín María¹, Rodríguez Lefler Carmen¹, López Peña Amaia¹, González Gomez Eduardo¹, Moreno Carbonell Marta¹, Martín-Consuegra Ramos Sofia¹, Hernández Mata Carlos Francisco¹, Gomez Martinez Ana¹, Calvo Villas José Manuel¹, Fernandez Mosteirín Nuria¹, Latorre Marcellán Pedro¹, Iborra Muñoz Ana¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: Desde principios de marzo de 2020 el sistema sanitario español se ha visto afectado por el SARS-COV-2 (COVID-19). La pandemia ha tenido amplias repercusiones tanto a nivel social como sanitario, modificando los hábitos de vida y la forma de trabajar de los centros asistenciales. Nuestro objetivo principal es observar el impacto de esta nueva praxis médica en el volumen de muestras procesadas en el laboratorio de hematología de un hospital terciario que atiende alrededor de 500.000 habitantes. Como objetivos secundarios comparar con periodos control previos y describir el tipo de pruebas solicitadas y los servicios peticionarios.

Tabla 1.

mar-19								
	A. P.	CEX	H.Oja	Hosp.	5ª Urg.	Total		
WBC	29966	10925	2613	7223	5997	47771		
Retis	411	790	33	1672	10	2316		
T. Quick	1229	2454	231	4968	4842	14324		
Dímero D	41	138	8	34	318	531		
VSG	6638	3171	31	751	20	10451		
AT3	43	24	0	23	0	86		
INR	7279	3454	231	4566	4840	14320		

abr-19								
	A. P.	CEX	H.Oja	Hosp.	5ª Urg.	Total		
WBC	18884	8432	2649	7101	3648	41681		
Retis	327	668	24	820	0	1846		
T. Quick	1629	2632	362	4559	4610	13332		
Dímero D	48	114	0	286	617	962		
VSG	6240	2623	16	766	22	8768		
AT3	29	14	3	0	17	59		
INR	1629	2832	362	4559	4610	13332		

mar-20								
	A. P.	CEX	H.Oja	Hosp.	5ª Urg.	Total		
WBC	10568	8749	2548	6289	3994	32078		
Retis	173	474	1	70	15	733		
T. Quick	779	2630	193	3040	3040	10490		
Dímero D	34	188	16	620	412	1268		
VSG	3270	2463	23	631	10	6297		
AT3	19	20	0	15	0	63		
INR	779	2630	193	3040	3040	10490		

abr-20								
	A. P.	CEX	H.Oja	Hosp.	5ª Urg.	Total		
WBC	2230	6173	2160	9409	3401	20481		
T. Quick	412	1490	190	4497	2832	9627		
Retis	66	337	0	73	13	489		
Dímero D	133	129	32	1624	1267	3235		
VSG	873	1476	19	438	23	3029		
AT3	3	3	16	0	1	31		
INR	412	1490	190	4497	2832	9627		

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo realizado en un hospital terciario universitario. Se incluyeron las muestras procesadas en el laboratorio de hematología en los meses de marzo y abril de 2019 y 2020. Los parámetros recogidos fueron: el recuento leucocitario, Tiempo de Quick, recuento de reticulocitos, velocidad de sedimentación glomerular (VSG), Dímero D y niveles de Antitrombina III (AT3). Se recogió el carácter urgente o no de la solicitud y los servicios peticionarios; agrupándolos en las siguientes categorías: consultas externas, hospital de día, atención primaria, hospitalización y servicio de urgencias.

Resultados: El número total de muestras procesadas en 2019 fue de

142.270 (75.599 en marzo y 66.671 en abril) frente a la cifra de 87.690 (50.938 en marzo y 36.752 en abril); un 38,4% menos que el año anterior. Considerando ambos periodos, en 2020 se procesaron un 58,7% de hemogramas, un 29,4% de reticulocitos, un 72,4% de hemostasias básicas, un 48,3% de VSG y un 60,6% de AT3 con respecto al año anterior. Sin embargo, se realizaron un 295% más de Dímeros-D (de 1525 en el año 2019 a 4504 en el año 2020). El número de muestras solicitadas en consultas externas, hospital de día, urgencias y hospitalización en los distintos periodos se observa en la Tabla 1.

Conclusiones: La pandemia por COVID-19 ha supuesto gran impacto en el número de estudios analíticos solicitados, con una diferencia de casi 40% (54.580) muestras menos en 2020. El número de dímeros-D procesados se ha visto triplicado al ser considerado factor pronóstico en la enfermedad por COVID-19. El número de analíticas solicitadas desde atención primaria ha disminuido de forma muy importante, reflejo de la focalización de esfuerzos y cese de actividades preventivas y controles rutinarios.

Conflicto de Intereses: No existe conflicto de intereses. Este proyecto no ha recibido ayudas ni financiación económica. Ninguno de los autores está vinculado a la industria farmacéutica.

PO-336

IMPLEMENTACION DE UNA UNIDAD DE HEMATOLOGÍA DOMICILIARIA DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Gómez-Centurión Ignacio Alberto¹, Oarbeascoa Gillen¹, García Menéndez María Carmen¹, López Fresneña María Carmen¹, Martínez Carreño María Joséfa¹, Escudero Vilaplana Vicente¹, González-Haba Eva¹, Sánchez Fresneda María Norberta¹, Herranz Alonso Ana¹, Dorado Nieves¹, Bailén Rebeca¹, Anguita Javier¹, Díez-Martin José Luis¹, Kwon Mi¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: Los programas de hospitalización a domicilio son eficaces y seguros, mejoran la experiencia del paciente con su enfermedad y disminuyen significativamente las visitas del paciente al .

La pandemia de COVID-19 afectó particularmente a la Comunidad de Madrid, generando una elevada presión asistencial sobre el sistema sanitario y dificultando la adecuada atención de los pacientes oncohematológicos.

Objetivos: Describir la implementación de la Unidad de Hematología Domiciliaria (UHD) en nuestro centro, coincidiendo con el desarrollo de la pandemia de COVID-19.

Materiales y Métodos: Descripción retrospectiva de la actividad realizada por la UHD en el período desde su puesta en marcha el 30 de enero de 2020 hasta el 20 de junio de 2020 en nuestro centro.

Resultados: Sesenta y un pacientes recibieron atención en domicilio por parte de la UHD, en un total de 90 episodios diferentes. Sus principales características se describen en la Tabla 1. Se realizaron en total 501 visitas a domicilio. El personal de enfermería se encontraba asintomático y se les realizó PCR para SARS-Cov-2 en exudado nasofaríngeo. Se realizaron 4 trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogos en 3 pacientes (1 tándem) con mieloma múltiple (MM) en modalidad domiciliaria. En caso de estabilidad clínica, los pacientes recibían el alta el día posterior a la infusión, con esquema de profilaxis antimicrobiana ampliado y profilaxis de síndrome de prendimiento con corticoides. La mediana de visitas a domicilio por episodio fue 10 (rango 9-12). La mediana de prendimiento fue de 15 días (rango 14-17) post TPH. La tasa de reingreso por complicaciones fue del 0%. La mediana de días de ingreso evitados fue de 18 días (rango 14-20). Tres pacientes se incluyeron en el programa de tratamiento de consolidación de leucemia aguda (2 con leucemia mieloide aguda (LMA) y 1 con leucemia promieloicítica aguda (LPA) de alto riesgo), con seguimiento domiciliar y con profilaxis antimicrobiana ampliada. Los 3 pacientes reingresaron durante el período de aplasia: 1 por neutropenia febril de foco odontógeno y 2 por neumonía por SARS-CoV-2. La mediana de días de ingreso evitados fue de 11 días (rango 3-13). Cuatro pacientes (3 con LMA y 1 con leucemia linfática crónica-B) con riesgo alto de síndrome de lisis tumoral iniciaron tratamiento con Venetoclax en dosis escaladas en domicilio, con sueroterapia profiláctica y sin incidencias. La mediana de días de ingreso evitados fue de 5 días (rango 3-10). Treinta y cinco pacientes recibieron tratamiento citostático en domicilio: 10 pacientes (13 episodios) con MM recibieron Bortezomib; 23 pacientes (34 epis-

dios) con LMA ó síndrome mielodisplásico recibieron Azacitidina; 2 pacientes (3 episodios) con MM recibieron Carfilzomib. Cuatro pacientes reingresaron durante la administración del ciclo, ninguno con infección por SARS-CoV-2. Otros tratamientos administrados se detallan en la Tabla 1.

Conclusiones: La implementación de un programa de hospitalización a domicilio fue factible en nuestro medio. El desarrollo de la UHD en nuestro centro de forma coincidente con la pandemia de COVID-19 permitió mantener la continuidad terapéutica en pacientes de alto riesgo y disminuir sus visitas al ámbito hospitalario, habiendo potencialmente disminuido el riesgo de infección por SARS-CoV-2.

Tabla 1.

Características y tratamientos de pacientes en seguimiento por la Unidad de Hematología Domiciliaria	
Número de pacientes, n	61
Número de episodios totales, n	90
Mediana de edad, años (rango)	63 (20-99)
Sexo femenino, n (%)	31 (51%)
Patología de base, n (%)	
Leucemia mieloide aguda	22 (36%)
Leucemia linfoblástica aguda	3 (5%)
Mieloma múltiple	15 (25%)
Linfoma Hodgkin	1 (1.5%)
Linfoma no Hodgkin	10 (16.5%)
Síndrome mielodisplásico	7 (11%)
Otros	3 (5%)
Tipo de episodio, n (%)	
TPH autólogo por mieloma múltiple	4 (4%)
Consolidación en pacientes con leucemia aguda	3 (3%)
Dosis escaladas de Venetoclax	4 (4%)
Administración de Azacitidina en domicilio	34 (38%)
Administración de Bortezomib en domicilio	13 (15%)
Administración de Carfilzomib en domicilio	3 (3%)
Administración de antimicrobianos en domicilio	11 (12%)
Seguimiento post TPH alogénico (alta precoz)	0 (0%)
Reposición hidroelectrolítica	5 (5%)
Control clínico analítico (alta precoz de hospitalización)	7 (8%)
Reingresos, n (%)	
Infección/Neumonía por SARS-CoV-2	4 (7%)
Otro motivo (no COVID-19)	13 (21%)

PO-337

APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE Y LINFOMA B DE ALTO GRADO DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

De la Cruz Benito Beatriz¹, Lázaro del Campo Paula¹, Ramírez López Andrés¹, De Soto Álvarez Teresa¹, Sánchez Vadillo Irene¹, García Pérez Eduardo¹, Dos Santos Ortas Abel¹, Humala Barbier Karem¹, López de la Guía Ana¹, Casado Abad Gema¹, Jiménez Yuste Víctor¹, Canales Albendea Miguel Angel¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: La pandemia por COVID-19 ha supuesto un reto en el manejo clínico de los pacientes hemato-oncológicos, especialmente vulnerables a la infección por SARS-CoV-2. Una de las principales preocupaciones ha sido el tratamiento en primera línea de los pacientes con LN-H-B difuso de célula grande (LBDCG) y linfomas B de alto grado. Dado que se trata de linfomas agresivos que requieren tratamiento precoz, nuestra práctica clínica se ha adaptado para ofrecer la mejor aproximación terapéutica posible en un contexto de seguridad frente a la infección por SARS-CoV-2. El objetivo de nuestro estudio es describir el efecto de la COVID-19 en este grupo de pacientes.

Métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo, incluyendo todos los pacientes con LBDCG y linfoma B de alto grado, que recibieron tratamiento de primera línea entre el 1 de marzo y el 31 de mayo de 2020. De todos ellos, se han recogido características demográficas y clínicas, así como el tratamiento quimioterápico recibido. Dado el contexto epidemiológico, se han tomado medidas de higiene y seguridad para hacer posible la administración del tratamiento de elección minimizando el riesgo de infección por COVID-19.

Resultados: Durante el periodo de estudio, un total de 18 pacientes (el 83% con LBDCG y el 17% con linfoma B de alto grado) han recibido tratamiento en nuestro centro. Sus características demográficas y clínicas se recogen en la Tabla 1.

enfermedad en estos pacientes aunque sin datos estadísticamente significativos.

Método: De un total de 371 fallecidos por Covid-19 en nuestro Hospital, 168 tenían estudiado el grupo ABO y Rh, por antecedentes transfusionales previos o actuales. Usamos el sistema informático Delphy para recoger los datos de esos 168 pacientes en subgrupos: A, B, AB, O y Rh positivo o negativo. Los comparamos con las frecuencias observadas en la población española sana, según datos de la Cruz Roja y utilizamos el test de chi cuadrado (χ^2) para estudiar si las diferencias son estadísticamente significativas.

Resultados: Encontramos un mayor porcentaje de pacientes con grupo sanguíneo A entre los fallecidos de Covid-19 en nuestro Hospital, un 7.6% más respecto a la presencia de este grupo en la población general de España y un menor porcentaje de grupo O, un 8.9% menos respecto a la población española pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0.137). Tampoco en el Rh. Agrupamos los grupos sanguíneos O y B y lo comparamos con los A + AB, porque existen publicaciones que sugieren que el anti-A puede conferir efecto protector contra la Covid-19. En esta agrupación la diferencia sí fue estadísticamente significativa (p 0.034).

En Tabla 1 y en Figura 1 se presenta la distribución de los grupos sanguíneos en nuestros pacientes fallecidos por Covid-19 y la distribución en la población española de los últimos años.

Conclusiones: Los datos referentes al grupo sanguíneo de los pacientes fallecidos por Covid-19 en nuestro Hospital concuerdan con los publicados en las series chinas y norteamericanas: reducción de pacientes con grupo sanguíneo O y aumento de pacientes con grupo A, con especial significación al juntar los dos grupos que tienen anti-A. Esto podría deberse a mayor tendencia a desarrollar la Covid-19 entre determinados grupos sanguíneos y por ese motivo estar más representados entre los fallecidos por la enfermedad.

Figura 1. Distribución de grupos sanguíneos

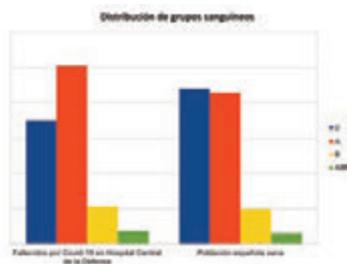


Tabla 1.

Total de pacientes.	253.
Sexo.	132 vurenes y 121 mujeres.
Edad media.	67 años.
Consulta telefónica vs consulta presencial.	70% vs 30%.
Tratamiento:	
- oral:	20,96%
- subcutáneo:	13,83%
- intravenoso:	20,55%
- abstinencia:	44,66%
Nuevos diagnósticos:	5 (2 MM, 2 GMSI).
Progresión de la enfermedad:	5.
Recadas:	13.
Cambios de tratamiento:	5.

PO-340

ESTUDIO SEROLÓGICO FRENTE A SARS COV-2 EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE COMPARADO CON LA POBLACIÓN GENERAL

Torres Varona Juan¹, Dávalos Cedillo Carlos Alberto¹, Sánchez Matías Sara¹, García Xana¹, Fernández Álvarez Rubén¹, Méndez Graciela¹, Cepeda Piorno Francisco Javier¹, Sánchez Serrano Laura Milena¹, González García Esther¹

¹Hospital Universitario Cabueñes

Introducción: Los pacientes oncológicos son considerados grupo de riesgo para la infección por COVID-19, lo que ha supuesto un problema añadido para estos pacientes.

Las enfermedades oncohematológicas conllevan una afectación grave del sistema inmunológico. En el Mieloma múltiple (MM) con frecuencia se observa una inmunosupresión severa y una mayor incidencia de eventos infecciosos potencialmente graves. Un estudio de seroprevalencia realizado en nuestro país en una muestra aleatoria de población general concluyó que la prevalencia estimada de anticuerpos IgG frente a SARS -Cov2 en España es de un 5,2% (95% IC: 4,9%-5,5%), siendo muy similar en hombres y mujeres. En Asturias la seroprevalencia se situó por debajo de la media nacional, siendo una de las comunidades autónomas con una seroprevalencia más baja (1,9%)

Objetivos: Conocer la seroprevalencia por SARS-Cov2 en una población de pacientes con MM, en comparación con la población general.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, transversal en una muestra de pacientes hematológicos de una consulta específica de MM, durante el período comprendido entre el 19 de marzo y el 19 de junio del 2020. Los datos se extrajeron de la historia clínica electrónica. Para la medición de anticuerpos anti SARS Cov, se utilizaron dos tipos de test: 1) Anti-Covid 19 (IgG) quimioluminiscencia y 2) Anti-Covid (IgG+IgM) Inmunocromatografía. La combinación de la información aportada por ambas técnicas permite maximizar la representatividad y la calidad de la información.

Resultados: De un total de 152 pacientes con MM en activo (nuevo diagnóstico, smoldering y recaída), se realizó un muestreo con determinación serológica a 110 pacientes (49 mujeres/ 61 hombres), siendo todos ellos negativos. El único caso que resultó COVID positivo fue identificado mediante determinación de PCR exudado nasal (siendo negativa la serología). Se trata de una mujer de 87 años MM BJL R-ISS3 diagnosticada en el año 2017, institucionalizada en una residencia, ECOG 3, en tercera línea de tratamiento (melfalan-prednisona), asociaba sintomatología de disnea y tos sin fiebre. El diagnóstico se confirmó mediante un exudado nasal: Det/Cuantificación de ARN de SARS-COV2 (Covid-19) positivo (70714768 copias/1000 células)

Conclusiones: La medición de anticuerpos anti SARS Cov2, en nuestra población de pacientes con MM, nos informó 100% de pacientes negativos (un caso positivo de PCR). Es posible que el estado de inmunodepresión puede condicionar los resultados, aportando falsos negativos. En el caso del MM debemos orientarnos por la clínica del paciente, siendo necesario realizar PCR para ayudarnos con el diagnóstico. Por otro lado, comprobamos que la incidencia de COVID-19 en nuestros pacientes (<1%) es incluso inferior a la de nuestra población (<2%), lo que evidencia la eficacia de las medidas de prevención aplicadas en la consulta y por los propios pacientes en su domicilio.

PO-341

SATISFACTORIA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE CINCO PACIENTES CON CORONAVIRUS TRATADOS PREVIAMENTE CON RUXOLITINIB POR NMPC. ES EL TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB UN FACTOR PROTECTOR?

Velasco Valdazo Alberto¹, Serrano López Juana², Prieto Pareja Elena², Mata Serna Raquel², López Lorenzo José Luis², Martos Martínez Rafael³, Salvatierra Calderón Gabriela¹, Sola Aparicio Elena¹, Rosado Sierra Belén¹, Urbina Prieto Raquel¹, Miranda Castillo Carolina¹, Llamas Sillero Pilar²

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ²Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ³Hospital Universitario General De Villalba

Introducción: En marzo de 2020 se decretó el estado de alarma en la Comunidad de Madrid a consecuencia de la pandemia por COVID-19

La Comunidad de Madrid ha sido la región de España más golpeada, con el mayor número absoluto de pacientes infectados, ingresados y fallecidos. A fecha 1 de junio, 15308 pacientes habían sido en atendidos en tres centros de la región (HRJC, FJD y HGV), incluyendo visitas a urgencias y pacientes ingresados. 1211 de estos pacientes fallecieron. De todos estos pacientes, cinco estaban en tratamiento previo con Ruxolitinib. Describimos la evolución de estos cinco pacientes con infección confirmada por coronavirus, varios de los cuales presentaban factores predictores de mala evolución clínica (edad, comorbilidades...). Ninguno de los pacientes desarrolló síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), y todos se han recuperado satisfactoriamente de la enfermedad, sin secuelas importantes. La tormenta de citocinas generada por la infección parece ser la responsable del desarrollo del SARS. Ruxolitinib es uno de los medicamentos que se ha postulado como eficaz

para frenar dicha tormenta de citocinas, por su efecto inhibitorio sobre la vía JAK/STAT.

Metodología: Estudio observacional entre el 15 de marzo y el 31 de mayo. Se consultó la bibliografía más actual sobre coronavirus acerca de los factores de riesgo de gravedad, ingreso en UCI y fallecimiento. Dichos factores fueron (edad, sexo masculino, cáncer previo, factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM2, obesidad), cardiopatía previa, neumopatía previa, dímero D al diagnóstico, ferritina al diagnóstico e índice SOFA. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se extrajeron esos datos. Se observó la evolución clínica de estos pacientes (tipo de afectación por CoVID, secuelas, complicaciones y estado del paciente al alta).

Resultados: PACIENTE 1: varón, 50 años. Policitemia Vera. No HTA, no DM2, IMC 28,7. Ferritina 599 ng/ml, Dímero D 882 µg/ml. No cardiopatía ni neumopatía previa; SOFA 0. Neumonía bilateral al diagnóstico. Estuvo 8 días ingresado, sin requerir UCI. Alta sin secuelas. PACIENTE 2: mujer, 74 años. Mielofibrosis Secundaria a Policitemia Vera. HTA, no DM2, IMC 22,2. Ferritina 5174 ng/ml, Dímero D 3759 µg/ml. No cardiopatía ni neumopatía previa; SOFA 5. Neumonía bilateral al diagnóstico. Estuvo 7 días ingresado, sin requerir UCI. Alta sin secuelas. PACIENTE 3: Varón, 60 años. Mielofibrosis Primaria. HTA, no DM2, IMC 28,8. Ferritina 3284 ng/ml, Dímero D 384 µg/ml. No cardiopatía previa. Asmático. SOFA 2. Neumonía bilateral al diagnóstico. Estuvo 15 días ingresado, sin requerir UCI. Alta sin secuelas. PACIENTE 4: Varón, 57 años. Mielofibrosis Secundaria a Policitemia Vera. HTA, DM2, IMC 25,8. Ferritina 40 ng/ml, Dímero D 178 µg/ml. No cardiopatía ni broncopatía previa. SOFA 1. Neumonía unilateral al diagnóstico. No precisó ingreso. PACIENTE 5: Varón, 81 años. Mielofibrosis Secundaria a Policitemia Vera. No HTA, no DM2, IMC 29,1. Ferritina 3965 ng/ml, Dímero D 87 µg/ml. No cardiopatía ni broncopatía previa. SOFA 6. Neumonía bilateral al diagnóstico. Estuvo 4 días ingresado, sin requerir UCI. Alta sin secuelas.

Conclusiones: A pesar de que un número tan bajo de pacientes no permite sacar conclusiones significativas, la terapia previa con Ruxolitinib parece ser un factor protector de gravedad y mala evolución clínica en pacientes con neumonía por CoVID.

PO-342

PACIENTES CON LINFOMA E INFECCIÓN POR SARS-COV-2. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Valenciano Martínez S¹, Villafuerte Gutiérrez P¹, Sánchez Prieto I¹, Argüello Marina M¹, Castilla García L¹, Aspa Cilleruelo JM¹, Martínez Vázquez C¹, Conde Royo D¹, Callejas Charavia M¹, Flores Ballester E¹, Gutiérrez Jomarrón I¹, Magro Mazo E¹, García Ramírez P¹, López Rubio M¹, Martín Guerrero Y¹, Gil Fernández JJ¹, García Suárez J¹

¹Hospital Príncipe de Asturias

Introducción: Los pacientes con linfoma como neoplasia hematológica representan una población vulnerable durante la pandemia COVID-19 debido a los efectos secundarios del tratamiento quimioterápico así como por el estado de inmunodepresión por su patología de base; además de tener mayor riesgo de complicaciones con una evolución más tórpida. Sin embargo, existe escasa información del impacto de la infección por SARS-CoV-2 en éstos pacientes. El objetivo de nuestro estudio es describir las características clínicas, analíticas, tratamientos recibidos y evolución de los pacientes con diagnóstico de Linfoma que presentaron infección por SARS-CoV-2 en nuestro centro.

Material Y Método: Estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico de pacientes con diagnóstico de Linfoma que presentaron infección por SARS-CoV-2 entre el 11 de Marzo y el 5 de Mayo de 2020. Del total de pacientes, la infección fue confirmada en 10 pacientes (83%) por la técnica de PCR del exudado nasofaríngeo mientras que en 2 pacientes el diagnóstico fue clínico-radiológico. Las variables evaluadas fueron tipo de Linfoma, tratamiento quimioterápico activo, comorbilidades, tipo de infección por SARS-CoV-2, sintomatología, datos analíticos relevantes, tratamiento recibido y evolución.

Resultados: Se identificaron un total de 12 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin e infección por SARS-CoV-2. Se revisaron las historias clínicas para recoger los datos demográficos, clínicos y analíticos. El 33% (n=4) correspondió a Linfoma Folicular, el 25% a Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) (n=3), otro 25% a Linfoma del manto (n=3) y 17% a Linfoma de la Zona Marginal (n=2). La mediana de edad fue de 72 años (46-84 años), 58% hombres (n=7) y 42% mujeres (n=5). Un 83% presentaban comorbilidades (n=10) siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (50%), seguido de neumopatía (33%),

Diabetes Mellitus (25%), dislipemia (25%) y cardiopatías (17%). 2 pacientes estaban en tratamiento quimioterápico activo en el momento del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, 1 paciente se diagnosticó de linfoma y de infección por SARS-CoV-2 de forma concomitante y 9 pacientes habían terminado el tratamiento quimioterápico (7 de ellos hace más de 6 meses y 2 de ellos hace menos de 6 meses). Los datos analíticos destacables fueron la hipogammaglobulinemia preexistente (n=6; 50%) y linfopenia al diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 (n=8; 67%) con una mediana 580/mm³ (240-2840/mm³) (Gráfico nº1). El resto de parámetros analíticos no fueron extraídos en todos los pacientes. Los síntomas más frecuentes fueron la fiebre (n=7; 58,33%) y disnea (n=7; 58,33%) seguido de tos (n=6; 50%). Teniendo en cuenta la clínica y hallazgos radiológicos, presentaron neumonía grave (50%), neumonía leve (17%) e infección no complicada (33%). (Anexo nº1)

Según la escala CURB-65 el 25% presentó neumonía grave. Los tratamientos recibidos fueron hidroxiquina (n=11; 92%), lopinavir-ritonavir (n= 8 ;67%), Remdesivir (n=3; 25%), corticoterapia (n=3; 25%) y tocilizumab (n= 2; 17%). Del total de pacientes sólo 2 fallecieron.

Conclusiones: Aunque es una serie limitada de casos, la mortalidad de los pacientes con Linfoma e infección por SARS-CoV-2 fue baja; solo dos pacientes fallecieron a pesar que la mediana de edad fue de 72 años y de que la mayoría de pacientes presentaban comorbilidades además de su estado de inmunodepresión en relación con su enfermedad hematológica de base y el tratamiento quimioterápico recibido.

*Como autor principal declaro que en este trabajo no ha habido ningún conflicto de intereses.

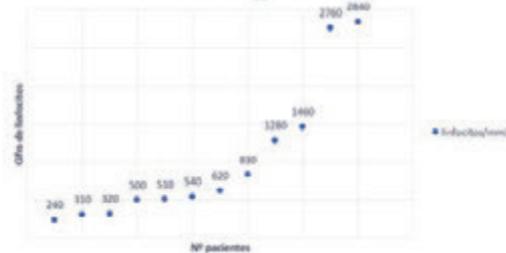


Figura 1. Cifra de linfocitos en cada paciente.

Tabla 1.

Anexo nº1 (https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayss/alertasActual/nCoChina/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19)

Infección no complicada (n=4; 33%)	Síntomas en vías respiratorias altas, fiebre, dolor muscular o síntomas atípicos en ancianos, ausencia de disnea o broncoespasmo. Sa O2 aire ambiente >90%. No fallo de ningún órgano. No neumonía
Neumonía leve (n= 2; 17%)	Infiltrado unilateral en rx Tórax, Sat O2 aire ambiente >90% y CURB65=1 (Escala de gravedad: confusión aguda, urea >19 mg/dL, Frecuencia respiratoria=30 rpm, TA sistólica=90 mmHg o diastólica >60 mmHg y edad<65)
Neumonía grave (n=8; 50%)	Infiltrado/s pulmonar/es + fallo de =1 órgano (Sa O2 basal <90% o frecuencia respiratoria=30, estado confusional agudo, taquicardia, coagulopatía, acidosis metabólica, elevación del lactato)

PO-343

SUPERVIVENCIA Y RESULTADOS DE PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y COVID-19

Gómez Catalán I¹, Montoya Morcillo MC¹, Serrano Martínez A¹, Marín Sánchez A¹, Sánchez Jaén M¹, Algarrá Algarrá L¹, Ruiz Marcos FM¹, Ibáñez García A¹, Romero Macías JR¹

¹Hospital General Albacete

Introducción: La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 está provocando numerosos contagios y muertes en la población mundial. Las manifestaciones clínicas de la infección por COVID-19 son muy variadas, afectación pulmonar la principal, sin embargo otras manifestaciones, aumento de trombosis junto a la inmunosupresión en pacientes oncohematológicos, podría influir en la mortalidad de forma indirecta.

Este trabajo pretende recoger la experiencia de nuestro centro de la mortalidad por COVID-19 en pacientes oncohematológicos, así como identificar factores de riesgo y protectores asociados a una mayor letalidad en éstos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, unicéntrico, desde marzo de 2020 hasta julio 2020, de pacientes oncohematológicos diagnosticados de infección COVID-19 (síntomas respiratorios junto con la detección mediante PCR de SARS-COV en muestras de vía aérea superior y/o inferior) que han requerido hospitalización en nuestro centro. Pacientes de manejo ambulatorio se excluyeron. Se han descrito las características demográficas, clínicas, de diagnóstico y tratamiento. Los pacientes fueron clasificados según hubiesen sufrido el evento de interés (éxito) o no. La supervivencia global fue definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de COVID-19 hasta la fecha de éxito o hasta la última fecha de seguimiento. El análisis de los datos se realizó mediante IBM SPSS Statistics 21.

Resultados: En nuestro centro se han diagnosticado 26 pacientes de COVID-19 que han requerido ingreso hospitalario. Las principales características demográficas se representan en la Tabla 1. La media de edad fue de 64 años (rango 30-86), 53% hombres y 47% mujeres. El ingreso hospitalario fue debido al diagnóstico de COVID-19 en 17 pacientes (65%), 9 (35%) de ellos estaban ya ingresados por otro motivo. De los pacientes estratificados en 4 grupos según su diagnóstico (leucemia aguda, patología linfocítica, SMD/SMPc o discrasias de células plasmáticas), la mayoría padecían síndromes linfoproliferativos (n 11, 42%). Los pacientes recibieron una media de 1 línea de tratamiento previo (rango 0-4), 8 pacientes recibieron tratamiento con rituximab, y 3 pacientes tenían historia de auto-tph y ninguno de alo-tph (Tabla 1).

Tabla 1.

Característica	No exitos	Éxito	Total	P
Demográficos				
Hombre	8 (47%)	6 (66.7%)	14 (33.8%)	0,42
Mujer	9 (32.9%)	3 (23.3%)	12 (46.2%)	
Diagnóstico hematológico				
LMA	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (7.7)	0,66
Linfocito	7 (41.2)	4 (44.4)	11 (42.3)	
DCP	2 (11.8)	2 (22.2)	4 (15.4)	
SMPc y SMD	7 (41.2)	2 (22.2)	9 (34.6)	
No auto-TPH	15 (88.2%)	8 (88.9)	23 (88.5)	0,72
Auto-TPH	2 (11.8)	1 (11.1)	3 (11.5)	
ECOG				
<2	14 (82.3)	5 (55.5)	19 (73.1)	0,49
>2	3 (17.7)	4 (44.4)	7 (26.9)	
Tratamiento Previo				
Rituximab no	12 (70.6)	6 (66.7)	18 (69.2)	0,58
Rituximab sí	5 (29.4)	3 (33.3)	8 (30.8)	
Síntomas				
Fiebre	14 (87.5)	6 (66.7)	20 (80)	0,3
Tos	11 (68.8)	6 (66.7)	17 (68)	0,62
Disnea	9 (56.3)	3 (33.3)	14 (56)	0,64

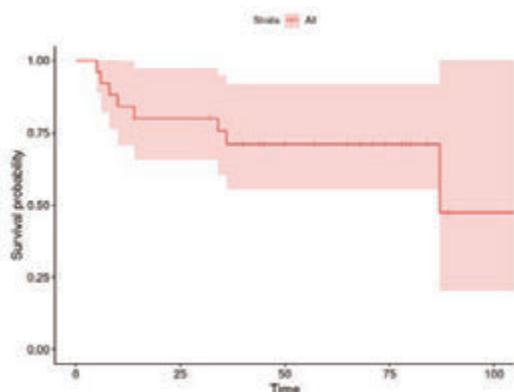


Figura 1.

Con una media de seguimiento de 75 días, la SG fue de 71% (Figura 1). Se realizó PCR en lavado broncoalveolar en 5 pacientes (19%), resultando positiva. En el 88% de los pacientes (23) se observaron alteraciones radiológicas, siendo el tipo más frecuente hasta en un 73% de los casos la afectación intersticial. Los pacientes que recibieron tratamiento previo con azitromicina, antiretrovirales, hidroxiquinona, tocilizumab o anakinra no mostraron significación estadística

asociada a un menor riesgo de mortalidad. Tampoco mostraron un mayor riesgo de mortalidad los pacientes según el ECOG previo al diagnóstico, situación de su enfermedad de base al diagnóstico ni aquellos que ingresaron en UCI (Tabla 2).

Tabla 2.

Característica	No exitos	Éxito	Total	P
Diagnóstico				
PCR en BAL	4 (23.5)	1 (11.1)	5 (19.2)	0,62
Alteraciones Rx	14 (82.3)	9 (100)	23 (88.5)	0,52
Tratamiento				
Lopinavir/Ritonavir	14 (87.5)	7 (26.9)	21 (80.8)	0,58
H2C	15 (88.2)	8 (88.9)	23 (88.5)	0,73
Tocilizumab	1 (6)	0	1 (6)	0,65
Anakinra	4 (23.5)	3 (33.3)	7 (26.9)	0,66
Remdesivir	4 (23.5)	0	4	0,65
Antibiótico				
Azitromicina	12 (70.6)	8 (88.9)	20 (76.9)	0,38
Ingreso UCI				
NO	16 (94.1)	7 (77.8)	23 (88.5)	0,26
SI	1 (5.9)	2 (22.2)	3 (11.5)	
Diagnóstico				
PCR en BAL	4 (23.5)	1 (11.1)	5 (19.2)	0,62
Alteraciones Rx	14 (82.3)	9 (100)	23 (88.5)	0,52
Tratamiento				
Lopinavir/Ritonavir	14 (87.5)	7 (26.9)	21 (80.8)	0,58
H2C	15 (88.2)	8 (88.9)	23 (88.5)	0,73

Conclusiones: Aunque es previsible que la mortalidad por infección por COVID-19 sea mayor en los pacientes inmunodeprimidos como los oncohematológicos, en nuestro centro no se han identificado factores de riesgo ni protectores que influyan en la mortalidad de éstos, debido en gran parte a la baja incidencia de casos en nuestra serie.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

PO-344

REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 INGRESADOS EN EL PARC DE SALUT MAR

Carpi Medina A.¹, Raya Hinojosa M.C.¹, Edo Caballero L.¹, Tamayo Ubeda N.¹, López Bolívar A.¹, Sanchez Coronado P.¹, Palo Mauriz N.¹, Vilaubi Serra A.¹, Sanchez Ron I.¹, Kamaso Navarro J.¹, López Soques M.¹, Ene G.S.²

¹Banco de sangre - Parc de Salut Mar; ²BST-Parc de Salut Mar

Introducción: La enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha tenido una rápida propagación a nivel mundial. Con frecuencia los pacientes presentaban eventos tromboembólicos y recibían heparinas de bajo peso molecular. Estos fármacos aumentan el riesgo hemorrágico por lo que es razonable pensar que los pacientes con infección por COVID19 que reciben HBPM pueden requerir transfusiones sanguíneas.

Objetivo: Determinar los requerimientos transfusionales de los pacientes infectados por COVID-19 tratados en nuestro centro.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo realizado sobre los pacientes con infección por COVID-19 entre el 1 de marzo-30 abril de 2020. La población de estudio han sido los pacientes atendidos con estancia en urgencias de más de 16 horas o con ingreso hospitalario con diagnóstico codificado de Covid19 durante la pandemia en el Parc Salut Mar. A través de nuestro sistema informático se han revisado los datos demográficos, diagnóstico, comorbilidades, motivos de transfusión, tipo y número de productos sanguíneos que han sido transfundidos a los pacientes.

Resultados: En el centro hubo 1753 atendidos con diagnóstico codificado de COVID19. Se han revisado los registros transfusionales de nuestro centro entre marzo y abril de 2020 (382 receptores de productos sanguíneos). Se han detectado 74 receptores con diagnóstico COVID19, con una media de edad de 72 años, de los cuales 40 receptores eran mujeres (54.1%). La frecuencia de los grupos sanguíneos ha sido: 34 receptores grupo A (45.9%), 7 grupo B (9.5%), 31 pacientes grupo O (41.9%) y 2 grupo AB (2.7%). Del total 82.6% eran RhD positivo. De los 74 pacientes el 43.2% (n=32) estaban ingresados en plantas aisladas y el 56.8% (n=42) en UCI. La media de componentes transfundidos fue de 4,15 concentrados de hematies, 0.2 concentrados de plaquetas y 0.43 unidades de plasma. Los motivos más frecuentes de transfusión de concentrados de hematies han sido: sangrados relacionados con terapia an-

titrombotica (25 pacientes), anemia de trastorno crónico (14 pacientes) y anemia del paciente crítico (12 pacientes).

Conclusiones: Los requerimientos transfusionales de los pacientes con infección por COVID19 son muy bajos (4.22%) y están relacionados con patologías de base y con estancia prolongada en UCI. Hasta una tercera parte de los pacientes de nuestro estudio han presentado sangrados relacionados con procedimientos invasivos y con el uso de terapias antitrombóticas, pero estos datos son similares a la población general por lo que consideramos que la terapia antitrombotica es segura en pacientes con infección por COVID19.

PO-345

PAPEL DE LA ANTITROMBINA EN UN GRUPO DE PACIENTES INFECTADOS CON SARS-COV-2 EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA

Marcellini Antonio Shally¹, García Manso Concepción¹, Casado García Tomás¹, Torres Tienza Ana¹, Mosquera Tapia Marta¹, Díaz Valdés José¹, Valencia Castillo Sandra¹, Lorenzo Jambina Alicia¹, Zato Hernández Esther¹, García Mateo Aranzazu¹, Queizán Hernández José Antonio¹

¹Hospital General de Segovia

Introducción: En Segovia a mediados de marzo de 2020 al igual que el Sistema de Salud Español colapsó en la atención de pacientes infectados con SARS-CoV-2 (Covid-2019). La infección por este virus desencadena una gran tormenta de citoquinas proinflamatorias por un lado de la balanza y por el otro lado presentan disminución en la producción o aumento de consumo de los anticoagulantes fisiológicos como la antitrombina-III (AT-III), el inhibidor de la vía del Factor tisular y la proteína C, rompiéndose el equilibrio de la hemostasia (procoagulantes y anticoagulantes) y predisponiendo al paciente al desarrollo de microtrombosis, CID o fallo multiorgánico^{1,2}. Dado que se recomendó el uso de heparina en dosis profilácticas y terapéuticas según cifras de Dímero-D y antecedentes personales; quisimos evaluar el rol de la AT-III en pacientes COVID19 positivos y su posible relación con resistencia a la heparina³.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional descriptivo de 45 pacientes infectados con SARS-CoV-2 del Complejo Asistencial de Segovia en Marzo del 2020, diagnosticados por pruebas moleculares (RT-PCR). Se recogieron variables sociodemográficas, comorbilidades, etc. consultadas en nuestra Intranet y en el programa Jimena IV. Los datos analíticos fueron procesados con equipos de STA-R-MAX2 de Stago® con reactivos de la misma casa comercial para TP (STA-NeoP-Timal), TTPa (STA-Cephascreeen), Dímero-D (STA-Liatest D-Di Plus), AT-III (STA-Stachrom AT III), y los históricos de las analíticas extraídos del sistema informático OpenLab®.

Resultados: Las principales características basales de los pacientes del estudio se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Nº total de pacientes: 45	
Edad (mediana y rango)	72 (24-95)
Sexo:	
Varón n (%) (mediana y rango min-máx.)	30 (66,66%) (52-89)
Mujer n (%) (mediana y rango min-máx.)	15 (33,33%) (24-95)
FRCV (DM, HTA, DL, obesidad, EPOC, IRC, FA, EPOC, Asma, etc.)	
1 FRCV	13 (28,9%)
2 FRCV	9 (20%)
3 FRCV	4 (8,9%)
≥4 FRCV	7 (15,5%)
No FRCV	12 (26,7%)
Plaquetas(x10 ⁹ /L)	
<100	4 (8,8%)
140-101	2 (4,4%)
140-400	34 (75,5%)
>400	5 (11,1%)
Función renal: MDRD \leq GER<50mL/min	
Niveles de AT-III (VN: 80-120%)	
\geq 80	26 (57,7%)
79 - 51	18 (40%)
\leq 50	1 (2,3%)
Función hepática:	
Normal n (%)	26 (57,7%)
Alterada	19 (42,3%)
1,5-4 VVN	17
\geq 4 VVN	2
Tipo de anticoagulación:	
• HBPM	
- Profiláctico n (%)	31 (68%)
- Terapéutico n (%)	13 (28,8%)
• HNF	
- Terapéutico	1 (3,2%)

VN: valor normal, VVN: veces valor normal; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada

Tabla 2. Características relevantes de los pacientes fallecidos.

Fallecidos por sexo	Plaquetas (x10 ⁹) (min-máx.)	DD(μ g/mL) (min-máx.)	AT-III (%) (min-máx.)	FRCV (DM, HTA, DL, obesidad, FA, IRC)	Anticoagulación PFX o TTO
2 mujeres	75 (74-76)	229 - 249	0,7 - 4,6	88 - 91	≥4 FRCV
Mediana (min-máx.)					1PFX-HBPM 1TTO-HBPM
5 varones	80,5 (67-89)	137 - 583	0,6 - 20	66 - 79	5 pac. ≥4 FRCV 1 pac. no FRCV
Mediana (min-máx.)					2 PFX-HBPM 3 TTO-HBPM 1 PFX-HBPM

DD: dímero-D; AT-III: antitrombina III; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; PFX: profilaxis; TTO: tratamiento

La mediana de edad fue de 72 años (24-95 años), el 66,66% eran varones y 33,33% mujeres; ambos grupos con gran rango de edades y pluripatológicos de los cuales 7 pacientes \geq 4 FRCV fallecieron (2 mujeres y 5 varones) como se muestra en la Tabla 2. Sobre los niveles de AT-III se resumen en la tabla, sólo en un paciente con niveles de 50% que por la clínica con la que debutó (ictus occipital derecho con tromboembolismo bilateral) se decidió tratamiento con HNF, fue uno de los dos pacientes que se acompañó de alteración de la función hepática (AST y ALT) \geq 4VVN, con Dímero-D: 20 μ g/mL (40VVN) has requerir gran cantidad de HNF para alcanzar un r-TTPa >1,5 requirió más de 30.000UI de HNF, que tras 6 días con la HNF y resto de tratamiento para la infección su control de AT-III fue de 69% y se pudo pasar a HBPM con lo que se dio de alta. El otro paciente que también presentó función hepática alterada \geq 4VVN presentó 77% de AT-III, recibió HBPM profiláctico también se pudo dar de alta.

Conclusiones: Basado en los datos mostrados y en nuestra experiencia creemos que las cifras de AT-III séricas levemente descendidas no han tenido implicancia clínica salvo en el caso que se utilizó HNF, en el que se administró dosis más altas de lo habitual dado al menor porcentaje de AT-III que mostró el paciente. Ahora se sabe que en estos casos es mejor hacer determinaciones de AntiXa, dada a las elevadas cifras de F-VIII que presentan estos pacientes COVID-19 positivos; y que pueden sesgar la determinación del TTPa.

Bibliografía

- Gabriele Guglielmetti Et all. "War to the knife" against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. Crit Care 2020 Jun 19;24(1):365. DOI: 10.1186/s13054-020-03060-9.
- Ricardo J José et al. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med. 2020 Jun;8(6):e46-e47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
- Robert Beun . et all. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. Int J Lab Hematol. 2020 Jun;42 Suppl 1:19-20. DOI: 10.1111/ijlh.13230.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;18(4):844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020;135(23):2033-2040. DOI: 10.1182/blood.202006000

PO-346

COVID-19. APROXIMACIÓN AL MANEJO CLÍNICO A TRAVÉS DE UN PACIENTE CON LINFOMA

De La Torre Corona Laura¹, Domínguez Velasco Maria Nazaret¹, Muñoz García Maria Del Carmen¹, Manzanares Pérez Marina¹, Bonete Román Mónica Clara¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: La COVID-19 está ocasionada el SARS-CoV-2 (S). Hasta diciembre de 2019 (Wuhan, China) no existían aislamientos de esta cepa. Índice de infectividad de 2,4 – 3,8. Existe poca información contrastada sobre su patogenia y sobre cuál sería el manejo terapéutico adecuado, y es prácticamente desconocido cómo debe realizarse el abordaje de los pacientes hematológicos.

Objetivo: Nuestro objetivo es acercar la evolución clínica de un paciente contagiado por S y diagnosticado de linfoma.

Material y Métodos: Revisión de caso clínico y resultados analíticos de un paciente con diagnóstico de Linfoma de Burkitt con PCR positiva para S.

Resultados: Varón de 40 años diagnosticado en diciembre/2019 de linfoma de Burkitt estadio IV. Se indica tratamiento con R-Hyper-CVAD X4 ciclos. PET intermedio en respuesta metabólica completa. En abril/2020, previa PCR de COVID-19 negativa, ingresa para 2ª parte del

4º ciclo de Hyper-CVAD (R, MTX y ARA-C). El día +5 comienza con fiebre sin foco (FSF) y mialgias, RAN 1600/mm³, hemocultivos negativos, PCR de COVID-19 y serología de virus negativas, PCR 13mg/dl, D-dímeros 546ng/ml, ferritina 1657ng/ml, radiografía de tórax con aumento de densidad difuso en ambas bases. Iniciamos antibioterapia empírica y a las 48 horas repetimos PCR COVID-19 que resulta negativa. El paciente presenta cefalea retroocular y exantema en miembros inferiores. Tras 4 días, coincidiendo con el inicio de la neutropenia, queda afebril. En el día +15, en la recuperación neutrofílica, presenta FSF con hemocultivos negativos. Asocia otalgia y cefalea. Inicia tratamiento antibiótico y antifúngico empírico. Tras 5 días, persiste fiebre, aparece tos y presenta desaturación. Se realiza TAC de tórax que informa de infiltración pulmonar bilateral que afecta a todos los lóbulos, PCR 430mg/dl, D-dímeros 2781ng/ml, ferritina 11330ng/ml, Tnt 8ng/ml, IL6 420pg/ml y PCR-COVID-19 positiva. El día +20 ingresa en UCI con diagnóstico de neumonía intersticial por SAR-CoV-2. Se escaló de ONAF a IOT, con periodos prono. La trombopenia contraindicó el uso de inmunomoduladores en un principio, por lo que se trató con Remdesivir 100mg/día/iv x10 días y corticoides 1mg/kg/día, con cierta mejoría analítica pero no clínica. A partir de ese momento se comenzaron a desatar periodos de tormenta de citocinas que se intentaron paliar con diversos tratamientos: corticoides 1mg/kg/día, plasma hiperinmune, tocilizumab 200mg x2 dosis y terapia cytosorb. Todos, excepto el tocilizumab, consiguieron reducción inicial de reactantes. En todos los casos, la mejoría inicial fue seguida de una nueva tormenta de citocinas y deterioro clínico. Figuras 1 y 2. Finalmente, fue éxitus el día +59 del ciclo, con PCR positiva, por neumotórax a tensión.

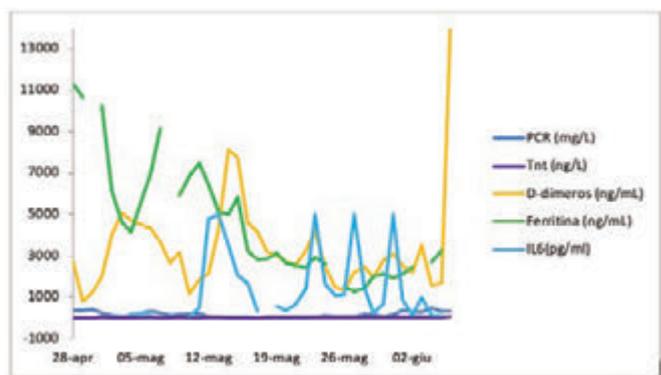


Figura 1.

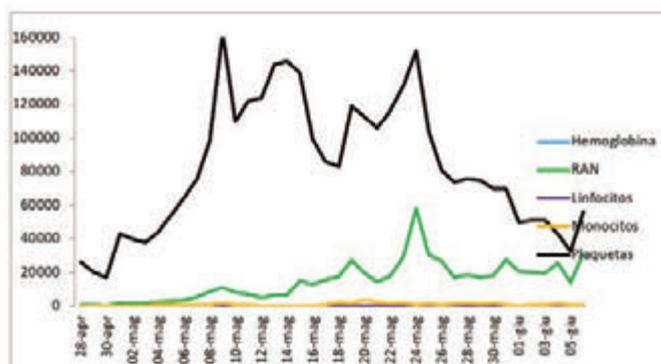


Figura 2.

Conclusiones: No es posible confirmar cuál fue el momento del contagio de este paciente. Dada la posibilidad de que fuera al inicio del ciclo, resultaría interesante observar si la recuperación periférica podría relacionarse con el deterioro clínico del mismo. El empleo de inmunomoduladores está limitado en la aplasia postquimioterapia, lo que podría dificultar aún más el tratamiento.

Nuevos estudios proporcionarán información sobre la patogenia y tratamiento de este nuevo coronavirus, hasta entonces sería recomendable retrasar tratamientos intensivos durante los brotes de la enfermedad y extremar las precauciones en caso de que esto no sea posible.

LXII Congreso Nacional de la SEHH

XXXVI Congreso Nacional de la SETH

Virtual, 26-30 de octubre, 2020

PUBLICACIÓN

Gammopatías Monoclonales

PB-001

MIELOMA MÚLTIPLE MACROFOCAL CON PLASMOCITOMAS OSEOS MÚLTIPLES. A PROPOSITO DE UN CASO

Bobes Fernández A.M.¹, Taboada Alameda F.¹, Chamorro Fernández C.¹, Fernández Bobela R.¹, Ramirez Garcia I.¹, Domínguez Fraga M.²

¹Hospital Vital Álvarez Buylla. Mieres.; ²Radiología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: Concebido su término por Bart Barlogie, el mieloma múltiple macrofocal (macro MM) es una discrasia de células plasmáticas caracterizada por presentarse con múltiples lesiones óseas líticas pero sin infiltración de la médula ósea por mieloma múltiple (<10% células plasmáticas). Por lo que los criterios diagnósticos de dicha patología se basan en la presencia de al menos dos lesiones óseas líticas objetivadas en una prueba de imagen con evidencia de infiltración por células plasmáticas en estudio citológico o histológico junto con la presencia de menos del 10% de células plasmáticas en médula ósea. El macro MM se caracteriza por una baja carga tumoral y por presentar generalmente una muy buena respuesta al tratamiento quimioterápico con supervivencias prolongadas.

Caso Clínico: Se presenta el caso de un varón de 63 años en seguimiento por el servicio de hematología por una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgG Kappa de bajo riesgo. Dicho diagnóstico fue realizado en agosto de 2018 dentro del estudio de una lesión lítica en cuerpo vertebral C4, objetivada en una resonancia magnética (RM) por dolor cervical. Dentro del estudio de extensión de la lesión lítica cervical se realizó un aspirado de médula ósea con menos de 10% de células plasmáticas compatible con GMSI de bajo riesgo. Se realizó así mismo corpectomía de C4 obteniéndose muestras de la lesión que fueron insuficientes para el diagnóstico anatómo-patológico. Se desestimó nueva muestra por el riesgo que suponía la localización de la lesión. El paciente realizó seguimiento desde entonces por su GMSI, realizándose en abril de 2019 otra RM cervical sin nuevos hallazgos. En enero del 2020 realiza RM de cuerpo entero en centro privado por dolor generalizado (de 6 meses de evolución) que no mejoraba con analgesia con opioides junto con síndrome constitucional. En esta se objetivan voluminosas lesiones óseas en rama iliopubiana y ala sacra izquierdas y focos de la alteración de la señal en diáfisis femoral y rama isquiopubiana izquierda de aspecto neoplásico. Ingresa para estudio de lesiones óseas. En febrero 2020 se realiza PET-CT con lesiones líticas hipermetabólicas localizadas en C4, porción proximal de diáfisis femoral izquierda, masa de partes blandas en el 6º arco costal izquierdo, rama isquiopubiana izquierda, y hemisacro izquierdo, todas ellas sugestivas de afectación maligna, alcanzando SUVmax de 17. Se realizó biopsia con aguja gruesa de la lesión del 6º arco costal donde se observan células de hábito plasmocitoide que muestran positividad para CD138, con restricción de cadenas ligeras y un Ki-67 del 50%. Por citometría de flujo el 45.9% de la celularidad viable son células plasmáticas clonales. En el aspirado medular se objetiva un 2% de células plasmáticas. Citogenética hematológica normal. En analítica, hemograma normal con una LDH en el límite alto de la normalidad. Calcio serico mantenido. Pro-

teinograma en suero con un componente monoclonal IgG K de 2.3 g/dl y negativo en orina. Con el diagnóstico de macro MM inicia tratamiento según esquema VRD (Bortezomib, Lenalidomida, dexametasona) a dosis plenas por 6 ciclos. En PET-CT de reevaluación se objetiva disminución del metabolismo de las lesiones óseas descritas, persistiendo algunas con leve hipermetabolismo de carácter residual y con desaparición de las captaciones de partes blandas. Así mismo, el componente monoclonal IgG K disminuyó hasta 0'14 g/dL. Paciente pendiente de consolidación con autotransplante de médula ósea (TASPE).

Conclusiones: En nuestro paciente se objetivó una respuesta total no solo en la desaparición de las lesiones óseas y de partes blandas multifocales si no también en el componente monoclonal en suero. VRD es un muy buen esquema terapéutico para este tipo inusual de discrasia de células plasmáticas seguido de consolidación con TASPE.

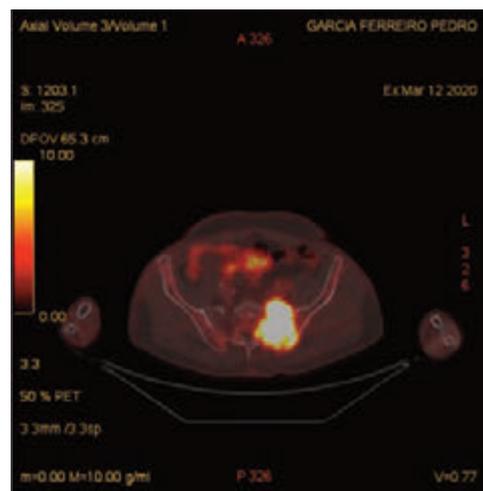


Figura 1.

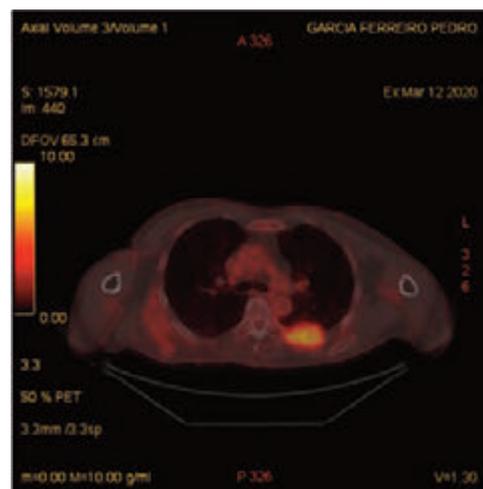


Figura 2.

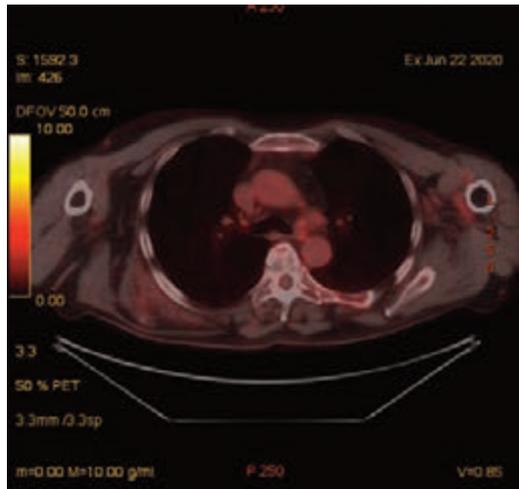


Figura 3.

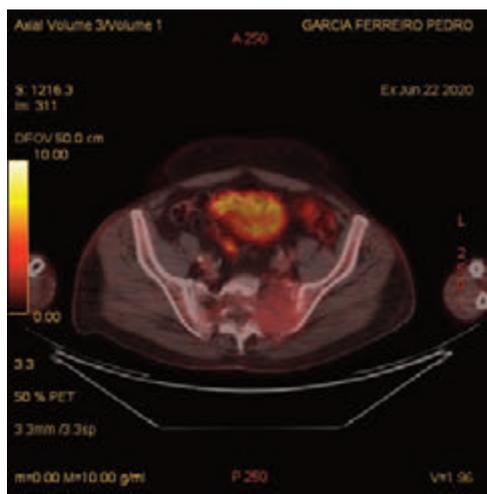


Figura 4.

PB-002
CARFILZOMIB SEMANAL: ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Jiménez Castillo María¹, Meseguer Martínez Elena¹, Cejalvo Andújar M. José¹, Francés Aracil Eva¹, García Feria Ana¹, Ribas García Paz¹, Donato Martín Eva¹, Fernández Llavador M. José¹, Fernández Zarzoso Miguel¹, Gómez Beltrán Elena¹, Juan Marco M. Luz¹, Marco Buades Joséfa Esperanza¹, Sayas Lloris M. José¹, Serrano Maestro Alfons, De la Rubia Comos Javier

¹Hospital Dr. Peset

Introducción: La combinación de carfilzomib y dexametasona (Kd) está indicada como tratamiento de rescate en pacientes con mieloma múltiple en recidiva o refractario (MMRR) que han recibido al menos un tratamiento previo. La dosis de carfilzomib recomendada es de 20 mg/m² en los días 1 y 2 del ciclo 1 aumentándose a 56 mg/m² el día 8 del ciclo 1 y subsiguientes hasta progresión o toxicidad inaceptable. La administración de carfilzomib a 70 mg/m² semanal es una alternativa que mejora la adherencia al tratamiento de los pacientes y su calidad de vida, y que ofrece resultados similares al régimen bisemanal. El objetivo del presente estudio es evaluar la tasa de respuestas y la seguridad de la combinación Kd administrando el carfilzomib a dosis de 70 mg/m² en pauta semanal.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico que incluye siete pacientes con MMRR que recibieron carfilzomib a 70 mg/m² semanal combinado con dexametasona (Kd, n= 3) o con daratumumab (DKd, n= 4) durante el año 2019-2020. Los resultados de eficacia se evaluaron según los criterios del IMWG y la seguridad de acuerdo a los criterios de la guía NCCN (v 5.0)

Resultados: La mediana de edad fue de 60,25 años (extremos, 50 -74) y 6 pacientes presentaban un ECOG < 1 al inicio del tratamiento. Cinco pacientes tenían un ISS-R de 2, 3 pacientes presentaban citogenética de alto riesgo y un paciente estaba en diálisis al iniciar el tratamiento. Tres pacientes previamente habían recibido 1 línea de tratamiento y 4 pacientes ≥ 2 líneas previas (2 líneas, n=2; 4 líneas, n=1; 5 líneas, n=1). La mediana de tiempo entre la fecha de diagnóstico e inicio de carfilzomib fue de 54,24 meses (extremos: 26,25-108,82). Seis pacientes presentaban antecedentes cardiacos (hipertensión arterial, diabetes y dislipemia).

Tabla 1. Carfilzomib 70 mg/m². Características basales de los pacientes.

	CM	Aspirado medular	Citometría de flujo	Citogenética	MYD88	Clonalidad IGH	Clinica
Padre	IgM kappa 3.22g/dL	Infiltración K2N de linfoplasmasocitos			L265P Positivo		Adenopatías, anemia, aumento del CM
Hija 1	IgM lambda 0.43g/dL	8% linfocitos de pequeño tamaño	SP: 4% linfocitos B CD5- CD10- lambda. MO: Inversión kappa/lambda	45,X,-X[4] 47,XXX[3] 46,XX[13]	L265P Positivo	FR1: 33pb FR2: 265pb FR3: 131pb	No
Hija 2	IgM kappa 1.1g/dL	Aspirado sin grumo, probable contaminación de sangre periférica. 35% linfocitos.	SP: 2.4% linfocitos B CD10- CD5- kappa. MO: (contaminación SP) 5% linfocitos B kappa clonales, el 55% de ellos CD10 positivos. MO: inversión kappa/lambda	46XX[20]	L265P Positivo		No
Hija 3	IgM lambda 0.64g/dL	35% de linfocitos de pequeño tamaño	MO: inversión kappa/lambda	46XX[20]	L265P Positivo	FR1: 349pb FR2: 283pb FR3: 150pb	No

Tabla 2. Características del tratamiento con carfilzomib 70mg/m².

Característica	Total (n=7)
Núm. líneas previas	
1	3
≥2	4
Trasplante autólogo previo	5
Ciclos administrados, mediana (extremos)	6 (2-9)
Mejor respuesta al tratamiento	
MBRP	5
RP	2
Reducción dosis por EA	1
Discontinuación del tratamiento	2
Motivo discontinuación	
Progresión	1
Toxicidad	1
Abreviaturas. MBRP: muy buena respuesta parcial; RP: respuesta parcial; EA: Efecto adverso.	

Tabla 3. Carfilzomib 70mg/m². Efectos adversos relacionados con el tratamiento

Efecto adverso	Grado 1-2	Grado 3-4
Hematológicos	<i>n</i>	<i>n</i>
Anemia	4	0
Neutropenia	0	2
Trombocitopenia	2	3
Cardiológicos	0	0
Digestivos		
Diarrea	1	0
Astenia	2	0
Otros		
Neuropatía periférica	0	1
Dolor mandibular	1	0
Abreviaturas, EA: Efecto adverso.		

La Tabla 1 muestra las características más importantes de los pacientes. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,82 meses (extremos: 2,17-7,83) y la mediana de ciclos administrados fue de 6

(extremos: 2-9). La mejor respuesta alcanzada fue MBRP (n=5) y RP (n=2); dos pacientes discontinuaron el tratamiento (toxicidad, 1; progresión, 1). Los efectos adversos (EA) hematológicos de cualquier grado observados fueron: anemia grado 1-2 (n=4), trombocitopenia y neutropenia de grado 3-4 (n=2 y n=3, respectivamente). Como EA no hematológicos destacó la astenia (n=2) y la diarrea (n=1) ambas grado 1-2. El EA que provocó la reducción de dosis al 80% con su posterior suspensión en 1 paciente fue la neuropatía periférica grado ≥3 y el dolor mandibular grado 1-2. No se notificaron EA cardiológicos ni pulmonares. Ningún paciente falleció durante el tratamiento (Tabla 2).

Conclusiones: La administración de carfilzomib a dosis de 70 mg/m² semanal en pacientes con MM en recaída o refractariedad aumenta la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes al disminuir el número de visitas hospitalarias. Nuestros resultados confirman el perfil beneficioso en eficacia y seguridad de Carfilzomib semanal aunque se requieren más pacientes y un mayor tiempo de seguimiento para confirmar estos datos.

Declaro NO tener conflictos de intereses.

Tabla 1.

INFUSIÓN	INFUSIÓN CONVENCIONAL			INFUSIÓN RÁPIDA
	1ª	2ª	>2ª	>2ª
VOLUMEN TOTAL (ml)	1060	560	560	560
RITMO INFUSIÓN (ml/h)				
1ª media hora				200
2ª media hora	50	50	100	460*
2ª hora	100	100	150	
3ª hora	150	150	200*	
4ª hora	200*	200*		
TIEMPO INFUSIÓN	7 h	4 h	3,5 h	90 min

*Hasta el final de la infusión

PB-003

INFUSIÓN DE DARATUMUMAB EN 90 MINUTOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Alfayate Lobo Ana¹, Iñigo Rodríguez María Belen¹, Cubillas García de la Torre Damian¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Colas Lahuerta Blanca¹, Calo Pérez Aida¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Estival Monteliu Pablo¹, Escribano Serrat Silvia¹, Gulino Martín Horacio¹, Medina Salazar Sissy Fiorella¹, Bolaños Calderón Estefanía¹, Pérez López Cristina¹, Peña Cortijo Ascensión¹, Polo Zarzuela Marta¹, Mateo Morales Marta¹, Benavente Cuesta Celina María¹, Daorta Null Melisa Almendra¹, Moreno Paredes Nahir Daniela¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal antiCD38 aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en primera línea (pacientes no candidatos a trasplante) o recaída/refractariedad, pudiéndose administrar en monoterapia o combinado con otros agentes. Las reacciones relacionadas con la infusión son un efecto secundario comúnmente reportado asociado a su administración. Estas reacciones son, en muchas ocasiones, similares a las producidas por la rinitis alérgica debido a la presencia de CD38 en las células del músculo liso bronquial. En distintos estudios, se han reportado reacciones infusionales en un 28-63% de los casos (la mayoría de grado 1 o 2). Más del 95% de ellas se asocian a la 1ª infusión, siendo mucho menos frecuentes en infusiones posteriores (4-7%). Por ello, su administración supone una 1ª infusión prolongada (7 horas), con descenso paulatino en las posteriores. Estudios recientes demuestran la posibilidad de administrar Daratumumab en infusión de 90 minutos en pacientes que han recibido al menos 2 dosis previas en infusión convencional, sin haber presentado reacciones asociadas.

Objetivo: Evaluar el perfil de seguridad y tolerabilidad de la administración de Daratumumab en infusión rápida (90 minutos) en pacientes con MM.

Materiales y métodos: Se recoge una serie de 9 pacientes con diagnóstico de MM tratados con Daratumumab en infusión rápida, tras haber recibido al menos, dos infusiones previas convencionales y sin reacciones a las mismas, entre los años 2019-2020. Todos los pacientes reciben premedicación la hora previa al inicio del tratamiento, basada en paracetamol (1g), dexclorfeniramina (5 mg), Montelukast (10 mg) y Dexametasona (20 mg de premedicación y 20 mg el día posterior). El ritmo de infusión inicial es de 200 ml/h (20% de la dosis total), administrado en 30 minutos. En caso de adecuada tolerancia, se administra el volumen restante en los posteriores 60 minutos. Finalizada la infusión, los pacientes permanecen en observación 30 minutos. En la Tabla 1 se recogen los datos relativos al ritmo de infusión y tiempo aproximado de la misma.

Resultados: Las características de los pacientes, tratamientos previos, infusiones y reacciones adversas se recogen en las Tablas 2 y 3. La edad media fue de 71 años (66,7% varones). El 55,5% de los pacientes presentaba un estadio avanzado y el 100% habían recibido tratamientos previos, con una mediana de líneas recibidas de 2. Se han llevado a cabo un total de 70 infusiones rápidas en nuestro centro, sin haber objetivado reacciones adversas en ninguna de ellas.

Tabla 2.

Características de los pacientes y enfermedad (n=9)	
Sexo (%)	
Mujeres	33,33
Hombres	66,7
Edad al diagnóstico (años)	
Media	71
Comorbilidad previa (%)	
No	22,2
Si	77,78
Tipo comorbilidad (%)	
HTA	57,14
Cardiopatía	14,28
HTA + EPOC	14,28
HTA + IC	14,28
Estadio (%)	
I-B + II-A	33,33
III-A	33,33
III-B	22,22
Tipo de Gammapatía (%)	
IgG-Kappa	22,22
IgG-Lambda	22,22
IgA-Kappa	22,22
IgA-Lambda	11,11
Cadenas ligeras-Kappa	22,22

Tabla 3.

Datos relativos a la infusiones (n=9)	
Refractario/Recaída (%)	
	100
Líneas previas recibidas (mediana)	
	2
Modalidad de tratamiento actual (%)	
Monoterapia	44,44
Combinación	55,56
Tratamientos asociados al esquema actual (%)	
Lenalidomida-Dexametasona	44,44
Bortezomib-Dexametasona	11,11
Infusiones convencionales	
Nº infusiones (media)	10,88
Reacciones infusionales	Ninguna
Premedicación (%)	100
Infusión 90 minutos	
Nº infusiones (media)	7,77
Reacciones infusionales	Ninguna
Premedicación (%)	100

Discusión: La administración de Daratumumab en 90 minutos permite disminuir el tiempo de infusión, optimizando los recursos sanitarios y ofreciendo una mayor comodidad para los pacientes. En nuestra experiencia, presenta un adecuado perfil de seguridad, suponiendo una opción eficiente y segura. Asimismo, disminuye el tiempo de estancia

hospitalaria, lo cual resulta especialmente interesante teniendo en cuenta la situación de pandemia por COVID19 vivida los últimos meses, colaborando así, con la seguridad de los pacientes.

No existen conflictos de intereses.

PB-004

ASOCIACIÓN FAMILIAR DE DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS IGM

Casanova Galán Evelin¹, Escoda Teigell Lourdes¹, Gimenez Pérez Teresa¹, Aguilar Balta Luiz André¹, Cano Albuquerque Paula¹, Vallansot Rolando Omar¹, Cervera Calvo Marta¹, Vicent Castelló Ana¹, Do Nascimento Ferreira Janilson¹, Talam Forcadell Carme¹, Aguinaco Culebras Reyes¹, Martín Batista Silvia¹, Araguás Arasanz Carmen¹, Sarrá Escarré José¹

¹ICO Tarragona - Hospital Universitari Joan XXIII

Las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI) de inmunoglobulina M (IgM) ocurren en un 0.5% de la población general de >50 años, representando un 15% de todas las GMSI. Se define, para diferenciarla de una macroglobulinemia de Waldenström (MW) quiescente, como la presencia de componente monoclonal (CM) IgM en sangre <3g/dL e infiltración de linfoplasmocitos en médula ósea menos del 10%, sin evidencia de clínica derivada. Se han descrito diversos casos de familiares con GMSI IgM y MW que muestran un aumento del riesgo de padecer estas enfermedades si se tiene un familiar de primer grado afecto y que sugieren un factor hereditario, aunque su frecuencia no está bien definida.

Tabla 1.

	CM	Aspirado medular	Citometría de flujo	Citogenética	MYD88	Clonalidad IGH	Clínica
Padre	IgM kappa 3.22g/dL	Infiltración 82% de linfoplasmocitos			L265P Positivo		Adenopatías, anemia, aumento del CM
Hija 1	IgM lambda 0.43g/dL	8% linfocitos de pequeño tamaño	SP: 4% linfocitos B CD5- CD10- lambda. MO: Inversión kappa/lambda	45,X,-X[4] 47,XXX[3] 46,XX[13]	L265P Positivo	FR1: 33pb FR2: 265pb FR3: 131pb	No
Hija 2	IgM kappa 1.1g/dL	Aspirado sin grumo, probable contaminación de sangre periférica. 35% linfocitos.	SP: 2.4% linfocitos B CD10- CD5- kappa. MO: [contaminación SP] 5% linfocitos B kappa clonales, el 55% de ellos CD10 positivos. MO: Inversión kappa/lambda	46XX[20]	L265P Positivo		No
Hija 3	IgM lambda 0.44g/dL	35% de linfocitos de pequeño tamaño		46XX[20]	L265P Positivo	FR1: 349pb FR2: 283pb FR3: 150pb	No

A través de la siguiente Tabla 1 presentamos el caso de una familia en la que, tanto el padre como sus 3 hijas, presentan GMSI IgM o MW: mayoría son inicialmente asintomáticos. El hallazgo de la mutación MYD88-L265P en todos ellos, factor de riesgo independiente para la progresión a MW, puede apoyar la hipótesis de transmisión hereditaria. El hecho de que las tres hermanas presenten la alteración y el estudio sea normal en el único hermano varón sugiere una posible herencia ligada al cromosoma X, pero no hemos encontrado bibliografía que lo apoye. En esta familia observamos que existe clonalidad IgH, pero en distintas posiciones, dato que también dificulta la demostración de la herencia. Es importante realizar el diagnóstico y un correcto seguimiento para detectar lo antes posible una progresión en estos pacientes, que se estima de 1.5% anual, ya que el 8% de las MW derivan de una GMSI IgM previa. El diagnóstico, evolución y pronóstico de las discrasias de células plasmáticas IgM sigue representando un reto. En esta familia sería interesante dilucidar la posible vía de transmisión hereditaria.

PB-005

D-VMP EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO. EXPERIENCIA EN VIDA REAL EN HOSPITALES DE LA COMARCA DEL VALLES OCCIDENTAL DE BARCELONA

Cuéllar García C¹, Villalobos Prego MT², Martí Tutusaus JM², Soler Campos JA³, De Sola M³, Cerezo Velasco E¹, García Pintos M¹

¹CST; ²HUMT; ³HUPT

Introducción: La combinación Dartumumab- bortezomib-melfalan-prednisona (D-VMP) fue aprobado por la AEMPS como tratamiento de primera línea en paciente con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND) no candidatos a trasplante autólogo (TASPE) en setiembre de 2019. Este esquema mejoró significativamente la SLP (HR 0.42 [0.34–0.51] con una SG del 78% a los 36 meses de seguimiento comparado con VMP dentro del ensayo clínico ALCYONE. Los principales efectos adversos descritos fueron reacciones a la infusión del daratumumab, infecciones respiratorias, tos y diarrea.

Objetivos: El objetivo principal fue evaluar la tolerancia del tratamiento, así como la cinética de la respuesta. Al coincidir parte del seguimiento con la pandemia por SARS-CoV-2 se analiza el impacto que ha tenido en dicho esquema de tratamiento.

Pacientes: Se recogieron de forma retrospectiva los datos de los pacientes tratados con el esquema D-VMP en primera línea a partir de septiembre 2019, hasta final de mayo 2020 en los centros Consorci Sanitari de Terrasa, Hospital Universitari Mutua de Terrasa y Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, que forman parte del área del Valles Occidental de Barcelona con una población de referencia de 900000 habitantes aproximadamente.

Tabla 1. Características pre-tratamiento.

Al inicio del tto	n. 10	%
Sexo (mujer/hombre)	6/4	60/40
Tipo Ig		
IgA Kappa	2	20
IgA Lambda	2	20
IgG Kappa	2	20
IgG Lambda	2	20
Kappa	1	10
No secretor	1	10
ECOG ≥2	3	30
Edad ≥75 años	5	50
Durie-salmon		
I-IIA	7	70
IIB	1	10
IIIA	2	20
Bence Jones	5	50
ISS ≥2	5	50
Enf. Extramedular	5	50

Resultados: Desde septiembre 2019, 10 pacientes con diagnóstico de MMND no candidatos a TASPE recibieron el esquema D-VMP. La edad media fue de 75 años y un 70% tenían un ECOG pre-tratamiento <2. (Las características de los pacientes se describen en la tabla 1). Con una mediana de seguimiento de 5.59 meses (rango 4.14-8.52 meses), en el momento del análisis, el 60% de los pacientes seguía con el tratamiento. La mediana de ciclos recibidos fue de 4 (rango, 3-6 ciclos). En 8/10 se instauró el protocolo de infusión daratumumab 90 min a partir de la 2 dosis. En 3 pacientes se reporta reacción infusional con daratumumab, todas grado I y durante la primera dosis. Al menos 1 evento adverso ocurrió en 7/10 pacientes, siendo el más frecuente la neuropatía por bortezomib (57%, n=4) y en 1 caso fue necesaria su discontinuación a partir del 3er ciclo. Un paciente presentó diarrea grado 2 y otro paciente una infección respiratoria que obligó en ambos casos a retrasar 2 dosis. La pandemia COVID-19 obligó a suspender transitoriamente la administración de daratumumab en 2 pacientes y un paciente contrajo la in-

fección tras el tercer ciclo, siendo finalmente exitos. En 2 pacientes se discontinuó el tratamiento, uno por deterioro del estado general y otro por cambio de esquema a DRd por neuropatía. 4/9 pacientes negativizaron el CM, 2 pacientes tras 2 ciclos y el resto entre el 3 y 4 ciclo. En el momento del análisis el 60% de los pacientes estaban en RC y el 40% en RP. En nuestra serie sólo en 1 paciente se evidencia progresión bajo tratamiento.

Conclusiones: En nuestra serie de vida real, en los pacientes con MMND no candidatos a TASPE, D-VMP es un tratamiento bien tolerado con efectos adversos similares a los reportados. Se observa un alto porcentaje de respuestas = RP tras 2 ciclos, lo que indica un rápido control de la enfermedad. La infección COVID-19 tuvo repercusión en un 30% de nuestros pacientes. Con un seguimiento más largo podremos tener datos sobre respuesta al tratamiento y supervivencia y también el impacto que ha tenido el COVID19.

PB-006

AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO

Hinojosa Orantos Cristina¹, Ordoñez Vahi Sofia¹, Kumar Seri Anjana¹, Olivencia Plaza Virginia¹, Verdugo Cabeza de Vaca M^a Victoria¹

¹Hospital de Jerez

Introducción: La afectación extramedular en pacientes con mieloma múltiple (MM) aparece aproximadamente en el 7-20%, siendo la localización en el sistema nervioso central (SNC) infrecuente, estimándose en un 1% de los pacientes. Por ello, los datos disponibles son escasos. Los síntomas neurológicos son heterogéneos, apareciendo cefalea, alteración en la visión, radiculopatía, confusión, mareos y convulsiones, entre otros, y la presencia de los mismos debe despertar la sospecha. Diversos estudios multicéntricos retrospectivos sugieren una serie de factores que pudieran aumentar la incidencia de infiltración del SNC, entre los que se incluyen alto riesgo citogenético, número y tipo de terapias previas recibidas, así como la afectación extramedular. El diagnóstico debe basarse en RMN y examen de LCR para la detección de células plasmáticas clonales, aunque la ausencia de las mismas no descarta el diagnóstico. Los datos sobre tratamiento de esta entidad son escasos y hasta el momento no existe un esquema estándar.

Objetivos: Describir un caso de MM refractario con afectación del SNC en nuestro centro.

Material y métodos: Paciente de 53 años con diagnóstico inicial en 2012 de mieloma múltiple IgA kappa con afectación extramedular. Recibió radioterapia (RT), VTD, dos TPH autólogos, VCD, y KRD. En Septiembre de 2019 debutó con datos de compresión medular (parestias en MMII y pérdida de control de esfínteres), realizándose punción lumbar (PL) que evidenció la presencia de infiltración por células plasmáticas (CP) patológicas de gran talla, pleomorfas, con depósitos de IgA y multinucleadas, lo cual se confirmó por citometría de flujo (Figuras 1-2). Recibió tratamiento de rescate con DVD más terapia intratecal (TIT) hasta desaparición de las CP en sucesivas PL. Cuatro meses después consultó por pérdida de visión completa del ojo izquierdo de instauración aguda, con anisocoria y pupila midriática arreactiva. En RMN se evidenció la presencia de neuritis óptica e importante infiltración dural-extradural lumbar, con extensión foraminal y extraforaminal, así como captaciones nodulares a nivel de nervios raquídeos superiores de la cauda equina. Aunque el LCR era hemático, nuevamente se observó infiltración por CP patológicas de similares características a las descritas previamente (Figura 3). Se administró corticoterapia y RT en dosis única de rescate, y nueva línea con esquema PoCyDex asociado a TIT, administrándose ésta a través del reservorio Omayá hasta alcanzar de nuevo la ausencia de CP en LCR. Tres meses más tarde, acudió por cefalea frontal, objetivándose en TC craneal múltiples lesiones cerebelosas, carcinomatosis meníngea e hidrocefalia. Se realizó PL con resultado negativo. Presentó deterioro clínico rápidamente progresivo, falleciendo precozmente.

Conclusiones: La infiltración del SNC es una rara afectación extramedular en pacientes con MM, y se debe sospechar ante la aparición de síntomas neurológicos. El diagnóstico se basa en pruebas de imagen (RMN) y análisis del LCR por morfología y citometría. Los pacientes afectados presentan una menor supervivencia, con una mortalidad del 75% dentro de los dos años posteriores al diagnóstico. Se desconocen los factores pronósticos de esta entidad, aunque se sugiere que el número

y tipo de líneas previas, así como la presencia de >1 anomalía citogenética confiere un peor pronóstico. Dada la escasez de datos, no existe un esquema estándar de tratamiento, aunque según las series estudiadas debe basarse en terapia sistémica como pieza angular, asociado o no a RT y TIT. Se han sugerido el uso de agentes anti-MM que atraviesen la BHE, como los agentes inmunomoduladores (lenalidomida y pomalidomida).

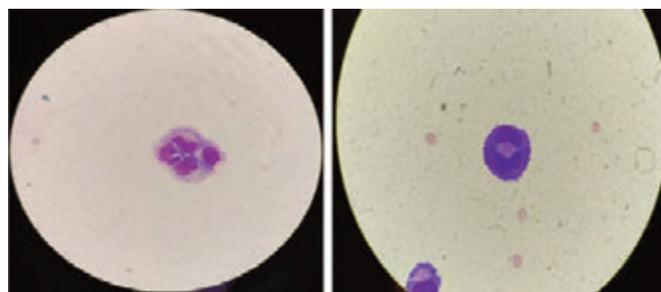


Figura 1.

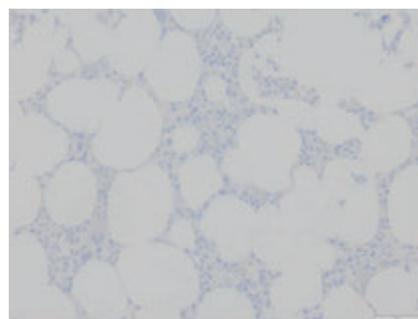


Figura 2.

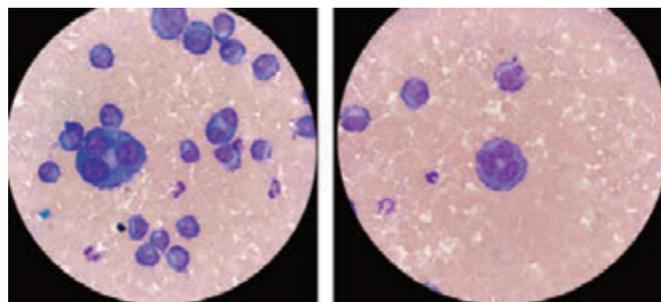


Figura 3.

PB-007

EFFECTIVIDAD DEL ESQUEMA DARATUMUMAB-CICLOFOSFAMIDA-DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO

Navarro-Almenzar Begoña¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Fernández Poveda Elena¹, Leal Rubio Juan Diego¹, Sánchez Villalobos María¹, Serrano Jara Claudia¹, Moreno Belmonte María José¹, Español Morales José Ignacio¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD38, aprobado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en primera línea y en recaída, tanto en combinación como en monoterapia. Dado el alto número de recaídas y los numerosos tratamientos previos que han recibido estos pacientes, en ocasiones las combinaciones terapéuticas se agotan.

Objetivos: Evaluar la efectividad del esquema Daratumumab, Ciclofosfamida, Dexametasona (Dara-Cy-Dex) en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva en el que se incluyeron pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario, que iniciaron tratamiento con daratumumab 16mg/Kg intravenoso (semanal 8 dosis, quincenal 4 dosis, mensual indefinido), en combinación con ciclofosfamida 50 mg vía oral diario durante 21 días y dexametasona 40 mg vía oral semanal (días +1, +8, +15, +22), entre Septiembre de 2018 y Febrero de 2020. El tratamiento se mantuvo hasta progresión o toxicidad. El tiempo de seguimiento fue 12 meses. Se analizaron la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), la respuesta y los efectos adversos.

Resultados: Se incluyeron 7 pacientes (4 hombres, 3 mujeres) con mieloma múltiple en recaída. La edad media fue 71 años (56-83). Los pacientes fueron clasificados según el riesgo: R-ISS 1 (17 %), R-ISS 2 (33 %), R-ISS 3 (50 %). Ningún paciente tenía citogenética de mal pronóstico. En cuanto al tipo de mieloma, hubo 3 pacientes IgG, 1 paciente IgA, 1 paciente IgD y 2 pacientes Bence Jones. Un paciente tenía además amiloidosis primaria asociada. La media de líneas previas fue 3 (1-5). Un paciente presentaba plasmocitomas en la recaída. Todos los pacientes habían recibido previamente un inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma. Durante el seguimiento fallecieron cuatro pacientes. La respuesta global fue 71 %: 1 respuesta completa (RC), 1 muy buena respuesta parcial (MBRP), 3 respuesta parcial (RP). Tres pacientes progresaron durante el seguimiento. La SLP fue 9,8 meses y la SG fue 12 meses. Las toxicidades grado 3-4 fueron principalmente hematológicas (5 pacientes). Un paciente presentó una infección respiratoria grado 3.

Conclusiones: Según los estudios, Daratumumab en monoterapia ofrece una RG del 36%, con 5,6 meses de SLP. Los datos de nuestro estudio sugieren que el esquema Dara-Cy-Dex puede mejorar la respuesta global con respecto a Daratumumab en monoterapia, con mayor profundidad de respuesta y mayor SLP, y con un perfil de toxicidad aceptable. Por tanto, este podría ser un esquema a considerar cuando las alternativas terapéuticas se agotan.

PB-008

EXPERIENCIA EN UN CENTRO CON PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE Y RIÑÓN DE MIELOMA QUE PRECISARON DIÁLISIS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

Velasco Valdazo Alberto¹, Miranda Castillo Carolina¹, Salvatierra Calderón Gabriela¹, Rosado Sierra Belén¹, Urbina Prieto Raquel¹, Sola Aparicio Elena¹, Llamas Delgado Pilar²

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ²Fundación Jiménez Díaz

Introducción: El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas en la que con frecuencia se observa insuficiencia renal en el momento del diagnóstico. La causa más frecuente de dicha insuficiencia renal es el llamado riñón de mieloma o cast nephropathy, producido por un aumento de las cadenas ligeras en suero, que unidas en el túbulo renal a la proteína de Tamm-Horsfall producen unos cilindros que producen dicho fracaso renal. La insuficiencia renal es un factor predictivo negativo independiente de mala evolución clínica, asociándose con menor supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2019, 52 pacientes fueron diagnosticados de mieloma múltiple en nuestro centro. 5 de ellos necesitaron diálisis al diagnóstico. En este estudio recogemos la evolución clínica de seis pacientes con mieloma múltiple de cadenas ligeras.

Material Y Métodos: Estudio observacional de 5 pacientes con mieloma múltiple de cadenas ligeras. Los datos clínicos han sido recogidos de la historia clínica electrónica. Todos los pacientes iniciaron diálisis con filtros de poro ancho (DPO o high cut-off) Elisio o Sureflux.

Se analizaron los siguientes parámetros: - Tiempo entre el diagnóstico y el inicio de diálisis (TDD). - Tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento anti mieloma (TDT). - Resultado sobre función renal (Cr). - SLP. - SG

Resultados: *Paciente 1:* varón de 69 años al diagnóstico (NOV/14). MM IgA kappa, con R-ISS 3. Presentaba Cr 11,02 mg/dl y cadenas Kappa 11384 mg/l. - TDD: 6 días hasta ultrafiltración. 19 días hasta DPO. - TDT: Dexametasona 20 días; Velcade y Melfalán 21 días. - Cr: se mantuvo en diálisis. - SLP: 16,3 meses. - SG: 23,6 meses. *Paciente 2:* varón de 56 años al diagnóstico (AGO 2016). MM de cadenas ligeras Lambda, con R-ISS 3. Presentaba Cr 10,96 mg/dl y cadenas lambda 5236 mg/l. - TDD: 1 día. - TDT: VTD + TASPE (1 día). - Última Creatinina 1,96 mg/dl (FG 35 ml/min). - SLP: no alcanzada. - SG: no alcanzada. *Paciente 3:* varón de 64 años al diagnóstico (NOV 2018). MM de cadenas ligeras

Kappa, con R-ISS 2. Presentaba Cr 2,38 mg/dl y cadenas Kappa 11913 mg/l. - TDD: 1 día. - TDT: VTD + TASPE (1 día). - Última Creatinina 0,97 mg/dl (FG 79 ml/min). - SLP: no alcanzada. - SG: no alcanzada. *Paciente 4:* varón de 75 años al diagnóstico (FEB 2019). MM de cadenas ligeras Lambda, con R-ISS 2. Presentaba Cr 3,2 mg/dl y cadenas Lambda 13441 mg/l. - TDD: 2 días. - TDT: VMP (2 días). - Última Creatinina 1,09 mg/dl (FG 65 ml/min). - SLP: no alcanzada. - SG: no alcanzada. *Paciente 5:* mujer de 70 años al diagnóstico (NOV 2019). MM de cadenas ligeras Kappa, con R-ISS 2. Presentaba Cr 1,92 mg/dl y cadenas Kappa 47009 mg/l. - TDD: 1 día. - TDT: VTD + TASPE (1 día). - Última Creatinina 0,84 mg/dl (FG 69 ml/min). - SLP: no alcanzada. - SG: no alcanzada

Conclusiones: Aunque el volumen de pacientes es bajo, al igual que el tiempo de seguimiento, en nuestra pequeña serie el inicio precoz de tratamiento con diálisis de poro ancho y de tratamiento anti mieloma parece poder revertir el mal pronóstico que confiere la presencia de insuficiencia renal al diagnóstico. Es fundamental la colaboración entre los Servicio de Hematología y Nefrología para llevar a cabo esos tratamientos precoces.

Tabla 1.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5
Sexo	Varón	Varón	Varón	Varón	Mujer
Edad	69	56	64	75	70
Fecha diagnóstico	Noviembre 2014	Agosto 2016	Noviembre 2018	Febrero 2019	Noviembre 2019
Tipo MM	MM IgA kappa	MM cadenas ligeras Lambda	MM cadenas ligeras Kappa	MM cadenas ligeras Lambda	MM cadenas ligeras Kappa
R-ISS	3	3	2	2	2
Cr (mg/dl)	11,02	10,96	2,38	3,2	1,92
Cadenas Kappa	11384	58	11913	20	47009
Cadenas Lambda	43,9	5236	9,83	13441	9
TDD	19	1	1	2	1
TDT	20	1	1	2	1
Última Cr (mg/dl)	Diálisis	1,96	0,97	1,09	0,84
SLP	16,3	NA	NA	NA	NA
SG	23,6	NA	NA	NA	NA

PB-009

AMILOIDOSIS PRIMARIA EN EDAD JOVEN: A PROPÓSITO DE UN CASO

Cano Alburquerque P¹, Rovira Solé J¹, Aguilar Balta A¹, Martín Batista S¹, Casanova Galán E¹, Escoda Teigell L¹, Sarrá Escarré J¹

¹Hospital Universitario Joan XXIII

Introducción: La amiloidosis primaria de cadenas ligeras es una enfermedad que se presenta sobre todo en varones a una mediana de edad de 64 años. Los datos clínicos en pacientes jóvenes son escasos, ya que sólo el 1,5% de los casos son diagnosticados en menores de 40 años. Se ha evidenciado que la mortalidad a largo plazo es menor en estos pacientes, posiblemente por encontrarse en mejores condiciones al diagnóstico, lo que facilita el acceso al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASP). La afectación de 3 o más órganos y la afectación cardíaca grave se han demostrado como factores independientes de la edad y conllevan un pronóstico infausto.

Método: Descripción de un caso clínico.

Resultados: Varón de 28 años, sin antecedentes de interés, con cuadro de astenia, vómitos, pérdida de peso y edemas pretibiales desde hace semanas. Pruebas complementarias: - Analítica: Hiperlipidemia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia y proteinuria 6g. Cadenas lambda 28,2 mg/dL (RN 0,57-2,63), cadenas kappa normales (ratio kappa/lambda 0,03), con inmunofijación en suero y orina positiva para cadenas lambda (componente monoclonal 0,55 g/24h). - Biopsia renal: Depósitos mesangiales de cadenas ligeras lambda positivos a la tinción Rojo Congo y con componente P asociado. - Mielograma: 17% de células plasmáticas. - PET-TC descarta lesiones líticas óseas y patología tumoral o inflamatoria. El paciente es diagnosticado de amiloidosis primaria AL por cadenas ligeras lambda, que además cursa con afectación multiorgánica 1.

Afectación cardíaca con cardiopatía restrictiva grave (NYHA III-IV) 2. Afectación renal con proteinuria que determina derrame pleural y ascitis. 3. Afectación digestiva con malabsorción grave (no biopsia). 4. Disautonomía con hipotensión y diarrea. El paciente no es tributario a TASP por la afectación de más de 2 órganos y por la afectación cardíaca grave, por lo que se inicia tratamiento con esquema CyBORd durante 6 ciclos (ciclofosfamida 300 mg/m², bortezomib a dosis matizadas 1 mg/m² y dexametasona 40 mg 3 días). El paciente alcanza muy buena respuesta parcial, con normalización de las cadenas *lambda* libres (ratio *kappa/lambda* 0,74), inmunofijación en suero negativa, pero persistencia del componente monoclonal en orina (0,52 g/24h).

Conclusiones: Existen casos de amiloidosis primaria en menores de 30 años, a pesar de su extrema rareza. Con este caso reportamos uno de los más jóvenes encontrados en la literatura. La afectación multiorgánica grave de 3 o más órganos y la afectación cardíaca conllevan un pronóstico infausto, independientemente de la edad.

Los autores de este trabajo declaran la no existencia de conflictos de interés.

PB-010

EXPERIENCIA REAL DE TRATAMIENTO CON DARATUMUMAB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN PRIMERA LÍNEA Y EN RECAÍDA/REFRACTARIOS

Fernández Moreno F¹, Solé Rodríguez M¹, Domínguez Rodríguez JF¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el Antígeno CD38, que ha demostrado en múltiples estudios eficacia y seguridad en el tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) refractario o en recaída y, más recientemente, como tratamiento de primera línea en pacientes candidatos o no a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TASPE). El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y toxicidad, según nuestra experiencia, en el uso de Daratumumab en el tratamiento del MM refractario o en recaída y del MM de nuevo diagnóstico.

Método: Evaluamos retrospectivamente las complicaciones, respuesta y supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) tras tratamiento con Daratumumab (solo o en combinación) en pacientes con MM tanto en primera línea como recaída/refractarios tratados en nuestro centro desde enero de 2017 hasta junio de 2020. Las indicaciones y posología de Daratumumab fueron las descritas en ficha técnica y los criterios de respuesta empleados han sido los del "International Myeloma Working Group".

Resultados: Nueve pacientes con MM fueron tratados durante este periodo. Las características basales de los mismos se resumen en la Tabla 1. Dos pacientes recibieron Daratumumab como primera línea de tratamiento combinado con bortezomib, melfalan y prednisona. De los 7 pacientes tratados previamente, todos habían recibido 3 o más líneas de terapia antes de daratumumab: todos recibieron esquemas que contenían bortezomib y lenalidomida, cuatro recibieron también regímenes basados en pomalidomida y uno de ellos carfilzomib más prednisona. Cuando recibieron daratumumab 4 lo hicieron en monoterapia y tres con lenalidomida y dexametasona. Cinco pacientes recibieron TASPE previo a daratumumab. La media de ciclos de daratumumab recibidos fue de 4.77 (rango 1-10). Cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento con daratumumab: 3 por progresión de la enfermedad y 1 por éxito secundario a shock séptico (paciente 71 años con comorbilidades). Siete pacientes continúan vivos, cinco de ellos aún en tratamiento con daratumumab: un paciente con muy buena respuesta parcial, dos con respuesta parcial y otros dos pendientes de evaluación tras 6 y 4 meses de tratamiento respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 8 meses para toda la serie la SLP fue de 11.2 meses (IC95% 6.7-15.5) y no se alcanzó la mediana de SG. La SLP de los pacientes con MM refractario o en recaída fue de 8.8 meses (IC95% 3.1-13.7).

Conclusiones: Aunque nuestra serie es corta y heterogénea, la tolerancia a Daratumumab tanto solo como en combinación ha sido buena salvo en un paciente mayor con comorbilidades. Aunque la SLP es corta, Daratumumab muestra unos buenos resultados en términos de SG en una población muy tratada (3 o más líneas de tratamiento). Con la incorporación de esquemas basados en Daratumumab en fases más tempranas de la enfermedad probablemente nuestros resultados en términos de eficacia con este fármaco mejoren en el futuro.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses, financieros o de otro tipo, para divulgar en relación con este documento.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

N	9
Edad (media, rango)	64.5 (35-77)
Sexo (hombre)	5/9
Comorbilidades:	
- Diabetes mellitus	4/9
- Hipertensión arterial	4/9
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1/9
- Cardiopatía isquémica	1/9
- Hipotiroidismo	2/9
- Neumopatía intersticial	1/9
Mieloma Múltiple subtipo:	
- No secretor Kappa	1/9
- IgG kappa	6/9
- Bence-jones lambda	2/9
ISS al diagnóstico	
- 2	5/9
- 3	2/9
- No disponible	2/9
Citogenética al diagnóstico	
- Alto riesgo	1/9
- Riesgo estándar	5/9
- No disponible	3/9
Número de líneas de tratamiento previo:	
- 0	2/9
- 3	1/9
- 4	3/9
- 5	2/9
- 6	1/9
Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos previo:	
- Sí (Acondicionamiento Mel200)	5/9
- No	4/9
Presencia de Plasmocitomas:	
- Óseos	0/9
- Extramedulares	1/9
Estado de la enfermedad previo a Daratumumab:	
- Recaída	5/9
- Refractariedad	2/9
- Nuevo diagnóstico	2/9

PB-011

BORTEZOMIB SUBCUTÁNEO, TALIDOMIDA Y DEXAMETASONA ANTES DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL INSTITUTO CATALÁN DE ONCOLOGÍA (ICO)

Jiménez David¹, Encuentra María Teresa¹, Ibarra Gladys², Escoda María Lourdes³, González Yolanda⁴, Clapes Victoria, Abril Laura², Martín Silvia³, Baca Cristina, Senin Alicia², Bustamante Gabriela, Talam María del Carme³, Sarrà Josép³, Oriol Albert², Sureda Anna

¹Instituto Catalán de Oncología, Hospitalet de Llobregat; ²Instituto Catalán de Oncología, Badalona; ³Instituto Catalán de Oncología, Tarragona; ⁴Instituto Catalán de Oncología, Girona

Introducción: La combinación de bortezomib intravenoso (iv), talidomida (TAL) y dexametasona (DEX) (VTD) está descrita como tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico candidatos a un trasplante autólogo (auto-TPH). La neuropatía periférica (NP) es un efecto secundario común del bortezomib iv; la formulación subcutánea (scV) del fármaco tiene una eficacia similar pero se asocia a una reducción en la incidencia y gravedad de la NP. Hemos analizado los resultados de scVTD en términos de eficacia y toxicidad en una serie consecutiva de pacientes con MM de novo tratados en nuestra institución.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron pacientes con MM sintomático de debut ≤70 años, candidatos a auto-TPH y tratados con scVTD [x 6 ciclos, cada 28 días, (scV a 1,3 mg/m² sc días 1, 4, 8 y 11; TAL 50 mg diarios con dosis progresivas hasta 200 mg y DEX 40 mg días 1-4 y 9-12) y diagnósticos entre enero/2016 y diciembre/2018. Los progenitores hematopoyéticos se recogieron tras la administración de G-CSF (10 ug/kg/día sc x 4-5 días) y todos los pacientes fueron acondicionados con dosis altas de melfalán (200 mg/m² iv). La toxicidad al tratamiento de inducción se evaluó siguiendo los criterios CTCAE. La respuesta de la enfermedad se analizó al final de la inducción y después del auto-TPH.

Resultados: Se incluyeron 153 pacientes [82 (54%) hombres, edad media al diagnóstico de 60 (29-70) años]. En 86 pacientes, la cadena pesada fue IgG (56%), en 31 (20%) IgA, en 18 (12%) IgD, en 1 (1%) IgM y en 17 (11%) no se encontró expresión de cadena pesada. La cadena ligera fue kappa en el 61% de los pacientes. Cincuenta y tres pa-

cientes (35%) presentaron un ISS de 1, 44 pacientes (28%) de 2, 55 pacientes (36%) de 3 y, era desconocido en 1 (1%) paciente. La media de ciclos de scVTD recibidos fue de 5 (extremos, 1-6) y 111 pacientes (73%) recibieron 6 ciclos de scVTD. Diez pacientes (6%) desarrollaron NP grado ≥ 3 , 2 (1,3%) pacientes toxicidad gastrointestinal grado ≥ 3 y 2 (1,3%), toxicidad cutánea grado ≥ 3 . Siete (4,5%) pacientes presentaron un evento tromboembólico a pesar de profilaxis adecuada. En 50 pacientes (33%) se objetivó una respuesta completa (RC) tras el tratamiento de inducción, 51 pacientes alcanzaron una muy buena respuesta parcial (MBRP) (33%), 25 (16%) respuesta parcial (RP) y 18 (12%) pacientes tenían enfermedad estable / progresión. 123 pacientes (80%) llegaron al auto-HCT. Los motivos principales para no proceder al trasplante fueron la progresión de la enfermedad, las comorbilidades del paciente y la decisión del paciente. 74 pacientes estaban en RC tras el auto-TPH (60%), 22 una MBRP (18%), 11 una RP (9%) y 5 tenían enfermedad estable / progresión (4%). Con una mediana de seguimiento de 2 años, la supervivencia libre de progresión fue del 66,3% (58,46-74,14) y la supervivencia global de 83,6% (77,52- 89,68).

Conclusiones: Los resultados de este análisis retrospectivo respaldan estudios previos que indican que scV no disminuye la eficacia de la combinación de VTD como tratamiento de inducción previo a auto-TPH. En nuestra experiencia, aunque hay una reducción significativa de la NP ≥ 3 con el uso de la formulación sc, la toxicidad neurológica sigue siendo un problema relevante de esta estrategia de tratamiento.

PB-012

A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO: ERITROBLASTOPENIA ASOCIADA A GAMMAPATÍA MONOCLONAL

Compañón Herce Adrián¹, Sánchez Godoy Pedro¹, Rianza Grau Rosalía¹, Requena Rodríguez María José¹, Rodríguez González Ramón¹, Berberana Fernández de Murias Margarita¹, Díaz Goizueta María del Mar¹, Abalo Pérez Lorena¹, Peñalver Díaz María Antonia¹, García Lázaro Sandra¹, Jacome Yerovi Cristina¹, García Espeso Julia¹

¹Hospital Universitario Severo Ochoa

Varón de 68 años, con antecedentes de diverticulosis colónica y hemocromatosis con heterocigosis H63D. Es derivado a las consultas de Hematología en noviembre de 2001 por hallazgo en analítica de rutina de pico monoclonal IgG kappa de 0.91 gr/dl, sin datos de anemia, dolores óseos ni deterioro de la función renal, catalogándose de GMSI IgG tipo kappa. Presenta progresión del componente monoclonal en junio de 2006, con aumento de éste a 1.38 gr/dl, y aumento de IgG de 1280 mg/dl a 2040 mg/dl; además anemización de 10.5 gr/dl sin otra causa que lo justifique. Se realiza estudio de médula ósea que muestra médula ósea hiper celular con serie eritroide hipoplásica (constituye un 8% de la celularidad total), con predominio de proeritroblastos y eritroblastos basófilos, y un 16% de células plasmáticas con atipias morfológicas. La CMF muestra población plasmática patológica (CD19-, CD56+, CD38++, CD138++). Ante el diagnóstico de Mieloma Múltiple IgG kappa ISS-1 Estadio Durie Salmon II asociado a eritroblastopenia, con criterios de tratamiento (Hb 7.6 gr/dl en julio 2007), se decide iniciar tratamiento de 1ª línea con prednisona oral 1 mg/Kg/día y suspensión en febrero 2008, obteniendo respuesta parcial del mieloma y cifra de Hb de hasta 11.6 gr/dl. En junio de 2009, el paciente presenta episodio de anemización y reticulocitopenia, por lo que tras confirmar progresión de mieloma asociado a eritroblastopenia, se decide administrar nueva tanda de esteroides, con recuperación momentánea de la cifra de Hb, pero con rápida pérdida de respuesta en diciembre de 2019. Se cambia entonces de línea de tratamiento a Bortezomib-Dexametasona x 9 ciclos (fin de tratamiento en diciembre de 2010), alcanzando muy buena respuesta parcial. Nueva progresión en agosto de 2012 confirmando mieloma asociado a eritroblastopenia, por lo que se repite administración de Bortezomib-Dexametasona x 10 ciclos (hasta junio de 2013), alcanzando respuesta parcial, pero vuelve a progresar en octubre de 2013. Se inicia entonces 3ª línea de tratamiento en noviembre de 2013 hasta julio de 2014 con Lenalidomida-Dexametasona, con mejoría del componente monoclonal pero sin mejoría de la anemia, por lo que se cambia de línea a ciclosporina 3 mg/kg/24h en agosto de 2014, sin tampoco obtener respuesta. En octubre de 2014 se inicia 5ª línea de tratamiento con ciclofosfamida (hasta septiembre de 2016), alcanzando respuesta parcial, pero de nuevo el mieloma vuelve a progresar en noviembre de 2017, acompañado de la eritroblastopenia. Posteriormente

se intenta asociar esteroides a la ciclofosfamida sin éxito, y tras éste nuevo intento de tratamiento con ciclosporina pero con escasa duración de la respuesta. Se inicia entonces nueva tanda de Bortezomib-Dexametasona x 15 ciclos en mayo de 2018, alcanzando respuesta parcial estable, hasta mayo de 2019, cuando por nueva progresión se decide iniciar 6ª línea de tratamiento con Carfilzomib-Dexametasona, alcanzando respuesta parcial estable y normalización de la cifra de Hb a fecha de marzo de 2020.

Revisión: La ciclosporina es actualmente el tratamiento de elección para la eritroblastopenia de causa adquirida. Presenta una tasa de respuestas de hasta el 75%, aunque en la mayoría de casos es necesario una dosis de mantenimiento debido a la alta tasa de recaídas que ocurren.

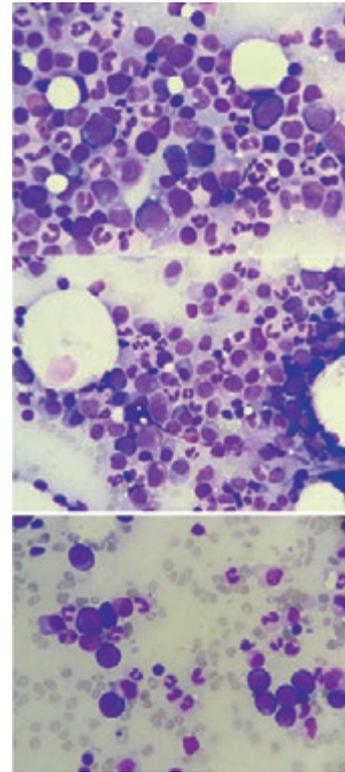


Figura 1.

PB-013

EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARFILZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO/REFRACTARIO

Pimentel Feliciano Ana¹, Amarilla Lanzas Irene¹, Gracia Piquer Raquel¹, Valera Martínez Isabel¹, Rivas Esteban Irene¹, Ortiz López Alicia¹, Angós Vázquez Sonia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Dourdil Sahún Victoria¹, Bonafonte Arruga Elena¹, Martínez Lázaro Beatriz¹, Palomera Bernal Luis¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Introducción: Carfilzomib es un inhibidor de proteasoma (IP) de segunda generación aprobado actualmente en pacientes con Mieloma Múltiple recaído y/o refractario (MMRR) en asociación a Dexametasona (KD) o a Lenalidomida y Dexametasona (KRD). El objetivo de este estudio es determinar la eficacia de este fármaco y analizar su perfil de seguridad en los pacientes tratados en nuestro centro.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se incluyeron pacientes tratados con Carfilzomib desde diciembre 2015 hasta junio 2020 tratados en nuestro centro. Se han utilizado datos extraídos de la historia clínica y para el estudio estadístico el programa IBM-SPSS Statistics 26.

Resultados: Se incluyeron 17 pacientes con una edad media de 64,6 años (49-78), de los cuales el 64,7% eran varones. El 52,9% tenía un MM IgG, el 41,1% eran IgA y 1 paciente (5,9%) tenía un MM Bence Jones-Kappa. El 70,6% tenía un diagnóstico de alto riesgo según el in-

dice pronóstico R-ISS. Todos los pacientes habían estado expuestos previamente a un inhibidor del proteosoma (IP) y un 70,6% a un inmunomodulador (IMD). La media de líneas de tratamiento previo fue de 3,4 (1-7). Carfilzomib fue utilizado según el esquema KRd en el 70,6% de los pacientes y la media de ciclos recibidos fue de 6 (1-17). La tasa de respuesta global fue del 52,9%, de las cuales 29,4% fueron respuestas parciales (RP) y el 23,5% muy buenas respuestas parciales (VGPR). El 29,4% de los pacientes recibió Carfilzomib como 2º línea de tratamiento. En este grupo, la tasa de respuestas globales fue del 60% (todas ellas VGPR), la SLP fue 15,7 meses y la mediana de SG no fue alcanzada con un seguimiento de 60 meses. En los pacientes tratados con Carfilzomib a partir de 3º línea, la tasa de respuestas globales fue del 50%, de las cuales solo 1 paciente alcanzó VGPR (16,6%), la mediana de SLP fue 5,5 meses y la mediana de SG de 43 meses (Figura 1). La tasa global de mortalidad fue de 52,9%, la mayoría de los casos por progresión de la enfermedad. La tasa de efectos adversos graves (grado III-IV) fue del 52,94%. La toxicidad hematológica fue la más frecuente (66,6%), seguido de la infecciosa (52,9%) y de la cardíaca (16,6%). El 58,8% de los pacientes presentó trombocitopenia, 52,9% neutropenia y 35,6% anemia. La principal causa infecciosa fueron las infecciones respiratorias. La toxicidad cardíaca se observó en 2 pacientes en forma de disfunción ventricular y episodios de taquicardia maligna, respectivamente. Ambos casos obligaron a la suspensión del tratamiento, junto a un paciente que presentó un fracaso renal agudo. No hubo mortalidad relacionada con el fármaco.

Conclusión: A la vista de los resultados, Carfilzomib constituye una buena alternativa terapéutica en pacientes con MMRR. Su uso precoz mejora las tasas de respuestas globales, la profundidad de la respuesta y la supervivencia. Tal como cabría esperar, la toxicidad hematológica (trombocitopenia) fue la más frecuente. La cardiotoxicidad es un efecto adverso poco frecuente pero grave que debería condicionar una estricta selección de los pacientes candidatos a este tratamiento.

Este trabajo está ausente de conflicto de intereses.

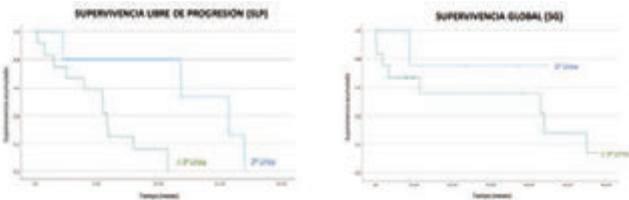


Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes tratados con Carfilzomib en 2º línea o 3ª línea y posteriores

PB-014

SÍNDROME DE POEMS CUAL ES LA MEJOR OPCIÓN DE TRATAMIENTO? A PROPÓSITO DE UN CASO

Martinez Hellin A¹, Pérez González JA¹, Cornejo Calvo ME¹, Garcia Cabrera IM¹, Pérez Gutiérrez EM¹

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Introducción: El síndrome de POEMS es una enfermedad multisistémica secundaria a una discrasia de células plasmáticas. No existe un tratamiento estándar para el síndrome POEMS y no existen ensayos clínicos controlados aleatorios de tratamiento en la literatura actual. La radioterapia es de elección para lesiones óseas localizadas mientras que la quimioterapia sistémica es la opción de tratamiento para pacientes con síndrome POEMS con lesiones osteoescleróticas generalizadas o afectación de la médula ósea, basada en regímenes similares a los utilizados en el mieloma múltiple.

Métodos: Se describe un caso clínico de una paciente con síndrome de POEMS tratada con dos líneas de tratamiento. Se realiza seguimiento hasta 30 de junio.

Resultados: Mujer de 58 sin antecedentes de interés, diagnosticada de síndrome de POEMS en Julio de 2019. Al diagnóstico presentaba: criterios mayores obligatorios: pico monoclonal IgA lambda no significativo y polineuropatía mixta axonal bilateral moderada-severa; criterio mayor.: VEGF 272.7 pg/ml ; criterios menores: edemas. Las pruebas de imagen no muestran lesiones líticas ni osteoescleróticas, el aspirado de

médula no mostró evidencia de mieloma múltiple. La paciente se diagnosticó de síndrome POEMS bajo riesgo y se decide inicio de tratamiento con Melfalán Prednisona en Jul/2019. Después del primer ciclo la paciente presenta aparición de dolor lumbar. Tras dos ciclos de melfalan prednisona la paciente ingresa por dolor óseo generalizado que le impide la deambulación. Se realiza prueba de imagen (Oct/2019) observándose aparición de lesiones osteoescleróticas en numerosas costillas y en la unión manubrioesternal de reciente aparición. En el contexto, sugieren afectación por mieloma múltiple osteoesclerótico. Tras la progresión intratratamiento se decide cambio de esquema y se inicia VCD con mejora del estado general, mejorando la clínica y de manera espectacular el dolor óseo. Actualmente la paciente ha recibido 6 ciclos de VCD y está pendiente de pruebas funcionales para realizar trasplante autólogo.

Discusión: No existe evidencia de tratamiento en síndrome POEMS sin presencia de lesiones osteoescleróticas. La mayoría de la literatura estratifica el tratamiento en función de la presencia de lesiones óseas escleróticas limitadas o generalizadas. - En este caso al tratarse de un síndrome de POEMS bajo riesgo y sin lesiones osteoescleróticas se decidió un esquema con menor toxicidad, lo que se tradujo en una progresión intratratamiento. El uso de Bortezomib como terapia en síndrome de POEMS con lesiones osteoescleróticas generalizadas se ratifica. - Los criterios de respuesta al tratamiento no ha sido definidos universalmente, lo que dificulta los estudios comparativos. - La elección de un esquema en el síndrome de POEMS es un debate abierto actualmente, por lo que habrá que individualizar en función del paciente y la experiencia del centro.

Para la realización de este trabajo no se han recibido ayudas ni han existido fuentes de financiación internas ni externas.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

PB-015

PANCREATITIS AGUDA NECROHEMORRAGICA INDUCIDA POR BORTEZOMIB: A PROPOSITO DE UN CASO

Martinez-Dueñas Loreto¹, Alvarez Sánchez Ana Isabel¹, Muñoz Cejudo Belén¹

¹Hospital San Agustín, Linares

Introducción: Bortezomib es un inhibidor del proteosoma indicado en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple. Entre sus efectos adversos más comunes destaca la toxicidad hematológica, gastrointestinal y neuropatía periférica. La pancreatitis está recogida en ficha técnica como uno de los efectos adversos graves poco frecuentes, existiendo algunos casos publicados. Describimos el caso de un paciente con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, en tratamiento con bortezomib, lenalidomida y dexametasona que desarrolló pancreatitis como un efecto adverso durante el tratamiento con bortezomib.

Métodos: Paciente varón de 64 años, en seguimiento por Hematología y Cuidados Paliativos. El paciente había iniciado tratamiento con bortezomib 1,3 mg/m² días 1,4,8,11 y lenalidomida 15 mg 1 comprimido al día durante 21 días con una semana de descanso. Cuando acude a urgencias había recibido 3 dosis de bortezomib correspondientes al primer ciclo. Refiere dolor abdominal a nivel de epigastrio sin clara irradiación del mismo con pirosis, náuseas sin vómitos e intolerancia a la ingesta. Afebril. Exploración y pruebas complementarias: TA 115/67 mmHg, FC 65 lpm, SATO2 93% basal. 110000 plaquetas; 510 linfocitos; INR 3.5; glucosa 105, urea 130, Cr 1.76, úrico 8.7, FG 41, lipasa 2234; amilasa 606. Na 130; K 5.5; PCR 60.9. Resto normal.

Resultados: Se ingresa en medicina interna con apoyo de hematología, que suspende el tratamiento para el mieloma múltiple (bortezomib, dexametasona, lenalidomida) y comienza tratamiento antibiótico, y tratamiento de soporte. Empeoramiento progresivo durante el ingreso, evolucionando a fracaso multiorgánico con fracaso renal, coagulopatía, e hipotensión, realizan TAC abdominal que muestra Pancreatitis aguda E Balthazar, a pesar de altísima mortalidad por si sola, el riesgo es mayor por Mieloma múltiple. Se ingresa al paciente en la unidad de cuidados intensivos al segundo día (Taquipnea de 25 rpm, gafas nasales a 3 lpm, Sat. O2 del 93%; TA 70/50; Fc de 90 lpm; Plaquetas: 41.000. Leucos: 4.170. Neutrof.: 90%; Urea:197. Creatinina: 4.81. Iones: na 131, K: 6.6 PCR: 89. Procalcitonina: 367; Activ. protromb.: 40%. TTPA: 54. Fibrinogeno: 889. El diagnóstico se basó en la exclusión de otras causas comunes de pancreatitis y de acuerdo al algoritmo de naranjo. La

elevación de enzimas pancreáticas ocurrió a los pocos días de la administración de bortezomib.

Permanece Sedoanalgesiado, intubción endotraqueal, anuria absoluta con Creatinina por encima de 5, con hiperlactacidemia. Fiebre mantenida de 40°C a pesar de paracetamol, metamizol y medios físicos. El paciente se encuentra en estado de fallo multiorgánico, siendo refractario a todas las medidas; causando exitus al tercer día de ingreso.

Conclusiones: El mecanismo por el cual se produce la pancreatitis no está claro, podría estar relacionado con toxicidad al fármaco o reacciones alérgicas o inmunomediadas. Aunque la pancreatitis secundaria a bortezomib sea considerado como un efecto adverso raro, los médicos deben ser conscientes de que puede ocurrir en pacientes que estén recibiendo este tratamiento.

Gestión y Organización

PB-016

IMPACTO DE LA DISTANCIA ENTRE EL DOMICILIO Y EL CENTRO DE REFERENCIA CON EL INGRESO HOSPITALARIO EN PACIENTES ONCOHEMATOGERIÁTRICOS EN ACTITUD PALIATIVA

Díaz Jordán B¹, Yépez Espinales V¹, Torcal Baz M¹, Melero Cañadas R¹, Nieto Ruiz N¹, Ventoso Mora S¹, Valverde Templado A¹, Marín Domínguez E¹, Hueso Espinosa J¹, Cañizares Fernández T¹

¹Hospital General de Valdepeñas

Introducción: El aumento de la esperanza de vida condiciona un crecimiento cada vez más notorio de los diagnósticos de neoplasias hematológicas en edad avanzada, siendo este grupo habitualmente relegado de los avances médicos diagnósticos/terapéuticos más vanguardistas, especialmente en pacientes con actitud paliativa. Esto, junto a múltiples variables geográficas y sociosanitarias, condicionan sensiblemente el pronóstico de estos pacientes. Desde 2.018, nuestro servicio valora en conjunto a la Unidad de Cuidados Paliativos a todos los pacientes oncohematogeriátricos, independiente de la utilización de tratamiento quimioterápico. El objetivo de este trabajo es valorar el peso que posee la distancia entre el domicilio habitual del paciente y el centro sanitario de referencia dentro del medio rural en el ingreso hospitalario de pacientes oncohematogeriátricos en actitud paliativa.

Métodos: Estudio retrospectivo, analítico y unicéntrico realizado entre junio de 2.018 y junio de 2.020 revisando historias clínicas de 23 pacientes que cumplían criterios de valoración 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: La mediana de edad de la muestra es de 84 años (DS: 5,94, intervalo: 72-93 años), con predominio de sexo femenino (60,87%). La mediana de seguimiento fue de 8 meses (intervalo: 1-24 meses). El perfil que más frecuente de la muestra era un paciente de sexo femenino (60,9% de la muestra), viudez de estado civil (47,8%), cuyo cuidador principal era, al menos, uno de sus hijos (60,9%), con un score funcional ECOG ≥ 2 (69,6%) y que no recibían recursos (financieros y no financieros) a través de la Ley de Dependencia (74,0%). El 69,6% de la muestra residía en un núcleo urbano distinto al del centro médico de referencia, con una mediana de 34 Km entre el domicilio y el hospital (DS: 18,9 intervalo 1-50 Km). El 65,2% de la muestra requirió, al menos, un ingreso hospitalario durante el seguimiento. Comparando inferencialmente todas las variables descritas con el ingreso hospitalario, se evidencia relación estadísticamente significativa entre el mismo y una distancia domiciliar superior a 30 Km ($p=0.05$).

Conclusiones: El pronóstico del paciente geriátrico oncohematológico es multifactorial, interviniendo, además de factores clínicos y sociosanitarios, factores geográficos que condicionan el ingreso hospitalario y la calidad de vida de los mismos. Estos hallazgos visibilizan la necesidad de potenciar los equipos domiciliarios multidisciplinares de atención integrada, para minimizar el impacto que la distancia geográfica provoca en el medio rural.

Declaración conflictos de interés: ninguno.

Ayudas-fuentes financiación: ninguno.

Banco de Sangre y Práctica Transfusional

PB-017

TASA DE ALOINMUNIZACION Y ESPECIFICIDAD DE ANTICUERPOS IRREGULARES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

López Prieto C¹, Chica Gullón E¹, Herrera F¹, Alonso del Rio R¹, Escolano Escobar C¹, Benito Parra L¹

¹Hospital Universitario de Getafe

Introducción: La aloinmunización es consecuencia de la exposición a antígenos eritrocitarios extraños y puede llevar al desarrollo de complicaciones clínicamente significativas como son la reacción hemolítica transfusional aguda o retardada, la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, así como retraso en los tiempos de transfusión por la dificultad en la identificación de los anticuerpos y la localización de sangre compatible.

Objetivo: Analizar la incidencia de aloinmunización y la especificidad de los aloanticuerpos en el Hospital Universitario de Getafe entre Enero 2017 y Abril 2020.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo donde se han analizado los estudios de anticuerpos irregulares (EAI) positivos encontrados en nuestro centro entre Enero de 2017 y Abril de 2020. Los datos se han obtenido de los programas informáticos e-Progesa y HCIS. Se ha recogido edad, sexo, diagnóstico, grupo sanguíneo, antecedente gestacional, indicación de transfusión, concentrados de hematíes (CH) recibidos previos a la aloinmunización y número y especificidad de aloanticuerpos.

Resultados: Durante este periodo se han realizado 37900 EAI y se han transfundido un total de 19090 CH a 3982 pacientes. Se han objetivado 132 aloanticuerpos en 105 de estos pacientes, con una media de 30 nuevos aloanticuerpos al año. Supone una tasa de aloinmunización del 3%. Las características basales de los pacientes se encuentran en la Tabla 1. La tasa de aloinmunización es mayor en mujeres (63%) y en el grupo de edad de 61-80 años (41%), seguido del de entre 21-40 años (32%) siendo en este tramo el 88% gestantes. El 78% de los pacientes presentan un único aloanticuerpo y el 22% restante múltiples (17% dos y 5% tres). La media de CH recibidos hasta la positividad del EAI fue de 4, siendo de 18 en los pacientes con múltiples anticuerpos frente a 7 en los que sólo presentan uno. Las especificidades se describen en la Tabla 2. Más del 60% del total corresponde a los sistemas Rh (43%) y Kell (21%). En cuanto a la indicación de la transfusión un 48% lo fue por patologías médicas, 32% en pacientes quirúrgicos y 20% en pacientes oncohematológicos.

Tabla 1. Características basales.

Sexo	Mujer	66 (63%)
	Varón	39 (37%)
Grupos de edad	0-20 años	1 (1%)
	21-40 años	34 (32%)
	41-60 años	14 (13%)
	61-80 años	43 (41%)
	81-100 años	13 (12%)
Grupo ABO	O	46 (44%)
	A	43 (41%)
	B	13 (12,5%)
	AB	3 (3%)
Grupo Rh	Rh positivo	85 (81%)
	Rh negativo	20 (19%)

Conclusiones: - La tasa de aloinmunización en nuestra serie es similar a los datos publicados (2-5%). - Las especificidades más frecuentes corresponden a aloanticuerpos frente a los sistemas RH y Kell, también concordante con la literatura. - Destaca mayor frecuencia de aloinmunización en mujeres en edad fértil, en probable relación con mayor inmunización durante la gestación. - En nuestro caso destaca la alta incidencia de aloanticuerpo anti-M, especialmente en pacientes sin transfusiones ni gestaciones previas, como corresponde a un anticuerpo que puede tener un origen natural y rara vez clínicamente significativo en la EHFRN. - Parece correlacionarse el mayor número de CH recibidos con la mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos, por lo que debe-

mos continuar promoviendo estrategias para minimizar la aloinmunización como la política transfusional restrictiva y la transfusión de CH isofenotipo Rh y Kell en poblaciones susceptibles. - Es fundamental una correcta caracterización de anticuerpos irregulares para minimizar complicaciones y poder garantizar una transfusión segura.

No existen conflictos de interés.

Tabla 2. Especificidad y frecuencia de aloanticuerpos.

Especificidad	Frecuencia
Anti-D	7 (5,38%)
Anti-E	21 (16,15%)
Anti-e	4 (3%)
Anti-C	4 (3%)
Anti-c	5 (3,8%)
Anti-Cw	2 (1,5%)
Anti-K	18 (13,80%)
Anti-Kpa	9 (6,90%)
Anti-Fya	3 (2,3%)
Anti-Jka	2 (1,5%)
Anti-Jkb	3 (2,3%)
Anti-Lea	10 (7,70%)
Anti-Leb	1 (0,7%)
Anti-P1	4 (3%)
Anti-M	23 (17,69%)
Anti-N	1 (0,7%)
Anti-S	5 (3,8%)
Anti-Lua	3 (2,3%)
Anti-Wra	2 (1,5%)
Anti-Ch (Chido)	2 (1,5%)
Anti-H (BOMBAY)	1 (0,7%)

PB-018

PERFIL DEL CONSUMO DE PLASMA FRESCO CONGELADO SOLVENTE/DETERGENTE EN UN CENTRO ONCOLÓGICO

Baldaia A¹, Soares D¹, Carvalho C¹, Rosales M¹, Lopes L¹

¹Servicio de Inmuno-Hemoterapia del Instituto Portugues de Oncologia de Porto Francisco Gentil, EPE

Introducción: El Plasma Fresco Congelado Solvente/Detergente (PFC S/D) es utilizado, en ausencia de concentrado de componente específico, de forma profiláctica, en contexto de alteraciones de la coagulación previamente a procedimientos quirúrgicos bien como para reposición de factores de la coagulación en pacientes con alto riesgo hemorrágico o de forma terapéutica en casos de hemorragia por déficit de factores, en contexto de trasfusión masiva o como soluto de sustitución en técnicas de recambio plasmático. La transfusión de PFC S/D se considera eficaz cuando las alteraciones de la coagulación se corrigen o la clínica hemorrágica se soluciona.

Objetivos: Conocer el perfil del consumo de PFC S/D y su eficacia, en un centro oncológico, durante el período de un año.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de todos los pedidos de PFC S/D, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2019, consultando el Sistema Informático del Banco de Sangre® y la historia clínica de los pacientes transfundidos.

Resultados: En el período de estudio se efectuaron 158 pedidos de transfusión de PFC S/D, correspondientes a 474 unidades transfundidas. Éstas fueron administradas a 99 pacientes (59M/40F), con una mediana de edad de 58 años (2-93). De referir que el 19% de la población tenía menos de 18 años. Relativamente a las patologías de base predominan las hematológicas, con 31 casos (16 pediátricos), seguidas de neoplasias digestivas (n 30) y sarcomas (n 13). (Tabla 1). En lo que concierne al motivo de transfusión, el 55% de los episodios se debieron a transfusiones terapéuticas y el 45% restante correspondía a transfusiones profilácticas. (Tabla 2 y Figura 1). Fue posible analizar la eficacia en el 55,7% de los episodios, 37,5% de los cuales fueron considerados eficaces por haberse solucionado la clínica hemorrágica o haberse corregido las alteraciones de los valores del estudio de hemostasis.

Discusión/Conclusión: La transfusión masiva fue una complicación en procedimientos quirúrgicos oncológicos en los que estaban implicados grandes vasos. La aplicación de los protocolos de inducción de leucemias agudas obligó a transfundir PFC S/D con el objetivo de mantener

los valores hemostáticos en pacientes con déficits de factores y elevado riesgo hemorrágico. El PFC S/D como soluto de sustitución fue utilizado en pacientes en procedimientos de recambio plasmático cuando presentaban clínica de microangiopatía, frecuente en el paciente oncológico. Los datos analizados parecen indicar que la población oncológica presenta un perfil transfusional específico derivado de la propia patología así como de las terapéuticas y procedimientos instituidos necesitando de un análisis minucioso

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés relacionados con la comunicación.

Tabla 1.

Número de pacientes y episodios por grupo de patología oncológica.

GRUPO DE PATOLOGÍA ONCOLÓGICA	Nº PACIENTES TOTAL (PEDIATRIA)	Nº EPISODIOS
HEMATOLÓGICO	31 (16)	64
DIGESTIVO	24	38
SARCOMA	13 (2)	16
ENDOCRINOLÓGICO	9	5
CABEZA/CUELLO	4	5
GINECOLÓGICO	3	5
MAMA	3	10
UROLÓGICO	3	3
OTROS	9 (1)	12
TOTAL	99 (19)	158

Tabla 2.

Número total de episodios por motivo de transfusión.

MOTIVO DE TRANSFUSIÓN	Nº EPISODIOS	%	
TERAPÉUTICA (87)	Transfusión Masiva	38	24%
	Hemorragia Activa	33	21%
	Coagulopatía de Consumo	8	5%
	Plasmaféresis Terapéutica	8	5%
PROFILÁCTICA (71)	Disturbio Coag./Proc. Quirúrgicos	47	30%
	Profilaxis en paciente con elevado riesgo hemorrágico	24	15%
TOTAL	158		

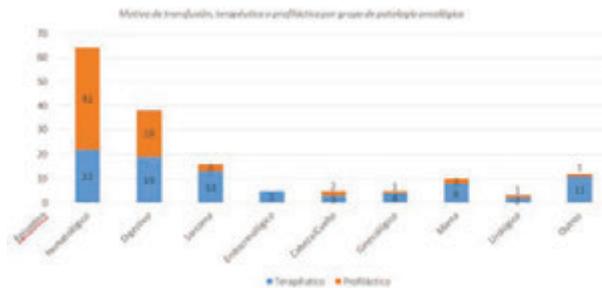


Figura 1.

PB-019

INFECCIÓN POR SÍFILIS EN DONANTES DE SANGRE DEL IPO PORTO, PERÍODO 2010-2019

Vieira Joana¹, Carvalho Catarina¹, Rosales Maria¹, Lopes dos Santos Luísa¹

¹IPO Porto

Introducción: Como resultado de la implementación de pruebas de rastreo de agentes infecciosos progresivamente más sensibles, la terapéutica transfusional actual tiene un elevado perfil de seguridad. En nuestro centro realizamos pruebas de detección de los virus de la hepatitis B y C, VIH, sífilis y aquellas determinaciones necesarias según las circunstancias epidemiológicas del donante.

Objetivo: Caracterizar a los donantes de sangre del IPO Porto con pruebas serológicas de sífilis confirmadamente positivas, en un período de diez años, para conocer la epidemiología de esta enfermedad en nuestra población de donantes relativamente a la edad, género, frecuencia de sus donaciones y su relación con otros marcadores infecciosos.

Material y Métodos: Se analizaron todos los donantes que realizaron rastreo analítico en nuestra institución durante el período 1/01/2010 a 31/12/2019 consultando el sistema informático de bancos de sangre (SIBAS®). Se consideraron positivos los resultados del cribado serológico realizado para el *T. pallidum* con prueba ELISA positiva confirmada con pruebas de VDRL y TPHA.

Resultados: Durante el período estudiado se obtuvieron un total de 89.595 donaciones, de 27.404 donantes, 57,9% de sexo femenino y 42,1% masculino. Se identificaron 76 donantes con infección por sífilis. La caracterización relativa al género y edad reveló que la mayoría de los donantes seropositivos eran varones (44), y que la edad media era de 40,6 años (DS ± 11,8), con edad mínima de 18 y máxima de 64 años. Analizando la prevalencia de sífilis en nuestra muestra de donantes por año de estudio, se observó una variación de 43 a 242 casos/100.000 donantes. La prevalencia de la serología confirmada por año se muestra en la Tabla 1 y la distribución por sexo y edad en la Tabla 2. El Gráfico 1 exhibe la distribución anual de los casos en función de su frecuencia de donación. No fue encontrado ningún donante seropositivo para sífilis con otro marcador de rastreo obligatorio asociado positivo.

Conclusiones: En los diez años analizados, la prevalencia acumulada en la muestra de donantes fue de 277 casos por 100.000 donantes. La mayoría de los seropositivos para sífilis eran donantes nuevos, 58 (77,3%), lo que constata la gran fiabilidad de los donantes de sangre regulares de nuestra institución. Los casos de sífilis correspondían mayoritariamente a donantes de sexo masculino y con edades comprendidas entre 25 y 44 años. Nuestros datos son consistentes con los del informe del *European Centre for Disease Prevention and Control (2007-2018)*, en el que la sífilis fue consistentemente más frecuente en los hombres y en las edades comprendidas entre 25 y 34 años. En el IPO Porto el número de casos de sífilis identificados muestra una tendencia decreciente.

Declaración de conflictos de interés: Los autores del presente trabajo afirman que no tienen conflictos de interés para declarar.

Tabla 1.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Donaciones	7946	8032	8542	8442	9329	9009	9716	9285	9183	10111
Donantes	5797	5635	6222	6177	6888	7037	6893	6635	6868	6958
Donantes nuevos	1055	1058	1615	1679	2162	2054	1819	1541	1813	2027
Casos de sífilis	14	9	8	7	7	9	8	4	7	3
Prevalencia (casos/100.000 donantes)	242	160	129	113	102	128	116	60	102	43

Tabla 2.

Edad (años)	Masculino	Femenino	Total
18 – 24	5	3	8
25 – 44	21	17	38
45 – 65	18	12	30
Total	44	32	76

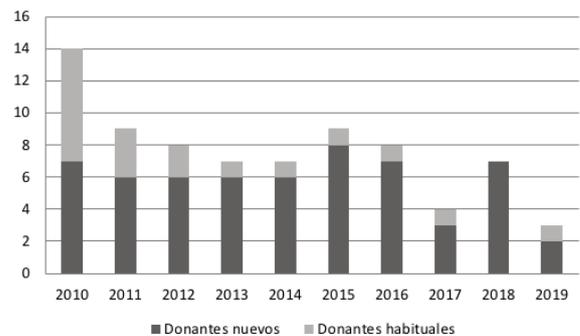


Figura 1.

PB-020

ALOINMUNIZACION EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN RÉGIMEN TRANSFUSIONAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

López Prieto C¹, Chica Gullón E¹, Herrera F¹, Alonso del Rio R¹, Escolano Escobar C¹, Somolinos De Marcos N¹, Benito Parra L¹

¹Hospital Universitario de Getafe

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son neoplasias hematológicas clonales caracterizadas por hematopoyesis ineficaz que cursan en su mayoría con anemia sintomática al diagnóstico o durante la evolución, siendo la transfusión sanguínea en ocasiones una parte fundamental del manejo que puede dar lugar a aloinmunización como complicación con el riesgo asociado de reacciones hemolíticas transfusionales y la limitación en la disponibilidad de sangre compatible.

Objetivo: Conocer la tasa de aloinmunización y las características de los pacientes con SMD/LMMC en régimen transfusional en nuestro centro.

Material y Métodos: Se han estudiado de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de SMD, incluyendo aquellos con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), en régimen transfusional a lo largo del año 2019 en el Hospital Universitario de Getafe. Se estableció como criterio de dependencia transfusional la necesidad de = 1 concentrado de hemáties (CH) cada 8 semanas, siendo alta si requería = 8CH cada 4 meses.

Tabla 1. Características generales.

Edad media	72 años	
Sexo	5 mujeres vs 10 varones (33% vs 66%)	
Clasificación SMD-LMMC	SMD-DM	5 (33%)
	SMD-SA (DU/DM)	2 (13%)
	SMD-Del(5q)	1 (7%)
	SMD-EB (1,2)	6 (40%)
Tratamiento	LMMC	1 (7%)
	Soporte exclusivo	5 (33%)
Régimen transfusional	Activo	10 (66%)
	Ocasional	3 (20%) 4,5 CH
	Dependencia baja	5 (33%) 16 CH
CH totales transfundidos	Dependencia alta	7 (47%) 80 CH
	44 (2-210)	

*SMD-DM: SMD con displasia multilineal; SMD-SA: SMD con sideroblastos en anillo; SMD-EB: SMD con exceso de blastos; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; CH: concentrados de hemáties.

Resultados: De un total de 72 pacientes en régimen transfusional durante ese periodo de tiempo, se seleccionaron 15 con SMD/LMMC. Presentaban una edad media al diagnóstico de 72 años (60-92), con predominio de varones (66%). Basándonos en la clasificación de la WHO 2017 los grupos mayoritarios fueron SMD-DM (33%) y SMD-EB (40%). Sólo 5 pacientes realizaban exclusivamente terapia de soporte. El 66% se encontraba en tratamiento activo, la mayoría (8) con hipometilante (5-Azacitidina), uno con tratamiento inmunomodulador (Lenalidomida) y otro con citoreductor (Hidroxicarbamida). El 47% de los pacientes han precisado un régimen transfusional de alta dependencia, con una media de 44 CH recibidos en total (3-210). En 2 pacientes se determinó fenotipo y se transfundió de forma profiláctica fenotipo Rh y K compatible. Sólo una paciente con AREB-1 con alta dependencia transfusional y sin tratamiento activo presentó aloinmunización frente a varios aloanticuerpos (Anti-K, anti-E y anti-Kpa) además de refractariedad plaquetaria con anticuerpos anti-HLA. Esto supone una tasa de aloinmunización del 6%.

Discusión: La tasa de aloinmunización obtenida es menor a la referida en otras series (15-30%). Esto podría ser debido a la transfusión de CH fenotipo Rh/Kell compatibles y al hecho de que la mayoría de pacientes se encuentren en tratamiento modulador de la enfermedad de base, lo que se describe en la bibliografía como factor que podría estar implicado en esta menor tasa de aloinmunización en pacientes hematológicos.

Conclusiones: - A pesar de la escasa muestra como principal limitación, los hallazgos se correlacionan con los obtenidos en la literatura, aunque con una menor tasa de aloinmunización en nuestro caso. - La aparición de aloinmunización se asocia a un mayor número de CH transfundidos por una mayor exposición a antígenos extraños, con especificidad Rh/Kell en una población de edad media alta como es la de pacientes con SMD. - Se debe valorar la conveniencia de realizar fenotipo extendido al diagnóstico y transfundir CH fenotipo Rh/K compatibles siem-

pre que sea posible como estrategia para prevenir la aloinmunización, facilitar los estudios posteriores y evitar demoras a la hora de hallar sangre compatible.

No existen conflictos de interés.

PB-021

DIFERIMIENTO DE DONANTES DE SANGRE POR CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA BAJAS Y SU IMPACTO EN DONACIONES SUCESIVAS

Leão D¹, Delgado B¹, Aranda D¹, Neves C¹, Lopes M¹, Koch C¹

¹Servicio de Inmuno-hemoterapia del Centro Hospitalar Universitario São João, EPE, Porto, Portugal

Introducción: En los Bancos de Sangre, uno de los principales objetivos es asegurar un adecuado suministro de sangre, y esto depende de mantener una población de donantes saludables. Uno de los requisitos para poder realizar una donación es tener un nivel de hemoglobina adecuado para garantizar la seguridad del donante y la calidad de la unidad de glóbulos rojos. El valor mínimo de hemoglobina para ser aceptado como donante de sangre en el Centro Hospital Universitario São João es de 12,5 g/dl para las mujeres y 13,5 g/dl para los hombres. El objetivo de este estudio es analizar las características de aquellos cuya donación fue diferida por niveles de hemoglobina inferiores a los requeridos por los supracitados criterios.

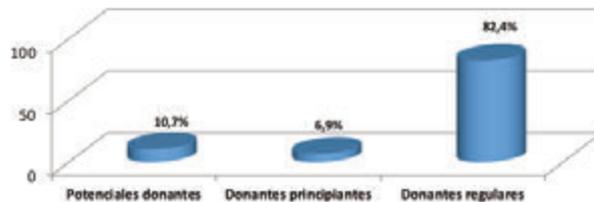


Figura 1. Características de experiencia de donación de los donantes diferidos por niveles de hemoglobina inferiores entre 2018 y 2019.

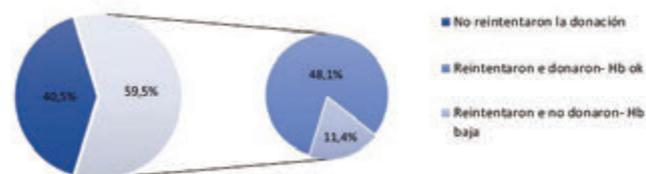


Figura 2. Retorno de los donantes diferidos por hemoglobina baja entre 2018 y 2019.

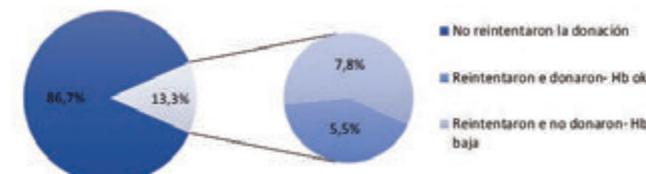


Figura 3. Retorno de los potenciales donantes, diferidos por hemoglobina baja entre 2018 y 2019.

Métodos: Fué realizado un estudio retrospectivo de todas las donaciones de sangre total realizadas durante el período comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2019. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software IBM® SPSS® Statistics, versión 24.0.

Resultados: Entre enero de 2018 y diciembre de 2019, fueron diferidos

839 donantes (3,7% de total de 22723 donantes) por niveles de hemoglobina inferiores al recomendado, lo que se tradujo en 1157 donaciones, que constituyen 2,6% de las donaciones totales en ese período. De esos donantes, 85,2% eran mujeres con una media de edad de 42 años (mínima 18 años y máxima 73 años). De total de diferidos, el 10,7% intentaban realizar su primera donación (potenciales donantes), el 6,9% eran donantes principiantes (1 donación previa) y el 82,4% eran donantes regulares (Figura 1). Un 59,5% de donantes diferidos, reintentaron realizar donación y de éstos, un 80,9% habían alcanzado los niveles mínimos de hemoglobina para realizar la donación (Figura 2). Fueron necesarios 5 meses en media, para alcanzar estos niveles y donar sangre. De los potenciales donantes diferidos, reintentaron realizar donación 13,3%, de los cuales 41,7% donaron por presentar valores compatibles con los niveles de hemoglobina exigidos (Figura 3). En términos de sazonalidad el 55,9% de los diferimientos sucedieron en los meses más cálidos.

Conclusiones: Los resultados obtenidos demuestran que el diferimiento por niveles de hemoglobina bajos prevalece en el sexo femenino. En relación a la edad, la faja etaria más afectada sería también la que realiza un mayor número de donaciones (25 a 44 años). En vista a disminuir el número de donantes diferidos y disminuir el tiempo necesario para reintentar la donación, aconsejamos efectuar al donante, una exposición clara de las medidas que debe tomar para mejorar el aporte de hierro, entregando un folleto informativo e incentivar a los potenciales donantes para que no desistan de su intención, enviándoles un mensaje escrito invitándolos a reintentar.

Declaro que no poseo ningún conflicto de intereses vinculado a la investigación actual.

PB-022

BENEFICIOS DEL HIERRO INTRAVENOSO EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA P REOPERATORIA

Pardina Echevarria M¹, Mayani Mayani K¹, Lacalzada Higuera C¹, Bienert Garcia A¹, Pérez Pinilla B¹, Perdomo Baute MB¹, Alvarez Brito A¹, Garcés Miranda GE¹, Benítez Garcia A¹, Hernández Pérez M¹, Ojeda Martín C¹, Betancor González L¹, Andreu Sánchez P¹, Martín Santos T¹, Solé Magdalena A¹, Hernández Garcia MT¹, Avila Idrovo LF¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: Los pacientes que se van a someter a procedimientos quirúrgicos presentan con frecuencia anemia. La administración de hierro endovenoso de forma previa al procedimiento permite la optimización de la cifra de hemoglobina preoperatoria, siendo ésta una de las principales variables que condicionan el riesgo de recibir una transfusión de sangre alogénica. Además, la corrección de la anemia preoperatoria se asocia a una recuperación más rápida del paciente tras el procedimiento.

Materiales y Métodos: Este estudio presenta los resultados del programa piloto de detección y corrección de anemia preoperatoria en el Hospital Universitario de Canarias desde julio 2019 a enero 2020. Los pacientes que en la consulta de preanestesia presenten cifras de hemoglobina. - Tiempo hasta la cirugía mayor de 3 meses: hierro oral. Tiempo hasta la cirugía menor de 3 meses: hierro IV (Fe IV). La dosificación de Fe IV (sacarosa o carboximaltosa) se determinó según peso y cifra de Hb previa mediante la fórmula de Ganzoni. Las reacciones alérgicas y la infección activa fueron criterios de exclusión para la administración.

Resultados: Se analizaron un total de 21 pacientes, 14 mujeres (66%) y 7 varones (33%), con una mediana de edad de 59 años (24-92). Los servicios que derivaron a los pacientes fueron Cirugía General (33%), Ginecología (14%), Cirugía Cardíaca (14%), Traumatología (9,5%), Urología (9,5%), y otros (20%). De los 21 pacientes, 4 recibieron Fe IV en forma de hierro sacarosa, mientras que los 17 restantes recibieron hierro carboximaltosa. La cifra media de hemoglobina a la derivación fue de 10,2 g/dL (8,5-11,8), con un aumento medio de 1,75 g/dl. Se observó un mayor aumento de hemoglobina media en pacientes con Hb inicial inferior a 10 g/dl, con un aumento de 2,8 g/dl de media. (tabla 2) Todos los pacientes presentaban un IST <20%, y la media de ferritina fue de 7,85 ng/ml (5-896) (Tabla 1). Dos pacientes (9,5%) presentaban déficit de vitamina B12 en adición a la ferropenia, estos casos se trataron asimismo con cianocobalamina intramuscular; no se observaron déficits de ácido fólico. Se registraron dos reacciones alérgicas, una de ellas grave, ambas con la administración de hierro carboximaltosa. No se re-

gistraron efectos adversos a la administración de hierro sacarosa. De los 21 pacientes, 13 fueron intervenidos, y de éstos, 4 (19%) recibieron transfusiones durante el ingreso.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la ferrotterapia endovenosa es una forma efectiva de optimizar los niveles de hemoglobina en pacientes que presentan anemia ferropénica de forma previa a la cirugía, reduciendo el riesgo de recibir una transfusión de sangre alogénica durante el acto quirúrgico o la recuperación posterior. Es además un tratamiento con una tasa baja de complicaciones, aunque en los datos expuestos se han observado dos casos de reacción alérgica, una de ellas grave.

Tabla 1. Cifras de Hb ferrocínica y vitaminas previo y posterior al tratamiento.

Variable	Previo al tratamiento	Post-tratamiento
Hemoglobina	10,2	11,95
Sideremia	29,86	57,25
Ferritina	32,6	180
IST	7,85	18,4
Ácido fólico	6,83	Datos no disponibles
Vitamina B12	406,6	Datos no disponibles

Tabla 2. Pacientes con Hb <10 g/dl.

Variable	Previo al tratamiento	Post-tratamiento
Hemoglobina	8,94	11,75
Sideremia	22,96	45,26
Ferritina	24,39	329
IST	6,1	15,4
Ácido fólico	7,16	Datos no disponibles
Vitamina B12	348,8	Datos no disponibles

Tabla 3.

Servicio	Casos derivados
Cirugía General	7 (33,3%)
Cirugía Cardíaca	3 (14,28%)
Ginecología	3 (14,28%)
Traumatología	2 (9,52%)
Urología	2 (9,52%)
Cirugía Plástica	1 (4,76%)
Cirugía Vasculat	1 (4,76%)
Digestivo	1 (4,76%)
Oftalmología	1 (4,76%)

PB-023

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE (AHAI) POR ANTICUERPOS CALIENTES TCD (-) EN NIÑA CON ANTECEDENTE VÍRICO

Olivencia Plaza Virginia¹, Blazquez Goñi Cristina¹, Jimenez Patricia¹, Correa Alonso M.^a Angeles¹

¹Hospital Jerez

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) está causada por autoanticuerpos que reaccionan con los hematíes a temperaturas > 37°C (AHAI por anticuerpos calientes), < 37°C (enfermedad por aglutininas frías) o ambos (AHAI mixta). Está definida por la presencia de un Test de Antiglobulina Directa (TCD) positivo. Habitualmente, los autoanticuerpos calientes son de tipo IgG (posible IgM); y los fríos de tipo IgM. Hasta en un 10% de las AHAI el TCD puede ser falsamente negativo. Existen varios motivos: Poca cantidad de moléculas IgG unidas al hematíe, por debajo del umbral de detección de la técnica; Autoanticuerpo IgA o IgM, no detectado por la antiglobulina clásica; Baja afinidad del autoanticuerpo IgG, que hace que este se suelte fácilmente del hematíe; Suero antiglobulina con baja potencia del anti-C3; Hemólisis celular (independiente de autoanticuerpos). Hay descritos además, casos de hemoglobinuria paroxística a frigore en niños en los que el TCD puede ser negativo.

Métodos y Resultados: Niña de 5 años que acude al servicio de urgen-

cias por astenia y palidez, refiere proceso vírico 10 días antes. En la analítica destaca anemia intensa (6,9 gr/dl, VCM 121fl), elevación de parámetros de hemólisis (BT 1.8, LDH 483, haptoglobina <8) y TCD negativo. Además, existe autoaglutinación espontánea de los hematíes de la muestra extraída en EDTA (no desaparece tras incubación a 37°C).

- EAI (Liss/Coombs): + débil con hematíes I-II
- TCD: NEGATIVO
 - o Con AGH (anti IgG+ anti C3d)
 - o Con anti-IgG, IgA, IgM, C3d, C3c
 - o Con hematíes lavados con SSF a 4°C
 - o Prolongando el período de incubación a temperatura ambiente
- Test de Donath-Landsteiner: Negativo.
- Titulación de la muestra extraída y mantenida a 37°C: No orientativa
- Rango térmico: < 20°C
- Panel de identificación de anticuerpos: anti-e (autoanti-e)
- Elución ácida: No reactiva

Conclusiones: -La autoaglutinación espontánea de los hematíes (característico de AHAI por ac fríos, pero también presente en algunas por ac calientes) junto al antecedente de infección reciente nos orienta hacia una AHAI. - Decidimos iniciar tratamiento con Prednisona 1 mg/kg/día ante el hallazgo en plasma de un autoanticuerpo de especificidad anti-e (el más común encontrado en AHAI por ac calientes), con muy buena respuesta: aumento de las cifras de hemoglobina y descenso de los parámetros de hemólisis. Cinco meses después, la niña se encuentra asintomática y con cifras de hemoglobina dentro de la normalidad. - Aunque el TCD (+) forma parte de la definición de las AHAI, un resultado negativo, de entrada, no debe descartar la existencia de dicha entidad. Es necesario realizar un estudio completo para descartarla.

PB-024

EVOLUCIÓN DE LA AUTOTRANSFUSIÓN PREDEPÓSITO EN SNS-O (2014-2019)

Rodriguez-Segura Eva¹, Aranguren Azparren Alicia², Zalba Marcos Saioa², Rodríguez Wihelmi Pablo², Ezpeleta Iraizoz Itziar², García-Erce José Antonio¹

¹BSTN; ²CHN

Introducción: En SNS-O desde hace 30 años la modalidad de autodonación predepósito se había considerado “gold estándar” en momentos de gran preocupación por transmisión de patología viral como VIH, VHB o VHC, considerándose candidatos pacientes de COT: artrodesis de columna, cirugía de cadera y rodilla (prótesis simple o recambio de la misma). Las guías limitan este procedimiento en cirugía ortopédica para situaciones que requieran más dos unidades (Documento de Sevilla). En 2018 se implanta el programa de Patient Blood Management y se revisan los criterios de inclusión, adecuando el tipo de paciente.

Tabla 1.

Nº de pacientes transfundidos	202	132	157	158	129	13
Transfusiones solicitadas	196	128	154	155	116	12
Donaciones aceptadas y unidades transfundidas	189	124	145	151	131	15
Unidades predepósito transfundidas	84(44.4%)	59(47.6%)	49(33.8%)	56 (37%)	52(40%)	5(41%)
Nº de pacientes transfundidos con sangre autóloga	24.35%	22.64%	11.62%	4.34%	19.5%	0 (0%)
% de pacientes que requirieron además transfusión alérgica	19(9.7%)	12 (9.3%)	5(3.2%)	2(1.3%)	0 (0%)	1(8.3%)
Índice de hemoglobina pre y post (media de hemoglobina pre y post)	8.82	9.26	9.94	11.96	8.6	8.4
Índice de hemoglobina post en glic.	9.84	9.92	9.3	10.45	10.22	10
Proteínas*	AT 25 PTR 23 RC 4 RR 1	AT 16 PTR 17 RC 5 RR 2	AT 20 PTR 14 PTR 7 RC 1 RR 2	AT 18 PTR 17 PTR 11	AT 22 PTR 6	AT 4 PTR 1

AT: artrodesis de columna; PTC: prótesis total de cadera; PTR: prótesis de rodilla; RC: recambio de cadera; RR: recambio de rodilla Nota: Sobre la hemoglobina pre es la media de hemoglobinas que constan en la petición de hemoderivados pudiendo incluso contabilizarse hemoglobinas de ingreso de los pacientes, que son los datos registrados en e-Delphyn®.

Objetivo: Reevaluación de la efectividad, seguridad y adecuación la modalidad de autodonación predepósito, antes y después de la implementación del PBM.

Pacientes y métodos. Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes remitidos a la modalidad entre los años 2014-2019 en base prospectiva. Se analizan los siguientes parámetros: tasa de rechazo y causa; efectividad (evitación sangre alogénica); tasas de transfusión y adecuación (autóloga vs.alogénica) y valorar la utilización de unidades autólogas. Se emplean dos programas informáticos: uno de gestión (e-elphyn®, de Hemosoft) y la historia clínica informatizada (HCI) para diagnóstico y seguimiento analítico.

Resultados: Los principales se presentan en la Tabla 1.

Conclusiones: Vista la tendencia al descenso de las transfusiones de 2014 a 2018 se modifican en 2019 los criterios de aceptación de pacientes en esta modalidad, Se evidencia una mejora progresiva: Selección de pacientes, adecuación al procedimiento y tasa transfusional.

Mediante estudios de coste-eficiencia podría ser evaluarse el impacto de esta medida esta medida. Dificultad en el sistema para registrar hemoglobina pretransfusión real, posible beneficio con la implantación de la petición electrónica.

Únicamente presenta conflicto de intereses José Antonio García Erce: ha impartido charlas, moderado mesas en congresos y jornadas u organizado cursos con becas o financiación de Alexion, Amgen, Braun, Celgene, Ferrer, Fresenius, GSK, Inmucor, Jansen, Novartis, Octapharma, Sanofi, Sandoz, Terumo, Vifor-Uriach, Zambon.

Bibliografía

1. Leal-Noval SR, et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2012.12.003>



Figura 1.



Figura 2.

PB-025

COOMBS DIRECTO POSITIVO EN GESTACIÓN

Mayani Mayani K.¹, Machado Machado P.¹, Pardina Echevarria M.¹, Lcalzada Higuera C.¹, Pérez Pinilla B.¹, Perdomo Baute MB.¹, Álvarez Brito A.¹, Garcés Miranda GE.¹, Benítez García A.¹, Hernández Pérez M.¹, Ojeda Martín C.¹, Betancor González L.¹, Andreu Sánchez P.¹, Bienert Garcia A.¹, Solé Magdalena A.¹, Hernández Garcia MT.¹, Avila Idrovo LF.¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: El hallazgo de una PDAG positiva no siempre se asocia a la existencia de un proceso hemolítico y no siempre tiene significación clínica. Se ha descrito en un 1% a 15% de pacientes y de 0,01% a 0,1% de donantes de sangre, en la mayoría de casos debido a la adsorción inespecífica de proteínas. Comúnmente es transitoria y asintomática y

se asocia a la existencia de niveles elevados de gammaglobulinas en plasma. En 65%-80% de los casos, los eluidos no son reactivos, lo que sugiere que no hay anticuerpos adheridos en los hematíes. Lo más frecuente es que no haya patología asociada, aunque se ha descrito su relación con enfermedades autoinmunes incluso con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas.

Métodos: Describimos una serie de 4 casos de pacientes gestantes, con coombs directo positivo documentados en el Hospital Universitario de Canarias en seguimiento en la consulta de Hematología a las que se les ha realizado periódicamente estudio de anemia que incluye hemograma estudio ferrocínético, LDH, bilirrubina, haptoglobina, reticulocitos y despistaje de enfermedad autoinmune.

Tabla 1. Estudios complementarios.

	Caso 1 12,9(1,07)	Caso 2 12,42(2,1)	Caso 3 11,2(1,01)	Caso 4 12(0,76)
Hb				
LDH (135-214 U/L)	133	250	168	221
Bilirrubina	<1	<1	<1	<1
Reticulocitos	71400	70800	77000	78300
Haptoglobina	>10	>10	>10	>10
Coombs directo	2(+)	2(+)	2(+)	2(+)
IgG	2(+)	Negativo	Negativo	Negativo
C3d	2(+)	2(+)	2(+)	2(+)
Coombs indirecto	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Escrutinio de anticuerpos Irregulares	Positivo 3+ (4 células)			
Identificación de Anticuerpos Irregulares	Paraglutinina	Paraglutinina	Paraglutinina	Paraglutinina
Grupo	O positivo	B positivo	A negativo	A positivo
Enfermedad Autoinmune	Sin evidencia	Sin evidencia	Sin evidencia	ANA positivos

Tabla 2. Antecedentes Personales.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	42	26	25	26
Antecedentes personales relevantes			Trombofilia (mutación factor II)	
Antecedentes Gineco-obstétricos	G:1	G:2	G:3 A:2	G:1
Fármacos	Hierro/Ácido Fólico	Hierro/Ácido Fólico	Heparina Hierro/Ácido Fólico	Hierro/Ácido Fólico

Resultados: Se trata de 4 gestantes con una media de edad de 29 años (25-42 años), a las que se les realiza un estudio inmunohematológico en la semana 8 de gestación y se detecta Coombs indirecto positivo, escrutinio de anticuerpos positivo, y en el panel de identificación de anticuerpos en Liss Coombs y Papaína una panaglutinación homogénea así como Coombs directo positivo. (Tabla 1) Con estos resultados se decide ampliar los estudios en nuestro laboratorio de Referencia Banc de Sang i Teixist y se realizan adsorciones diferenciales con PEG (x2) y los sueros adsorbidos no muestran ninguna reactividad. Las gestantes inician seguimiento en la consulta de Hematología para completar estudios y seguimiento, los datos más relevantes de cada caso se describen a continuación. El primer caso se trata de una primigesta, Coombs directo positivo (2+) tipo IgG (2+) y C3d (2+), el segundo caso una secundigesta, Coombs directo positivo (2+) tipo C3d (1+), ambas finaliza el embarazo sin complicaciones con recién nacido sano sin anemia ni datos de hemólisis, presentando durante todo el embarazo cifras de Hb estables sin datos de hemólisis y sin necesidad de tratamiento. El tercer caso se trata de una mujer de 25 años con antecedentes de abortos de repetición portadora de mutación G20210A de la protrombina, y enfermedad trombótica de repetición, se detecta un Coombs directo positivo (2+) tipo C3d (2+), presenta cifras de Hb estables en torno a 11,2 sin datos de hemólisis, embarazo en curso de 30 SG, hasta el momento no ha precisado tratamiento. El último caso se trata de una primigesta de 26 años, coombs directo positivo (2+) tipo C3d (2+), presentó cifras de Hb estables en torno a 12 sin datos de hemólisis, a la semana 22 presenta una pérdida fetal espontánea, dentro de los estudios realizados se evidencian ANA positivos por anti Cardiolipinas.

Conclusiones: Tal como se describe en la bibliografía la existencia de coombs directo positivo, no confiere la existencia de patología asociada,

aunque se ha descrito su relación con enfermedades autoinmunes, en nuestros casos descritos 1 de 4 casos presentó enfermedad autoinmune y ninguno de los 4 casos desarrolló anemia hemolítica autoinmune.

PB-026

ADECUACIÓN DE LA ACTIVIDAD TRANSFUSIONAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL COMARCAL

Doris Adriana Ramirez Duque¹, Maria Del Mar Urbano Ramos¹, Antonio Cruz Guerrero¹

¹Hospital Valle De Los Pedroches

Introducción: La sangre es un bien escaso e insustituible, proporcionando beneficios clínicos, pero no esta exenta de riesgos. Por esto es importante adecuar las transfusiones que se realicen a las necesidades de cada paciente. La transfusión sanguínea es una práctica habitual en el servicio de urgencias y su indicación debe seguir las recomendaciones de las guías clínicas.

Objetivo: Revisar las transfusiones realizadas en el servicio de urgencias de nuestro centro en el año 2018

Materiales Y Metodos: Análisis descriptivo de un total de 334 pacientes atendidos en el servicio de urgencias, a los que se les realizó una transfusión durante el período 01/01/2018- 31/12/2018.

Resultados: De los pacientes atendidos, 53% mujeres, 47% hombres, la edad fué 79 años (rango 23-103). La cifra de hemoglobina que motivo la indicación de la transfusión fué 7.3 g/dL (extremo 3.6- 9.7), INR: 3.11 (extremo 1.29-10.1). El 62% de los pacientes fueron derivados por atención primaria y un 7% derivados del Hospital de Alta Resolución (HARE). En el momento de la consulta en urgencias los pacientes presentaban: astenia 83, hemorragia digestiva 63, otros sangrados 28, mareos/síncope 15, dolor torácico 6, disnea 64, caída con traumatismo 22, dolor abdominal 16, asintomáticos 31. Respecto a los antecedentes patológicos un 42% presentaban fibrilación auricular, hemorragias previas 8%, neoplasias activas 11%, cirrosis/hepatopatía 4%, hematológicos 5%. 53 pacientes se encontraban anticoagulados con acenocumarol, 20 anticoagulantes de acción directa, 27 con heparina de bajo peso molecular, 75 pacientes recibían antiagregación y 7 estaban doblemente antiagregados. La mediana de consumo por hemoderivado fué: concentrado de hematíes 2.27(extremo 1-5), plasma fresco congelado 2.72 (extremo 1-6), plaquetas 1. Destino al alta de urgencias fué: atención primaria 44%, digestivo 7%, hematología 3%, otras especialidades 1%, hospitalización 37.5% de los cuales 18% ingresaron en medicina interna, 7% cirugía, 7% traumatología; traslado a hospital de referencia 5.5%. Tras un período de seguimiento de 12 meses desde la finalización del estudio el 25% de los pacientes han fallecido por múltiples causas

Conclusiones: Los pacientes atendidos en el servicio de urgencias son ancianos, pluripatológicos y en un alto porcentaje en tratamiento anti-coagulante y/o antiagregante, lo que les confiere mayor riesgo de anemia. Debido a que un alto porcentaje de pacientes proceden de atención primaria y algunos son asintomáticos, es necesario implementar protocolos multidisciplinarios de diagnóstico, manejo y derivación de los pacientes con anemia.

PB-027

DETERMINACIÓN DE LOS DESAFÍOS Y OPORTUNIDADES ASOCIADOS A LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA GRAVE ASOCIADA A ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Jarque Ramos I¹, Mingot Castellano ME², Anguita Velasco J³, Fernández Herrera MD⁴, Larrea González L⁵, Richart López LA⁶, García Labrador L⁷, Subías Labazuy S⁸, Shepherd Moreno J⁸

¹Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁴Centro de Transfusión, Tejidos y Células de Huelva, Huelva; ⁵Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, Valencia; ⁶Centro de transfusión de la Comunidad de Madrid, Madrid; ⁷Shionogi S.L.U., Madrid; ⁸Omakase Consulting S.L., Barcelona

Introducción: La trombocitopenia (TCP) grave es una complicación poco frecuente de la enfermedad hepática crónica (EHC). Los pacientes requieren múltiples procedimientos invasivos que, por su situación clínica, pueden conllevar un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas. En España, la única alternativa profiláctica es la transfusión de

plaquetas (TP). Éstas representan un bien escaso y se asocian a desafíos logísticos, de seguridad, eficacia y coste. El proyecto determinó desafíos y oportunidades asociados a las TPs desde la perspectiva de bancos de sangre regionales y servicios de transfusión hospitalarios españoles.

Métodos: Recopilación de datos cualitativos y cuantitativos mediante un cuestionario *online* a 10 hematólogos de bancos de sangre regionales, servicios de transfusión hospitalarios y hematólogos clínicos. Discusión cualitativa de resultados en reunión grupal *online*.

Resultados: Las plaquetas suponen un bien escaso por su corta vida media, falta o disminución de donantes en épocas concretas del año y laboriosidad asociada a su obtención y conservación. Su demanda ha aumentado en los últimos años y se espera que siga subiendo un 3%-5% anualmente. Las TPs no están exentas de problemas de seguridad, con efectos adversos leves (reacciones alérgicas o febriles) y graves (lesión pulmonar aguda, sobrecarga de volumen producida por la transfusión). Además, dado su origen biológico, existe preocupación por posible transmisión de enfermedades de origen vírico, bacteriano y/o emergente. En pacientes con EHC, por el hiperesplenismo que presentan, la efectividad de las TPs antes de una intervención invasiva es limitada. Además, las TPs reiteradas pueden conllevar refractariedad. El reporte actual tanto de la efectividad como de la seguridad de las TPs presenta limitaciones; en práctica clínica no se suele medir su rendimiento. A pesar de su origen altruista, el coste de una unidad terapéutica de plaquetas oscila entre 250€ y 800€ dependiendo del centro y método de obtención. Las TPs conllevan costes adicionales de administración: pruebas de compatibilidad, hospitalización previa y potenciales retrasos y/o cancelaciones de las intervenciones programadas debido a su baja efectividad.

Conclusiones: Existe la necesidad de disponer de alternativas profilácticas eficaces y seguras para los pacientes con TCP asociada a EHC que se someten a procedimientos invasivos. Una alternativa farmacológica podría contribuir al mejor manejo en situaciones no urgentes, preservando un bien escaso como las plaquetas para indicaciones de emergencia para las que no existe alternativa.

Ayudas o fuentes de financiación: Este proyecto está esponsorizado por Shionogi S.L.U.

Los autores no declaran conflictos de intereses

PB-028

DISMINUCIÓN ANTIGÉNICA B EN PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA

Mayani Mayani K¹, Martín Santos T¹, Pardina Echevarria M¹, Lacalzada Higuera C¹, Bienert García A¹, Pérez Pinilla B¹, Betancor González L¹, Ojeda Martín C¹, Benitez Garcia A¹, Alvarez Brito AN¹, Andreu Sánchez P¹, Hernández Pérez MJ¹, Perdomo Baute MB¹, Garcés Miranda GE¹, Solé Magdalena A¹, Hernández García MT¹, Avila Idrovo LF¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: Se conoce como discrepancias serohemáticas cuando los resultados del tipaje de antígenos no concuerdan con el grupo sérico. La discrepancia puede surgir debido a errores técnicos o condiciones clínicas del paciente, afecciones fisiológicas o patológicas afectan los antígenos o anticuerpos del grupo sanguíneo. Presentamos un caso de discrepancia ABO, como resultado de una pérdida de antígenos B previamente expresados debido a la leucemia mieloide aguda.

Métodos: Describimos una de las causas menos frecuentes de discrepancia del grupo sanguíneo ABO, debido a la disminución de los antígenos B en la superficie de los glóbulos rojos. Se trata de un paciente de sexo masculino de 68 años, diagnosticado en abril de 2019 de leucemia aguda mieloblástica, del cual recibimos en el Banco de Sangre del Hospital Universitario de Canarias una solicitud de tipificación de grupo sanguíneo, las muestras fueron procesadas en el Autoanalizador Erytra obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 1. Al analizar los resultados obtenidos se evidencia una discrepancia de grupo debido a la presencia de una doble población en el grupo hemático B. En primer lugar se realizó una verificación administrativa y se descartó error, se realizó una verificación técnica al repetir la prueba y además se realizó una historia clínica completa comprobando que el paciente no tiene antecedentes transfusiones, realizada esta primera parte se extrae nueva muestra la cual se analizó mediante método de tubo y microtarjeta con técnica manual y automatizada, utilizando células lavadas e incubándolas a temperatura ambiente durante 30 minutos obteniendo como re-

sultado una doble población en los hematíes B. Las pruebas de Coombs directo e indirecto fueron negativas.

Resultados: El estudio genético confirmó que el grupo ABO del paciente era B Rh D positivo. Inició tratamiento quimioterápico de inducción con idarubicina y citarabina, alcanzando remisión completa. La discrepancia ABO se resolvió después de que el paciente alcanzará dicha remisión. Sin embargo, debido al fenotipo Rh del paciente (E-C-Kell-) recibió transfusiones de hematíes de grupo ABO distinto (O-), por lo que en controles posteriores se evidencia una doble población debido a la transfusión de grupo ABO distinto.

Conclusiones

En este caso la discrepancia de grupo serohemática fue debida a la disminución de la expresión de antígenos B en la superficie de los glóbulos rojos secundaria a la leucemia mieloide aguda, situación que remite en cuanto la enfermedad se controla, y a pesar de ser una de las causas menos frecuentes de discrepancia del grupo sanguíneo debe ser un diagnóstico diferencial a recordar a la hora de enfrentarnos a una discrepancia.

Tabla 1.

A	B	Anti D	Anti A	Anti B	Coombs directo	Coombs indirecto
-	Doble población	-	+	-	-	-

PB-029

DISCREPANCIA DE GRUPO SEROHEMÁTICA EN PACIENTE CON HIPOGAMAGLOBULINEMIA SEVERA

Avila Idrovo LF¹, Mesa Sivero JE¹, Lacalzada Higuera C¹, Mayani Mayani K¹, Pardina Echevarria M¹, Pérez Pinilla B¹, Hernández Pérez MJ¹, Garcés Miranda GE¹, Ojeda Martín C¹, Benitez Garcia A¹, Perdomo Baute MB¹, Betancor González L¹, Andreu Sánchez P¹, Alvarez Brito AN¹, Bienert García A¹, Solé Magdalena A¹, Martín Santos T¹, Hernández García MT¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: El sistema ABO contiene cuatro fenotipos principales de ABO: A, B, O y AB. Los cuatro fenotipos están determinados por la presencia o ausencia de dos antígenos (A y B) en los eritrocitos. El sistema ABO también se caracteriza por la presencia o ausencia de anticuerpos generados naturalmente y que son denominados isohemaglutininas, dirigidos contra los antígenos A y B ausentes. Existe una discrepancia cuando los resultados del tipaje de antígenos no concuerdan con el grupo sérico. La discrepancia puede surgir debido a errores técnicos o condiciones clínicas del paciente. Todos los factores técnicos que puedan haber dado lugar a una discrepancia ABO deberán ser revisados y corregidos. También es esencial obtener información sobre la edad del paciente, diagnóstico, antecedentes transfusionales, medicamentos y antecedente de embarazo.

Tabla 1.

A	B	Anti D	Anti A	Anti B	Coombs directo	Coombs indirecto
-	-	+	-	+	-	-

Material y Método: Se trata de un paciente de sexo femenino de 57 años, diagnosticada de Linfoma B difuso de célula grande en octubre de 2017, que recibió 2 líneas de tratamiento (R-CHOP x 6 y R-GEMOX x10) y que por progresión es valorada en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Canarias, iniciando tercera línea con R-ICE, tras lo cual presenta una aplasia prolongada precisando transfusiones de hemocomponentes. En el estudio pretransfusional se evidencia una discrepancia de grupo ABO, Tabla 1. Por lo cual se procede a realizar las siguientes intervenciones con el objetivo de corregir la discrepancia: se confirmó ausencia de error administrativo (Identificación inadecuada, mezcla de muestras.), posteriormente se realizaron las siguientes técnicas inmunoematológicas. Comprobación de grupo sérico y hemático en tarjeta manual. Comprobación de grupo sérico y hemá-

tico en tubo. Comprobación de grupo sérico y hemático a 4°, con iguales resultados. Coombs directo e indirecto con resultado negativo. Al indagar la historia clínica de la paciente y con sus antecedentes se solicitó la determinación de inmunoglobulinas cuyas determinaciones fueron las siguientes: IgG 114 (800-1800 mg/dl), IgM 5 (65-265mg/dl), IgA (90-450 mg/dl). Posteriormente para resolver la discrepancia, resaltando la reacción del antígeno ausente incubamos el suero del paciente a 37 grados y lo potenciamos en coombs, con un control de hematíes O, tras lo cual se evidencia la resolución de la discrepancia. Figura 1. Se comprueba además la historia transfusional del paciente donde se evidencia un grupo sérico y hemático O. Figura 2.

Conclusiones: Las discrepancias de grupo pueden ocurrir debido a múltiples causas, es esencial obtener información sobre datos como edad del paciente diagnóstico, antecedentes personales y transfusionales, medicamentos y otros que en la gran mayoría de los casos aclaran la causa de la discrepancia, además es importante descartar la labor del Servicio Transfusional a la hora de aportar datos clínicos o sospechas diagnósticas que pueden ser de gran utilidad para el clínico en el abordaje de patologías en este caso el diagnóstico de la hipogammaglobulinemia severa sospechada por la discrepancia de grupo.

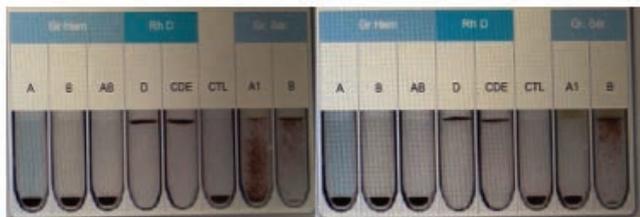


Figura 1. Grupo Sérico y Hemático histórico comparado con el actual.

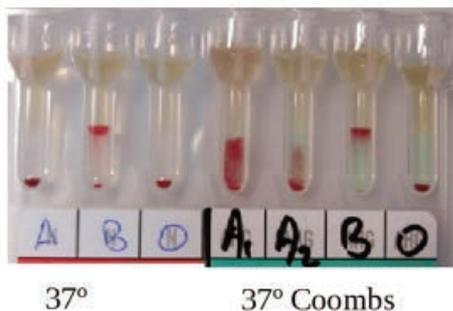


Figura 2. Resolución de la discrepancia.

Biología Hematológica, Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

PB-030

SECUENCIACIÓN DE TERCERA GENERACIÓN POR NANOPOROS (MINION) PARA LA DETECCIÓN DE MUTACIONES BIALÉLICAS: APLICACIÓN A CEBPA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

de la Morena-Barrio Belén¹, Bravo Carlos¹, Peñas-Martinez Julia¹, Cifuentes-Riquelme Rosa¹, Padilla José¹, Cuenca-Zamora Ernesto¹, Vicente Vicente¹, de la Morena-Barrio Uge¹, Corral Javier¹, Teruel-Montoya Raul¹

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

Introducción: El desarrollo de la secuenciación, especialmente la NGS ha sido crucial en la identificación de variantes genéticas implicadas, no solo en neoplasias hematológicas sino en cualquier enfermedad. Sin embargo, estas técnicas están condicionadas por la pequeña longitud de la secuencia generada (150-400pb), y la dificultad de secuenciar regiones repetitivas y ricas en CG. Estas características limitan poder conocer el ligamiento de diferentes variantes genética, especialmente en regiones de gran tamaño. Para establecer si dos (o más) variantes de un gen identificadas en un paciente son bialélicas o se localizan en el mismo alelo, se recurre a clonación y secuenciación de colonias, un proceso costoso y largo. La secuenciación de tercera generación, al generar lecturas largas (hasta 2.5Mb), evitaría estas limitaciones. La organización mundial de la salud (OMS) y el *European LeukemiaNet Group* recomiendan conocer el estado mutacional de CCAAT/proteína alfa potenciador de unión (CEBPA), un gen con alto contenido en GC (>70%), en la leucemia mieloide aguda (LMA), ya que los casos con mutaciones bialélicas se han convertido en entidad propia (revisión/clasificación 2016 de la OMS). En este estudio evaluamos el uso de secuenciación de tercera generación por nanoporos para la detección de mutaciones bialélicas en CEBPA.

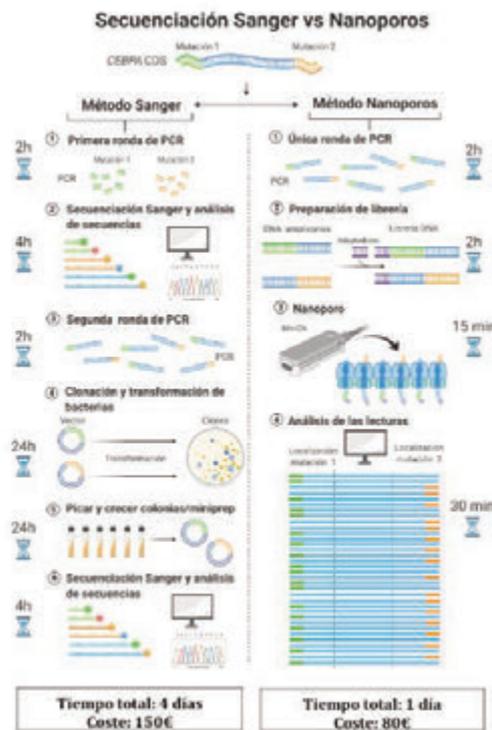


Figura 1. Flujo de trabajo comparando secuenciación clásica y con nanoporos.

Métodos: Estudiamos dos pacientes con sospecha de LMA. La región CDS de CEBPA se amplificó con 4 pares de cebadores superpuestos (Tabla 1) y se secuenció con el método de secuenciación directa de Sanger (ABI 3110xl DNA Analyzer, Applied Biosystems). Para determinar

si las variantes genéticas encontradas eran o no bialélicas, la región de interés se amplificó y clono en el vector pCR2.1 (TA cloning, Invitrogen), secuenciándose por método Sanger 10 clones en cada caso. Las mismas PCRs se secuenciaron con nanoporos en un equipo MinION (ONT), alineando la secuencia cruda (Fastq) respecto al genoma de referencia (hg19) con la herramienta minimap. Las variantes genéticas identificadas se evaluaron por Illumina Variant Studio 3.0, IGV 2.3.72 y Medaka con la finalidad de identificar las variantes localizadas en cada alelo.

Resultados: En los dos casos, las variantes identificadas en CEBPA por los dos métodos eran concordantes. En ambos casos, la clonación y secuenciación de 10 colonias verifica el carácter bialélico. La secuenciación con nanoporos y su análisis bioinformático, realizado en un solo día, también clasifica los dos casos como bialélicos y ofrece un valor cuantitativo del número de lecturas de cada alelo mutado y del alelo silvestre (Tabla 2). Ninguna lectura que contiene una variante presentaba la otra.

Conclusión: Nuestro estudio muestra la utilidad diagnóstica de las técnicas de secuenciación de tercera generación para la identificación y caracterización de haplotipos aplicado a la detección de variantes bialélicas en CEBPA. Los resultados obtenidos son compatibles con los obtenidos empleando la tecnología clásica pero aumentando el número de lecturas que garantizan el diagnóstico, identificando el número de alelos silvestres, y reduciendo significativamente el tiempo y coste necesario para el diagnóstico (Figura 1). Interesantemente, el alto número de lecturas obtenidas sería de gran utilidad para el seguimiento y la monitorización de la enfermedad mínima residual. Esta nueva aproximación puede ser útil en el diagnóstico de otras neoplasias hematológicas.

Financiación: 19873/GERM/15 y 20644/JLI/18 (Fundación Séneca); PI18/00316.

Tabla 1. Secuencia de los oligonucleótidos que cubren la región CDS de CEBPA.

Nombre	Secuencia
1R	5'-GGCGAGCAGGGTCTCCGGGT-3'
1F	5'-TGTGCTGGAACAGGTCGGCCA-3'
2F	5'-GCTGGGCGGCATCTGCGA-3'
2R	5'-CCCCGACGCGCTCGTACAGG-3'
3F	5'-CCGGCTACCTGGACGGCAGG-3'
3R	5'-CGTTGCTGTTCTTCTCCACC-3'
4F	5'-CTCGGTGCCGCGCCT-3'
4R	5'-AACCACTCCCTGGGTCCCCGC-3'

Tabla 2. Descripción de alelos identificados en CEBPA en los dos pacientes con LMA, indicando las variaciones genéticas detectadas y el número de lecturas de cada alelo.

Paciente	Alelos identificados	Variaciones genéticas	Nº lecturas	%
1	Alelo 1	c.401_408del	3029	49%
	Alelo 2	c.57_58delinsTT	2822	46%
	Alelo WT		289	5%
2	Alelo 1	c.810G>T	1369	46%
	Alelo 2	c.433_435del	1577	53%
	Alelo WT		27	1%

PB-031
MICRORNAS COMO BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

Larrabeiti Etxebarria Ane¹, Gandía Blanca¹, Gaafar Ayman², Arzuaga Mendez Javier³, Martín Arruti Maialen⁴, Guerra Isabel⁵, Martín Guerrero Idoia¹, López López Elixabet¹

¹Departamento de genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Leioa, España; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, España; ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.; ⁴Servicio de Anatomía Pa-

tológica. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián, España; (5)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Araba. Vitoria, España

Introducción: El Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma no-Hodgkin más frecuente. Se presenta con un curso clínico agresivo, con respuestas muy variables al tratamiento y en torno al 30-40% de los pacientes son refractarios o recaen tras la primera línea de tratamiento. Por ello, son necesarios nuevos biomarcadores que permitan identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída para diseñar nuevas estrategias terapéuticas. Recientemente, los microRNAs (miRNAs) han mostrado potencial como biomarcadores en múltiples cánceres. Nuestro objetivo es, por tanto, definir miRNAs de utilidad pronóstica y para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con LDCGB

Materiales y métodos: Se recogieron muestras de tejido fijado en formalina y embebido en parafina de biopsias obtenidas al diagnóstico de 78 pacientes con LDCGB tratados en primera línea con R-CHOP en tres hospitales del País Vasco. De estas muestras se extrajo RNA total usando miRNeasy FFPE Kit (Qiagen). Se prepararon librerías de small RNA-seq para su secuenciación en HiSeq (Illumina). Usando el software DESeq2 se utilizó el test de Wald para identificar miRNAs diferentemente expresados entre pacientes que alcanzaron una remisión completa duradera, recaída o refractariedad.

Resultados: Encontramos 12 miRNAs que al diagnóstico mostraban diferente expresión en los pacientes refractarios respecto a los que alcanzaron remisión completa duradera. El miRNA más significativo fue miR-129-5p, que se encontraba sobreexpresado en los pacientes con buena respuesta al tratamiento de primera línea (p =2.18x10⁻⁶). Se ha descrito previamente que este miRNA inhibe la proliferación neoplásica, lo cual podría explicar este resultado. Otros 17 miRNA se encontraron diferentemente expresados entre los pacientes con recaída tardía. El más significativo, miR-133a-3p, se encontraba sobreexpresado en los pacientes que recayeron (p =2.36x10⁻⁸).

Conclusión: La expresión de miRNAs al diagnóstico podrían ser biomarcadores útiles para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con LDCGB

Los autores no tienen conflictos de interés.

PB-032
"JUMPING TRANSLOCATION" EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y EVOLUCIÓN FATAL

Sanchez Prieto I¹, López Rubio M¹, Valenciano Martínez S¹, Castilla García L¹, Argüello Marina M¹, Aspa Cilleruelo JM¹, Martínez Vázquez C¹, Callejas Charavía M¹, Magro Mazo E¹, Arranz E², Conde Royo D¹, García Ramírez P¹, García Suárez J¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ²Hospital Universitario de La Princesa

Introducción: Las denominadas "jumping translocations" (JT) son alteraciones citogenéticas poco frecuentes en las que un segmento de una cromosoma dador, frecuentemente 1q, se transfiere de forma no recíproca a dos o más cromosomas receptores. Son un reflejo de inestabilidad cromosómica, pudiendo estar en relación con alteraciones epigenéticas como hipometilación de cromatina pericentromérica, acortamiento de telómeros o variantes patogénicas del gen TP53. Se asocian tanto a tumores sólidos como hematológicos, habiéndose descrito en 33 casos de leucemia mieloide aguda (LMA) y 28 de síndrome mielodisplásico (SMD). Los datos existentes sugieren mala evolución clínica, alto riesgo de progresión de la enfermedad y pronóstico adverso. Presentamos el caso de un paciente con recaída de LMA y aparición de una "jumping translocation" involucrando al cromosoma 1q.

Caso Clínico: Varón de 64 años remitido a nuestro servicio en agosto de 2015 para estudio de bicitopenia. El paciente estaba asintomático, con buen estado general, sin adenopatías ni hepatosplenomegalia. Hemograma: leucocitos 3.1 x 10⁹/L (neutrófilos 1.06 x 10⁹/L), con 2% de blastos, hemoglobina 126 g/L, plaquetas 95 x 10⁹/L. El aspirado de médula ósea, con 17% de blastos de fenotipo mieloide, fue diagnóstico de SMD tipo anemia refractaria con exceso de blastos (AREB-2) de la clasificación WHO 2008, con índice IPSS de alto riesgo (int-2). El estudio citogenético no era valorable por celularidad escasa, y por hibridación in situ fluorescente (FISH) y biología molecular no se encontraron alteraciones. Tras tres ciclos de azacitidina, presentó transformación a LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (WHO 2008), con 25% de blastos mieloides (CD34^{lo}, CD117^{hi}, HLA-DR^{hi}, CD13⁺, CD64⁺). El

estudio citogenético fue normal y a nivel molecular se demostró sobreexpresión del gen WT-1. Alcanzó remisión completa con FLAG-IDA, tras refractariedad a idarubicina+AraC. A la espera del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de una hermana HLA genótipicamente idéntica, tuvo una hemorragia subaracnoidea, por lo que se desestimó para TPH. En junio de 2016 se reinició azacitidina, y en mayo de 2019 presentó recaída de la LMA, con el siguiente fenotipo en blastos: CD34⁺, CD13⁺, CD33⁺, HLA-DR⁺, CD117⁺, CD64⁺. Por citogenética no se pudo evaluar acortamiento de telómeros, demostrando una "jumping translocation" con cariotipo complejo: 46,XY,der(13)t(1;13)(q11;p11)[12]/46,XY,der(15)t(1;15)(q11;p11)[3]/46,X,-Y,+del(1)(p12)[3]/46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q11)[2]. Por FISH se descartó delección de TP53. Por biología molecular, se detectaba sobreexpresión de WT-1 y alteraciones en ASXL-1, ETV6, IDH2, SF3B1 y SRSF2 (algunos de ellos actúan como reguladores epigenéticos y se han visto relacionados con la aparición de JTs), sin mutaciones en TP53. Tras inducción con idarubicina+AraC, a nivel medular se observaba refractariedad al tratamiento, con el siguiente cariotipo: 46,XY,der(13)t(1;13)(q11;p11)[11]/46,XY,der(15)t(1;15)(q11;p11)[5]/46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q11)[4]; se objetivaba una alteración molecular adicional en KMT2A, sin nuevos hallazgos en TP53. En esta situación de LMA en progresión, sin posibilidad de tratamiento activo, el paciente falleció a los 5 meses del hallazgo de la JT, en contexto de una neumonía.

Conclusiones: A pesar de que no se conocen con precisión las implicaciones pronósticas que pueden tener estas alteraciones citogenéticas tan poco frecuentes, en los pacientes con neoplasias mieloides portadores de JTs se ha constatado mala evolución clínica, progresión de la enfermedad y refractariedad al tratamiento, siendo su aparición tardía en el curso de la enfermedad. Es necesario profundizar en los mecanismos genéticos subyacentes a su formación, ya que el mayor conocimiento de éstos puede tener importantes implicaciones a nivel terapéutico.

PB-033

UTILIDAD DEL ANÁLISIS POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS EN LINFOCITOSIS CON VALORES MENORES A 5X10⁹/L

Díaz Roldán Blanca¹, Gomez Correcha Karoll¹, Carranco Falcón Ana Rosa¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: Se define como linfocitosis absoluta la presencia de más de 4x10⁹/L linfocitos en sangre periférica. Esta alteración se puede presentar de forma aguda (principalmente por enfermedades infecciosas de tipo viral) o de tipo crónica. Cuando la linfocitosis se presenta de forma mantenida es necesario descartar síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC) con expresión periférica mediante la realización de inmunofenotipo de sangre periférica. Mientras que en las linfocitosis mantenidas por encima de 5x10⁹/L la necesidad de realizar el inmunofenotipo es clara, en las que se encuentran entre 4-5x10⁹/L la realización de este es controvertida.

Objetivo: Estudiar el rendimiento de la citometría de flujo en el diagnóstico de SLPC en linfocitosis mantenidas con valores comprendidos entre 4 a 5x10⁹/L.

Métodos: Muestras: Se analizaron 309 inmunofenotipos realizados a las linfocitosis de sangre periférica en nuestro centro desde enero de 2016 a junio de 2020. Citometría de flujo: Citómetro Navios B47905 (Beckman Coulter) siguiendo los protocolos (Euroflow). Las muestras fueron analizadas por el software Infinicyt 2.0 (Cytognos). Se dividieron en tres grupos, las que se realizaron a linfocitosis entre 4 y 5x10⁹/L linfocitos, las que se realizaron entre 5 y 6x10⁹/L y las que se realizaron por linfocitosis mayores de 6x10⁹/L.

Resultados: Los resultados se exponen en la tabla 1. Entre los diagnósticos de hemopatía se incluye los linfomas, las leucemias de linfocitos grandes granulares (LLGG), las linfocitosis B monoclonales (LBM) y la leucemia linfática crónica (LLC). Realizando el estudio estadístico se evidencia que la población que presenta una linfocitosis entre 5 y 6x10⁹/L tiene mayor probabilidad de sufrir alguna hemopatía que la población que presenta linfocitosis entre 4 y 5x10⁹/L con una OR de 1.66. Además si comparamos al grupo que presenta linfocitosis entre 4 y 5x10⁹/L con el que presenta linfocitosis mayor de 6x10⁹/L, se observa un riesgo mayor de sufrir hemopatía en este grupo con una OR de 11.32.

Conclusiones: Nuestro estudio evidencia la baja rentabilidad de realizar inmunofenotipo en la población que mantiene una linfocitosis mantenida por debajo de 5x10⁹/L linfocitos. Dado el papel controvertido en este escenario del inmunofenotipo y la baja probabilidad de encontrar alguna alteración en este grupo de pacientes consideramos que se podría realizar un seguimiento analítico de los pacientes y cuando la linfocitosis supere los 5x10⁹/L linfocitos llevar a cabo el estudio.

Linfocitos	No hemopatía	Sí hemopatía	Tipo de hemopatía
Entre 4 y 5x10 ⁹ /L	46 pacientes (80.7%)	11 pacientes (19.3%)	Linfoma (6 pac) LLGG (1pac) LBC (4 pac)
Entre 5 y 6x10 ⁹ /L	53 pacientes (71.62%)	21 pacientes (28.38%)	Linfoma (3 pac) LLGG (5 pac) LBC (5 pac) LLC (9pac)
Más de 6x10 ⁹ /L	48 pacientes (26.97%)	130 pacientes (73.03%)	Linfoma (34 pac) LLGG (6 pac) LBC (9 pac) LLC (81 pac)

Tabla 1.

PB-034

SERIE DE CASOS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS B CRLF2 POSITIVAS

Jiménez Guerrero P¹, Hermosin Ramos L.¹, Blázquez Goñi C.¹

¹Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Introducción: La disregulación de la expresión del receptor de citoquina tipo I, CRLF2, se observa en el 5-15% de las leucemias linfoblásticas agudas B (LLA-B). Se ha descrito una incidencia mayor en pacientes con Sd de Down (30-50%), amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (25%) y LLA Ph-Like (50%)/BCR/ABL1 like (15-20%). Se ha asociado a mal pronóstico e incremento del riesgo de recaída.

Método: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LLA-B desde junio de 2018 a junio de 2020 en el hospital de Jerez de la Frontera. El algoritmo diagnóstico incluye cariotipo, índice de ADN, FISH para detectar reordenamiento ETV6/RUNX1, KMT2A, E2A, BCR/ABL1 y iAMP21. En caso de descartar LLA-B con alteración genética recurrente definida por la presencia de alteraciones previas se estudia reordenamiento CRLF2 por FISH utilizando la sonda CRLF2 Breakapart Probe, específica para dicho gen localizado en Xp22.33 y Yp11.32 y de JAK. Se analizaron variables demográficas, genéticas y evolución clínica de las que presentaron reordenamiento CRLF2.

Resultados: Tres de las dieciséis (18%) LLA-B diagnosticadas mostraron el reordenamiento CRLF2 positivo en médula ósea (MO). La única paciente con Sd de Down fue CRLF2 positiva. Todas fueron LLA-B aguda común, JAK2 negativo. Caso 1. Diagnóstico a los 5 años, Sd de Down. Leucocitos al diagnóstico 110 x 10⁹/L, blastos en aspirado 94%. Tratamiento según protocolo vigente SEHOP/PETHEMA riesgo intermedio para Sd de Down. Presentó remisión completa (RC) con EMR negativa tras inducción, actualmente a + 10 meses de mantenimiento, persiste en RC. Caso 2. Al diagnóstico 11 años, leucocitos 91 x 10⁹/L, 97% blastos en aspirado. Protocolo SEHOP/PETHEMA alto riesgo. RC con EMR negativa tras inducción. Actualmente finalizando la inducción Ib. Caso 3. Debut a los 28 años, leucocitos 8.96 x 10⁹/L, blastos 85% en sangre periférica. Aspirado seco, diagnóstico por biopsia de MO. Presenta múltiples copias (>2) de ETV6 (15%) y de RUNX1 (23%). Delección IKZF1 negativo. Protocolo PETHEMA 2019 BCR/ABL Negativo CD20+. En MO postinducción RC con EMR < 0.01, actualmente día + 43 del 3º ciclo de consolidación precoz.

Conclusiones: A pesar de que se ha descrito que el reordenamiento CRLF2 positivo en las LLA-B condiciona peor pronóstico en nuestra serie de casos todos alcanzaron RC con EMR negativa tras inducción y no han experimentado recaída. La serie es escasa y ningún caso ha superado los 2 años de seguimiento. Se requieren estudios adicionales que evalúen si el mal pronóstico estaría limitado o no a un subgrupo de pacientes y su relación con la presencia de determinadas alteraciones genéticas añadidas.

PB-035

MUTACIÓN MYD88-L265P COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B

Roldán Galiacho V¹, Arzuaga Mendez J¹, Gaafar Eleraky A¹, Del Orbe Barreto RA¹, Amutio Diez ME¹, García Ruiz JC¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es una enfermedad heterogénea y potencialmente curable con inmunoterapia pero una proporción considerable de pacientes recae o es refractaria, siendo clave buscar su trasfondo biológico. Los estudios de perfil de expresión génica han distinguido dos subtipos de LDCGB con implicación pronóstica: centro germinal (CG) y células B activadas (ABC). En el ABC, la activación constitutiva de NF-κB se ha relacionado con su menor supervivencia y peor respuesta a la quimioterapia. La mutación MYD88-L265P, más frecuente en este subtipo, promueve la vía NF-κB confiriendo una ventaja selectiva en la supervivencia celular y también se ha relacionado con edad avanzada, Ki67 elevado y R-IPi alto. Por lo tanto, MYD88 podría emerger como biomarcador en LDCGB no CG y también como diana terapéutica.

Material Y Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de LDCGB entre 2014-2019 utilizando muestras de ganglio parafinado incluidas en el Biobanco vaso con consentimiento informado disponible. Los datos clínicos se recogieron de las historias clínicas. El DNA genómico se extrajo con el kit Autogen DNA-Tissue y la cuantificación y pureza del DNA se midió en Nanodrop ND-1000. La detección de la mutación se realizó mediante PCR alelo específica. Se compararon los casos de LDCGB tipo CG o no CG (clasificados según el algoritmo de Hans) que presentaron o no la mutación MYD88 y se cruzaron con las variables clínicas.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes.

	Todos los pacientes (n=20)	Centro Germinal (n=8)	No Centro Germinal (n=12)
Sexo			
• Hombre	11 (50%)	5 (62.5%)	6 (50%)
• Mujer	9 (45%)	3 (37.5%)	6 (50%)
Edad	71 (33-83)	64.5 (33-80)	71.5 (50-83)
Ann Arbor			
• I	3 (15%)	2 (25%)	1 (8.3%)
• II	7 (35%)	2 (25%)	5 (41.7%)
• III	3 (15%)	2 (25%)	1 (8.3%)
• IV	7 (35%)	2 (25%)	5 (41.7%)
R-IPi			
• Bajo	6 (40%)	4 (50%)	4 (33.3%)
• Intermedio bajo	2 (10%)	1 (12.5%)	1 (8.3%)
• Intermedio alto	2 (10%)	1 (12.5%)	1 (8.3%)
• Alto	6 (40%)	2 (25%)	6 (50%)
Afectación extraganglionar	9 (45%)	2 (25%)	7 (58.3%)
Nº afectaciones extraganglionares	0 (0-4)	0 (0-2)	1 (0-4)
Primeras líneas de tratamiento			
• R-CHOP like	16 (80%)	8 (100%)	8 (66.7%)
• Metotrexato + R-CHOP	4 (20%)	0	4 (33.3%)
Profilaxis neurológicas	9 (45%)	3 (37.5%)	6 (50%)
Radioterapia	10 (50%)	4 (50%)	6 (50%)
Consolidación con autoTPI	3 (15%)	1 (12.5%)	2 (16.7%)
Respuesta a 1ª línea tratamiento			
• Respuesta completa	16 (80%)	6 (100%)	10 (83.3%)
• Progresión	1 (10%)	1 (100%)	1 (8.3%)
• No evaluable	1 (10%)	0	1 (8.3%)

Tabla 2. Analisis comparativo de los distintos grupos

	CG N=8	NO CG MYD88 WT N=10	NO CG MYD88 mut N=2	p,overall
Edad	61.1 (17.7)	66.0 (10.4)	69.5 (14.8)	0.549
Sexo				0.825
• H	5 (62.5%)	5 (50.0%)	1 (50.0%)	
• M	3 (37.5%)	5 (50.0%)	1 (50.0%)	
Ki67	46.8 (27.5)	66.9 (20.3)	90.0 (0.00)	0.070
R-IPi	1.75 (2.05)	2.30 (1.84)	4.50 (0.71)	0.160
Estadio:				0.588
• I	2 (25.0%)	1 (10.0%)	0 (0.00%)	
• II	2 (25.0%)	5 (50.0%)	0 (0.00%)	
• III	2 (25.0%)	1 (10.0%)	0 (0.00%)	
• IV	2 (25.0%)	3 (30.0%)	2 (100%)	
Extraganglionar:				0.142
• NO	6 (75.0%)	5 (50.0%)	0 (0.00%)	
• SI	2 (25.0%)	5 (50.0%)	2 (100%)	
Nº extraganglionar	0.50 (0.93)	0.90 (1.10)	5.00 (1.41)	<0.001

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes con LDCGB primarios (40% CG y 60% no CG) con una mediana de edad de 71 años y ligero predominio de varones (55%) (Tabla 1). Se detectó la mutación en 2 pacientes, ambos no CG (16.7%), con R-IPi alto y afectación extraganglionar múltiple. Los grupos CG, no CG con MYD88 mutado y no CG con MYD88 wild-type eran similares en cuanto a edad, sexo y tratamiento recibido. La mutación se asoció a mayor número de afectaciones extranodales (p <0.001) y parece tender a tener mayor Ki67 (p=0.07) y R-IPi (p=0.18) (Tabla 2). La mediana de seguimiento fue de 32 meses (36 CG y 25.5 no CG). La supervivencia libre de progresión tiende a ser inferior en el grupo no CG con MYD88 mutado respecto al resto, aunque no se ha obtenido significación estadística (Figura 1).

Conclusiones: La mutación MYD88-L265P es más frecuente en LDCGB no CG. Nuestros resultados sugieren que esta mutación se asocia a LDCGB no CG con afectación extranodal y a grupos de alto riesgo pronóstico, por lo que el análisis de MYD88 podría incorporarse en el diagnóstico del LDCGB para optimizar la clasificación, el pronóstico y las estrategias terapéuticas.

No se declaran conflictos de interés.

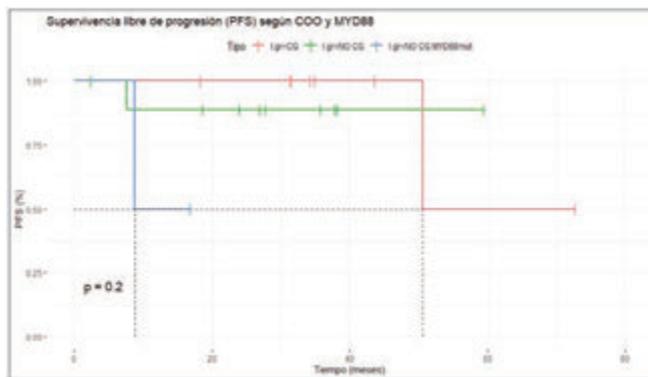


Figura 1. Supervivencia Libre De Progresión Según Coe Y Mutación Myd88-L265p.

PB-036

DETECCION DE MUTACIONES EN NPM1 MEDIANTE PCR DIGITAL

Camacho L¹, Vela MC, Merchan B¹, Fernández-Ibarro L, Fernández-Rodríguez C¹, García-Avila S¹, García-Gisbert N, Longarón R¹, Andrade-Campos M¹, Salar A¹, Bellosillo B¹

¹Hospital del Mar-IMIM

Introducción: Las mutaciones del gen *NPM1* están presentes en un tercio de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA). Los pacientes con *NPM1* mutado y *FLT3* wildtype/low ratio se consideran dentro del grupo de riesgo favorable y no requieren alotrasplante de progenitores hematopoyéticos en primera respuesta completa. La monitorización de *NPM1* (enfermedad mínima residual) puede predecir recaídas y peor supervivencia. La detección de estas alteraciones puede realizarse mediante PCR convencional y electroforesis capilar, PCR alelo-específica (convencional o en tiempo real) con cebadores complementarios a las mutaciones más frecuentes o secuenciación masiva. La monitorización de *NPM1* suele realizarse mediante PCR en tiempo real (rtPCR) por su mayor sensibilidad. La PCR digital (dPCR) permite la cuantificación absoluta y con alta sensibilidad de alteraciones moleculares y se ha propuesto como alternativa a la rtPCR. El objetivo del estudio fue estudiar la capacidad de detección de *NPM1* mut mediante dPCR en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento de pacientes con LMA y *NPM1* mutado.

Métodos: Se seleccionaron 15 pacientes con LMA previamente caracterizados que presentaban mutación en *NPM1*. Las mutaciones en *NPM1* se determinaron por electroforesis capilar en el momento del diagnóstico y mediante rtPCR (Barakat, 2011) en el seguimiento. La dPCR se realizó con sondas comerciales (Hs_000000064_rm) en un sistema Quantstudio 3D (ThermoFisher) para el que se había determinado un límite de detección de 0,01%.

Resultados: De los 15 pacientes con mutación en *NPM1*, 7 pacientes presentaron comutación en *FLT3* (ITD en todos los casos) y 1 caso presentó mutación monoalélica en *CEBPA*. La cuantificación por dPCR de la carga mutacional en el momento del diagnóstico fue posible en 14 pacientes (93%). En 1 paciente no fue detectada con la sonda disponible para dPCR ya que presentaba una mutación diferente a la mutación *NPM1* c.863_864insTCTG. La mediana de carga alélica en el momento del diagnóstico de los casos evaluables fue de 46,25% (extremos: 22-55). Se analizaron un total de 39 muestras de seguimiento mediante dPCR y se observó una concordancia entre los resultados de dPCR y de rtPCR del 74,36% (n= 29/39). En las 10 muestras que fueron negativas mediante rtPCR, la mutación sí se pudo detectar por dPCR (mediana de la carga alélica de 0,015%; extremos: 0,01-1,17). Estas 10 muestras correspondían a 7 pacientes, 3 con comutación en *FLT3* y 4 sin comutaciones adicionales.

Conclusiones: Según nuestra experiencia, la cuantificación de mutaciones en *NPM1* mediante PCR digital es más sensible que la detección mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

PB-037

ESTUDIO COMPARATIVO EN ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ENTRE DATOS CITOFUOROMÉTRICOS Y MOLECULARES

Lemes Castellano Angelina¹, Fiallo Suárez Dolly¹, Santana Armas Magdalena¹, Rodríguez Medina Carlos¹, González Martín Jesús María¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Déniz Marrero María Isabel¹, Robaina Sánchez Esther Lidia¹, Bolaños Monroy Begoña¹, Segura Díaz Adrián¹, Gómez Casares María Teresa¹, Molero Labarta Teresa¹

¹Hudgc Dr Negrín

Introducción: La enfermedad mínima residual (EMR) post-quimioterapia de inducción es un factor de riesgo significativo de recaída en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), sin embargo, aún no se ha estandarizado un método por el cual estudiarla y que permita definir con mayor probabilidad el pronóstico de evolución de esta enfermedad para implementar estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo. En este sentido, la LMA de riesgo intermedio (RI) alberga un mayor interés, ya que no tiene protocolo de tratamiento totalmente estandarizado.

Objetivo: Comparar cuantitativa y cualitativamente los resultados de EMR por técnicas de citometría de flujo multiparamétrica (CFM) y de biología molecular (BM) en pacientes con LMA de RI en remisión completa (RC) post inducción, con el fin de establecer: 1. La correlación entre ambos métodos. 2. La capacidad de predecir recaída de cada técnica.

Métodos: Estudio retrospectivo-descriptivo para comparar las dos técnicas. Se recogen datos de pacientes diagnosticados de LMA con RI en nuestro Hospital entre Enero 2009 y diciembre 2019, en RC tras la inducción y con resultados evaluables de CFM y PCR (n=75). Se estudió la expresión de los genes BAALC y WT1 por PCR tanto antes como después de la inducción, así como los resultados obtenidos por CFM en el estudio de inmunofenotipos aberrantes y/o diferencia de lo normal. Se consideró un resultado de EMR negativa en las pruebas de PCR aquellas que redujeron la expresión un 95% con respecto al diagnóstico. El resultado de EMR negativa por CFM se le dio a aquellos casos en los que se objetivaban menos de 50 eventos patológicos independientemente de la sensibilidad del estudio. Estadísticos: Test de Kolmogorov . Índice Kappa para variables dicotómicas. Test exacto de Fisher para variables cualitativas. Kaplan Meier para curvas de supervivencia. Significación: p-valor inferior a 0.05.

Resultados: Los resultados obtenidos tras aplicar el test de correlaciones por índice kappa entre las variables de las técnicas estudiadas son pobres, y sólo débil con respecto a la correlación entre la prueba de CMF y el marcador WT1. (Tabla1) La aplicación del Test exacto de Fisher para las variables de EMR por CFM, BAALC y WT1 en comparación con la recaída tampoco ha dado resultados estadísticamente significativos, dando como no dependientes en los tres casos. (Figura 1). Debido a que los resultados obtenidos no están en línea con la literatura científica revisada, decidimos investigar con mayor profundidad los casos de EMR obtenida por CFM, estratificándolos por sensibilidad de la técnica, ya que al realizar el estudio con casos de un periodo de diez años hay que tener en cuenta que las técnicas han mejorado y se ha pasado de sensibilidades bajas (10⁻³) de la técnica a altas (10⁻⁵), siendo este un in-

tervalo considerable. El abordaje del estudio con esta estrategia ofreció los resultados observados en la FIG.2 en la que se observa un aumento del poder predictivo a niveles altos de sensibilidad de la técnica.

Conclusiones: - Técnicas de sobreexpresión génica como las del WT1 y el BAALC y CFM de sensibilidades bajas (<10^{-4,5}) en el momento post-inducción no se han configurado como buenos indicadores de la recaída. - En nuestro estudio no se ha observado correlación entre los resultados de EMR medido por ambas técnicas. - La CFM de alta sensibilidad (>10^{-4,5}) NGF es imprescindible en la predicción de la recaída en el estudio de la EMR en el momento post-inducción.

Tabla 1.

Tabla 1 CORRELACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE CFM-WT1-BAALC				
Variables	Indice kappa	IC (95%)	p-valor	Concordancia
CFM vs WT1	0,209	-0,11-0,53	0,102	Débil
CFM vs BAALC	0,029	-0,41-0,47	0,62	Pobre
BAALC vs WT1	-0,04	-0,32-0,24	0,61	Pobre

TIEMPO LIBRE DE RECAÍDA PARA CFM DE ALTA SENSIBILIDAD (>10^{-4,5})

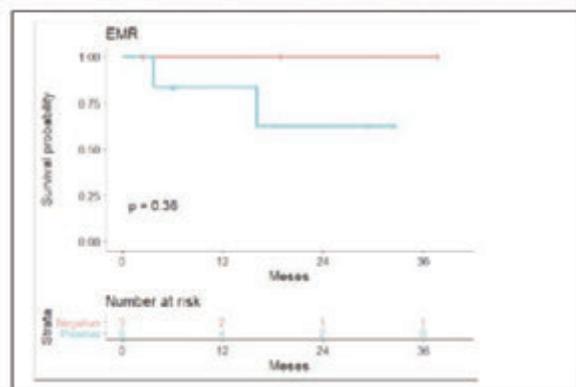


Figura 1.

PB-038

COEXISTENCIA DE DOS NEOPLASIAS MIELOIDES Y LA RELEVANCIA D2E LA BIOLÓGIA MOLECULAR, CASO CLÍNICO

Montoya Morcillo María del Carmen¹, Gómez Catalán Irene¹, Algarra Algarra Lorenzo¹, Serrano Martínez Ana¹, Marín Sánchez Alberto¹, Sánchez Jaén María¹, Romero Macías Juan Ramón¹

¹Hospital General de Albacete

Introducción: El diagnóstico de las neoplasias mieloides debe ser integrado por la citología, citometría, citogenética y biología molecular. La citomorfología y la citometría son herramientas precoces y orientativas para el diagnóstico de éstas, siendo la citogenética un apoyo indispensable del mismo. Sin embargo, en ocasiones solo mediante la biología molecular, y en concreto mediante la secuenciación masiva, es posible llegar a confirmar el diagnóstico de sospecha. A continuación presentamos un peculiar caso en el que coexisten dos neoplasias mieloides.

Material y resumen del caso: Mujer de 40 años, remitida a consulta ante la sospecha de síndrome mieloproliferativo. Como antecedentes a destacar, son el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria hace 15 años, tratada mediante esplenectomía; y padre diagnosticado de leucemia mieloide aguda. La analítica presentaba una cifra total de 87.470 leucocitos a expensas de neutrófilos (77.600), hemoglobina 11.9 g/dL, plaquetas 95.000/mcL; resto de parámetros analíticos normales. Junto al estudio medular confirmatorio y los siguientes datos: cariotipo 46 XX, t (9;22) (q34;q11) [6] y reordenamiento BCR/ABL (p210) positivo en médula y PCR cuantitativa BCR/ABL en sangre periférica, a ratio de 32,6995; se diagnostica de leucemia mieloide crónica (LMC Ph+), y se inicia tratamiento con un inhibidor de tirosin kinasa. Al mes del inicio

del tratamiento, la paciente no alcanza respuesta molecular temprana (ratio BCR/ABL: 10,1132), junto a hemoglobina de 12.6g/dL, 47.000 plaquetas/mcL y 9.520 leucocitos (5.750 neutrófilos). A los tres meses continuaba sin alcanzar respuesta molecular temprana (ratio 2,242), y la persistencia de trombopenia y neutrofilia. Dada la respuesta molecular subóptima, se decide realizar un nuevo estudio medular. En ésta, se observa hiperplasia mielóide junto a displasia significativa megacariocítica, así como la presencia de un 6% de blastos mieloides. Siendo el aspirado compatible con un SMD-EB I, sin otras alteraciones cariotípicas. A los 6 meses del tratamiento anti tirosin kinasa la paciente consiguió respuesta citogenética completa para la LMC (Figura 1); sin embargo, en la nueva evaluación medular presentaba mayor displasia megacariocítica (60%), y la persistencia de blastos significativos, reafirmando de nuevo el diagnóstico adicional.

Resultados: Los nuevos datos obtenidos de médula ósea indicaron la presencia de un SMD-EB I, cariotipo normal (46XX [20]) junto con la mutación en el gen SETBP1 (p.(Glu639Gly)) con una VAF del 53% por NGS. La mutación de este gen se ha descrito en varias neoplasias mieloides incluyendo LMC atípica, LMMC, LMMC juvenil, SMD y LMA secundaria; a pesar de que esta variante aún no está descrita, puesto que las mutaciones más frecuentes se encuentran en las siguientes posiciones: p.Asp868, p.Ser869, p.Gly870, p.Ile871 y Asp880; constituye un dato muy importante dado que la mutación somática del gen SETBP1 genera una proteína de unión que regula la metilación de histonas, activa vías de señal como Hoxa9 y Hoxa10 e inhibe al supresor tumoral PP2A. Dichas vías modificadas por la sobreexpresión de SETBP1, confiere una ventaja de crecimiento en células progenitoras hematopoyéticas, favoreciendo así la transformación blástica acelerada en las patologías mieloides afectas; no sin olvidar, que en varios estudios dicha mutación constituye un factor independiente de mal pronóstico de forma significativa.

Conclusiones: En este caso se pone de manifiesto la gran utilidad de la secuenciación masiva para el diagnóstico de neoplasias mieloides, sobre todo en aquellos casos de dudoso diagnóstico, siendo imprescindible su realización para un buen manejo clínico del paciente.

Conflicto de interés: Los autores no presentan conflicto de interés.

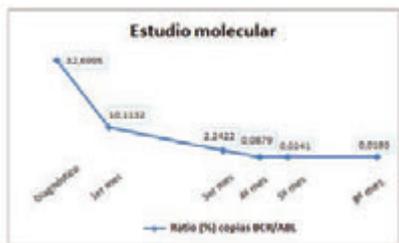


Figura 1.

Leucemias Agudas

PB-039

LEUCEMIAS AGUDAS LINFoblásticas: EL GRAN VALOR DEL ANÁLISIS MORFOLÓGICO COMPARATIVO

Pérez Martínez Carmen¹, Rodríguez Pérez Gabriel¹, Losa Rodríguez Rita¹, Jiménez García María Teresa¹, Bourgeois García Monique¹, Golvano Guerrero Eva María¹, De La Fuente Graciani Ignacio¹, Caballero Berrocal Juan Carlos¹, Pérez González Sonia¹, Gómez García Lara María¹, Cuello García Rebeca¹, García de Coca Alfonso¹, Bombín Canal Carolina¹, Cebeira Moro María José¹, Acevedo García Rosa María¹, García Bacelar Ana¹, Tamayo Velasco Álvaro¹, Peñarrubia Ponce María Jesús¹

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: Clásicamente, desde el año 1976 se han considerado tres subtipos de LAL (L1, L2 y L3) en base a las características morfológicas (Figura 1) establecidas en la clasificación del Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB). Sin embargo, en la práctica clínica los miembros del grupo FAB encontraron dificultades para verificar todos los casos inequívocamente como L1 y L2, ya que algunos de los criterios propuestos eran demasiado rígidos mientras que otros eran demasiado laxos. Por lo tanto, el año 1981, en un esfuerzo por mejorar la reproducibilidad entre los observadores se estableció un sistema de puntuación para identificar las LAL L1 y L2 (Imagen 2). En base a este sistema de puntuación, en nuestro centro se ha llevado a cabo una exhaustiva revisión morfológica de todos los casos diagnosticados de LAL desde el año 2008 para establecer el grado de concordancia y determinar qué subtipo de la FAB fuese más prevalente.

Métodos: Desde el mes de enero de 2008 hasta el mes de diciembre de 2019 (12 años) se han diagnosticado en nuestro centro un total de 176 Leucemias Agudas, con una media de 15 Leucemias Agudas al año.

De las cuales, 139 corresponden a Leucemia Aguda Mieloblástica (79%), 35 casos de Leucemia Aguda Linfoblástica (20%) con un predominio de LAL-B (89%) frente a LAL-T (11%) y 2 casos de Leucemia Aguda de fenotipo mixto Mielóide/Linfoide B (1%).

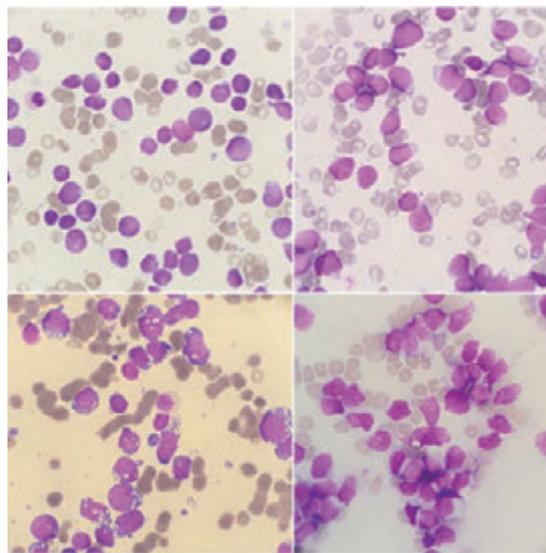


Figura 1. LAL-B subtipo L1 (imagen arriba-izquierda): blastos de talla pequeña e intermedia, alta relación núcleo-citoplasma, núcleo de contorno regular en su mayoría, cromatina homogénea con nucléolo único o ausente y citoplasma escaso. LAL-B subtipo L2 (imagen arriba-derecha): blastos de talla grande, alta relación núcleo-citoplasma, núcleo de contorno irregular, cromatina laxa con nucléolo evidente y citoplasma abundante. LAL-B subtipo L3 (imagen abajo-izquierda): blastos de talla grande, con alta relación núcleo-citoplasma, núcleo ovalado, cromatina fina y nucléolo evidente, citoplasma basófilo con vacuolización muy llamativa. LAL-B con t(9;22) BCR/ABL1 (imagen abajo-derecha): cromatina nuclear extremadamente laxa y tamaño celular mayor.

Resultados:

- Tras excluir los casos de LAL-L3 (morfología característica), nos quedamos con un total de 29 casos de LAL, realizándose una evaluación cuantitativa y cualitativa del grado de variabilidad de las principales características morfológicas en base al sistema de puntuación FAB 1981 (Imagen 2), obteniéndose un total de 16 casos de L1 y 13 casos de L2.
 - Características morfológicas LAL subtipo L1 (puntuación 0 a +2): Los datos existentes en la bibliografía sitúan al subtipo L1 como el más frecuente en la población pediátrica, encontrándose en nuestro estudio 9 casos pediátricos de 16 (56,3%).
 - Características morfológicas LAL subtipo L2 (puntuación -1 a -2): El subtipo L2 aparece más frecuentemente en la población adulta según la bibliografía, encontrándose en nuestro estudio 9 casos en la población adulta de 13 (69,2%).
- En cuanto a los datos morfológicos evaluados en nuestro estudio, llama la atención la morfología común de los casos con diagnóstico LAL-B con t(9;22) BCR/ABL1, 8 casos de los 31 (26%). Tras aplicar el sistema de puntuación FAB-1981 nos encontramos con 2 casos del subtipo L1 y los 6 restantes del subtipo L2. Sin embargo, las características definitorias de cada uno de los subgrupos no parecían delimitar tan fácilmente los 2 subgrupos y se observó como característica común la apariencia de una cromatina extremadamente laxa y un tamaño celular mayor que difiere a los casos de L1 o L2 descritos que no presentan t(9;22) BCR/ABL1.

Conclusiones: Destacamos la dificultad en el diagnóstico morfológico de los subtipos de LAL-B: L1 y L2, y la gran utilidad en la actualidad de este sistema de puntuación que en ocasiones puede parecer obsoleto al apoyarnos en otras técnicas diagnósticas (OMS 2016). Tras una amplia revisión de las características morfológicas de cada uno de los 31 casos de LAL-B podemos concluir, al menos en nuestro estudio, que los casos de LAL con t(9;22) BCR/ABL1 tienen como característica común la presencia de una cromatina extremadamente laxa y tamaño celular mayor que nos recuerdan más a las leucemias agudas mieloblásticas sin maduración con independencia de si se trata del subtipo L1 o L2 aunque predominaría este tipo (L2) si realizamos dicha clasificación morfológica. Esta característica podría hacer ponernos en alerta de un posible caso de LAL-B con t(9;22) BCR/ABL1 en una primera aproximación diagnóstica al microscopio óptico, mucho antes de su confirmación molecular.

No declaración de conflicto de interés.

Bibliografía

- Bennett JM., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A., Gralnick H.R., Sultan C. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Haematology 1981 Apr;47(4):553-61.
- Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014; 6 (1): e2014073.
- Kobayashi S, Maruta A, Yamamoto T, Fujisawa S, Fukawa H, Kanamori H, et al. Significance of micromegakaryocytes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2000; 14: 1327-9.

Tabla 1. Clasificación morfológica de las leucemias agudas linfoblásticas según los criterios FAB (Bennett et al., 1976).

Rasgos citológicos	Tipo morfológico		
	LAL-1	LAL-2	LAL-3
Tamaño celular	• Predominio de células pequeñas	• Células grandes y pequeñas	• Células grandes de tamaño homogéneo
Cromatina	• Homogénea	• Variable, heterogénea	• Homogénea y en punteado fino
Forma del núcleo	• Regular • Ocasionalmente hendido o con indentaciones	• Irregular • Generalmente hendido o indentado	• Regular • Oval o redondo
Nucleolos	• No visibles o pequeños y atenuados	• Uno o más, a menudo prominentes	• Uno o más, prominentes
Cantidad de citoplasma	• Escasa	• Variable, moderadamente abundante	• Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	• Ligera	• Variable	• Muy intensa
Vacuolización	• Habitualmente ausente	• Habitualmente ausente	• Prominente

Tabla 2. Sistema de puntuación para identificar L1 y L2 según los criterios FAB (Bennett et al., 1981).

CARACTERÍSTICAS	% TOTAL DE BLASTOS	
Rel. Núcleo/citoplasma	Alta >= 75%	+
	Baja >=25%	-
Nucleolos	0-1 >= 75%	+
	1 >= 25%	-
Membrana nuclear irregular	>= 25%	-
Membrana nuclear regular	> 75%	0
Blastos grandes	>= 50%	-
Blastos pequeños	>= 51%	0

• LAL L1: 0 a +2
• LAL L2: -1 a -4

PB-040

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN CON CITARABINA ALTAS DOSIS Y ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Gil Pérez Angela¹, Vázquez Ramo Alejandro¹, De Rojas de Pablo Teresa², Torralba Gómez de Suso Miguel¹, Nuevo López Irene¹, Subirá Pérez Dolores¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Pérez Ortega Alba¹, De Miguel Llorente Dunia¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara; ²Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Introducción: La citarabina altas dosis (HDAC) utilizada como inducción en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) maximiza el efecto anti-leucemia, asociando una mayor toxicidad. El uso de citarabina (araC) es crucial en el tratamiento de LMA, sin embargo, no existe consenso en el uso de dosis altas. El objetivo de este estudio es presentar la experiencia en el manejo de pacientes con LMA de nuevo diagnóstico con HDAC y antraciclinas en inducción.

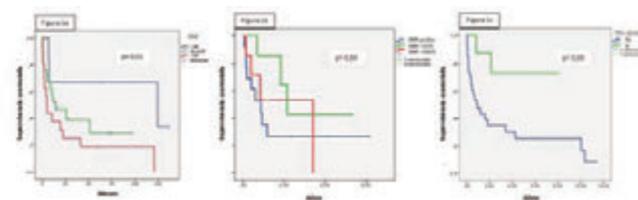


Figura 1.

Métodos: Se revisaron todos los pacientes (pts) con LMA de nuevo diagnóstico candidatos a quimioterapia intensiva del Hospital Universitario de Guadalajara desde 2007 a 2018. Recibieron AraC 2 g/m² cada 12h días 1-5 e idarubicina 12 mg/m² días 1-3. Se administró G-CSF desde el día 6 hasta la recuperación de neutrófilos (Neu) >500/ul y profilaxis antifúngica. Riesgo citogenético y criterios de respuesta se definieron según las recomendaciones de ELN 2017. La respuesta se evaluó tras la inducción y la enfermedad mínima residual (EMR) se detectó mediante citometría de flujo. Se estudió el tiempo hasta la recuperación de Neu y la toxicidad cerebelosa. Se hizo un análisis por subgrupos por edad (<40, 40-65, >65 años) y por citogenética (favorable [Fav], intermedia [Int], adversa [Adv]). La supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) se estimaron mediante Kaplan-Meier; exact logrank se utilizó para el análisis por subgrupos.

Resultados: Se incluyeron 43 pts: 6 pts 65 años. Por riesgo citogenético: 8 Fav, 24 Int, 6 Adv y 5 desconocido. La mediana de SG fue 11,2 meses (IQR 2,3-49,2) y la SLE de 7,3 meses (IQR 0,9-28). Por edad, la mediana de SG fue de 124, 14 y 4,7 meses (p=0,01) para <40, 40-65 y >65 años respectivamente (Figura 1a). Por citogenética, 8, 41 y 5 meses (p=0,12) para Fav, Int y Adv respectivamente. La tasa de respuesta global fue del 67%, con un 63% de remisiones completas (RC). Se estudió la EMR en el 49% de los pts con RC, siendo <0,1% en el 67% de los pts y <0,01% en el 33% de los pts. Tener EMR tuvo impacto en la SG (Figura 1b), siendo de 10, 26 y 41 meses (p=0,54) para EMR positiva, EMR <0,1% y EMR <0,01%, respectivamente. El 19% recibieron trasplante de médula ósea en 1ª RC (4 alogénicos y 3 autólogos), con mediana de SG no alcanzada frente a 11 meses los que no se trasplantaron (Figura 1c). La mediana de tiempo hasta Neu>500 fue 20 días (IQR 17-25). Se docu-

mentó un 19% de muertes en los primeros 30 días, todas por causa infecciosa. EL 9% de los pts sufrieron toxicidad cerebelosa, autolimitada y sin muerte asociada.

Conclusiones: El uso de HDAC parece efectivo en pacientes jóvenes (<40 años) con LMA de nuevo diagnóstico, resultados que concuerdan con lo publicado. Sin embargo, no consigue revertir el mal pronóstico de la citogenética de alto riesgo y en pacientes mayores aporta más toxicidad que beneficio.

Declaro no tener conflictos de interés.

PB-041

PACIENTE FRÁGIL CON LLA PH EN RECAÍDA EXTRAMEDULAR RESISTENTE A IMATINIB

Oliveira Monteiro P¹, Marques I¹, Chorão P¹, Carvalhais I¹, Trigo F¹

¹Centro Hospitalar e Universitário de São João

Introducción: El cromosoma Philadelphia (Ph) está presente en aproximadamente el 20-30% de los adultos con leucemia linfoblástica (LLA). A pesar de la mejoría de los resultados tras la introducción de los inhibidores de la tirosina kinasa (TKI), en la enfermedad recurrente/refracataria la tasa de supervivencia global es inferior a 6 meses.

Métodos: Revisión retrospectiva del anamnesis y analítica de la paciente.

Resultados: Mujer de 65 años con equimosis espontánea y epistaxis de 3 semanas de evolución. Consulta por síncope y en el hemograma se observa bicitopenia y leucocitosis (109540/uL), con un 80% de blastos en sangre periférica (SP). Se diagnosticó de leucemia linfoblástica B con t(9;22)(q34;q11), BCR-ABL1 p190 (e1a2). Inició tratamiento dentro del protocolo HOVON 100 ALL rama >40 años con imatinib 600mg. Tras la consolidación I, la paciente alcanzó remisión completa (RC) sin transcriptos BCR-ABL1 detectables. Tras sufrir complicaciones graves infecciosas y no infecciosas (insuficiencia cardíaca e ictus isquémico) en la inducción II del protocolo, fue necesario suspender el tratamiento. Continuó imatinib 400mg en monoterapia, presentando en ese momento un 0.04% de transcriptos. Un año después, concomitantemente con la progresión molecular (aumento de transcriptos de BCR-ABL1 en SP al 0.54%) presentó un nódulo mamario de características sospechosas, motivo por el cual se realizó una biopsia que reveló un linfoma linfoblástico de células B. No se observaron otras lesiones en la tomografía de estadiaje. En el estudio del gen BCR-ABL1, se detectó la mutación c.764A>T E255V, que confiere resistencia a Imatinib. Debido al compromiso de la función cardíaca que presentaba la paciente, no era candidata a quimioterapia intensiva. Por ello, inició tratamiento con prednisona 1mg/kg/día durante 30 días, asociado a dasatinib 100 mg, presentando en ese momento leucocitosis y 18% de blastos en SP. La paciente alcanzó RC con 0.54% de transcriptos BCR-ABL1 en médula ósea tras 2 meses de terapia. A los 3 meses presentaba 0.001% de transcriptos en SP, sin signos de enfermedad extramedular en las pruebas de imagen. Durante este período, la paciente no presentó complicaciones.

Conclusiones: Este caso de LLA-B Ph con recaída extramedular demuestra cómo el tratamiento con TKI permite obtener remisiones profundas, incluso sin quimioterapia asociada y con un perfil de toxicidad tolerable. En presencia de una mutación que confiere resistencia al imatinib, la paciente alcanzó RC únicamente con corticoterapia y dasatinib 100mg, que mantiene a los 9 meses.

Los autores no tienen conflictos de intereses para declarar.

PB-042

TRANSFORMACIÓN DE LLC-B A SÍNDROME DE RICHTER VARIANTE LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Sánchez Jaén María¹, Serrano Martínez Ana¹, Gómez Catalán Irene¹, Montoya Morcillo María del Carmen¹, Palacios Torres Cynthia Guadalupe¹, Romero Macías Juan Ramón¹

¹Hospital General Albacete

La transformación de Leucemia Linfática Crónica (LLC) a síndrome de Richter es una entidad bien estudiada, cuya incidencia se estima en torno a 2-9%. Histológicamente suelen corresponderse con linfomas B difusos de células grandes (LBDCG); sin embargo, raramente (0,4%-10%, según las series) pueden observarse hallazgos compatibles con linfoma de Hodgkin (LH) clásico. Existen estudios que sugieren que podría ser más frecuente en pacientes en tratamiento con Ibrutinib, así

como relación con el virus de Epstein-Barr en su patogénesis. Varón de 62 años, con diagnóstico en 2010 de LLC-B, en estadio 2 de Rai y B de Binet, sin criterios de inicio de tratamiento hasta 2016, al presentar duplicación linfocitaria y trombopenia, administrándose 6 ciclos de Rituximab-Fludarabina-Ciclofosfamida con buena respuesta; en 2019 nuevamente progresión linfocitaria y adenopática, iniciándose tratamiento con Ibrutinib, con buena evolución. En mayo de 2020 acude a urgencias por fiebre de probable foco urinario con puñopercusión izquierda positiva, ingresa por pielonefritis aguda izquierda con buena evolución inicial tras tratamiento antibiótico de amplio espectro, con descenso de parámetros de inflamación y negativización de puñopercusión, pero persistencia de la fiebre y aparición de sudoración profusa, por lo que se solicita TC, con hallazgos de probable absceso renal izquierdo y lesiones hipodensas hepáticas, no conocidas previamente. Ante probable etiología tumoral de las mismas se solicita PET-TC, donde se observan conglomerados adenopáticos múltiples, sugestivos de proceso linfomatoso, posiblemente síndrome de Richter. Se realiza biopsia de adenopatía supraclavicular izquierda y ante la mala evolución clínica y analítica, con aumento de bilirrubina total atribuida a infiltración de hilio hepático, se decide iniciar prefase con Dexametasona, con mejoría transitoria de la fiebre, sudoración y estado general, con nueva exacerbación de los síntomas a los 5 días de tratamiento. Con informe oral de biopsia ganglionar compatible con síndrome linfoproliferativo se decide iniciar Rituximab, y tras un día sin respuesta inmediata a este se administra Ciclofosfamida fraccionada. Ante la falta de respuesta tras 48 horas, con empeoramiento progresivo de bilirrubina y función renal, y tras recibir informe de transformación Richter de su LLC a Linfoma de Hodgkin clásico y dudosa transformación de una segunda clona a LBDCG, se decide iniciar esquema ESHAP, con escasa respuesta y exitus 5 días después. En informe anatomopatológico definitivo de la biopsia ganglionar (imagen 1), se describe proliferación polimorfa formando áreas vagamente nodulares con células de tipo Reed-Sternberg acompañadas de eosinófilos y linfocitos de pequeño tamaño, con expresión de CD30, CD15, bcl-2 (débil), VEB-LMP1 y EBER. Además, alrededor de estas áreas nodulares se identifican células de tamaño intermedio, de tipo centroblasticas, que expresan CD20, CD5, CD23, CD43, bcl-2, OCT-2, BOB 1 (débil) que están en transición con células de menor tamaño con mismo inmunofenotipo, siendo negativos para CD30, CD15, bcl-6, VEB-LMP1. Estos hallazgos plantean la duda de si se trata de una doble transformación a LBDCG además de LH, o una transformación exclusivamente a LH.

Conclusiones: la transformación de LLC a síndrome de Richter con la variante de LH es un hallazgo muy poco común, existiendo muy pocos casos descritos y haciendo que la estimación estadísticamente significativa de factores de riesgo y la supervivencia sean limitados; sin embargo, podemos ver que el diagnóstico y el inicio de tratamiento precoces son fundamentales para conseguir impacto clínico. Por todo ello, sería conveniente un estudio ampliado de esta entidad para su mayor entendimiento y manejo.

PB-043

PANICULITIS AGUDA SECUNDARIA A MYCOBACTERIUM ABSCESSUS EN PACIENTE CON LMA EN TRATAMIENTO

Sánchez Jaén María¹, Serrano Martínez Ana¹, Gómez Catalán Irene¹, Montoya Morcillo María del Carmen¹, Palacios Torres Cynthia Guadalupe¹, Romero Macías Juan Ramón¹

¹Hospital General Albacete

Las infecciones en pacientes hematológicos son muy comunes debido a que suelen presentar deficiencias parciales o totales de la inmunidad innata, humoral y/o celular, observándose frecuentemente microorganismos que raramente aparecen en pacientes inmunocompetentes, comúnmente conocidos como patógenos oportunistas. Dentro de ellos, las micobacterias son un grupo que hay que considerar en estos pacientes. Este caso se trata de una mujer de 73 años, con diagnóstico en marzo 2020 de LMA M2 de la FAB, de cariotipo complejo, que recibe tratamiento quimioterápico de inducción con Idarrubicina y Citarabina (3+7) atenuado por edad. En torno al día 29 aparecen en tronco y antebrazo derecho 5 lesiones cutáneas tipo maculopapulosas, eritemato-violáceas, no pruriginosas ni dolorosas, que blanquean a vitropresión, atribuidas en un principio a foliculitis vs toxicodermia incipiente (Figura 1), manteniéndose estables durante el ingreso, con alta a su domicilio

tras respuesta completa (RC) en AMO en día 37. El día 46 del ciclo acude a urgencias por fiebre de probable foco respiratorio por objetivarse imágenes de infiltrados intersticiales bibasales en radiografía de tórax, manteniéndose en todo momento hemodinámicamente estable y con buena saturación de oxígeno, iniciándose antibioterapia empírica y sin filiación microbiológica tras cultivos de lavado broncoalveolar y broncoaspirado, con buena evolución clínica y analítica. Durante este ingreso se objetiva aumento del número de las lesiones cutáneas, en este momento de predominio en miembros inferiores, de características similares a las descritas anteriormente, biopsiándose una de ellas, con diagnóstico histológico de paniculitis aguda y hallazgo de *Mycobacterium abscessus* en cultivo de micobacterias. Se administra triple antibioterapia empírica con Claritromicina, Linezolid y Doxiciclina; posteriormente se cambia esta última por Amikacina tras informe de antibiograma, con buena evolución y remisión progresiva de las lesiones.

Conclusión: *Mycobacterium abscessus* se encuentra dentro del grupo de micobacterias de crecimiento rápido, que también incluye a *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae*. *M. abscessus* es la más patogénica, produciendo mayoritariamente infecciones pulmonares, siendo las infecciones de piel y partes blandas muy infrecuentes, presentándose en la mayoría de los casos como lesiones nodulares múltiples, que pueden confundirse fácilmente con otras entidades. Por ello es importante un diagnóstico precoz objetivado mediante biopsia y la realización de un estudio de resistencias para elegir un tratamiento adecuado.



Figura 1. Lesión cutánea en miembro inferior derecho.

PB-044

A PROPÓSITO DE UN CASO: LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA CON DIFERENCIACIÓN BASOFÍLICA

Domínguez Muñiz Óscar¹, Insua Vilas Cristina¹, García Cereijo Paula M¹, Winsnes Espen Arnesen¹, Rodríguez Nuñez Rosa M¹, Albo López M^a del Carmen¹, Iglesias Domínguez Laura¹

¹H. Álvaro Cunqueiro

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos son alteraciones clonales de las células progenitoras hematopoyéticas que con frecuencia evolucionan a leucemia aguda, aunque la leucemia aguda con diferenciación basofílica es una entidad muy poco frecuente y poco reportada en la literatura.

Caso Clínico: Mujer de 62 años diagnosticada en enero de 2016 de síndrome mielodisplásico con del5q aislada. Al diagnóstico, se identificó médula con displasia multilineal y ausencia de blastos, FISH: 50% de células con delección 5q y 20% con trisomía 8). Inició tratamiento con Lenalidomida. En agosto de 2019 (3 años y medio tras el diagnóstico) presenta astenia intensa. En análisis, destaca pancitopenia (neutrófilos 0.24×10^3 , hemoglobina 6.2 g/dL, plaquetas 54×10^3 /uL), sin otras alteraciones analíticas destacables. El frotis de sangre periférica revela un 28% de basófilos y ausencia de blastos. Tras 15 días de evolución, em-

peoramiento de cifras hemoperiféricas e incremento progresivo de la población basofílica madura (38%) y aparición de blastos en sangre periférica (1%). El estudio medular confirma la aparición de blastos (4%) y la presencia de gran cantidad (20%) de población basofílica madura. Estos hallazgos fueron confirmados inmunofenotípicamente. Pasada una semana y, dado el empeoramiento clínico de la paciente se decide repetir estudio medular, identificándose un 20% de blastos y un 28% de basófilos maduros. El análisis inmunofenotípico muestra dos poblaciones bien diferenciadas. Una de ellas, que supone el 50% son basófilos maduros (CD13+CD33+CD38+CD15+CD11b++CD123+CD203+, con negatividad para marcadores de inmadurez CD34- y CD117-). La otra población, supone un 11%, y expresa marcadores de inmadurez CD34+DR+CD117+MPO+d y marcadores de población basofílica (CD123+CD203+), mostrando así una ontogenia común entre ambas poblaciones. Los marcadores linfoides, megacariocíticos y eritroides fueron negativos en las poblaciones a estudio. El estudio FISH demostró un incremento del porcentaje de células con trisomía 8 y del5q con respecto al momento del primer diagnóstico, así como la adquisición de tres cromosomas marcadores extra +mar1, +mar2 y +mar3; hallazgos que fueron identificados tanto en los mieloblastos como en los basófilos. Dados estos hallazgos, la paciente es diagnosticada de leucemia aguda mieloblástica con cambios relacionados con mielodisplasia y prominente maduración basofílica, de acuerdo con la clasificación de la WHO 2016. Se inició tratamiento de inducción según protocolo PET-HEMA LAM de alto riesgo para menores de 65 años (inducción con idarubicina + citarabina). La evaluación tras tratamiento mostró emisión citológica con enfermedad mínima residual negativa y ausencia de alteraciones citogenéticas. Se administró consolidación 1 (idarubicina + citarabina), manteniendo respuesta. Dada la ausencia de hermanos histocompatibles y de donante no emparentado, se decidió administrar consolidación 2 (citarabina en dosis altas) en espera de estudio de posible donante haploidéntico (hijo). Tras el ciclo de consolidación 2 mantiene respuesta, y se realiza alotrasplante haploidéntico familiar de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en marzo de 2020. Actualmente, la paciente se encuentra en mes +3 y mantiene remisión completa.

Conclusiones: La leucemia aguda con diferenciación basofílica es una entidad muy poco frecuente, con solo 5 casos reportados en la literatura y supone un gran reto tanto diagnóstico como terapéutico.

Los autores no declaran conflictos de interés.

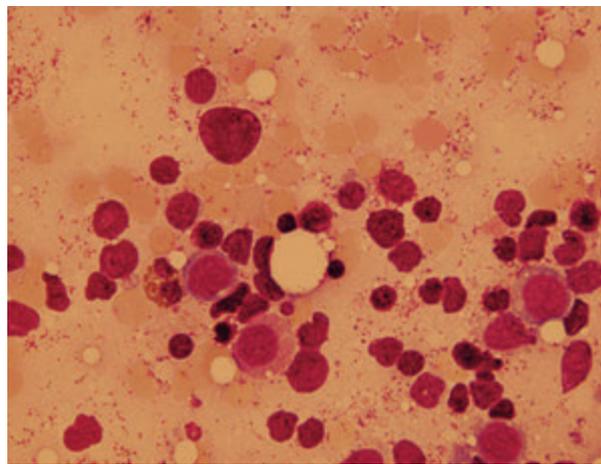


Figura 1.

PB-045

NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Gómez Martínez A¹, Hernández Mata C¹, Martín-Consuegra Ramos S¹, García Ortego A¹, Pinzón Mariño S¹, González Gómez E¹, Moreno Carbonell M¹, Civeira Marín M¹, López Peña A¹, Rodríguez Lefler C¹, Delgado Beltrán P¹, Izquierdo García I¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blás-

ticas (NCDPB) es una hemopatía poco frecuente, agresiva y pronóstico desfavorable. Los casos descritos en la literatura son escasos lo que dificulta su manejo.

Caso Clínico: Paciente de 73 años con antecedente de síndrome mielodisplásico tipo citopenia refractaria con displasia multilínea en 2010, sin tratamiento activo, que evoluciona a neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (cariotipo normal, sin afectación del gen MLL y sin infiltración de sistema nervioso central), con afectación cutánea en 2013. Recibe tratamiento quimioterápico según protocolo PET-HEMA LMA>65 años (inducción y consolidación), y posteriormente 5-Azacitidina (x3 ciclos) ante persistencia de enfermedad mínima residual (EMR) del 1,1%. En agosto de 2013, ante EMR del 0,02%, es sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico de intensidad reducida de donante no emparentado, presentando como complicaciones: enfermedad injerto contra huésped (EICH) cutáneo agudo grado II con buena respuesta corticoidea, positividad de citomegalovirus, nefrotoxicidad farmacológica, leucoencefalopatía multifocal progresiva leve e infección pulmonar fúngica. Tras suspensión de inmunosupresión no presenta EICH. En septiembre de 2018, se objetiva recaída extramedular cutánea con lesión infiltrativa en antebrazo, iniciándose radioterapia (x8 sesiones) y alcanzando respuesta completa. En noviembre de ese mismo año reaparecen las lesiones de forma generalizada (Figura 1), iniciándose tratamiento con 5-Azacitidina con dosis reducida al 50%, y a partir del 3º ciclo a dosis plenas (x9 ciclos) sin alcanzar respuesta.



Figura 1.

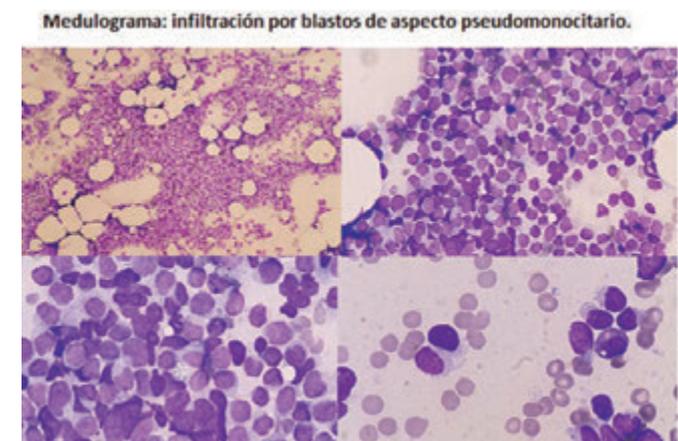


Figura 2.

Se realiza irradiación corporal total alcanzándose respuesta completa. En enero de 2020 presenta nueva recaída cutánea subcostal y recaída medular (con infiltración de un 83% de blastos de aspecto pseudomonocitario en medulograma (Figura 2)). En este momento se solicita a la Comisión de Farmacia la aprobación de Tagraxofusp y se reinicia 5-Azacitidina como terapia puente. Tras el primer ciclo presenta pancitopenia severa que requiere ingreso. Ante empeoramiento franco de estado general, se inicia tratamiento paliativo falleciendo finalmente el paciente.

Dicusión Y Conclusiones: La NCDPB es una hemopatía rara que predomina en hombres adultos (alrededor de 65 años). Su presentación más frecuente es cutánea, con lesiones únicas o múltiples, distribuidas en placas e incluso nódulos que pueden afectar a diferentes regiones. La mayoría de pacientes presentan infiltración medular a lo largo de su evolución, aunque no siempre está presente al diagnóstico. En estadios avanzados puede existir compromiso de otros órganos. No existe consenso acerca del tratamiento óptimo. La realización de TPH alogénico como terapia de consolidación en pacientes candidatos, presenta medianas de supervivencia superiores a aquellos pacientes tratados exclusivamente con quimioterapia. Tagraxofusp es un fármaco anti-CD123 aprobado por la FDA en diciembre del 2018. El único estudio randomizado publicado muestra una supervivencia del 59% a los 18 meses y del 52% a los 24 meses en pacientes tratados en primera línea, mientras que los pacientes con terapias previas presentan una supervivencia media de 2,8 meses (0,7-14), alcanzándose respuestas globales en el 90% de los pacientes en primera línea y 67% en aquellos con terapias previas. Cabe destacar que la baja frecuencia de la enfermedad, la complejidad diagnóstica, así como la gran diversidad de tratamientos empleados dificulta el manejo de este tipo de pacientes. Asimismo, el pronóstico de la enfermedad independientemente de la actitud terapéutica es desfavorable, lo que se traduce en una elevada mortalidad y una supervivencia global baja.

Conflicto de Intereses: Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con el artículo.

PB-046

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA REFRACTARIA EN FORMA DE NECROSIS DE MÉDULA ÓSEA: REPORTE DE UN CASO

Íñiguez García R¹, Poza Santaella M¹, Mirás Calvo F¹, Zamanillo Herrero I¹, García Sánchez C¹, Vera Guerrero E¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, Gil Alos D¹, Gil Manso R¹, Colmenares Gil R¹, Gómez Rojas S¹, Pérez Segura G¹, Carreño Gómez-Tarragona G¹, Espinola Benza M¹, Martín Ramos ML¹, Fernández Guijarro M¹, Ceden Romero T¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: la necrosis de médula ósea (NMO) es una entidad clínico-patológica diagnosticada de forma muy infrecuente en biopsias de médula ósea (BMO) de pacientes vivos. Se caracteriza por un proceso de hipoxemia y fallo de la microcirculación que da lugar a muerte celular del estroma medular sin daño de la cortical ósea. El 90% de las NMO están relacionadas con neoplasias hematológicas, especialmente de estirpe linfocítica. Los síntomas más frecuentes son el dolor óseo y la fiebre.

Objetivo: Presentar el caso de un paciente con diagnóstico de NMO en el contexto de leucemia mieloide aguda (LMA) refractaria al tratamiento. Presentación del caso: varón de 56 años que se presenta con dolor óseo generalizado, púrpura, bicitopenia y leucocitosis de 102.000/μl con un 47% de blastos en sangre periférica (SP). En el aspirado medular (AMO) 40% de blastos mieloides, por inmunofenotipo CD117+ con CD34, HLADR y CD13 negativos, sin otras aberrancias y sin alteraciones moleculares. Se asume LMA con maduración de alto riesgo (cariotipo complejo con del17p) según la clasificación de la *European Leukemia Net* (ELN) 2017. Recibe esquema de inducción 3+7 con buena tolerancia y regeneración en SP a día +24. En el AMO tras la inducción se observa un 10% de blastos morfológicamente diferentes y con cambios en el inmunofenotipo hacia serie monocítica (CD117-, CD34-, HLADR+, CD68+, CD64-), ausentes al diagnóstico. El estudio genético mantiene cariotipo complejo con del17p. Se inicia esquema de rescate FLAG-Ida con regular tolerancia por mucositis grado 4 y con regeneración periférica incompleta (trombopenia y neutropenia grado 3) al alta a día +20. A día +31 de FLAG-Ida, tras la normalización de cifras y de LDH, se realiza estudio medular y se objetiva respuesta completa

morfológica con EMR de 0.02% por citometría. Dos semanas después el paciente acude febril y con fuerte dolor óseo, 19.000 plaquetas/ μ l (previas 54.000), 7.200 leucocitos/ μ l (2.200) y LDH de 6150 U/L (250). En el frotis se objetiva cuadro eritroblástico con un 2% de blastos. En el AMO se observan aisladas células con núcleo picnótico sobre un fondo de material amorfo.

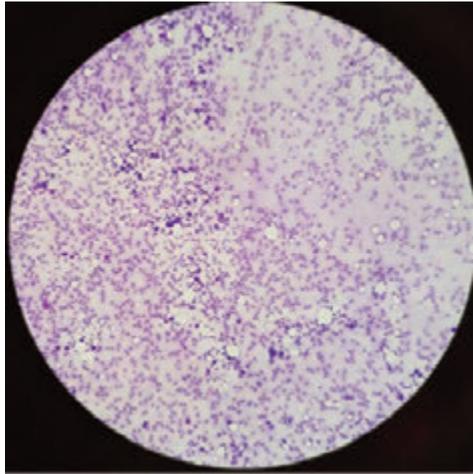


Figura 1. Citomorfología de aspirado de médula ósea.

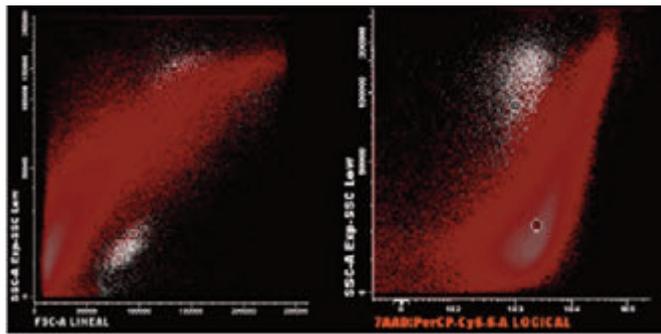


Figura 2. Citometría de flujo de aspirado de médula ósea (izquierda: tamaño en el eje X, complejidad en el eje Y; derecha: TAAD en el eje X, complejidad en el eje Y).

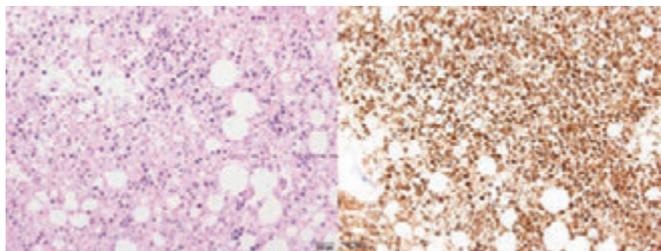


Figura 3. Morfología de biopsia de médula ósea (izquierda: hematoxilina-eosina; derecha: mieloperoxidasa).

Inmunofenotípicamente el 99.4% de la celularidad presenta mínimo tamaño y complejidad (debris) y es positiva para 7-aminoactinomicina D (7-AAD), marcador que penetra en el citoplasma cuando se destruye la membrana celular. La BMO encuentra abundante material amorfo eosinofílico y una infiltración mayor del 50% por blastos MPO+ por inmunohistoquímica. Como tratamiento sintomático se inicia citarabina a dosis bajas (1 gramo cada 12 horas) durante 2 días, con descenso de LDH y persistencia de la fiebre. A día +7 repuntan súbitamente la LDH y el dolor óseo, por lo que se limita el esfuerzo terapéutico hasta el fallecimiento del paciente a día +10.

Conclusiones: La prevalencia de la NMO antemortem en leucemias agudas es 0.3-2%, aunque puede estar infraestimada ya que en condi-

ciones normales únicamente se realiza AMO. La NMO asocia peor pronóstico en la LMA (menor supervivencia libre de progresión y menor supervivencia global), independientemente del tratamiento quimioterápico recibido y del momento en el que debuta la NMO. En los pacientes con LMA que debutan con intenso dolor óseo planteamos la posibilidad de realizar BMO, ya que parece condicionar el pronóstico.

Conflicto de intereses: los autores no declaran conflictos de intereses.

PB-047

PIODERMA GANGRENOSO EN PACIENTE CON SINDROME MIELODISPLÁSICO EN TRATAMIENTO CON DECITABINA

Serrano Martínez Ana¹, Martínez Hellín Ángela², Berenguer Romero María Dolores³, Palacios Torres Cynthia Guadalupe¹, Gómez Catalán Irene¹, Montoya Morcillo Maria del Camen¹, Sánchez Jaén María¹, Ibañez García Ángela¹, Romero Macías Juan Ramón¹

¹Hospital General Universitario de Albacete; ²Hospital Universitario San Cecilio; ³Hospital Universitario Doctor Peset

Introducción: El pioderma gangrenoso se incluye dentro de las denominadas dermatosis neutrofílicas de baja incidencia (3 a 10 casos por millón de habitantes al año). Más de la mitad de los casos están asociados a una enfermedad sistémica de base, entre ellos, pacientes con patología mielóide y pacientes inmunodeprimidos.



Figura 1. Lesión cutánea del paciente sugestivo de pioderma gangrenoso.

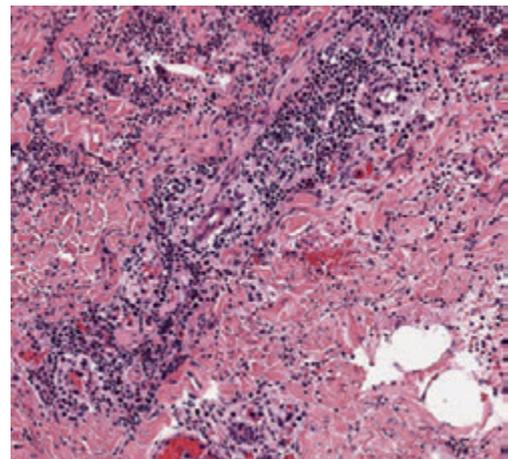


Figura 2. Biopsia cutánea teñida con hematoxilina-eosina. Áreas con predominancia de neutrófilos e infiltración por células más grandes de aspecto inmaduro (blastos mieloides).

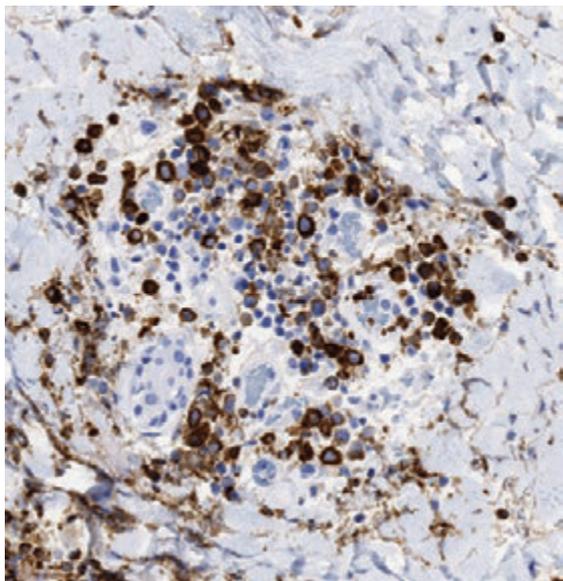


Figura 3. Infiltración cutánea por células blásticas CD34 positivas.

Material y Métodos: Paciente de 54 años con antecedentes de hepatitis C crónica, diagnosticado en 2015 de leucemia mieloide aguda M5a según la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB), NPM1 positivo, FLT3 negativo. Recibió tratamiento de inducción con Idarubicina 12mg/m² y citarabina 200mg/m² (3+7), negándose a continuar tratamiento de consolidación y trasplante autólogo de médula ósea. Continuó controles periódicos en consulta de hematología hasta que en 2017 se sospecha de recidiva. Se repitió estudio de médula ósea, siendo diagnosticado de síndrome mielodisplásico tipo anemia refractaria con exceso de blastos, NPM1 positivo, FLT3 negativo iniciando tratamiento con decitabina 20mg/m². Tras recibir el tercer ciclo de decitabina, el paciente acudió a urgencias por aparición, tras un pequeño traumatismo en cara externa de codo derecho, de una lesión cutánea con crecimiento progresivo (Figura 1). En el momento de la exploración se objetivó una placa de morfología anular con bordes sobreelevados, violáceos, algo infiltrados y centro ulcerado, friable. Esta lesión fue sugestiva de pioderma gangrenoso. Se realizó biopsia de la lesión y comenzó tratamiento con metilprednisolona 30mg al día vía oral y clobetasol tópico. La evolución de la lesión cutánea fue satisfactoria con el tratamiento pautado. En la biopsia de lesión (Figura 2) se observaban áreas de infiltración neutrofílica típicas de pioderma gangrenoso, pero acompañadas de una infiltración de células de aspecto inmaduro (blásticas), positivas para CD34 (Figura 3). El diagnóstico final fue de dermatosis neutrofílica y recidiva leucémica. Se informó al paciente de la necesidad de reiniciar tratamiento para su enfermedad, pero se negó a recibirlo ya que en ese momento mantenía muy buen estado general. Una semana después, acudió a urgencias por un pico febril de 39°C acompañado de tos seca, sugestivo de probable infección vírica, negándose a ingresar, siendo dado de alta con tratamiento antibiótico. Tres días después el paciente volvió a urgencias por persistencia del cuadro febril, disnea y desaturación. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por infección respiratoria de vías bajas en paciente inmunodeprimido. En UCI se instauró tratamiento antibiótico, antivírico y antifúngico con muy mala evolución del paciente, falleciendo dos días después.

Conclusiones: El pioderma gangrenoso se debe a una actividad descontrolada del sistema inmune, predominantemente los neutrófilos. La histología no es patognomónica, pero debe realizarse para excluir otras causas (infecciosas, vasculitis, tumorales...). El tratamiento se basa en inmunosupresores tópicos y/o sistémicos, de primera elección los corticoides. Hay muy pocos casos descritos en pacientes en tratamiento con fármacos hipometilantes y hasta la fecha solo habían sido descritos con azacitidina y guadecitabina. Esta es el primer caso descrito en un paciente en tratamiento con decitabina y además se asoció a una recaída leucémica que hasta ese momento no había sido objetivada a nivel sistémico.

Declaración de conflicto de intereses: nada que declarar.

Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

PB-048

EXPERIENCIA CON IBRUTINIB EN VIDA REAL EN UN HOSPITAL COMARCAL

Bobes Fernández A.M.¹, Taboada Alameda F.¹, Ramirez Garcia I.¹, Fernández Bobela R.¹, Chamorro Fernández C.¹

¹Hospital Vital Álvarez Buylla, Mieres

Introducción y Objetivo: Ibrutinib es un inhibidor de la tirosín quinasa de Bruton aprobado en monoterapia en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) en primera línea o que han recibido al menos un tratamiento previo, en linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario y en macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo o en primera línea si no hay indicación de inmunoterapia. Su posología varía según el tipo de discrasia hematológica desde los 420 mg (LLC y MW) hasta los 560 mg (LCM). Es de administración oral. Su empleo ha supuesto un cambio drástico en el tratamiento de las patologías comentadas anteriormente así como en la calidad de vida del paciente. Nuestro objetivo es conocer el perfil del paciente tratado con Ibrutinib en un hospital comarcal con un área sanitaria aproximada de 65.000 habitantes.

Metodos: Estudio descriptivo retrospectivo (febrero 2018-febrero 2020) de los pacientes tratados con Ibrutinib en cualquiera de las indicaciones en el Hospital Vital Álvarez Buylla de Mieres analizando características demográficas, clínicas y biológicas junto con efectos secundarios y respuesta al tratamiento.

Resultados: Se incluyen en el estudio un total de 15 pacientes (66% mujeres y 33% hombres) con una media de edad de 77 años (51-92). ECOG mediana 2. El 66% (10) diagnosticados de LLC, el 13% (2) de LCM, el 13% (2) de MW y el 6% (1) de linfoma cerebral primario (uso compasivo). Todos los pacientes se encontraban al inicio de tratamiento en un estadio avanzado. En cuanto a los pacientes con LLC, el 50% recibió tratamiento de primera línea y el 50% restante habían recibido al menos un tratamiento previo. Todos los pacientes con LCM y MW habían recibido uno o más tratamientos previos. Nuestra cohorte presentó el siguiente perfil de efectos adversos: 20% no presentaron ninguno, 40% hemorragia de grado I-II, 5% hemorragia de grado III-IV, crisis hiperuricémicas 13%, citopenias 2%, afecciones gastrointestinales 6% e infecciones 6%. Del total analizado, 12 (80%) continúan el tratamiento activamente, objetivándose tres éxitos por progresión de enfermedad. Han alcanzado remisión completa de su enfermedad a día de hoy 9 pacientes (60%). Los 3 restantes se encuentran en remisión parcial.

Conclusiones: El tratamiento con Ibrutinib en monoterapia obtiene muy buenas tasas de respuesta mejorando drásticamente la calidad de vida del paciente. La toxicidad del fármaco en nuestro centro es similar a la descrita en la literatura con un 80% de pacientes que prestaron algún efecto secundario, sin embargo estos fueron fácilmente subsanables y no obligaron a la discontinuación del tratamiento. Objetivamos una respuesta parcial o completa en el 80% de los pacientes.

PB-049

EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DEL USO DE RITUXIMAB - VENETOCLAX EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Pimentel Villar Ma¹, De León Marcano E¹, Jiménez Moreno M¹, López Márquez TJ¹, Almagro Torres F¹, López López JA¹

¹Hospital Universitario de Jaén

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es un síndrome linfoproliferativo crónico caracterizado por la proliferación de linfocitos B clonales inmunológicamente incompetentes. La enfermedad tiene un curso clínico heterogéneo. La identificación de factores clínicos y marcadores pronósticos es de gran importancia para el enfoque terapéutico. Se trata del tipo más frecuente de leucemia, con una incidencia de 5 casos/100.000 hab/año. La edad media al diagnóstico es de 72 años, con predilección por los varones con una relación 2:1. Venetoclax es el primer fármaco dirigido a la proteína BCL2 en células cancerosas aprobado por la FDA. BCL2 es parte de la vía de señalización del p53 y regula la muerte celular programada, la apoptosis; esta proteína se encuentra sobreexpresada en muchos pacientes con LLC. Esto confiere una mayor resistencia a fármacos y una mayor supervivencia a las células neoplá-

sicas.

Objetivo: Describir el perfil de paciente tratado con Rituximab-Venetoclax desde su incorporación en la práctica clínica, así como analizar su evolución y respuesta.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes tratados con R-Venetoclax en nuestro centro en el periodo desde enero hasta mayo de 2020. Se analizan criterios de inicio y respuesta al tratamiento, alteraciones genéticas, duración y suspensión del tratamiento, así como los principales efectos adversos.

Resultados: Se han incluido tres pacientes, siendo varones todos ellos (100%), con rango de edades entre 57 y 64 años. (Tabla 1).

Tabla 1.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
RAI	4	1	2
BINET	C	B	B
TP53 y/o del17p	No mutado	No mutado	No mutado
IGHV	No mutado	Mutado	Mutado
Otras mutaciones	Deleción 13q	-	-
Líneas de tratamiento	1ª línea RfX5→RC → Tres años más tarde progresión → 2ª línea con Ibrutinib → Tres años más tarde toxicidad (inflamación) → 3ª línea con R-Venetoclax x2 (actualidad)	1ª línea RfX4→RC → Tres años más tarde progresión → Se inicia 2ª línea con R-Venetoclax x4 (actualidad)	1ª línea RfX6→RC → Ocho años más tarde progresión → 2ª línea con R-Venetoclax x3 (actualidad)

En todos los pacientes se determinó la mutación de TP53 y/o del 17p, siendo negativa en todos ellos. También se determinó el estado mutacional de IGHV, siendo positiva en dos de ellos (66,7%).

En todos los casos se administró R-FC en primera línea, alcanzando respuestas completas con progresión varios años después. En uno de los casos (el cual presenta IGHV no mutada) se utilizó Ibrutinib como segunda línea, siendo empleado R-V como tercera línea (33,3%). En el resto de casos, aquellos sin mutación TP53 y con IGHV mutada, se empleó R-V como tratamiento de segunda línea (66,7%).

Tabla 2.

	Previo a Rituximab - Venetoclax n(%)	Tras inicio Rituximab - Venetoclax n(%)
Citopenias*	2 (66,7%)	2 (66,7%)
Aumento linfocitos**	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Adenopatías	2 (66,7%)	2 (66,7%)
Esplenomegalia	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Síntomas B***	1 (33,3%)	1 (33,3%)

*Citopenias: Hb<10g/dl, Plaquetas<100.000/mm3, PMN<1.000/mm3.

**Duplicación en 6 meses/aumento >50% en 2 meses.

***Pérdida de peso, fiebre, sudación nocturna...

En todos los casos se determinó la mutación de TP53 y/o del 17p, siendo negativa en todos ellos. También se determinó el estado mutacional de IGHV, siendo positiva en dos de ellos (66,7%). En todos los casos se administró R-FC en primera línea, alcanzando respuestas completas con progresión varios años después. En uno de los casos (el cual presenta IGHV no mutada) se utilizó Ibrutinib como segunda línea, siendo empleado R-V como tercera línea (33,3%). En el resto de casos, aquellos sin mutación TP53 y con IGHV mutada, se empleó R-V como tratamiento de segunda línea (66,7%). (Tabla 2)

Conclusiones: Rituximab-Venetoclax ha demostrado tener una eficacia similar a los estudios en vida real y ensayos pivotaes, con un perfil de toxicidad similar y con una baja incidencia de complicaciones que requieran hospitalización. Todos los pacientes se encuentran completando tratamiento en la actualidad, con buena tolerancia y sin haber presentado efectos adversos relevantes ni datos de lisis tumoral por el momento.

PB-050

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA Y EFECTOS SECUNDARIOS DE FÁRMACOS ANTIDIANA ESPECÍFICOS EN SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Sánchez Romero I¹, Domínguez Muñoz MA¹, Calama Ruiz-Mateos V¹, Ríos Herranz E¹, Couto Caro C¹

¹Hospital Univ Nuestra Señora de Valme

Introducción: El uso de las nuevas terapias dirigidas contra dianas mo-

leculares en síndromes linfoproliferativos (SLP) ha supuesto un cambio en el manejo de estos pacientes. En la leucemia linfática crónica y macroglobulinemia de Waldenström se emplean fármacos como Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax y lenalidomida.

Objetivo/Método: Analizar la eficacia en términos de respuesta y efectos adversos en una serie de pacientes que reciben fármacos diana específicos en el tratamiento de SLP (LLC, MW y linfoma folicular (LF)). Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico en un periodo de 5 años (Julio 2015-2020).

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes (mediana edad: 70 años, rango 63-75). Se emplearon en LLC (n=30), MW (n=8), LF (n=5) y linfoma del manto (n=1). Las características detalladas se reflejan en la Tabla 1.

De los pacientes con Ibrutinib (26 LLC y 8 MW), 7 lo recibieron en 1ª línea, 27 en R/R. La mediana de tiempo de empleo fue 5 meses (rango 1-48). La suspensión fue necesaria de manera indefinida en un 21% de los pacientes por progresión de su enfermedad de base (n=4) ó efectos 2os (n=2). Los 13 restantes fueron éxitos encontrándose bajo tratamiento. Los que continuaron (n=15) mantuvieron respuesta con buena tolerancia siendo el efecto 2º más frecuente la neutropenia (n=21) e infecciones respiratorias (n=10). Los pacientes tratados con Idelalisib lo hicieron en R/R (n=3 LF, n=1 LLC). 75% precisaron suspensión manteniéndose en activo sólo un paciente. La mediana de tiempo de tratamiento fue 6 meses. Venetoclax se administró en 7 pacientes (todos en LLC) siendo 1ª línea (n=3), combinado con Obinutuzumab (n=2), monoterapia (n=1) y 2ª línea (n=4). Todos salvo 1 se encuentran en tratamiento activo con muy buena tolerancia. El efecto 2º más frecuente fue anemia (n=3) y neutropenia (n=3). Los que recibieron Lenalidomida (n=3) lo hicieron en R/R. En la tabla 2 se describe la frecuencia de efectos adversos. Del total de nuestra población, 29 permanecen vivos en el momento actual del estudio, siendo la causa de éxitos más frecuente progresión de su hemopatía (n=7) seguido de infecciones (n=4).

Conclusión: En nuestra experiencia estos fármacos presentan efectos adversos frecuentes pero la mayoría leves y tolerables. La causa más frecuente de finalización fue la progresión de su hemopatía.

Los eventos adversos más frecuentes fueron las citopenias y alteraciones tracto GI, la mayoría de grado 1-2 permitiendo su empleo a largo plazo con beneficios en cuanto a respuesta con perfil de toxicidad aceptable, teniendo en cuenta el perfil de nuestra población, la mayoría de edad avanzada y en situación de R/R.

Tabla 1.

Línea	Ibrutinib	Idelalisib	Lenalidomida	Venetoclax	Rituximab-Venetoclax	Obinutuzumab-Venetoclax
1ª	7	-	-	1	-	2
R/R	27	4	3	3	1	-

Tabla 2.

Efectos secundarios	Hematológicos (citopenias)	Musculoesqueléticas	Digestivas	Sanguíneas	Cardíacas	Cutáneas	Infecciosas
N	29	6	13	11	1	8	10

Tabla 3.

Complicaciones hematológicas	Anemia	Neutropenia	Trombopenia
Grado I	10	3	4
Grado II	6	10	4
Grado III	2	7	1
Grado IV	2	1	-

PB-051

TOS, PANSINUSITIS Y RASH CUTÁNEO: A PROPÓSITO DE UN CASO DE LLC-B

Sánchez Llorca P¹, Alcalde Mellado P¹, Martín Domínguez F¹, Mohigefer Barrera J², De la Cruz Vicente F¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España; ²UGC Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España

Introducción: La LLC-B es una proliferación clonal linfóide que constituye la neoplasia hematológica más frecuente en países occidentales, con afectación predominante en la tercera edad. La gran mayoría de los pacientes se muestran asintomáticos al inicio, y un tercio de ellos no requieren tratamiento durante su curso evolutivo. En aquellos pacientes, que, por el contrario, desarrollen síntomas como pérdida de peso (en ausencia de otra causa que la justifique), síntomas B, citopenias infiltrativas, duplicación del tiempo linfocitario inferior a 6 meses (con recuentos al menos de $30 \times 10^9/l$), esplenomegalia palpable al menos 5 cm bajo el reborde costal o adenopatías bulky o progresivas, se debe considerar inicio de tratamiento. De forma menos frecuente, se objetiva infiltración orgánica por la leucemia linfática crónica (renal o pulmonar), siendo ésta indicación de inicio de tratamiento.

Descripción Del Caso: Mujer de 65 años en seguimiento por Leucemia linfática crónica estadio IA diagnosticada en marzo de 2011, con presencia de una trisomía del 12 y un estado mutacional de la cadena pesada de la inmunoglobulina mutado. En noviembre de 2019, comienza con síndrome tusígeno e insuficiencia respiratoria de 3 meses de evolución, con expectoración purulenta de forma puntual, por lo que se realizan pruebas microbiológicas y realizando varios ciclos de antibiótico (macrólidos, penicilinas, quinolonas, piperacilina-tazobactam), sin respuesta. En este contexto, comenzó con pérdida de peso progresiva y aparición de lesiones papulonodulares en glúteo izquierdo. A pesar de tener un estado general conservado, se objetiva discreta taquipnea con murmullo vesicular conservado con sibilancias espiratorias en ambos campos. Se realiza: 1. TC de tórax con resultado de aumento no significativo de sus adenopatías supra e infra diafragmáticas y datos de bronquiolitis inespecíficas. 2. TC de senos paranasales con cambios inflamatorios sinusales de predominio esfenoidal y etmoidal derecho. 3. Fibrolaringoscopia, en la se evidenció abundante contenido purulento, pero sin hallazgos macroscópicos ni aislamientos microbiológicos (bacterias, hongos, KOH). 4. Fibrobronoscopias. Tras tres procedimientos con lavado broncoalveolar, sin aislamientos microbiológicos y, a pesar de mostrar una mucosa endobronquial indemne, se decide biopsia endobronquial en la que se objetiva infiltración de la mucosa bronquial por LLC-B CD25+/CD5+/CD23-/CD38-. 5. Biopsia cutánea. Al mismo tiempo, se realiza a nivel de glúteo izquierdo que, igualmente fue compatible con infiltración por su LLC de base.

Diagnóstico diferencial: Proceso infeccioso vs enfermedades autoinmunes o infiltración por su LLC-B: 1. Proceso infeccioso. A pesar de tener pruebas de imagen compatibles con bronquiolitis infecciosa, el proceso infeccioso queda descartado por la ausencia de aislamientos microbiológicos y la falta de respuesta a tratamiento antibiótico/antifúngico. 2. Enfermedad autoinmune. En cuanto a la etiología autoinmune se descartó mediante la realización de pruebas extensas de autoinmunidad que resultaron negativas. 3. Infiltración por su LLC-B. Se confirma proceso infiltrativo en la biopsia bronquial excluyendo un proceso neoplásico primario.

Evolución: La paciente comenzó tratamiento con Rituximab-Bendamustina, con mejoría radiológica de las imágenes de bronquiolitis y la clínica respiratoria, pendiente de completar el tratamiento completo y realizar evaluación final.

Conclusiones: La infiltración endobronquial por la leucemia linfática crónica es anecdótica en la literatura. En aquellos pacientes con Leucemia linfática crónica B, con sospecha de bronquiolitis infecciosa, pero sin respuesta antibiótica y, sin documentación de germen infectante, es aconsejable la realización de una biopsia endobronquial a fin de confirmar la naturaleza infiltrativa y poder iniciar un tratamiento apropiado.

PB-052

REVISIÓN DE CASOS DE TRICOLEUCEMIA EN UN HOSPITAL COMARCAL

Urbano Ramos María Del Mar¹, Ramírez Duque Doris Adriana¹, Cruz Guerrero Antonio¹

¹Hospital Valle De Los Pedroches

Introducción: La tricoleucemia (TL) es un síndrome linfoproliferativo crónico (SLPC) de linfocitos B que se acompaña de esplenomegalia, pancitopenia con monocitopenia y presencia de células con proyecciones citoplasmáticas (tricoleucocitos) en sangre periférica y médula ósea. Es una enfermedad rara con una incidencia alrededor 2-3% de los síndromes linfoproliferativos crónicos leucemizados.

Objetivo: Revisión de pacientes diagnosticados de TL en nuestro servicio.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 4 pacientes diagnosticados de TL desde 01/01/ 2006 al 15/06/2020

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue 43 años. En el momento del diagnóstico. 1 enfermo tenía astenia y febrícula, otro dolor abdominal y vómitos y 2 asintomáticos. La esplenomegalia, neutropenia, monocitopenia y trombopenia se objetivó en todos. La pancitopenia estaba presente en 2 pacientes. En la biopsia ósea presentaban refuerzo reticulínico en 3 pacientes. Un sólo paciente presentó hallazgos sugestivos de TL en sangre periférica confirmandose mediante citometría de flujo. 1 paciente precisó esplenectomía diagnóstica-terapéutica., los 4 pacientes recibieron tratamiento en 1º línea con Cladribina alcanzando remisión completa (RC). Un paciente recayó a los 3 años recibiendo retratamiento con Cladribina consiguiendo RC con nueva recaída a los 2 años, recibiendo tratamiento con Pentostatina + Rituximab obteniendo RC y a los 7 años presentó transformación de la enfermedad a un linfoma anaplásico de células grandes ALK + y finalmente fue exitus.

Conclusiones: La TL típica presenta un pronóstico bueno con una supervivencia similar a la población general lo que se relaciona con la eficacia a los tratamientos habituales. Una minoría de pacientes evoluciona a formas más agresivas con transformación a nivel clínico e histológico a SLPC de alto grado de difícil control con quimioterapia como ha sido nuestra experiencia.

PB-053

IBRUTINIB EN PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

Sánchez Romero Irene¹, Domínguez Muñoz María Ángeles¹, Ríos Heranz Eduardo¹, Navajas Laguna Clara¹, Couto Caro Carmen¹

¹Hospital de Valme

Introducción: La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una entidad poco frecuente, más prevalente en varones, con una edad media de presentación a los 70 años. El curso clínico es variable, siendo asintomático en un 25% de los casos. El cuadro clínico es diverso; citopenias, megalias y síntomas secundarios a hiperviscosidad. La supervivencia es de unos 7-11 años y aproximadamente 1/3 de pacientes fallecerán por la enfermedad. No existe terapia estándar en primera línea ni en los que la enfermedad progresa. Ibrutinib es un fármaco aprobado e indicado por ficha técnica para su uso en esta patología.

Objetivos: Describir la respuesta, duración y toxicidad del uso de Ibrutinib en los pacientes diagnosticados de MW.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de N=7 pacientes MW diagnosticados en nuestro centro y que reciben tratamiento con Ibrutinib. La elección del esquema terapéutico se basó en la edad del paciente y sus comorbilidades.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 70 años (37-77), 5 hombres, 2 mujeres. Al diagnóstico el 86% de los pacientes presentaban citopenias, siendo la más frecuente la anemia (86%). Todos los pacientes recibieron quimioterapia intensiva antes del inicio de Ibrutinib, con una mediana de 3 (2-4) líneas previas. Las diferentes líneas y el tipo de respuesta quedan recogidas en la Tabla 1. En el tratamiento quimioterápico de 1ª línea, n=1 consiguió respuesta completa (RC), n=4 respuesta parcial (RP) y n=2 no respuesta (NR). El 100% de los pacientes recibió 2ª línea, alcanzando RP en 4 pacientes, RC en n=1 y NR en n=2. El 70% precisó 3ª línea, n=4 con RP y n=1 NR. 3 pacientes reciben 4ª línea, sin respuesta en ningún caso. Ibrutinib se utilizó en el 28% en 3ª línea, 28% en 4ª y en el 44% en 5ª línea. La mayoría de los pacientes lo toleraron bien, salvo un paciente que falleció por fibrilación auricular (FA). Las complicaciones hematológicas más frecuente fueron anemia (43%) y neutropenia (43%). La toxicidad no hematológica no implicó suspensión del fármaco pero sí reducción de dosis. Respecto a toxicidades no hematológicas destacamos, n= 1 FA y n=2, sangrado menor. Ver Tabla 2. En cuanto a la respuesta a Ibrutinib, n=2 alcanzaron algún tipo de respuestas (n=1, 31 meses de tratamiento y n=1 12 meses), n=5 suspendieron el tratamiento (n=3 por progresión, n=2 por éxitus). La progresión se objetivó con una mediana de tiempo de seguimiento de 11 meses. Los esquemas de rescate tras Ibrutinib se describen en la tabla 1. Actualmente 4 de 7 pacientes siguen vivos y 3 fueron éxitus siendo las causas: n=1 infecciosa y n=2 cardiovasculares.

Conclusión: Nuestra experiencia con el uso de Ibrutinib manifiesta que

ha sido bien tolerado, con pocos efectos secundarios, con respuesta en 2 de los 7 pacientes como 3ª y 4ª línea de tratamiento. Determinar el mejor esquema terapéutico en pacientes con MW está aún por definir. Probablemente el uso temprano de Ibrutinib tras la progresión ayude a alcanzar respuestas más duraderas. Dada la infrecuencia de la enfermedad, se debe favorecer el reclutamiento activo en ensayos clínicos y alcance del mayor número de centros. Solo así podremos establecer el esquema terapéutico más adecuado.

Tabla 1. Esquemas quimioterápicos.

	Línea previa a Ibrutinib	QT 1ª línea	Respuesta	QT 2ª línea	Respuesta	QT 3ª línea	Respuesta	QT 4ª línea	Respuesta	QT 5ª línea	Respuesta	QT 6ª línea	Respuesta
Paciente 1	3	RCD	RP	CFM + DM	RP	BTZ	RP	IBRUTINIB	En respuesta				
Paciente 2	4	RCD	RC	BTZ	NR	BDM	RP	RCD	NR	IBRUTINIB	NR	Fludabarina	RP
Paciente 3	2	CVP	RP	BDM + R	RC	IBRUTINIB	En respuesta						
Paciente 4	4	Clorambucilo + PDN	RP	Cladribina	RP	R	RP	RCD	NR	IBRUTINIB	No valorable (éxitus)		
Paciente 5	4	Clorambucilo	RP	RCD	RP	R + BDM	RP	BTZ + DM	NR	IBRUTINIB	NR	CHOP	RP
Paciente 6	3	RCD	NR	BDM + R	NR	BTZ	NR	IBRUTINIB	NR	R-CHOP	NR	CDA	RP
Paciente 7	2	RCD	NR	BTZ	RP	IBRUTINIB	No valorable (éxitus)						

* RCD: rituximab + ciclofosfamida + dexametasona; CFM: ciclofosfamida; DM: dexametasona; BTZ: bortezomib; CVP: ciclofosfamida + vincristina + prednisona; BDM: bendamustina; R: rituximab; PDN: prednisona; CHOP: ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona

Tabla 2. Toxicidad secundaria a Ibrutinib.

	Toxicidad hematológica	Toxicidad no hematológica
Paciente 1	Anemia GI-GII, linfocitosis	Algias, CVA, estreñimiento, prurito
Paciente 2	Neutropenia GIII	Diarreas
Paciente 3	-	Algias, diarreas, sangrado rectal
Paciente 4	Anemia, trombopenia	-
Paciente 5	Anemia GIV, neutropenia GIII	Prurito, epistaxis autolimitada
Paciente 6	Neutropenia GI	Hepática GI
Paciente 7	-	FA

* CVA: catarro de vías altas

97.2 mg/l. Dada la clínica, analítica compatible con infección por SARS-CoV-2 y la situación epidemiológica, inicialmente se sospecha COVID-19, sin embargo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la serología para SARS-CoV-2 son repetidamente negativas. Posteriormente se realiza medulograma donde se observan fenómenos de hemofagocitosis por lo que se sospecha síndrome hemofagocítico secundario cumpliendo seis de los ocho criterios diagnósticos; hemofagocitosis en médula ósea, fiebre, esplenomegalia, hiperferritinemia, citopenias y aumento de receptor soluble de IL-2 (31856 pgr/ml). Las serologías realizadas incluyendo EBV resultaron negativas. Además, las pruebas de imagen, la biopsia ganglionar y la citometría de flujo resultaron compatibles con LLC (28% de linfocitos B monoclonales con fenotipo característico).

Resultados Y Evolución: Se diagnostica de Leucemia Linfática Crónica de pronóstico genético y molecular intermedio (IGVH no mutado, delección gen ATM), estadio II-IV Rai / C Binet que debuta con síndrome hemofagocítico asociado e insuficiencia renal, hepatitis y coagulopatía de consumo secundaria. Inicia corticoterapia con normalización de la función renal y reducción progresiva de los parámetros de inflamación, con persistencia de alteración hepática por lo que se asocia Etopósido con mejoría. Se desestima tratamiento con Ibrutinib por riesgo de reactivación del Síndrome hemofagocítico, recibiendo posteriormente tratamiento con Venetoclax.

Conclusión: El síndrome hemofagocítico es una enfermedad infrecuente de gran importancia clínica dada su gravedad. La infección por SARS-CoV-2 comparte características similares con el síndrome hemofagocítico, por ello debemos considerarlo dentro del diagnóstico diferencial, principalmente en aquellos pacientes que tengan factores de riesgo para desarrollarlo, como en este caso, síndrome linfoproliferativo, junto con otras enfermedades multisistémicas que presenten el mismo cuadro clínico. El inicio del tratamiento no debe retrasarse hasta disponer de un diagnóstico de certeza. Se deben evitar factores que puedan desencadenar una reactivación al considerar el tratamiento de la enfermedad de base.

Se declara que no existen conflictos de interés.

PB-055

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T SERIE DE CASOS CLÍNICOS

Ortega Nadal Paula¹, Guedes Mesa Susej¹, Lemes Quintana Cristina¹, Losada Maria Del Carmen¹, Abdelfatah Mohamed Sucaina¹, Romero Khoury Cristina¹, Bosch Benítez José Miguel¹, Peri Valeria Luciana¹, González San Miguel José David¹

¹Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil

Introducción: La leucemia prolinfocítica T es una neoplasia de células T, caracterizada por la proliferación de linfocitos de talla pequeña y mediana, fenotipo de célula T madura y origen postímico. Tiene un curso clínico agresivo, manifestándose con adenopatías, hepatoesplenomegalia, e infiltrados cutáneos, así como con marcada linfocitosis en sangre periférica e infiltración de médula ósea. Es típica su baja frecuencia, con una incidencia aproximada de 2/1.000.000 individuos. Sin embargo, en nuestro centro se han diagnosticado en sólo cuatro meses, tres casos de LPL-T, en los que se evidencia una escasa expresividad clínica y la necesidad de apoyo sobre las técnicas de laboratorio para definir este síndrome linfoproliferativo. Dado lo inusual que resulta esta tasa diagnóstica, hemos recogido y comparado los casos.

Métodos: Realizamos un estudio descriptivo y longitudinal en el que se incluye una serie de tres pacientes diagnosticados de LPL-T entre Diciembre de 2019 y Marzo de 2020. Comparamos datos epidemiológicos y clínicos, pruebas diagnósticas, y los criterios definitorios de tratamiento.

Resultados: 2/3 de los pacientes son varones. El rango de edad comprende desde los 50 hasta los 85 años. Sólo uno de los tres pacientes presentó sintomatología al diagnóstico (infecciosa), otra durante el seguimiento (plaquetopenia). Hubo un debut agudo, y dos casos de instauración progresiva. Los tres presentan la descripción morfológica definitoria, y el inmunofenotipo clásico de neoplasia T madura, dos con patrón atípico (doble positividad de CD4+ y CD8+). En los tres casos se detectan alteraciones genéticas diagnósticas (expresión de TCL1, RCT clonal, Del 11q22.3). La linfocitosis, es el denominador común. Dos pacientes cumplieron criterio para inicio de tratamiento.

Conclusiones: Ninguno de los tres pacientes debutó con la sintomato-

PB-054

COVID-19 O SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO? A PROPOSITO DE UN CASO CLÍNICO

Almela Gallego Ágata¹, Vidan Estévez Julia¹, Vidal Manceño María Jesús¹, Fuertes Núñez Marta¹, Fernández Rodríguez Silvia¹, Castellanos Alonso Marta¹, Ballina Martín Belén¹, Ahmadi Sabbagh Abdolah¹, Padilla Conejo Irene¹, Martínez Robles Violeta¹, Rodríguez García José Antonio¹

¹Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Hematología y Hemoterapia

Introducción: La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 ha supuesto un reto en el diagnóstico diferencial de algunas patologías con hallazgos similares. El Síndrome Hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome grave secundario a una activación excesiva del sistema inmune. Se han descrito formas asociadas a infecciones, a neoplasias hematológicas, inmunodeficiencias y a fármacos. El diagnóstico de HLH se basa en los criterios que se utilizaron en el ensayo HLH-2004 (identificación de una mutación en un gen HLH o cumplir cinco de los ocho criterios diagnósticos). Presentamos el caso de un paciente con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y síndrome hemofagocítico secundario que inicialmente fue considerado infección por SARS-CoV-2.

Material y Métodos: Varón de 46 años que ingresa el 04/05/2020 por fiebre y tos de una semana de evolución, además, presentaba bulto cervical y pérdida de peso desde hacía 3 meses. En la exploración física destaca adenopatía cervical de 1.5 cm, axilar izquierda de 1.5 cm y esplenomegalia de 5 cm. Analíticamente: Hemoglobina 8.5 g/dl, Leucocitos 2400x10³/uL, Linfocitos 1200x10³/uL, Fibrinógeno 187 mg/dL, Plaquetas 107000x10³/uL, TP 56%, TTPa 39.5s, Dimero D 13453mg/ml, Creatinina 2.06 mg/dL, GPT 446 UI/L, GOT 493UI/L, LDH 1123 U/L, Triglicéridos 215 mg/dL, Ferritina 12263 ng/mL, PCR

logía típica de la LPL-T (forma de presentación habitual), demostrando la heterogeneidad clínica, y la relevancia del análisis citomorfológico, complementado por el inmunofenotipo, el estudio citogenético e inmunológico para realizar un diagnóstico certero y un correcto diagnóstico diferencial respecto a otros síndromes linfoproliferativos crónicos. Dada la incidencia en nuestra población y la existencia de formas de presentación atípica creemos que es posible que sea una patología infradiagnosticada.

PB-056

EXPERIENCIA EN EL USO DE IBRUTINIB EN PRIMERA Y SUCESIVAS LINEAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN UN HOSPITAL COMARCAL

Bobes Fernández A.M.¹, Chamorro Fernández C.¹, Fernández Bobela R.¹, Ramírez García I.¹, Taboada Alameda F.¹

¹Hospital Vital Álvarez Buylla. Mieres.

Introducción y Objetivo: La leucemia linfática crónica (LLC) es una displasia hematológica que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos inmunoincompetentes de pequeño tamaño, aspecto maduro y fenotipo B. Su incidencia aproximada es de 5.7 casos por 100.000 habitantes/año. Edad mediana de 70 años y generalmente asintomática. El tratamiento estaría indicado si: síntomas B, mazacotes adenopáticos, esplenomegalia masiva o progresiva, duplicación linfocitaria, fallo medular progresivo o fenómenos autoinmunes que no se solucionan con inmunosupresores. El tratamiento convencional quimioterápico para esta patología se ha visto modificado por la aparición de Ibrutinib (inhibidor de la tirosín quinasa de Bruton) en España desde su autorización por la EMA el 24 de julio de 2014. Su empleo ha supuesto un cambio drástico en el tratamiento de la LLC así como en la calidad de vida del paciente. El objetivo de este trabajo es analizar y conocer el perfil del paciente con LLC tratado con Ibrutinib en el Hospital Vital Álvarez Buylla de Mieres (Asturias) con una población de área sanitaria aproximada de 65.000 habitantes.

Metodos: Estudio descriptivo retrospectivo (febrero 2018-febrero 2020) de los pacientes con LLC tratados con Ibrutinib en primera o sucesivas líneas en el Hospital Vital Álvarez Buylla de Mieres (Asturias), analizando características demográficas, clínicas y biológicas junto con efectos secundarios y respuesta al tratamiento.

Resultados: Se incluyen en el estudio un total de 10 pacientes (40% mujeres y 60% varones) con una media de edad de 78.6 años (66-92). La incidencia de la patología en nuestra área de población es de 7.6 casos por 100.000 habitantes/año. ECOG mediana 1-2. El 100% de los pacientes tenían un estadio Binet B-C y un estadio RAI de alto riesgo. Todos ellos presentaban un índice pronóstico CLL-IPi de alto riesgo. El 70% de los pacientes presentaron tp53 no mutado y el 80% de los pacientes IGHV mutado. De los 10 pacientes tratados con Ibrutinib, cinco (50%) lo hicieron como tratamiento de primera línea. El resto (50%) habían recibido al menos 1 línea previa de tratamiento (entre 2 y 3), principalmente Bendamustina-Rituximab o Clorambucilo-Rituximab. El 100% de los pacientes presentaban conglomerados adenopáticos masivos al inicio del tratamiento con Ibrutinib. El 50% además, presentaba también alguna citopenia. Se alcanzaron 5 respuestas completas (RC), 4 respuestas parciales (RP) a largo plazo y un fallecimiento por progresión de la enfermedad. En cuanto a toxicidad, 2 pacientes (20%) no presentaron ningún efecto secundario, 2 pacientes (20%) presentaron hiperuricemia, 1 paciente (10%) alteraciones gastrointestinales y 5 pacientes (50%) hemorragias de grado I-II. Ninguno de los efectos secundarios puso en peligro la vida del paciente o la continuación del tratamiento y todos fueron fácilmente subsanables.

Conclusiones: En nuestra población la incidencia de LLC es ligeramente superior a la media nacional, probablemente por tratarse de una población más envejecida. La excelente respuesta al tratamiento con Ibrutinib demostrada en la literatura queda patente en nuestra cohorte con un 90% de respuestas (5 con RC) a pesar de la edad avanzada de los pacientes y de que habían recibido varias líneas de tratamiento previas. A pesar de que el 80% de los pacientes sufrieron algún efecto secundario, todos ellos fueron fácilmente subsanables lo que hace del tratamiento con Ibrutinib un tratamiento seguro además de eficaz. Además, la buena tolerancia al fármaco oral queda patente al no haber ninguna discontinuación en nuestro grupo.

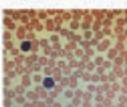
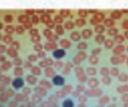
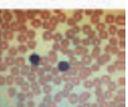
CASOS CLÍNICOS			
Epidemiología	Varón 65 años	Mujer 85 años	Varón 70 años
Antecedentes personales	No refiere	Hipertensión Dislipemia	En fumador
Estado inicial	Leucocitosis (19.200/mm3) Linfocitosis (16.510/mm3) No anemia/trombopenia Virus herpes Zoster	Leucocitosis (12.600/mm3) Linfocitosis (7.800/mm3) No anemia/trombopenia	Leucocitosis (13.000/mm3) Linfocitosis (8.200/mm3) No anemia/trombopenia
Anamnesis y Exploración física	Buen estado general; No síntomas B; No adenopatías periféricas, ni hepatosplenomegalia.		
	SP: Linfocitos pequeños, aspecto maduro, citoplasma basófilo, núcleo irregular y nucleolo.		
Pruebas complementarias			
	IF por CF: CD3+ = 95% Sobre CD3+ : CD4+ CD8+ 80%, CD4+ 4%, CD8+ 20%, CD2+ 98%, CD5+ 98%, CD7+ 100% Intensidad: Intensa.	IF por CF: CD3+ = 98% Sobre CD3+ : CD4+ 96%, CD4+ 4%, CD8 NEG CD2+ 31%, CD4+ 100%, CD7+ 100%	IF por CF: CD3+ = 92% Sobre CD3+ : CD4+ 99%, CD4+ 4%, CD8+ 20%, CD2+ 100%, CD5+ 100%, CD7+ 99%
	BCT: Clonalidad Gamma, delta 2% TCL: 65% FISH: Del 11q22.3 en 73%, p53 negativo.	BCT: Clonalidad Gamma. TCL: 90% FISH: Del 11q22.3 y p53 negativos.	BCT: Clonalidad Gamma, delta = 1% TCL: Negativo FISH: Del 11q22.3 y p53 negativos.
	Cariotipo SP: Normal	Cariotipo SP: 46, XX, inv(14)(2)(q7,-8E)	Cariotipo SP: Cromosoma 45XY, 45,7,-(16), inv(13), -13, 46,XY, inv(14)
	TAC- Total Body: Normal.	TAC- Total Body: adenopatías multifocales.	TAC- Total Body: Normal.
	Diciembre 2019	Marzo 2020	Diciembre 2019
Diagnóstico	Neoplasia T madura compatible con leucemia linfocítica variante célula pequeña.		
	T CD4+ CD8-	T CD4-	T CD4+ CD8-
Evolución	Aumento de linfocitos de 19.200 a 16.900. Cumple criterio para tratamiento (Duplicación de linfocitos en < 6 meses)	Aumento de linfocitos de 40.300 a 72.300. Cumple criterio.	Aumento de linfocitos de 8.200 a 15.500. No cumple criterio.
Tratamiento	Alectuzumab (Axi CD20) 6 ciclos + Ato-TPH	Paliativo (Edad avanzada, comorbilidad)	

Figura 1.

Síndromes Mielodisplásicos

PB-057

ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN NUESTRO CENTRO DE PACIENTES FIT CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Mena Santano Ana María¹, Muñoz López Francisco Daniel¹, Doblas Márquez Alberto¹, Pascual Cascón María Jesús, Isidro Muñoz Manuel, Contento Gonzalo Alejandro

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una enfermedad clonal de características heterogéneas. A pesar de que la edad de aparición media es de 70 años, el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) sigue siendo la única opción terapéutica curativa en estos pacientes. La utilidad de los scores pronósticos para decidir la mejor opción terapéutica está en revisión, viéndose necesario la introducción de datos moleculares para mejorar la estratificación pronóstica y su posterior decisión terapéutica.

Métodos: Hemos revisado en nuestro centro de manera retrospectiva los pacientes con diagnóstico de LMMC con criterios de TPH. Desde 2013 hasta 2019 fueron analizados 16 pacientes.

Resultados: De los 16 pacientes estudiados, 7 fueron sometidos a TPH. En este grupo, la edad media fue de 60 años y de 69 años en el grupo no TPH. La mediana de seguimiento fue de 41 meses (rango 8-92 meses) y de 31 meses (rango 9-64 meses) respectivamente en ambos grupos. Al diagnóstico, la media de blastos en médula ósea del grupo TPH fue 8,5% frente a 2,5 % del grupo no TPH. Respecto a cifras hemoperiféricas, encontramos en ambos grupos: plaquetas $98 \times 10^9/L$ vs $134 \times 10^9/L$ y leucocitos $8,18 \times 10^9/L$ vs $8,78 \times 10^9/L$. En el grupo TPH, en 6 pacientes la citogenética fue normal (85%) y 1 paciente (14%) con delección 20. En el grupo de no TPH en 6 pacientes (66%) era normal, en 2 (22%), pérdida de Y y 1 paciente (11%), delección del 7. En el grupo TPH, 3 pacientes (42%) presentaban esplenomegalia, en el grupo de no TPH solo 2 (22%). En el grupo TPH, 5 pacientes (71%) recibieron tratamiento previo con 5-Azacitidina (5AZA) con una media de ciclos de 3,6, en no TPH, 2 pacientes (22%), media de ciclos de 8. De los 7 pacientes sometidos a TPH, 2 eran de DE idénticos, 2 haploidénticos y 3 de DnE 10/10. Utilizando el score CPSS, en el grupo de no TPH: bajo riesgo en 5 pacientes (55%) intermedio 1 en 3 pacientes (33%) e intermedio 2 en 1 paciente (12%). En el grupo de TPH: bajo en 3 pacientes (43%), intermedio 1 en 2 pacientes (29%) e intermedio 2 en 2 pacientes (28%). La mortalidad en el grupo TPH fue de 57% (4) frente a un 11% (1) en no TPH. Las causas de muerte en trasplantados fueron: infecciosas, SOS y EICRa. Un 28% (2 pacientes) fallecieron en los primeros 100 días post-trasplante. El paciente no trasplantado falleció a causa de neumonía.

Conclusiones: El CPSS constituye una herramienta clínica que permite clasificar la LMMC según su riesgo y de esta manera tomar decisiones terapéuticas. Con la limitación del tamaño muestral, en nuestra serie no observamos diferencias entre ambos grupos y su posterior evolución. Al igual que ocurre en los Síndromes Mielodisplásicos, en la LMMC no se conoce el momento óptimo de realizar el TPH. Nuevos scores pronósticos podrían ser de utilidad en establecer la indicación y el tiempo óptimo para la realización del TPH en esta patología

Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

PB-058

DISCONTINUACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE TIROSIN KINASA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Navarro-Almenzar Begoña¹, Pérez López Raúl¹, Fernández Poveda Elena¹, Leal Rubio Juan Diego¹, Sánchez Villalobos María¹, Serrano Jara Claudia¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La suspensión de los ITKs ha sido un objetivo planteado ya a los pocos años de su aparición, sobre todo en aquellos pacientes con efectos secundarios donde se producía una disminución de la calidad de vida. Los primeros estudios STIM y TWISTER publicaron que cerca del 50% de los pacientes que se sometían a respuesta libre de tratamiento (RLT) permanecían en respuesta molecular profunda (RMP), sin necesidad que reintroducir el ITK, lo cual se ha confirmado en los más de 50 estudios posteriores.

Objetivos: Analizar el porcentaje de éxito y las características de los pacientes con LMC a los que se les suspende el tratamiento con ITK en nuestro medio.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo, donde se incluyeron los pacientes diagnosticados de LMC en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), que han discontinuado el tratamiento con ITK. Se analizaron los años de tratamiento, la causa de la discontinuación, el tipo de respuesta tras la suspensión y el porcentaje de éxito.

Tabla 1. Características de los pacientes sometidos a discontinuación en el HCUVA.

Sexo	Edad al diagnóstico	ITK	Causa discontinuación	Meses en alcanzar RMP	Años en ITK	Meses sin ITK	Respuesta actual	Causa relinco
1	Mujer	39	Imatinib	RMP m	38	13	6	RMS
2	Mujer	49	Bosutinib	Efectos 2º	36	10	38	RMS
3	Mujer	49	Imatinib	RMP m	12	10	8	RMS
4	Mujer	53	Imatinib	RMP m	12	9	3	RMS
5	Mujer	61	Dasatinib	RMP m	12	10	24	RMS
6	Mujer	24	Imatinib	RMP m	9	8	7	RMS
7	Hombre	34	Nilotinib	RMP m	3	3	13	RMS
8	Mujer	65	Imatinib	RMP m y efectos 2º	24	13	60	RMS
9	Hombre	52	Imatinib	RMP m y efectos 2º	36	11	8	RMS
10	Hombre	40	Dasatinib	RMP m	20	10	8	RMS
11	Mujer	66	Imatinib	RMP m y efectos 2º	26	5	2	RMS
12	Hombre	50	Imatinib	RMP m	24	14	8	RMS
13	Mujer	63	Imatinib	RMP m y efectos 2º	18	7	1	RMS
14	Hombre	34	Imatinib	RMP m y efectos 2º	18	10	40	RMS
15	Hombre	39	Imatinib	RMP m y efectos 2º	24	14	79	RMS
16	Mujer	30	Imatinib	RMP m y efectos 2º	24	6	6	RMP
17	Hombre	64	Imatinib	RMP m y efectos 2º	24	19	7	RMS
18	Mujer	24	Imatinib	RMP m	12	6	50	RMS

* La paciente 13 se sometió a una segunda discontinuación en Sept.19 que mantiene en la actualidad
ITK: inhibidor de tirosin quinasa; RMP: respuesta molecular; RMP m: respuesta molecular profunda mantenida

Resultados: De los 71 pacientes diagnosticados de LMC, se han sometido a discontinuación 18 pacientes. En el 78% de los casos, el ITK discontinuado fue imatinib, Dasatinib en el 11%, y Nilotinib y Bosutinib en el 5,5% cada uno. La media de tratamiento con el ITK fue de 10 años (3-18), y el tiempo en alcanzar una RMP, 18 meses (3-36). La causa de la discontinuación fue tener una RMP mantenida en 9 pacientes, y por efectos secundarios en otros 9 pacientes (en 2 de ellos a propia petición del paciente). Desde el inicio de la suspensión, 13 pacientes (72%) permanecen en RMP, mientras que 5 pacientes (28%) precisaron reintroducción del tratamiento: 4 por pérdida de RMP y 1 por aparición de efectos secundarios (cefalea), volviendo todos ellos a alcanzar RMP tras tres meses de tratamiento. La media de tiempo hasta la progresión fue de 3 meses (1-7). A uno de los 5 pacientes que se reintrodujo (10%) se intentó una segunda discontinuación siendo exitosa hasta el momento. Por tanto, 14 pacientes (78%) en total permanecen sin tratamiento ni pérdida de RMP hasta la fecha. Los pacientes llevan sin tratamiento una media de 25,5 meses (4-79). Solo un paciente lleva < 6 meses sin tratamiento. Todos estos datos están resumidos en la Tabla 1.

Conclusiones: Podemos concluir que el 78% de los pacientes que se sometieron a una discontinuación (1ª o 2ª intención) permanecen a día de hoy sin tratamiento ni pérdida de RMP. Estos datos distan de los re-

sultados de los ensayos clínicos posiblemente debido a que en la práctica clínica, la discontinuación se suele realizar en pacientes que han estado más años tanto en tratamiento (punto clave) y en RMP.

PB-059

USO ALTERNANTE DE DIFERENTES INHIBIDORES JAK1/JAK2, POSIBLE ESTRATEGIA TERAPEÚTICA CON UTILIDAD EN MIELOFIBROSIS PRIMARIA: A PROPOSITO DE UN CASO

Gutiérrez López de Ocariz X¹, Vera Guerrero E¹, Carreño Gómez-Taragona G¹, Buendía Ureña B¹, De Nicolás Sol R¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz N¹, Zamanillo Herreros I¹, Íñiguez García R¹, Poza Santaella M¹, Ayala Díaz R¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La mielofibrosis primaria (MFP) es la neoplasia mieloproliferativa crónica menos frecuente y la que peor pronóstico presenta. A día de hoy el único tratamiento curativo continúa siendo el trasplante alógeno de progenitores hematopoyético (alo-TPH) aunque dado el desarrollo de nuevos fármacos, sobre todo Ruxolitinib, la calidad de vida e incluso la supervivencia de estos pacientes ha mejorado en los últimos años.

Métodos: Se presenta el caso de un paciente con MFP con importante sintomatología asociada y frecuente demanda transfusional con buena evolución clínico-analítica tras combinación alternante de diferentes inhibidores JAK1/2. Se ha realizado una revisión de la bibliografía médica disponible sobre esta posible alternativa terapéutica sin encontrarse referencias al respecto.

Resultados: Varón de 48 años con diagnóstico en 2010 de MFP de muy alto riesgo según el MIPSS70-plus (mutación en JAK2, EZH2, ASXL1 y U2AF1; así como ausencia de citogenética de alto riesgo), es decir, <5% de supervivencia global a los 10 años. Se propuso al paciente someterse de inicio a alo-TPH, quien se negó por los riesgos implícitos de dicho procedimiento, por ello inició tratamiento con Hydrea con disminución de manifestaciones hiperproliferativas, respuesta citológica y mejoría sintomática que mantuvo durante 4 años. Posteriormente comenzó con pérdida de respuesta hematológica y aumento de esplenomegalia, iniciándose lenalidomida y corticoterapia sin objetivarse respuesta, por lo que en 2015, coincidiendo con su aprobación por parte de la EMA, se inicia ruxolitinib con muy buena respuesta, lográndose reducción masiva de esplenomegalia y respuesta hematológica alcanzando independencia transfusional. Esta situación se mantuvo durante casi 4 años, momento en el que perdió la respuesta hematológica y requirió importante soporte transfusional (anemia), a pesar de tener un control sintomático excelente. En ese momento se decide suspender ruxolitinib e iniciar tratamiento con Momelotinib (otro inhibidor JAK1/2) dentro de ensayo clínico, lográndose independencia transfusional y manteniendo control sintomático y de datos hiperproliferativos. El paciente presenta buen control durante 17 meses, cuando comienza nuevamente con sintomatología constitucional importante e incremento de esplenomegalia, aunque mantiene la independencia transfusional. Ante dicha situación se rota nuevamente a ruxolitinib, lográndose nuevamente buen control sintomático con reducción esplenomegalia y manteniendo la independencia transfusional hasta el momento actual (Junio 2020).

Conclusión: La combinación alternante de diferentes inhibidores del JAK1/2 pudiera permitir alcanzar un control clínico-analítico en estos pacientes, disminuyendo las necesidades transfusional y mejorando la calidad de vida y la condición física, haciéndolos menos vulnerables a otras complicaciones propias de la enfermedad y aumentando así su supervivencia, lo que resultaría especialmente útil en aquellos pacientes no candidatos a alo-TPH. No obstante estos agentes no actúan como “modificadores de la enfermedad”, ya que no son capaces de eliminar los clones patológicos que ocasionan la enfermedad, al encontrarse éstas protegidas de la apoptosis debido a aumento regulatorio en la función de MDM2 (inhibidor del TP53). El constante desarrollo tecnológico y la caracterización molecular de esta enfermedad permitirá ajustar el valor pronóstico y establecer nuevas dianas terapéuticas (inhibidores de IDH y espliceosoma, potenciadores de la apoptosis...) que permitan individualizar el tratamiento pero la posibilidad de alternar estos agentes puede suponer un gran avance en el control sintomático y clínico de los pacientes tanto como terapia puente al trasplante como en aquellos no candidatos al mismo.

Bibliografía

- * Myelofibrosis in 2019: moving beyond JAK2 inhibition. Schieber M et al. Blood Cancer J. 2019 Sep 11;9(9):74.
- * Secreted mutant calreticulins as rogue cytokines trigger thrombopoietin receptor activation specifically in CALR mutated cells: perspectives for MPN therapy. Pecquet, C. et al. Blood 132, 4 (2018).
- * GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. Tefferi A et al. Leukemia. 2018 Jul;32(7):1631-1642.
- * MIPSS70+ version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. J. Clin. Oncol. 36, 1769–1770 (2018). Tefferi, A. et al.
- * Clonal analysis of TET2 and JAK2 mutations suggests that TET2 can be a late event in the progression of myeloproliferative neoplasms. Schaub, F. X. et al. Blood 115, 2003–2007 (2010).
- * How I treat myelofibrosis. Cervantes F et al. Blood. 2014;124(17):2635-2642.
- * Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. Ayalew Tefferi et al. Blood Cancer J. 2018 Jul 31;8(8):72.

PB-060

EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL DEL PACIENTE JOVEN

Romero González M^a del Mar¹, Arcas Vega M^a Remedios¹, Gardelegui Pérez de Villareal Inmaculada¹, Paya Giner Carolina², Campos Dávila Emilio¹

¹LA LÍNEA; ²Campo de Gibraltar

Introducción: La Trombocitemia Esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa Philadelphia negativa, que cursa con trombocitosis persistente, hiperplasia megacariocítica en médula ósea y tendencia a complicaciones tanto hemorrágicas como trombóticas. Predomina en pacientes femeninas con una media de edad de 60 años, siendo un 15%, menor de 40 años.

Objetivos: Describir nuestra experiencia en pacientes con TE = 40 años al diagnóstico (dx).

Material y Método: Se realiza una búsqueda retrospectiva entre los años 2005-2020, en el archivo informático del Servicio, base de datos de TE. Se registran datos clínicos y biológicos.

Tabla 1.

Paciente	Edad	Sexo	Motivo de consulta	Estado mutacional	Tratamiento	Efecto secundario	AP evento trombótico	Estudio de trombofilia	IPSET-ET
Nº 1	31	Varón	Trombocitosis	JAK2	AAS	Ninguno	No	No	Intermedio
Nº 2	32	Mujer	Trombocitosis	JAK2 + Resto de mutaciones no filtrado	Anagrelide + AAS	Cefalea Menstruación abundante Fiebre Dolor MDM MMH	Trombosis portal	Homocisteína MTHFR	Alto
Nº 3	33	Mujer	Trombocitosis	JAK2	AAS	Ninguno	No	No	Bajo
Nº 4	34	Mujer	Trombocitosis + Cefalea	JAK2	Anagrelide + AAS	Cefalea Palpitaciones Halemos Astenia Nauseas	No	No	Alto
Nº 5	35	Mujer	Trombocitosis + Parestesia	CARL	Anagrelide + AAS	Cefalea Palpitaciones Menstruación abundante Dolores MDM Hematomas Mucos HTP	Aborto	Heterocisteína G20210A	Alto
Nº 6	35	Mujer	Trombocitosis	CARL	Anagrelide/Interferon + AAS	Palpitaciones Menstruación abundante Almofeta	Aborto	No	Alto
Nº 7	36	Mujer	Trombocitosis	JAK2	Anagrelide + AAS	Cefalea Palpitaciones Nauseas	TEP	Heterocisteína MTHFR	Alto
Nº 8	40	Mujer	Trombocitosis	No filtrado	Hydrea/ Interferon + AAS	No recogido	No	No	Bajo

Resultados: Se detectan un total de 8 casos en 38 casos totales, lo que supone un 21% (mayor que lo descrito en la literatura). 7 pacientes femeninas, 1 paciente masculino. Media de edad al dx: 34.5 [40-31] años. Motivos Consulta: Trombocitosis+parestias (2), trombocitosis aislada (5), trombocitosis+cefaleas (1). Estado mutacional: CARL+(2), JAK-2 V617F+(4), no filiado(2). Eventos trombóticos (4/8): Aborto (2), TEP(1), Trombosis Portal(1). Estudio de trombofilia: MTHFR con aumento de Homocisteína (1), Gen 20210 Protrombina (1). IPSET ET: Alto Riesgo (5), Bajo Riesgo (2), Intermedio (1). Tratamiento recibido: Hydrea + Interferón de mantenimiento (1/8) Anagrelide+antiagregantes (5/8), An-

tiagregantes (AAS) (3/8), Interferón por gestación (1/8). Efectos 2° del tratamiento: Palpitaciones+Mareos+cefaleas+hematomas+incremento del sangrado menstrual, HTP+dolor en MMII (1), incremento del sangrado menstrual+alopecia+taquicardia (1), náuseas+cefaleas+palpitaciones(1), habones+cefaleas+palpitaciones+astenia+náuseas (1), pirois+dolor en miembros inferiores+cefaleas+ menstruaciones abundantes (1). Eventos trombóticos intratratamiento (0/5). Suspensión de tratamiento (0/5). Evolución: Exitus por neoplasia mama con metástasis en paciente con tratamiento previo de Hydrea (1 /8).

Conclusiones: - En nuestra serie, el motivo de consulta común fue la trombocitosis. El 37.5% de los pacientes presentó algún evento trombótico/aborto como antecedente, teniendo como única etiología la TE el 12.5%, dado que el resto de los eventos se presentaron asociados a mutaciones protrombóticas coincidentes con el SMP. - La terapia con Anagrelide resultó aceptablemente tolerada, no siendo necesario suspender el tratamiento, y manejándose con ajuste de dosis. - Los efectos secundarios más frecuentes fueron: tendencia al sangrado, palpitaciones. El efecto secundario más grave fue la hipertensión pulmonar.

PB-061

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA (EVWA) Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE). A PROPÓSITO DE UN CASO

López de Ugarriza Paula¹, Escalada González Laura¹, Zambrano Márquez Walter Javier¹, Corte Buelga José Ramón¹, Fernández Rodríguez Ángeles¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: La EvWa es un trastorno poco frecuente de la hemostasia que ocurre asociado a otras afecciones como neoplasias, cardiopatías y trastornos autoinmunes. Por otro lado, la TE es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) con tendencia a presentar complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas, como episodios de sangrados espontáneos en pacientes con plaquetas > 1.000 x10⁹/μL. Estos, con frecuencia asocian EvWa.

Métodos: Revisión del caso de una paciente con diagnóstico de EvWa secundario a TE.

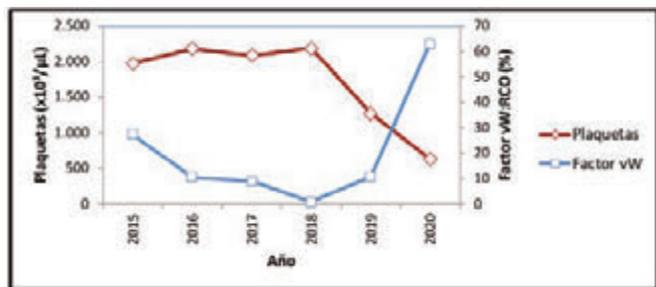


Figura 1.

Resultados: Mujer de 32 años y antecedente de abortos de repetición. En el estudio de una esplenomegalia, es diagnosticada de NMPc tipo mielofibrosis primaria idiopática (MPI) en fase celular. Presentaba en biopsia de médula ósea (BMO) serie megacariocítica hiperplásica y con atipias; esplenomegalia (17 cm) con efecto masa; hemoglobina 13,1 g/dL, 6,31 x10⁹/μL leucocitos y 380 x10³/μL plaquetas. Mutaciones en JAK 2, CALR, BCR-ABL y MPL negativas. Se descartó infección, autoinmunidad, y enzimopatías (Gaucher, etc.). Tres años después se realizó esplenectomía diagnóstica y terapéutica mediante una cirugía complicada (anatomía patológica: angiomatosis difusa esplénica). En el postoperatorio desarrolló trombosis esplenoportal y trombocitosis hasta 2.000 x10⁹/μL, considerada reactiva. Se realizó estudio de trombofilia que identificó la mutación FIIG2020A positiva heterocigota y estudio del complejo VIII compatible con una EvWa. Tres años después se reevaluó el caso con nueva BMO sugestiva de TE y cumpliendo la paciente criterios diagnósticos de la OMS 2016 para diagnosticarse de esa entidad. Tras citorreducción paralela a la disminución progresiva del recuento plaquetario, los estudios de coagulación muestran una mejoría del complejo VIII hasta normalizarse actualmente con una cifra de pla-

quetas de 635 x10⁹/μL (Figura 1).

Conclusiones: A pesar de que la esplenectomía está descrita como causa de trombocitosis reactiva, el recuento de plaquetas suele ser < 1.000 x10⁹/μL, por lo que en casos como este está indicado realizar BMO para descartar SMPc como fue el caso de nuestra paciente. Existen varios estudios que evidencian la relación inversa que tiene lugar entre recuentos elevados de plaquetas, como ocurre en la TE no controlada, y presencia de múltiplos grandes de factor von Willebrand (FvW) que tienen a disminuir. El riesgo de sangrado reside tanto en las alteraciones cualitativas y cuantitativas de las plaquetas secundarias a la TE como a los niveles reducidos del debido al deterioro de las interacciones plaquetarias y a la disminución de los niveles de factor VIII en el plasma. Por tanto, la EvWa puede aparecer en el contexto de recuentos plaquetarios muy elevados ligados a SMPc tipo TE y puede ser corregida con un control estricto del rango plaquetario basado en la citorreducción.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PB-062

HIPERLEUCOCITOSIS EXTREMA CON HIPERVISCOSIDAD EN PACIENTE DE 14 AÑOS

Navarro-Almenzar Begoña¹, Pérez López Raúl¹, Martínez Díaz Roberto¹, Fernández Poveda Elena¹, Leal Rubio Juan Diego¹, Sánchez Villalobos María¹, Serrano Jara Claudia¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica debida a la traslocación recíproca del cromosoma 22 (BCR) con el cromosoma 9 (ABL), dando lugar al conocido como cromosoma Philadelphia. Tiene un predominio masculino, y aparece sobre todo entre la quinta y la sexta década de la vida. Su incidencia es 1-2 casos por cada 100.000 habitantes/año y aumenta con la edad, siendo extremadamente raro en la infancia y adolescencia, representando este rango de edad < 5% de los casos.

Caso clínico: Varón de 14 años sin antecedentes de interés que consulta por astenia de 2-3 meses de evolución y febrícula desde hacía dos semanas, sin foco infeccioso. También notaba sensación de plenitud postprandial, aparición de tumores evanescentes no dolorosos en brazos y piernas durante el último mes y cefalea con alteraciones de la visión, por lo cual había tenido que cambiar de lentes. Exploración física: TA: 119/70 mmHg, FC: 104 lpm, Sat O₂ 94%. Regular estado general. Palidez mucocutánea. No adenopatías periféricas. Otorrino: sin alteraciones. Auscultación cardiopulmonar: taquicárdico, sin soplos, crepitantes secos bilaterales. Abdomen: esplenomegalia que llega hasta fosa iliaca derecha (10 centímetros por debajo del reborde costal). No hepatomegalia. MMII: nódulo no doloroso en tercio medio tibial derecho. Exploraciones complementarias:

- Analítica:
 - Bioquímica: normal.
 - Hemograma: hemoglobina 7,2 g/dl, VCM 102,6 fL, plaquetas 390.000/uL, leucocitos 750.730/uL (neutrófilos 676.860/uL, linfocitos 13.550/uL, monocitos 34.390/uL, eosinófilos 2.360/uL, basófilos 23.570/uL) (Figura 1).



Figura 1. Aspecto macroscópico de la sangre periférica (tubo EDTA).

- Morfología de sangre periférica: leucocitosis extrema sin paro madurativo. Neutrofilia con desviación izquierda (15% cayados, 10% metamielocitos, 5% mielocitos, 4% promielocitos). Basofilia 3%. Blastos 1%. (Figura 2).

- Fondo de ojo: Ambos ojos: edema de papila. Tortuosidad vascular marcada, hemorragias retinianas, algunas con manchas de Roth y exudados algodonosos. Ojo izquierdo: Desprendimiento de retina exudativo temporal e inferior (Figura 3).



Figura 2. Frotis de sangre periférica a 20x, 40x, 100x (de izquierda a derecha).

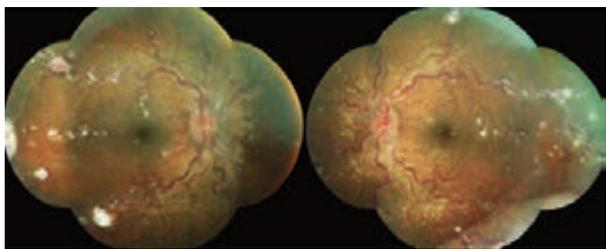


Figura 3. Fondo de ojo.

Con el diagnóstico de sospecha de LMC y la clínica de síndrome de hiperviscosidad, se inició tratamiento citorreductor con Hidroxiurea y dos sesiones de leucocitoaféresis (con mejoría clínica y reducción de la cifra de leucocitos a 600.000/uL). Tras confirmarse el diagnóstico de LMC en fase crónica (estudio medular: gran hiperplasia de la serie granulocítica que representa el 95% de la celularidad, de la cual el 80% está representada por granulopoyesis inmadura (promielocitos) y semi-inmadura (mielocitos), blastos 1%; BCR-ABL p210 en sangre periférica positivo 66% (International Scale); cariotipo con t(9;22) en el 100% de las 20 metafases estudiadas) con EUTOS, Sokal y Hasford bajos, se inició tratamiento con Nilotinib, presentando una cifra de leucocitos tras 12 días de tratamiento de 12.660/uL (neutrófilos 9.950/uL) y una reducción de la esplenomegalia de 10 a 7 centímetros debajo del reborde costal. En la primera reevaluación de la enfermedad a los tres meses de tratamiento el paciente se encontraba asintomático y en respuesta óptima de la enfermedad: hemograma normal, BCR-ABL (IS) en sangre periférica 2%, cromosoma Philadelphia por FISH en médula ósea 0% y sin traslocación (9;22) en el cariotipo. En la reevaluación de los 6 meses, presentaba BCR-ABL 0.56%, confirmando la persistencia de respuesta óptima.

PB-063

PONATINIB COMO TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN EN UN CASO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN RESPUESTA MOLECULAR MAYOR

Amarilla Lanzas Irene Florencia¹, Pimentel Feliciano Ana Isabel¹, Ortiz López Alicia¹, Rivas Estabén Irene¹, Angós Vázquez Sonia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Dourdil Sahún María Victoria¹, Martínez Lázaro Beatriz¹, Bonafonte Arruga María Elena¹, Palomera Bernal Luis Ramón¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Introducción: El objetivo terapéutico óptimo en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) con inhibidores de tirosincinasas (TKIs) es obtener una respuesta molecular estable, para lograr una supervivencia global normal con calidad de vida. De acuerdo con las guías de la ELN, el objetivo óptimo al año es conseguir, al menos, un BCR-ABL1<0,1% (respuesta molecular mayor RMM) y mantenerla. Con el uso de TKIs de segunda generación un significativo número de pacien-

tes tienen una profunda respuesta (MR^{4.5}), condición indispensable para una posible discontinuación y remisión libre de tratamiento (RLT), objetivo de la nueva guía ELN 2020. En pacientes en los que no se consigue una respuesta molecular profunda (RMP), un cambio de TKIs puede considerarse. Presentamos un caso clínico en que Ponatinib produjo RMP.

Métodos: Se describe un caso clínico de un paciente joven tratado con Ponatinib y su evolución desde el diagnóstico a la actualidad.

Resultados: Varón diagnosticado de LMC en Julio de 2013 a la edad de 19 años. Presentaba esplenomegalia de 22 cm b.r.c. Analítica demostró hemoglobina: 8,7 g/dl, Leucocitos: 342x10⁹/L con mieleemia 37%, basófilos: 5% y blastos: 4%. Plaquetas: 325x10⁹/L. Aspirado medular: LMC en fase crónica. Citogenética: no mitosis. RT-PCR BCR-ABL1 transcrito p210 (b3a2). Índice de Sokal y ELTS de alto riesgo. Se inició Nilotinib 300 mg/12 h, Julio 2013. Después de 4 semanas respuesta hematológica sin recuperación plaquetaria y una ratio BCR-ABL1 de 14,8%. En febrero 2014 reacción urticariforme y plaquetas: 22x10⁹/L. Biopsia medular: descenso megacariocitos. Se suspendió Nilotinib, sin lograrse recuperación plaquetaria. Por lo que, a los 4 meses, se cambia a Dasatinib 100 mg/día en marzo de 2014. Después de 6 meses se obtiene respuesta citogenética parcial (Ph + 1%) y ratio BCR-ABL1 0,24%. En agosto 2015 (18 m) obtuvo respuesta citogenética completa y ratio BCR-ABL1 0,023% (RMM). El paciente continuó con Dasatinib con progresiva recuperación plaquetaria y manteniendo a lo largo del tiempo RMM (5,5 años). Dada la edad del paciente y en orden a conseguir una RMP se cambia a Ponatinib 30 mg/día en octubre de 2019, consiguiendo una ratio BCR-ABL1 0.007% at 3 meses (MR^{4.0}), 0.006% a 4 meses (MR^{4.5}) y 0.005% a 6 meses (MR^{4.5}) (Figura 1).

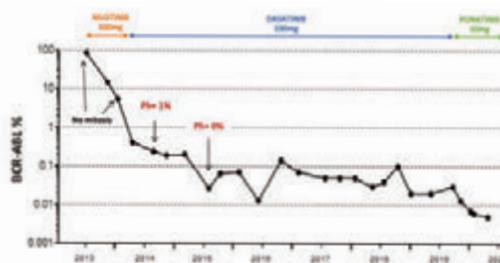


Figura 1.

Conclusiones: Para una eventual RLT obtener y mantener una RMP es obligatoria. Nuestro paciente obtuvo una RMM con Dasatinib estable durante años y sin posibilidades de profundizar. Los pacientes jóvenes con una larga expectativa de vida son candidatos para una eventual discontinuación que aminore la exposición a fármacos potencialmente tóxicos y mejore la calidad de vida. En pacientes que no consiguen buenos resultados con un TKIs de segunda generación, como nuestro paciente, el cambio más eficaz es a Ponatinib. La discontinuación en un paciente de alto riesgo al diagnóstico, como el nuestro, entra en estado de alarma. Por ello obtener una RMP y mantenerla > 3-4 años, puede conseguirse con Ponatinib. Una reducción de dosis a 15 mg puede minimizar posibles efectos adversos y dar la posibilidad de una RLT a nuestro paciente.

No existe conflicto de interés.

PB-064

TROMBOCITEMIA ESENCIAL E HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL BENIGNA, DOS ENTIDADES RELACIONADAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Pérez-Raya María¹, Mena-Santano Ana María¹, Díaz-Aizpún Carola¹, Muñoz-López Francisco Daniel¹, Ruiz-Nuño Concepción¹

¹HRUM

Introducción: La Trombocitemia Esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por trombocitosis persistente e hiperplasia megacariocítica a nivel de médula ósea, que conlleva un riesgo aumentado de fenómenos hemorrágicos y trombóticos, sobre todo arteriales. Los fenómenos trombóticos venosos se sitúan en las extremi-

dades inferiores como localización más típica. No obstante, se han descrito otras localizaciones menos frecuentes como a nivel de los senos venosos cerebrales, cuya primera manifestación clínica puede ser la Hipertensión Intracraneal (HIC). Nuestro objetivo consiste en revisar la evolución clínica de un paciente joven diagnosticada de TE complicada con HIC y Trombosis de senos venosos y su abordaje terapéutico.

Métodos: Revisamos el caso de una paciente mujer de 23 años, con diagnóstico de TE y estudio molecular con mutación V617F JAK2 positiva, resto de marcadores negativos. Como antecedentes personales presenta hipoacusia congénita y migraña con aura visual, además de antecedentes familiares de Factor V de Leiden e hiperhomociteinemia.

Discusión: La paciente, a pesar cumplir criterios para iniciar antiagregación, decide abstenerse terapéuticamente dada la posible ototoxicidad del tratamiento, manteniéndose asintomática con cifras de plaquetas estables durante un año ($990 \times 10^9/L$). Posteriormente comienza cuadro de cefalea de semanas de evolución acompañada de aura visual con borramiento de papila bilateral en fondo de ojo. No se objetiva otra focalidad neurológica ni hallazgos de interés en pruebas de imagen, por lo que ingresa en Neurología con diagnóstico de HIC Benigna a estudio, con plaquetas mantenidas en cifras similares al diagnóstico. Inicia tratamiento con acetazolamida, hidroxycarbamida y antiagregación con mejoría lenta de los síntomas y normalización de trombocitosis. Ante el empeoramiento clínico posterior con cefalea opresiva frontal y retroocular, mareos y vómitos, se repiten pruebas de imagen objetivándose una trombosis de seno venoso longitudinal superior. Se sustituye la antiagregación por anticoagulación con enoxaparina, manteniéndose resto de tratamiento sin cambios, con buena evolución radiológica y cifras de plaquetas en rango. No obstante, ante el empeoramiento de la agudeza visual, se coloca un drenaje lumboperitoneal, con mejoría lenta del campo visual. Tras un año presenta alopecia como efecto secundario a la hidroxycarbamida, por lo que se plantea cambio de tratamiento citorreductor a anagrelide, con buena tolerancia y control plaquetar ($375 \times 10^9/L$).

Conclusiones: El desarrollo de trombosis a nivel de sistema nervioso central e HIC en el contexto de TE es un fenómeno poco frecuente. Se han descrito casos en la literatura que proponen como posible mecanismo fisiopatológico el bloqueo intermitente a nivel de senos venosos duros coincidiendo con cifras de plaquetas superiores a $800 \times 10^9/L$, más en los casos con la mutación JAK2, aunque es una condición infrecuente. La elección del tratamiento citorreductor más óptimo puede ser complicado en pacientes con comorbilidades dados sus potenciales efectos secundarios, siendo controvertido el uso de hidroxycarbamida, pese a su rapidez de acción, en pacientes jóvenes, por lo que se ha valorar riesgo y beneficio de los tratamientos propuestos en cada caso.



Figura 1.

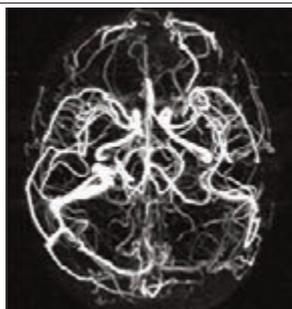


Figura 2.

PB-065

CRISIS BLÁSTICA COMO PRESENTACIÓN DE UNA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Navajas Laguna Clara¹, Domínguez Muñoz María Ángeles¹, Gómez Rosa Marina¹, Sánchez Romero Irene¹, Couto Caro Carmen¹

¹H.Universitario Virgen de Valme

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa que produce la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide, provocada por la producción incontrolada de una tirosinasa única BCR-ABL1. Esta proteína es el resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que da lugar a un cromosoma 22 llamado Philadelphia (Ph). Existen tres fases de presentación; crónica, acelerada y blástica. La progresión a fase blástica se asemeja clínicamente a una leucemia aguda con citopenias, blastosis e infiltración del SNC. Los blastos pueden ser mieloides (75%) y linfoides (20%) y pueden asociarse a la presencia de mutaciones, además de en ABL1, en p53 (24% de las FB mieloides), p16 (50 % de las FB linfoides) y en otros genes como RUNX-1, IKZF1, ASXL1, WT1, TET2, IDH1, NRAS, KRAS y CBL (3-33 % de las FB). Los pacientes se diagnostican generalmente en la fase crónica de la enfermedad, pero esta, en ausencia de tratamiento va seguida en un plazo de 3 a 5 años de la crisis blástica precedida o no de una fase acelerada. Actualmente al menos el 50% de los casos en nuestro medio se diagnostica a partir de una analítica en pacientes asintomáticos

Caso Clínico: Varón de 54 años sin antecedentes de interés, que acude al servicio de urgencias por estreñimiento. En el hemograma se objetiva una hiperleucocitosis ($243 \times 10^9/L$) con neutrofilia ($188 \times 10^9/L$), linfocitosis ($31 \times 10^9/L$), anemia (9.6g/dl) con plaquetas normales. Se realiza frotis de sangre periférica donde se objetiva una mielemia con 15% blastos así como 2 eritroblastos por cada 100 células nucleadas. A la exploración llamaba la atención gran esplenomegalia de 27 cm confirmada por ecografía y TC de abdomen. Revisando la historia en 2017 se objetiva la presencia de leucocitosis con neutrofilia con morfología sugestiva de proceso mieloproliferativo, aconsejando la derivación a nuestro servicio, hecho que no se llevó a cabo. Se realiza estudio medular objetivándose una blastosis del 50% a expensas de elementos indiferenciados de hábito linfoblástico, confirmándose con citometría el origen linfoide B con la presencia de un 32.3% de blastos inmaduros de línea linfoide B en estadio común. El cariotipo medular confirmó la presencia del cromosoma ph+ t(9;22)(q34;q11.2) detectándose un reordenamiento de BCRABL p210 a un nivel de 80.97%; por tanto, el paciente se diagnosticó de leucemia aguda linfoblástica como expresión de una crisis blástica de una LMC. Se inicia tratamiento según PETHEMA <55 años para LAL B Ph+ con tratamiento intratecal según protocolo tras una prefase citorreductora. Tras la inducción se alcanza respuesta morfológica completa con EMR+ así como reordenamiento BCR-ABL del 50%, en respuesta subóptima. Se lleva a cabo ciclo de consolidación con Dasatinib 140 mg/24 horas. Debido al mal pronóstico del paciente se presenta y acepta en la comisión de trasplante alogénico llevándose a cabo con fecha de infusión el 16-4-20, previa TBI. En el momento actual presenta EMR negativa por citometría y biología molecular.

Discusión: La leucemia mieloide crónica en fase blástica es poco frecuente dado que desde la aparición del imatinib la progresión a fase blástica se ha reducido al 1 % o al 1,5 %. Una vez establecida, el pronóstico es malo, con una mediana de supervivencia tras el diagnóstico de 7 y 11 años y siendo el trasplante alogénico la única alternativa curativa en estos pacientes. En nuestro paciente y en base a la mayoría de los estudios realizados se ha iniciado tratamiento combinado con ITC más quimioterapia, necesitando un cambio de ITK por no alcanzar una respuesta molecular deseada, y trasplante alogénico llevado a cabo recientemente. En vista de las limitadas opciones terapéuticas, el mejor tratamiento es la prevención siendo importante un conocimiento de la enfermedad con el objetivo de detectar precozmente alteraciones en el hemograma que nos hagan sospechar de un proceso mieloproliferativo y en este caso de una leucemia mieloide crónica derivando precozmente al Hematólogo y evitando que los pacientes sean diagnosticados en la fase blástica, sin protocolos o guías clínicas, evidencias científicas de cómo actuar ante dichas situaciones.

PB-066**TROMBOCITEMIA ESENCIAL CON ANEMIA ARREGENERATIVA. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Mena Santano Ana María¹, Pérez Raya María¹, Martin Tellez Sandra¹, Muñoz López Francisco Daniel¹, Doblas Márquez Alberto¹, Ruiz Nuño Concepción¹, Isidro Muñoz Manuel¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: La asociación Aplasia pura de serie roja (APSR) y Trombocitemia esencial (TE) está descrita en la literatura, pero se desconoce su incidencia real, siendo casos excepcionales

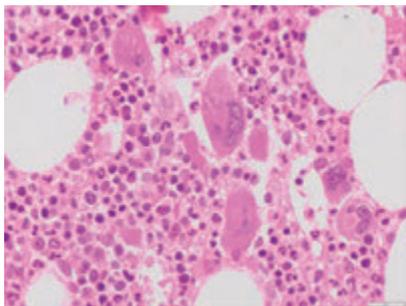


Figura 1. BAMO: normocelular con hiperplasia de megas y algunos micromegas, sin fibrosis.

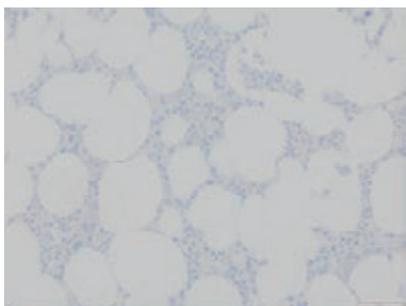


Figura 2. BAMO: Cilindro de médula ósea con representación y maduración de serie mieloide y megacariocítica, sin observarse nidos eritroides. Megacariocitos están ligeramente incrementados en algunas áreas, de morfología normal, con cierta tendencia a la agrupación. Ausencia de fibrosis reticulínica. Juicio diagnóstico: Biopsia de médula ósea con eritroblastopenia selectiva.

Material Y Métodos: Varón de 59 años diagnosticado en 2013 de TE JAK2 negativa de bajo riesgo, iniciando tratamiento con AAS 100 mg al día. En octubre de 2018 ingresa por cuadro de colecistitis aguda gangrenosa, realizándose colecistectomía laparoscópica. Al ingreso presentaba Hb 12.9 g/dL, VCM 108fL, plaquetas $688 \times 10^9/L$ y leucocitosis con neutrofilia, sin requerimientos transfusionales durante el ingreso. En febrero de 2019 acude a urgencias por mareos y presíncope en analítica de sangre (AS) se observa: Hb 5.6g/dL, Hto 16,7%, VCM 97fL, Plaquetas $448 \times 10^9/L$, Leucocitos $5.68 \times 10^9/L$. No datos de reticulocitos. Se transfunden tres concentrados de hemáties y se deriva a consultas. Acude en febrero con AS: Hb 8.1 g/dL, Hto 24,3%, VCM 93fL, Plaquetas $493 \times 10^9/L$. reticulocitos:0.1%) y frotis de sangre periférica, serie roja normocítica y normocroma con presencia de algunos eliptocitos, dacriocitos y estomatocitos. Aislados fragmentos y espiculados. Plaquetas de tamaño y morfología aceptables. Resto de series sin alteraciones morfológicas. Eritropoyetina: >750 mU/mL Resto de pruebas sin alteraciones. Se realiza biopsia de médula, confirmándose el diagnóstico de APSR asociada a TE. Se inicia tratamiento con corticoides y quelantes de hierro, Tras dos meses de tratamiento, se objetiva respuesta, con aparición de crisis reticulocitaria e independencia transfusional. En julio de 2019 se inicia descenso de corticoides y en septiembre se finalizan los mismos, manteniendo respuesta. En octubre, presenta AS con Hb 14.4 g/L, Hto 45%, VCM 100fL, Plaquetas $562 \times 10^9/L$, Leucocitos $9.5 \times 10^9/L$. Reticulocitos 1.8% ($87 \times 10^9/L$). Ferritina 547. 4 ng/mL, reiniciando por ello AAS 100mg y se suspende quelación. El paciente pre-

senta una buena respuesta a corticoterapia a los 2 meses de inicio de la misma, manteniendo buenos niveles de Hb una vez retirada la misma, pero en diciembre de 2019 el paciente sufre nueva caída de hemoglobina (5.9), reiniciándose corticoides, En consultas sucesivas mantiene cifras de hemoglobina en torno a 8 sin respuesta reticulocitaria, necesitando inicio de ciclosporina en febrero de 2020 con descenso de corticoterapia. En última cita de revisión (06/05), AS Hb 11.9 g/dl Pla $492.000 \times 10^9/L$, Leuc $7770 \times 10^9/L$, N $4500 \times 10^9/L$

Conclusiones: La asociación APSR-TE está descrita en la literatura, pero se desconoce su incidencia real. No se conoce el trasfondo fisiopatológico posible de esta asociación. Parece estar mediado por un trastorno inmunológico. La inmunosupresión produce respuesta en 2/3 de los pacientes, aunque hay un 14% con remisiones espontáneas. El tratamiento con corticoides inicialmente puede ser útil para su tratamiento, siendo la ciclosporina el tratamiento más efectivo si no hay respuesta a los primeros. Además, son frecuentes las recaídas tras suspensión del tratamiento. Nuestro caso refleja esta evolución, pendiente de ver respuesta a la ciclosporina ante su reciente inicio.

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

PB-067

FACTORES INVOLUCRADOS EN EL TIEMPO DE INJERTO DE NEUTRÓFILOS TRAS TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA: ANÁLISIS EN NUESTRO CENTRO

Íñiguez García R¹, Zamanillo Herrero I¹, Poza Santaella M¹, Villegas Da Ros C¹, Andrades Velázquez B¹, Pérez Tomás P¹, Elvira Cortaberría MN¹, Sánchez Lozano D¹, Martín Hernández M¹, Rodero Villace M¹, Méndez Heredia A¹, Menéndez Cangas M¹, Güemes Arce ME¹, Paredes Heras Y¹, García Baena I¹, Aguilar Sánchez M¹, Jódar Sánchez MP¹, Ayala Díaz R¹, Martínez López J¹, Paciello Coronel ML¹

¹Hospital Universitario ¹² de Octubre

Introducción: El tiempo de injerto de neutrófilos en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) se asocia con menor tasa de complicaciones postrasplante y suele ser requisito previo al alta hospitalaria de los pacientes. Estudios previos demuestran que la dosis de CD34, la viabilidad de progenitores hematopoyéticos infundidos o el número de líneas de tratamiento recibidas influyen significativamente en este hito. Nuestro objetivo es identificar los factores clínicos que influyen en el injerto de neutrófilos en los pacientes receptores de auto-TPH.

Métodos: Estudio retrospectivo con revisión de los datos clínicos y fecha de injerto de neutrófilos de 288 pacientes que recibieron auto-TPH en nuestro centro entre los años 2015 al 2019. Mediante MedCalc® realizamos un análisis descriptivo de la cohorte y una regresión logística para identificar las variables asociadas con el injerto de neutrófilos antes del día 14 del auto-TPH.

Tabla 1. Distribución de las características demográficas, clínicas y analíticas. Las variables cuantitativas se expresan en media y rango. Las variables cualitativas se expresan en frecuencia absoluta y %.

Pacientes, n (%)	288 (100)
Edad, media (rango)	52,2 (2-72) años
Sexo, n (%)	♂: 155 (53,8) / ♀: 133 (46,2)
Diagnóstico previo, n (%)	Mieloma múltiple: 146 (51) Linfoma no Hodgkin: 78 (27) Linfoma de Hodgkin: 29 (10) Leucemia aguda: 13 (4,5) Neoplasia germinal: 15 (5) Síndrome mieloproliferativo: 9 (3,1)
Año del TPH, n (%)	Antes de 2018: 168 (58,3) A partir de 2018: 120 (41,7)
RG previa, n (%)	272 (94,4)
Líneas previas, n (%)	≥ 3 líneas: 160 (55,5)
TPH previo, n (%)	18 (6,3)
Transfusión: 10 días previos al TPH, n (%)	Hematías: 22 (7,6) Plaquetas: 7 (2,4)
Acondicionamiento, n (%)	Mieloablativo: 288 (100)
CD34 x 10 ⁶ /kg, n (%)	≥ 2 x 10 ⁶ /kg: 231 (80,2) < 2 x 10 ⁶ /kg: 57 (19,8)
CD34 x 10 ⁶ /kg, media (rango)	5,1 (2,5-9,1)
% Viabilidad, media (rango)	85 (40-99,7)
Injerto NI < 14 días, n (%)	196 (68,1)*
Días de injerto NI, media (rango)	11,3 (8-41)*
RG día 100, n (%)	200 (69,3)*
Recada, n (%)	55 (19,1)*

* pérdida de resultados de 78 pacientes. RG: respuesta global; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; NI: neutropenia febril; UC: unidad de cuidados intensivos; NI: neutrófilos.

Resultados: De los 288 pacientes, el 53,8% eran varones, con una media de 52,2 años (2-72); 146 pacientes afectados de mieloma múltiple, 78 de linfoma no Hodgkin, 29 de linfoma de Hodgkin, 13 de leucemia aguda, 15 de neoplasia germinal y 7 de síndrome mieloproliferativo. El 58,3% de ellos se trasplantaron antes de 2018 y un 41,7% después. Un 55,5% de los pacientes había recibido tres o más líneas de tratamiento y 6,3% había recibido auto-TPH previo. En los diez días previos al TPH, el 7,6% había recibido transfusión de hematías y el 2,4% de plaquetas. Todos los pacientes recibieron acondicionamiento mieloablativo. La dosis media de CD34 infundida fue 2,7x10⁶ células/kg (1,1-8,6); el 80,2% recibió = 2 x 10⁶ células CD34/kg, y la viabilidad media fue del 85% (40-99,7). La media de tiempo hasta el injerto de neutrófilos fue de 11,3 días (8-41) y un 93,3% de pacientes injertó antes de dos semanas. La respuesta global alcanzada a día +100 fue 69,3%. La tasa de re-

caída hasta diciembre de 2019 fue del 24,6%. Con el análisis de regresión logística se encontró relación estadísticamente significativa entre el injerto de neutrófilos antes del día 14 y el año del TASPE, antes de 2018, (OR 0,19; p=0,04) y la viabilidad de las CD34 mayor del 90% (OR 5,3; p=0,02). Existe una tendencia a la relación con la dosis de CD34 infundida (p=0,06) pero no fue estadísticamente significativa. No se encontró asociación significativa con el número de líneas previas, la respuesta previa al TPH, el TPH previo, la transfusión en los 10 días previos, la recaída o la RG a día +100.

Conclusión: La viabilidad de los progenitores hematopoyéticos infundidos influye de forma significativa en el injerto de neutrófilos. La dosis de CD34 infundida presenta una correlación insuficiente con la cinética del injerto, sin embargo existe una tendencia a dicha correlación (p=0,06). El año de realización del trasplante también se asocia con un injerto más precoz, lo cual puede estar en relación con una mejor selección de los pacientes realizada en nuestro centro con la implementación del comité de trasplantes.

Conflicto de intereses: los autores no declaran conflicto de intereses.

Tabla 2 y 3. Modelo de regresión logística utilizando como variable independiente el injerto de neutrófilos antes del día 14 desde el TPH. Se objetiva asociación estadísticamente significativa con realizar el TPH después de 2018 (p, 0,0079) y con la viabilidad mayor de 85% de los progenitores hematopoyéticos infundidos (p, 0,051); con odds ratio de 0,10 [0,01-0,55] y de 8,8 [1,9-40,4] respectivamente.

Regresión logística

Variable independiente	Tiempo de injerto de neutrófilos
n	210
Casos positivos ^a	196 (93,33%)
Casos negativos ^b	14 (6,67%)
≥ 14 días = 1	
< 14 días = 0	

Ajuste general del modelo

Modelo nulo -2 Log Probabilidad	102,871
Modelo completo -2 Log Probabilidad	84,244
Chi ²	18,626
DF	10
Nivel de significación	P = 0,0453
Cox & Snell R ²	0,06488
Nagelkerke R ²	0,2192

Variable	Coefficiente	E estándar	Chi ²	Wald	P	Odds ratio	95% CI
Dosis CD34	0,10434	0,04933	2,929	0,08472	0,0611	1,1098	0,3030 - 4,0888
TPH antes de 2018	-2,35984	0,64960	2,929	7,0499	0,0079	0,1048	0,0198 - 0,5540
Viabilidad CD34 > 85%	2,17659	0,77673	2,929	7,8126	0,0051	8,8162	1,9276 - 40,4061
Líneas previas	1,32481	0,81773	2,929	1,9072	0,1629	3,8035	0,6082 - 19,0137
Estado de la enfermedad	-18,91338	6410,53752	2,929	0,00008	881	2,16E-009	
TPH previo	-1,23940	1,02960	2,929	1,4015	0,2309	0,2913	0,0267 - 3,2916
Ch en los 10 días previos	0,41892	1,02739	2,929	0,2179	0,6413	1,6143	0,2139 - 12,0827
Paj en los 10 días previos	-2,88625	1,55325	2,929	3,4529	0,0631	0,0558	0,0027 - 1,1718
Recaída	0,18627	0,97739	2,929	0,01613	0,9449	1,2046	0,1774 - 8,1871
RG a día +100	-0,34637	1,23483	2,929	0,2104	0,6443	0,6476	0,0505 - 8,3849
Constant	22,81729	6410,53752	2,929	0,00002	0,9972		

PB-068

INCIDENCIA Y MANEJO DE LA CISTITIS HEMORRÁGICA POR POLIOMAVIRUS BK EN EL PERIODO POST-TRASPLANTE EN NUESTRO CENTRO

Palacios Berraquero María Luisa¹, Riego Repullo Victoria¹, Tamariz Amador Luis Esteban¹, Huerga Domínguez Sofía¹, Rifón Roca José Juan¹, Marcos Jubilar María¹

¹Clínica Universidad de Navarra

La cistitis hemorrágica por poliovirus BK (BKPyV) en el periodo post trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es

una complicación de incidencia muy variable (2-66%), que constituye una causa importante de morbilidad, aumento de la estancia hospitalaria y deterioro de la calidad de vida. En la actualidad, existen escasos estudios que valoren las mejores actuaciones disponibles para su prevención y tratamiento, siendo éstas en gran medida inespecíficas y con escaso nivel de evidencia, por lo que es de interés conocer la incidencia y distribución de esta complicación.

Material y Métodos: Estudio transversal en el que se incluyeron 70 pacientes que se sometieron a TPH en el periodo comprendido entre enero de 2015 y enero de 2020 (ver Tabla 1). La edad media fue de 35 años (rango 3-75), un 52,8% varones. El 60% de los pacientes era de origen hispanoamericano y el 37% caucásico. Del total de TPH realizados, el 71,4% fueron de donante haploidéntico, el 20% de familiar HLA-idéntico y el 8,5% de donante no emparentado. Las indicaciones principales fueron: leucemia linfoblástica aguda (38,7%), leucemia mieloide aguda (28,5%), síndrome mielodisplásico (11,4%), síndromes linfoproliferativos (6%) y aplasia medular (5,7%), el 9,7% restante corresponde a otras patologías. En aquellos pacientes que presentaron clínica urinaria o cistitis hemorrágica se determinó la presencia de BKPyV en orina mediante PCR.

Tabla 1.

Edad TPH, años	34,6 (rango 3-75)
Sexo varón, n (%)	37 (52,86)
Etnia, n (%)	
- Caucásica	26 (37,68)
- Hispánica	42 (60,87)
- Afroamericana	1 (1,45)
Tipo de donante n (%)	
- Emparentado	14 (20)
- No emparentado (9/10 y 10/10)	6 (8,57)
- Haploidéntico	50 (71,43)
Fuente médula ósea, n (%)	
- Sangre periférica	65 (95,59)
- Médula ósea	3 (4,41)
Nº trasplante, n (%)	
- Uno	64 (91,4)
- Dos o más	6 (8,6)
Patología, n (%)	
- Leucemia mieloide aguda	20 (28,5)
- Síndrome mielodisplásico	8 (11,43)
- Leucemia linfoblástica aguda	27 (38,57)
- Linfoma no Hodgkin	2 (2,86)
- Linfoma de Hodgkin	2 (2,86)
- Anemia aplásica	4 (5,71)
- Mielofibrosis	3 (4,29)
- Leucemia mieloide crónica	4 (5,71)

Resultados: El 34,3% de los pacientes presentó cistitis hemorrágica por BKPyV confirmada por PCR, siendo el 100% de los casos de presentación tardía, y el 55% grado 3 o 4 (moderado/grave). La mediana de CD34 y CD3 infundidos fue de $5,33 \times 10^6/\text{Kg}$ (1,67-9,37) y $173,7 \times 10^6/\text{Kg}$ (1,8-450) respectivamente, un 97,2% y 98,6% presentaba un quimerismo completo de CD15 a día 56 y 90 respectivamente. En cuanto a la reconstrucción inmune a día 90, la mediana de linfocitos CD4 fue de 123,9/ul (45-995). Un 14,3% de los pacientes recayeron en los 3 primeros meses y un 25,7% fallecieron en el periodo de seguimiento. Todos los pacientes recibieron tratamiento sintomático (hidratación y espasmolíticos). En un 9% empleamos cidofovir, no observando una disminución en el tiempo de recuperación. Un 6,65% requirió colocación de sonda vesical para lavados vesicales, con una mediana de duración de 9 días, al 50% (3 casos) se administraron instilaciones intravesicales de ácido hialurónico semanales. En dos pacientes refractarios a las medidas previas, se administraron células mesenquimales con resolución de la clínica. De forma significativa, esta complicación se presentó de forma más frecuente en los pacientes sometidos a un TPH haploidéntico (OR= 5, p=0,02). En el análisis univariante, no observamos asociación entre la presencia de cistitis hemorrágica y la reactivación de citomegalovirus (CMV), la discordancia serológica entre donante y receptor para CMV, la discordancia de grupo sanguíneo ni el grupo sanguíneo del receptor. No encontramos asociación con la cantidad de células CD34+ o CD3+ infundidas. Tampoco se observó un aumento significativo de la mortalidad en los pacientes con cistitis hemorrágica.

Conclusiones: La cistitis hemorrágica es una complicación especialmente frecuente en pacientes sometidos a trasplante haploidéntico. Su aparición es impredecible, no asociándose a los niveles de CD3+ o reconstrucción inmune post trasplante.

PB-069

CUALQUIER PACIENTE CON UNA ADECUADA EVALUACIÓN FUNCIONAL SE PUEDE BENEFICIAR DE UN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS INDEPENDIENTEMENTE DE SU EDAD CRONOLÓGICA

Lobo Olmedo Ana¹, Mateos Mazón Juan José¹, Aranguren Del Castillo Laura¹, Posada Alcón Laura¹, Balerdi Malcorra Amaia¹, Puente Pomposo María¹, Elícegui Fernández María Lourdes¹, Iglesias Pérez Ana María¹, Amutio Díez María Elena¹, García Ruiz Juan Carlos¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: La edad como factor limitante para la realización de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) está en discusión. Actualmente se incluyen en programas de trasplante pacientes con indicación del procedimiento y una adecuada edad biológica, independientemente de su edad cronológica. Establecer la idoneidad de esta edad biológica no es sencillo. Las escalas pronósticas geriátricas (Charlson, Charlson ajustado a edad) están validadas pero resultan difíciles de aplicar y las específicas de TPH (HCT-CI) se diseñaron para los TPH alogénicos. Hemos analizado nuestros resultados en función de la evaluación funcional convencional, y su correlación con herramientas orientadas a pacientes ≥ 65 años.

Tabla 1. Características demográficas.

Edad TPH, años	34,6 (rango 3-75)
Sexo varón, n (%)	37 (52,86)
Etnia, n (%)	
- Caucásica	26 (37,68)
- Hispánica	42 (60,87)
- Afroamericana	1 (1,45)
Tipo de donante n (%)	
- Emparentado	14 (20)
- No emparentado (9/10 y 10/10)	6 (8,57)
- Haploidéntico	50 (71,43)
Fuente médula ósea, n (%)	
- Sangre periférica	65 (95,59)
- Médula ósea	3 (4,41)
Nº trasplante, n (%)	
- Uno	64 (91,4)
- Dos o más	6 (8,6)
Patología, n (%)	
- Leucemia mieloide aguda	20 (28,5)
- Síndrome mielodisplásico	8 (11,43)
- Leucemia linfoblástica aguda	27 (38,57)
- Linfoma no Hodgkin	2 (2,86)
- Linfoma de Hodgkin	2 (2,86)
- Anemia aplásica	4 (5,71)
- Mielofibrosis	3 (4,29)
- Leucemia mieloide crónica	4 (5,71)

Tabla 2. Resultados funcionales y por edad.

	Cohorte total (N=88) media (intervalo)	<70 años (N=72) media (intervalo)	≥ 70 años (N=16) media (intervalo)	p
DLCO (%)	79,6 (45-164)	80,32 (47-164)	77,25 (45-103)	0,57
VEF1 (%)	98,09 (54-142)	97,25 (58-136)	101,85 (78-142)	0,31
FEV1 (%)	63,77 (50-81)	63,95 (50-81)	62,98 (54-72)	0,59
ClCr (ml/min)	100,67 (28-249)	101,76 (28-249)	102,13 (58-195)	0,87
Charlson (puntos)	2,58 (2-6)	2,63 (2-6)	2,38 (2-4)	0,32
Charlson ajustado a edad (puntos)	4,74 (4-8)	4,63 (4-8)	5,25 (4-7)	0,17
HCT-CI score (puntos)	1,82 (0-6)	1,79 (0-6)	1,94 (0-6)	0,75
Tiempos de ingreso (días)	22,01 (13-72)	21,65 (13-72)	23,65 (13-47)	0,84
Ingreso en UCI (nº casos)	5 (5,68)	5 (5,7)	0 (0)	0,274
Supervivencia (meses)	32,45 (4-72)	32,96 (4-72)	30,19 (13-67)	0,58
MRT (%)	0	0	0	

DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono. VEF1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo. FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ClCr: aclaramiento de creatinina. Charlson (relaciona mortalidad a largo plazo según comorbilidad): ≥ 3 = comorbilidad alta. Charlson ajustado a edad: ≥ 4 = comorbilidad alta. HCT-CI: ≥ 3 = alto riesgo.

Pacientes y Métodos: Analizamos datos de pacientes ≥ 65 años sometidos a TAPH en nuestro hospital entre enero 2014 y mayo 2019. Evaluamos de forma retrospectiva las siguientes variables: edad al TAPH, patología de base y acondicionamiento, días de ingreso, ingreso en UCI,

mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) y supervivencia global (SG). Estimamos de forma retrospectiva la idoneidad del paciente según las pruebas pre-trasplante convencionales (DLCO, VEF1, CICr y FEV1) y las escalas pronósticas Charlson, Charlson ajustado a edad y HCT-CI.

Resultados: Estudiamos 86 pacientes a los que se les han realizado 88 TAPH (características demográficas tabla 1). La edad media en el TAPH fue 67 años, siendo 16 pacientes \geq 70 años (18%). La patología más común fue el Mieloma Múltiple (59,8%). La Tabla 2 muestra la relación entre las variables estudiadas y la edad. La media de días de ingreso fue 22 (13-72). No hubo diferencias significativas entre $<$ o $>$ de 70 años en las pruebas pre-trasplante, en los días de ingreso ni en la SG. Ingresaron en UCI 5 pacientes (5.7%). Identificamos como factor de riesgo tener una VEF1 baja (OR: 0,918 (846-996)), pero la estancia en UCI no influyó en el pronóstico. La SG media fue de 32,5 meses (4-72), y no se vio afectada por ninguna de las variables estudiadas (Tabla 3). Ningún paciente falleció durante el trasplante.

Conclusiones: El TAPH puede considerarse un procedimiento seguro en pacientes $>$ 65 años bien seleccionados y con una adecuada edad biológica, no siendo la edad cronológica una contraindicación para su realización. La valoración de los candidatos realizada mediante una evaluación funcional global, igual que en pacientes más jóvenes, muestran resultados equiparables a los obtenidos con las escalas específicas de valoración, lo que facilita su aplicación en la práctica clínica. Además identificamos como factor de riesgo para ingreso en UCI tener una VEF1 baja.

Tabla 3. Supervivencia según variables.

Variable	p
Patología	0,208
Acondicionamiento	0,280
Charlson	0,496
Charlson ajustado a edad	0,758
HCT-CI score	0,494
DLC	0,210
FEV1	0,810
VEF1	0,963
UCI (SI/NO)	0,948
CICr	0,080
Edad al trasplante	0,938
Pacientes mayores de 70 años	0,380
Patologías azuadas	0,789

PB-070

MAPA DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN NUESTRO CENTRO: INCIDENCIA, MANEJO Y PERSPECTIVAS

Palacios-Berraquero María Luisa¹, Tamariz Amador Luis Esteban¹, Riego Repullo Victoria¹, Huerga Domínguez Sofía¹, Rifón Roca José Juan¹, Marcos Jubilar María¹

¹Clínica Universidad de Navarra

La infección por citomegalovirus (CMV) en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una causa importante de morbimortalidad post-trasplante, sin que el tratamiento de la reactivación plasmática del virus reduzca dicha morbimortalidad. Por ello, cada vez cobran más importancia tanto las estrategias de prevención como los nuevos abordajes terapéuticos basados en terapia celular adoptiva.

Material y Métodos: Análisis retrospectivo en el que se incluyeron 70 pacientes que se sometieron a TPH en el periodo comprendido entre enero de 2015 y enero de 2020 (ver Tabla 1). La edad media fue de 34,6 años (rango 3-75), un 52,8% varones. El 60% de los pacientes era de origen hispanoamericano y el 37% caucásico. Del total de TPH realizados, el 71,4% fueron de donante haploideéntico, el 20% de familiar HLA-idéntico y el 8,5% de donante no emparentado. Las indicaciones principales fueron: leucemia linfoblástica aguda (38,7%), leucemia mielóide aguda (28,5%), síndrome mielodisplásico (11,4%), síndromes linfoproliferativos (6%) y aplasia medular (5,7%), el 9,7% restante corresponde a otras patologías. En el 95,7% el origen de los progenitores fue sangre periférica. Según protocolo se realizó determinación bismanal de CMV desde el día +14 hasta fin de la inmunosupresión.

Resultados: La mediana de CD34 y CD3 infundidos fueron de

5,33x10⁶/Kg (1,67-9,37) y 173,7 x10⁶/Kg (1,8-450). A día 90, la mediana de linfocitos T CD4 fue de 123,9/ul (45-995). Un 14,3% de los pacientes recayeron en los 3 primeros meses y un 25,7% fallecieron en el periodo de seguimiento. Un 22,8% de los pacientes presentaron discordancia CMV donante/receptor. El 58,5% de los pacientes reactivó el CMV en el periodo post-trasplante, con un aumento significativo de la mortalidad (p<0.05), a pesar de tratamiento anticipado. El tratamiento de primera línea en el 80,9% de los pacientes fue valganciclovir, en un 16,6% ganciclovir y en un 2,3% foscarnet. Un 18,5% presentó dos o más reactivaciones, de los cuales el 72,7% precisó tratamiento con foscarnet y un 18,1% ganciclovir. Un paciente recibió linfocitos CD45RA deplecionados y otro paciente recibió inmunoglobulinas frente a CMV (CYTOTECT-CP®), con resolución de la infección y ausencia de nuevas reactivaciones en ambos casos. Dos pacientes recibieron profilaxis con letermovir por presentar discordancia serológica con su donante, uno de ellos presentó una reactivación precoz y en el otro se suspendió a día +28 por intolerancia a vía oral. Se observó un aumento de las reactivaciones en pacientes sometidos a trasplante haploideéntico (p=0.04), presentando una reactivación el 71% de los TPH haploideénticos, respecto a los TPH HLA-idénticos y de donante no emparentado. Un 50% de los pacientes presentó enfermedad injerto contra receptor (EICR), de los cuales un 58,5% (p<0,001) reactivó CMV, independientemente de recibir tratamiento corticoideo sistémico. No observamos diferencias significativas en la reactivación según la discordancia serológica donante/receptor para CMV, un 66,6% de los pacientes con discordancia reactivó el CMV (p=0,4). No encontramos diferencias en casos de discordancia de grupo sanguíneo (10 reactivaciones/18 discordantes), ni efecto del grupo sanguíneo sobre la reactivación. No se observó una asociación entre el número de CD3 infundidos o la reconstitución inmune post trasplante.

Conclusiones: La reactivación de CMV post trasplante es una complicación frecuente, especialmente en el trasplante haploideéntico que condiciona un aumento de mortalidad y requiere tratamiento específico. Además, se asocia con otras complicaciones como la EICR.

Tabla 1.

Edad TPH, años	34.6 (rango 3-75)
Sexo varón, n (%)	37 (52,86)
Etnia, n (%)	
- Caucásica	26 (37,68)
- Hispana	42 (60,87)
- Afroamericana	1 (1,45)
Tipo de donante n (%)	
- Emparentado	14 (20)
- No emparentado (9/10 y 10/10)	6 (8,57)
- Haploideéntico	50 (71,43)
Fuente médula ósea, n (%)	
- Sangre periférica	65 (95,59)
- Médula ósea	3 (4,41)
Nº trasplante, n (%)	
- Uno	64 (91,4)
- Dos o más	6 (8,6)
Patología, n (%)	
- Leucemia mielóide aguda	20 (28,5)
- Síndrome mielodisplásico	8 (11,43)
- Leucemia linfoblástica aguda	27 (38,57)
- Linfoma no Hodgkin	2 (2,86)
- Linfoma de Hodgkin	2 (2,86)
- Anemia aplásica	4 (5,71)
- Mielofibrosis	3 (4,29)
- Leucemia mielóide crónica	4 (5,71)
Enfermedad injerto contra receptor n (%)	35 (50)
- Corticoide sistémico	22 (31,43)
Reactivación CMV n (%)	
- Una reactivación	23 (56,2)
- Dos reactivaciones	8 (20,4)
- Tres o más	10 (24,4)

PB-071

IMPACTO DE LA ACREDITACIÓN DEL JOINT ACCREDITATION COMMITTEE (JACIE) EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE MÉDULA ÓSEA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Íñiguez García R¹, Zamanillo Herrero I¹, Poza Santaella M¹, Villegas Da Ros CI¹, Andrades Velázquez B¹, Pérez Tomás P¹, Elvira Cortaberría MN¹, Sánchez Lozano D¹, Martín Hernández M¹, Rodero Villace M¹, Menéndez Cangas M¹, Güemes Arce ME¹, Paredes Heras Y¹, García Baena I¹, Aguilar Sánchez M¹, Jódar Sánchez MP¹, Ayala Díaz R¹, Martínez López J¹, Paciello Coronel ML¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: Los estándares JACIE ofrecen un proceso de acreditación a nivel internacional para los centros que realizan trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tras verificar el cumplimiento de varios requisitos bien establecidos. Dicha acreditación se asocia con un aumento en la supervivencia libre de progresión (HR 0,85 [0,75-0,95]) y en la supervivencia global (HR 0,86 [0,76-0,98]) de pacientes que reciben TPH alogénico (alo-TPH), en comparación con centros no acreditados. Nuestro objetivo es describir el impacto que tiene la implementación de los estándares JACIE en los resultados del programa de TPH iniciado en 2018.

Métodos: Búsqueda retrospectiva de los datos clínicos y transfusionales de 56 pacientes con diferentes patologías hematológicas que recibieron alo-TPH en nuestro centro entre los años 2015 y 2019. Se crearon dos grupos en función de haber recibido TPH antes (grupo 1) o después (grupo 2) de la adopción de las normas JACIE. Se utilizó MedCalc® para el análisis descriptivo y comparativo de las variables más relevantes utilizando Chi-cuadrado.

Tabla 1.

	Total	Grupo 1 (pre JACIE)	Grupo 2 (JACIE)
Pacientes, n (%)	56 (100)	24 (43)	32 (57)
Edad, media (rango)	48,8 (20-69)	46,9 (21-67)	50,2 (26-69)
Sexo, n (%)	♂: 32 (57); ♀: 24 (43)	♂: 12 (50); ♀: 12 (50)	♂: 12 (37,5); ♀: 20 (62,5)
Donante, n (%)	HLA-identico: 19 (34) haploidentico: 37 (66)	HLA-identico: 25 (95,8) haploidentico: 1 (4,2)	HLA-identico: 13 (40,6) haploidentico: 19 (59,4)
Diagnóstico previo, n (%)	MM: 1 (1,8); LNH: 20 (35,7); LH: 9 (16,1); LA: 18 (32,1); SMD: 9 (16,1); SAMP: 9 (16,1)	MM: 1 (4,2); LNH: 4 (16,7); LH: 4 (16,7); LA: 7 (29,2); SMD: 5 (20,8); SAMP: 5 (20,8)	MM: 0 (0); LNH: 6 (18,8); LH: 5 (15,6); LA: 11 (34,4); SMD: 4 (12,5); SAMP: 6 (18,8)
RG previa, n (%)	44 (82,1)	19 (79,2)	27 (84,4)
Líneas previas, n (%)	2-3 líneas: 19 (32) 3 (59,6)	2-3 líneas: 10 (41,7) 3 (20,8)	2-3 líneas: 9 (28,1) 6 (18,8)
TPH previo, n (%)	33 (59,6)	8 (20,8)	6 (18,8)
Incompatibilidad ABO, n (%)	Mayor: 11 (21,4) Menor: 9 (16,1) bidireccional: 5 (9,1)	Mayor: 7 (29,2) Menor: 5 (20,8) bidireccional: 1 (4,2)	Mayor: 5 (15,6) Menor: 6 (18,8) bidireccional: 2 (6,3)
Acondicionamiento, n (%)	Mieloablativo: 16 (28,6) RIC: 40 (71,4)	Mieloablativo: 5 (20,8) RIC: 19 (79,2)	Mieloablativo: 16 (50,0) RIC: 16 (50,0)
CD34x10 ⁶ /kg, media (r)	5,1 (2,5-9,1)	5,5 (2,8-9,1)	4,6 (2,5-9,1)
Viabilidad %, media (r)	96 (85-99,8)	-	96,5 (85-99,8)
NF, n (%)	50 (89,3)	19 (79,2)	31 (96,9)
UCI, n (%)	7 (12,5)	1 (4,2)	6 (18,8)
EICR agudo, n (%)	18 (32,1)	12 (50)	6 (18,8)
#E de transfusiones 0-30, media (rango)	Hematías: 7,9 (2-64) Plaquetas: 10,3 (2-65)	Hematías: 7,7 (2-28) Plaquetas: 7,9 (2-50)	Hematías: 7,4 (2-64) Plaquetas: 12,3 (2-65)
Transfusión día 0-30, n (%)	Hematías: 47 (83,9) Plaquetas: 55 (98,2)	Hematías: 18 (75) Plaquetas: 21 (87,5)	Hematías: 29 (90,6) Plaquetas: 32 (100)
Transfusión día 30-100, n (%)	Hematías: 44 (78,6) Plaquetas: 44 (78,6)	Hematías: 18 (75) Plaquetas: 20 (83,3)	Hematías: 26 (81,3) Plaquetas: 24 (75)
Transfusión día 100-200, n (%)	Hematías: 16 (28,6) Plaquetas: 12 (21,4)	Hematías: 6 (25) Plaquetas: 5 (20,8)	Hematías: 10 (31,3) Plaquetas: 9 (28,1)
RG día 100, n (%)	43 (76,8)	13 (54,2)	28 (87,5)
RG día 200, n (%)	39 (69,6)	11 (45,8)	28 (87,5)
Recada, n (%)	12 (21,4)	9 (37,5)	4 (12,5)

Imagen 1. Características demográficas, clínicas y analíticas de ambos grupos.
n: no hay datos; RG: respuesta global; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; NF: neutropenia febril; UCI: unidad de cuidados intensivos; EICR: enfermedad de injerto contra receptor; MM: mieloma múltiple; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma de Hodgkin; LA: leucemia aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; SAMP: síndrome mielodisplásico con blastos; RIC: acondicionamiento de intensidad reducida.

Resultados: Serie de 56 pacientes con una media de 49 años de edad (21-69) siendo el 43% mujeres. 24 (43%) pacientes correspondían al grupo 1 y 32 (57%) al grupo 2. El 66% fue HLA-identico y 34% haploidentico. Los diagnósticos fueron: mieloma múltiple (2%), linfoma (34%), leucemia aguda (32%), síndrome mielodisplásico (16%) y síndrome mieloproliferativo crónico (16%). El 34% había recibido tres o más líneas terapéuticas previas y el 20% recibió un TPH previo. El 43% presentó incompatibilidad de grupo ABO (21,4% menor, 16,1% mayor y 5,4% bidireccional). Un 28,6% recibió acondicionamiento mieloablativo. La media de progenitores infundidos fue de 5,1 CD34 x 10⁶/kg (2,5-9,1) con una viabilidad media del 96% (85-99,8). El 89% de los pacientes hizo neutropenia febril (NF), el 12,5% requirió UCI y un 32% sufrió

enfermedad de injerto contra receptor (EICR) agudo. Del día 0-30 del TPH un 84% requirió transfusión de hemáties (CH) y un 95% transfusión de plaquetas (7,9 CH y 10,5 poolos por paciente de media). En el seguimiento post-TPH los requerimientos de CH y de plaquetas fueron del 78,5% (día 30-100); y del 28,6% para CH y 21,4% para plaquetas (día 100-200). Las respuestas globales alcanzadas a día +100 fueron del 73,2% y del 62,5% a día +200. Al comparar ambos grupos se objetivó asociación significativa entre el grupo 2 y la respuesta clínica a día +100 (OR 5,9; p=0,008) y a día +200 (OR 3,5; p=0,002). Además, en este grupo se observó beneficio clínico en relación a la recaída (OR 0,23; p=0,03) y al EICR agudo (OR 0,19; p=0,007); sin asociación con el fallo de injerto, la NF, la necesidad de UCI, la dosis de CD34 o los requerimientos transfusionales.

Conclusión: Estos datos reflejan una mejoría en los resultados de nuestro programa clínicode trasplantea partir de la implementación de los estándares JACIE, que se traduce en la mejora en las tasas de respuestas globales a día +100 y +200 de los pacientes que reciben alo-TPH a partir de 2018. Se necesitan más casos y mayor seguimiento para confirmar estos resultados.

Conflicto de intereses: los autores no declaran conflictos de intereses.

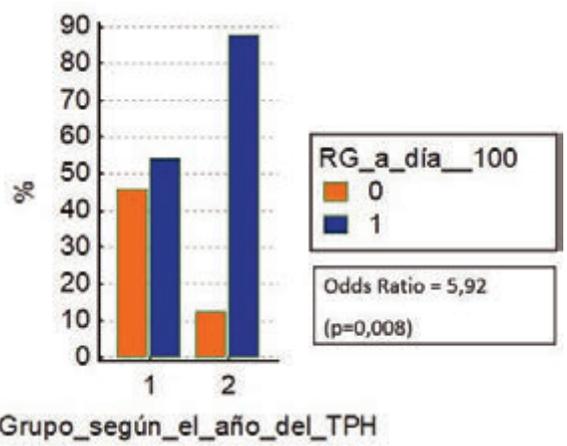


Figura 1. Gráfico de barras que muestra la tasa de respuestas globales a día +100 (%) en función del periodo de tiempo en el que se realice el TPH. Se observa asociación significativa entre ambas variables usando chi2 (p=,005) con un OR de 5,92 (p=,008).

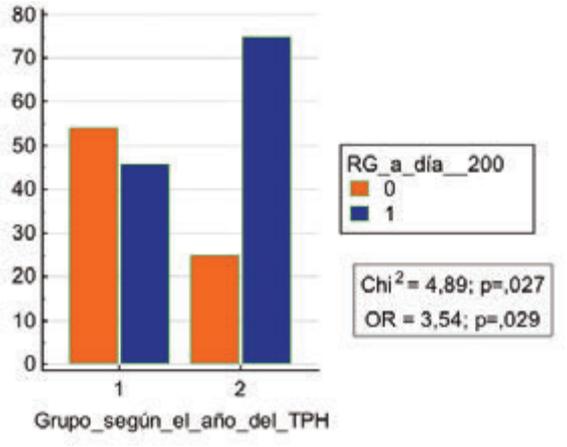


Figura 2. Gráfico de barras que muestra la tasa de respuestas globales a día +200 (%) en función del periodo de tiempo en el que se realice el TPH. Se observa asociación significativa entre ambas variables usando chi2 (p=,027) con un OR de 3,54 (p=,029).

PB-072

DESENSIBILIZACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-HLA ESPECÍFICOS FRENTE A DONANTE (DSA) EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE CELULAS HEMATOPOYÉTICAS. EXPERIENCIA EN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Martínez Tobar L¹, Viejo Llorente A², Hernández D², Kerguelen Fuentes A², Humala Barbier K¹, Sanchez Vadillo I¹, Lázaro del Campo P¹, García Bosque I¹, Zagrean D¹, Canales Albendea MA^{1,3}, Jimenez-Yuste V^{1,3}

¹Departamento Clínico Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Banco de sangre servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Pacientes sometidos a trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos durante el periodo de tiempo de enero de 2018 hasta Julio de 2020 que resentan titulación de anticuerpos anti-HLA frente a su donante emparentado no idéntico títulos > de 5000 o aumento de citotoxicidad mediada por complemento. Nuestro objetivo en este trabajo es determinar la relación de títulos elevados de anticuerpos anti-HLA en el desarrollo del injerto en receptores de trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos, así como el papel de los protocolos de desensibilización previos para la mejora de los resultados clínicos y analíticos de estos pacientes. Exponemos protocolo de desensibilización del Hospital Universitario La Paz implementado en cuatro pacientes y el transcurso clínico de estos. Relacionamos complicaciones post trasplante, principalmente fallo de injerto de cara a establecer relación directa entre títulos de anticuerpos y consecuencias posteriores en relación al injerto.

Objetivo: Nuestro objetivo es determinar la relación de títulos elevados de anticuerpos anti-HLA en el desarrollo del injerto en receptores de trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos, así como el papel de los protocolos de desensibilización previos para la mejora de los resultados clínicos y analíticos de estos pacientes.

Pacientes: Pacientes sometidos a trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos durante el periodo de tiempo de enero de 2018 hasta Julio de 2020. Presentan titulación de anticuerpos anti-HLA frente a su donante emparentado no idéntico presentaron elevación de estos títulos > de 5000 o aumento de citotoxicidad mediada por complemento.

Métodos: Se analizan 4 pacientes de forma retrospectiva que participaron en nuestro protocolo de desensibilización de entre 23 pacientes que fueron sometidos a trasplante haploidéntico entre 2018 y 2020. Para la determinación de anticuerpos anti HLA se llevaron a cabo ensayos inmunológicos basados en estudios semicuantitativos de alta sensibilidad y especificidad, con los que se pudieron establecer las indicaciones concretas de nuestro protocolo de desensibilización.

Resultados: Todos los pacientes de nuestra muestra fueron mujeres múltiparas con media de edad en 57 años sometidas a haplotrasplantes de donante emparentado no idéntico. En 2 casos se trataba de segundo trasplante y un de ellos presentaba aloinmunización de especificidad Rh. En cuanto a las características de la desensibilización, un perteneció a protocolo estándar ante niveles de anticuerpos anti-HLA (DSA) < 10.000 MFI y escasa activación del complemento, siendo los tres incluidos en protocolo intensificado. Según el dinamismo de los anticuerpos anti HLA recogemos observando que únicamente en un paciente (25%) se realiza la aféresis de progenitores con títulos >3000. En relación a complicaciones post trasplante se observa en la totalidad de la muestra ingreso por reactivación de citomegalovirus y bacteriemias. En tres de los pacientes se observa cistitis hemorrágica con alto requerimiento transfusional, y en el 50% de ellos referimos positividad para anticuerpos anti plaquetares. Como principal relación en cuanto a la titulación de anticuerpos y desarrollo clínica de los pacientes, establecemos en uno de los casos un fallo de injerto primario completo, un fallo de injerto secundario y un injerto pobre, con un único paciente con injerto adecuado a día 28 del trasplante.

Conclusiones: Los títulos elevados de anticuerpos en el contexto del trasplante tras el desarrollo de la metodología expuesta según protocolos de desensibilización no suponen una contraindicación a día de hoy para el transcurso del trasplante. Ofrecemos así a pacientes sin opciones terapéuticas esperanzadoras la opción de un transcurso clínico favorable. A pesar de los esquemas de desensibilización para adecuar a la baja los títulos de anticuerpos, estos anticuerpos específicos frente al do-

nante se asocian a fracaso primario del injerto.

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflictos de interés.

PB-073

INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS E EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO: A PROPÓSITO DE 2 CASOS CLÍNICOS

Kumar Seri Anjana¹, Madrigal Toscano Maria Dolores¹, Hinojosa Orantos Cristina¹, Rubio Sánchez Vicente¹, Salamanca Cuenca Araceli¹

¹Hospital de Jerez

Introducción: El virus de la Hepatitis E (VHE) es endémico en países con recursos limitados y está empezando a ser un problema emergente en países industrializados. Cursa como una infección asintomática o una hepatitis aguda leve autolimitada, sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos se ha descrito como causa de infección crónica y cirrosis hepática amenazante.

Objetivo: Describir dos casos de infección por VHE en pacientes sometidos a trasplante alogénico en nuestra unidad.

Caso 1: Varón de 68 años, día +181 post alo-TPH DNE (10/10) por Mielofibrosis de alto riesgo. Ingresó por deterioro del estado general, intolerancia oral, y alteraciones del perfil hepático (hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia). Ante la sospecha de enfermedad injerto contra receptor (EICR) se ingresa para estudio y se aumenta tratamiento inmunosupresor. Se realiza ecografía de abdomen y endoscopia con toma de biopsia. La biopsia gástrica descartó EICR por lo que se consultó con Digestivo quienes solicitaron biopsia hepática y ampliaron estudio con serología de virus hepatotropos menos frecuentes.

– Serología: VHE IgG e IgM positivas. Se confirma posteriormente por biología molecular → PCR 2450 copias.

– Biopsia hepática: datos compatibles con hepatitis aguda. Ausencia de datos que apoyen diagnóstico de EICR. No fibrosis.

El resultado positivo de la PCR nos confirmó infección activa (aguda vs crónica reagudizada) por VHE, por este motivo se decidió en el día +199 postrasplante tratamiento con Ribavirina 600 mg al día con aumento progresivo de la dosis a 800 mg/día en función de mielotoxicidad. A las 8 semanas del inicio de tratamiento, se repitió PCR VHE con resultado indetectable de la misma y casi completa normalización de bilirrubina.

Caso 2: Varón de 33 años, día +28 post alo-TPH Mieloablato de hermano HLA idéntico por LAL early pre-T, comienza con leve rash eritematoso y pruriginoso en cara y cuello y en los análisis se observa ligero deterioro de la función hepática sin clínica abdominal asociada, barajándose como posibles opciones diagnósticas: síndrome del implante, toxicidad, EICR o causa infecciosa. Se solicitan en este momento serologías de virus hepatotropos y se reduce medicación hepatotóxica. En el día +34 empeoramiento de transaminasas (GOT 248, GPT 342) con bilirrubina normal.

Resultados:

– SEROLOGÍA: VIH, VHA, VHB y VHC negativo. VHE IgM + IgG +. VEB IgM+.

– PCR VHE: >11x10⁶ copias.

Ante la confirmación de infección activa por VHE, se inició en el día +42 postrasplante Ribavirina 600 mg/día. A los 9 días de iniciado el tratamiento antiviral, se observó completa normalización analítica de transaminasas. Encontrándose en la 5ª semana de tratamiento no se ha observado mielotoxicidad derivada del tratamiento y continúa presentando en análisis seriados función hepática normal.

Discusión y Conclusiones: La infección por VHE está probablemente infradiagnosticada. Ante deterioro de función hepática en pacientes inmunodeprimidos o sometidos a TPH estaría indicada la investigación de virus hepatotropos menos frecuentes; en concreto el diagnóstico diferencial junto a EICR, enfermedad veno-oclusiva y toxicidad medicamentosa es mandatorio. En nuestra experiencia el tratamiento con ribavirina fue eficaz tanto en la fase precoz del trasplante como tardía a pesar del tratamiento inmunosupresor mantenido. Son necesarios estudios prospectivos de la incidencia y prevalencia para reconocer como de emergente está siendo esta infección en las unidades de trasplante.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

PB-074

ASOCIACIÓN ENTRE POLIMIOSITIS EN PACIENTE CON EICRC Y HLA-DRB1*15:01

Ceballos Bolaños C¹, Areizaga Atela N¹, Viguria Alegría MC¹, Zudaire Ripa MT¹, Sánchez Anton MP¹, Sánchez Iglesias JM¹, Albuquerque Prieto C¹, Casamayor García A¹, Mugica Muñagorri I¹, Breeze RJ¹, Dot Gómara T², Redondo Izal AM¹, Bandrés Elizalde E¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Navarra;

²Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de conectivopatías con posible etiología autoinmune. Diferentes estudios muestran una asociación entre el riesgo de padecer MII y el HLA, en particular se ha observado una fuerte correlación con el haplotipo HLA 8.1 (AH8.1). La polimiositis es una manifestación infrecuente de la enfermedad de injerto contra receptor crónica (EICRC). El diagnóstico se realiza mediante una sospecha clínica inicial, elevación de CK, LDH y/o aldolasa, alteraciones en el EMG y una biopsia muscular compatible con la enfermedad.

Métodos: Se presentan dos casos clínicos:

Paciente 1. Varón de 62 años diagnosticado de Linfoma del Manto estadio IV-B MIPI 3. Tras alcanzar 2ª remisión completa, se realiza alotrasplante de hermano HLA idéntico, con acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina y melfalán. En el día +60 del trasplante, se detecta quimera mixta (3.5%) por lo que se inicia pauta descendente de tacrolimus suspendiéndose a los 5 meses del trasplante. A los 9 meses de la suspensión, comienza con inflamación en extremidad superior derecha con limitación de la extensión. En la analítica se detecta elevación de CK y aldolasa y en el EMG se observa compromiso muscular de ambos bíceps braquiales. Ante la sospecha de miositis, se inicia tratamiento con prednisona 1mg/kg/24h. Tras dos semanas de tratamiento, el paciente presenta mejoría clínica y se inicia terapia descendente, que lleva a la reactivación de la clínica. Se administran Ig IV, sin respuesta y se reintroduce la prednisona asociada a tacrolimus.

Paciente 2. Varón de 51 años diagnosticado de Linfoma folicular grado IIIa estadio IV-A. Tras alcanzar 2ª remisión completa, se realiza alotrasplante de donante no emparentado 10/10, acondicionado con fludarabina y melfalán. A las tres semanas de suspender el tacrolimus, comienza con clínica de EICRC crónica cutánea, oral y muscular. En la analítica se detecta elevación de CK y aldolasa. Se inicia tratamiento con corticoides y tras mejoría clínica, se comienza terapia descendente. Ante la reactivación de la clínica muscular se aumenta la dosis de corticoides y se asocia tacrolimus. Ambos pacientes tienen biopsia muscular compatible con polimiositis (Figura 1), pero no se detectaron anticuerpos específicos de miositis. En el estudio pretrasplante, se observa el mismo haplotipo HLA-DRB1*15:01 y DQB1*06:02.

Resultados:

Paciente 1. Tras nueve meses con tratamiento combinado de corticoides y tacrolimus, se consigue su suspensión sin reactivación de la clínica EICRC. Actualmente, el paciente se encuentra sin tratamiento inmunosupresor y asintomático.

Paciente 2. Se inicia 2ª línea con ruxolitinib por corticodependencia y se suspende el tratamiento con tacrolimus. El paciente se encuentra actualmente en pauta descendente de corticoides sin exacerbación de la clínica.

Conclusiones: Se debe mantener una alta sospecha de EICRC durante todo el seguimiento postrasplante, fundamentalmente tras la retirada de la inmunosupresión. El tratamiento de primera línea de la EICRC son los corticoides asociados o no a inhibidores de la calcineurina. En enfermedad refractaria o corticodependiente no está definido el tratamiento de segunda línea, pero en muchos centros se está empleando ruxolitinib como tratamiento de rescate. La polimiositis es una manifestación infrecuente de EICRC, por lo que puede ser infradiagnosticada e infratratada. El estudio pretrasplante de HLA puede ayudarnos a sospechar esta entidad, como en el caso de nuestros pacientes en el que su HLA (DRB1*15:01 y DQB1*06:02) tiene una correlación fuerte ($R^2=0,76$), con el riesgo de padecer este tipo de miopatías inflamatorias.

Conflicto de intereses: Ninguno de los autores tiene conflictos que declarar.

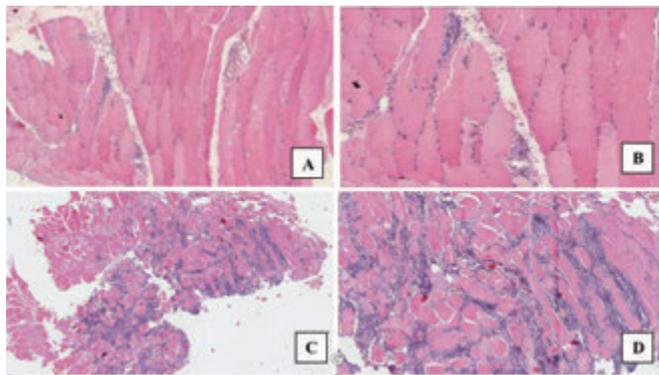


Figura 1. A,B. Biopsia de músculo con arquitectura general conservada con presencia de inflamación crónica en el perimysio de localización perivascular y presencia de miofagocitosis. C,D. Biopsia de músculo esquelético con alteración de la arquitectura con fibras de tamaño variable y fibras con núcleos centrales y vacuolización. Intenso infiltrado inflamatorio crónico endomisial.

Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

PB-075

TROMBOPENIA INMUNE ASOCIADA A VARICELA

Escalada González Laura¹, Díaz García Paula¹, López de Ugarriza Paula¹, Zambrano Márquez Walter Javier¹, Zanabali Al-Sibai Joud¹, Palomo Moraleda María Pilar¹, González Muñiz Soledad¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: La trombocitopenia inmune en los pacientes pediátricos tiene una incidencia aproximada de 1/10.000 niños entre 2-4 años, asociándose en un 60% de los casos a la presencia de una infección vírica. Aquellos que asocian vasculitis o coagulopatía, como puede ocurrir en las PTI asociadas a infección por el Virus Varicela Zóster (VVZ), requieren especial atención y se consideran un factor de riesgo añadido por la posibilidad de desarrollar una hemorragia intracraneal.

Métodos: Revisión de un caso pediátrico de diagnóstico simultáneo de PTI y varicela en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Resultados: Niño de 7 años sin antecedentes de interés con aparición de exantema compatible con varicela y prurito acompañado de fiebre de hasta 39°C. Presentaba un exantema diseminado eritematoso, costroso, con zona perilesional purpúrica además de petequias dispersas incluyendo zonas mucosas (paladar duro y blando) y hematomas pre-tibiales en distintos estadios evolutivos, sin sangrado activo. En las pruebas complementarias únicamente destacaba una trombopenia de $1 \times 10^9/L$. El resto de la analítica no presentaba alteraciones. Ante la trombopenia grave, la presencia de clínica cutáneo-mucosa y lesiones compatibles con varicela como probable desencadenante del cuadro se ingresa para vigilancia estrecha e inicio de inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 1 gr/kg en dosis única, desestimando el uso de esteroides por el cuadro infeccioso asociado. Como tratamiento de la varicela se pauta aciclovir oral, siendo dicha patología confirmada mediante serología. A las 48 horas, la cifra de plaquetas ascendió a $78.000/mm^3$, alcanzando respuesta completa a los 5 días (plaquetas: $154 \times 10^9/L$), pudiendo ser dado de alta. Como complicaciones durante el ingreso, presentó un cuadro de cefalea intensa con leucocitosis neutrofilica de $19 \times 10^9/L$, sin elevación de reactantes de fase aguda y con exploración neurológica normal y buena respuesta a paracetamol, siendo vigilado estrechamente por la posibilidad de relación con una complicación hemorrágica-trombótica. Finalmente, la clínica cedió y los leucocitos se normalizaron, poniéndose todo ello en contexto de toxicidad a las inmunoglobulinas. El paciente hasta el momento se mantiene en remisión completa.

Conclusiones: A pesar de que la varicela suele tener un curso clínico benigno, con síntomas leves-moderados, la asociación a trombocitopenia puede asociarse a manifestaciones hemorrágicas, en muy limitados casos a nivel intracraneal (0.1%–1%), teniendo un desenlace fatal de manera muy excepcional. La trombocitopenia durante la infección por varicela se debe probablemente al mimetismo molecular entre el antígeno viral y las glucoproteínas de la superficie de las plaquetas, lo que causa una reacción cruzada entre los anticuerpos del huésped y los antígenos de la membrana de las plaquetas, con el consiguiente aumento en la eliminación de las mismas. Existen varios estudios que han documentado la presencia de anticuerpos antiplaquetarios tipo IgM en infección por el VVZ que se dirigen contra las glucoproteínas de superficie plaquetaria Ib, IIb, V y IIIa. Este fenómeno puede deberse a la pérdida de la regulación que ejerce el sistema inmunológico sobre los clones de linfocitos autorreactivos presentes en sangre periférica lo cual dependería de las características inmunológicas y genéticas del individuo afectado. La posibilidad de que la varicela asocie trombopenia grave y ésta a su vez hemorragia intracraneal, indica la necesidad de seguir de manera estrecha dicha infección para, en caso de detectarse trombocitopenia, asociar al tratamiento antiviral el correspondiente a la PTI y anticiparse al desarrollo de posibles complicaciones graves.



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.

Linfomas

PB-076

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA PET INTERIM (PETi) EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN (LH): EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Moreno Velázquez Miriam¹, Morgades De la Fe Mireia², García Caro Montserrat³, Pineda Morón Alberto⁴, Vives Polo Susana¹, Batlle Massana Montserrat¹, Torrent Catarineu Anna¹, Franch Sarto Mireia¹, Cañamero Giró Eloi¹, Espasa Pérez Andrea¹, Comes Escoda Martina¹, Huguet Mas Maria¹, De la Fuente Montes Cristina¹, Quintela Vilches David¹, Ribera Santasusana Josép Maria¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol-ICO Badalona. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras. Badalona;

²Servicio de Hematología Clínica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol-ICO Badalona. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras. Badalona.;

³Servicio de Hematología, ICO-Hospital de Mataró. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras. Badalona.;

⁴Servicio de Hematología, ICO-Hospital Fundació Esperit Sant. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josép Carreras. Badalona

Introducción: La PETi (realizada tras completar 2 ciclos de tratamiento) se ha consolidado como práctica habitual en el tratamiento de pacientes con LH. Diferentes grupos de trabajo han adaptado su actitud terapéutica en función de los resultados de dicha prueba.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con LH a los que se realizó PETi. Se recogieron las características clínico-biológicas, el resultado de la PETi, la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

Resultados: Se recogieron 27 pacientes entre mayo de 2004 y julio de 2019. Las características clínico-biológicas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales características clínico-biológicas de la serie.

		N (%)
Edad	Mediana [extremos]	35 (20 ; 78)
Sexo	Varón	14 (52%)
	Mujer	13 (48%)
Tipo LH	Clásico	26 (96%)
	Predominio nodular	1 (4%)
ECOG	0-1	25/26 (96%)
	2	1/26 (4%)
Síntomas B	No	16 (59%)
	Si	11 (41%)
Estadio	II	10 (37%)
	III-IV	17 (63%)
Masa voluminosa	No	20 (74%)
	Si	7 (26%) ^a
Afectación extraganglionar	No	14 (52%)
	Si	13 (48%) ^a
Leucocitos, (x10 ⁹ /L) (n=25)	Mediana [extremos]	9,3 [1,65 ; 20]
Linfocitos, (x10 ⁹ /L) (n=25)	Mediana [extremos]	1,40 [0,07 ; 4,20]
Hemoglobina, (g/L) (n=25)	Mediana [extremos]	129 [76 ; 153]
Plaquetas, (x10 ⁹ /L) (n=25)	Mediana [extremos]	290 [126 ; 487]
PCR elevada, (mg/L)	No	3/20 (15%)
	Si	17/20 (85%)
VSG elevada (mm/1 ^a h)	No	4/19 (21%)
	Si	15/19 (79%)
LDH elevada (U/L)	No	19/26 (73%)
	Si	7/26 (27%)
Beta2 microglobulina elevada (mg/L)	No	15/21 (71%)
	Si	6/21 (29%)
Albumina (g/L) (n=20)	Mediana [extremos]	39,75 [24,7 ; 46]
Índice de HASENCLEVER	0	1/12 (8%)
	1	2/12 (17%)
	2	3/12 (25%)
	3	5/12 (42%)
	4	1/12 (8%)

^a En los 7 casos la localización de la masa fue mediastínica.

^b Localizaciones extraganglionares: pulmón (n=4), médula ósea (n=4), alveolar (n=1) y glándula salival submandibular (n=1).

Todos recibieron tratamiento con ABVD y 3 pacientes recibieron brentuximab vedotin dentro de un ensayo clínico. Trece pacientes (48%) recibieron 4 o menos ciclos y 14 (52%) más de 4 ciclos. Sólo 7 (26%) pacientes recibieron radioterapia complementaria. La mediana de tiempo entre el inicio del tratamiento y la realización de la PETi fue de 1.83 meses [extremos 1.5-4.47]. En 8 pacientes la PETi fue positiva,

y todos presentaban respuesta parcial comparada con la PET del diagnóstico. En ningún caso se cambió la actitud terapéutica y los pacientes completaron el tratamiento como estaba previsto. El 94% de los pacientes presentaron una respuesta completa (RC) una vez completado el tratamiento. Un paciente (con PETi positiva) presentó una progresión post-tratamiento. Un paciente recayó y dos fallecieron, uno por insuficiencia respiratoria probablemente secundaria a toxicidad por bleomicina y otro por neumonía bilateral después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Los 25 pacientes que siguen vivos se encuentran en RC. La mediana de seguimiento fue de 2.26 años [0.8-15.95]. La probabilidad de supervivencia global (SG) de la serie a los 10 años fue del 92% (IC95% 82%-100%) y la de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años del 84% [66%-100%]. La SG de los pacientes con PETi negativa fue significativamente superior que la de los pacientes PETi positiva (p=0.026, Figura 1), sin diferencias en la SLP. No hubo diferencias en la SG según el estadio al diagnóstico.

Conclusiones. La respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con LH de esta serie fue comparable a la publicada. Aún considerando el escaso tamaño muestral, los pacientes con PETi positiva presentaron peor SG.

Financiado en parte con las becas SGR225(GRE), Programa CERCA Generalitat de Catalunya y por la Fundación "La Caixa".

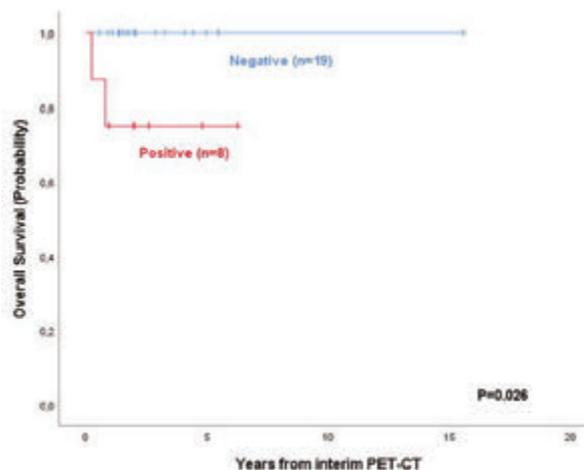


Figura 1.

PB-077

SÍNDROME DE OFELIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Pimentel Villar MA¹, Jiménez Moreno M¹, López Márquez TJ¹, Almagro Torres F¹, López López JA¹

¹Hospital Universitario de Jaén

Introducción: Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) pueden ser los primeros síntomas de una neoplasia maligna encubierta. Es un trastorno poco frecuente, que surge por la reactividad inmune cruzada entre tejidos tumorales y no tumorales, dando lugar a una respuesta inmune aberrante del tejido nervioso normal causada por antígenos neuronales expresados ectópicamente en las células tumorales o por secreción tumoral de hormonas o citocinas. Este síndrome se divide en varios subgrupos; uno de ellos es la encefalitis límbica, que se presenta con síntomas neuropsiquiátricos típicos como cambios agudos y subagudos del estado de ánimo y del comportamiento, déficit de memoria a corto plazo, convulsiones y disfunción cognitiva. El avance en técnicas de detección de anticuerpos permite diagnósticos definitivos en pacientes con encefalitis autoinmune; sin embargo, los anticuerpos están ausentes en la mayoría de casos de SNP asociados a linfoma, lo que dificulta su diagnóstico. El linfoma de Hodgking (LH) con encefalitis límbica acompañante se denomina "Síndrome de Ofelia".

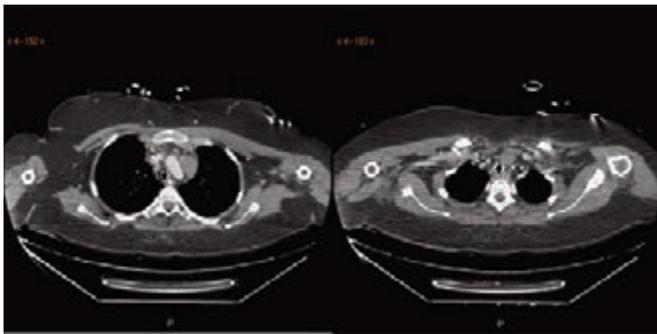
Objetivo: Puesto que los síntomas de SNP pueden ocurrir varios meses antes de hallazgos evidentes de LH, recordar la existencia de este síndrome para incluirlo en el diagnóstico diferencial ante cuadros clínicos compatibles.

Caso Clínico. Paciente de 24 años que ingresa en hospital comarcal

por cuadro febril de diez días de evolución con cefalea holocraneal, malestar general y cuadro confusional. Ante la sospecha de meningoencefalitis con mala evolución al persistir fiebre pese a antibioterapia empírica, es trasladada al Servicio de Neurología del HUIJ. Como antecedentes personales destaca síndrome adrenogenital: hiperplasia suprarrenal congénita con déficit de 21O-H, tratado con corticoides desde la infancia. Al ingreso se realizan las siguientes pruebas complementarias: (Tabla 1).

Tabla 1.

PRUEBAS	RESULTADOS
Análítica	Hemograma, coagulación, bioquímica, reactantes fase aguda, autoinmunidad sin datos destacables.
Inmunodiagnóstico	Virus (VEB, Hepatitis B y C), bacterias (<i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Brucella</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), parásitos (<i>Leishmania donovani</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>): negativos.
Punción lumbar	100% de leucocitos mononucleares.
EEG	Actividad bioeléctrica cerebral severamente enlentecida, lo cual refleja una disfunción cerebral difusa en grado severo-moderado.
TAC cráneo	Sin hallazgos significativos.
RM cráneo	Sin hallazgos significativos.
Ecografía abdomen	Nódulo hepático en segmento 8, inespecífico. Podría corresponder con absceso inmaduro, área de hiperplasia nodular, etc.
RM abdomen	Lesiones focales hepáticas hipervasculares compatibles con hiperplasia nodular focal. No se aprecian adenopatías.
PET-TAC	Conglomerado adenopático mediastínico.



Figuras 1 y 2.

Para filiar la encefalopatía se realiza TACbody (Figuras 1 y 2), objetivándose conglomerado adenopático mediastínico. Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo (SLP) se realiza biopsia adenopática, con diagnóstico histológico de LH. Se contacta con Hematología y se inicia tratamiento quimioterápico con esquema ABVD (Adriamicina + Bleomicina + Vinblastina + Dacarbacina) + Inmunoglobulinas. Como complicaciones, destacar que presentó episodios de desconexión del medio con pausas de apnea, requiriendo ingreso en UCI y traqueostomía. Se inicia quimioterapia, con evolución favorable y mejoría del cuadro neurológico, a excepción de un episodio de disfunción neurológica tras la primera dosis de tratamiento, consistente en cuadro de agitación psicomotriz y alucinaciones visuales, compatible con crisis disautonómicas, y episodios de desconexión del medio con apnea, precisando reingreso en UCI durante 72h; posteriormente, se retira respiración asistida con éxito y se traslada a planta. Después de seis ciclos de tratamiento, se encuentra en remisión completa y asintomática.

Conclusiones. El diagnóstico de SNP representa un desafío clínico, especialmente cuando se asocia a linfoma, por su rareza. La degeneración cerebelosa paraneoplásica y la encefalitis límbica son los dos cuadros neurológicos principales en pacientes con diagnóstico de LH. Fue el patólogo Dr. Carr quien propuso que esta asociación se denominara "Síndrome Ofelia" con referencia al carácter "oscuro" en la obra Hamlet de Shakespeare. Debemos sospechar la encefalitis límbica en pacientes con inicio agudo de cuadro psiquiátrico y/o neurológico, con o sin tumor asociado conocido hasta el momento. El PET/TC y la biopsia son fundamentales en el diagnóstico.

PB-078

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Albuquerque Prieto C.¹, Zabalza San Martín A.², Ardaiz Labairu M.A.², Torres López A.², Bolaños Ceballos C.¹, Sánchez Iglesias J.M.¹, Mateos Rodríguez M.C.², Quispe Cuba E.I.², Breeze R.¹, Mugica Muñagorri I.¹, Casamayor García A.¹, Redondo Izal A.M.²

¹Médico Interno Residente del Servicio de Hematología y Hemoterapia- Complejo Hospitalario de Navarra; ²Facultativo Especialista de Área del Servicio de Hematología y Hemoterapia- Complejo Hospitalario de Navarra

Objetivos: Se presenta una serie de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) atendidos en nuestro centro en el periodo 2000-2020.

Métodos: Descriptivo de serie de 18 casos de LPSNC y revisión de la literatura restringiendo búsqueda a artículos publicados en los últimos 10 años.

Resultados: Se recogen 18 pacientes con una media de edad de 61,52 años. Tres pacientes (16,66 %) estaban inmunodeprimidos, uno de ellos infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La sintomatología inicial fue focalidad neurológica en un 61,1%; seguido de alteraciones conductuales en un 27,7%. La resonancia magnética (RM) mostraba lesión única en 12 pacientes (66,67%), con 6 pacientes (33,3%) con afectación multifocal. Las lesiones cerebrales fueron en un 27,78% de localización lobar, un 27,78% de localización profunda, un 11,11% infratentoriales, siendo el resto lesiones tanto supratentoriales como infratentoriales. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostraba hiperproteínorraquia en un 84,61%; y en solo 2 pacientes había infiltración por LPSNC mediante citometría de flujo. El diagnóstico se realizó por biopsia cerebral en todos los casos; con una mediana de tiempo hasta el diagnóstico de 29,5 días, con un rango intercuartílico (RI) 16-48 días. Todos los pacientes diagnosticados recibieron tratamiento. No se realizó biopsia cerebral a aquellos pacientes con sospecha de LPSNC que no eran subsidiarios de tratamiento. Se administró tratamiento quimioterápico siguiendo el protocolo de Angelis (metotrexate, vincristina y procarbazona) en 11 pacientes (61,11%); 3 pacientes (16,67%) recibieron metotrexate y citarabina a altas dosis; 2 pacientes (11,11%) metotrexate; y 2 pacientes (11,11%) fueron incluidos en el protocolo Matrix (metotrexate, altas dosis de citarabina, tiotepa y rituximab). Se consolidó la respuesta en 12 pacientes; administrando radioterapia holocraneal (RT) en 4 (22,22% del total) y realizando trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en 8 (44,44%). Seis pacientes recayeron (33,33%); con 2 pacientes (11,11%) tras la RT y 1 paciente (5,55%) tras el TASPE. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 23,23 meses de mediana (RI 8,4-121,77), con una supervivencia global (SG) de 23,52 meses (RI 13-121,96). Se realizó análisis de la varianza (ANOVA) para comparar SLP entre los grupos según IELSG-Risk, no siendo en nuestra serie significativo ($p > 0.05$). Un 38,89% falleció debido al LPSNC en este periodo.

Conclusión: El LPSNC debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de procesos expansivos del SNC; debido a la dificultad de su diagnóstico, pero a la buena evolución clínica una vez instaurado el tratamiento. La precocidad permite la administración de unos regímenes de tratamiento con quimioterapia y Auto-TPH de consolidación con eficacia demostrada, con una alta SLP y baja tasa de recaída asociada.

Conflicto de interés: Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

PB-079

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B RICO EN CÉLULAS T E HISTIOCIITOS CON SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Domínguez Muñoz Óscar¹, Insua Vilas Cristina¹, García Cereijo Paula M¹, Winsnes Espen Arnesen¹, Albo López M^a del Carmen¹, Rodríguez Núñez Rosa M^{a1}

¹H. Álvaro Cunqueiro

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) es una enfermedad grave caracterizada por una respuesta inflamatoria exagerada debido a la activación de macrófagos y linfocitos T. Se clasifican en primarios y secundarios, y éstos últimos pueden ser desencadenados por infecciones, enfermedades autoinmunes o neoplasias. La neoplasia que más fre-

cuentemente se asocia a SHF secundario son los linfomas no Hodgkin (LNH), típicamente los T y NK, y en menor medida, los linfomas B difuso de célula grande (LBDCG). El objetivo de este trabajo es analizar nuestra experiencia en el diagnóstico y manejo de dos pacientes diagnosticados de LBDCG con SHF secundario y compararla con los casos publicados en la literatura. El motivo de realizar este trabajo es profundizar en el conocimiento de esta entidad dada la baja incidencia de esta patología.

Material y Métodos: Realizamos una revisión sistemática de la literatura médica desde 2000 hasta la actualidad, incluyendo estudios centrados en población adulta y pediátrica, empleando la base de datos Pubmed/Medline y utilizando como palabras clave: "hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary", "T cell histiocyte rich large B cell lymphoma" and "hemophagocytic lymphohistiocytosis". Se incluyeron aquellos estudios publicados en inglés o en español. Inicialmente tuvimos en cuenta aquellos artículos publicados en revistas más relevantes, pero finalmente incluimos todos los artículos al tratarse de una asociación patológica infrecuente y con pocas publicaciones. Se analizaron un total de 8 casos de LBDCG rico en células T con SHF secundario reportados en la literatura, aportando 2 casos más diagnosticados en nuestro centro.

Resultados: La totalidad de los casos reportados fueron en varones, todos ellos en estadios avanzados (estadios III en el 40% y estadio IV el 60%) y todos ellos con síntomas B. La edad media de presentación fue 32.3 años. En todos los casos el SHF fue diagnosticado en el momento de la presentación del linfoma, excepto en uno de ellos, en el que el diagnóstico se realizó en una recaída. El régimen de tratamiento más utilizado fue R-CHOEP (en 5 de los 10 casos), seguido de R-CHOP (en 3 de los casos), uno de los casos se trató solo con etopósido resultado en fallecimiento precoz y en otro de ellos se utilizó un esquema de poli quimioterapia poco convencional. De los 10 pacientes analizados, 4 necesitaron tratamiento de segunda línea (2 por ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea y otros 2 por recaída precoz). Otros 4 respondieron bien al tratamiento de primera línea, si bien no existe un seguimiento a largo plazo para determinar si han recaído. Los dos pacientes restantes fallecieron de forma precoz antes de poder evaluar la respuesta al tratamiento. El total de pacientes fallecidos fue de 3.

Conclusión: La presencia de LBDCG rico en células T con SHF secundario es poco frecuente, por lo que no es posible establecer su prevalencia. Dada la escasez de casos reportados, se hace necesario recopilar toda la experiencia disponible hasta el momento con la finalidad de unificar el manejo y el tratamiento de esta patología tan poco frecuente.

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

PB-080

MANEJO DE NUEVAS COMPLICACIONES EN EL CAMBIO DE IBCR A IBCL2 EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Escalada González Laura¹, López de Ugarriza Paula¹, Zambrano Márquez Walter Javier¹, Banegas Deras Eduardo Josué¹, Fernández Rodríguez María Ángeles¹, González Rodríguez Ana Pilar¹, Nicolás García María Concepción¹, Ramírez Páyer Ángel¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: En el cambio de esquemas de tratamiento de ibrutinib a venetoclax en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) están surgiendo nuevas complicaciones como el síndrome de rápida progresión tras discontinuación de ibrutinib (*efecto flare*), que asemeja una fase de aceleración ó síndrome de Richter. Ello supone un reto diagnóstico en la identificación de este fenómeno y en el empleo de nuevas estrategias de tratamiento.

Métodos: Se evaluaron 36 pacientes con LLC de nuestro centro en el período 2016-2019 que, durante el curso de su enfermedad, han requerido tratamiento con ibrutinib. De éstos, se estudiaron aquellos casos que han precisado cambio a venetoclax por intolerancia o progresión bajo tratamiento con ibrutinib.

Resultados: 5 pacientes (22%) necesitaron cambiar de línea a iBCL-2. De ellos describimos 2 pacientes de alto riesgo que presentaron complicaciones en la transición entre fármacos.

Caso 1. Mujer de 71 años, LLC estadio IV-C con trisomía 12, del(17p)/TP53 e IGHV no mutado. Tras 1 año bajo Ibrutinib en cuarta línea, se objetivó una progresión clínica con enfermedad adenopática y organomegalias voluminosas con importante linfocitosis (más de

200x10⁹/L). Se suspendió ibrutinib y se inició venetoclax a 20 mgs. Al quinto día de la suspensión de ibrutinib, se produjo un rápido crecimiento de las adenopatías y hepatoesplenomegalia con incremento de linfocitosis y LDH (3.200 UI/L; LSN: 225 UI/L). Se realizó una biopsia con aguja gruesa (BAG) de adenopatía izquierda siendo descrita como población celular con perfil CD20 (+), CD79a (+), PAX-5 (+), BCL-2 (+), CD23 (+), CD3 (-), CD5 (-), CD21 (-), BCL-6 (-), CD10 (-), MUM-1 (-), CD30 (-), CD15 (-) y Ki-67 del 60%: Progresión a linfoma B difuso de célula grande (síndrome de Richter). En ese momento, se administraron 2 ciclos de DA-EPOCH cada 14 días con eficaz control de la enfermedad. Tras el 2º ciclo, se reinició venetoclax con ramp-up acelerado de 3 días con franca mejoría clínica y analítica. Posteriormente, se revisó la BAG descartándose síndrome de Richter y considerándose el diagnóstico anatomopatológico de LLC. Actualmente, permanece en remisión completa tras 15 meses bajo venetoclax.

Caso 2. Hombre de 74 años con LLC estadio II-B, del(17p)/TP53 e IGHV mutado. A los 32 meses del inicio del ibrutinib en tercera línea, se constata progresión con aumento de linfocitosis y crecimiento de adenopatías. Se decide iniciar venetoclax con ramp-up acelerado de 3 días dado el alto riesgo de síndrome de lisis tumoral y mantenimiento de ibrutinib. 5 días después de alcanzar dosis plena de venetoclax se suspende ibrutinib. 3 días más tarde, sufre un importante deterioro del estado general con fiebre, fracaso renal agudo y alteración bioquímica hepática. Requiere una sesión de hemodiálisis urgente. A los 45 minutos del inicio de la misma, se suspendió por grave empeoramiento clínico ingresando en UCI y siendo éxitus 4 horas después. No se concedió necropsia.

Conclusiones: En pacientes con LLC con alta carga tumoral que precisen cambio de ibrutinib a iBCL-2, sugerimos el solapamiento de ibrutinib con venetoclax hasta alcanzar la dosis máxima de 400 mgs y realizar un escalado de dosis rápido para evitar la aparición de un síndrome de rápida progresión tras discontinuación de Ibrutinib que puede confundirse con una fase de aceleración o un síndrome de Richter. La necesidad de vigilar estrechamente estos casos se hace esencial debido a la posible aparición de complicaciones agudas y, en algunos casos, fatales.

PB-081

LINFOMA VS MIELOMA MÚLTIPLE PLASMABLÁSTICO: PRESENTACIÓN DE UN CASO "BORDERLINE"

Baile Mónica¹, Úbeda Sandra¹, Avendaño Alejandro¹, González Verónica¹, Medina Alejandro¹, García María¹, Jiménez Cristina¹, Blanco Óscar², Puertas Borja¹, Hernández Alberto¹, Martín Ana África¹, Cabero Almudena¹, Alcoceba Miguel¹, Puig Noemí¹, Martín Alejandro¹, Mateos M. Victoria¹, Gutiérrez Norma¹, Caballero M. Dolores¹

¹Hematología y Hemoterapia Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL/CIBERONIC; ²Anatomía Patológica Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción: El linfoma plasmablástico (LPB) es un linfoma B agresivo, infrecuente, diagnosticado predominantemente en el contexto de inmunodeficiencia (generalmente infección por VIH). Se caracteriza por una proliferación de células negativas para CD20 con inmunofenotipo de célula plasmática (CP). En algunos casos, el diagnóstico diferencial con un Mieloma Múltiple (MM) plasmablástico puede ser difícil.

Objetivos: Ilustrar a través de un caso clínico el solapamiento entre ambas entidades y cómo las técnicas inmunofenotípicas, genéticas y moleculares pueden ayudar a un diagnóstico más preciso.

Métodos (Caso clínico): Varón de 74 años sin antecedente de inmunodeficiencia que presenta dolor nasal y retroocular izquierdos de intensidad progresiva asociados a edema facial y ocular, y diplopía. En la exploración se observa una tumoración nasal infiltrante, una adenopatía cervical izquierda y paresia de pares oculomotores izquierdos. Se realizó biopsia de la masa nasal, de la adenopatía cervical y de la médula ósea; TAC y RMN cervical, PET/TAC de extensión y estudios microbiológicos y bioquímicos con proteinograma sérico y en orina. Los estudios de imagen mostraron una masa de características agresivas e infiltrantes con amplia expansión local e invasión de estructuras vecinas (Figura 1). La evolución clínica fue muy rápida, con empeoramiento progresivo y desarrollo de neuropatía óptica compresiva, con pérdida de visión irreversible de ojo izquierdo en sólo 4 días. Con los resultados del resto de estudios se planteó el diagnóstico diferencial entre LPB o

MM plasmablástico.

Resultados: La biopsia de la tumoración nasal y de la adenopatía cervical mostró una infiltración por células de características plasmablásticas CD20-, CD10-, PAX5-, CD79a-, Oct2+, CD38+, CD138+, MUM-1+, c-myc+, EBER-, ALK-, HHV8-, Ki-67 del 90% y restricción lambda sugestiva de LPB. En la médula ósea no se hallaron CP, ni en biopsia ni mediante citometría de flujo. En cambio, sí se hallaron en el líquido cefalorraquídeo CP patológicas y en el suero, elevación de cadena ligera libre lambda con ratio normal y con inmunofijación positiva en orina. El PET-CT mostró lesiones óseas no líticas en ambos húmeros, vértebras D8 y L12, y zona pelviana y afectación ganglionar cervical. Los estudios citogenéticos mediante hibridación *in situ* fluorescente mostraron una t(11;14) y ganancias de 1q en más del 90% de las CP y ausencia reordenamientos de MYC. Mediante secuenciación de nueva generación se estudiaron 83 genes frecuentemente alterados en neoplasias linfoides B y solo se detectó una variante patogénica en NRAS (p.Gln61Arg), observada en torno al 20% de pacientes con MM e infrecuente en linfomas B en el momento del diagnóstico. La genética y los hallazgos moleculares, la ausencia de inmunosupresión y el EBER en la muestra tumoral son más propios de MM plasmablástico mientras que la presentación con masa extranodal nasal, el ki67 >90% y la ausencia de eventos definitorios de MM orientan al diagnóstico LPB, no pudiendo descartar que estemos ante un caso “borderline” o indeterminado dado que la afectación del SNC, la escasa afectación ganglionar o la presencia de proteína monoclonal pueden estar presentes en ambas entidades. El paciente fue tratado con Ciclofosfamida/Danurrobicina/Prednisona asociado a Bortezomb con rápida respuesta tras el primer ciclo (Figura 2).

Conclusiones: El diagnóstico diferencial entre el LPB y el MM plasmablástico no es sencillo y los estudios inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares pueden ayudarnos en la caracterización de estos casos “borderline”. La evidencia sobre el mejor tratamiento es escasa, pero una combinación de citotóxicos con inhibidores de proteasoma permitió un rápido control tumoral.

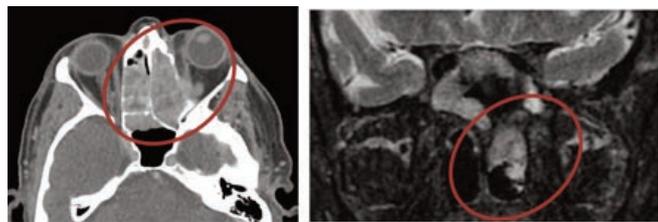


Figura 1.



Figura 2.

PB-082
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA DA-EPOCH CON Y SIN RITUXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE MAL PRONÓSTICO

Fernández Moreno F¹, Solé Rodríguez M¹, Rodríguez Rodríguez JN¹
¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: El uso del esquema DA-EPOCH con y sin Rituximab se recomienda en diferentes guías clínicas para el tratamiento de los Linfomas no Hodgkin B (LNH-B) de mal pronóstico (linfoma primario mediastínico (LPM), linfoma plasmablástico (LPB) y LNH-B “doble/triple hit”) debido a los pobres resultados obtenidos con otros esquemas

como R-CHOP. Sin embargo, debido a la baja incidencia de estos subtipos, continuamos sin tener una evidencia científica sólida basada en ensayos clínicos que respalde su uso y preocupa su potencial mayor toxicidad.

Objetivo: Analizar la eficacia y seguridad del uso del esquema DA-EPOCH con y sin Rituximab en pacientes con LNH-B de mal pronóstico.

Paciente Material y Métodos: Estudio retrospectivo en un solo centro de pacientes tratados según esquema DA-EPOCH o R-DA-EPOCH desde 2017 hasta mayo de 2020. La toxicidad se ha cuantificado mediante los grados de severidad de la “Common Terminology Criteria for Adverse Events” versión 5.0. Los criterios de respuesta aplicados han sido los de Cheson y se han evaluado mediante PET/TAC considerando como negativo si escala de Deauville inferior a 3.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Edad (media, rango)	45.75 (30-66)
Genero (frecuencia, porcentaje)	
→ Masculino	7/8 (87.5%)
→ Femenino	1/8 (12.5%)
Diagnostico (frecuencia, porcentaje)	
→ LDGCB	5/8 (62.5%)
→ Linfoma primaria mediastinito	2/8 (25%)
→ LBDCG plasmablástico	1/8 (12.5%)
Estadio (frecuencia, porcentaje)	
→ II XA	1/8 (12.5%)
→ IVA	3/8 (37.5%)
→ IVXA	2/8 (25%)
→ IVsB	2/8 (25%)
IPI (frecuencia, porcentaje)	
→ 1	1/8 (12.5%)
→ 2	3/8 (37.5%)
→ 3	2/8 (25%)
→ 4	1/8 (12.5%)
→ 5	1/8 (12.5%)
IPlaa (frecuencia, porcentaje)	
→ 1	3/8 (37.5%)
→ 2	2/8 (25%)
→ 3	1/8 (12.5%)
→ No procede	2/8 (25%)
ECOG (frecuencia, porcentaje)	
→ 0	3/8 (37.5%)
→ 1	2/8 (25%)
→ 3	3/8 (37.5%)
Comorbilidades (frecuencia, porcentaje)	
→ Ninguna	6/8 (75%)
→ FRCV	2/8 (25%)
→ Cardiopatía isquémica	1/8 (12.5%)
Reordenamiento (frecuencia, porcentaje)	
→ MYC + BCL2 + BCL6	3/8 (37.5%)
→ MYC + BCL2	2/8 (25%)
→ Ninguno	3/2 (37.5%)

Resultados: Se trataron 8 pacientes cuyas características basales se resumen en la Tabla 1. Todos los pacientes recibieron 6 ciclos de quimioterapia sistémica en total: 2 un ciclo de R-CHOP inicial (por FISH pendiente) seguidos de 5 R-DA-EPOCH, otro recibió 4 ciclos de R-DA-EPOCH seguidos de 1 ciclo de R-CHOP y otro de R-CVP por neuropatía y el resto recibió los 6 ciclos de R-DA-EPOCH previstos (en el caso del

paciente con LPB sin Rituximab ni Bortezomib asociados). Como consolidación los pacientes con LPM recibieron Radioterapia sobre campo afecto y ningún paciente ha recibido Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TASPE). Las principales complicaciones se resumen en la Tabla 2: todos presentaron neutropenia grado 4 a pesar de profilaxis con factor estimulador de colonias (G-CSF) desde el +6. Tres de los pacientes recibieron todos los ciclos a nivel basal, 2 sólo escalaron hasta el primer nivel y en los 3 restantes se consiguió escalar a nivel 3. Un 87.5% ha presentado neuropatía con necesidad de interrupción de vincristina en uno. Sólo ha habido dos episodios de neutropenia febril y ningún paciente ha fallecido. Todos los pacientes, menos el paciente con LPB, han alcanzado respuesta completa (RC) en la evaluación final. Uno de los pacientes ha recaído a los 18 meses y el resto mantiene RC con una mediana de seguimiento de 20 meses (8-32).

Conclusiones: Aunque el número de pacientes y el tiempo de seguimiento son cortos, en nuestra experiencia, R-DA-EPOCH parece un esquema efectivo en pacientes con LNH-B de mal pronóstico salvo en el caso del LPB (si bien es cierto que en nuestro caso no se añadió Bortezomib ni TASPE en primera línea) aunque obviamente estudios mucho más amplios y randomizados son necesarios para evaluar su ventaja sobre R-CHOP en LNH-B doble/triple hit. La tolerancia al esquema ha sido en general muy buena siendo en su mayoría las toxicidades resueltas con ajuste de dosis, tratamiento sintomático y G-CSF.

Conflicto de Interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses, financieros o de otro tipo, para divulgar en relación con este documento.

Tabla 2. Complicaciones del tratamiento.

COMPLICACIONES	Pacientes
Neutropenia grado 4	8/8 (100%)
→ Dosis basal	3/8 (37.5%)
→ Primer nivel	2/8 (25%)
→ Tercer nivel	3/8 (37.5%)
Neutropenia febril	2/8 (25%)
Neuropatía periférica	7/8 (87.5%)
→ Grado 1	4/8 (50%)
→ Grado 2	2/8 (25%)
→ Grado 3	1/8 (12.5%)
Reacción Infusional a Rituximab	1/8 (12.5%)
Hipertensión arterial (HTA)	3/8 (37.5%)
→ HTA previa	1/8 (12.5%)
Hiper glucemia	4/8 (50%)
→ Diabetes Mellitus previa	1/8 (12.5%)
Trombosis PICC	1/8 (12.5%)
Infección PICC	2/8 (25%)

PB-083

CORRELACIÓN ENTRE LA SUVMAX POR PET TAC, EL ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN (KI67) Y EL ESTADIO DE LOS LINFOMAS AL DIAGNÓSTICO

Diaz Mogollon Adrian¹, Quiroz Cervantes Keina¹, Montero Martin Laura¹, Benito Barbero Silvia¹, Vazquez Rodriguez Marcela¹, Gomez Vazquez Maria Jesús¹

¹Hospital Universitario de Mostoles

Introducción: Los linfomas son enfermedades malignas del sistema linfático muy heterogéneas; para su adecuado diagnóstico es imprescindible la biopsia de la adenopatía o tejido afectado y su análisis histológico e inmunohistoquímico. En los últimos años, pruebas de imagen como la PET TC, mediante el valor máximo de absorción estandarizado (SUM_{max}) ha contribuido a mejorar la estadificación de los pacientes al diagnóstico. Se han realizado estudios correlacionando la SUV_{max} y marcadores biológicos como el índice de proliferación celular (Ki67). Además de la utilidad para mejorar el muestreo histológico en la toma de biopsias; la correlación entre Ki67 y SUV_{max}, podría ser útil

para elaborar índices pronósticos que faciliten la toma de decisiones terapéuticas al diagnóstico.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio es determinar la correlación existente entre SUV max de las biopsias realizadas al diagnóstico y el índice de proliferación Ki 67 de las muestras obtenidas. Así mismo evaluar la correlación entre Suv_{max} con el estadio del linfoma.

Metodología: Se realizó un estudio multicéntrico, retrospectivo de las biopsias quirúrgicas llevadas a cabo por el servicio de Cirugía de nuestro Hospital entre los años 2012 y 2019. Se revisó la historia electrónica de los pacientes en búsqueda de variables al diagnóstico, como el tipo histológico, estudio inmunohistoquímico, resultado de PET TC y estadio clínico del linfoma. Se realizó el análisis estadístico utilizando la prueba Chi-cuadrado de Person y el coeficiente Kappa de Cohen.

Resultados: Se realizaron un total de 237 biopsias quirúrgicas de las cuales 88 (37%) se informaron como linfoma. Encontrándose Linfoma Hodgkin 36(40.9%), LBDCG 28(31.8) Linfoma folicular 17 (19.3) Linfoma Burkitt 4 (4.5%) LZM 3(3.4%). En 6 (6.8%) pacientes se repitió la biopsia por no ser diagnóstica. Al realizar el análisis de los datos, se observó que existía una asociación estadísticamente significativa (p=0.001) entre un SUVmax mayor o igual a 10 y un estadio más avanzado del linfoma (Ann Arbor III-IV), con una OR=5.14 (IC 95%: 1,80-14,69), los linfomas en estadio III o IV tienen 5,14 veces más probabilidad de que la captación en la PET-TAC sea ≥ 10. Así mismo, al analizar la correlación entre Ki 67 mayor del 50% y SUV max mayor o igual a 10, se obtuvo una asociación estadísticamente significativa (p=0,018) con un OR= 7,67 (IC 95%: 1,56-37,80), es decir, un Ki67 >50% aumenta el 7.67 la probabilidad de que el valor de SUV max sea >10.

Conclusiones: Los resultados de nuestro estudio confirman la correlación existente entre la SUVmax mayor o igual a 10 por PET/TAC y el índice de proliferación celular (Ki 67) mayor de 50%, así mismo existe correlación entre las variables mencionadas con el estadio más avanzado del linfoma al diagnóstico. Con los datos obtenidos podemos plantear la importancia de la realización de una biopsia guiada por la captación de la PET/TC en pacientes con sospecha de linfoma y de esta manera mejorar la toma de muestra para un adecuado estudio histológico que nos aporte más información sobre las características biológicas del linfoma.

Bibliografía

- Emiliano N, Mugnaini et al, Lymphoma. Prim Care 2016 Dec;43(4):661-675.
- Honghui Huang, Fei Xiao et al. Prognosis in Patients With Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma. Nucl Med Commun 2016 ;37(7):689-98.
- Ying Liang, Ning Wu et al. Correlation of ¹⁸F-FDG Uptake With Tumor-Proliferating Antigen Ki-67 Expression in Aggressive Lymphoma. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2013 May;35(5):356-60.

PB-084

MICOSIS FUNGOIDE CON TRANSFORMACIÓN TUMORAL CD30+ EN CALOTA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Ortiz López Alicia¹, Rivas Estaben Irene¹, Amarilla Lanzas Irene¹, Pimentel Feliciano Ana Isabel¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Angós Vázquez Sonia¹, Asensio Del Río Agustín¹, Dourdil Sahún María Victoria¹, Sancho Val Luis Ignacio¹, Prieto Torres Lucía¹, Palomera Bernal Luis¹

¹HCU Lozano Blesa

Introducción: Casi un 4% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) corresponden a linfomas cutáneos, siendo los subtipos más frecuentes la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS). Son infrecuentes e inciden sobre todo en varones de más de 50 años. La MF inicialmente se manifiesta como una erupción eritematosa descamativa, apareciendo placas induradas a medida que la enfermedad progresa. Las células de la MF pueden sufrir, en un 8-55% de los pacientes, una transformación a linfoma de células grandes (LCG), y en este último, en un 15-39% de los casos las células atípicas son CD30+ (la positividad CD30 puede definirse como la expresión del CD30 en 10% a 20% de las células neoplásicas), lo que parece comportar un relativo mejor pronóstico, siendo una opción de tratamiento el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra este marcador, como el brentuximab vedotin (anti-CD30).

Paciente y métodos/Resultados: Varón de 53 años, diagnosticado en 2012 de Micosis Fungoide (MF) atípica con expresión de CD4+, CD8+, CD3+, CD5+ CD30-, Ki 67 bajo (10%). Desde entonces abandonó seguimiento

tras fracaso terapéutico con bexaroteno, hasta que en noviembre de 2019 acude a urgencias por empeoramiento de úlceras costrosas en calota que el paciente presentaba desde 2014. Se toma biopsia cutánea objetivándose elementos de talla grande (40%) que en el estudio inmunohistoquímico (IHQ) realizado, expresan CD3, CD45Ro, CD2, CD4 (débil), CD8 y CD30 (en el 80% del infiltrado), pérdida de expresión parcial de CD5 y CD7, expresándose GATA3 en un 30% del infiltrado. Se inicia metotrexato oral, interferón (IFN) y gemcitabina, consiguiéndose respuesta parcial (RP) pero persistiendo afectación tumoral craneal en forma de corona con úlceras (Figura 1). Dado que la enfermedad expresa CD30+, se decide iniciar tratamiento con brentuximab-vedotin en monoterapia, habiendo recibido 3 ciclos hasta el momento actual, con una notable mejoría de las lesiones en calota (Figura 2).



Figura 1. Previo a inicio de BV.



Figura 2. Tras 3º ciclo de BV, previo a 4º.

Conclusiones: La respuesta inadecuada al tratamiento, ya sea que se manifieste como recidiva de la enfermedad o incapacidad de lograr la remisión, sigue siendo un problema vital en el manejo de los pacientes con linfoma de células T, por lo que sigue habiendo una gran necesidad de agentes nuevos para tratar estas neoplasias. La investigación del CD30 como objetivo y vía de manejo de linfomas ha avanzado de manera sustancial en los últimos años. BV fue aprobado por la FDA para pacientes con LNH-T cutáneos en etapas avanzadas que recaen al menos a un tratamiento sistémico previo. A pesar del mal pronóstico de la MF con transformación a linfoma de células grandes, la expresión de CD30 parece asociarse a un mejor pronóstico, relacionándose el uso de BV con porcentajes significativamente superiores de respuesta completa, mayor supervivencia libre de progresión y reducción de la carga sintomática percibida por los pacientes según diversos estudios.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

PB-085

USO DE BRENTUXIMAB-VEDOTIN ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA COMO PUENTE AL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN LINFOMA T PRIMARIO CUTÁNEO GAMMA-DELTA

De La Nuez Melian Haridian¹, Luzardo Henríquez Hugo¹, Cruz Cruz Naylen¹, Rodríguez Medina Carlos¹, Torres Ochando Melissa¹, Suárez Cabrera Alexia¹, González Pinedo Leslie¹, Perera Álvarez María¹, Fernández-Caldas González Paula¹, Borrero Borrego Asunción¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Guerra Domínguez Luisa¹, Molero Labarta Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: El linfoma T primario cutáneo gamma-delta (LTPCGD) es una neoplasia rara, representa <1% de todos los linfomas cutáneos primarios. Las lesiones cutáneas pueden variar, pero su comportamiento clínico suele ser agresivo y evoluciona rápidamente con una supervivencia anecdótica a largo plazo. La literatura disponible es escasa y consiste principalmente en series de casos.

Métodos: Presentamos el caso de un paciente de nuestro hospital el que se alcanzó remisión completa (RC) después del uso de Brentuximab-vedotin (Bv) asociado con quimioterapia (QT) como puente hacia el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) haploidéntico.



Figura 1. PET-TC inicial.



Figura 1. PET-TC tras tratamiento.

Resultados: Hombre colombiano de 21 años que debuta con placas hiperpigmentadas en tronco y nódulos subcutáneos, algunos ulcerados, en extremidades. En las pruebas complementarias se objetivó LDH elevada, leucopenia y anemia. PET-TC con múltiples lesiones cutáneas y subcutáneas hipermetabólicas (y también algunas lesiones musculares),

ampliamente distribuidas y con mayor afectación de la mitad inferior del cuerpo. La biopsia de médula ósea no mostró infiltración. Sin embargo, se observaron adenopatías hipermetabólicas inguinales en el PET-TC, probablemente relacionadas con afectación sistémica. Las biopsias de piel mostraron un infiltrado linfocítico atípico en dermis y pánículo adiposo. Las células neoplásicas fueron CD3+, CD2+, CD56+, TCR γ +, TIA1 y Granzima B positivas, y negativas para CD4, CD8, CD30+ en algunas células. Se detectaron reordenamientos monoclonales del gen TCR gamma, siendo todo esto compatible con el diagnóstico de LTPCGD. Como tratamiento de primera línea se utilizó un esquema de poliquimioterapia compuesto por Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Etopósido (CHOEP), pero tras dos ciclos de tratamiento se reevaluó al paciente por presencia de fiebre persistente. El PET-TC mostró progresión significativa. Como segunda línea, considerando que el tumor era CD30 positivo, se decidió agregar Bv a Etopósido, Citarabina y Cisplatino (Bv-ESHAP) seguido de consolidación con TPH alogénico. Recibió tres ciclos de Bv-ESHAP alcanzando una RC clínica y metabólica. En noviembre de 2019 se realizó TPH haploidéntico de su hermana, con buena evolución clínica. No se ha observado progresión en piel o compromiso extracutáneo tras 7 meses post-TPH.

Conclusiones: LTPCGD tiene un comportamiento agresivo y una marcada resistencia primaria a la mayoría de agentes quimioterápicos y radioterapia. El pronóstico es adverso, con una supervivencia media de 15 meses y una supervivencia global a 5 años del 10%. Hasta la fecha, no existe una terapia establecida para LTPCGD. La mayoría de los casos notificados se trataron con poliquimioterapia basada en Doxorrubicina, dosis altas de QT y TPH autólogo y alogénico. Dada la naturaleza agresiva y la resistencia a los tratamientos de este linfoma se necesitan opciones terapéuticas más efectivas. Bv en monoterapia es una terapia segura y efectiva para otros linfomas T CD30 positivos (respuestas globales en ensayos clínicos de linfoma de Hodgkin refractario o en progresión (75%) y linfomas T anaplásicos de células grandes (86%)). En una serie de casos de LTPCGD (4 casos) los resultados fueron similares, por lo que decidimos usar la combinación Bv-ESHAP con un excelente resultado: una RC clínica y metabólica que permite al paciente llegar al TPH sin rastro de la enfermedad.

No conflictos de interés.

Miscelánea

PB-086

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Mesa Simón Beatriz¹, Núñez García Amanda¹, Morente Constantín Estefanía¹, Puerta Puerta José Manuel¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es la forma más frecuente de histiocitosis a cualquier edad. Forma parte de las patologías del sistema mononuclear fagocítico y se caracteriza por acumulación de células dendríticas CD1a+ y CD207 langerina+ en distintos órganos como huesos, piel, pulmón, hígado y bazo o médula ósea. El diagnóstico definitivo es histológico y el tratamiento es ampliamente variable dependiendo de la edad o tipo de afectación, lo que condiciona también un pronóstico diferente según las características del paciente.

Material y métodos: Describimos la experiencia en nuestro centro a través de tres pacientes con edades de 45, 36 y 16 años, de sexo masculino, diagnosticados entre 2016 y 2020. Se explica el periplo realizado para llegar al diagnóstico y cómo no todos han requerido tratamiento, según sus características.

Resultados: *Caso 1:* varón de 31 años sin antecedentes derivado a nuestras consultas en Julio de 2016 por hallazgo en RMN de columna realizada por lumbociatalgia, de lesiones líticas en L2, L4, D11 y pala iliaca derecha. Se realiza biopsia de lesión de pala obteniéndose el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans. Se considera al paciente de alto riesgo al presentar afectación de más de un hueso y tener edad ósea madura. En septiembre de 2016 comienza tratamiento con vinblastina y prednisona, presentando PET normal a los 6 meses. Se inicia mantenimiento con mercaptopurina, prednisona y vinblastina durante 24 meses obteniéndose según PET respuesta completa. Actualmente este paciente se encuentra en seguimiento por unidad del dolor como consecuencia de una neuropatía secundaria a vinblastina y un dolor crónico lumbar. *Caso 2:* varón de 16 años con antecedentes de asma y una osteítis catalogada de no infecciosa. Consulta en Enero de 2020 por la aparición de pápulas pruriginosas en tórax y espalda. La biopsia cutánea arroja el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans. Se descarta afectación pulmonar, la biopsia medular es negativa y en PET realizado existe captación en extremo proximal de tibia izquierda (misma región donde presentaba la osteítis). Se cataloga como HCL con afectación cutánea más dudosa ósea unifocal por lo que se inicia tratamiento con metotrexate oral semanal durante 6 semanas desde Mayo de 2020 con posterior seguimiento por nuestra parte.

Conclusiones: La histiocitosis de células de Langerhans es una entidad poco común y con un amplio espectro clínico que hace que en muchas ocasiones no la incluyamos en el diagnóstico diferencial. Destacar la importancia del diagnóstico anatomopatológico y del tratamiento precoz, que asocia un mejor pronóstico, no obstante, y como ocurre en el primer paciente las secuelas (a nivel óseo en este caso) afectan a su calidad de vida. Como nota final, hacemos referencia a cómo el estudio de las mutaciones en la vía de transducción de señal de quinasas, fundamentalmente en BRAF, pueden tener impacto en el pronóstico de estos pacientes pues el uso de inhibidores (vemurafenib...) se postulan como una opción terapéutica en aquellos casos que presenten dicha mutación. En nuestros pacientes, en el primero no ha sido estudiada aún y en el paciente más joven está en proceso el estudio.

PB-087

SEPSIS FULMINANTE EN PACIENTE DE ORIGEN GUINEANO CON UN HALLAZGO INUSUAL EN EL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

Navarro-Almenzar Begoña¹, López Castaño Francisco¹, Hurtado Oliver Beatriz¹, Fernández Poveda Elena¹, Leal Rubio Juan Diego¹, Sánchez Villalobos María¹, Serrano Jara Claudia¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria gramnegativa aeróbica, de la familia de las Enterobacterias. Afecta típicamente a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabéticos, alcohólicos e inmunodeprimidos. A pesar de la administración temprana de anti-

bioterapia, la neumonía por *Klebsiella pneumoniae* tiene a una alta mortalidad (30-50%), especialmente si asocia bacteriemia. Tiene un peor pronóstico en pacientes alcohólicos, alcanzando en estos casos una mortalidad de hasta el 64 %. El fracaso respiratorio suele ser la causa de la muerte.

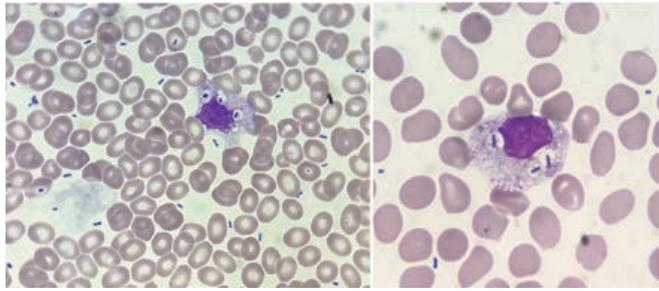


Figura 1. Frotis de sangre periférica con tinción May Grunwald-Giemsa donde se observan numerosos bacilos. A gran aumento se observa un monocito con bacilos fagocitados en vacuolas.

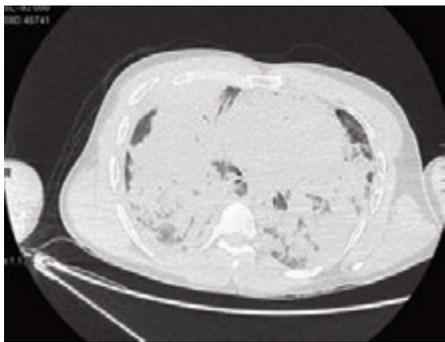


Figura 2. TAC torácico donde se observan consolidaciones pulmonares bilaterales.

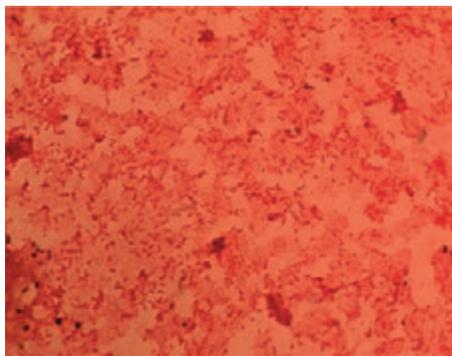


Figura 3. Tinción Gram del hemocultivo con numerosos bacilos gram negativos.

Caso clínico: Varón de 35 años que fue hallado en la calle con disminución del nivel de conciencia. Se trataba de un paciente de origen guineano, sin historial médico disponible, excepto antecedentes de alcoholismo y drogodependencia. Vivía en un centro de inmigración y no había viajado recientemente a su país. A su llegada al servicio de Urgencias el paciente estaba hipotenso (80/40 mmHg), taquipneico (30 rpm), taquicárdico a 138 lpm y con fiebre de 38 °C. Refería dolor en hemitórax derecho junto con hemoptisis y dolor abdominal. En el examen físico destacaba una escala de Glasgow de 12 puntos, restos hemáticos en la orofaringe y crepitantes en ambos campos pulmonares. Pocos minutos después de su llegada a Urgencias, presentó un deterioro brusco del nivel de conciencia que precisó intubación orotraqueal urgente e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. En el análisis de laboratorio destacaba: glucosa 19 mg/dl (74-106), creatinina 4.2 mg/dl (0.7-1.2) y elevación de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva 34 mg/dl y procalcitonina > 100 ng/ml). También presentaba neutropenia severa

de hasta 200 células/ μ L, linfopenia y trombocitopenia moderadas. La gasometría venosa reveló acidosis mixta severa (pH 6.7). En el frotis de sangre periférica se observaron múltiples bacilos, libres y fagocitados por monocitos y neutrófilos (Figura 1). No se observaron elementos en “anillo de sello” sugestivos de *Plasmodium* sp. En el TAC torácico se objetivaron múltiples consolidaciones pulmonares bilaterales, de predominio en lóbulos inferiores, algunas de morfología redondeada, y colapso completo del lóbulo superior derecho (Figura 2). Se inició antibioterapia empírica con Piperacilina-Tazobactam. En menos de 2 horas el servicio de Microbiología informó del crecimiento en los hemocultivos de numerosos bacilos gramnegativos (Figura 3), por lo que se amplió cobertura antibiótica con Amikacina. El paciente sufrió una parada cardiorrespiratoria realizando maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada sin éxito, siendo éxitus a las cuatro horas de su ingreso en el hospital. Al día siguiente, el bacilo gram negativo se identificó como *Klebsiella pneumoniae* en el hemocultivo y en el esputo, pansensible. También se objetivó infección crónica replicativa por Virus de la Hepatitis B. El resto de pruebas microbiológicas que se extrajeron (cultivo de micobacterias, serología de VIH, VHC, CMV, leptospira interrogans, borrelia, dengue, entamoeba y leishmania, gota gruesa posterior y antígeno de *Plasmodium* sp) resultaron negativas.

Conclusiones: El hallazgo de este tipo de microorganismos en un frotis de sangre periférica es muy inusual. Hay pocos casos descritos en la literatura, la mayoría fallecidos. Por tanto, su visión en un frotis debe alertar, junto con los datos clínicos, de infección de extrema gravedad.

PB-088

NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS BLÁSTICAS PLASMOCITOIDES EN PACIENTE ANCIANO

Muñoz López Francisco Daniel¹, Contento Gonzalo Alejandro Luis¹, Pérez Raya María¹, Mena Santano Ana María¹, Martín Téllez Sandra¹, Doblas Márquez Alberto¹

¹HRU Málaga

Introducción: La neoplasia de Células Dendríticas Blásticas Plasmocitoides (NBCDP) es una enfermedad de baja incidencia que afecta fundamentalmente a adultos mayores, con una edad media al diagnóstico de 70 años. Los datos en la literatura ofrecen esquemas de inducción de leucemia mieloide y/o linfóide, estos esquemas en pacientes mayores no son posibles por su alta toxicidad. Por su expresión Blásticas Plasmocitoides, los inhibidores de proteosomas más inmunomoduladores podrían ser una opción terapéutica.

Métodos: Se presenta el caso clínico de un paciente anciano con NBCDP y la opción terapéutica con VRD Lite.

Resultados: Varón de 81 años con antecedentes de cardiopatía isquémica y FA permanente que ingresa en Hematología por clínica de anemia y leucocitosis. Se completa estudio con aspirado de médula ósea con resultados de NCDBP. Debido a edad y su comorbilidad, se inicia 1° ciclo de VRD Lite de forma intrahospitalaria, se observaron estabilización de parámetros hemoperiféricos tras finalizarlo, como complicaciones presento neumonía por *Estenotrophomona Maltophilla* con buena respuesta al tratamiento médico. El paciente recibió 3 ciclos de VRD Lite, con muy buena tolerancia. Tras último ciclo, ingresa de forma urgente por neutropenia febril de origen respiratorio. A pesar de los antibióticos de amplio espectro, medidas de soporte con drogas vasoactivas y ventilación mecánica no invasiva, experimenta un deterioro progresivo hasta producirse su éxitus.

Conclusiones: -La NCBDP afecta fundamentalmente a adultos mayores, muchos de los cuales no pueden recibir un esquema de Inducción con alta toxicidad. -Los esquemas con VRD Lite podrían ser una opción terapéutica, dado la baja toxicidad y la buena tolerancia.

PB-089

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO Y LEISHMANIOSIS, A PROPÓSITO DE UN CASO

Angós Vázquez S.¹, Gemperle Ortiz N.¹, Rivas Estabén I.¹, Ortiz López A.¹, Pimentel Feliciano A.I.¹, Amarilla Lanzas I.F.¹, Palomera Bernal L.¹, Asensio del Río A.¹, Dourdil Sahun M.V.¹, Bonafonte Arruga E.¹

¹Hospital Clínico Universitario

Introducción: El síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome heterogéneo, caracterizado por un es-

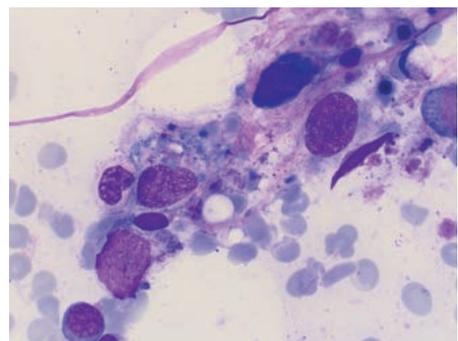
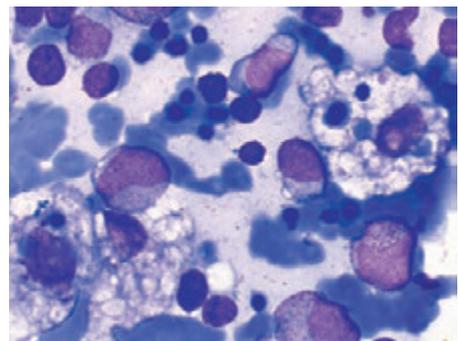
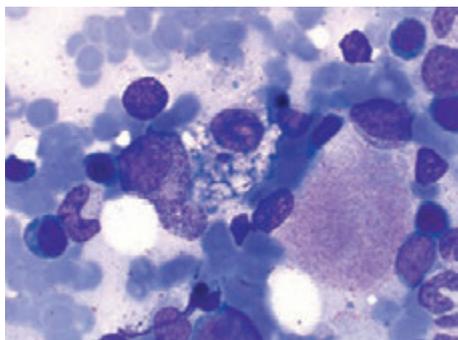
tado proinflamatorio secundario a la sobreproducción de citoquinas por la activación descontrolada de macrófagos y células T. Se divide en formas hereditarias y adquiridas. La HLH adquirida suele desencadenarse por enfermedades autoinmunes, tumores o más frecuentemente por agentes infecciosos, comúnmente virus, como el VEB; entre las especies bacterianas destaca Mycoplasma, las infecciones parasitarias más frecuentes son Plasmodium, Leishmania y Toxoplasma, mientras que, en las fúngicas destacan Criptococo, Candida y Pneumocystis.

Para su diagnóstico, deben cumplirse al menos 5 de los 8 criterios existentes:

- Fiebre >38.5°C > 7 días
- Esplenomegalia
- Bicitopenia (Hb 9, neutrófilos <1x10⁹)
- Hipertrigliceridemia >2 mmol/l y/o hipofibrinogenemia <1.5g/l
- Hiperferritinemia >500ug/l
- Hemofagocitosis en MO, bazo, hígado o ganglios linfáticos
- CD25 soluble (receptor de IL-2) >2400 U/ml
- Actividad celular NK baja o ausente

El objetivo del tratamiento consiste en suprimir el estado proinflamatorio mediante la combinación de quimioterapia e inmunoterapia (etopósido, corticoides, tocilizumab, anakinra, etc).

Método: Se presenta el caso de un paciente con Síndrome Hemofagocítico secundario a Leishmaniosis visceral.



Figuras 1, 2 y 3: Médula ósea con hemofagocitosis y visualización de leishmanias.

Resultados: Varón de 39 años, antecedente de psoriasis cutánea. En febrero de 2019 ingresa en el servicio de Hematología de nuestro centro, procedente de otro hospital, por cuadro de fiebre prolongada hasta 39.7°C. Durante el ingreso presentó hipotensión grave, elevación pro-

gresiva de las enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia (676 mg/dl), pancitopenia importante (Hb 6.7 g/dl, leucocitos 0.5x10⁹, neutrófilos 0.1x10⁹, plaquetas 6x10⁹) y ferritina hasta 11557 ng/ml; por lo que se trasladó a nuestro centro. Se inició estudio de fiebre de origen desconocido. A la exploración destacaba esplenomegalia de 2 cm. Entre los exámenes complementarios destacan: serología de parvovirus B19 IgM+ y PCR+, IgM+ de Leishmania, PCR virus de la gripe A +. El TC abdominal mostró numerosas adenopatías abdominales, retroperitoneales, inguinales y esplenomegalia homogénea. El PET-TC reveló captación difusa hepatoesplénica. El medulograma mostró numerosos histiocitos, hemofagocitos y leishmanias en el citoplasma de los macrófagos. El cuadro clínico cumplía 5 de los criterios diagnósticos: fiebre >39.4°C, esplenomegalia, pancitopenia grave, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia; no presentó hipofibrinogenemia ni alteraciones neurológicas. Recibió tratamiento con Anfotericina liposomal, Dexametasona y Etopósido con excelente respuesta clínica y analítica. A los 15 días de haber sido dado de alta, el paciente se encontraba en respuesta completa con práctica normalización de todos los parámetros analíticos, se mantuvo el tratamiento esteroideo durante un tiempo y finalmente se suspendió sin complicaciones posteriores.

Conclusión: Las múltiples positividads serológicas y PCR de virus, podrían ser reacciones cruzadas debido al estado proinflamatorio secundario a la infección por leishmania, no solo por la positividad IgM sino también por la objetivación de éste en la citología de médula ósea y la buena respuesta al tratamiento posterior. La patogenia de HLH no se conoce completamente, sin embargo, sabemos que la sintomatología es resultado de una activación excesiva de linfocitos T CD8+ y macrófagos. Esta patología es potencialmente mortal, por lo que su diagnóstico y tratamiento precoz es esencial, haciendo hincapié en la importancia del uso de inmunoterapia y quimioterapia.

Yo, Sonia Angós con DNI 18457715P, declaro que no tengo conflicto de intereses.

PB-090
DERRAME PLEURAL EN PACIENTE JOVEN CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. PROPÓSITO DE UN CASO

Fábregas Ruano María Teresa¹, Fernández Valle María Del Carmen¹, Trillo Marín Andrés¹, De Los Ríos De La Peña Ricardo²

¹Hospital Universitario Puerta Del Mar; ²Hospital Universitario Puertal Del Mar

Introducción: Presentamos el caso de un varón de 49 años con los siguientes antecedentes: fumador de 20 cigarrillos diarios, diabetes mellitus, retinopatía diabética y psoriasis. El paciente ingresó por leucemia mieloide crónica con hiperleucocitosis (355.008 leucocitos/mc) y edemas en miembros inferiores causadas por poliadenopatía en zona inguinal que provocaban compresión. Inició tratamiento con hidroxiurea, con reducción de leucocitos hasta 146.010/mc. Fue dado de alta con hidroxiurea 2000 mg/ 24 horas, fluticasona en crema 1 aplicación/ 12 horas, lorazepam 1 mg/ 24 horas, metformina 850 mg/ 8 horas, omeprazol 40 mg/ 24 horas y furosemida 40 mg/ 24 horas. Se suspendió tratamiento con furosemida tras mejoría de los edemas, se inició la reducción de dosis de hidroxiurea y se decidió sustituir por dasatinib 100 mg cada 24 horas. Continuó sus revisiones en consultas externas, sin incidencias. Sin embargo, a los 2 años consultó en Urgencias por una contusión costal. En la radiografía de tórax no se observó fractura. Posteriormente comenzó con tos seca sin fiebre ni disnea. A la exploración auscultación sin anomalías, faringe hiperémica. Se repitió la radiografía y se comprobó que sufría una fractura no desplazada del 9º arco costal, derrame pleural (DP) bilateral, engrosamiento de paredes bronquiales y patrón intersticial bilateral. En la analítica no había alteración en la fórmula leucocitaria ni elevación de reactantes de fase aguda.

Diagnóstico Diferencial: Ante los hallazgos clínicos y de pruebas complementarias, nos planteamos los siguientes diagnósticos diferenciales:

Hemotórax por contusión o disfunción plaquetaria en paciente con LMC.

- Derrame pleural inducido por fármacos.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Derrame parapneumónico.
- Enfermedad extramedular reacionada con LMC.

La ausencia de datos de infección en el momento del diagnóstico del derrame pleural nos hizo descartar el DP parapneumónico.

Al tener una fractura no desplazada, existía una baja probabilidad de que el DP fuera por hemotórax. Al tener un DP bilateral en un contexto clínico que sugería fuertemente que era un exudado de causa farmacológica, se decidió no realizar toracocentesis. Como el paciente tenía una buena respuesta molecular y hematológica al tratamiento con dasatinib, se obvió que pudiera haber enfermedad extramedular causada por la LMC o disfunción plaquetaria. No había datos que orientaran a insuficiencia cardíaca. Se decidió discontinuar el tratamiento con dasatinib y sustituirlo por con buena respuesta clínica, además de comprobarse en radiografías sucesivas la disminución del DP.

Conclusiones: El DP causado por medicamentos es infrecuente y se ha asociado a escasos medicamentos, entre ellos dasatinib. El DP es la toxicidad extrahematológica más frecuente durante el tratamiento con este fármaco, obligando en ocasiones a la interrupción del tratamiento.

Declaramos la total ausencia de conflictos de interés.



Figura 1.

PB-091

USO ATÍPICO DEL CATÉTER CENTRAL DE INSERCIÓN PERIFÉRICA EN LINFOMA MEDIASTÍNICO CON SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

Sánchez Montero Nerea¹, Salvatierra Calderón Gabriela¹, Hermosín Peña Antonio¹, Periañez Vázquez Javier¹, Arencibia Villagrà María Luisa¹, Rosado Sierra Belén¹, Velasco Valdazo Alberto¹, Sola Aparicio Elena¹, Miranda Castillo Carolina¹, Urbina Prieto Raquel¹, Llamas Sillero Pilar²

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: Los catéteres venosos centrales de inserción periférica (PICC) se insertan habitualmente en venas del miembro superior (basílica, braquial, cefálica o axilar), en pacientes que presentan Síndrome de vena cava superior (SVCS), está contraindicada la canalización en tórax, siendo una opción factible y segura la canalización de un catéter femoral (FICC) tunelizado en vena femoral superficial.

Descripción del caso: Mujer de 32 años de edad, que consulta a Urgencias por edema en esclavina, tos y disnea. En pruebas de imagen se evidencia síndrome de vena cava superior y masa bulky mediastínica, con afectación ganglionar supradiaphragmática, y posiblemente cardíaca y pulmonar, con sospecha de linfoma. Inicia tratamiento con corticoides y profilaxis con heparina de bajo peso molecular, con mejoría de síntomas y edema facial. Biopsia de conglomerado adenopático supraclavicular confirma diagnóstico de Linfoma mediastínico primario y tras comentar el caso en comité de Linfomas la paciente inicia tratamiento según esquema R/DA-EPOCH el cual recibe en la actualidad.

Método: Se decide por equipo multidisciplinar (Hematólogo, Radiólogo vascular y enfermera de terapia intravenosa), la canalización de FICC 5 fr dos luces, 45 cm, ecoguiado, con técnica MicroSeldinger modificada en vena femoral superficial izquierda. Se aplica cianocarilato en punto de inserción. Realizada radiografía AP y L para la comprobación de la posición correcta de la punta. Se realizaron curas semanales con apósito transparente semipermeable con gluconato de clorhexidina (CHG), vigilando datos de posibles complicaciones intra y extraluminales.

Resultados: Este acceso vascular ha permitido el inicio de tratamiento en el contexto de una urgencia hematológica con seguridad y eficacia. A los 7 días post inserción, presentó equimosis en punto de inserción sin dolor ni disconfort para el paciente. A fecha de hoy, tras 15 días de inserción, el catéter no ha presentado complicaciones y ha tenido una

buena aceptación por parte del paciente.

Conclusiones: El catéter FICC canalizado en vena femoral superficial es una opción factible y segura en pacientes hematológicos con SVCS.



Figura 1. Angio TAC, con evidencia de SVCS

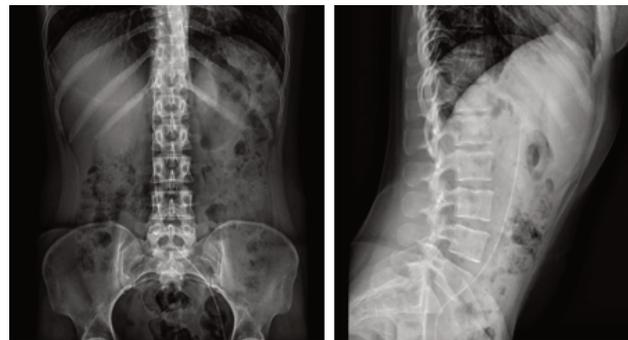


Figura 2. Rx AP y L de comprobación de la punta del FICC.



Figura 3. FICC femoral 5 fr 2 luces.

Hematología / Covid-19

PB-092

DISCREPANCIA DE GRUPO SEROHEMÁTICO EN PACIENTES COVID -19 POSITIVO

Pardina Echevarria M¹, Lacalzada Higueras C¹, Mayani Mayani K¹, Pérez Pinilla B¹, Ojeda Martín C¹, Garcés Miranda GE¹, Betancor González L¹, Andreu Sánchez P¹, Perdomo Baute MB¹, Benitez Garcia A¹, Hernández Pérez MJ¹, Alvarez Brito AN¹, Solé Magdalena A¹, Martín Santos T¹, Bienert Garcia A¹, Hernández García MT¹, Avila Idrovo LF¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: Existen circunstancias en las que la prueba celular no coincide con la prueba inversa, conociéndose como discrepancia de grupo serohemático. Una de las causas de esta situación es la hipogammaglobulinemia, situación en la que el anti-A y anti-B pueden estar presentes en bajas concentraciones, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos y se ha descrito que pacientes con COVID-19 presentan hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia.

Método: Describimos 3 casos de pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad grave por SARS-CoV-2 que presentaron discrepancia serohemática (tabla 1), a los que se les realizó las siguientes actuaciones para corregir la discrepancia: se confirmó ausencia de error administrativo, posteriormente se realizaron las siguientes técnicas: Comprobación de grupo sérico y hemático con nueva muestra, con iguales resultados. Coombs directo e indirecto con resultado negativo. No se realizaron técnicas manuales siguiendo las recomendaciones de la OMS al no disponer de material de seguridad adecuado. El primer caso, mujer con infección por COVID-19, que recibió tratamiento con hidroxilcloroquina, azitromicina e interferón-B, ingresa en la UVI para soporte respiratorio con ventilación mecánica no invasiva. Durante su recuperación, la paciente precisó transfusión de hematíes. El segundo caso es un varón con diagnóstico de neumonía bilateral intersticial por COVID-19, inició tratamiento con hidroxilcloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir y ceftriaxona, presenta empeoramiento clínico y oximétrico, añadiéndose tocilizumab e interferón-B al tratamiento y precisando ingreso en UVI para soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva, presentó numerosas complicaciones infecciosas, hemorrágicas y metabólicas y precisó transfusión de hematíes. El tercer caso se trata de una mujer que ingresa en situación de coma mixedematoso, precisando intubación orotraqueal tres días, el estado neurológico mejora y se puede retirar el soporte respiratorio. Sin embargo, comienza con insuficiencia respiratoria aguda e imagen en radiografía de neumonía bilateral intersticial, por lo que se sospecha de infección intrahospitalaria por SARS-CoV-2 y se inicia tratamiento empírico con cefepime, hidroxilcloroquina, interferón-B y lopinavir-ritonavir, pero presenta franco empeoramiento siendo éxitus.

Resultados: Ante la aparición de 3 casos de discrepancia serohemática en pacientes COVID-19, se indagó la posibilidad de hipogammaglobulinemia como explicación. Tanto en el caso 1 como en el caso 2, los pacientes presentaron déficit de IgG durante el ingreso; en el caso 2 también se observó déficit de IgM. En el caso 3 no se pudo realizar determinación de inmunoglobulinas, pero sí disponíamos de un proteinoograma que describía hipogammaglobulinemia, además los 3 casos presentaban linfopenia concomitante a la hipogammaglobulinemia. (Tabla 3). Se observó resolución de la discrepancia serohemática en los dos pacientes que sobrevivieron a la infección cuando sus cifras de linfocitos se recuperaron.

Conclusión: La presente comunicación reporta tres casos de discrepancia serohemática en pacientes que atravesaron una infección grave por COVID-19. En estos pacientes se observó también linfopenia e hipogammaglobulinemia, principalmente IgG. Hemos revisado los efectos adversos de los fármacos recibidos en común por los tres pacientes, sin hallar causa que pudiera explicar la hipogammaglobulinemia ni la discrepancia serohemática. Nuestra siguiente sospecha era un efecto de la infección viral. La linfopenia es un hallazgo analítico conocido en la infección por SARS-CoV-2; en los estudios disponibles se describe tanto depleción de linfocitos B como T. En cuanto a la hipogammaglobulinemia, es un fenómeno mucho menos descrito. En nuestra serie de casos, creemos que la hipogammaglobulinemia es una explicación a la discrepancia serohemática, que se resuelve durante la convalecencia.

Tabla 1. Discrepancia serohemática

	Hemático		Sérico	
	A	B	Anti A	Anti B
Caso 1	+	-	-	-
Caso 2	+	-	-	-
Caso 3	-	-	+	-

Tabla 2. Antecedentes Personales.

Caso	Sexo	Edad (años)	Antecedentes	Fecha del diagnóstico	Tratamientos	Fecha de ingreso en la UVI
1	F	69	HTA FA Diverticulosis SAHS Dislipemia Hipotiroidismo	18/03/20	Hidroxilcloroquina (18/03) Lopinavir- Ritonavir (18/03) Azitromicina (24/03) Interferon B(24/03) Metilprednisolona Lopinavir-Ritonavir (03/04) Azitromicina (03/04) Ceftriaxona (03/04) Hidroxilcloroquina (03/04) Tocilizumab (04/04) Interferón IB Metilprednisolona Levofloxacino (13/04) Linezolid (13/04) Cefepime (16/04) Cefepime (15/04) Linezolid (15/04)	30/03/20
2	M	41	Fumador HTA DM tpo 1 ERC	03/04/20	Hidroxilcloroquina (18/03) Lopinavir- Ritonavir (18/03) Azitromicina (24/03) Interferon B(24/03) Metilprednisolona Lopinavir-Ritonavir (03/04) Azitromicina (03/04) Ceftriaxona (03/04) Hidroxilcloroquina (03/04) Tocilizumab (04/04) Interferón IB Metilprednisolona Levofloxacino (13/04) Linezolid (13/04) Cefepime (16/04) Cefepime (15/04) Linezolid (15/04)	05/04/20
3	F	56	HTA Hipotiroidismo Coma Mixedematoso		Lopinavir-ritonavir (15/04) Hidroxilcloroquina(15/04) Interferón IB (15/04)	15/05/20

Tabla 3. Determinación de linfocitos e inmunoglobulinas

Casos	Recuento linfocitario (/mm ³)	IgG (800-1800 mg/dl)	IgM (65-265 mg/dl)	IgA (90-450 mg/dl)
Caso 1	760	571	69	160
Caso 2	740	462	44	160
Caso 3	600	Hipogammaglobulinemia en proteinoograma		

PB-093

A QUÉ PACIENTES HEMOS TRANSFUNDIDO EN NUESTRO CENTRO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19?

Almela Gallego Ágata¹, Vidan Estévez Julia¹, Padilla Conejo Irene¹, Ballina Martín Belén¹, Ahmadi Sabbagh Abdolah¹, Martínez Robles Violeta¹, Rodríguez García José Antonio¹

¹Complejo Asistencial Universitario de León, Servicio de Hematología

Introducción: La pandemia originada por la aparición del SARS-CoV-2 y la posterior implementación de cuarentena y distanciamiento social ha afectado a la medicina transfusional con menor disponibilidad de hemocomponentes, por escasez de donantes y con la necesidad de establecer protocolos en hemodonación y en transfusión de hemocomponentes con el fin de evitar la transmisión. En este contexto es necesario establecer factores pronósticos que permitan la optimización de los recursos. El objetivo de este estudio es determinar las características de los pacientes con COVID-19 que han necesitado transfusión de hematíes en nuestro centro durante el periodo de confinamiento.

Material y Métodos: Se trata de un estudio descriptivo, unicéntrico y retrospectivo que abarca desde el 15 de marzo hasta el 15 de mayo de 2020, en relación con el periodo de confinamiento. Se han registrado los datos de los 65 pacientes que presentaban reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en frotis nasofaríngeo o serología positiva para SARS-CoV-2 de los 376 pacientes que se transfundieron en nuestro centro durante el periodo señalado. Posteriormente, se analizaron las características basales de la población, comorbilidades, ingreso en Unidad Cuidados Intensivos (UCI), la mortalidad y el número de transfusiones que precisaron dichos pacientes durante el ingreso.

Resultados: De los 65 pacientes incluidos en el estudio; un 78,5 % son varones con una edad media de 74.1 ± 11.2 años. El 56.9% de los pacientes eran del Grupo Sanguíneo A, el 36.9% del grupo 0, el 3.1% del grupo B y el 3.1% del grupo AB. Dentro de las comorbilidades asociadas, el 41.5% habían sido transfundidos previamente, el 26.2% presen-

taban enfermedad renal crónica (ERC), el 24.6% insuficiencia cardiaca (IC) y el 16.6% tenían antecedentes de enfermedad hematológica previa. La media de transfusiones durante el ingreso en estos pacientes fue de 4 ± 3.9 y la cifra media de hemoglobina previa a la primera transfusión fue de 7.5 ± 1.1 . Se observó un incremento en el número de transfusiones en los pacientes que requerían ingreso en unidad de críticos ($p < 0.001$), en aquellos que no presentaban ERC ($p < 0.001$), en pacientes sin ICC ($p < 0.001$) y en pacientes con antecedentes de transfusiones previas ($p < 0,018$). No se observa relación estadísticamente significativa entre el número de transfusiones y la mortalidad por cualquier causa. No se documentaron reacciones transfusionales.

Conclusiones: Los pacientes con COVID-19 que requieren mayor número de transfusiones son los que presentan menos comorbilidades (IC, ERC) y los que precisan ingreso en unidad de críticos. El antecedente de transfusiones previas es un factor de riesgo que aumenta el número de transfusiones y el 41.5% de los pacientes tenían dicho antecedente, lo que podría indicar que la infección por SARS-CoV-2 no está asociada a anemia con requerimientos transfusionales. En nuestro estudio no se observa relación entre la mortalidad y un mayor requerimiento transfusional.

Se declara que no existen conflictos de interés.

Tabla 1.

Variable		Número de transfusiones	p-valor
Edad (años)		74.1 ± 11.2	r-pearson = -0.464 <0,001
Sexo (%)	Varones	78.5%	3.9 ± 3.5 2.8 ± 3.8
	Mujeres	21.5%	
Grupo hemático (%)	0	36.9%	4 ± 0.7 3.9 ± 4.2 5.5 ± 6.4 3.5 ± 3.5
	A	56.9%	
	B	3.1%	
	AB	3.1%	
Transfusiones previas (%)	Sí	41.5%	2.5 ± 3 4.9 ± 4.2
	No	58.5%	
Enfermedad hematológica (%)	Sí	16.6%	3.8 ± 4.6 3.9 ± 3.8
	No	83.4%	
Enfermedad Renal Crónica (%)	Sí	26.2%	2 ± 1.4 4.6 ± 4.3
	No	73.8%	
Insuficiencia cardiaca (%)	Sí	24.6%	1.8 ± 1.2 4.7 ± 4.2
	No	75.4%	
Hemoglobina al ingreso (g/dL)		11.2 ± 3.21	r-pearson = 0.358 <0,004
Sangrado activo durante ingreso (%)	Sí	26.2%	2.4 ± 1.3 4.5 ± 4.4
	No	73.8%	
Ingreso en UCI (%)	Sí	38.5%	6.2 ± 4.3 2.4 ± 2.8
	No	61.5%	
Mortalidad (%)	Sí	24.6%	3.1 ± 2.2 4.2 ± 4.3
	No	75.4%	
TOTAL (pacientes)		65	

Tabla 2.

Variable	Pacientes críticos	Pacientes no críticos	p-valor
Edad (años)	65.7 ± 1.6	79.4 ± 1.4	<0,001
Sexo (%)	Varones 37%	Varones 41.5%	0,007
	Mujeres 1.5%	Mujeres 20%	
Grupo hemático (%)	0 13.8%	0 23.1%	0,696
	A 23.1%	A 33.8%	
	B 0%	B 3.1%	
	AB 1.5%	AB 1.5%	
Transfusiones previas (%)	1.5%	40%	<0,001
Enfermedad hematológica (%)	1.5%	15.4%	0,028
Enfermedad Renal Crónica (%)	1.5%	24.6%	0,001
Insuficiencia cardiaca congestiva (%)	1.5%	23.1%	0,002
Hemoglobina al ingreso (g/dL)	13.9 ± 1.5	9.5 ± 2.8	<0,001
Sangrado activo durante ingreso (%)	4.6%	21.5%	0,04
Número de transfusiones (%)	6.2 ± 4.3	2.4 ± 2.8	<0,001
Mortalidad (%)	9.2%	15.3%	0,927
TOTAL (pacientes)	25	40	

PB-094

PARÁMETROS ANORMALES DEL HEMOGRAMA Y LA COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19. HALLAZGOS DE UN CENTRO

Velasco Cueto P.¹, Torres Jimenez W.¹, Busto Medina J.¹, Casillas Ramos N.¹, Cerveró C.¹, Alcocer M.¹, Guerra J.²

¹Hospital Virgen de la Luz; ²Hospital Virgen de la Luz

Introducción: Aunque está bien documentado que COVID - 19 se manifiesta principalmente como una infección del tracto respiratorio, los datos indican que debe considerarse como una enfermedad sistémica que involucra múltiples sistemas, incluidos el sistema cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmune. En esta comunicación resumimos los numerosos hallazgos hematológicos del COVID - 19.

Métodos: Se trata de un estudio transversal, donde se registró una muestra aleatoria simple de 100 pacientes con COVID - 19 confirmados e ingresados en el Hospital Virgen de la Luz de Cuenca del 18 de marzo del 2020 hasta completar la muestra. El diagnóstico de COVID-19 se realizó de acuerdo con la guía provisional de la Organización Mundial de la Salud y se confirmó mediante la detección de ARN del COVID-2019 en el laboratorio de centro de referencia o en el laboratorio del propio hospital. Se utilizó los criterios diagnósticos de CID definido por la International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH). Para el análisis se tomó en cuenta las muestras para realización de hemograma, coagulación y ferritina, que se recogieron al ingreso y en algún momento durante el ingreso, al menos una vez. En total cumplían estos criterios 78 casos. Entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes, las variables se compararon mediante la prueba t de Student y la prueba de chi cuadrado según correspondió. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los datos se analizaron usando SPSS 25.0 (SPSS Inc.).

Tabla 1.

	MEDIANAS	
	Vivo	Muerto
Edad	65	78.5
Días de estancia	8	13.5
Hb	13.9	14.1
Plaquetas	194000	184000
Leucocitos	6450	7000
Neutrófilos	5050	5000
Linfocitos	900	850
TP	12,8	13,8
APTT	31,55	31,5
Fibrinógeno	431,5	375,5
DD	265	378,5
Ferritina	663,5	957
Hb 2da toma	12,8	13
Plaquetas 2da toma	288000	225000
Leucocitos 2da toma	6700	8450
Neutrófilos 2da toma	4700	6800
Linfocitos 2da toma	800	700
TP 2da toma	12,5	13,5
APTT 2da toma	30,4	32,55
Fibrinógeno 2da toma	405,5	375,5
DD 2da toma	348	404,5
Ferritina 2da toma	627,2	13902,5

Resultados: El 75,6% de los pacientes fueron de sexo masculino (H 59/M 19), con un claro impacto sobre la mortalidad, ya que de los 16 (20,5%) pacientes que fallecieron sólo 2 fueron mujeres. Se encontró una significancia estadística con los valores del hemograma (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, linfocitos), ferritina y en la coagulación sólo con el TP (APTT, fibrinógeno y D-Dímeros tuvieron $p > 0,05$), tanto al ingreso como en la segunda toma de valores. Además se halló que hay una asociación ($p < 0,05$) con la puntuación de CID, la edad y el TP en las dos tomas, que fue peor en los de pacientes fallecidos. De los pacientes con criterios de CID, se observó que de los cuatro que hubieron, tres fallecieron, es decir un 18,8% del total de fallecidos. Finalmente con respecto a las comorbilidades, se observó un claro impacto sobre la mortalidad, ya que aproximadamente el 70% de los pacientes muertos presentaban dos o más comorbilidades.

Conclusiones: Como se ha demostrado en varias publicaciones la infección por Covid 19 causa una serie de alteraciones analíticas, de las cuales, se han podido identificar algunas como potenciales marcadores pronósticos y de gravedad de la enfermedad, por ejemplo el recuento de leucocitos, linfocitos, plaquetas, ferritina y en este análisis se ha determinado además alteraciones en la coagulación, específicamente en el TP. Estos estudios nos podrían sugerir el seguimiento estrecho de estos parámetros en los pacientes ingresados con SDRA establecido como posibles marcadores de evolución clínica.

No existe conflicto de intereses en esta comunicación.

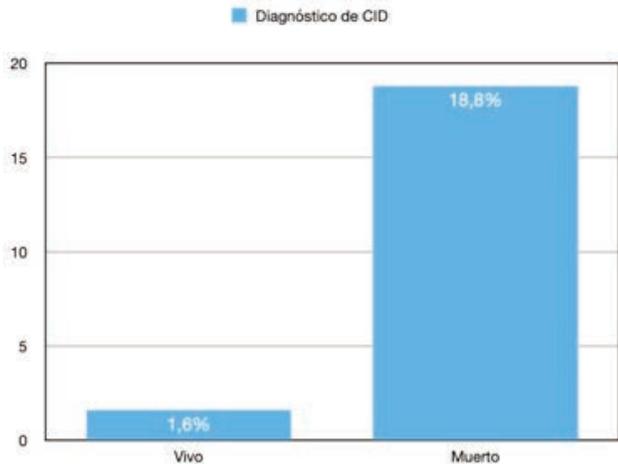


Figura 1.

visitas han disminuido en un 85% al no ser necesarias tras la valoración hematológica y haber dado respuesta a la solicitud de los médicos de A. Primaria y Especializada. El porcentaje de envíos de pautas TAO ha sido más difícil de generalizar, por requerir un trámite más complejo.

Conclusiones: La aparición de la enfermedad COVID19 a parte del daño en sí que está produciendo a los afectados, está dificultando gravemente el acceso del resto de pacientes para poder recibir la atención sanitaria. El uso de las nuevas tecnologías de la comunicación supone un cambio en la clásica relación médico-paciente, y ante la incertidumbre de la evolución de la pandemia se están viendo cada vez más necesarias para poder continuar ofreciendo una atención de calidad.

PB-096

ANÁLISIS DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS IMPLICADOS EN PACIENTES INGRESADOS EN UCI'S POR INFECCIÓN POR COVID-19

Gomez Cornejo Diaz Fernando¹, Campano Garcia Ana¹, Carpizo Jimenez Natalia¹, Andres Hernández Noelia¹, Berezo Garcia José Angel¹, Bonis Izquierdo Esther¹, Cantalapiedra Diez Alberto¹, Cidoncha Morcillo Borja¹, Fernandez Fernandez Esther¹, Fernandez Fontecha Elena¹, Gutiérrez Gutiérrez Oliver Norberto¹, Ortin Miguel Miguel¹, Pozas Mañas Miguel Angel¹, Prieto Recio Juan Ramon¹, Silvestre Cristobal Amelia Lucia¹, Tamayo Lomas Luis¹, Urrutia González Sara Yolanda¹, Enriquez Girauo Pedro¹, Garcia Frade Luis Javier¹

¹Rio Hortega

Introducción: La COVID 19 se trata de una enfermedad infecciosa causada por un coronavirus aislado por primera vez a finales de 2019, que ha provocado una pandemia global. Debido a diversos factores, muchos de los pacientes afectados por esta patología han precisado un ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo de una muestra de 80 pacientes ingresados, del día 17 de Marzo al 22 de Abril de 2020, en 2 UCI's. Se dividieron los mismos, tomando como referencia valores, como linfocitos, plaquetas o grupo sanguíneo. Asimismo, se ha analizado la mortalidad y sus causas, dividiéndolas en causas, infecciosas, trombohemorrágicas u otras relacionadas con el virus.

Resultados: Estudiada la muestra de 80 pacientes de UCI, 61 (76%) varones, y 19 mujeres (23%), con una mediana de 61 años (29-83), con una mediana de ingreso de 20 días (1-99), manteniéndose ingresados 2 pacientes actualmente. En cuanto a la mortalidad, se encontraron 33 pacientes (41%), 24 varones (73%) y 9 mujeres (27%). De éstos, 10 (30%) fallecieron por complicaciones infecciosas asociadas, 9 (27%), por complicaciones cardiovasculares, y 14 (42%) por otros motivos relacionados con el virus. Se analizaron diversos parámetros. Así encontramos un nivel de linfocitos, general bajo, con una mediana de 900/microL (100-15000); de plaquetas, sin alteraciones significativas salvo en casos críticos, cuya mediana fue 450.000/microL (2000-1005000), de Dimero D (DD) en general muy elevado, con una mediana de 1920 ng/ml (86-68300). Cabe destacar la correlación entre la elevación de este parámetro y el aumento de la mortalidad, ya que un 85% de los pacientes fallecidos mostraban un DD >700 ng/ml. La LDH obtuvo una mediana de 380 U/L (79-916). En cuanto a la ferritina, se objetivó una mediana de 1250 ng/ml (168->7500), destacando el 56% de los pacientes fallecidos mantenían unos valores por encima de 750ng/ml. También se han estudiado los distintos grupos sanguíneos disponibles, un total de 48, excluyéndose un total de 32, dividiéndose en, 24 pacientes con grupo sanguíneo A, 5 del grupo B, 15 del grupo 0 y 4 del grupo AB, con una mortalidad asociada de 37.5%, 40%, 46% y 75%. En cuanto a los Rh, se objetivan 40 pacientes con Rh +, y 8 Rh -; en cuanto a la mortalidad en estos grupos, el grupo + presentaba una mortalidad del 45%, mientras que Rh -, un 37.5%. En relación a los grupos sanguíneos, llama la atención la asociación entre el grupo A, y los fallecimientos por causas trombohemorrágicas, ya que del total, el 56% acabeo en individuos A, a pesar de no haber sido los más afectados proporcionalmente, con respecto a los demás grupos.

Conclusion: La COVID 19, en pacientes que requieren ingreso en UVI, produce altas tasas de mortalidad, en torno al 40%. Esta mortalidad parece asociarse a mayor linfopenia y a un aumento de parámetros inflamatorios y de activación macrofágica, como ferritina o LDH. La presencia de parámetros protrombóticos, como el DD incide en una

PB-095

NUEVAS TECNOLOGÍAS DE LA COMUNICACION APLICADAS A LAS ACTIVIDADES DE HEMATOLOGIA EN LA ERA POSCOVID19

Sánchez Godoy Pedro¹, Rodríguez González Ramón¹, Riaza Grau Rosalía¹, Ábalo Lorena¹, Díaz Goizueta M. Mar¹, Guijarro Sonia¹, Requena M. José¹, Compañón Adrián¹, García Espeso Julia¹, García Lázaro S. Jacome Sandra¹, Jacome Cristina Valeria¹, Vicente M^a del Carmen¹, Berberana Margarita¹

¹Servicio de HematologíaH. Universitario Severo Ochoa

Introducción: La aparición de la enfermedad COVID19, en un primer momento haciéndose casi exclusiva de la atención sanitaria, paralizando el resto de la actividad asistencial y actualmente, al estar dotada de una gran incertidumbre, entorpece el acceso de pacientes no COVID19 a los centros sanitarios, obligando a realizar cambios en el funcionamiento asistencial para poder seguir cubriendo las necesidades de los pacientes. Las nuevas tecnologías de la comunicación llevan ya tiempo modificando la relación interpersonal en la mayoría de sectores sociales y profesionales; sin embargo, está muy poco introducida en la relación médico-paciente, que ha seguido manteniéndose mayormente de forma presencial. La enfermedad y su prevención nos ha obligado a acelerar la puesta en práctica de varios de los programas de telemedicina que estábamos empezando a utilizar, y junto con el clásico teléfono, a pesar de haber tenido que atender a una de las poblaciones más afectadas, nos han permitido no dejar desatendido de atención hematológica a ningún paciente durante la epidemia.

Material y Metodos: Atención a consultas de Médicos de Atención Primaria: A través de e-consulta. Proyecto de telemedicina comenzado en abril-19, utilizando la plataforma SIPE de conexión entre AP y AP (Sistema de Peticiones e Informado Centralizado). Atención a pacientes en tratamiento anticoagulante (TAO): Proyecto comenzado en septiembre-19. Envío por e-mail a pacientes de pautas de anticoagulación. Programa Gota-Werfen®. Atención a consultas de Médicos de Atención Especializada: A través de historia clínica digital. Selene. Atención a pacientes: Urgentes y tratamientos intravenosos. Presencial en Hospital de día. Resto de pacientes no urgentes: Teleconsulta y Telefarmacia.

Resultados: Todos los pacientes crónicos han podido continuar con sus revisiones previstas, en su mayoría con teleconsulta realizada el día anterior a su cita. Presencial los absolutamente necesarios. Las primeras

alta mortalidad trombótica, que parece asociarse, por otro lado al grupo sanguíneo A, sin revelarse como un dato que influya en la mortalidad general.

PB-097

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR COVID-19, EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Cuéllar-García C¹, Gómez-Pablos Salas P², Cerezo Velasco E¹, García Pintos M¹

¹Hospital de Terrasa; ²Catlab

Introducción: Las complicaciones más frecuentes de la enfermedad inducida por la infección por COVID-19 son: la neumonía y la insuficiencia respiratoria. También se ha descrito una coagulopatía asociada con mayor riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) en aquéllos que requieren ingreso hospitalario, especialmente en unidades de cuidados intensivos. Se han publicado distintas teorías sobre los cambios inflamatorios inducidos por la infección, planteado como una posible consecuencia de la lesión pulmonar, un daño en la microvasculatura y disfunción endotelial, que podría desencadenar trastornos hemostáticos y generar trombosis local. En este escenario, las intervenciones tempranas destinadas a reducir la inflamación podrían ayudar a prevenir la trombosis. Como hipótesis alternativa se plantea que el virus directa o indirectamente interfiere con las vías de coagulación causando trombosis sistémica. En este caso, la trombo profilaxis temprana puede ser clave para manejar la coagulopatía. Se han considerado factores de mayor riesgo trombótico, el tener una infección grave, Dímero D >3000 ng/mL, antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa o arterial, una trombofilia biológica conocida, cirugía reciente, gestación o la terapia hormonal sustitutiva.

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo es caracterizar a los pacientes que presentan EDEV asociada a infección por COVID-19.

Métodos: Se revisaron los registros de pacientes ingresados en el Hospital de Terrasa (CST) durante los meses de marzo a junio del 2020 con diagnóstico de infección por COVID-19. En este estudio se incluyeron pacientes con resultado positivo para la infección por SARS-CoV-2 diagnosticados por RT-PCR o serología positiva y EDEV confirmada por angiografía y ecografía, excluyendo a aquéllos con manifestaciones clínicas +/- elevación del dímero-D sin confirmación radiológica y/o con resultado negativo para COVID-19 a pesar de una clínica altamente sospechosa.

Tabla 1.

Características al diagnóstico de EDEV	n. 14	%
Mujer/hombre	5/9	36/64
Edad <50 años	4	28
Edad ≥70 años	8	57
Comorbilidades ≥2	7	50
Disnea	7	50
Fiebre	2	13
Lopinavir/ritonavir	6	42
Hidroxicloroquina/azitromicina	7	50
Tocilizumab	3	20
Dímero-D ≥3000 ng/mL	6	42
AP TVP	2	14
Ig anti-SARS-Cov-2 IgG-IgM	7	50

Resultados: Desde el 14 de marzo hasta el 30 de junio del 2020, 14 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 ingresados en nuestro centro presentaron un episodio de EDEV diagnosticado por radiológicamente. La media de edad fue de 71.5 años (rango, 41-90). Los pacien-

tes presentaron una media de 2 comorbilidades, la HTA (50%, n=7), la obesidad (21%, n=3) y la dislipemia (21%, n=3) fueron las más prevalentes. Solo dos pacientes (13%) tenían enfermedad pulmonar de base y 4 pacientes (28%) no referían ningún antecedente. Trece pacientes (93%) se diagnosticaron de tromboembolismo pulmonar (TEP) y solo 1 paciente (7%) desarrolló una trombosis femoral extensa. El 87% (n=13) requirieron oxigenoterapia y el 20% (n=3) ingreso en UCI. Ningún paciente desarrollo coagulopatía. Las características se describen en la tabla 1. El TEP fue la causa de exitus en el 3.8% (4/103) de las defunciones por COVID-19 durante este período.

Conclusiones: La severidad de la infección por COVID-19 aparentemente está asociada a la edad, sin embargo falta evidencia en cuando a posibles causas predisponentes. La dificultad para hacer un diagnóstico de EDEV en estos pacientes, debido a la severidad del cuadro, nos obliga a hacer una búsqueda activa de esta patología.

La correlación de la clínica con los parámetros de laboratorio no está establecida, por lo que se deben seguir las guías de profilaxis con HBPM para evitar posibles complicaciones.

Bibliografía

Jean M Connors, Jerrold H Levy. COVID-19 and Its Implications for Thrombosis and Anticoagulation. Blood 2020 Jun 4;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020060600.

COVID-19 coagulopathy: an evolving story. www.thelancet.com/haematology Vol 7 June 2020

Chaolin Huang*, Yeming Wang*, Xingwang Li*, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-506 Published Online January 24, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

PB-098

TELETRABAJO COMO APUESTA DE FUTURO. EXPERIENCIA EN EL LABORATORIO HEMATOLOGÍA EN ESTADO ALARMA COVID-19

Salas Camacho Gemma¹, Ríos-Tamayo Rafael¹, Sánchez-Ossorio Rivas Pedro², Garrido Collado Pilar¹, Morente Constantín Estefanía¹, Puente Ibañez Pilar¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ²Hospitales Alcalá la Real y Alcaudete. Agencia Pública Empresarial Sanitaria Alto Guadalquivir

Introducción: A lo largo de la historia, muchas han sido las pandemias que han asolado la humanidad, en Marzo de 2020 la OMS califica al COVID-19 cómo una de ellas. El desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido formas alternativas de trabajo a las estrictamente presenciales. El teletrabajo (TT) y la telemedicina (TM) no son nuevas herramientas en su aplicación en salud, pero han demostrado, no sólo su aplicabilidad en determinados puestos de trabajo del laboratorio clínico, sino que se puede mantener el nivel de calidad y eficiencia asociado a la presencia física. Presentamos nuestra experiencia en el laboratorio de hematimetría y citomorfología digital (LHC).

Métodos: Hemos revisado retrospectivamente el funcionamiento general del laboratorio (13/03/2020 a 1/07/2020): la calidad percibida en áreas clínicas, la demora en la validación (Modulab), verificación base datos analíticas (Infinity) de centros comarcales por derivación de pacientes, número de incidencias y no conformidades (Noria). El facultativo responsable ha realizado su trabajo a través de una conexión VPN de forma remota con el ordenador situado en su puesto de trabajo con acceso a toda la información analítica y morfológica equivalente a la presencial.

Resultados: El funcionamiento general del LHC ha mantenido su nivel de calidad general gracias a un alto nivel de coordinación del equipo (personal TEL, facultativos de Análisis Clínicos y Hematología) y un uso intensivo de herramientas de comunicación entre los trabajadores. El funcionamiento de la VPN se ha mostrado estable, sin desconexión remota con el puesto de trabajo en ninguna de las jornadas. No se ha detectado un aumento de incidencias o no conformidades en el sistema Noria, a pesar de las dificultades inherentes al periodo de estudio (estrés, bajas laborales, cambios de personal, ...). La demora en la validación no se ha visto afectada, al contrario, determinadas muestras puntuales han podido ser valoradas de forma preferencial si así se requería. La calidad percibida ha sido inmejorable, las encuestas de satisfacción a los trabajadores valorando parámetros como: la carga de trabajo (perfiles muy ampliados de hematimetría, coagulación y bio-

química por sospecha de contagio y afectados por COVID-19), el clima laboral, el funcionamiento de equipos, ... nos muestran que el equipo de profesionales ha interactuado con un fin común de trazabilidad y eficiencia.

Conclusión: La TM aplicada al laboratorio de Hematología es una realidad en base a la progresiva digitalización de los equipos y la mejora en la comunicación a través de las redes. Las ventajas son múltiples: evitar riesgos (no sólo infecciosos, sino de accidentes *in itinere*), conciliación familiar y laboral, ahorro económico, eficiencia, cohesión del equipo. Nuestros resultados invitan a consolidar determinados puestos de trabajo con esta opción integrándola en nuestro sistema de calidad. La administración trabaja en un anteproyecto de ley que regule el adecuado funcionamiento del TT, en previsión de futuras necesidades. Si todos colaboramos y trabajamos por un bien común el resultado es satisfactorio cómo se ha demostrado en nuestro laboratorio.

PB-099

ESTUDIO MULTICÉNTRICO: COVID 19 EN PACIENTE HEMATOLÓGICO EN ARAGÓN

Amarilla Lanzas Irene Florencia¹, Pimentel Feliciano Ana Isabel¹, Paricio Moreno Miguel², Orduna Arnal María Teresa³, Malo Yagüe Marta³, Dourdil Sahún María Victoria¹, Murillo Flórez Ilda⁴, Angós Segura José Antonio⁵, Rivas Estabén Irene¹, Ortiz López Alicia¹, Angós Vázquez Sonia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Palomera Bernal Luis Ramón¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; ²Hospital de Alcañiz; ³Hospital Royo Villanova Zaragoza; ⁴Hospital San Jorge Huesca; ⁵Hospital Obispo Polanco Teruel

Introducción: La pandemia por COVID-19 ha afectado drásticamente a la atención a pacientes onco-hematológicos. Si bien no disponemos de muchos datos epidemiológicos en este perfil de paciente, varios estudios observacionales (Liang *et al*; Dai *et al.*; Yu *et al.*) sugieren que la tasa de infección por COVID-19 pueden ser significativamente más altas en pacientes oncológicos (incluyendo tumores sólidos y hematológicos) que en la población general. Otros autores indican que estos pacientes pueden tener mayor riesgo de complicaciones graves, incluyendo hospitalización, insuficiencia respiratoria y muerte. Esto estaría justificado principalmente, por la linfo y mielosupresión causadas por la propia enfermedad y por los tratamientos citotóxicos.

Material y Métodos: El objetivo principal de este estudio multicéntrico y retrospectivo, en el que han participado 5 hospitales de Aragón, es describir los casos de COVID-19 en pacientes onco-hematológicos. Para ello se han recogido datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio a través de la historia clínica de los pacientes. Se excluyeron pacientes hematológicos con patología no oncológica.

Resultados: Se han recogido un total de 22 pacientes (Tabla 1). La mediana de edad fue de 71,48 años. El 59,09% eran hombres y el 40,9% mujeres. De los 22 pacientes, 7 presentaban linfoma No Hodgkin, 2 linfoma Hodgkin, 1 leucemia linfática crónica, 2 mieloma múltiple, 1 amiloidosis AL, 4 síndromes mielodisplásicos, 4 neoplasias mieloproliferativas crónicas y 1 leucemia aguda mieloide. El 86,36% de los pacientes habían recibido tratamiento con inmuno-quimioterapia previamente. 16 pacientes (72,7%) requirieron ingreso en planta, y de estos, 3 (16,3%) precisaron ingreso en UCI. La estancia media fue de 12,5 días. Un total de 5 pacientes (22,72%) reingresaron. Clínicamente el 63,6% de los pacientes presentaron infección severa, considerando como tal neumonía y necesidad de oxigenoterapia. En cuanto al tratamiento, 17 pacientes (77,27%) recibieron antibioterapia, 7 de ellos (31,81%) precisaron corticoides a altas dosis y 3 (16,63%) requirieron tocilizumab. En cuanto a los datos de laboratorio (Tabla 2) cabe destacar una marcada linfopenia (< 0,8 x10⁹) en 11 pacientes (50%) con una mediana de linfocitos de 0,75 x 10⁹/ml. Actualmente 4 pacientes continúan con PCR de COVID 19 positiva pero clínicamente asintomáticos. Tres pacientes fallecieron, dos a causa de infección por COVID, y uno de ellos por enfermedad hematológica en progresión.

Conclusión: Si bien no disponemos de datos epidemiológicos en este perfil de paciente, no hemos registrado un número elevado de casos de infección por COVID-19, aunque la mayoría han requerido ingreso hospitalario y presentado infecciones severas. Destaca la mejoría clínica en relación a la administración de corticoides y tocilizumab, lo que sustenta que la desregulación del sistema inmune sea una de las causas de infección grave y podría estar exacerbada en este tipo de pacientes.

No existe conflicto de interés.

Bibliografía

1. Liang, W., Guan,W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., et al. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 21, 335–337.
2. Dai, M., Liu, D., Liu, M., Zhou, F., Li, G., Chen, Z., Zhang, Z., You, H., Wu, M., Zheng, Q., et al. (2020). Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* Published online April 28, 2020. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>.
3. Yu, J., Ouyang, W., Chua, M., and Xie, C. (2020). SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* Published online March 25, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>.

Tabla 1. Datos clínicos y epidemiológicos.

	Total (N=22)	Porcentaje %
Datos epidemiológicos		
Mujeres	9	40.9
Hombres	13	59.09
Edad mediana (intervalo)	71.48 (30.46-92.35)	
Patología hematológica		
Linfoma foliular	5	22.72
Linfoma BDCG	2	9.09
Linfoma Hodgkin	2	9.09
LLC-B	1	4.54
MM	2	9.09
Amiloidosis AL	1	4.54
SMD	4	18.18
NMP	4	18.18
LAM	1	4.54
Terapia previa		
1 línea	18	81.81
2 líneas	3	13.63
3 o más	1	4.54
Tipo de tratamiento		
Quimio-inmunoterapia	19	86.36
TASPE	2	9.09
EPO	3	13.63
Necesidad de ingreso		
Ingreso planta	16	72.72
Estancia (mediana y rango)	13 (2-45)	
Ingreso UCI	3	13.63
Estancia (mediana y rango)	15 (5-18)	
Reingreso	5	22.72
Tratamiento recibido		
Antibiótico	17	77.27
Hidroxiquina	11	50
Antiviral	7	31.81
Corticoide	7	31.81
Tocilizumab	3	13.63
Inmunoglobulinas IV	1	4.54

Tabla 2. Datos de laboratorio.

Datos de laboratorio	Mediana	Rango
Hemoglobina g/dl (13-17.4)	11.5	7.3-13.9
Leucocitos x10 ⁹ (4-11)	4.21	0.4-23.2
Neutrófilos x10 ⁹ (1.6-7)	2.85	0.1-13.8
Linfocitos x10 ⁹ (0.8-1)	0.75	0.2-8.9
Plaquetas x10 ⁹ (150-450)	152.5	44-662
PCR mg/l (0.1-5)	24	1.2-300
Procalcitonina ng/l (0.05-0.5)	0.16	0.1-3.6
Dímero D microg/l (0-500)	815	341-29849
Fibrinógeno mg/dl (200-400)	710	241-1034
Ferritina ng/ml (30-400)	900.5	75-4183

PB-100**IMPACTO DE COVID-19 EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS Y ONCOLÓGICOS: EXPERIENCIA DEL INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA (ICO) DE GIRONA**

Quiñones Teresa¹, Moret Carla¹, Coll Rosa¹, Osca Gemma¹, Carmona Carmen¹, Tuset Esperanza¹, Gallardo David¹

¹Hospital Josép Trueta

Introducción: La actual pandemia por SARS-CoV-2 ha causado un gran impacto en nuestra sociedad, siendo su mortalidad mayor en los pacientes con cáncer según la literatura publicada hasta la fecha. Las principales hipótesis que intentan explicar este hecho defienden que la linfopenia y los diferentes esquemas terapéuticos son los responsables de este aumento de la mortalidad, si bien no se ha comparado la evolución entre los pacientes con enfermedades oncológicas y hematológicas. El objetivo del presente trabajo es comparar pacientes oncológicos y hematológicos que padecen SARS-CoV-2 a fin de identificar variables demográficas, clínicas y analíticas que puedan mostrar diferencias significativas.

Material y métodos: Se han registrado pacientes con enfermedades onco-hematológicas de nuestro centro que hayan sido diagnosticados positivamente mediante PCR para COVID-19 desde el 1 de marzo del 2020 hasta el 30 de junio del 2020. A continuación, se recogieron múltiples variables demográficas, analíticas (al diagnóstico y durante el seguimiento) y clínicas, incluyendo el tipo de enfermedad onco-hematológicas, su estado en el momento del diagnóstico, la línea terapéutica actual, si recibieron tromboprolifaxis, el tiempo de hospitalización, la posible adquisición de infecciones nosocomiales, entre otros.

Resultados: Se obtuvieron un total de 30 pacientes hematológicos y 28 oncológicos diagnosticados de SARS-CoV-2. Al realizar los contrastes estadísticos de las diferentes variables registradas entre ambos grupos no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en variables demográficas (edad, el sexo, antecedentes patológicos asociados a peor pronóstico de SARS-CoV-2), en la actividad o inactividad de la enfermedad de base, la administración de quimioterapia previa a la infección por COVID-19, presencia de coagulopatía o enfermedad tromboembólica, necesidad de intubación orotraqueal o ventilación mecánica no invasiva ni en la incidencia de *exitus*; entre otras variables estudiadas. En cambio, sí se halló una cantidad de neutrófilos significativamente inferior en los pacientes hematológicos (media de 3243.57 neutrófilos/ μ L vs 5376.92 neutrófilos/ μ L, p-valor=0.012), así como valores de procalcitonina significativamente menores (0.09 ng/mL en pacientes hematológicos frente a 0.67 ng/mL en oncológicos, con p-valor de 0.0035). También se evidenciaron diferencias significativas en la cifra de fibrinógeno (media de 510.07 en el grupo de estudio frente a 777.13 en el grupo oncológico, con p-valor<0.0005) y en el número de procesos sépticos, habiendo solamente un caso en el grupo de pacientes hematológicos (3%) frente a 11 en el grupo control (39%), siendo el valor de p de 0.0008.

Conclusiones: Con los resultados obtenidos de nuestro centro no podemos demostrar diferencias en el momento del diagnóstico ni en el comportamiento clínico de la infección por SARS-CoV-2 entre los pacientes hematológicos ni oncológicos, así como tampoco se ha podido demostrar un incremento de las complicaciones trombóticas pese ser una población con riesgo incrementado de enfermedades tromboembólicas. Se necesitarían estudios con un mayor tamaño muestral o, tal vez, diseños prospectivos que pudieran aportar una mayor evidencia científica.

Declaración de conflicto de intereses: Todos los autores involucrados en el presente trabajo no tienen conflictos de interés a declarar

PB-101**LA TRANSFUSION ALOGENICA DE CONCENTRADO DE HEMATIES EN EL ESTADO DE ALARMA ESPAÑOL EN EPOCA DE PANDEMIA POR COVID-19 EN EL HOSPITAL ALVAREZ BUILLA DE MIERES**

Bobes Fernández A.M.¹, Taboada Alameda F.¹, Fernández Bobela R.¹, Ramirez Garcia I.¹, Chamorro Fernández C.¹

¹Hospital Vital Álvarez Builla. Mieres

Introducción. El año 2020 quedará marcado en la historia mundial por la pandemia por COVID19 declarada por la OMS tras un brote de coronavirus en China a finales de 2019. El 14 de marzo de 2020 el presi-

dente del gobierno español, Pedro Sánchez, declaró el estado de alarma en todo el territorio nacional mediante el Real Decreto 463/2020 con el fin de gestionar la crisis sanitaria producida por la COVID-19. Este hecho modificaría de forma radical la situación económica, social y sanitaria del país, llevando a este a un confinamiento social estricto que duró desde el 14 de marzo de 2020 al 2 de mayo de 2020.

Metodo: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo llevado a cabo en nuestro centro (Hospital Comarcal Álvarez Builla de Mieres) que analiza las transfusiones de hematies realizadas durante el periodo de confinamiento por la pandemia y comparándolo con el mismo periodo de los tres años anteriores. Del mismo modo, también analizamos los servicios transfusores y su evolución en el tiempo.

Resultados: En el año 2017 se transfundieron en nuestro centro durante el periodo de tiempo mencionado 288 concentrados de hematies (142 en especialidades médicas y 146 en especialidades quirúrgicas). En el año 2018, fueron 246 (145 en especialidades médicas y 101 en quirúrgicas). En el año 2019, se contabilizaron un total de 236 (104 en especialidades médicas y 132 en especialidades quirúrgicas). En el mismo periodo del año 2020 fueron transfundidas solamente 110 unidades (59 en especialidades médicas y 51 en quirúrgicas). La media transfusional en los tres años anteriores fue de 256 bolsas, por las 110 unidades de este año. Esta diferencia supone una reducción del 58% de unidades transfundidas debido a la pandemia. En cuanto a las especialidades transfusoras, se ha visto una disminución muy importante en servicios quirúrgicos por la suspensión de las cirugías programadas. Un ejemplo destacable es traumatología o cirugía general, cuyas transfusiones se han visto disminuidas hasta un 13% y un 40% respectivamente de lo que venía siendo habitual en los tres últimos años. Es llamativo que también desde el servicio de urgencias la petición de unidades de hematies haya disminuido muy considerablemente, pasando de una media de 76 transfusiones en los últimos años a tan solo 29 en este año, lo que supone una disminución del 62% de lo habitual.

Conclusiones: Han disminuido a más de la mitad las transfusiones de concentrados de hematies en nuestro centro, hasta alcanzar el 42% de lo habitual. Es llamativo que no solo las especialidades quirúrgicas hayan disminuido la cantidad a transfundir debido a la cancelación de cirugías programadas, sino que en todas y cada una de las especialidades médicas ha habido una clara disminución. Algunos ejemplos claros de servicios médicos muy transfusores son Urgencias con una disminución del 62% de lo habitual o el servicio de hematología que solo alcanza el 28% de lo habitual. El miedo de la población a infectarse en los centros sanitarios y por lo tanto no acudir a urgencias o a consultas externas ha podido ser una de las causas del claro ahorro de sangre. De paso también se ha comprobado que año a año disminuye el número de unidades transfundidas, esto quizás sea debido a nuestra consulta de ahorro de sangre. Del mismo modo hemos visto que las transfusiones en nuestro servicio de hematología han ido disminuyendo en torno un 10-15% cada año, hallazgo que achacamos a las nuevas terapias para el tratamiento de discrasias hematológicas.

PB-102**ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS IG G FRENTE A LA PROTEINA S DEL SARS-COV2 EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON INFECCIÓN POR COVID-19. EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

Cobo Rodríguez M^a Teresa¹, Bustelos Rodriguez Rosalía¹, Pérez Calle Guillermo¹, Gómez Sanz Elvira¹

¹Hospital Universitario del Sureste

En el momento actual no se conoce el estado de inmunidad adquirida y su duración en los pacientes que han pasado la infección por covid-19. En este debate abierto, para los pacientes inmunodeprimidos por enfermedades hematológicas o sus tratamientos, el desarrollo de inmunidad puede suponer un nuevo reto dado su riesgo inherente de infecciones. Se incluyen en el estudio 12 pacientes: 7 hombres y 5 mujeres, mediana edad: 67 años (33-90) en tratamiento/seguimiento activo para enfermedad hematológica desde marzo-julio 2020. Se incluyeron pacientes con situación clínica/radiológica compatible con enfermedad por SARS-Cov2 y casos probables con enfermedad paucisintomática pero con contactos de riesgo. El estudio de seroprevalencia de anticuerpos Ig G frente a la proteína S del SARS-CoV2 se ha realizado con el test cuantitativo por CLIA. Al diagnóstico se pudo confirmar PCR positiva en 6 pacientes: 1 caso asintomático, 5 casos clínica/radiológicamente compatibles. PCR negativa en 5 pacientes: 4 paucisintomáticos

y 1 clínica/radiológicamente compatibles. Un caso no se realizó PCR pero clínica y familiar afecto. Las enfermedades hematológicas de los pacientes eran: Mieloma Múltiple (MM) 3 casos: 1 PCR positiva, 1 negativa, 1 no realizado; Linfoma no Hodgkin (LNH) 6 casos: Difuso cel grande (3): 1 PCR positiva /2 negativa y LNH Manto (1) con PCR positiva; LNH folicular (2): 2 PCR negativa; PTI (1) y Tricoleucemia (1) ambos con PCR positiva.

Resultados: hasta el momento 5 de los 12 pacientes han desarrollado Ac IgG positivos (pendientes resultados en 2 pacientes) y 1 no realizado por pérdida de seguimiento. De los 5 pacientes con detección de IgG, 4 pacientes precisaron ingreso hospitalario por la infección y solo uno de ellos tuvo enfermedad paucisintomática. Un paciente con PCR positiva al diagnóstico y enfermedad grave no ha desarrollado anticuerpos.

Conclusiones: A pesar de ser una serie escasa, y las potenciales limitaciones en la sensibilidad según las técnicas de detección actuales, en torno a un 40% de los pacientes hematológicos estudiados han desarrollado anticuerpos IgG frente a la proteína S del SARS-CoV2. Son necesarios más estudios en la población general respecto al desarrollo de inmunidad frente a coronavirus para valorar sus implicaciones futuras.

PB-103

INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: INCIDENCIA EN NUESTRA ÁREA

Hoyos Brea Ana María¹, Raposo Puglia José Ángel¹, De Los Ríos De La Peña Ricardo¹, Guerrero Sánchez Francisca¹

¹Hospital Puerta Del Mar

Introducción: La enfermedad COVID-19, producida por el virus de la familia *Coronaviridae* SARS-CoV-2 fue detectada oficialmente en España el 31 de enero de 2020 en las Islas Canarias, confirmándose el primer caso en la península el 25 febrero 2020. Su rápida propagación y la consecuente saturación del sistema sanitario ante una enfermedad emergente escasamente conocida provocó el estado de alarma y confinamiento del pueblo español desde el 16 de marzo. El ámbito de la hematología, con pacientes severamente inmunodeprimidos, tuvo que afrontar cambios en la atención sanitaria de una población que se presuponía especialmente de riesgo, recomendándose modificaciones terapéuticas y poniendo en jaque terapias de alta complejidad.

Método: Estudio descriptivo que incluye los casos de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hematológicos en nuestra área sanitaria desde el inicio de la pandemia hasta el 30 de abril de 2020.

Resultados: En el periodo referido ingresaron en nuestro hospital un total de 116 pacientes por COVID-19. De ellos, detectamos 5 con patología hematológica, con predominio de varones y mediana de edad de 76 años. Las características se recogen en la Tabla 1. El criterio de ingreso se basó en la presencia de neumonía y/o gravedad clínica. Ninguno de los pacientes hematológicos presentó neutropenia al diagnóstico. Sí hubo diferencias en cuanto a la cifra de linfocitos y marcadores de actividad inflamatoria. Respecto a los síntomas predominantes destacaron la fiebre y tos (Tabla 2). La estancia media hospitalaria fue de 15 días. En 3 de los 5 casos la evolución fue favorable a pesar de la existencia de comorbilidades de riesgo. Los 2 restantes (nuevo diagnóstico y progresión neoplásica), no consiguieron superar la infección, destacando este último, con evolución inicial favorable y posterior reingreso y éxito a los 9 días. El tratamiento estándar, dirigido por el servicio de Infecciosas, se basó en la administración de hidroxilcloroquina, azitromicina y corticoides; si bien, los pacientes con tratamiento inmuno-quimioterápico activo precisaron inhibidores de interleukina (tocilizumab, anakinra). Uno de estos dos pacientes también recibió baricitinib, a pesar de lo cual reingresó con necesidad de ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos. (Datos referidos en la Tabla 3). Con más de un centenar de infectados bajo seguimiento ambulatorio sólo hemos detectado un caso en un varón de 78 años con leucemia linfática crónica sin tratamiento, que no presentaba criterios clínicos ni analíticos de gravedad y que fue tratado con hidroxilcloroquina.

Conclusiones: - La incidencia de infección por SARS-CoV-2 en nuestra área ha sido baja en comparación con otras poblaciones a nivel comunitario y nacional, especialmente en los pacientes hematológicos en los que se presuponía que dada su situación de inmunodepresión serían más susceptibles a la infección. - En los casos en los que la enfermedad

de base estaba controlada la evolución ha sido favorable, a pesar de presentar comorbilidades de riesgo y edad avanzada. - Aún está por esclarecer el manejo terapéutico idóneo del paciente hematológico con infección activa.

Declaro que no tengo conflictos de interés en este trabajo.

Tabla 1. Características y comorbilidades de los pacientes.

PACIENTE	EDAD/SEXO	PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA	SITUACIÓN ENFERMEDAD	TRATAMIENTO QUIMIO O INMUNOTERAPIA	OTRAS COMORBILIDADES
1	90M	Gammapatía monoclonal significado incierto	Estable	No	HTA Cardiopatía hipertensiva
2	76H	Linfoma difuso de célula grande B	Diagnóstico	No	-
3	77H	Leucemia mielomonocítica crónica	Estable	No (EPO)	HTA
4	72M	Mieloma múltiple	Controlada (negativización CM)	Sí (Lenalidomida-dexametasona)	HTA DM2 Cardiopatía isquémica
5	70H	Linfoma Folicular	Progresión	Sí (Ensayo clínico, 4ª línea de tratamiento)	-

Tabla 2. Clínica y biomarcadores al diagnóstico (Linfocitos/ μ L VN [1000 - 4000]; Ferritina VN [22- 275 ng/ml]; Dímero D VN 0 - 500 ng/mL).

PACIENTE	SIGNOS/SÍNTOMAS	LINFOCITOS	FERRITINA	DÍMERO D
1	Fiebre	630	1345	5735
2	Tos Disnea Rinorrea	1260	264.5	5227
3	Fiebre Tos	940	98.4	1767
4	Fiebre Tos Rinorrea Náuseas y vómitos Cefalea	450	362	1645
5	Fiebre Tos	950	502.2	0.931

Tabla 3. Evolución y tratamiento de la infección

PACIENTE	DÍAS ESTANCIA HOSPITALARIA	TRATAMIENTO ESPECÍFICO RECIBIDO	UCI	ÉXITUS	DÍAS CON CLÍNICA O HASTA RESOLUCIÓN NEUMONÍA
1	7	-	-	-	11
2	21	Hidroxilcloroquina Corticoides Azitromicina	-	SI	-
3	15	Hidroxilcloroquina Corticoides Azitromicina	-	-	10
4	13	Hidroxilcloroquina Corticoides Azitromicina Tocilizumab	-	-	30
5	10 + 9 (reingreso)	Corticoides Anakinra Baricitinib Tocilizumab	SI	SI	-

PB-104

INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE SEGOVIA

Torres Tienza A¹, Mosquera Tapia M¹, Cardos Gómez V¹, Díaz Valdés J.R¹, Zato Hernández E¹, García Mateo A¹, Valencia Castillo S¹, Lorenzo Jambriña A¹, Marcellini Antonio S¹, Olivier Cornacchia C¹, Queizán Hernández J.A¹

¹Complejo Asistencial Segovia

Introducción: La enfermedad por coronavirus (COVID-19), causada por SARS-CoV-2, supone una situación de emergencia sanitaria y una crisis de salud pública a nivel mundial, siendo la mortalidad del 8% en nuestro país. Existe escasa información sobre el riesgo y afectación por COVID-19 en pacientes hematológicos. El objetivo de nuestro estudio es identificar las características y valoración del impacto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con neoplasias y enfermedades hematológicas en nuestro centro.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de 31 pacientes hematológicos diagnosticados de COVID-19 desde el 12 de marzo al 13 de mayo de 2020 en el Complejo Asistencial de Segovia. Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos en el momento del diagnóstico, así como de su evolución.

Resultados: El 54,8% eran mujeres y el 45,2% varones. La mediana de edad fue de 77 años. Las patologías de base de los pacientes se describen en las Figuras 1, 2 y 3. De los pacientes oncohematológicos, sólo un 25,8% recibía tratamiento quimioterápico en el momento de la infección.

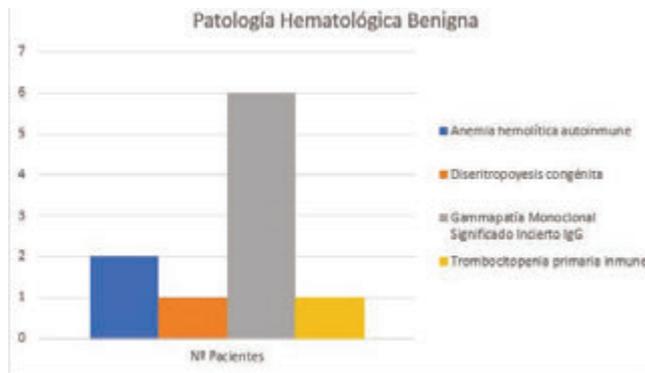


Figura 3.

En cuanto a la situación de su hemopatía, 29% se encontraban en remisión completa, 55% en enfermedad estable, 8% en remisión parcial y otro 8% en progresión. En el momento de la infección por SARS-CoV-2, la media de neutrófilos fue 4494/mm³ (13% presentaban menos de 1000/mm³) y de linfocitos 830/mm³ (64,5% con linfopenia). Los valores medios de plaquetas fue de 185880/mm³; de LDH, 327,1 U/L; de Ferritina, 1288 ng/ml y de Dímeros D, 3 µg/ml. Al diagnóstico, el 52% presentó fiebre; 55% tos, 45% disnea; 10% anosmia y 23% diarrea. Otros síntomas menos frecuentes (3%); cefalea, mareo, síncope, epistaxis y urticaria. 27/31 pacientes precisaron ingreso (29% sin oxigenoterapia, 45% con oxigenoterapia y 13% precisaron cuidados intensivos). Sólo 2 (6,5%) pacientes presentaron trombosis al diagnóstico. El 77% recibió Hidroxicloroquina, 45% Lopinavir/Ritonavir. 4 pacientes precisaron Tocilizumab, de estos, a uno se le añadió Anakinra. 3 pacientes recibieron Baricitinib, a dos de ellos se asoció Anakinra. El 50% recibió Metilprednisolona en bolos. El 38% fueron anticoagulados con Enoxaparina a dosis terapéutica. En cuanto a la mortalidad, 4 pacientes (13%) fallecieron por enfermedad COVID-19.

Conclusiones: De todos los pacientes hematológicos con COVID-19, la mayoría presentaban neoplasias hematológicas, de los cuales, la mayoría no recibían tratamiento activo. La neoplasia más frecuente fue el Linfoma No Hodgkin. La mortalidad fue del 13% en nuestra serie. Se objetivó trombosis en un 6,5% al diagnóstico y ninguno la desarrolló en el transcurso de la enfermedad. Se puede deducir de esto, que pese a la no posible disponibilidad de la cifra de pacientes diagnosticados de neoplasias hematológicas en la provincia de Segovia, sólo se infectaron 31 pacientes, con una mortalidad más elevada que la media en la población general. No obstante, sería interesante realizar más estudios sobre muestras más representativas y teniendo en cuenta más variables para llegar a conclusiones más robustas.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.

PB-105

SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS E INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Valenciano Martínez S¹, Sánchez Prieto I¹, García Suárez J¹

¹Hospital Príncipe de Asturias

Introducción: El síndrome de liberación de citoquinas es un síndrome inflamatorio sistémico agudo caracterizado por fiebre y disfunción orgánica múltiple asociado a niveles elevados de citocinas inflamatorias.

El grado de elevación de las citocinas y marcadores de inflamación se correlacionan con la gravedad del cuadro que puede desarrollarse en asociación a una infección vírica grave como la infección por el SARS-CoV-2. Nuestro objetivo es identificar las características clínicas y analíticas de los pacientes hematológicos con infección por SARS-CoV-2 ingresados en nuestro centro.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico de pacientes con neoplasias hematológicas con infección por SARS-CoV-2 objetivada mediante técnica de PCR en exudado nasofaríngeo entre los meses de marzo y mayo 2020. Las variables evaluadas fueron la edad, comorbilidades, neoplasia hematológica, estado de la enfermedad, marcadores analíticos proinflamatorios como PCR, ferritina e IL-6.

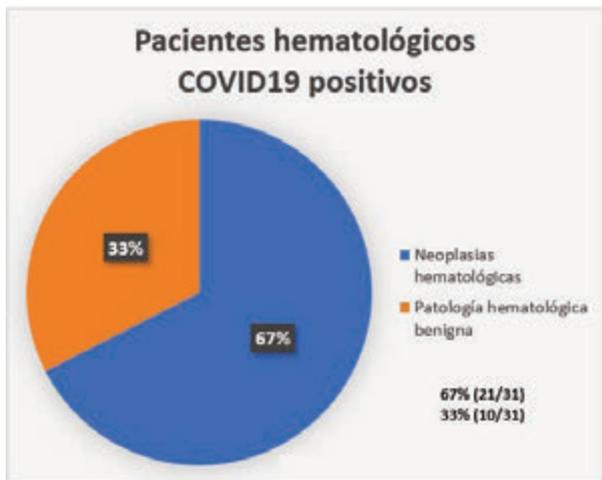


Figura 1

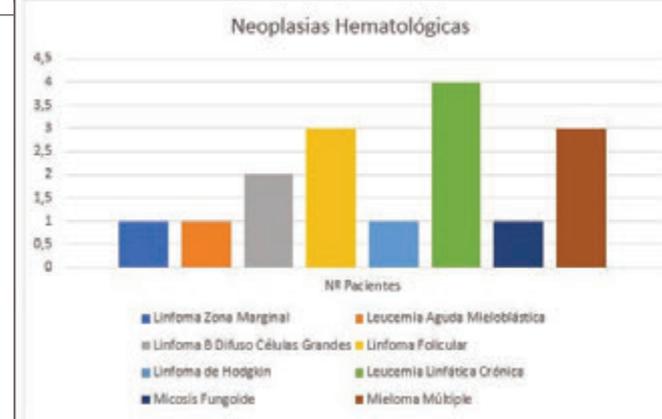


Figura 2.

Resultados: Ingresaron un total de 30 pacientes con edad media de 71 años (46 a 96 años), 60% varones. La enfermedad hematológica de base más frecuente fue Mieloma Múltiple 26,7% (n=8) junto a Linfoma no Hodgkin 26,7% (n=8) seguida de la Leucemia Linfática Crónica 16,7% (n=5). Un 53,3% (n=16) se encontraban en tratamiento activo para su enfermedad hematológica. Un 86,7% de los pacientes presentaban comorbilidades, siendo las más prevalentes: hipertensión (60%), dislipemia (33,3%) y diabetes (23,3%). Un 80% (n=26) presentaron neumonía grave secundaria a infección por SARS-CoV-2, un 10% (n=3) neumonía leve y un 3,3% (n=1) infección no complicada. De ellos 2 presentaron distres respiratorio grave. Se prescribió corticoterapia y tocilizumab a un 33,3% y 16,7%, respectivamente. La mortalidad fue de un 33% (n=10) con una edad media de 75,3 (56 a 96 años). Los datos de laboratorio estudiados en el contexto del síndrome de liberación de citoquinas fueron PCR, ferritina e IL6 como parámetros inflamatorios relacionados. En aquellos pacientes con mayor gravedad desde el punto de vista clínico y radiológico se observó que en aquellos con con neumonía grave, un 46% (n=12) presentaron PCR > 100 mg/l, un 62% (n=16) presentaron una ferritina > 350 ng/ml y un 27% (n=7) presentaron unos niveles de IL-6 > 20 pg/ml. Los únicos 2 pacientes con distres respiratorio presentaron unos niveles de PCR > 100 mg/l y Ferritina >350 ng/ml. Mientras que los valores de PCR se recogieron en el 100% de los pacientes y los valores de ferritina se determinaron en el 80% de los pacientes (n=24), los niveles de IL-6 se determinaron sólo en el 23% de los pacientes (n=7)

Conclusiones: A pesar del número reducido de pacientes estudiados, los resultados clínicos y analíticos recogidos sugieren que un subgrupo de pacientes hematológicos con infección por SARS-CoV-2 grave pueden haber presentado un síndrome de liberación de citoquinas. Aunque sabemos que la IL-6 es un hallazgo que apoya el diagnóstico del síndrome de liberación de citoquinas, dado que en nuestra muestra de pacientes sólo se solicitó en un 23%, no podemos correlacionar claramente la relación de los niveles de IL6 con su evolución clínica.

No existe conflicto de intereses.

PB-106

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE ASOCIADA A INFECCIÓN POR COVID 19 EN PACIENTE PEDIÁTRICO. A PROPOSITO DE UN CASO

García Lázaro Sandra¹, García Espeso Julia¹, Jacome Yerovi Cristina¹, Abalo Pérez Lorena¹, Berberana Fernandez de Murias Margarita¹, Sanchez Godoy Pedro¹

¹Hospital Universitario Severo Ochoa

La infección por SARS-Cov-2 es una enfermedad emergente, que destaca por su afectación a nivel pulmonar en forma de neumonía y síndrome respiratorio agudo junto con complicaciones asociadas. Aunque su fisiopatología se encuentra actualmente en estudio, la evidencia aboga por un síndrome hiperinflamatorio con la consecuente liberación de citoquinas asociadas, así como un espectro más amplio que incluye entre otras complicaciones, trastornos autoinmunes como la trombocitopenia y la anemia hemolítica. Presentamos el caso de una mujer de 13 años que acudió a Urgencias pediátricas por febrícula de una semana de evolución, asociando cefalea frontal de tipo opresivo y dolor abdominal sin presentar otra sintomatología. Como antecedentes familiares destaca padre con sospecha de enfermedad por Covid 19 y antecedentes de psoriasis cutánea y madre con tiroiditis de Hashimoto. Ante la sospecha clínica de enfermedad por Covid 19 se realiza prueba de PCR que resultó positiva. Es estudiada en nuestro servicio por presentar en analítica de Urgencias, una hemoglobina de 6,3 g/dL, hematocrito de 17,8%, volumen corpuscular medio de 90,4 fL, asociado a datos de hemolisis como aumento de bilirrubina total de 1,9 g/dL, LDH de 458 U/L, haptoglobina < 7,38 mg/dL y reticulocitos de 301.600 mm³. En el frotis sangre periférica observó anisopoiquilicitosis con presencia de esferocitos, macroovalocitos y policromatofilia y un normoblasto por cada 100 células. Además de un test de déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa que resultó negativo. ANAs y ENA fueron negativos, así como las serologías para otros virus. Ante la sospecha de anemia hemolítica autoinmune en el contexto de enfermedad por Coronavirus se realizó estudio inmunohematológico: grupo sanguíneo A negativo, negativo para E y C, positivo para e, c, K, MNS, Jka, Jkb. Coombs directo positivo poliespecífico 4+, IgG4+, C3d negativo con un título cuantificable de 128 (score79). Escrutinio de anticuerpos irregulares positivo detectán-

dose autoanticuerpo de especificidad panaglutinina que actúa contra todos los hematíes en medio potenciador LISS y albúmina (descartándose aloanticuerpo asociado antes la ausencia de transfusiones y gestaciones previas). Pruebas cruzadas incompatibles en LISS y albúmina respetando fenotipo. Durante su ingreso se inicia tratamiento con metilprednisolona y ácido fólico. Permaneció estable hemodinámicamente, presentando episodio autolimitado de epístaxis unilateral sin otras complicaciones. Presentó posteriormente prueba de PCR negativa de coronavirus con aparición de anticuerpos IgG positivos y mejoría progresiva de niveles de hemoglobina alcanzando una hemoglobina al alta de 10,6 g/dL. La incidencia anual de anemia hemolítica autoinmune en la edad pediátrica se estima en torno a 0,8 – 1,25 casos por cada 100.000 niños. Encontrándose en la literatura un solo caso de anemia hemolítica autoinmune en un paciente de 17 años asociado a COVID19 y 9 casos en pacientes adultos. Es sabido que las infecciones virales desencadenan citopenias autoinmunes. Por lo tanto, es asumible que la infección actual por el nuevo coronavirus SARS-COV-2 pueda desencadenar al igual que otros virus de esta familia episodios autoinmunes como anemia hemolítica en estos pacientes, sobre todo en aquellos que presentan cierta predisposición, como disregulaciones en el sistema inmune y procesos linfoproliferativos asociados.

Sin conflictos de interés.

PB-107

ADAPTACIÓN TECNOLÓGICA Y CUIDADOS AL ENFERMO HEMATOLÓGICO EN EL HU INFANTA ELENA DURANTE LA CRISIS COVID 19

Naya Errea Daniel¹, Bermejo Martinez Laura¹, Beltran Alvarez Pilar¹, Llamas Sillero Pilar², Cordoba Mascuñano Raul², Martos Martinez Rafael³, Collados Arroyo Virginia¹, Herranz Muñoz Clara¹, Pascual Martinez Adriana¹

¹H U Infanta Elena; ²H U Fundación Jimenez Diaz; ³H General De Villalba

Desde el inicio de la crisis (9 de marzo de 2020), el servicio de hematología del HUIE se fue transformado completamente para ajustarse a las nuevas necesidades que demandaba la pandemia, sin descuidar la atención que requieren los pacientes hematológicos. Desde el inicio, se trabajó para diferenciar los pacientes que de forma estricta debían acudir al hospital de aquellos que podían ser atendidos de forma telemática a través del Portal del Paciente, una plataforma informática disponible para todos nuestros pacientes que permite su interacción directa con el médico mediante formularios de preguntas destinadas a una valoración precisa, dirigida y continuada. Esta herramienta estaba ya presente en nuestra actividad diaria, pero ha sido fundamental a la hora de transformar rápidamente la atención sanitaria. Los pacientes de edad más avanzada o con dificultades para manejar el Portal del Paciente, eran atendidos de forma telefónica. A través del Portal hemos podido también realizar el ajuste de anticoagulación con acenocumarol mediante la determinación de INR domiciliario, reduciendo el riesgo de acudir al hospital para control en las salas habituales. Siguiendo las indicaciones de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, en aquellos pacientes que no disponían de la opción de control domiciliario, se amplió el tiempo entre revisiones o cambió el tratamiento anticoagulante oral por heparinas de bajo peso molecular, sin precisar iniciar tratamiento con anticoagulantes de acción directa en indicaciones fuera de financiación. En esta línea de limitar al máximo los desplazamientos, desde el servicio de Farmacia, nació la iniciativa de enviar a domicilio aquellos tratamientos de dispensación hospitalaria. Respecto al Servicio de Donación de Sangre, se redujo el número de donantes simultáneos en la misma sala para mejorar la seguridad y se limitó el horario de atención por reubicación de parte del personal, por lo que el número de donantes esperado disminuyó. Para contrarrestar esta situación, se transmitieron mensajes a través de redes sociales, llamamientos a colegios y empresas del municipio, así como mensajes directos a donantes habituales, siendo nuestra prioridad mantener la seguridad de los donantes. Para analizar la gestión de la crisis en nuestro servicio obtuvimos los datos de actividad asistencial en los diferentes ámbitos de nuestro servicio a través del equipo de sistemas informáticos desde el 1 de marzo hasta el 24 de abril, momento en el que la dirección del hospital decidió iniciar progresivamente la actividad habitual. Como dato de comparación hemos recogido los mismos datos entre el 1 de marzo y el 24 de abril de 2019. Por último, recogimos la incidencia de casos positivos de COVID-19 entre los pacientes oncohematológicos.

Los datos obtenidos muestran que en ningún caso se ha retrasado o suspendido un tratamiento en el servicio de hematología. La actividad del hospital de día y de la farmacia hospitalaria se ha visto incrementada. Este incremento se justifica por la variabilidad de diagnósticos que se puede observar entre dos fechas aisladas, independientemente de la crisis sanitaria; sin embargo sostiene nuestra iniciativa de no retrasar ni suspender ningún tratamiento necesario. La actividad de control de anticoagulación se ha visto reducida, tal y como propuso la SETH, para evitar visitas no completamente necesarias al Hospital. No pudimos compensar la reducción del número de donantes. El mantenimiento de la actividad no ha aumentado el riesgo infeccioso de nuestros pacientes gracias a las medidas de seguridad adoptadas de forma temprana.

No existe conflicto de intereses

- Abad Motos Ane 105
 Abad-Santos Francisco 228
 Abáigar María 72, 75
 Ábalo Lorena 419
 Abalo Pérez Lorena 368, 425
 Abando Casuso M 326
 Abdelfatah Mohamed Sucaina 288, 392
 Abella Eugenia 13, 66, 138
 Abellan Sanchez R 70
 Abío Calvete M.O. 343
 Abío Calvete María De La O 189
 Abio María de la O 37
 Abollo Jiménez F. 139
 Abraira Santos Víctor 88
 Abril Laura 367
 Abril Sabater L 173
 Abril Sabater Laura 19, 265, 296
 Abrisqueta Costa P 82, 249
 Abrisqueta Costa Pau 87, 91, 100, 210
 Abrisqueta P 88
 Abrisqueta Pau 66
 Abuín Blanco A 30, 298
 Abuín Blanco Aitor 131
 Acedo Dominguez Natalia 104, 280
 Acedo Rodríguez A 157
 Acevedo García Rosa 307, 314, 342
 Acevedo García Rosa María 15, 229, 318, 383
 Achury Carlos 84
 Acosta Fleitas Cynthia 39, 155, 160, 212, 272, 288
 Adán Pedroso Rosa María 344
 Adès Lionel 71
 Adrian Alegre 99
 Afonso Carolina 205
 Agirre Xabier 12, 136
 Aguadero Acera Vicente 170
 Aguado Bueno B 152
 Aguado Bueno Beatriz 104, 277, 280
 Aguila S 130
 Aguilar Balta A 366
 Aguilar Balta Andre 137
 Aguilar Balta Luiz André 364
 Aguilar Carlos 67, 72
 Aguilar Franco Carlos 78
 Aguilar Sánchez M 252, 278, 400, 403
 Aguilar-Garrido P 9, 48, 321
 Aguilar-Guisado M 323
 Aguilera Carmen 8, 295
 Aguilera Diaz Almudena 26
 Aguinaco Culebras Reyes 364
 Aguirre Lazkano M. Lourdes 122, 254
 Aguirre Paula 26
 Aguirregomezcarta García Fernando 194
 Ahmadi Sabbagh Abdolah 392, 417
 Ainciburu Marina 25, 69
 Aires P 275
 Aitken M 48
 Aláez Concha 332
 Álamo José Ramón 342
 Álamo Moreno José Ramón 242, 253, 309, 312
 Alarcón Tomás Ana 253, 309
 Alberdi García del Castillo C 143, 192
 Alberich Maria Pilar 215
 Alberich MP 174, 224
 Albiño Salazar Karen Gabriela 189, 349
 Albiño Salazar KG 300, 343
 Albiol Nil 198
 Albiol Zamora Nil 199
 Albo López M^a del Carmen 386, 408
 Albo López María del Carmen 150
 Alburquerque Prieto C. 154, 230, 306, 307, 405, 408
 Alcalá A 41
 Alcalde Mellado P 390
 Alcalde Mellado Patricia 285
 Alcaraz Quiles José 200
 Alcaraz-Quiles J 325
 Alcoceba Miguel 84, 94, 113, 409
 Alcocer M. 418
 Alegre Amor A 152
 Alegre Amor Adrián 104, 277, 280, 305
 Alegre Félix 98
 Alfayate Lobo Ana 33, 38, 40, 41, 43, 100, 105, 151, 183, 184, 228, 338, 363
 Alfonso Ana 69, 81, 235
 Alfonso Piérola A 57
 Alfonso Piérola Ana 26, 80
 Algar Ester 161
 Algarra Algarra L 16, 356
 Algarra Algarra Lorenzo 382
 Algarra L 60
 Algarra Lorenzo 52
 Alignani Diego 7, 25
 Aliste Fernández Miguel 170
 Aliste Santos C 30, 298
 Aljarilla Medina Alba 234
 Alkorta Eizaguirre Aitziber 309
 Allain-Maillet Sophie 135
 Allegue María J 167
 Almagro Torres F 21, 389, 407
 Almeida Calpe Alberto 320
 Almela Gallego Ágata 233, 392, 417
 Alonso Aldama I 300
 Alonso Aldama M.I. 343
 Alonso Alonso A 306
 Alonso Alonso Arancha 301
 Alonso del Rio R 371, 373
 Alonso del Rio Rodrigo 331
 Alonso Domínguez JM 57
 Alonso Domínguez Juan Manuel 43, 127, 222
 Alonso Escobar Nieves 223
 Alonso Fernández R 144, 146, 148
 Alonso Gutiérrez P 192
 Alonso JM 73
 Alonso José María 8
 Alonso N 48
 Alonso Nogués Eva 19
 Alonso Prieto Carmen 170, 178
 Alonso Prieto CM 174
 Alonso Rafael 135
 Alonso Rosalía 100, 342
 Alonso Trillo Rosalía 242, 253, 309, 312
 Alonso Vence N 30, 298
 Alonso-Domínguez Juan Manuel 134
 Alonso-Saladrigues Anna 83
 Altadill Mireia 66
 Altimiras Lidia 36
 Altuna Mongelos Ane 201, 202, 309
 Aluez-Auson MC 99
 Alvarelos Outeiro M. 306, 307
 Álvarez A 143, 192
 Álvarez Alberto 127
 Álvarez Brito A 374, 375
 Álvarez Brito AN 164, 165, 377, 417
 Álvarez De Andres S 70
 Álvarez Ferrer Carlos 200
 Álvarez Flores Beatriz 172
 Álvarez Larrán A 47
 Álvarez Larrán Alberto 131, 238, 255
 Álvarez Martínez Eva 334
 Álvarez N 44, 206
 Álvarez Noemí 49
 Álvarez Puente Diana 7
 Álvarez R 56
 Álvarez Rodolfo 219, 223
 Álvarez Sanchez A.I. 344
 Álvarez Sánchez Ana Isabel 369
 Álvarez Sánchez-Redondo N 180
 Amarilla Lanzas I.F. 414
 Amarilla Lanzas Irene 232, 246, 308, 368, 411
 Amarilla Lanzas Irene Florencia 295, 397, 421
 Amat Paula 146
 Amaya Aguilar Isabel 336
 Amer Salas N 136
 Amer Salas Neus 237, 298
 Amigo Lozano Mariluz 24
 Amigo M.L 211
 Amores Martin Aranzazu 317

- Amorós C 182
 Amunarriz Agueda Cristina 269
 Amundarain Ane 12, 136
 Amutio Díez E 82
 Amutio Díez Elena 290, 302
 Amutio Díez María Elena 175, 401
 Amutio Díez ME 239, 381
 Anaya Aznar Pilar 223
 Ancín Arteaga Idoya 175
 Ancín Arteaga Idoya María 197
 Ancín Arteaga IM 239
 Idoya Idoya 61
 Ancochea Serra Águeda 19
 Ander Atucha J 108
 Andrade Campos Marcio 31, 125, 245, 350
 Andrade M 125
 Andrade-Campos M 381
 Andrade-Campos Marcio 133
 Andrade-Campos Marcio Miguel 131
 Andrades Valezquez B 252, 278, 400, 403
 Andrés Esteban Eva María 284
 Andrés Hernández N 192, 232, 247
 Andrés Hernández Noelia 419
 Andrés Pretel F 16
 Andrés-Zayas C 113
 Andrés-Zayas Cristina 166
 Andreu R 88
 Andreu Rafa 5, 146
 Andreu Sánchez P 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Anduaga Lescano E 287
 Angela Blanco 243
 Angomas Jiménez EB 192, 247
 Angona-Figueras A 130
 Angós Segura José Antonio 421
 Angós Vázquez S. 414
 Angós Vázquez Sonia 232, 246, 295, 308, 368, 397, 411, 421
 Anguita E 176
 Anguita J 113, 114, 115
 Anguita Javier 20, 34, 155, 166, 266, 353
 Anguita Manuel 228
 Anguita Velasco Javier 105
 Antelo Caamaño María Luisa 105
 Antelo Rodríguez B 30, 298
 Antón A 182
 Antón Alicia 27
 Antonio Cruz Guerrero 376
 Aparicio Clara 54
 Aparicio Pérez Clara 117, 261
 Aparicio Ríos Pilar 317
 Araguás Arasanz Carmen 364
 Arambarri Oyarzabal Amaia 190, 201, 202
 Arana Berganza P 13
 Aranda D 373
 Aranguren Azparren A 154
 Aranguren Azparren Alicia 160, 375
 Aranguren del Castillo Laura 175, 401
 Arbeteta Juanís J 153, 325
 Arbeteta Juanis Jaime 150, 151, 273, 276
 Arcas Vega M^a Remedios 395
 Arcos Carmona MJ 190
 Ardaiz Labairu M.A. 306, 408
 Areizaga Atela N 306, 405
 Arenas Alicia 49
 Arenas Santos P 82
 Arencibia Villagrà María Luisa 1 416
 Arenillas Leonor 31, 125, 245
 Arenillas Rocha Leonor 291
 Arévalo-Vargas Isidro 133
 Argemi Josépmaría 98
 Argoitia Ituarte Nagore 254
 Argudo Ana 36
 Argudo Ramírez Ana 32
 Argüello de Tomás Miguel 289
 Argüello Marina M 356, 379
 Argüello Marina María 186, 344, 347
 Arguiñano Pérez José M^a 210
 Arias Arias Angel 62
 Arias Sampetro Jesús Antonio 324
 Ariceta B 28
 Ariceta Beñat 26
 Arnal Magdalena 66
 Arnan M 112
 Aman Monserrat 58
 Arnan Montse 51
 Aman Sangerman M 57, 213
 Arnán Sangerman Montserrat 71, 210, 220
 Arnao Herraiz Mario 135, 180
 Arnau Mario 146
 Arostegui Juan 64
 Aróstegui Juan Ignacio 39, 143
 Aroyo Rodríguez José Luis 116
 Arquero T 77
 Arqueros Víctor 54
 Arranz E 379
 Arratibel Zalacaín Nerea 122, 254
 Arrébola Ramírez María Monsalud 203
 Arriazu Elena 53
 Arribalzaga Juaristi Karmele 99
 Arribas Arnaiz Ana Isabel 203
 Arrizabalaga Amuchastegui Beatriz 33
 Arrontes Caballero Enrique 283
 Arroyo Ignacio 161
 Arroyo José Luis 105
 Arroyo Rodríguez José Luis 260
 Arroyo Rubio Ana 122
 Arruga Manzano Ana María 105
 Artaza Miñano G 306
 Artola Urain M. Teresa 254, 309
 Arzuaga Mendez J 239, 381
 Arzuaga Mendez Javier 175, 183, 197, 242, 290, 302, 379
 Asensi Pedro 78
 Asensio del Río A.1 414
 Asensio Del Río Agustín 411
 Askari Elham 323
 Aspa Cilleruelo JM 356, 379
 Aspa Cilleruelo José María 186, 347
 Aspas Requena Gaspar 200, 351
 Assaf C 313
 Asso Ministral Laia 32
 Astibia Bea 118
 Astibia Beatriz 118, 208, 216
 Astibia Mahillo Beatriz 64, 226, 281, 283
 Astigarraga Aguirre Itziar 344
 Astudillo Romero IL 136
 Astudillo Romero Ivonne Lizett 237, 298
 Atance Pasarissas Mireia 222
 Atucha Aresti L 239
 Avaria Amparo 146
 Avaria Navalón Amparo 180
 Avellaneda Molina M.C. 344
 Avendaño Alejandro 409
 Avendaño Castañeda Emmanuel 270
 Avendaño Pita Alejandro 45, 317
 Avery Eric J. 205
 Avetisya Gayane 5
 Avetisyan Gayane 217, 235
 Avila Idrovo LF 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Avilés García M 157
 Awol Rahinatu 39, 258
 Ayala Díaz Rosa 24, 85
 Ayala Díaz R 180, 395, 400, 403
 Ayala R 44, 89, 206
 Ayala Rosa 49, 196, 252, 278
 Aymerich Gregorio M 93
 Aymerich Marta 64
 Azaceta Gemma 167
 Azevedo Joana 240
 Azibeiro Melchor Raul 113
 Azriel Mira Sharon 328
 Baca C 112
 Baca Cristina 295, 367
 Badell Serra Isabel 33, 124
 Baek Marshall 68
 Baena Gimeno M 28

- Baena Gimeno Manel 33, 39, 42
 Baeza L 92, 303
 Bagot M 313
 Baile González Mónica 87, 91, 100, 113, 317
 Baile Mónica 409
 Bailén R 113, 114, 115
 Bailén Rebeca 58, 120, 266, 353
 Balague O 291
 Balagué Ponz Olga 86, 94
 Balaguer-Roselló Aitana 120
 Balas López Antonio 105
 Baldaia A 371
 Balerdi Malcorra Amaia 401
 Ballester Ruiz María del Carmen 97
 Ballesteros Martin Inmaculada 203
 Ballina Martín Belén 392, 417
 Balmaña Judith 132
 Baltasar Tello Patricia 100
 Bañas Llanos H 190
 Bandrés Elizalde E 405
 Banegas Deras Eduardo Josué 409
 Bao Pérez L 30, 298
 Barba Pere 168, 207
 Barba Suñol P 82, 249
 Bárcena C 9, 89
 Bárcena Carmen 85
 Bardón Cancho Eduardo Jesús 43
 Barea García Luisa María 105
 Bárez Abelardo 8
 Barez García Abelardo 100, 141, 142
 Bargay Joan 1, 72, 167, 236
 Bargay Lleonart J 136
 Bargay Lleonart JJ 213
 Bargay Lleonart Joan Josép 220
 Bargay Lleonart Juan 210
 Bargay Lleonart Juan José 237, 298
 Bargiela Iparraguirre J 176
 Barillari Giovanni 4
 Barona Galeano S 339
 Barragán Eva 5, 69, 171, 217, 235
 Barragán González Eva 24, 54
 Barredo Santamaría I 239
 Barrenetxea Cristina 243
 Barrio S 9, 44, 89, 206
 Barrio Santiago 85
 Barrios M 50
 Barrios Manuel 54
 Bastida José María 67
 Bastidas Gabriela 87
 Bastidas Mora G 306
 Bastidas Mora Gabriela 301
 Bastos Mariana 87, 332
 Bastos Oreiro M 292, 293
 Bastos Oreiro Mariana 87, 91
 Bastos Oreiro Mariana Beatriz 289
 Batalha Caetano PM 322
 Bataller A 47
 Bataller Álex 51, 55, 64, 76
 Bataller Torralba Alex 94, 209
 Batlle Massana Montserrat 19, 265, 407
 Batlle Montserrat 261
 Baumann T 291
 Baumann Tycho 64, 83, 86, 94, 95
 Baumann Tycho Stephan 85
 Bautista Carrascosa Guiomar 242, 253, 309
 Beà Silvia 61
 Bedini Chesa José Luis 200
 Bedini JL 325
 Bell Jill 71
 Bello José Luis 87
 Bello López JL 30, 298
 Bellosillo B 176, 381
 Bellosillo Beatriz 125, 245
 Bellosillo Paricio Beatriz 85, 131
 Beltrán Agullo Victoriano 274
 Beltran Alvarez P 335
 Beltran Alvarez Pilar 425
 Benavente Cuesta Celina 33, 41, 38, 40, 43, 151, 184, 338
 Benavente Cuesta Celina María 183, 228, 363
 Benavente-Cuesta C 31
 Bendana López A 30, 298
 Beneit Paola 58
 Beneit Villena P 57
 Beneit Villena Paola 301
 Beneitez David 37
 Benéitez Ángela 342
 Beneitez D 325
 Beneitez David 36, 37, 344
 Benéitez Fernández Ángela 242, 312, 322, 345
 Benéitez González Ángela 253, 309
 Beneitez Pastor David 32
 Benet C 77
 Benet Campos C 174
 Benet Campos Carmen 170, 178
 Beneyto Martin Pedro 349
 Benítez García A 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Benitez Hidalgo Olga 334
 Benitez Pilar 20
 Benitez-Ribas Daniel 83
 Benito Ana 256
 Benito Barbero Silvia 411
 Benito Laurentino 331, 332
 Benito Parra L 371, 373
 Benito Parra Laurentino 99
 Benito R 26, 50, 73
 Benito Rocío 3, 67, 72, 75
 Bento de Miguel Leyre 85, 97
 Bento Leyre 256
 Benzo-Callejo G 56
 Berastegui Nerea 25, 69
 Berberana Fernández de Murias Margarita 160, 368, 425
 Berberana Margarita 419
 Berenguer Romero María Dolores 388
 Berezo Garcia José Angel 419
 Bergua Juan Miguel 87
 Bergua Burgues Juan 24
 Bergua Burgués JM 190
 Bergua J.M. 60
 Bergua Juan-Miguel 52
 Bermejo Alfredo 331
 Bermejo Jesús Francisco 331
 Bermejo Martínez L 335
 Bermejo Martínez Laura 425
 Bermejo Vega N 190
 Bermúdez A 48, 339
 Bermudez Aranzazu 120
 Bermúdez Rodríguez 263
 Bermúdez Rodríguez Arancha 127
 Bermúdez Rodríguez Aranzazu 116, 260, 269
 Bernal Teresa 72
 Bernal del Castillo Teresa 24, 70, 76, 208, 236
 Bernal Noguera Sara 41
 Bernal Sánchez Mónica 76, 171
 Bernal T 77, 192
 Bernal Teresa 78
 Berrocal de la Fuente César Alberto 318
 Berruezo Maria José 210
 Berzal Rico R 294
 Besses Carles 125
 Betancor González L 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Bibiloni Laura 97
 Bienert Garcia A 164, 374, 375, 377, 417
 Bienert García AN 165
 Bigot-Corbel Edith 135
 Bilbao Sieyro Cristina 24, 29, 63, 128, 131, 239, 241
 Bizjak Angelo 254
 Bladé J 7
 Bladé Joan 1, 4, 11, 143
 Blanca Ferrer 46
 Blanchard María-Jesús 1
 Blanco Adoración 36, 132, 168
 Blanco Álvarez A 176
 Blanco Álvarez Adoración 32
 Blanco Andrés 98
 Blanco Barbero Socorro 175, 242
 Blanco Carmen 331

- Blanco G 179
 Blanco Gonzalo 66
 Blanco Juan Albert 21
 Blanco Laura 61, 98
 Blanco María Laura 41
 Blanco ML 70
 Blanco Muñoz Óscar 317
 Blanco Óscar 409
 Blanes Margarita 146
 Blanquer Blanquer M 138, 163, 264
 Blanquer Blanquer Miguel 271, 279, 286
 Blas López Carlos 43, 222
 Blázquez Goñi C. 380
 Blázquez Goñi Cristina 374
 Blázquez L 182
 Blázquez Laura 27
 Blázquez Maña Carmen Maria 320
 Blum Domínguez A 306
 Bobes Fernández A.M. 248, 361, 389, 393, 422
 Bobillo S 109
 Bobillo Varela S 82, 249
 Bocanegra Ana 342
 Bocanegra Pérez-Vizcaíno Ana Belén 242, 313, 345
 Bocanegra Pérez-Vizcaíno Ana 253, 322
 Bocanegra Pérez-Vizcaíno Ana B. 309
 Bohdan N 240
 Bolaños Calderón Estefanía 151, 228, 338, 363
 Bolaños Ceballos C. 307, 408
 Bolaños Monroy Begoña 155, 382
 Boluda Mireia 235
 Boluda Navarro Mireia 54, 171
 Boluda-Navarro M 74
 Boluda-Navarro Mireia 69, 217
 Bombín Canal Carolina 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Bonafonte Arruga E. 414
 Bonafonte Arruga Elena 368
 Bonafonte Arruga María Elena 295, 397
 Bonastre L 203
 Bonete Román Mónica Clara 185, 188, 200, 231, 288, 330, 358
 Bonis Izquierdo E 192, 232, 247
 Bonis Izquierdo Esther 419
 Boqué C 112, 125
 Boqué Concepción 127, 169
 Borrás Vives J 136
 Borrás Vives José 298
 Borrás Vives José Bartolo 237
 Borrero Borrego Asunción 155, 160, 187, 272, 288, 310, 341, 412
 Bosch Albareda F 82, 104, 249
 Bosch Albareda Francesc 100
 Bosch Benítez José Miguel 392
 Bosch F 109
 Bosch Francesc 228
 Bosch Francesc 36, 66, 132, 168
 Bosch Vilaseca Anna 258
 Botella Carmen 27
 Botella Prieto Carmen 24
 Botón Contreras E 300, 343
 Botta Cirino 14
 Botta Cirino 1, 11, 98
 Bougeon Sandrine 61, 179
 Bourantas Dimitrios 254
 Bourgeois García Monique 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Brañas Fátima 327
 Brás Gil 269, 270
 Bravo Carlos 378
 Breeze R. 154, 307, 408
 Breeze RJ 230, 405
 Breña Atienza J 10, 224
 Breña J 174
 Breña Joaquín 27, 215
 Brenner Benjamin 4
 Bretones Gabriel 7
 Briones Javier 258
 Briones Meijide Javier 254
 Briz M 326
 Brockbank J 204
 Brown Jennifer R. 68
 Brunet Mauri Salut 254
 Buelvas de la Ossa Katusca 218
 Buelvas Delaossa Katusca Mercedes 217
 Buelvas Delaossa KM 215
 Buendía Ureña B 144, 146, 148, 218, 257, 294, 395
 Buendía Ureña Buenaventura 17, 85, 103, 196, 201, 268, 270, 328, 337
 Buendía V 89
 Bueno Cabrera José Luis 105, 253, 345
 Bueno D 80
 Bueren Roncero Juan Antonio 124
 Bufí Roig Paula 35
 Buño I 113, 114, 115, 293
 Buño Ismael 166, 266
 Burgos Leire 7
 Burgos Rodríguez L 13
 Buschbeck Marcus 207
 Busnego Barreto MT 10, 224
 Busnego María Teresa 215
 Busnego MT 174
 Bussaglia Petrillo E 28
 Bustamante G 112
 Bustamante Gabriela 295, 367
 Bustamante Munguira Elena 318
 Bustelos Rodríguez Rosalía 422
 Busto Medina J. 418
 Bustos Martínez M 13
 Byrd John C. 68
 Cabada Giadás T. 307
 Caballero Ana Carolina 258
 Caballero Barrigón Dolores 317
 Caballero Barrigón MD 88
 Caballero Berrocal Juan Carlos 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Caballero Dolores 58, 120
 Caballero González Ana Carolina 254
 Caballero M. Dolores 409
 Caballero María Dolores 113
 Caballero Velázquez Teresa 166
 Cabañas Perianes V 138, 163, 264
 Cabañas Perianes Valentín 140, 141, 271, 279, 286, 365
 Cabanillas Nùñez Yolanda 223
 Cabello A 174
 Cabello Ana 215
 Cabello Clotet Noemi 338
 Cabello Sheila 187
 Cabero Almudena 409
 Cabero Becerra Martin Antonio 62
 Cabero Martínez Almudena 263, 317
 Cabezas de la Cruz Marcos 155, 341
 Cabezas de la Cruz Marcos Antonio 160, 187
 Cabezón Marco Marta 220
 Cabezudo Elena 13, 138
 Cabezudo Moreno Luis Miguel 141, 142
 Cabirta A 109
 Cabirta Touzón A 104, 249
 Cabrera Silva C 190
 Cabrero Calvo Mónica 45
 Cabrero Mónica 58, 113
 Cáceres Hernández S 190
 Cáceres M 206
 Calabuig Marisa 46, 78
 Calabuig Muñoz Marisa 220
 Calama Ruiz-Mateos V 304, 390
 Calama Ruiz-Mateos Virgilio 38
 Calasanz María José 14, 61
 Calasanz MJ 28
 Calasanz Abinzano María José 24
 Calasanz Abinzano MJ 70
 Calasanz María José 11, 12, 26, 167
 Calasanz MJ 176
 Calbacho María 268
 Calbacho Robles M 257
 Calbacho Robles María 328
 Calderón Cabrera C 250, 251
 Calderón Cabrera Cristina 38, 285
 Calderón López María Teresa 354
 Calleja-Cervantes María Eréndira 80, 81
 Callejas Charavía M 356, 379

Callejas Charavía Marta 186, 347
 Calo Pérez Aida 338
 Calo Pérez Aida 41, 151, 228, 363
 Calviño Cristina 81
 Calviño Sampedro Cristina 80
 Calvo Boyero Fernando 103, 201
 Calvo González Xavier 1 291
 Calvo Sánchez JA 156, 159, 326
 Calvo Sánchez José Alvar 127, 269
 Calvo Villas JM 350
 Calvo Villas José Manuel 352
 Calvo Xavie 125, 245
 Calvo Xavier 31, 66
 Camacho L 381
 Caminos Altuna Nerea 309
 Camos M 26
 Campano García A 192, 232, 247
 Campano Garcia Ana 419
 Campano Val Javier 223
 Campbell Philip 205
 Campo Adsuar Conrado 212
 Campo E 291
 Campo Elías 64, 95
 Campo Guerri E 93
 Campo Guerri Elias 86, 94
 Campo Palacio Heidy Johana 203
 Campos Elia 27
 Campos Antonio 58
 Campos Dávila Emilio 395
 Campos Davó E 162, 164, 182
 Campos Davó Elia 16 147
 Campos Júnior António 269, 270
 Campoy Castaño D 306
 Campuzano S. Verónica 219, 223
 Campuzano Saavedra V 108, 292
 Campuzano V 56
 Canales Albendea M 101
 Canales Albendea MA 276, 404
 Canales Albendea Miguel 348
 Canales Albendea Miguel Ángel 304, 353
 Canales Miguel 228
 Cañamero Eloi 167, 261
 Cañamero Giró Eloi 19, 169, 296, 407
 Candela García María José 333
 Cañigral Carolina 93
 Cañigral Ferrando G 215
 Cañigral Ferrando Guillermo 217, 218
 Cañigral Ortiz C 215
 Cañigral Ortiz Carolina 217, 218
 Cañizares Fernández T 370
 Cannata Jimena 332
 Cano Alburquerque P 366
 Cano Alburquerque Paula 137, 364
 Cano Ferri I 57
 Cano Molina José Ángel 286
 Cánovas Gimenez Verónica 180
 Cantalapedra Díez A 192, 232, 247
 Cantalapedra Díez Alberto 419
 Capellán García Raquel 346
 Capote Francisco-Javier 93
 Carbonell D 113, 293
 Carbonell Diego 166
 Carbonell M 191
 Carbonell-Asins Juan 146
 Carcelero E 47
 Carda José Pedro 240
 Cardenoso Domingo Laura 104
 Cardona López Raquel 334
 Cardos Gómez V 424
 Carmona Carmen 422
 Carmona Labrada Cindy 336
 Carnicero González F 190
 Caro Marin Helena Rocio 37
 Carolina Muñoz-Novas 331
 Carpi Medina A. 357
 Carpio Martínez Nelly 23
 Carpio Nelly 21
 Carpio Segura C 82, 249
 Carpizo Jiménez N 192, 232, 247
 Carpizo Jimenez Natalia 419
 Carral Tatay Ana 180
 Carranco Falcón Ana Rosa 194, 380
 Carrasco Yolanda 14
 Carrasco-Leon Arantxa 12
 Carrascosa Mastell P 215
 Carrascosa Mastell Patricia 217, 218
 Carrascosa Vallejo T 13
 Carreño G 44, 130, 198
 Carreño Gómez-Tarragona G 387, 395
 Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo 103, 201, 337
 Carreño Gonzalo 123
 Carretero Carlos 46
 Carrillo Cruz Estrella 24
 Carrillo Estrella 246
 Carrillo J 89
 Carrillo Quesada Macarena 319
 Carrillo-Tornel S 60, 71
 Carro I 112
 Carvalhais I 385
 Carvalho C 371
 Carvalho Catarina 372
 Casado Abad Gema 353
 Casado Calderón Maria Soledad 223
 Casado Díez A 13
 Casado F 130
 Casado García Tomás 358
 Casado Gema 226
 Casado L.F 125, 126
 Casado Montero F 343
 Casado-Prieto A 71
 Casamayor García A 154, 230, 307, 405, 408
 Casaño F 50
 Casanova Espinosa 93
 Casanova Galán Evelin 137, 364
 Casanovas Marsal J.O 186
 Casanueva-Eliceiry Sebastián 86
 Casas Avilés I 190
 Casas Martin Laura 336
 Casillas Ramos N. 418
 Castaño Bonilla Tamara 43
 Castaño Díez S 47
 Castaño-Díez Sandra 55, 76, 209
 Castejón Raquel 342
 Castella Maria 83
 Castellanos Alonso Marta 233, 316, 392
 Castilla García L 356, 379
 Castilla García Lucía 186, 344, 347
 Castillo Ana 284
 Castillo Carlos 95
 Castillo Giron Carlos 86, 94, 209
 Castillo Girón CM 47
 Castillo Paola 143
 Castillo-Girón C 291
 Castillo-Girón Carlos 55, 76
 Castro Laura 69
 Castro Pedro 83
 Catalá Bardisa E 82, 104, 157, 249
 Catalá E 109
 Català Temprano Albert 124
 Cava Valenciano Fernando 172
 Cayuela M Luisa 53
 Ceballos Bolaño C 306
 Ceballos Bolaños C 154, 230, 405
 Ceballos Candela 81
 Cebeira Moro María José 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Cedená MT 9
 Cedená Maria-Teresa 4, 7, 11
 Cedená Romero MT 180
 Cedená Romero T 387
 Cedená T 44
 Cedillo Angel 99
 Cejalvo Andújar M. José 180, 362
 Cejalvo Andújar María José 193
 Cejalvo M José 146
 Cela de Julian M. Elena 43
 Cela Elena 34

- Celay Ion 14
 Cendoya Xabier 12
 Cepeda Piorno Francisco Javier 355
 Cepera Piorno J 143, 192
 Cerdá Gordillo Natalia 35, 234
 Cerezo Aguirre C 230
 Cerezo Martín JM 156, 159, 326
 Cerezo Martín Juan Manuel 116, 127
 Cerezo Velasco E 364, 420
 Cerezuela Fuentes Pablo 195
 Cerrano Marco 71
 Cervantes Francisco 238
 Cervera Áurea 37, 344
 Cervera Calvo M 213
 Cervera Calvo Marta 137, 210, 220, 364
 Cervera J 74
 Cervera José 5, 69, 167, 217, 235
 Cervera José Vicente 171
 Cervera Marta 58
 Cervera Zamora José 54
 Cerveró Antonio 65, 139, 347
 Cerveró C. 418
 Cervero Carlos Javier 167
 Céspedes López Roberto 175, 197
 Chacón Alves S 98
 Chamorro Fernández C. 248, 361, 389, 393, 422
 Chang-Chan Daysis Yoe-Ling 9, 12
 Charalampopoulou Stella 136
 Charry P 47
 Charry Paola 55, 76, 209
 Chatzidimitriou Anastasia 11
 Chavez Carlos 144
 Chen-Liang TH 60, 77
 Chen-Liang Tzu Hua 71, 78
 Chica Esther 105
 Chica Gullón E 371, 373
 Chicano M 113, 293
 Chicano María 166, 266
 Chillón María Carmen 4, 84
 Chillón Santos Carmén 24, 45
 China Anabelle 118, 208, 216
 China Rodríguez Anabelle 281
 Chorão P 385
 Christian Belth 68
 Churruca Juan 145, 327
 Churruca Sarasqueta J 339
 Churruca Sarasqueta Juan 248
 Cibeira M. Teresa 143
 Cid Joan 83
 Cid López M 30, 298
 Cid Vidal J 108
 Cid Vidal Joan 18
 Cidoncha Morcillo B 192, 232, 247
 Cidoncha Morcillo Borja 419
 Cifuentes R 240
 Cifuentes-Riquelme Rosa 378
 Cisneros Adela 169
 Citores González Rafael 318
 Civeira Marín M 191, 237, 274, 350, 386
 Civeira Marín María 352
 Cladera Serra A 136
 Cladera Serra Antonia 237, 298
 Clapés Puig V 173
 Clapés V 112
 Clapes Victoria 138, 295, 367
 Clara Alonso Caballero 243
 Clara Manso Murcia 195
 Clarós Barrachina N 215
 Clarós Barrachina Nuria 217, 218
 Clavel Pia J 215
 Clavel Pia Juana 217, 218
 Clavero Sánchez Esther 354
 Climent Fina 295
 Cobo Francesc 301
 Cobo J 182
 Cobo Juana 27
 Cobo Rodríguez M^a Teresa 422
 Cobos González Elena 223
 Codesido Ciscar Lorena 122
 Coello Casana de Portugal C. 343
 Coello de Portugal Casana Carmen 349
 Colado Enrique 72
 Colas Lahuerta Blanca 41, 151, 228, 338, 363
 Colas-Lahuerta B 99
 Coll Jordà R 213
 Coll Jordà Rosa 210, 220
 Coll Rosa 51, 207, 236, 422
 Collado Nieto R 70
 Collado R 177, 179, 302
 Collado Rosa 61, 65, 139, 167, 347
 Collados Arroyo Virginia 425
 Colmenares Gil R 180, 387
 Colmenares Gil Rafael 17, 201
 Colmenares R 44, 206
 Colomer D 176
 Colomer Dolors 51, 55, 76
 Colomo Saperas Lluís 125
 Colomo Saperas Luís 85, 291
 Colorado Araujo Mercedes 116, 260, 263, 269
 Colorado M 56
 Colorado Mercedes 120
 Comai A 306
 Comes Escoda M 213
 Comes Escoda Martina 19, 220, 296, 407
 Comes Martina 169, 261
 Compañon Adrián 419
 Compañón Herce Adrián 368
 Companys Armengol Eva 199, 333
 Conde Royo D 356, 379
 Condeço J 275
 Conesa García Venancio 180
 Constanzo A 80
 Contento Gonzalo Alejandro 394
 Contento Gonzalo Alejandro Luis 414
 Coomonte Caridad 155
 Corcel Paula 72
 Corchete LA 7
 Corchete Sánchez L.A. 139
 Corchete Sanchez Luis Antonio 113
 Corcia Palomo Y 98
 Córdoba Mascuñano Raúl 87, 91, 425
 Cordoba R 92, 303
 Cordoba Raul 323, 332
 Córdoba Raul 87
 Cordón Ciordia B 186
 Cordón Lourdes 69, 146, 235
 Cornago Navascués Javier 222, 259
 Comejo Calvo María Elena 76
 Comejo Calvo ME 285, 369
 Corona de la Puerta Magdalena 281
 Corona de Lapuerta M 96
 Corona Magdalena 216, 220
 Corral Filomena 67
 Corral J 2
 Corral Javier 378
 Correa Alonso M.^a Ángeles 158, 374
 Correa JG 291
 Correa Juan Gonzalo 95, 238
 Corredor García Y 188
 Corroza Laviñeta J. 307
 Corte Buelga José Ramón 396
 Cortés Albert 29
 Cortés Montserrat 127, 169
 Cortés Rodríguez María 45
 Cortés Vazquez MA 156, 159
 Cortés Vázquez Miguel Ángel 116, 260
 Cortés-Romera M 93
 Cortés-Sansa M 130
 Cortesão Emília 205
 Cortti Ferrari María José 134
 Costa Dolors 61
 Costa Dolors 167
 Costa S 182
 Costan Beatriz 31
 Costilla Barriga Lisette 22
 Coucelo Margarida 205, 240

- Couto Caro C 304, 390
 Couto Caro Carmen 149, 391, 398
 Couto Maria Eduarda 269, 270
 Craus-Miguel Andrea 200
 Crespo Núñez Celia 223
 Criado Casas Vanesa 36, 333, 336
 Criado Vanessa 198
 Cristobal Silvestre AL 192, 247
 Cruz Cruz Naylen 212, 297, 310, 319, 412
 Cruz Diaz Antonio Jesús 76
 Cruz Guerrero Antonio 391
 Cuadrado Orden Ignacio 232
 Cubillas García Damián 41
 Cubillas García de la Torre Damián 33, 38, 40, 43, 151, 183, 184, 228, 338, 363
 Cuéllar C 149
 Cuellar Cristina 210
 Cuéllar García C 364
 Cuéllar Pérez-Ávila C 144, 146, 148
 Cuéllar-García C 420
 Cuello García Rebeca 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Cuello R 56
 Cuenca I 28
 Cuenca-Zamora EJ 130, 240
 Cuenca-Zamora Ernesto 378
 Cuesta Tovar J. 343
 Cuesta Tovar Jorge 189, 349
 Cuesta-Casas M 98
 Cueto-Felgueroso Ojeda Cecilia 103
 Cuevas B 56
 Cuevas Beatriz 127, 219, 223, 286
 Cuevas M. Victoria 219, 223
 Cuevas Maria Victoria 286
 Cuevas MV 56
 Cuneo Antonio 61
- Dal Cin P 172
 Dalal M 313
 Daniela Caballero 243
 Daorta Melisa 151, 184
 Daorta Melisa A 33, 40, 184, 338
 Daorta Null Melisa Almendra 228, 363
 Dávalos Cedillo CA 143, 192
 Dávalos Cedillo Carlos Alberto 355
 Davila Bernabé 243
 Dávila J 3, 26, 73
 Dávila Julio 75
 Davila Valls Julio 45, 141, 142
 Daza Pozo S 300, 343
 Daza Pozo Sonia 349
 De Arriba Felipe 4
 De Cabo López E 292
 De Castro Carlos 110
 De Cueto Marina 315
 De la Cámara Llanza Rafael 277
 De la Cámara Rafael 104
 De la Cruz Benito B 101
 De la Cruz Benito Beatriz 304, 335, 348, 353
 De la Cruz F 88
 De la Cruz Fátima 246
 De la Cruz Javier 99
 De la Cruz-Vicente F 93, 323, 390
 De la Fuente A 88, 204
 De La Fuente Adolfo 58, 301
 De la Fuente Burguera A 57, 93
 De la Fuente Cristina 261
 De la Fuente Graciani Ignacio 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 De la Fuente I 26
 De la Fuente Montes C 91, 173
 De la Fuente Montes Cristina 176, 296, 407
 De la Iglesia Iñigo Silvia 39, 63, 187, 188, 288, 319
 De la Iglesia Silvia 37, 212, 344
 De la Maya Retamar MD 223
 De la Morena-Barrio I 2
 de la Morena-Barrio Belén 378
 De la Morena-Barrio ME 2
 de la Morena-Barrio Uge 378
- De la Nuez Haridian 63
 De la Nuez Melián Haridian 187, 155, 160, 272, 281, 288, 297, 310, 341, 412
 De la Puerta Rueda JE 13
 De la Rosa JM 206
 De la Rubia Comos Javier 180, 193, 362
 De la Rubia Javier 1, 146
 De la Serna Javier 68, 205
 De La Serna Torroba J 218
 De la Serna Torroba Javier 214, 221
 De la Torre Corona Laura 166, 188, 200, 231, 330, 358
 De La Torre de La Paz M 300, 343
 De La Torre de La Paz Marina 349
 De la Vega Fernández Cristina 134
 De Laiglesia Lorenzo Almudena 309, 312
 De las Heras N 26, 125
 De las Heras Rodríguez Natalia 233, 316
 De León Marcano E 389
 De Los Ríos de La Peña Ricardo 415, 423
 De Miguel D 56
 De Miguel Jiménez Carlos 253, 309
 De Miguel Llorente D 153, 325
 De Miguel Llorente Dunia 150, 151, 273, 276, 384
 De Miguel Sanchez C 239
 De Nicolás Sol R 144, 146, 148, 218, 257, 294, 395
 De Nicolás Sol Rodrigo 17, 196, 201, 268, 328
 De Paz Arias R 101, 276
 De Paz Arias Raquel 348
 De Paz R 80, 126
 De Ramón C 7
 De Ramón Sánchez C. 139
 De Rojas de Pablo Teresa 384
 De Sola M 364
 De Soto Álvarez T 101
 De Soto Álvarez Teresa 304, 348, 353
 De Vicente P 56
 De Vicente Pilar 219, 223, 286
 Debén Ariznavarreta Guillermo Virgilio 308
 Del Campo García R 136
 Del Campo García Raquel 237, 298
 Del Campo Guerola Luciana 305
 Del Orbe Barreto RA 381
 Del Orbe Barreto Rafael 33, 175, 242
 Del Orbe R 77
 Del Orbe Rafael 7, 37
 Del Pino Sara 36
 Del Pozo María 67
 Del Rey M 73
 Del Río Garma J 108
 Del Río Garma Julio 107
 Delgado B 373
 Delgado Beltrán P 191, 237, 274, 350, 386
 Delgado Campos L 198
 Delgado Campos Laura 123
 Delgado González Julio 86
 Delgado Izarbe 144
 Delgado J 291
 Delgado Javier 246
 Delgado Julio 64, 83, 94, 95, 210, 249
 Delgado Ruiz Marina 351
 Delgado Trillo I 98
 Delgado Trillo Isabel 299
 Delgado-Serrano J 323
 Delic S 176
 Delpu Y 179
 Déniz Marrero Isabel 155
 Déniz Marrero María Isabel 382
 Deschatelets Pascal 110
 Dessen P 172
 Devos T 31
 Diaz Aizpun Carola 323
 Díaz Arias JA 30, 298
 Diaz Beyá M 47
 Díaz Beyà Marina 58, 209, 210
 Diaz Carbonero Javier Octavio 97
 Díaz Crespo FJ 293
 Díaz Crespo Francisco 289
 Díaz de Heredia Cristina 36, 168, 256

- Díaz de Heredia Rubio Cristina 32
 Díaz Gálvez FJ 292
 Díaz Gálvez Francisco Javier 15
 Díaz García Paula 406
 Díaz Goizueta M. Mar 419
 Díaz Goizueta María del Mar 368
 Díaz González Álvaro 21
 Díaz González Luis Gonzaga 84
 Díaz Jordán B 188, 370
 Díaz Lagares C 249
 Díaz López SM 152
 Díaz Marina 72
 Díaz Merchán Raquel 189
 Díaz Miguel Angel 256
 Díaz Mogollon Adrian 157, 411
 Díaz Morfa Miguel 151, 273, 276
 Díaz Pérez Miguel Angel 119
 Díaz Ricart Maribel 107
 Díaz Rodríguez V 182
 Díaz Roldán B 195
 Díaz Roldán Bianca 194, 380
 Díaz Santa JA 213
 Díaz Santa Johana Alejandra 210, 220
 Díaz Valdés J.R 424
 Díaz Valdés José 358
 Díaz Zubia Helena 197
 Díaz-Aizpún Carola 397
 Díaz-Beyá M 57
 Díaz-Beyá Marina 51, 55, 76, 83
 Díaz-Gálvez FJ 56
 Díaz-Gálvez Francisco J 219, 223
 Díaz-Gálvez Francisco Javier 84, 286
 Díaz-Martín AB 73
 Díaz-Ricart M 203
 Díez Campelo María 25, 45, 71, 234, 235
 Díez Feijoo Ramón 85
 Díez Gallarreta Zuriñe 243
 Díez José Luis 99
 Díez Martín JL 293
 Díez Martín José Luis 34
 Díez Orland 132
 Díez-Campelo M 73
 Díez-Campelo María 69, 72, 75, 78, 236
 Díez-Feijoo Ramón 125, 245
 Díez-Feijóo Varela Ramón 31
 Díez-Martín JL 113, 114, 115
 Díez-Martín José Luis 20, 107, 120, 155, 166, 289, 353
 Dlouhy I 291
 Do Nascimento Ferreira Janilson 364
 Doblaz Márquez Alberto 267, 394, 399, 414
 Dolan Sean 205
 Domingo González A 335
 Domingo M^a Pilar 121, 257
 Domingo Morera José María 105
 Domingo-Doménech E 112
 Domingo-Doménech Eva 295
 Domingo-González Amalia 107
 Domínguez Fraga M. 361
 Domínguez García JJ 156, 159
 Domínguez JJ 339
 Domínguez Muñoz Óscar 150, 386, 408
 Domínguez Muñoz MA 304, 390
 Domínguez Muñoz María Ángeles 391, 398
 Domínguez Pinilla Nerea 189
 Domínguez Rodríguez JF 367
 Domínguez Ruíz L 157
 Domínguez Ruiz Luis 336
 Domínguez Velasco Maria Nazaret 358
 Donato Eva 93
 Donato Martín E 174
 Donato Martín Eva 193, 362
 Dorado Nieves 353
 Dorado J 50
 Dorado Javier 54
 Dorado López Andrea 324
 Dorado N 114, 115
 Dorado Nieves 266
 Doris Adriana Ramirez Duque 376
 Dos Santos Ortas A 101
 Dos Santos Ortas Abel 304, 335, 348, 353
 Dot Gómara T 405
 Dourdil Sahun M.V. 414
 Dourdil Sahun María Victoria 295, 308, 397, 411, 421
 Dourdil Sahun Victoria 246, 368
 Duarte Mónica 256
 Duarte Palomino Rafael 242
 Duarte Palomino Rafael Francisco 312
 Duarte Rafael 99, 322, 342, 345
 Duarte RF 253, 309
 Duarte Sara 240
 Dueñas Virginia 219, 223
 Durán María Antonia 187
 Duran Pastor María Antonia 194, 200, 351
 Duro Millán Rafael 185
 Dyer Martin J.S. 68
 Edo Caballero L. 357
 Egea Mercedes 65
 Eguia López Blanca 349
 Elena Landete 331
 Elícegui Fernández María Lourdes 401
 Elices Apellániz Margarita 328
 Elizabetha de los A 7
 Elvira Cortaberría MN 252, 278, 400, 403
 Encarnación Navarro Juan Antonio 195
 Encuentra Maite 87
 Encuentra Maria Teresa 367
 Ene G.S. 357
 Enjuanes Guardiola Anna 86
 Enriquez Giraud Pedro 419
 Erro Aguirre E. 307
 Erviti López Juan 18, 159
 Escalada González Laura 95, 208, 396, 406, 409
 Escalante Barrigón Fernando 233, 316
 Escalante Fernando 8
 Escamilla Gómez V 250, 251
 Escamilla Gómez Virginia 38, 285
 Escobar Ramón María Jesús 232
 Escoda Lurdes 207
 Escoda Maria Lourdes 367
 Escoda Teigell L 366
 Escoda Teigell Lourdes 87, 137, 300, 364
 Escolano Escobar C 371, 373
 Escolano Escobar Cristian 78
 Escolar G 203
 Escribano Serrat Silvia 151, 228, 338, 363
 Escribano Silvia 41
 Escuder Azuara Beatriz 350
 Escudero Vilaplana Vicente 214, 221, 353
 Espadaler Pare Montserrat 41
 Espadana Ana Isabel 205
 Español Morales I 264
 Español Morales Ignacio 195, 271, 286
 Español Morales José Ignacio 365
 Espasa Andrea 169, 261
 Espasa Pérez A 213
 Espasa Pérez Andrea 19, 220, 296, 407
 Espigado I 98
 Espigado-Tocino I 323
 Espina García M 190
 Espinet B 60, 177, 179
 Espinet Blanca 61, 66
 Espinet Solà Blanca 291
 Espino MJ 44
 Espinola Benza M 387
 Espinoza José Alberto 351
 Espíritu Santo P 275
 Esquirol Albert 258
 Esquirol Sanfeliu Albert 254
 Esteban Arranz Brígida 122
 Esteban Corredera Daniel 209
 Esteban D 47
 Esteban Daniel 55, 76
 Esteve J 47, 48
 Esteve Jordi 51, 55, 76, 83, 207, 249
 Esteve Reyner J 57

- Esteve Reyner Jordi 209
 Estévez Fernández M 306
 Estival Monteliu Pablo 151, 228, 338, 363
 Estival Pablo 41, 332
 Estrada N 125
 Estrada Natalia 127
 Etxart Lasa M. Pilar 122
 Etxeguren Urkixo I 13
 Expósito Ruiz M 244
 Expósito Ruiz Manuela 76, 90
 Ezpeleta Iraizoz I. 154
 Ezpeleta Iraizoz Itziar 351, 375
 Ezponda Itoiz Teresa 235
 Ezponda Teresa 25, 69
- Fábregas Ruano María Teresa 415
 Fabregat Aleix 64
 Falantes José Francisco 246
 Falantes-González JF 98, 323
 Faller Douglas V 71
 Fang Jiaqi 262
 Farmakis Dimitrios 228
 Faya Palomares S 188
 Fe Bitaube Rocío 127
 Fernández Abellán Pascual 27, 147
 Fernandez Ainhoa 58
 Fernandez Alvarez C 192
 Fernández Álvarez R 143, 192
 Fernández Álvarez Rubén 355
 Fernández Avilés Francisc 270
 Fernández Bardón Rosa María 32
 Fernández Bobela R. 248, 361, 389, 393, 422
 Fernandez C 143
 Fernández Caballero Mariana 265
 Fernández Caldas Paula 63
 Fernández Camacho Inmaculada 51, 111, 269
 Fernandez Cuevas Belen 62
 Fernández de la Mata Margarita 111, 210
 Fernández de Larrea Carlos 143
 Fernandez Docampo Marta 107
 Fernández Escalada Noemí 263
 Fernández F 177
 Fernández Fernández E 192, 232, 247
 Fernandez Fernandez Esther 419
 Fernández Ferrero Silvia 233, 316
 Fernández Fontecha E. 232
 Fernandez Fontecha Elena 419
 Fernández Fontecha ME 192, 247
 Fernández García S 156, 159
 Fernández García Sergio 127
 Fernández Gómez Antonio 297
 Fernandez González Ataulfo 172
 Fernandez González R 70
 Fernández Guijarro M 387
 Fernández Herrera MD 376
 Fernández Ibarrodo Lierni 85
 Fernández José María 256
 Fernández Llavador M. José 362
 Fernández Llavador María José 193
 Fernández López Á 329
 Fernández Luis S 156, 159, 326
 Fernández Maqueda Cristina 253
 Fernández Marta 128
 Fernández MJ 130
 Fernández Moreno Ainhoa 208
 Fernández Moreno F 279, 318, 367, 410
 Fernández Mosteirín N 350
 Fernandez Mosteirín Nuria 352
 Fernández N 339
 Fernández Pérez Beatriz 46, 255
 Fernández Poveda E 138, 163, 264
 Fernández Poveda Elena 140, 141, 243, 271, 274, 279, 286, 365, 394, 396, 413
 Fernández Rodríguez Ángeles 396
 Fernández Rodríguez Concepción 85
 Fernández Rodríguez María Ángeles 95, 409
 Fernández Rodríguez Silvia 392
 Fernández Román Isabel 188, 288
- Fernández Sarmiento Carmen 334
 Fernández Silvia 93
 Fernández Valle Maria Carmen 227
 Fernández Valle María Del Carmen 415
 Fernández Villalobos Manuel Jorge 304
 Fernández Zarzoso M 108, 174
 Fernández Zarzoso Miguel 193, 362
 Fernández-Avilés Francisc 238, 249
 Fernández-Caldas González Paula 155, 160, 187, 272, 281, 288, 310, 319, 341, 412
 Fernández-Cuesta Inés 262
 Fernandez-Delgado Momparler M 215
 Fernandez-Delgado Momparler Manuel 217, 218
 Fernández-Escalada Noemí 116, 260, 269
 Fernández-Fuertes Fernando 39
 Fernández-García Sergio 260
 Fernández-Guijarro L 28
 Fernández-Ibarrodo L 381
 Fernández-Irigoyen Joaquín 121, 257
 Fernández-Luis Sara 116, 127, 260, 269
 Fernández-Maqueda Cristina 342
 Fernández-Mercado Marta 6
 Fernández-Rodríguez C 381
 Fernández-Ruiz Elena 305
 Fernandez-Sojo Jesús 162
 Ferrà Christelle 58, 261
 Ferrà Coll C 98
 Ferrà Coll Christelle 19, 265
 Ferraro Rosset M 157
 Ferraro Rosset Mariana 162, 336
 Ferraro Rosset Mariana Paola 85
 Ferre Bermejo O 190
 Ferreira Rosa 269, 270
 Ferreiro Ferro R 30
 Ferreiro Martínez José J. 254
 Ferreiro Martínez José Javier 309
 Ferrer Ana 31, 66
 Ferrer del Álamo Ana Maria 291
 Ferrer F 125
 Ferrer-Marín F 130, 240
 Ferrer-Marín Francisca 131, 333
 Ferrero Ainara 144
 Ferrés Ramis Laia 194
 Fiallo Suárez Dolly 63, 212, 382
 Fiallo Suárez Dolly Bibiana 188
 Fiallo Suárez Dolly Viviana 155, 319
 Fidalgo Teresa 107
 Figaredo García-Mina G 300, 343
 Figaredo Garcia-Mina Gloria 349
 Figuera Álvarez A 152, 264
 Figuera Álvarez Ángela 104, 277, 280
 Figueroa A 174
 Figueroa Alexander 215
 Figueroa Parada Irene 150
 Flexas Morey Magdalena 298
 Florensa Lourdes 31
 Flores Aparco KJ 306
 Flores Ballester E 356
 Flores Ballester Elena 186, 347
 Flores Marie Solange 31
 Flores Solange 245
 Florido Ortega Yanira 29, 63, 131, 239, 241
 Foncillas García MA 339
 Foncillas García Maria Angeles 248
 Foncillas MA 56, 125
 Foncillas María-Angeles 145, 327
 Fonseca Santos Marta 113
 Font Ferre Ll 173
 Font Llorenç 169
 Font López Patricia 71
 Font P 204
 Forero-Castro M 26
 Forés Cachón Rafael 242, 253, 309, 312, 322, 345
 Forés Rafael 342
 Fox Laura 300
 Fox María Laura 131, 168
 Fraga Martínez MF 30
 Fraga Rodríguez MF 298

- Fram Robert J. 71
 Francés Aracil Eva 193, 362
 Franch Sarto Mireia 91, 261, 296, 407
 Francisco Salas Hernández 231
 Francois Cedric 110
 Franganillo Suárez Aida 346
 Freiria Alberte C 215
 Freiria Alberte Carmen 180, 217, 218
 Freitas F 275
 Friedlander Sharon 71
 Frigola G 291
 Frigola Quintana Gerard 94
 Frontera Juan MB 136
 Fuertes Núñez Marta 392
 Fulciniti MT 9
 Funes Vera C 163
 Furman Richard R. 68
 Furundarena Salsamendi José Ramón 190, 201, 202, 309
 Fuster JL 26
- Gaafar Ayman 183, 379
 Gaafar Eleraky A 239, 381
 Gainza González E 13
 Galbete Arkaitz 105
 Galbete Jimenez Arkaitz 340
 Galicia Flores T. 154
 Galicia Flores Tania 351
 Gallardo Ana Isabel 256
 Gallardo David 422
 Gallardo E 321
 Gallardo M 9, 48, 89, 321
 Gallardo Miguel 85
 Gallego Cristina 249
 Gallur Laura 168
 Gálvez Eva 284
 Galvez Eva M 257
 Galvez Eva M^a 121
 Gámez Jiménez Elena María 90, 163, 354
 Gandía Blanca 379
 Garate Leire 12
 Garcés Juan José 7, 14
 Garcés Miranda GE 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Garcés Piquer Sonia 170, 178
 García Bacelar Ana 229
 García Abos Miriam 122
 García Alvarez Maria 113
 García Antoni 13
 García Arias M 188
 García Ávila Sara 31, 125, 245, 263
 García B 206
 García Bacelar Ana 15, 307, 314, 318, 342, 383
 García Baena I 252, 278, 400, 403
 García Ballesteros C 174
 García Barchino José 14
 Garcia Belmonte D 292
 Garcia Belmonte Daniel 91, 301
 Garcia Blazquez Marta 113
 García Bosque I 276, 404
 García Boyero R 215
 García Boyero Raimundo 58, 217, 218
 García Bueno M^a José 99
 Garcia Cabrera IM 369
 García Cadenas Irene 258
 García Calduch O 173
 García Calduch Olga 91, 176, 296
 García Canale Silvia 246
 García Carmen 127
 García Caro Montserrat 407
 Garcia Cerecedo T 82
 García Cerecedo Tomás 87, 144
 García Cereijo Paula M 386, 408
 García Cereijo Paula María 150
 García Coca A 3
 García Cristian 171
 García de Coca Alfonso 8, 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 García de la Fe Javier 172
 García E 203
 García Erce José Antonio 18, 105, 159, 160, 340, 351
 García Espeso Julia 160, 368, 419, 425
 García Estefanía 256
 García Fera Ana 180, 193, 362
 García Fortes Maria 58
 García Frade Luis Javier 419
 García Francesc 125
 García García Álvaro 242, 253, 309, 312, 322, 345
 García García Carolina 320
 García García I 96, 108
 García García Irene 18, 102, 281, 283
 García García Juan Fernando 85
 García Guiñón A 57, 213
 García Guiñón Antonio 58, 144, 210, 220
 García Gutiérrez V 96
 García Gutiérrez Valentín 127, 129, 255, 281
 García Hernández Ana 279
 García Hernández Ana María 271
 García Hernández C 182
 García Hernández María Rosario 195
 García Irene 118, 208
 García JL 172
 García Julio 332
 García Labrador L 376
 García Lázaro S. Jacome Sandra 419
 García Lázaro Sandra 160, 368, 425
 García León Natalia 354
 García Lola 210
 Garcia Lozano José Raul 37
 García Macías Elena 194
 García Manso Concepción 358
 García Marco José Antonio 62, 299, 253, 309, 311, 312
 García María 409
 García Martín Luis 45
 García Mateo A 424
 García Mateo Aranzazu 358
 García Menéndez María Carmen 353
 García Morín Marina 43
 García Noblejas Ana 277
 García Olga 169
 García Ormeña N 126
 García Ortego A 186, 191, 237, 274, 350, 386
 García P 180
 García Paloma 49
 García Pérez E 101
 García Pérez Eduardo 304, 335, 348, 353
 García Pérez MJ 54
 García Pilar 342
 García Pintos M 364, 420
 García Quintana Antonio 131
 García Ramírez P 356, 379
 García Retortillo Montserrat 85
 García Roa María 99
 García Roche A 249
 García Ruiz Cristian 54
 García Ruiz JC 239, 381
 García Ruiz Juan Carlos 175, 197, 242, 290, 302, 401
 García Ruiz Maria Almudena 163
 García Ruiz Raquel 23, 135
 García Sánchez C 387
 García Sánchez Félix 105
 García Sánchez Florentino 347
 García Sanz Ramón 14
 Garcia Sanz R 292
 García Sanz Ramón 8, 11
 García Suárez J 356, 379, 424
 García Torres Estefanía 117, 269
 García Valentín 118, 208, 216
 García Vela José Antonio 62, 299, 311
 García Villoria Judit 32
 García Xana 355
 García_Sanz Ramón 228
 García- Diaz Covadonga 223
 García-Alaejos Ramón 8
 García-Alonso Luis 331
 García-Álvarez María 84
 García-Avila S 381
 García-Botello Stephanie 161
 García-Bravo A 206

- García-Cadenas Irene 120, 254
 García-Calduch O 48
 García-Canale S 323
 García-Cárdenas Irene 58
 García-Cosío Piqueras Mónica 299, 311
 García-de Coca A 26
 García-Díaz Covadonga 219
 García-Erce José Antonio 22, 375
 García-Fortes M 56
 García-Frade Uria LJ 192, 232, 247
 García-Gisbert N 381
 García-González Elena 314
 García-Guiñón Antoni 138
 García-Gurierrez V 125, 126, 130
 García-Hernández MC 130
 García-López M 321
 García-Malo MD 60, 71
 García-Martin RM 9
 García-Mateo Aránzazu 8
 García-Morín Marina 34
 García-Ormeña N 125
 García-Ortiz A 9
 García-Pérez MJ 50
 García-Pintos Marta 138
 García-Raso Arantxa 134
 García-Recio Marta 249
 Garcia-Rey Enric 83
 García-Rodríguez Beatriz 314
 García-Ruiz Cristian 69, 217
 García-Sánchez Félix 160
 García-Sanz R 7, 28, 48, 93
 García-Sanz Ramón 24, 84
 García-Serra R 177, 302
 García-Serra Rocío 65, 139, 347
 García-Sola Abel 120
 Garcia-Suarez Julio 99
 Garcia-Talavera Casañas Juan 301
 García-Vicente R 206
 Gardelegui Pérez de Villarreal Inmaculada 395
 Garrastazul Sánchez Maria Paz 326
 Garrido Ana 51, 58, 258
 Garrido Collado María Pilar 171
 Garrido Collado P 198
 Garrido Collado Pilar 9, 123, 420
 Garrido Díaz A 213
 Garrido Díaz Ana 210, 254
 Garrido Paniagua Sara 242, 253, 309, 312, 322, 345
 Garrido Paniagua Sara 253
 Garrido Paniagua Sara 310
 Garrido Sara 342
 Garrido V 9, 48, 89, 321
 Garrido Vanesa 49, 85
 Garrigós Gómez Noemí 195
 Garrote M 47
 Garzo Ana 27
 Garzó Moreno A 162, 164, 182
 Garzó Moreno Ana 16, 147
 Gasalla José María 347
 Gascon Buj A 215
 Gascon Buj Adriana 217, 218
 Gasior Kabat M 80, 101
 Gasior Kabat Mercedes 131, 348
 Gastón Zubimendi I. 307
 Gavini F 313
 Gayoso Jorge 121, 257
 Gemenetzi Katerina 11
 Gemperle Ortiz N. 414
 Gemperle Ortiz Natalia 232, 246, 295, 308, 368, 397, 411, 421
 Gener Georgina 169
 Gener-Ricós Georgina 210
 Ghia Paolo 68, 205
 Gibert Fernández Joan 85
 Gil Alós D 180, 387
 Gil Alós Daniel 17, 201
 Gil Bescós Rubén 181
 Gil Cortés Cristina 27
 Gil Cristina 52, 58
 Gil Espárraga E 195, 225
 Gil Espárraga Encarnación 194
 Gil Fernández JJ 356
 Gil José Vicente 235
 Gil Manso R 180, 387
 Gil Manso Rodrigo 17, 99, 201
 Gil Pérez A 153, 325
 Gil Pérez Angela 150, 151, 273, 276, 384
 Gil-Alzugaray Belén 98
 Gimbert Maria Dolors 36
 Giménez A 9, 44, 48, 89, 321
 Giménez Alicia 85
 Giménez Mesa Eugenio 222, 328
 Gimenez Pérez Teresa 364
 Giménez T 339
 Gimeno E 179
 Gimeno Eva 61, 66
 Gimeno Vázquez Eva 85, 100
 Giné E 88, 291
 Giné Eva 64, 83, 95
 Giné Soca E 93
 Giné Soca Eva 86, 94
 Giraldo Castellano 314
 Giraldo Castellano Pilar 133, 320, 350
 Giraldo Pilar 133
 Giralt Sergio 262
 Gironella Mercè 13
 Gironella Mercedes 138
 Gironella Mesa Mercedes 334
 Godoy Ana 210
 Goicoechea Ibai 4, 11, 14
 Golos Aleksandra 131
 Golbano López N 153, 325
 Golbano López Nuria 150, 151, 273, 276
 Golvano Guerrero Eva María 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Gómez Álvarez Miguel 41, 151, 228, 338, 363
 Gómez Barrera Beatriz 133
 Gómez Beltrán E 174
 Gómez Beltrán Elena 180, 193, 362
 Gomez Cabrero David 25
 Gómez Casares M.T 125, 126
 Gómez Casares María Teresa 29, 63, 128, 160, 131, 155, 212, 239, 241, 319, 382
 Gómez Casares MT 176
 Gómez Catalán I 16, 356
 Gómez Catalán Irene 382, 385, 388
 Gomez Cornejo Diaz Fernando 419
 Gomez Correcha Karoll 380
 Gómez de Antonio Rubén 289
 Gomez De La Torre Armenteros Ana 234
 Gómez Espuch Joaquín 271, 286
 Gómez García Lara María 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Gómez Hernando M 47
 Gómez Hernando Marta 13
 Gómez J 48
 Gómez Lamas D 156, 159
 Gómez Lamas David 127
 Gomez M 291
 Gómez Martínez A 186, 191, 237, 274, 350, 386
 Gomez Martinez Ana 352
 Gómez Montse 161
 Gómez Núñez M 213
 Gómez Núñez Marta 220, 247, 320
 Gómez Pérez C 13
 Gómez Pérez D 136
 Gómez Pérez Delia 237, 298
 Gómez Pérez Lucía 199
 Gómez Pilar 87
 Gómez Prieto Pilar 304
 Gómez Rojas S 198, 387
 Gómez Rojas Sandra 103, 123, 196, 201, 337
 Gómez Romero de Ávila R 188
 Gómez Roncero MI 300, 343
 Gómez Rosa M 304
 Gómez Rosa Marina 149, 398
 Gómez Sandra 37
 Gómez Sanz Elvira 422
 Gómez Seguí I 108
 Gomez Seguí Ines 21

- Gómez Simón Antonia María 333
 Gómez Valle 167
 Gomez Vazquez Maria Jesús 157, 411
 Gómez-Casares María Teresa 24
 Gómez-Centurión I 114, 115
 Gómez-Centurión Ignacio 20, 155, 266
 Gómez-Centurión Ignacio Alberto 353
 Gómez-Cornejo Díaz F 192, 232, 247
 Gómez-Hernando Marta 138, 249
 Gómez-Lamas David 260
 Gómez-Llonín A 60
 Gómez-Pablos Salas P 420
 Gómez-Pérez Lucía 198
 Gomez-Seguí Ines 107
 Goñi M.A 125
 González Marcos 4
 González -López Tomás 219, 223
 González A 44, 192
 González Alberto 216, 220
 González Álvarez Nuria 28, 41, 42
 González AP 192
 González Arias E 335
 González Arias H 108
 González Azucena Europa 83
 González Bachs E 136
 González Bachs Elena 237, 298
 González Barca E 93
 González Barca Eva 87, 91, 295
 González Blanca 134
 González Briones S 3
 González Briones Sara 67
 González Campos José 246, 285
 González Carrasco Noelia 166, 185, 200, 330
 González de Aledo Castillo José Manuel 32
 González De Aledo José Manuel 36
 González de Pablo Jesús 284
 González de Vilambrosia Sonia 87, 91, 263
 González del Castillo Luz Maria 155, 160, 272, 288
 González Diaz Rocío 105
 González Elisa 235
 González Fernández Beatriz 38, 41, 43, 183, 184
 González Fernandez F.A 186
 González Fernández Fernando A 33, 40, 184
 González Fernández Fernando Ataulfo 33, 37, 38, 41, 43, 183, 184, 338
 González García E 143, 192
 González García Esther 355
 González Gascón Isabel 248
 González Gascón y Marín I 3, 339
 González Gascón y Marín Isabel 327
 González Gómez E 186, 191, 237, 274, 350, 386
 González Gomez Eduardo 352
 González González Carmen 190, 201, 309
 González H 174
 González Héctor 215
 González I 180
 González Inés 49
 González López TJ 93
 González Marcos 8, 84
 González Martíenz Teresa 45, 235
 González Martín Jesús María 29, 128, 319, 382
 González Medina J 335
 González Medina José 337, 346
 González Méndez H 224
 González Montes Y 173
 González Muñoz Soledad 406
 González Pérez MS 298
 González Pinedo Leslie 160, 212, 272, 281, 412
 González Rodríguez A 96
 González Rodríguez Ana Pilar 409
 González Rodríguez AP 292
 González Romero Elisa 54, 171
 González S 143
 González San Miguel José David 128, 392
 González Santillana Clara 253, 312
 González Santillana Clara Isabel 242, 309
 González T 3, 26, 50, 54, 73, 172
 González Verónica 409
 González Vicent Marta 119, 256
 González Vincent M 98
 González Yolanda 12, 184, 367
 González-Argente Francesc Xavi 200
 González-Barca E 112
 González-Briones Sara 72
 González-Calle V 28
 González-Calle Verónica 8, 84
 González-Campos J 48, 98, 322, 323
 González-Campos José 207
 González-Fernández Beatriz 33, 40
 González-Gascón Isabel 145
 González-Gascón y Marín Isabel 67, 289
 González-Haba Eva 353
 González-Irazabal Yolanda 314
 González-López TJ 56
 González-Montes Yolanda 138
 González-Pérez Abel 29
 González-Romero E 74
 González-Romero Elisa 69, 217
 González-Santillana Clara Isabel 342
 González-Sierra PA 98
 González-Vicent Marta 284
 González-Villambrosia Pellón Sonia 87
 Gonzalo Benito Hugo 314, 342
 González Fernández J 329
 González Fernández Joan 297, 319
 González Fernández Joan Alfons 288
 Gordillo Azorín Volga 160
 Goterris Rosa 161
 Goterris Vicedo R 108
 Gracia Piquer Raquel 246, 295, 368
 Granada Font I 70, 173
 Granada Font Isabel 176
 Granada Isabel 167, 169, 207
 Granado Carmen 34
 Grande C 88, 89
 Grande Carlos 85, 93
 Grande García C 82, 306
 Granell Gorrochategui Miquel 254
 Granell Miquel 13, 138, 258
 Grau Cat J 173
 Grau Javier 167, 169
 Graux Carlos 71
 Griffin Morag 110
 Grifols Ronda Joan Ramon 19
 Groba Marco María Val 131
 Groiss Buiza Jorge 223
 Grossi Federico 110
 Grupo Español de Eritropatología 33
 Grupo Español De Síndromes Mielodisplásicos Gesmd 70
 Guedes Mesa Susej 392
 Güemes Arce ME 252, 278, 400, 403
 Guerra Hernando José María 298
 Guerra Domínguez Luisa 160, 212, 272, 281, 288, 412
 Guerra Domínguez Luisa María 155
 Guerra Hernando JM 136
 Guerra Hernando José María 237
 Guerra Isabel 183, 379
 Guerra J. 418
 Guerreiro Manuel 256
 Guerrero Fernandez Lucia 45
 Guerrero López Laura 35
 Guerrero Sánchez Francisca 423
 Guerrero-Carreño X 31
 Guevara María Paloma 342
 Guevara-Hoyer Kissy 301
 Guijarro F 47
 Guijarro Francesca 51, 55, 76, 209
 Guijarro Sonia 419
 Guilherme Raquel 205
 Guillén García H 153, 325
 Guillén García Helga 150, 151, 273, 276
 Guillen Rienda Carolina 271
 Guillén Santos Raquel 172
 Guillèn Sarmiento Carla 223
 Guinea JM 204
 Guinot Martínez M 215
 Guinot Martínez María 180, 217, 218

- Gutierrez de Guzman Francisco Javier 301
 Guler I 50
 Gulino Horacio 41, 151
 Gulino Martín Horacio 228, 363
 Gutiérrez NC 7, 28
 Gutiérrez Norma C. 4
 Gutiérrez A 88
 Gutiérrez Dubois Jorge 160
 Gutiérrez García A 91
 Gutiérrez García AM 82
 Gutiérrez García Antonio 85, 97
 Gutiérrez García Antonio-Manuel 91
 Gutiérrez García Gonzalo 238, 270
 Gutiérrez Gutiérrez N.C.1 139
 Gutiérrez Gutiérrez Norma Carmen 317
 Gutiérrez Gutiérrez Oliver Norberto 419
 Gutiérrez Jomarrón I 356
 Gutiérrez Jomarrón Isabel 186, 347
 Gutiérrez López de Ocariz X 144, 146, 148, 218, 257, 294, 395
 Gutiérrez López de Ocariz Xabier 17, 196, 201, 268, 328
 Gutiérrez Lorena 78
 Gutiérrez Moreta V. 139
 Gutiérrez Norma 409
 Gutiérrez Norma C. 8
 Gutiérrez Pastor N 162, 164
 Gutiérrez Pastor Natalia 16, 147
 Gutiérrez Pérez O. 232
 Gutiérrez Pérez ON 192, 247
 Gutiérrez Serrano M 70
 Gutiérrez Valencia M 18
 Gutiérrez Valencia María 159
 Gutiérrez Valle Victoria 32
 Gutiérrez Vanesa 72
 Gutiérrez Villafuerte P 292
 Gutiérrez X 44, 206
 Gutiérrez-Adán Alfonso 69
- Haferlach Claudia 61
 Haferlach T 74
 Hamdani Mohamed 110
 He M 313
 Henriquez Palop Fernando 187
 Heras María Inmaculada 58
 Heras-Fernando María Inmaculada 120
 Hermenegildo López Ygor Neil 105
 Hermida G 56
 Hermida Gerardo 219, 223
 Hermosilla Fernández Mar 116
 Hermosín L 77
 Hermosín Peña Antonio 416
 Hermosín Ramos L. 380
 Hermosín Ramos Lourdes 76
 Hermouet Sylvie 135
 Hernández Arrazola Mikel 80
 Hernández F 77
 Hernández Santamaria Teresa 309
 Hernández Alberto 409
 Hernández Boluda Juan Carlos 131, 255
 Hernández D 404
 Hernández de León de Castro N 16
 Hernández F 302
 Hernández Fernando 65, 139, 347
 Hernández García Miguel Teodoro 245
 Hernández García MT 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Hernández Hernández Yolanda 328
 Hernández Isabel 331
 Hernández Jesús M 25, 69
 Hernández Jesús María 167
 Hernández MA 172
 Hernández Maraver Dolores 335
 Hernández Mata C 191, 237, 274, 350, 386
 Hernández Mata C.F 186
 Hernández Mata Carlos Francisco 352
 Hernández Mateo L 162, 164
 Hernández Mateo LM 108
 Hernández Mateo Luis 16
 Hernández Miguel T. 4
 Hernández Mohedo F 244, 292
- Hernández Mohedo Francisca 76, 78, 90
 Hernández P 174, 224
 Hernández Patricia 215
 Hernández Pérez M 374, 375
 Hernández Pérez MJ 164, 165, 377, 417
 Hernández Rivas J 50
 Hernández Rivas JA 3, 339
 Hernández Rivas Jesús María 67
 Hernández Rivas JM 3, 172
 Hernández Rivas José Ángel 67, 210, 214, 221, 236, 332, 248
 Hernández Roberto 8
 Hernández Rodríguez Inés 124
 Hernández Sánchez A 306
 Hernández Sánchez Alberto 317
 Hernández Sánchez Elena 223
 Hernández Sánchez M 3
 Hernández Sánchez María 67
 Hernández-Brito Elisa 39
 Hernández-Rivas Jesús María 72, 75, 207
 Hernández-Rivas JM 26, 73
 Hernández-Rivas José Angel 99, 100, 145, 327
 Hernández-Rivas José Antonio 289
 Hernández-Rodríguez Inés 100
 Hernández-Sánchez A 50, 54
 Hernández-Sánchez Alberto 75
 Hernández-Sánchez Jesús 72, 75
 Hernández-Sánchez M 48, 73, 321
 Hernández-Vidal MJ 2
 Hernando C 41
 Hernani Morales Rafael 255
 Hernanz N 174, 224
 Hernanz Nuria 215
 Hernanz Soler Nuria 128
 Herraes Balanzat I 136, 292
 Herráez Balanzat Inés 97, 237, 298
 Herráez García Regina 222, 328
 Herranz MT 2
 Herranz Alonso Ana 353
 Herranz Muñoz Clara 425
 Herrera P 60
 Herrera Ascención 37
 Herrera Díaz Aguado Ascension 37, 38
 Herrera F 371, 373
 Herrera Federico Santiago 299
 Herrera Inmaculada Concepción 120
 Herrera María Regina 332
 Herrera Pilar 52, 99, 118, 208, 216, 220
 Herrera Puente P 96
 Herrera Puente Pilar 64, 216, 226, 281
 Herrera-Hidalgo L 323
 Herrero Coderch Miguel 301
 Herrero Martín S 153, 325
 Herrero Sonia 151, 273, 276
 Herruzo Delgado Beatriz Inmaculada 267
 Hevilla Carmona Alejandro 308
 Hidalgo Gómez Gloria 168
 Hidalgo Soto M 144, 146, 148, 180, 218, 257, 294, 387, 395
 Hidalgo Soto Marta 17, 196, 201, 268, 328
 Higuero Saavedra V 190
 Higuero Saavedra Víctor 45
 Hijas Villaizan Milagros 342
 Hillebrand P 10, 174, 224
 Hillebrand Paulina 215
 Hillmen Peter 68, 110
 Hinojosa Orantos Cristina 158, 365, 404
 Höchsmann Britta 110
 Hoischen A 179
 Holgado del Águila Paula Ana 324
 Homar Borrás Francisco 298
 Hong Azueg 91
 Hormigo Ana Isabel 323
 Hoyos Brea Ana María 227, 326, 423
 Hoyos Colell M 213
 Hoyos Colell Montserrat 210
 Huerga Domínguez Sofía 400, 402
 Huesca Marco Betes Víctor 116
 Hueso Alejandro 170, 178
 Hueso Espinosa J 188, 370

- Huguet Mas M 91, 173
Huguet Mas María 176, 261, 296, 407
Humala Barbier K 101, 276, 404
Humala Barbier Karem 348, 353
Huret JL 172
Hurtado AM 60, 71
Hurtado Oliver Beatriz 413
Hutter S 74
- Iacoboni G 82, 249
Ibáñez Francisco 65
Ibáñez Berta 121, 257
Ibáñez Company Mariam 54
Ibáñez Espacio F 190
Ibáñez F 177, 302
Ibáñez Francisco 139, 347
Ibáñez García A 356
Ibáñez García Ángela 388
Ibáñez M 74
Ibáñez Mariam 5, 69, 171, 217, 235
Ibarra Fernandez G 173
Ibarra Fernández Gladys 19, 296
Ibarra Gladys 367
Ibarra Vega N 329
Ibero Esparza C 230
Ibero Esparza Carlos 351
Iborra EJ 31
Iborra Muñoz A 237
Iborra Muñoz Ana 352
Iglesias Domínguez Laura 386
Iglesias Pérez Ana María 401
Iglesias T 204
Illarregi Unai 183
Illes Arpad 205
Illidge T 313
Imaz Aguayo Laura 351
Infante M 339
Infante María Stefania 87, 145, 248, 327
Íñigo Rodríguez Belén 151, 338
Íñigo Rodríguez María Belen 228, 363
Íñigo Vanrell MV 136
Iniguez David 133
Íñiguez García R 144, 146, 180, 218, 387, 395, 400, 403
Íñiguez García Rodrigo 17, 196, 201, 252, 268, 278, 328
Íñiguez Rodrigo 49
Inmaculada Fernandez Camacho 231
Inogés Sancho Susana 80
Inogés Susana 81, 98
Insua Vilas Cristina 386, 408
Insulza Oleaga Lucia 197
Insunza Andrés 167
Insunza Gaminde Andrés 116, 260, 263
Insunza Oleaga Lucia 175, 242
Iraola Truchuelo J 82, 249
Irene Leal 243
Irigoyen Barranco A 70
Iriondo Alzola June 190, 201, 202
Iruzubieta P 339
Isabel González-Gascón 331
Isanta Ota C 186
Isidro Hernández I. 139
Isidro Isabel M 72
Isidro Muñoz Manuel 394, 399
Iturrate Basarán I 152
Iturrate Basarán Isabel 104, 277, 305
Izquierdo García I. 274, 386
Izquierdo-Barba Isabel 134
Izuzquiza Fernández M 104, 249
- Jacob Abraham 205
Jacome Cristina Valeria 419
Jacome Yerovi Cristina 160, 368, 425
Janusz K 50
Janusz Kamila 54, 75, 234, 235
Jarana Maria 323
Jarque Isidro 110
Jarque Ramos I 376
- Javier K 302
Javier Karla 139, 347
Jelinek Tomas 60
Jerez A 60, 71, 77, 211
Jerez Andrés 72, 78
Jerez Cayuela A 70
Jerez Cayuela Andres 76
Jeri-McFarlane Sebastian 200
Jericó Alba Carlos 105
Jimenez Cristina 14
Jiménez Ana 208, 216, 220, 236, 332
Jiménez Aroa 93
Jiménez Arranz A 50
Jiménez Balarezo M 82, 104, 249
Jiménez Balarezo MMC 108
Jiménez Bárcenas Reyes 284
Jimenez Bravo de Laguna Santiago 212, 272
Jiménez Carlos 118, 208, 216
Jiménez Castillo María 193, 362
Jiménez Chillón Carlos 64, 102, 226, 281, 283
Jiménez Cristina 84, 409
Jiménez David 367
Jiménez Esteso M 182
Jiménez Gámiz P 198
Jiménez Gámiz Pilar 123
Jiménez García María Teresa 229, 318, 342, 383
Jiménez Guerra Evelin 326
Jiménez Guerrero P. 380
Jiménez Lorenzo María José 261
Jiménez Lorenzo Maria Joséfa 78, 265
Jiménez María José 256
Jiménez Marín Ana 18
Jiménez Martín Ana 102, 283
Jiménez MJ 77
Jiménez MM 109
Jiménez Moreno M 21, 389, 407
Jimenez Patricia 374
Jiménez Pérez Miriam 147
Jiménez Pulido Alba 336
Jiménez Raquel 143
Jimenez Segura Raquel 209
Jimenez Solas Tamara 234, 235
Jimenez Tamara 25, 69
Jiménez Torralbo Javier 263
Jiménez Ubieto A 88, 93, 257, 294
Jiménez Ubieto Ana 85, 196, 328
Jiménez Velasco A 126
Jiménez Vicente C 47
Jiménez Vicente Carlos 143, 209
Jiménez Yuste V 80, 101, 276
Jiménez Yuste Víctor 304, 335, 348, 353
Jiménez-Aparicio Teresa 72
Jiménez-Julià Sara Aida 200, 351
Jimenez-Justo Victor 99
Jiménez-Ubieto A 89, 98
Jiménez-Ubieto Ana 87
Jimenez-Vicente C 291
Jiménez-Vicente Carlos 55, 76
Jimenez-Yuste V 404
Jódar Sánchez MP 252, 278, 400, 403
Johansson Barron EA 306
Jordan Iolanda 83
Jorge Martinez 186
José Antonio Márquez 243
José Luis Alonso Romero 195
José-Angel Hernández-Rivas 331
José-Luis López 52
Jou JM 325
Juan Carlos Quevedo Reina 288
Juan Churruca 331
Juan Manel 83, 249
Juan Marco M. Luz 193, 362
Juan-José Lahuerta 1
Juárez Giménez Juan Carlos 334
Juárez LM 115
Juárez Luis Miguel 266
Julia Arenas M 82
Jurado Chacón M 244

Jurado Chacón Manuel 76, 90, 156, 161, 163, 171, 297, 354, 413
 Jurcza Wojciech 205
 Jurczak Wojciech 68
 Justo P 149

Kamaso Navarro J 357
 Kaplan Polina 205
 Karen Marin 331
 Kelleher Nicholas 300
 Kerguelen Fuentes A 404
 Kerguelén Fuentes Ana Esther 335
 Kiladjian Jean-Jacques 110
 Koch C 373
 Kovalenko Maryna 192
 Kozak Tomas 205
 Kraychok Iryna 205
 Krsnik Castelló Isabel 253
 Krzeminski P 7
 Kulis Marta 136
 Kumar Seri Anjana 158, 404, 365
 Kwon M 113, 114, 115
 Kwon MI 58, 99, 120, 166, 266, 353

Labrador Gómez Jorge 45
 Labrador J 56
 Labrador Jorge 52, 58, 219, 223
 Lacalzada Higuera C 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Lacalzada Higuera Carolina 245
 Laffitte Redondo Clara 326
 Lahoz Carlos 133, 314
 Lahuerta JJ 7, 28
 Lahuerta Juan José 4, 7, 11
 Lahuerta Palacios JJ 144, 146, 148, 198
 Lahuerta Palacios Juan José 123
 Laiglesia Lorenzo María Almudena 253
 Lainez González Daniel 43, 134
 Lakhwani Lakhwani Sunil 128, 245
 Lakhwani S 125
 Lakhwani Sunil 127
 Lalueza Blanco Antonio 337
 Lamarca Eraso L 198
 Lamarca Eraso Laura 90, 123, 156
 Lameirao Gaspar J 98
 Lancho Lavilla Pilar 277
 Landecho Manuel F 98
 Landeta Callejo Elena 197
 Landete Elena 145, 327
 Landete Hernández E 339
 Landete Hernández Elena 248
 Lara David 69
 Lario Ana 210, 216
 Lario Arribas A 96
 Lario Arribas Ana 64, 226, 299
 Larrabeiti Etxebarria Ane 379
 Larrayoz María José 14, 61
 Larrayoz Marta 14
 Larráyoiz Ilundáin María José 24
 Larrayoz María José 26
 Lasaga Miren 25
 Lasarte Juan José 81
 Lasarte Sagastibeltza Juan José 80
 Laso Morales María Jesús 105
 Latorre Marcellán Pedro 352
 Laura De La Torre Corona 315
 Lavilla E 60
 Lavilla Esperanza 52
 Laxe Vidal T 230
 Lázaro del Campo P 101, 404
 Lázaro del Campo Paula 304, 335, 348, 353
 Lázaro García Alberto 346
 Leache Alegria Leire 18, 159
 Leal Bento Marta 192
 Leal Isabel 192
 Leal Rubio JD 138, 163, 264
 Leal Rubio Juan Diego 140, 141, 243, 279, 286, 365, 394, 396, 413
 Leão D 373
 Lecumberri Ramón 4
 Lee Jae Hoon 205

Leite Luís 269, 270
 Leivas Alejandra 135
 Lemes Angelina 27
 Lemes Castellano Angelina 39, 188, 212, 319, 382
 Lemes Castellano María Angelina 155
 Lemes Quintana Cristina 392
 Lemes-Castellano Angelina 63
 Leo E 250
 Leoz Pilar 8
 Lerma Verdejo A 82
 Letamendi Madariaga G 13
 Leticia Vidal 243
 Leturia Etxeberria Maria 309
 Lewandowski Krzysztof 131
 Leyva Ferrer Rosario Nieves 161
 Liébana Marta 342
 Liébana Villela Marta 242, 253, 309, 312, 322, 345
 Liesveld Jane 71
 Limeres González Miguel A. 297
 Linares Mariano 65
 Linares Alberich M 157
 Linares Alberich Mónica 162, 336
 Linares Latorre Maria Dolores 217, 218
 Linares Latorre MD 215
 Linares M 9, 44, 149, 177, 206, 302
 Linares María 135
 Linares Mariano 139, 347
 Linares Quevedo Ana 328
 Liquori A 74
 Liquori Alessandro 5, 54, 69, 171, 217, 235
 Lis Mª José 347
 Lis María José 65, 72, 139
 Lis MJ 130, 177, 302
 Lista Teresa 286
 Little M 313
 Lizuain Lasa Mónica 309
 Llamas Delgado Pilar 366
 Llamas Pilar 99, 323
 Llamas Sillero P 222, 335
 Llamas Sillero Pilar 43, 134, 259, 346, 355, 416, 425
 Llinares J 204
 Llop García Marta 54
 Llop Marta 5, 171, 217, 235
 Llorente Ruiz Beatriz 347
 Lluch García Rafael 180
 Lo Riso Laura 194
 Lobeira Rubio Rocío 116, 263
 Lobo Olmedo Ana 175, 401
 Lombardi Iglesias Clara 201, 202
 Lombardia L 176
 Longarón R 381
 Longaron Raquel 125
 Lopes Ana 192
 Lopes dos Santos Luísa 372
 Lopes L 371
 Lopes M 373
 López Andrade Bernardo 194
 López Andres 87
 López Bolívar A. 357
 López Brito Jezabel 212
 López Cadenas Felix 234, 235, 317
 López Castaño F 182
 López Castaño Francisco 413
 López Cedeño T 182
 López Chuliá F 174
 López Chuliá Francisca 170, 178
 López Corral Lucía 113, 317
 López Cortes Luis Eduardo 315
 López de Frutos Laura 133, 314, 320, 350
 López de la Guía A 101, 276
 López de la Guía Ana 348, 353
 López de los Mozos Ana Isabel 342
 López de Ugarriza Paula 78, 95, 208, 396, 406, 409
 López Duarte Mónica 116, 263, 344
 López Elzaurdia Consuelo 305
 López Felix 25, 69
 López Fernández E 244
 López Fernández María Fernanda 308

- López Fresneña María Carmen 353
 López Galera Rosa María 32
 López García Alberto 338
 López Godino Oriana 255
 López González Lucía 324
 López Guerra Mónica 238
 López Guillermo Armando 91, 94
 López Hernández Andrés 311
 López Ivan 119
 López Javier 118, 208, 216, 220
 López Jiménez Ana 103
 López Jiménez Francisco Javier 18, 102, 129, 226, 283
 López Jimenez J 93, 96, 292
 López Jiménez Javier 64, 100, 281, 299, 301, 311
 López Juan Francisco 188
 López López JA 21
 López López Elixabet 183, 379
 López López JA 389, 407
 López Lorenzo J.L 126, 335
 López Lorenzo José Luis 222, 259, 355
 López Marín J 162, 164
 López Marín Javier 16, 27, 147
 López Márquez TJ 21, 389, 407
 López Martínez A 174
 López Martínez Aurelio 170, 178, 180
 López Mónica 209
 López Muñoz María de las Nieves 17, 201
 López Muñoz MN 180
 López Muñoz N 144, 146, 148, 218, 257, 294, 387, 395
 López Muñoz Nieves 328
 López Oriana 256
 López Pardo Jordi 254, 258
 López Patricia 166
 López Peña A 191, 237, 274, 350, 386
 López Peña Amaia 352
 López Pérez Miriam 259, 346
 López Prieto C 371, 373
 López Prieto Claudia 299
 López Rocío 236
 López Rodríguez Juan Francisco 128, 155, 160, 187, 272, 281, 288, 310, 341, 382, 412
 López Rosa 8
 López Rosa María 36
 López Rubio M 356, 379
 López Rubio Montserrat 38, 186, 344, 347
 López Santillan María 183
 López Soques M 357
 López Torrija Ivan 45
 López-Andrade Bernardo 200, 351
 López-Arribas A 2
 López-Bigas Núria 29
 López-Botet Miguel 66
 López-Cadenas F 73, 77
 López-Cadenas Félix 72, 75
 López-Corral Lucía 120
 López-Díaz de Cerio Ascensión 80, 81, 98
 López-Duarte Mónica 260, 269
 López-García Alberto 33, 40, 184
 López-Godino O 57
 López-Godino Oriana 58
 López-Guerra Mónica 51, 55, 76
 López-Guillermo A 93, 291
 López-Guillermo Armando 64, 86, 88, 95
 López-Jiménez FJ 98
 López-López JA 50
 López-López Juan Antonio 54
 López-Lorenzo José Luis 134
 López-Menargues P 177
 López-Menargues Patricia 65, 139, 302, 347
 López-Muñoz Nieves 196, 268
 López-Otin Carlos 7
 López-Pavía M^a 177, 302
 López-Pavía M^a Encarnación 347
 López-Pavía María 65, 139
 López-Pereira Patricia 104
 López-Santamaria Castro Carolina 223
 Lorente Manuel A. 4
 Lorente Alegre Pablo 170, 178
 Lorente de Uña Soraya 301
 Lorenzo Jambrina A 424
 Lorenzo Jambrina Alicia 358
 Lorenzo Pérez Marcos 341
 Lorenzo Y 174, 224
 Lorenzo Yaxiraxi 215
 Loriente Cristina 93, 210
 Loriso Laura 200, 351
 Lorite Mikael 344
 Lorite Reggiori Mikael 194
 Lorza Gil L 287
 Losa Maroto Azucena 253, 309
 Losa Rodríguez Rita 383
 Losada Maria Del Carmen 392
 Loscertales Javier 228
 Loscertales Pueyo Javier 210, 305
 Lozano ML 71
 Lozano J 2
 Lozano Miquel 83
 Luaña Armando 144
 Lucas Anna 295
 Lucea Gallego Irene 105, 157
 Lucea Irene 20, 155
 Łukasz Szukalski 131
 Lumbreras E 26
 Lumbreras Eva 72
 Lumbreras González E 3
 Lumbreras González Eva 234
 Luna Alejandro 118, 216, 220
 Luna de Abia Alejandro 18, 102, 127, 129, 281, 283
 Luna Irene 5
 Luque Romero María de las Mercedes 324
 Luzardo Henríquez Hugo 63, 91, 212, 288, 297, 310, 319, 412
 Luzardo Henríquez Hugo Daniel 87
 Lysak Daniel 205
 Machado Machado P. 164, 375
 Madero Luis 284
 Madinaveitia-Ochoa Andrés 72, 75
 Madrigal Toscano Maria Dolores 404
 Magnano L 291
 Magnano Laura 64, 95
 Magnano Mayer Laura 86, 94
 Magro Mazo E 356, 379
 Magro Mazo Elena 131, 186, 347
 Maia Catarina 4, 98
 Maia S 275
 Malaney P 48
 Malinverni Roberto 207
 Malo Yagüe Marta 421
 Maluquer C 112
 Manresa P 182
 Mantere T 179
 Mañu Amagoia 26
 Mañú Pereira Mar 32
 Manzanares Pérez Marina 358
 Marcellini Antonio S 424
 Marcellini Antonio Shally 358
 Marco Ayala Javier 21, 23
 Marco Buades Joséfa Esperanza 362
 Marco Buades Pepa 193
 Marco de Lucas F 125, 176
 Marco De Lucas Fernando 243
 Marco Javier 53
 Marco María José 146
 Marco P 162
 Marco Pascual 27
 Marco Vera P 164, 182
 Marco Vera Pascual 16
 Marcos A 80
 Marcos Jubilar María 400, 402
 Marcos MP 98
 Marcos-Gragera Rafael 12
 Marcos-Jubilar María 22
 Marcotegui Nerea 53
 Mareque M 204
 Maria Angeles Foncillas 331
 Maria DeÍ Mar Urbano Ramos 376

- María Isabel De la Fuente Muñoz 195
 Maria Stefania Infante 331
 María-Victoria Mateos 1
 Marilla Arturo 332
 Marin A 174, 224
 Marin Alejandro 215
 Marín Ana 93
 Marín Domínguez E 188, 370
 Marín Karen 105, 145
 Marín Morí K 339
 Marín Mori Karen 248
 Marín Niebla A 82
 Marín Sánchez A 16, 356
 Marín Sánchez Alberto 382
 Marín Saucedo A 10
 Marín Soria José Luis 32
 Marín-Mori Karen 327
 Marín-Niebla A 93
 Marín-Niebla Ana 87
 Marín. José Luis 36
 Marini Sandra 205
 Marques Bárbara 205
 Marques I 385
 Marquet Juan 118, 216, 220, 301
 Marquet Palomanes 96, 216
 Marquet Palomanes Juan 64, 226, 299, 311
 Márquez Malaver Francisco José 246
 Marrero C 174
 Marrero Carmen 215
 Marrero Santos C 224
 Marsal Julia 256
 Martí de Talavera Jaime 170, 178
 Martí Tutusaus JM 364
 Martín A 88
 Martín Alejandro 87, 409
 Martín Ana África 113, 255, 409
 Martín Aníbal 233
 Martín Arruti Maialen 183, 379
 Martín Batista S 173, 366
 Martín Batista Silvia 137, 300, 364
 Martín Beatriz 235
 Martín Calvo Carmen 54, 117, 261, 269
 Martín Castillo I 70
 Martín Domínguez F 98, 250, 251, 322, 390
 Martín Domínguez Francisco Manuel 285
 Martín Fernández Marta 342
 Martín Fernando 118
 Martín García-Sancho A 92, 93, 303
 Martín García-Sancho Alejandro 91, 94
 Martín Guerrero Idoia 183, 302, 379
 Martín Guerrero Y 356
 Martín Gulino Horacio 338
 Martín Hernández M 252, 278, 400, 403
 Martín Ivan 46
 Martín Izquierdo M 3
 Martín Izquierdo Marta 67, 75, 235
 Martín Jesús 1
 Martín L 109
 Martín López Ana A. 45
 Martín López Ana África 317
 Martín María Eulalia 118
 Martín María L 167
 Martín Martín Alejandro 131, 245
 Martín Martitegui Xabier 290
 Martín Moreno Ana María 91
 Martín Moro F 96
 Martín Moro Fernando 18, 64, 226, 281, 283, 299, 311
 Martín Palanco Vanesa 111
 Martín Pérez Sonia Isabel 141, 142
 Martín Peromingo Javier 323
 Martín Ramos ML 387
 Martín Rodríguez L 157
 Martín Rodríguez M 104
 Martín Rojas R 293
 Martín Rojas Reyes 107
 Martín Rubio Isaac 311
 Martín Sánchez Guillermo 116, 260, 263, 269
 Martín Sánchez Jesús 285
 Martín Santos T 374, 377, 417
 Martín Silvia 367
 Martín Téllez Sandra 267, 399, 414
 Martín-Consuegra Ramos S 191, 237, 274, 350, 386
 Martín-Consuegra Ramos Sofía 186, 352
 Martín-Izquierdo M 73
 Martín-Izquierdo Marta 72
 Martín-Mallo Ángel 80, 81
 Martín-Martín A 73
 Martín-Ramos ML 28
 Martín-Rojas R 114, 115
 Martín-Rojas Reyes María 107
 Martín-Sánchez Esperanza 98
 Martín-Sánchez Guillermo 120
 Martín-Subero José I. 136
 Martínez Alfonzo Ines 346
 Martínez Badas Maria Paz 141, 142
 Martínez Bilbao C 13, 57, 239
 Martínez Carmen 238
 Martínez Carreño María Joséfa 353
 Martínez Chamorro Carmen 301
 Martínez Chinchilla Carlos 200, 231, 288
 Martínez Climent José Angel 11, 14
 Martínez Cristina 171
 Martínez de Sola Montserrat 247, 320
 Martínez Díaz Roberto 396
 Martínez Díez Y 108
 Martínez Díez Yolanda 346
 Martínez Fernández Raquel 105
 Martínez Flores Sara 327
 Martínez García Gerardo 229
 Martínez García Maria Fernanda 334
 Martínez Gaspar T 215
 Martínez Gaspar Teresa 217, 218
 Martínez Gómez Carolina María 308
 Martínez Hellín A 285, 369
 Martínez Hellín Ángela 388
 Martínez J 26, 126
 Martínez Lázaro Beatriz 246, 295, 368, 397
 Martínez Leyre 243
 Martínez López J 144, 146, 148, 180, 218, 257, 294, 387, 395, 400, 403
 Martínez López Joaquín 11, 85, 99, 103, 123, 201, 252, 278, 328, 337
 Martínez Lorca Alberto 299, 311
 Martínez Losada Carmen 51, 231
 Martínez Marcos F 225
 Martínez Marín A 329
 Martínez Marín Amelia 140, 141, 147, 279
 Martínez Martínez L. 307
 Martínez Montesinos L 102
 Martínez Morgado Noemí 168
 Martínez Muñoz Carmen 270
 Martínez Muñoz María Esther 253
 Martínez Nieto J 108
 Martínez Nieto Jorge 33, 38, 41, 43, 107, 183
 Martínez P 44, 48, 60, 206
 Martínez Páez Judith 336
 Martínez Paz Pedro 314
 Martínez Pérez Bruno 190, 201, 202
 Martínez Pilar 52
 Martínez Rafael 1, 4
 Martínez Robles Violeta 417, 392
 Martínez Roca Alexandra 209
 Martínez Roca AP 47
 Martínez Sagasti Fernando 338
 Martínez Sánchez P 57
 Martínez Sanchez M^a Pilar 85
 Martínez Sánchez Pilar 196
 Martínez Tobar L 276, 404
 Martínez Valiente Cristina 54
 Martínez Vázquez C 356, 379
 Martínez Vázquez Celia 186, 347
 Martínez-Balsalobre Elena 53
 Martínez-Barranco Pilar 99
 Martínez-Cibrian N 323
 Martínez-Cuadrón D 56, 60
 Martínez-Cuadrón David 52
 Martínez-Deñás Loreto 369
 Martínez-Francés A 77

- Martínez-Laperche C 113, 114, 115, 176, 293
 Martínez-Laperche Carolina 166, 266
 Martínez-López J 7, 9, 28, 44, 48, 89, 149, 198, 206, 321
 Martínez-López Joaquín 4, 17, 24, 49, 135, 196, 207, 268
 Martínez-Losada MC 50
 Martínez-Roca Alexandra 249
 Martínez-Turrillas Rebeca 80, 81
 Martínez-Valiente Cristina 69, 217
 Martino Bofarull Rodrigo 254
 Martino Rodrigo 58, 258
 Martos Martínez R 335
 Martos Rafael 355, 425
 Martos Rafael 332
 Marzo Cristina 144
 Mas Esteve M 215
 Mas Esteve María 217, 218
 Mas Ochoa C 174
 Más Ochoa Carmen 170, 178
 Masana Flores E 244
 Mascaró Riera M 136
 Mascaró Riera Martín 237, 298
 Mason Christopher E 12
 Massó Pilar 216
 Mata G 48
 Mata Serna Raquel 355
 Mata Vázquez MI 349
 Mataix Corbi Rodolfo 212
 Mateo Morales Marta 151, 228, 363
 Mateos MV 7, 28
 Mateos M Carmen 53
 Mateos M. Victoria 409
 Mateos Manteca M.V. 139
 Mateos María Victoria 4, 8, 11
 Mateos Mazón Juan José 401
 Mateos Pérez José Miguel 242, 253, 309, 312, 322, 345
 Mateos Rodríguez M.C. 230, 306, 307, 408
 Matías Martín J 3, 172
 Matilla Arturo 99
 Matilla García Arturo 354
 Matorra-Miguel M 26
 Mauri Mas Assumpta 105
 Mayani Mayani K 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Mayani Mayani Karan 245
 Mayor Bastida Carlota 280
 Mecedal S 112
 Medina A 28
 Medina Alejandro 84, 409
 Medina Angeles 210, 226
 Medina Guerrero Elena 97
 Medina Herrera A 93
 Medina Pérez Á 349
 Medina Salazar Sissy Fiorella 151, 228, 338, 363
 Medina Varo Fermin 227
 Medrano Élez María 172
 Medrano Engay Blanca 133, 320
 Megías D 48
 Megido Marta 75
 Mehmet S 9
 Meijón María del Mar 220
 Meijón Ortigueira Maria del Mar 283
 Mejías-Trueba M 323
 Melero Cañadas R 370
 Melero Valentín P 30
 Melero Vilella Carme 291
 Mellado I 240
 Melnick Ari 12
 Mena A 177, 302
 Mena Armando 65, 139, 347
 Mena Santano Ana María 267, 394, 397, 399, 414
 Menárguez Francisco Javier 289
 Menárguez J 293
 Méndez Graciela 355
 Méndez Heredia A 252, 278, 400
 Méndez López A 173
 Méndez López Ana 263
 Méndez Martínez S 186
 Mendez Navarro GA 156, 159
 Mendibil Esquisabel Begoña 190, 309
 Mendoza María del Carmen 37
 Menéndez Cangas M 252, 278, 400, 403
 Menéndez Cuevas Marina 38, 41, 43, 151, 183, 184, 228, 338, 363
 Menéndez Jandula B 237
 Menéndez-Cuevas Marina 33, 40, 184
 Mennesson Nicolas 135
 Mercadal S 48
 Mercadal Santiago 207
 Mercadal Vilchez Santiago 295
 Merchán Brayan 31, 51, 72, 125, 245
 Merchán Muñoz B 153, 325
 Merchán Muñoz Beatriz 150, 151, 273, 276, 384
 Merchán Ruiz BM 57
 Merchán Ruiz BM 213
 Merchan Ruiz Brayan Marcel 220
 Merino A 325
 Merino González Anna 200
 Mesa Lorenzo MC 10, 224
 Mesa Mari Carmen 27, 215
 Mesa MC 174
 Mesa Simón Beatriz 156, 297, 354, 413
 Mesa Sivero JE 377
 Mesa Tudel Alba 176
 Meseguer Martínez Elena 193, 362
 Meydan Cem 12
 Mezquita Lucía 246
 Mezquita-Romero L 323
 Michael Berta 118, 208
 Michael Fernández Berta 18
 Michael Fernández Berta Mercedes 281
 Miguel C 26
 Miguel-García C 73, 172
 Miguel-García Cristina 67, 72, 75
 Millacoy Austenritt DP 287
 Millacoy Pamela 7
 Millán Álvarez Anna 19
 Millán José María 171
 Mingot Castellano Eva 38
 Mingot Castellano María Eva 284, 285
 Mingot Castellano ME 108, 250, 251, 376
 Miramontes González José Pablo 314
 Miranda Castillo Carolina 355, 366, 416
 Miranda Estibaliz 12
 Miranda N 109
 Miranda Pinzón N 157
 Mirás Calvo F 387
 Mirás Calvo Fátima 100
 Misiewicz-Krzeminska I 7
 Mohigefer Barrera J 390
 Molero Antonieta 25, 69, 72, 78, 132, 235
 Molero Labarta Teresa 39, 155, 160, 187, 188, 212, 241, 272, 281, 288, 297, 310, 319, 382, 412
 Molero-Labarta Teresa 63
 Molina Á 325
 Molina Blanca 119, 256
 Molina Borrás Angel 200
 Molina Hurtado José Ramón 117, 261, 269
 Molina Pomares I 329
 Molina Pomares Itxiar 147
 Mollá MA 182
 Mollá Maria Amparo 27
 Mollejo Villanueva M 300
 Mompel O 177
 Mompel Olga 65, 139, 347
 Mompel P Olga 302
 Monge I 47
 Monreal Manuel e Investigadores RIETE 4
 Monsalvo S 114
 Monsalvo Silvia 20, 34, 155
 Monserrat Coll Jorge 286
 Montalbán Sanz Carlos 85, 88
 Montañés Angeles 184
 Montañés Belén 226
 Montañés Gracia A 191
 Montañés Gracia Mª 237
 Montañés Gracia M.A 186
 Montaña A 26
 Montejano Ortega Laura 17

Monter Anna 87
 Montero Benítez Julia 231
 Montero Cuadrado I 98
 Montero Cuadrado María Isabel 246
 Montero Laura 344
 Montero Martin Laura 157, 411
 Montero-Cuadrado I 323
 Montero-Cuadrado MI 322
 Montes Gaisán Carmen 260, 263 269
 Montes Ros Mila 254
 Montesdeoca Sara 31
 Montesinos Fernández Pau 24, 54
 Montesinos P 48, 56, 60, 204
 Montesinos Pau 5, 52, 171, 207, 217, 235
 Montilla Cosano G 322
 Montoro Maria Julia 72
 Montoro Julia 25, 69, 236
 Montoro Maria Julia 132
 Montoro-Lorite Mercedes 83, 249
 Montoya Morcillo María del Carmen 382, 385, 388
 Montoya Morcillo MC 16, 356
 Montserrat Coll Jorge 271
 Mora Argumánuez M 153
 Mora Argumanez Marta 151, 273, 276
 Mora Barrios Joan Manuel 116, 269
 Mora Castera E 70
 Mora Elvira 5, 72, 78, 127, 235
 Mora Pujades Jorge 254
 Morado Arias Marta 33, 37
 Morado Marta 344
 Moraleda Jiménez JM 138, 140, 141, 163, 264, 279
 Moraleda Jiménez José María 195, 271, 286
 Morales Camacho Rosario María 37, 166
 Morales Curbelo Alejandro 155, 160, 187, 188, 341
 Morales Mari Luz 49
 Morales María Luz 135
 Morales ML 9, 44, 149, 206
 Morales Muñoz Elena 301
 Morales Sanz Dolores 150
 Morales Sanz María Dolores 151, 273, 276
 Morales Sanz MD 153, 325
 Morán Jiménez María José 186
 Moren-Paredes Nahir 184
 Moreno Belmonte María José 271
 Moreno Atanasio Carolina 254
 Moreno Belmonte María José 140, 141, 365
 Moreno Belmonte MJ 138, 264
 Moreno Carbonell M 186, 237, 274, 350, 386
 Moreno Carbonell Marta 352
 Moreno Carolina 258
 Moreno Chulilla José Antonio 246
 Moreno Cristina 98
 Moreno David Fernando 138
 Moreno DF 47
 Moreno Gámiz Maite 175, 197
 Moreno Gemma 118, 208, 216, 220
 Moreno Jiménez Gemma 102, 105, 283
 Moreno Jiménez María Gemma 18
 Moreno Jiménez MG 108
 Moreno L 9, 44, 89, 321
 Moreno Laura 85
 Moreno Lucas 36
 Moreno Martínez Estela 214, 221
 Moreno Miriam 261
 Moreno MJ 48
 Moreno Paredes Nahir 184, 338
 Moreno Paredes Nahir Daniela 151, 228, 363
 Moreno Ramírez S 300, 343
 Moreno Ramírez Sara 349
 Moreno Risco MB 223
 Moreno T 224
 Moreno Tomás 215
 Moreno Vega Melania 127, 128
 Moreno Velázquez M 292
 Moreno Velázquez Miriam 19, 265, 296, 407
 Moreno-Castaño A 203
 Moreno-Paredes Nahir D 33, 40
 Morente Constantín Estefanía 156, 161, 163, 171, 354, 413, 420
 Moret Carla 422
 Morgades De La Fe M 91, 213
 Morgades De la Fe Mireia 19, 210, 220, 265, 407
 Morgades Mireia 58, 207, 261
 Moriano Palacios B 190
 Morillas Franco M 162, 164
 Morillas Franco Marina 16, 147
 Morillo Daniel 323
 Morín Salazar Alicia 298
 Moro Fernando 208
 Moro Marco 61
 Morote Faubel Mireya 54, 171
 Morote Mireya 235
 Morote-Faubel M 74
 Morote-Faubel Mireya 69, 217
 Mosquera Orgueira A 30, 298
 Mosquera Tapia M 424
 Mosquera Tapia Marta 358
 Mostacedo Silvia 13
 Motlló Borrella C 213
 Motlló Borrella Cristina 210, 220
 Motlló Cristina 13, 138
 Moya Arnao María 140, 141, 279
 Mozas Fernández Pablo 86
 Mozas P 291
 Mozas Pablo 64, 94, 95
 Mozas Pilar 133
 Mozo Y 80
 Mozos Rocafort Ana 39
 Mucientes Rasilla Jorge 328
 Mugica Muñagorri I 154, 230, 307, 405, 408
 Muiña B 77
 Muiños Ferran 29
 Muncunill Farreny Josép 200, 351
 Muñoz P 113
 Muñoz Paula 166
 Muñoz Pello Óscar 263
 Muñoz Ballester Julia 161
 Muñoz C 114
 Muñoz Calleja Cecilia 305
 Muñoz Cejudo Belén 369
 Muñoz Gama A. 343
 Muñoz García María Del Carmen 315, 358
 Muñoz Hernández Patricia 305
 Muñoz Juan 37
 Muñoz López Francisco Daniel 267, 394, 399, 414
 Muñoz Marín Luz 170
 Muñoz Medina L 285
 Muñoz Novas C 339
 Muñoz Novas Carolina 76, 248
 Muñoz-López Francisco Daniel 397
 Muñoz-Novas Carolina 145, 327
 Muntañola Prat Ana 87, 93, 94, 100
 Muntasell Aura 66
 Muntion Olave Sandra 234, 235
 Murciano Carrillo Thais 32
 Murciano Thais 36, 168
 Murillas Javier 351
 Murillo Flórez Ilda 421
 Murillo Laura 36, 168
 Murillo Sanjuan Laura 32
 Murúzabal Siges 184
 Mussetti A 112
 Musuraca Gerardo 205
 Nadeu Ferran 64, 94, 95
 Nadeu Prat Ferran 86
 Narváez Simón María 297
 Navajas Laguna Clara 149, 391, 398
 Navarrete Mayda 168
 Navarro Almenzar Begoña 279
 Navarro Almenzar B 138, 163, 264
 Navarro Almenzar Begoña 140, 141, 286
 Navarro Belén 332

- Navarro Cortina I 174
 Navarro Ferrando José Tomás 176, 265, 296
 Navarro Ferrando JT 91, 173
 Navarro García Nira 212, 341
 Navarro Irene 23
 Navarro José Tomás 169
 Navarro MA 321
 Navarro Matilla B 306
 Navarro Matilla Belén 87
 Navarro Matilla María Belén 253, 309, 312
 Navarro Noguera Samuel 194
 Navarro Rosa 31
 Navarro Vicente Irene 23, 135
 Navarro-Aguadero MA 9, 48
 Navarro-Almenzar Begoña 243, 365, 394, 396, 413
 Naves A 92, 303
 Naya Errea D 335
 Naya Errea Daniel 425
 Neves C 373
 Nguyen-Khac Florence 61
 Nicolás García María Concepción 95, 409
 Nicolás Trillo María Dolores 354
 Nieto JB 71
 Nieto Jorge M 33, 40, 184
 Nieto Pablo 226
 Nieto Ruiz N 370
 Nishimori Hisakazu 110
 Nomdedéu Guinot Josép F. 28, 234
 Nomdedéu Josép 51, 198
 Nomdedeu Meritxell 167
 Nonell Lara 66
 Noriega Concepción Víctor 308
 Notario C 174
 Notario Cristina 215
 Notario McDonell C 224
 Nova Gurumeta Sara 62
 Novelli Canales Silvana 254
 Novelli Silvana 258
 Novo A 126
 Novo García Andrés 210
 Noya M.S 125
 Noya Pereira María Soledad 131
 Noya-Pereira MS 130
 Nuevo López I 153, 325
 Nuevo López Irene 150, 384
 Nuevo López María Irene 151, 273, 276
 Núñez Martín-Buitrago Lucía 253
 Núñez Buitrago Lucía 345
 Núñez Céspedes Javier 127, 263
 Núñez García Amanda 156, 297, 413
 Núñez García Beatriz 345
 Núñez Lucía 332, 342
 Núñez Martín-Buitrago Lucía 242, 253, 309, 310, 312, 322
 Núñez Vázquez Ramiro José 284
 Núñez-Torrón Claudia 64, 118, 208, 216, 220
 Nuñez-Torrón Stock C 96
 Núñez-Torrón Stock Claudia 18, 129, 226, 281, 283

 O'Brien Susan M. 68
 Oarbeascoa G 113, 114, 115
 Oarbeascoa Gillen 266, 353
 Obrador Sánchez Álvaro 194
 Ochoa Álvarez Idoia 80
 Ocio EM 326, 339
 Ocio Enrique M 120
 Ocio Enrique María 127
 Ocio San Miguel EM 156, 159
 Ocio San Miguel Enrique María 116, 260, 263, 269
 Otero M Dolores 53
 Oiartzabal Itziar 167
 Oiartzabal Itziar 236
 Oiartzabal Ormategi I 70
 Ojanguren Bergaz J 13
 Ojeda Gutiérrez Emilio 242, 253
 Ojeda Martín C 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Olave Mayte 58
 Olazábal Eizaguirre Iñigo 309
 Olazábal J 3, 26

 Olazábal Juan 219, 223, 286
 Olid Mónica 98
 Oliva A 174, 224
 Oliva Ana 215
 Olivares Salaverri M 13
 Oliveira AC 112
 Oliveira Ana 210
 Oliveira Ana C 100
 Oliveira Ana Carla 226, 295
 Oliveira Monteiro P 385
 Olivencia Plaza Virginia 158, 365, 374
 Olivera Sumire PE 306
 Olivier C 26, 56
 Olivier Carmen 72, 75
 Olivier Cornacchia C 424
 Oña R 77
 Onaindía Pérez A 239
 Oñate Guadalupe 51
 Oñate Hospital Guadalupe 234
 Ondarra Seguro Laida 190, 201, 202
 Onecha E 44
 Onecha Esther 49
 Ongay Burgui Eva 340
 Ordóñez José Luis 67
 Ordoñez Raquel 12
 Ordoñez Vahi Sofia 365
 Orduna Arnal Maria Teresa 421
 Orero C M^aT 302
 Orero M 177
 Orero M^a Teresa 347
 Orero María Teresa 139
 Orero Maria Teresa 65
 Orfao Alberto 1, 4, 7, 11, 207
 Oriol Albert 4, 367
 Oriol Rocafiguera A 173
 Oristrell Gerard 132
 Ormazabal Vélez I 264
 Ormazabal Vélez Irati 351
 Oma Montero Elisa 176
 Ortega Herrera Rebeca 234, 235
 Ortega López Ana Belén 163
 Ortega Margarita 61, 72, 168
 Ortega Nadal Paula 392
 Ortega S 112
 Ortí M^a Del Buen Consejo 21
 Ortí Verdet M^a Consejo 23
 Ortí Verdet María del Buen Consejo 135
 Ortín Miguel M 192, 232, 247
 Ortin Miguel Miguel 419
 Ortin Xavier 58
 Ortiz Algarra Alfonso 46
 Ortiz Gómez José Ramón 160
 Ortiz López A. 414
 Ortiz López Alicia 232, 246, 295, 308, 368, 397, 411, 421
 Ortiz Macarena 210
 Ortiz-Maldonado Valentín 83, 249
 Ortiz-Pérez José Tomás 143
 Ortiz-Romero P 313
 Ortiz-Ruiz A 9, 48, 206
 Ortuño Ana 36
 Ortuño Cabrero Ana 32
 Ortuño F 211, 240
 Ortuño FJ 60, 71
 Ortúzar Ariana 20, 34, 155
 Osca Gemma 422
 Osciér David 61
 Osorio Prendes Santiago 100
 Osorio S 125, 126, 130
 Osorio Santiago 166, 255
 Ostiz Ainhoa 121, 257
 Ostiz Urroz Ainhoa 181
 Otamendi Goicoechea Isabel 340
 Otaolea Leyre 243
 Oteiza OIaso J. 307
 Otero Martínez María José 354
 Owen Roger G. 68
 Oyagüez I 204

- Pablo Ryan 331
 Pablos López Alicia 317
 Paciello Coronel María Liz 252, 278
 Paciello Coronel ML 400, 403
 Padilla Conejo Irene 45, 233, 392, 417
 Padilla J 240
 Padilla José 378
 Pagán Ortíz Jorge 333
 Pagán-Escribano J 2
 Pagel John M. 68
 Paiva B 13
 Paiva Bruno 1, 4, 7, 11, 12, 14, 52, 60, 69, 98
 Pajares García Sonia 32
 Pajares Herraiz Angel Luis 349
 Pajares Sonia 36
 Palacio García Carlos 168
 Palacios Berraquero María Luisa 400
 Palacios Rodríguez Jorge 171
 Palacios Torres Cynthia Guadalupe 385, 388
 Palacios-Berraquero María Luisa 402
 Palma Vallengano AJ 279
 Palo Mauriz N. 357
 Palomera Bernal L. 414
 Palomera Bernal Luis 232, 246, 308, 368, 411
 Palomera Bernal Luis Ramón 295, 397, 421
 Palomera L 130
 Palomera Luis 4, 7
 Palomino A 47
 Palomino Alicia 238
 Palomino Mendoza Danylo 113, 317
 Palomo L 77
 Palomo Morales María Pilar 406
 Palomo Pilar 256
 Palomo Sanchis Laura 76
 Panadero Romero Joaquín 54
 Panero Ruiz Miriam 193
 Panizo Carlos 87, 301
 Panizo Echaury I 339
 Panizo Santos A. 307
 Panse Jens 110
 Papadopoulos P 31
 Papanicolaou Genovefa 262
 Páramo José Antonio 22
 Pardal de la Mano E 292
 Pardal E 73
 Pardina Echevarria M 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Pardina Echevarria Marta 245
 Pardo Gambarte Laura 222, 259, 346
 Pardo Vela AM 244
 Paredes Heras Y 252, 278, 400, 403
 Paredes Muñoz Yolanda 354
 Paricio Moreno Miguel 421
 Pariente Cano Aida 199, 333
 Parody R 112
 Parody Rocío 255
 Parra López R 157
 Parra López Rafael 162, 336
 Parrilla Navamuel L 300, 343
 Parrilla Navamuel Laura 349
 Pascual Cascón María Jesús 394
 Pascual Cristina 34, 107
 Pascual Izquierdo C 108
 Pascual Izquierdo Cristina 107
 Pascual Martínez A 335
 Pascual Martínez Adriana 425
 Pascual-Gascón María Jesús 120
 Pastor Ordoqui Leire 160
 Patel Priti 205
 Patiño B 112
 Paul Vidaller Pedro José 22
 Paula Amat 46
 Paumard E 50
 Paumard Rodríguez Elena 51, 111, 117, 231, 261, 269
 Paya Giner Carolina 395
 Payán-Pernía Salvador 28, 33, 35, 36, 37, 39, 41, 42, 124, 198, 199, 234, 333, 336, 344
 Paz Romero Yolanda María 129
 Pedraza Alexandra 209
 Pedrera Jiménez Miguel 103
 Pedro Carme 236
 Pedrote Amador Begoña 284
 Peffault de Latour Régis 110
 Peleteiro Raíndo A 30, 298
 Peña Cortijo Ascensión 151, 228, 363
 Peña M 112
 Peña Muñoz Andres Felipe 113, 317
 Peñafiel Montenegro Rafael 105
 Penalva Moreno María José 222, 328
 Peñalver Diaz María Antonia 368
 Peñalver Javier 332
 Peñalver Párraga F. Javier 99
 Peñarrubia María Jesús 84
 Peñarrubia MJ 88
 Peñarrubia Ponce María Jesús 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Peñas-Martínez Julia 378
 Peng Jianhao 80
 Perales Amengual Jordi 210
 Perales Miguel Ángel 262
 Perdomo Baute MB 164, 165, 374, 375, 377, 417
 Perea Durán Granada 170
 Pereira Coelho Daniela 205
 Perella Arnal Matilde Inés 22
 Perera Álvarez María 212, 272, 281, 310, 412
 Perera Álvarez Miguel A. 297
 Perera Álvarez Miguel Ángel 63
 Peretó Alba 119
 Pérez Cristina 14
 Pérez A 109, 325
 Pérez Albacete Marta 323
 Pérez Alejandro J.M. 344
 Pérez Anna 198
 Pérez Aranzazu 200
 Pérez Ariadna 256
 Pérez Borges Patricia 288
 Pérez Calle Guillermo 422
 Pérez Carretero C 3
 Pérez Carretero Claudia 67
 Pérez Cases Ana 234, 333, 336
 Pérez Cases Anna 36
 Pérez Cristina 60, 98
 Pérez de Oteiza Jaime 87, 301
 Pérez de Oteiza J 292
 Pérez de Soto Inmaculada 37
 Pérez Diego N 326
 Pérez Encinas M 30, 125, 126
 Pérez Encinas Manuel 127
 Pérez Encinas Manuel Mateo 131
 Pérez Encinas MM 298
 Pérez Estefanía 113
 Pérez Fernández Eli 99
 Pérez Garay R 13
 Pérez García Felipe 347
 Pérez González A 104, 249
 Pérez González JA 285, 369
 Pérez González Sonia 15, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Pérez Gutiérrez EM 285, 369
 Pérez Inmaculada 210
 Pérez José J. 11
 Pérez Lamas Lucía 64, 226, 283
 Pérez León Sandra 194
 Pérez López Cristina 151, 228, 363
 Pérez López Estefanía 45
 Pérez López Olga 185, 200, 330
 Pérez López Raúl 127, 243, 394, 396
 Pérez Lucía 118, 208, 216
 Pérez María Angeles 323
 Pérez Maroto Florencio 284
 Pérez Martínez A 80
 Pérez Martínez Antonio 256
 Pérez Martínez Carmen 15, 45, 229, 307, 314, 318, 342, 383
 Pérez Montaña Albert 187
 Pérez Ortega A 153, 325
 Pérez Ortega Alba 150, 151, 273, 276, 384
 Pérez Ortega L 251
 Pérez Ortega Laura 285
 Pérez Ortiz L 329

- Pérez Ortiz Leonor 288
 Pérez Pedro Luis 65, 139, 146, 347
 Pérez Peñate María del Carmen 39, 188
 Pérez Pinilla B 134, 165, 374, 375, 377, 417
 Pérez Pinilla Belén 245
 Pérez PL 177, 302
 Pérez R 130
 Pérez Raya María 267, 399, 414
 Pérez Rodríguez G 300, 343
 Pérez Sala M 162, 164
 Pérez Sala María 16, 27, 147
 Pérez Santaolalla Esther 309
 Pérez Sanz Nuria 62
 Pérez Segura G 198, 387
 Pérez Segura Gloria 103, 196, 201, 337
 Pérez Simón José Antonio 246, 284, 285
 Pérez Tomás P 252, 278, 400, 403
 Pérez Vazquez Germán 37
 Pérez Zenni FJ 198
 Pérez-Alzola Ander 22
 Pérez-Ceballos Elena 93
 Pérez-Corral A 115
 Pérez-Corral Ana 107
 Pérez-Corral Ana María 20, 34, 155
 Pérez-Encina M 56, 130
 Pérez-Heredia Jorge 133
 Pérez-Juana del Casal Aránzazu 181
 Pérez-Martínez M 48
 Pérez-Montaña Albert 7
 Pérez-Raya María 397
 Pérez-Rivilla Alfredo 135
 Pérez-Rus Gloria 34, 107
 Pérez-Simón José Antonio 24
 Pérez-Simón JA 98, 250, 251, 323
 Pérez-Simón José Antonio 38
 Peri Valeria Luciana 392
 Periañez Vázquez Javier 416
 Peris Irene 53
 Pich Oriol 29
 Picón Roig Isabel 301
 Piedra Sánchez Jordi 247, 320
 Piernas Pontanillas Sonia 247, 320
 Pimentel Feliciano A.I. 414
 Pimentel Feliciano Ana 232, 246, 308, 368
 Pimentel Feliciano Ana Isabel 295, 397, 411, 421
 Pimentel Pérez E 21
 Pimentel Villar MA 21, 389, 407
 Pimpinelli N 313
 Piñana José Luis 255
 Pineda Alberto 169
 Pineda Morón Alberto 407
 Piñero Romero P 182
 Piñero Romero Paula 27
 Piñeyroa Juan 64
 Pinho Vaz Carlos 269, 270
 Pinzón Mariño S 191, 237, 274, 350, 386
 Pinzon Mariño S.F 186
 Piris Miguel 118, 208
 Piris Villaespesa Miguel 64, 129, 299, 311
 Plana Cuenca JL 306
 Planes Francisco J 12, 136
 Plaza López Eva María 333
 Pluta Andrzej 205
 Polo Zarzuela Marta 151, 228, 363
 Pomares H 77, 112
 Pomares Helena 72
 Pomares Marin H 213
 Pomares Marín Helena 210, 236
 Pons Escoll V 157
 Pons Escoll Verónica 162, 336
 Popa Oana 227
 Porras Paradas Juan Manuel 336
 Porto Graça 192
 Posada Alcón Laura 401
 Post SM 48
 Pou Albert 351
 Poveda Ganga C 102
 Poza M 89
 Poza Santaella M 144, 146, 180, 218, 387, 395, 400, 403
 Poza Santaella María 17, 85, 103, 196, 201, 252, 268, 278, 328, 337
 Pozas M 44, 206
 Pozas Mañas MA 192, 232, 247
 Pozas Mañas Miguel Angel 419
 Prados Cristina 27
 Prat Berengue M 306
 Pratorcorona Canela Marta 28, 234
 Pratorcorona Marta 29, 51, 207
 Prats Martín Concepción 166
 Prats Viedma Blanca 32
 Preciado Pérez Silvia 234
 Preguiça Bilro Joaquina 192
 Prieto de Paula José María 314
 Prieto Martínez Pablo 242, 253, 309, 312, 322, 345
 Prieto Montse 36
 Prieto Pareja Elena 355
 Prieto Recio Juan Ramon 419
 Prieto Torres Lucía 411
 Prior Carmona Ana Victoria 38
 Prosper Felipe 14
 Prósper Cardoso Felipe 80
 Prosper Felipe 11, 12, 25, 26, 60, 69, 81, 136, 235
 Provencio Rincón Andrea 187
 Puente Ibañez Pilar 420
 Puente Pomposo María 401
 Puerta JM 130
 Puerta José-Manuel 93
 Puerta Puerta JM 244
 Puerta Puerta José Manuel 413
 Puertas Borja 409
 Puig Noemi 4, 7, 8, 11, 409
 Puigdecamet Eulàlia 66
 Puiggros A 60, 177, 179
 Puiggros Anna 61, 66
 Puiggros Metje Anna 291
 Pulido S 204
 Puy Eva 144
 Puyuelo Benito Alba 242, 253, 309, 312, 322, 345
 Queizán Hernández J.A 424
 Queizán Hernández José Antonio 358
 Queizán José Antonio 67
 Quesada Sánchez M 339
 Quijada Álamo M 3
 Quijada Álamo Miguel 67
 Quiñones Carmen 146
 Quiñones Teresa 422
 Quintana Díaz Manuel 105
 Quintana Luis 143
 Quintana Paris Laura 341
 Quinteiro García C 176
 Quinteiro García Celsa 131
 Quintela Vilches David 176, 261, 296, 407
 Quintela Vilchez D 91, 173
 Quiroz Cervantes Keina 411
 Quiroz Keina 332
 Quispe Cuba E.I. 307, 408
 Quispe Cuba I 230, 306
 Quwaider D 7
 Raba Sara 323
 Radinoff Atanas 71
 Rafael Hernani 46
 Rafel Quijada Cristina 105
 Ramil López Guillermo 39, 199
 Rámila Herrero Maria Elena 247, 320
 Ramila Herrero ME 292
 Ramírez Duque Doris Adriana 391
 Ramírez Garcia I. 248, 361, 389, 393, 422
 Ramírez Huerto Natalia 181
 Ramírez López A 101
 Ramírez López Andrés 304, 335, 353
 Ramírez MJ 88
 Ramirez Natalia 121, 257
 Ramírez Payer A 82, 88, 125
 Ramírez Payer Ángel 95, 210, 226, 409
 Ramírez-López Andrés 348

- Ramoa P 275
 Ramos Asensio Rafael 85
 Ramos Cillán Sergio 134, 346
 Ramos F 60, 73, 77
 Ramos Fernández de Soria Rafael 223
 Ramos Fernando 52, 72, 75, 236
 Ramos Font Carlos 90
 Ramos Guerra L 190
 Ramos MA 3
 Ramos Ortega Fernando 233, 316
 Ramos Ruperto Luis 335
 Ramos-Campoy S 61, 177, 179
 Ramos-Campoy Silvia 61
 Ranera Novellón Laura 35
 Rapado I 44, 89, 206
 Rapado Inmaculada 49, 196
 Rapado Martínez I 180
 Rapado Martínez Inmaculada 85
 Raposo Puglia José Ángel 326
 Rashki Mahsa 90
 Raval Amit 262
 Raya Hinojosa M.C. 357
 Raya José María 131
 Raya Sánchez José María 245
 Raynero Mellado Roberto 189
 Recaséns Flores V 186, 191
 Recaséns Valle 105, 184, 344
 Recio I 56
 Recio Rueda Maria Isabel 141, 142
 Redondo Guijo Alba 45
 Redondo Izal A.M. 154, 230, 405, 408
 Redondo Izal Ana Margarita 351
 Redondo Izal M 306
 Redondo Margarita 81
 Redondo Velao Sara 196, 328
 Redondo-Sánchez Daniel 12
 Redrado Sergio 121, 257
 Regalado-Artamendi Isabel 34, 107, 266, 332
 Regueiro Alexandra 256
 Reguera Juan Luis 255
 Reguera-Ortega JI 323
 Reina Purificación 128
 Reinhard Hans Christian 14
 Reinoso Segura M 98
 Remacha Angel 198
 Remacha Sevilla A 124
 Remacha Sevilla Ángel F 33, 35, 36, 42, 234, 333, 336
 Remacha Sevilla Ángel Francisco 28, 39, 41, 199, 336
 Remigia M.José 46
 Remigia María José 146
 Renedo Sánchez-Girón Gloria 318
 Requena M. José 419
 Requena M.J 125
 Requena Rodríguez María José 368
 Reverter JC 325
 Revilla Calvo Nuria 333
 Rey Bua Beatriz 78, 113
 Rey Búa Beatriz 88
 Reyes-Palomares A 206
 Riaza Grau Rosalía 160, 368, 419
 Riaza Rosalía 100
 Ribas Badia Esperanza 336
 Ribas García Paz 180, 193, 362
 Ribate Maria Pilar 320
 Ribeiro Baldaia A 275
 Ribeiro Letícia 205, 240
 Ribera JM 48
 Ribera Jordi 207
 Ribera José María 58, 207, 261
 Ribera Santasusana JM 91, 173, 213
 Ribera Santasusana José María 19, 210, 220, 265, 296, 407
 Ribes Rubió Antonia 32
 Ricard Andres Pilar 99
 Ricard Maria Pilar 344
 Richard Espiga Carlos 116, 260, 269
 Richart López LA 376
 Richart López Luis Alberto 105
 Ricòma-Marsal J 98
 Riego Repullo Victoria 400, 402
 Riesco Riesco Susana 317
 Riesco Susana 256
 Rifon José 81
 Rifón Roca José 80
 Rifón Roca José Juan 400, 402
 Rifón-Roca José 26
 Rincón César 98
 Rincòn Ferrari R 223
 Ríos Herranz E 304, 390
 Ríos Herranz Eduardo 391
 Rios M 174
 Rios P 174
 Ríos Pablo 215
 Ríos Rafael 1, 7
 Ríos Rull P 10, 224
 Ríos-Tamayo R 198
 Ríos-Tamayo Rafael 9, 12, 123, 420
 Risco Gálvez I 174
 Risco Gálvez Irene 170, 178
 Risitano Antonio 110
 Riu G 47
 Rivas Alfredo 93
 Rivas Delgado Alfredo 91, 94
 Rivas Estabén I. 414
 Rivas Estabén Irene 232, 295, 308, 397
 Rivas Esteban Irene 246, 368, 411, 421
 Rivas Francisca 146
 Rivas Pollmar Isabel 228
 Rivas-Delgado A 291
 Rivas-Delgado Alfredo 64, 86, 95
 Rivera Ginés Ana Beatriz 161
 Rivera-Caravaca JM 102
 Rivero A 47, 291
 Rivero Andrea 64, 95
 Rivero Arango Andrea 86, 94
 Rivero Eugenia 72, 144
 Rives Susana 83
 Robaina Sánchez Esther Lidia 155, 382
 Robles de Castro D 239
 Robles Marinas V 192
 Roca Espiau Mercedes 133
 Roddriguez-Segura Eva 375
 Ródenas I 211
 Rodero Villace M 252, 278, 400, 403
 Rodríguez Vicente Ana-Eugenia 67
 Rodríguez A 89
 Rodríguez Alén Agustín 189
 Rodríguez Alén J.A. 343
 Rodríguez Alicia 210
 Rodríguez Alliberas M 157
 Rodríguez Aquino Y 104, 157
 Rodríguez Camejo Amparo María 188
 Rodríguez Dominguez María Jesús 141, 142
 Rodríguez Escobar Sara del Mar 11, 14
 Rodríguez Fernández Alicia 185, 188, 200, 231, 288, 315, 330, 358
 Rodríguez Gambarte Juan Diego 105
 Rodríguez García José Antonio 392, 417
 Rodríguez Gil MA 198
 Rodríguez Gil Miguel Ángel 76, 123
 Rodríguez Gómez Sonia 86
 Rodríguez González Ramón 368, 419
 Rodríguez Hidalgo A. 343
 Rodríguez Hidalgo Andrea 349
 Rodríguez Iglesias I 3
 Rodríguez Iglesias Irene 67
 Rodríguez Izquierdo A 257, 292, 294
 Rodríguez Izquierdo Antonia 328
 Rodríguez JN 3
 Rodríguez Juan José 31
 Rodríguez Juan Nicolás 72
 Rodríguez Lefler C 191, 237, 274, 350, 386
 Rodríguez Lefler Carmen 352
 Rodríguez López JA 165
 Rodríguez López Juan Francisco 239, 241
 Rodríguez Luaces Marta 300
 Rodríguez Martín Eulalia 299
 Rodríguez Martorell Fco. Javier 284

- Rodríguez Medina Alexia 297
 Rodríguez Medina Carlos 29, 272, 288, 297, 310, 319, 382, 412
 Rodríguez Nicolás A 198
 Rodríguez Nicolás Antonio 123
 Rodríguez Nuñez Rosa M^a 386, 408
 Rodríguez Pérez Gabriel 383
 Rodríguez Pinilla SM 303
 Rodríguez Rodríguez JN 410
 Rodríguez Salazar M^a José 87
 Rodríguez Salazar Maria-José 91
 Rodríguez Segura Eva 160
 Rodríguez Sevilla Juan José 85, 125, 245
 Rodríguez Vicente AE 3, 172
 Rodríguez Villa Antonia 117, 261, 269
 Rodríguez Wilhelmi P. 154
 Rodríguez Wilhelmi Pablo 160
 Rodríguez Y 109
 Rodríguez-Arbolí E 323
 Rodríguez-Barranco Miguel 9, 12
 Rodríguez-Díaz Saray 80, 81
 Rodríguez-Fernández Concepción 125, 245
 Rodríguez-Gallego Carlos 39
 Rodríguez-García A 149, 206
 Rodríguez-García Alba 135
 Rodríguez-García G 323
 Rodríguez-Iglesias Irene 72
 Rodríguez-Macías Gabriela 166
 Rodríguez-Madoz Juan Roberto 80, 81
 Rodríguez-Márquez Paula 80, 81
 Rodríguez-Medina Carlos 212
 Rodríguez-Otero Paula 12, 80, 81
 Rodríguez-Pinilla SM 92
 Rodríguez-Rivera María 66, 291
 Rodríguez-Santiago Benjamín 28, 33, 39, 42, 124
 Rodríguez-Torres N 323
 Rodríguez-Vigil Carmen 184
 Roig Inma 105
 Roig M 177, 302
 Roig Martínez Immaculada 247, 320
 Roig Mónica 65, 87, 139, 347
 Rois Pego Nicolás Froilán 201, 202
 Rojas Contreras Rafael 117, 269
 Rojas de Miguel Elvira 181
 Rojas Elvira 121, 257
 Rojas Ricardo E.A. 139
 Rojas R 7
 Rojas Rodríguez Esther 41
 Rolando-Vallansot O 130
 Roldán V 2
 Roldán Ernesto 118
 Roldán Galiacho V 239, 381
 Roldán Galiacho Verónica 175, 197
 Roldán Pérez Alicia 222, 328
 Roldán Pérez Lidia 175, 242
 Roldán Santiago Ernesto 299
 Roldán V 102
 Roldan-Pérez A 56
 Rollón Simón N. 343
 Román Barbero A 300, 343
 Román David 31, 125
 Roman Molano Luz Gema 113, 317
 Romera Martínez Irene 253, 309
 Romeralo Calvo Laura 354
 Romero AB 80
 Romero Abrío C 239
 Romero Alcántara María José 203
 Romero Esteban Daniel 274
 Romero Fernández Pilar 100, 309
 Romero González M^a del Mar 395
 Romero Juan Pablo 25, 69
 Romero Khoury Cristina 392
 Romero Macías JR 16, 356
 Romero Macías Juan Ramón 382, 385, 388
 Romero Quezada Loris Lendy 22
 Romero Rafael 236
 Romero Samuel 146
 Romero-Murillo Silvia 53
 Romón Alonso Iñigo 105, 263
 Romón Alonso JI 156, 159
 Romón Alonso José Iñigo 260
 Roncon Susana 269, 270
 Ropero Gradilla P 186
 Ropero Gradilla Paloma 38, 41, 43, 183
 Ropero Paloma 33, 37, 40, 184
 Roque Adriana 205
 Rosa Ayala 186
 Rosa JM 89
 Rosado Sierra Belén 355, 366, 416
 Rosales M 371
 Rosales Maria 372
 Rosell Ana 127
 Rosiñol Dachs Laura 270
 Rosiñol L 7
 Rosiñol Laura 4, 11, 13, 138, 143
 Rosón Burgo Beatriz 171
 Rosón-Burgo Beatriz 5, 69
 Rotger Amanda 289
 Rotger Regi A 93
 Röth Alexander 110
 Rouault-Pierre Kevin 69
 Rovira J 291
 Rovira M 98
 Rovira Montserrat 238
 Rovira Solé J 366
 Rovira Sole Jordina 137, 300
 Rovira Tarrats Montserrat 270
 Rozman M 325
 Rozman María 55, 76, 209
 Rubio A 3
 Rubio Batlles M 16
 Rubio E 114
 Rubio Lopes-García Lucía 193
 Rubio Sánchez Vicente 404
 Rubira Lavilla Esperanza 324
 Rueda Ciller Beatriz de 116
 Rufián L 44, 89
 Rufian Laura 85
 Ruiz Anaïs 144
 Ruiz Anna 37
 Ruiz Artacho Pedro 4
 Ruiz Cabello F 198
 Ruiz Cabello Francisco 123
 Ruiz Camps I 104, 249
 Ruiz Gutiérrez Mónica 184
 Ruiz Heredia Yanira 85
 Ruiz Llobet Ana 344
 Ruíz López Nuria 15
 Ruiz M Angeles 146
 Ruiz Marcos FM 16, 356
 Ruiz Medina A 152
 Ruíz Medina Analys 104
 Ruiz Mercado M 349
 Ruiz Nuño Concepción 399
 Ruiz Pilar 27
 Ruiz Rodríguez Juan Carlos 336
 Ruiz Ruiz Justo 4
 Ruiz Sogorb P 182
 Ruiz Tovar Matilde 105
 Ruiz Xivillé N 173
 Ruiz-Camps Isabel 100
 Ruiz-Heredia Y 9, 89
 Ruiz-Nuño Concepción 397
 Rule Simon 68
 Rull Bertran Pedro 200
 Saavedra Gerosa Silvana 254
 Saavedra Silvana 258
 Sabell S 114
 Saenz de Arzamendi Ane K. 122
 Sáez Adolfo Jesús 118, 216, 220
 Saéz Marín Adolfo 18
 Sáez Marín Adolfo Jesús 129, 226, 281, 283
 Sáez Perdomo María Nieves 131, 297
 Sáez Serrano Maria Isabel 105
 Saez Tomás 161
 Sagués Miguel 127

Sagüés Serrano M 125
 Sainz Pérez J 198
 Sainz Pérez Juan 9, 123
 Saiz Fernandez Luis Carlos 18, 159
 Saiz-Rodríguez M 56
 Salamanca Cuenca Araceli 404
 Salamero García Olga 210
 Salamero O 60
 Salamero Olga 51, 52, 58
 Salar A 381
 Salar Antonio 125, 245
 Salar Silvestre Antonio 85, 88, 91
 Salas Camacho G 198
 Salas Camacho Gemma 9, 123, 420
 Salas Hernández Francisco 51, 111, 269
 Salas María Queralt 295
 Salas MQ 112
 Sales García Xavier 199, 336
 Sales Xavier 198
 Salgado Rocío 61
 Salgado Rocio Nieves 134
 Salgado Sánchez Rocio 222
 Salgado Sánchez Rocio Nieves 43
 Salido E 77
 Salido Eduardo 37
 Salido Fierrez E 163
 Salido Galeote Marta 291
 Salido-Fierrez Eduardo 236
 Salinas Argente R 306
 Salinas Argente Ramon 107, 301
 Salinas Sanz José Antonio 194
 Salinero Manuela 113
 Salvador Elvira 161
 Salvatierra Calderón Gabriela 355, 366, 416
 Sampol Antonia 58, 187, 255
 Sampol Mayol Antonia 97, 194, 200, 220, 351
 San Martín Uriz Patxi 25, 80, 81
 San Miguel JF 28, 60
 San Miguel J 7
 San Miguel Jesús 1, 4, 8, 11, 12, 14, 136
 San Vicente Blanco Ricardo 201, 202
 San-Miguel Jesús 52
 Sánchez A 109, 174, 203, 224
 Sánchez Ana 215
 Sánchez Anton MP 230, 405
 Sánchez Argüello Diana 184
 Sánchez Blanco JJ 88
 Sánchez Blanco José Javier 87
 Sánchez Cayuela A 157
 Sanchez Coronado P. 357
 Sánchez Cuervo Marina 214, 221
 Sanchez De Puerta Maria Vahi 76
 Sánchez del Real Javier 75
 Sánchez Durán MA 157
 Sánchez Escamilla Miriam 116, 263
 Sánchez Farías Nuria 29
 Sánchez Fresneda María Norberta 353
 Sánchez Fuentes A 102
 Sánchez García Isidro 14
 Sánchez García J 50
 Sánchez García Jana 36, 336
 Sánchez García Joaquín 24, 51, 76, 231
 Sánchez Godoy Pedro 62, 332, 368, 419, 425
 Sánchez González Blanca 85
 Sánchez Guijo Fermín 255
 Sánchez Hernández Raquel 214, 221
 Sánchez Iglesias JM 154, 230, 306, 307, 405, 408
 Sánchez Jaén M 16, 356
 Sánchez Jaén María 382, 385, 388
 Sánchez Joaquín 167
 Sánchez Llorca P 390
 Sánchez Llorca Paula 285
 Sánchez Lozano D 252, 278, 400, 403
 Sánchez M 339
 Sánchez M^aPiva 121, 257
 Sánchez Matías S 143
 Sánchez Matías Sara 355
 Sánchez Montero Nerea 416
 Sanchez Muñoz C 300
 Sánchez Pérez María José 9, 12, 123
 Sánchez Pérez MJ 198
 Sánchez Pina JM 144, 146, 148, 257
 Sánchez Pina José María 196, 268, 328
 Sánchez Prieto I 356, 379, 424
 Sánchez Prieto Irene 186, 347
 Sánchez Quiñones B 329
 Sánchez Quiñones Beatriz 147
 Sánchez Quintana A 10
 Sánchez R 44, 89
 Sánchez Ramírez JM 306
 Sánchez Ramirez José Manuel 301
 Sánchez Raquel 226
 Sánchez Ricardo 135
 Sanchez Rodríguez Alba 342
 Sánchez Romero I 390
 Sánchez Romero Irene 149, 391, 398
 Sanchez Ron I. 357
 Sánchez Salinas A 264
 Sánchez Salinas Andrés 271, 279
 Sánchez Sánchez María José 324
 Sánchez Serrano Laura Milena 355
 Sánchez Sosa Santiago 29, 131, 241
 Sánchez Tornero Adrian 18
 Sánchez Vadillo I 101, 404
 Sánchez Vadillo Irene 348, 353
 Sánchez Villalobos M 138, 163, 264
 Sánchez Villalobos María 140, 141, 243, 271, 286, 365, 394, 396, 413
 Sánchez-Escamilla Miriam 120
 Sánchez-García Jana 234
 Sánchez-García Joaquín 54, 134
 Sanchez-Godoy Pedro 99
 Sánchez-González Blanca 87
 Sánchez-Guijo F 126
 Sanchez-Guijo Fermin 113, 127
 Sánchez-Guijo Martín Fermín 234, 235
 Sánchez-Ossorio Rivas Pedro 420
 Sánchez-Pina JM 149
 Sánchez-Real J 73
 Sánchez-Sánchez MJ 56
 Sánchez-Sosa Santiago 128
 Sánchez-Tornero Adrián 216, 220
 Sánchez-Tornero de la Cruz Adrián 102
 Sancho Cia JM 82, 91
 Sancho Cia Juan Manuel 19, 87, 91, 94, 265, 296, 300
 Sancho Garaizabal B 13
 Sancho Juan Manuel 261
 Sancho Juan-Manuel 93
 Sancho Val Luis Ignacio 232, 411
 Sándhez Villalobos María 279
 Sandoval Barreto Edna 354
 Sanjuán-Pla Alejandra 54, 69, 171, 217
 Santafé Encarnación 169
 Santamaría Enrique 121, 257
 Santamaría Ortiz MA 329
 Santana Armas Magdalena 382
 Santana Santana Guillermo 29, 241
 Santiago Balsera Marta 54
 Santiago M 77
 Santiago Marta 217, 235
 Santos Domínguez Ana Belen 151, 273, 276
 Santos Gómez Mireia 19
 Santos Mínguez S 172
 Santos Mínguez Sandra 67
 Santos Montero Ana Belen 150
 Santos Morales AB 153, 325
 Santos Rodríguez M 329
 Santos S 26
 Santos-Mínguez S 73
 Santos-Mínguez Sandra 72, 75
 Sanz Alonso Miguel Angel 54
 Sanz G 74
 Sanz Guillermo 5, 69, 120, 171, 217, 235
 Sanz M.A. 60
 Sanz MA 74
 Sanz Miguel Ángel 52, 69, 171, 217, 235
 Sanz Santillana Guillermo 21, 54

- Sanz-Villanueva L 293
 Sánchez Tornero A1, 96
 Sara Amandi 243
 Sarandeses Pilar 85
 Saraqueta Eizaguirre Cristina 309
 Sarasa Valdés 184
 Sarasqueta Eizaguirre Cristina 201, 202
 Sarasquete María Eugenia 84
 Sargas Claudia 5, 171, 235
 Sargas Simarro Claudia 24, 54, 217
 Sarmiento Palao H 162, 164
 Sarmiento Palao Hector 16
 Sarra Escarre J 173, 366
 Sarra Escarre Josép 137, 364
 Sarrà Josép 13, 367
 Sarvide Sarai 98
 Saumell Silvia 168
 Sayas Lloris M. José 362
 Sayas Lloris María José 193
 Sayas M José 87
 Sayas MJ 56
 Schoumans J 179
 Schoumans Jacqueline 61
 Sebastián Elena 119, 284
 Seco Seco C 192
 Segues Merino Nerea 309
 Segura Adrian 212
 Segura de la Torre Laura 247
 Segura de la Torre Laura 247, 320
 Segura Díaz Adrián 128, 131, 155, 187, 188, 241, 382
 Segurana A 325
 Segurana Anna 200
 Sekeres Mikkael A. 71
 Selleslag Dominik 71
 Sempere Amparo 5, 146
 Senent Leonor 5, 37, 217
 Senin Alicia 367
 Senín Magán Alicia 19
 Senín Magán María Alicia 296
 Seres Yasmina 144
 Serí Merino Cristina 354
 Seri-Merino C 56
 Serna A 109
 Serna Berna José Vicente 124
 Serna Muñoz María José 140, 141, 274
 Serna Pareja A 104, 249
 Serra Fé 219, 223
 Serra Ferrer Marta 35, 36, 41, 42, 234, 333, 336
 Serra Marta 198
 Serrano Gomez L 143, 192
 Serrano Gonzalo Irene 133, 350
 Serrano J 50, 60
 Serrano Jara C 138, 163, 264
 Serrano Jara Claudia 140, 141, 243, 279, 286, 365, 394, 396, 413
 Serrano Josefina 52, 54, 58
 Serrano López Josefina 24, 51, 117
 Serrano López Juana 43, 355
 Serrano Luis 127
 Serrano Maestro Alfons 362
 Serrano Martínez A 16, 356
 Serrano Martínez Ana 382, 385, 388
 Serrano Picazo L 215
 Serrano Picazo Luis 217, 218
 Serrano Sandra 49
 Serrano Sanz Maite 175, 242
 Serrano-Gonzalo Irene 133, 314
 Serrano-López Juana 134
 Setoain Perego X 93
 Setoain Perego Xavier 86
 Sevilla Julian 119
 Sevilla Julián 37, 284
 Sharman Jeff P. 68
 Shepherd Moreno J 376
 Sierra Gil J 213
 Sierra Gil Jordi 220
 Sierra Gil Jorge 33, 124, 210
 Sierra J 204
 Sierra Jordi 120
 Sierra Jorge 51, 258
 Sierra M 26
 Sierra Magdalena 75, 84
 Sierra, Jorge 254
 Silva Antunes AS 304
 Silva C 275
 Silva Carmona Mary 309
 Silvestre Cristobal Amelia Lucia 419
 Silvestre Cristóbal L.A. 232
 Simkovic Martin 205
 Simões Ana Teresa 205, 240
 Simoes Catia 52, 60
 Simón-Muñoz AM 73
 Sisinni L 80
 Sitges Marta 169
 Smits S 31
 Soares D 371
 Sobas Marta 131
 Socoró Yuste N 47
 Sol Nicolás Rodrigo 85
 Sol R 89
 Sola Aparicio Elena 355, 366, 416
 Sola Lapeña Carlos 105
 Solán Blanco Laura 222, 259
 Solán Laura 121, 257
 Solana J 73
 Solano Carlos 146
 Solé Francesc 167
 Solé Magdalena A 164, 165, 225, 374, 375, 377, 417
 Solé Rodríguez M 195, 279, 318, 367, 410
 Soler Campos JA 364
 Soler Campos Juan Alfonso 247, 320
 Soler Juan Alfons 138
 Sologuren Sánchez-Ferragut Ana María 354
 Solves Alcaina Pilar 21, 23, 135
 Solzonaro González Mercedes 320
 Somolinos De Marcos N 373
 Sopeña Corvinos María 172
 Sopeña Sánchez C 143
 Soriano Gutiérrez Laura 247
 Soriano Martínez María 284
 Sorigue Tomas Marc 176, 296
 Soto Bonet Nuria 334
 Soto de Ozaeta Carlos 134, 222
 Soto del Pecho Beatriz 172
 Soto J 204
 Steegmann J.L 125, 126
 Stephens Deborah M. 68
 Stern Anat 262
 Stoica Comelia 128
 Streetly Matthew J. 68
 Strunk, Mark 133
 Stuckey Ruth 29, 63, 128, 131, 239, 241
 Su Yiqi 262
 Suárez Cabrera Alexia 63, 212, 288, 310, 319, 412
 Suárez M 182
 Suárez María 238
 Suárez-González J 113, 293
 Suárez-González Julia 166
 Suárez-Lledó Grande María 270
 Subías Labazuy S 376
 Subirá D 153, 325
 Subirá Dolores 151, 273, 276
 Subira Pérez Dolores 150, 384
 Such E 74
 Such Esperanza 5, 167, 217, 235
 Such Taboada E 70
 Such Taboada Esperanza 54
 Suito Alcantara Milagros 334
 Sun Clare 68
 Sureda A 112
 Sureda Anna 1, 295, 367
 Sureda Baladi Anna 254
 Sureda Balari AM 173
 Surrallés Calonge Jordi 33, 124
 Susana Herráez 243
 Szer Jeff 110

- Tabares Cardona 157
 Tabares Carrasco Salvador 117
 Tabares E 109
 Tabares Salvador 54
 Taboada Alameda F. 248, 361, 389, 393, 422
 Talam Forcadell Carme 137, 364
 Talam Maria del Carme 367
 Tallón Pérez J.D. 344
 Tallón Ruiz Inmaculada 188, 231, 288, 330
 Tallón Ruíz MI 108
 Tamariz Amador Luis Esteban 400, 402
 Tamayo Lomas Luis1 419
 Tamayo Pilar 84
 Tamayo Ubeda N. 357
 Tamayo Velasco Álvaro 15, 229, 318, 383
 Tamayo Velasco Alvaro 307, 314, 342
 Tan Lisa 110
 Tang Yuexin 262
 Tapia Melendo Gustavo 94
 Tapia Torres María 128
 Tapia-Torres M 130
 Tarín F 162, 182
 Tarin Fabian 27, 146
 Tàssies D 325
 Tazon Barbara 25, 36, 69
 Tazón Vega Bárbara 32, 168
 Tazón-Vega Bárbara 132
 Teixidó Montserrat 144
 Tejada Chaves Christian 170, 178
 Tejero F 44
 Tenorio Feixas P 10
 Tenorio Núñez María 102
 Tenorio Núñez María Concepción 18
 Tenorio P 174, 224
 Tenorio Pablo 215
 Terol Casterá MJ 93
 Terol Maria José 210, 226
 Terol MJ 88
 Teruel Anabel 146
 Teruel Montoya R 240
 Teruel-Montoya Raul 378
 Tinoco Racero Ismael 227
 Tintoré Subirana M 249
 Tolosa Alejandra 193
 Torcal Baz M 370
 Toribio-Castelló S 73
 Tormo Díaz Mar 24
 Tormo Díaz M 70
 Tormo Díaz MM 213
 Tormo M 56, 60
 Tormo M 77
 Tormo Mar 236
 Tormo Mar 46, 51, 52, 58, 72, 75, 78, 207
 Torné Hernández L. 307
 Torralba Gómez de Suso Miguel 384
 Torralba Miguel 151, 273, 276
 Torredadell Montserrat 83
 Torrejón Martínez María José 183
 Torrent A 48
 Torrent Ana 207
 Torrent Anna 58, 261
 Torrent Catarineu Anna 19, 265, 407
 Torrent Español Montserrat 33
 Tormenta Español M 42
 Torres Carrete Juan Pío 308
 Torres Iglesias Gabriel 308
 Torres Jimenez W. 418
 Torres López A. 154, 306, 307, 408
 Torres Ochando Melissa 212, 272, 281, 310, 412
 Torres Tienza A 424
 Torres Tienza Ana 45, 358
 Torres Varona J 143, 192
 Torres Varona Juan 355
 Torres-Esquius Sara 132
 Torres-López Andrea 53
 Tovar Gomis Natalia 209
 Tovar Natalia 143
 Trejos Carvajal Diana Margarita 217, 218
 Trejos Carvajal DM 215
 Trigo F 385
 Triguero Ana 209
 Trillo Marín Andrés 415
 Trinchese F 313
 Triviño Ibáñez Eva M 90
 Trujillo Pérez MM 21
 Trujillo Santos Javier 4
 Tugues Albert 144
 Tuset E 77
 Tuset Esperanza 422
 Tzvetkov Nikolay 71
 Úbeda Sandra 409
 Uranga Aguirregomezorta Alasne 190, 201, 309
 Uranga Aguirregomezorta Alasne1, González González Carmen 202
 Urbano Ramos María Del Mar 391
 Urbano-Ispizua Alvaro 83, 249
 Urbina Prieto Raquel 355, 366, 416
 Uresandi Iruin Nerea 254
 Uriarte Elguezabal Jasone 243
 Uriarte I 13
 Uribe B Marisol 139, 177, 302
 Uribe B Marisol1 347
 Uribe Lucía 215
 Uribe Marisol, 65
 Uribe Morales L. 10, 174, 224
 Uroz-de la Iglesia Luna 63
 Urquía Plazaola Anunciación 122
 Urrechaga Igartua Eloisa 340
 Urrutia González Sara Yolanda1 419
 Urrutia Rodríguez S. 232
 Urrutia Rodríguez SY 192, 247
 Usuki Kensuke 110
 Vagace Valero JM 223
 Vahí Sánchez de Medina María 149
 Valcárcel D 109
 Valcárcel David 25, 69, 72, 78, 132, 235, 236
 Valcárcel Ferreiras D 12, 104, 108
 Valcárcel Luis V 12
 Valcárcel Luis Vitores 136
 Valdés Valiña Valentín 308
 Valdes-Mas Rafael 7
 Vale Ana 93
 Valencia Castillo S 424
 Valencia Castillo Sandra 358
 Valenciano Martínez S 356, 379, 424
 Valenciano Martínez Susana 100, 186, 347
 Valera Martínez Isabel 368
 Valeri A 9
 Valero Lorena 36
 Valero Nuñez M 174
 Valero Nuñez Marta 170, 178
 Valiente Martín Alberto 181
 Vall-llovera F 56
 Vall-Llovera Calmet F 213
 Vall-llovera Calmet Ferran 220
 Vall-Llovera Ferran 51, 58
 Vallansot Rolando Omar 137, 169, 364
 Vallejo Carlos 255, 256
 Vallejo Karla 245
 Vallejo Llamas J. Carlos 122, 254
 Vallejo Luna Karla 125
 Vallejo Miren 121, 257
 Vallejo Ruiz Miren 181
 Vallés Carboneras Ana 18, 102
 Vallet-Regí Marita 134
 Valverde Templado A 188, 370
 Van de Werken H 31
 Van IJcken W 31
 Vandenberg P 31
 Vara Pampliega M 70
 Vara Pampliega Miriam 78, 242
 Varela Gómez María del Rosario 308
 Varela Pérez Mercedes 324
 Vargas de Los Monteros Maria Teresa 37, 166
 Vargas Espinosa de los Monteros María Teresa 185

- Vargas Juan Antonio 342
 Vargas Manuel 75
 Vázquez C. 182
 Vaz Carlos 58
 Vázquez de las Heras Ivonne 291
 Vázquez de Lasheras Ivonne 125
 Vazquez Diaz Maria Sofia 111, 117, 231, 261
 Vázquez Fernandez I 136
 Vázquez Fernández Irene 237, 298
 Vázquez Fernando Javier 4
 Vázquez I 28
 Vazquez Iria 26
 Vazquez López Lourdes 113
 Vázquez Manrique Rafael 171
 Vázquez Paganini Juan 222, 328
 Vázquez Ramo A 153, 325
 Vázquez Ramo Alejandro 150, 151, 273, 276, 384
 Vazquez Rodriguez Marcela 157, 411
 Vega N 26
 Veiga Vaz Alvaro 187, 188, 319, 341
 Vela Dolors 169
 Vela MC, Merchan B 381
 Velado Rodriguez C 13
 Velarde López De Ayala P 195, 225, 318
 Velasco A 99
 Velasco Alberto 332
 Velasco Cueto P. 418
 Velasco M 9
 Velasco Pablo 36, 168
 Velasco Puyo Pablo 32
 Velasco Valdazo A 335
 Velasco Valdazo Alberto 355, 366, 416
 Velasco-Estevez M 48, 321
 Velasquez Escandon C 306
 Velázquez Kenedy Kyra 18, 102, 283
 Velez Patricia 127
 Velez Tienza P 292
 Ventoso Mora S 370
 Vera Guerrero E 144, 146, 148, 180, 218, 257, 294, 387, 395
 Vera Guerrero Elena 17, 196, 201, 268, 328
 Verdesoto S 112
 Verdú Bou M 91
 Verdugo Cabeza de Vaca M^a Victoria 365
 Verhamme Peter 4
 Vicario Moreno José Luis 105
 Vicent Castelló Ana 137, 210, 364
 Vicente Ana 5
 Vicente Blanco Ricardo 190
 Vicente Carmen 53
 Vicente García Vicente 333
 Vicente M^a del Carmen 419
 Vicente Olabarria I 13
 Vicente V 2, 60, 71, 102, 130, 211, 240
 Vicente Vicente 378
 Vicente-García Vicente 120
 Vicuña Andrés I 152
 Vidal Elena 65
 Vidal Borrego Marta 320
 Vidal Jordana A 249
 Vidal Mancediño MJ 292
 Vidal Manceñido M^a Jesús 87
 Vidal Manceñido María Jesús 67, 233, 316, 392
 Vidal Maria Jesús 84
 Vidan Estévez Julia 233, 392, 417
 Vidriales Maria-Belen 52
 Vidriales MB 56
 Vidriales Vicente Belén 45
 Vieira Joana 372
 Viejo Llorente A 108, 404
 Viejo Llorente Aurora 335
 Viguri M Cruz 87
 Viguria Alegría M.C. 307, 405
 Viguria M^a Cruz 121, 257
 Viguria María Cruz 81
 Viguria MC 88
 Viladés Palomar E 186
 Vilas Amaia 235
 Vilas Zornoza Amaia 25, 69
 Vilas-ZornozaSan Martin Patxi 69
 Vilaseca Creus Xavier 247, 320
 Vilches Martinez Marc 336
 Vilches Moreno Alba 222, 328
 Villa González B 335
 Villacampa Guillermo 72
 Villafuerte Gutiérrez P 356
 Villagrassa Tania 187
 Villalba Mata Irene 105
 Villalba Montaner M 186
 Villalobos Prego M^a Teresa 87
 Villalobos Prego MT 364
 Villalobos Sánchez María Lavinia 316
 Villalón Blanco Lucia 99
 Villamón Eva 46
 Villamon Ribate E 70
 Villamor Casas Neus 86, 94
 Villamor N 291
 Villamor Neus 64, 95
 Villanueva Forero Miguel Jesús 210
 Villarrubia Blanca 27
 Villarrubia Jesús 118
 Villarubia Espinosa Jesús 172
 Villarubia Jesús 208
 Villaubi Serra A. 357
 Villegas Ana 33, 37, 40, 41, 184
 Villegas Carolina 252, 278
 Villegas Da Ros C 400
 Villegas Da Ros CI 403
 Villegas Martínez A.M 186
 Villegas Martínez Ana 33
 Villena Permanyer C 173
 Vilorio Marqués Laura 78, 208
 Vinuesa Hernando José Manuel 246
 Viudez Ferreira Agueda 160
 Vives Polo S 213
 Vives Polo Susana 19, 58, 210, 220, 265, 407
 Vives S 56, 60
 Vives Susana 51, 52, 261

 Wach Malgorzata 205
 Wang Denise 205
 Wang Michael 68
 Waser N 313
 Watts Justin 71
 Weinberg Ido 4
 Weitz Ilene 110
 Winsnes Espen Arnesen 150, 386, 408

 Xandri Marisol 169
 Xavier P 275
 Xicoy Blanca 72, 78, 169, 261
 Xicoy Cirici B 70
 Xicoy Cirici Blanca 19, 265

 Yáñez L 339
 Yáñez Lucrecia 120
 Yáñez San Segundo Lucrecia 100, 116, 260, 263, 269
 Yébenes Ramírez M 50
 Yébenes Ramírez Manuel 54
 Yeguas Bermejo Ana 45
 Yélamos José 66
 Yépez Espinales V 370
 Yus Cebrían Flor 22, 232
 Yuste José-Ramón 98
 Yuste Platero M 335

 Zabalegui Goicoechea María Ascensión 340
 Zabaleta Aintzane 60, 98
 Zabalza Amaya 121, 257
 Zabalza San Martín A 306, 408
 Zafra Torres Denis 17
 Zagrean D 276, 404
 Zalba Marcos S 108, 154
 Zalba Marcos Saioa 105, 160, 340, 375
 Zamanillo Herrero I 387, 400, 403
 Zamanillo Herreros I 144, 146, 180, 218, 387, 395, 400, 403
 Zamanillo Herreros Irene 17, 196, 201, 252, 268, 278, 328

Zambrano Márquez Walter Javier 95, 208, 396, 406, 409
Zamora Lurdes 51, 169, 207
Zamora Plana L 176
Zamora Plana Lurdes 176, 220
Zamorano José Luis 228
Zanabili Al-Sibai Joud 406
Zapata Bautista R 195, 279
Zato Hernández E 424
Zato Hernández Esther 358
Zato Hernández Esther 91
Zavras Phaedon D. 262
Zeberio Etxetxipia I 82, 88

Zeberio Etxetxipia Izaskun 309
Zeberio Izaskun 93
Zeidner Joshua 71
Zhang X 48
Zomas A 313
Zubicaray Josune 119, 284
Zudaire Maite 121
Zudaire Ripa MT 306, 405
Zudaire Teresa 257
Zumalde Murua Amaia 190, 309
Zúñiga Ángel 235